



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №52



Российский университет
дружбы народов

ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ:

ЧТО ДЕЛАТЬ?

А.Ю. Буланов

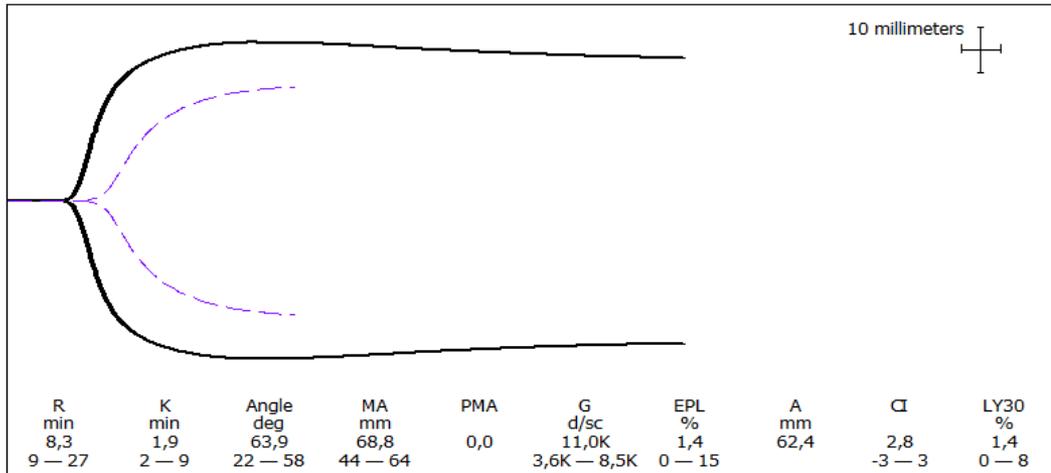
г. Москва

- Гиперкоагуляция как лабораторный феномен
- Гиперкоагуляционный синдром
- Тромбофилии
- Тромбозы и тромбоэмболии

Лабораторная гиперкоагуляция

- АЧТВ
- ПВ (протромбин по Квику, МНО)
- ТВ
- Фибриноген
- Фактор VIII, фактор Виллебранда

- Тромбоциты



АЧТВ — 73 сек

Протромбин по Квику —
75%

ТВ — 15 сек

ФГ — 2,4 г/л

Лабораторная гиперкоагуляция

- АЧТВ
- ПВ (протромбин по Квику, МНО)
- ТВ
- Фибриноген
- Фактор VIII, фактор Виллебранда
- Тромбоциты

Д-димер и откуда он берется

«ПРОШИТЫЙ ФИБРИН»

+

АКТИВНЫЙ ФИБРИНОЛИЗ

Что ждать?

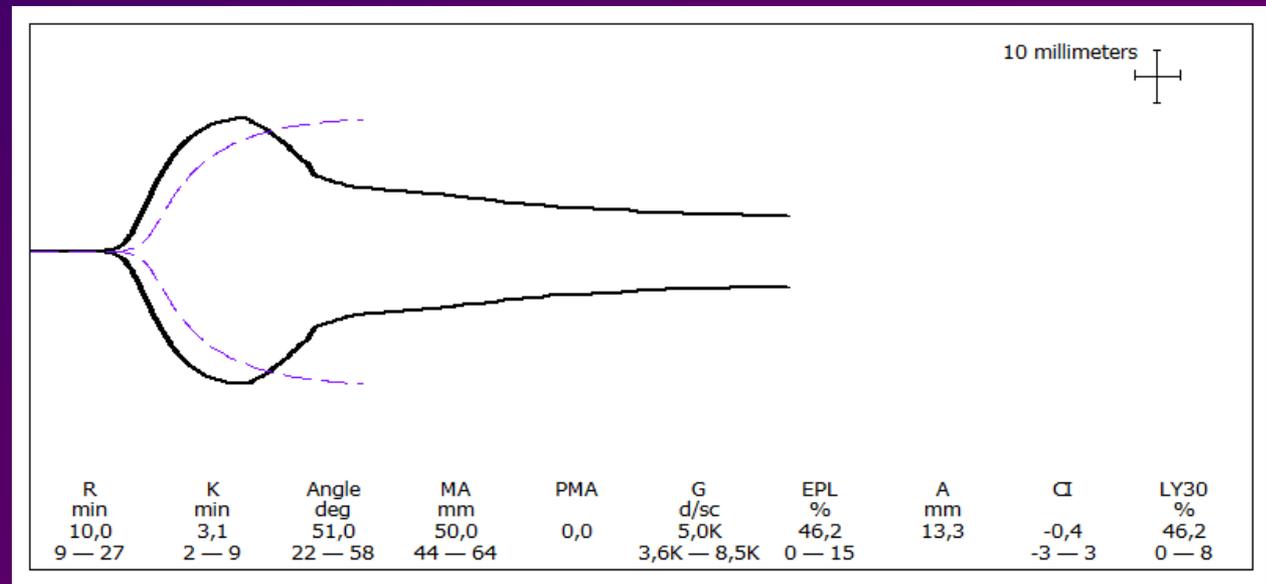
- Д-димер 1990 нг/мл

Что ждать?

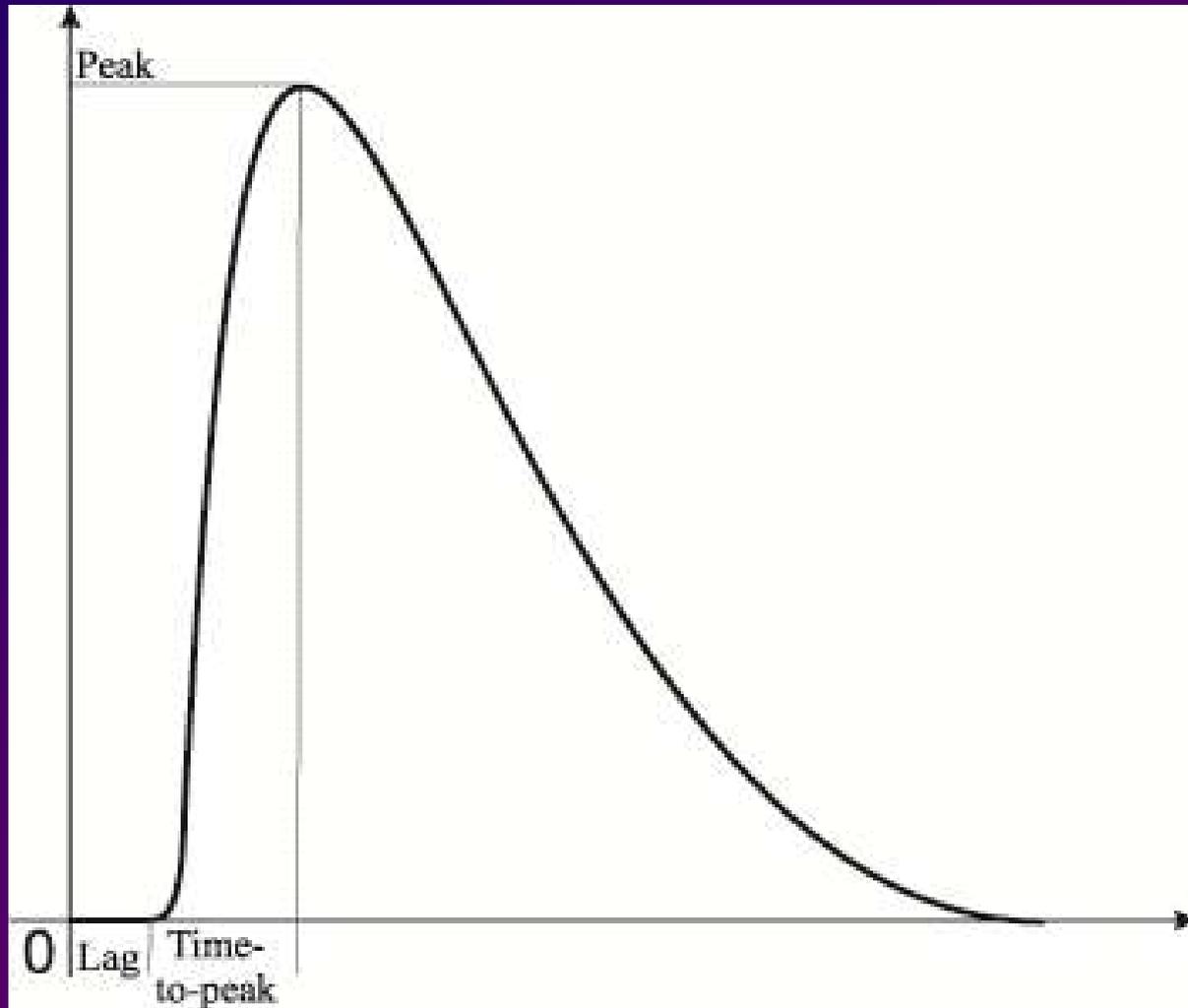
- Д-димер 1990 нг/мл
- Фибриноген 3,2 – 2,1 – 1,7 г/л

Что ждать?

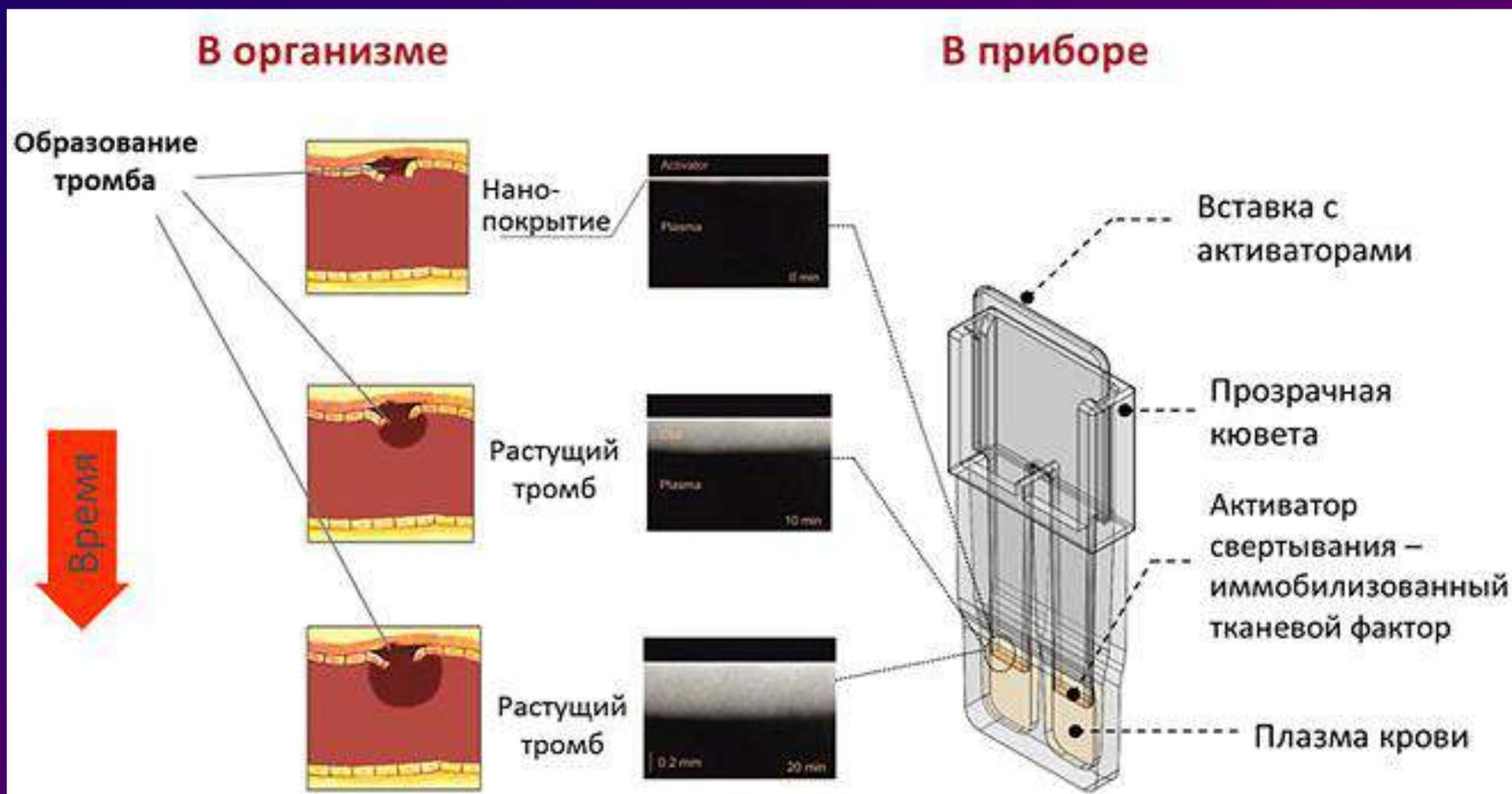
- Д-димер 1990 нг/мл
- Фибриноген 3,2 – 2,1 – 1,7 г/л



Тест генерации тромбина



Динамика объемного роста сгуска



Тромбофилии

- Наследственные и приобретенные нарушения в системе гемостаза, сопровождающиеся повышенной склонностью к раннему появлению и рецидивированию тромбозов

З.С. Баркаган, 1996

Тромбофилии

I Гемореологические (*полицитемия, гемолиз*)

II Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (*тромбоцитозы, вязкие тромбоциты, ГИТ*)

III Дефицит или аномалии физиологических антикоагулянтов

IV Гиперпродукция или аномалии факторов свертывания (*I, II, V, VIII*)

Тромбофилии (продолжение)

V Нарушения фибринолиза

VI Метаболические формы (*диабет, гипергомоцистеинемия*)

VII Аутоимунные формы (*АФС*)

VIII Паранеопластические

IX Ятрогенные (*венозные катетеры, кава-фильтры, лекарственные*)

X Комбинированные формы

Наследственные тромбофилии: что искать?

- Аномалии гена фибриногена
- Аномалии гена протромбина
- Мутация Лейдена
- Аномалии фолатного цикла (?)
- Дефицит антитромбина
- Дефицит протеинов C и S

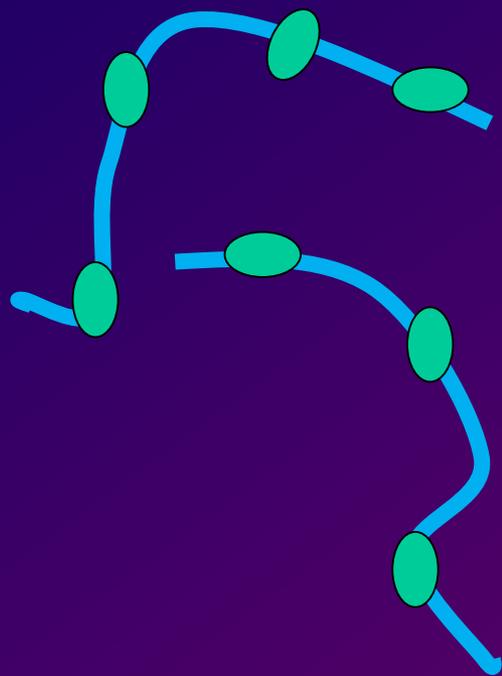
Гиперкоагуляция: что делать?

- Профилактировать
- Лечить

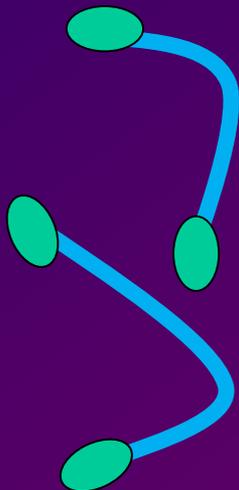
Антикоагулянты

- Прямые антикоагулянты
 - Гепарины
 - Прямые ингибиторы IIa и Xa факторов свертывания
- Непрямые антикоагулянты
 - Антагонисты витамина К

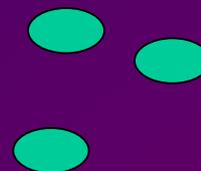
Схема строения гепаринов



НФГ

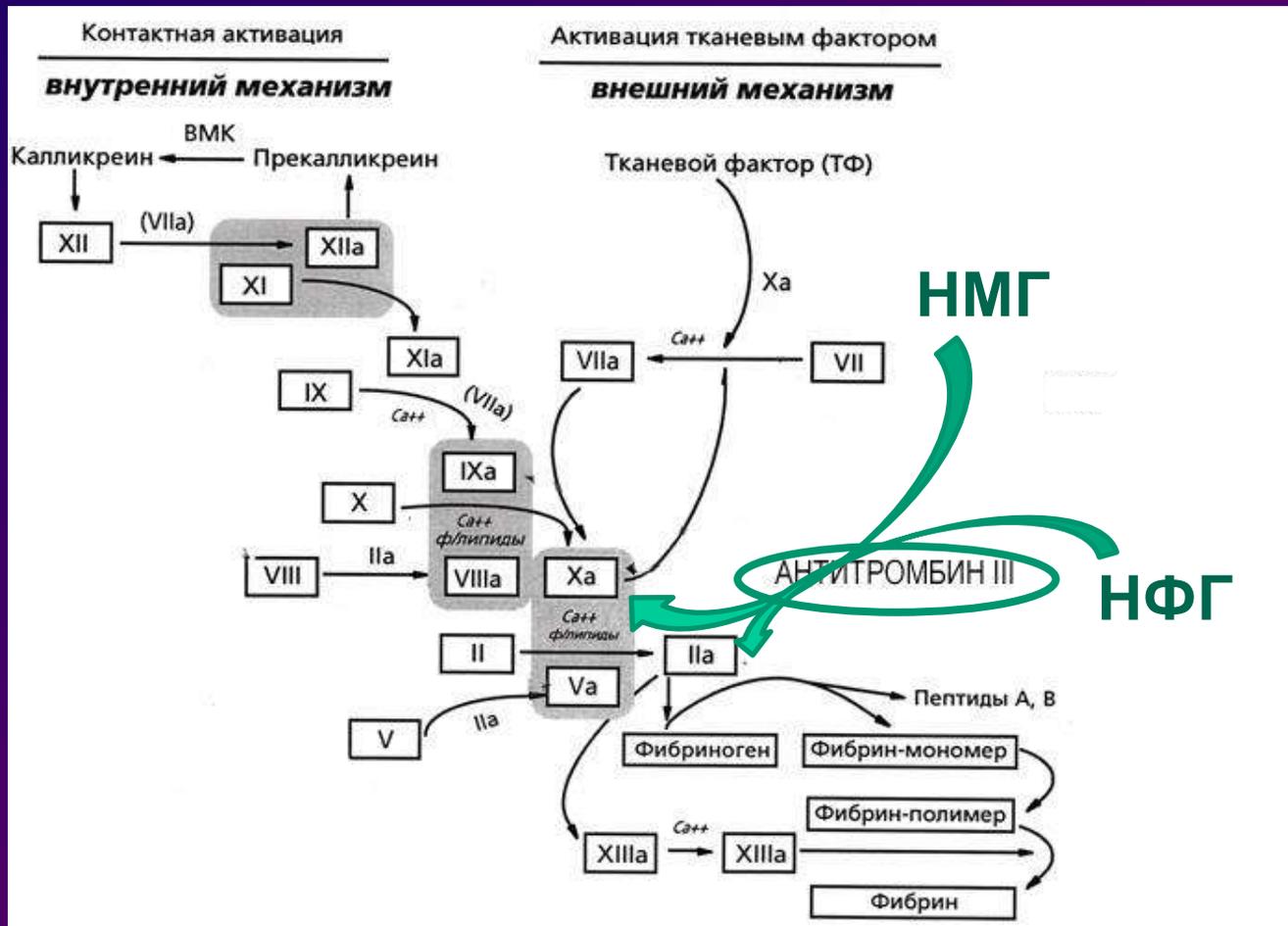


НМГ

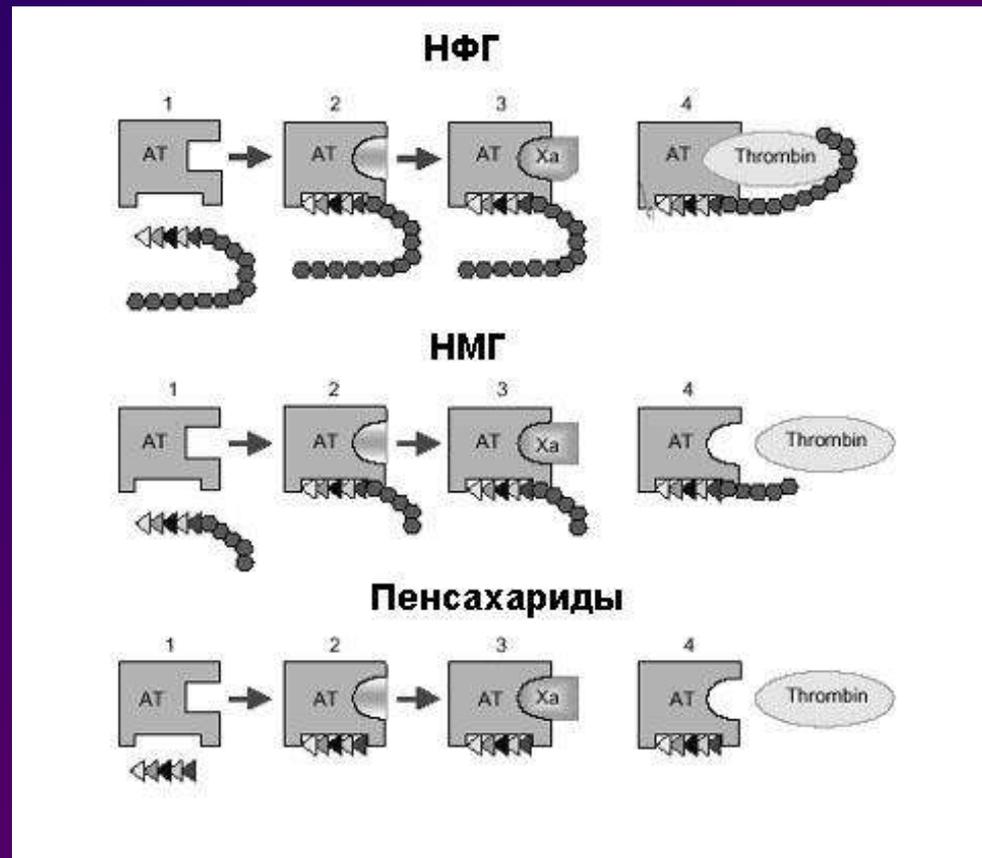


Пентасахариды

Действие гепаринов



Механизм действия гепаринов



Сравнительная характеристика НМГ

НМГ	Средняя ММ (дальтон)	Соотношение анти-Ха:анти-Па	Время полужизни (часы)
Бемипарин	3600	8,0	5,2-5,4
Дальтепарин	6000	1,9-3,2	2,3-2,8
Эноксапарин	4500	3,3-5,3	4,0-4,4
Нардопарин	4300	2,5-4,0	3,7

Гепаринорезистентность

- Отсутствие увеличения АЧТВ до терапевтических значений при дозе гепарина более 35 тыс. МЕ/сут
- Активированное время свертывания менее 480 с при введении гепарина в дозе более ≥ 500 МЕ/кг при экстракорпоральном кровообращении¹
- Усиление тромбообразования на фоне терапии гепарином

Отсутствие ожидаемого эффекта от введения гепарина

¹Staples MH, et al. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1211–6.

²Anderson M. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88 (4): 467-469.

³Hirsh J et al. 2004;126:188S-203S

Гепаринорезистентности: эпидемиология

- Сердечно-сосудистая хирургия 4-22%
B.D. Spiess et al., 2008, S. Gavin et al., 2010
- Терапевтическая кардиология
M. Kanbak, 2011
- Экстракорпоральные методы
- Гематологическая хирургия 0,9%
А.Ю. Буланов, 2013

Гепаринорезистентность

- Отсутствие увеличения АЧТВ до терапевтических значений при дозе гепарина более 35 тыс. МЕ/сут
- Активированное время свертывания менее 480 с при введении гепарина в дозе более ≥ 500 МЕ/кг при экстракорпоральном кровообращении¹
- Усиление тромбообразования на фоне терапии гепарином

Причины гепаринорезистентности:^{2,3}

- Дефицит антитромбина III
- Увеличение клиренса гепарина
- Увеличение количества гепарин-связывающих белков
- Увеличение уровня фактора VIII
- Увеличение уровня фибриногена

¹Staples MH, et al. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1211– 6.

²Anderson M. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88 (4): 467-469.

³Hirsh J et al. 2004;126:188S-203S

Причины дефицита антитромбина III

- Врожденный дефицит^{1,2}
- Приобретенный дефицит^{3,4}
 - **снижение синтеза:** синдром недостаточности питания, заболевания печени, неонатальный период
 - **увеличение потребления:** ДВС-синдром, веноокклюзионная болезнь при ТКМ, оперативное вмешательство, преэклампсия
 - **повышенная потеря:** экстракорпоральные методы лечения, нефротический синдром, массивная кровопотеря и др.
 - **связанный с применением лекарственных препаратов:** оральные эстрогены, L-аспарагиназа, гепарин

¹Wells PS et al. *Am J Hematol.* 1994 Apr;45(4):321-4.

²Tait RC et al. *Br J Haematol.* 1994 May;87(1):106-12

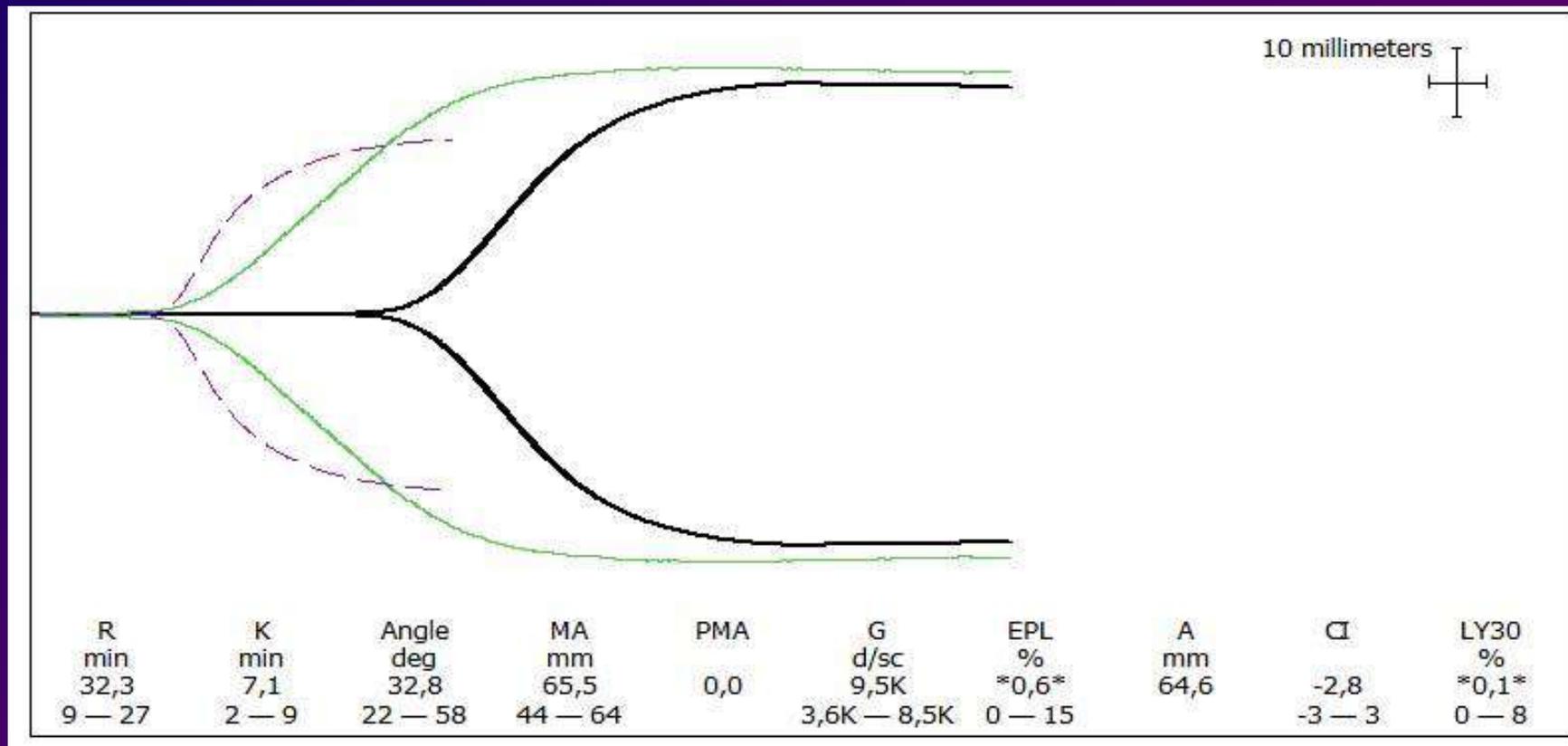
³Kottke-Marchant K. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1326-1336

⁴Buller H R et al. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 3B):44S-48S

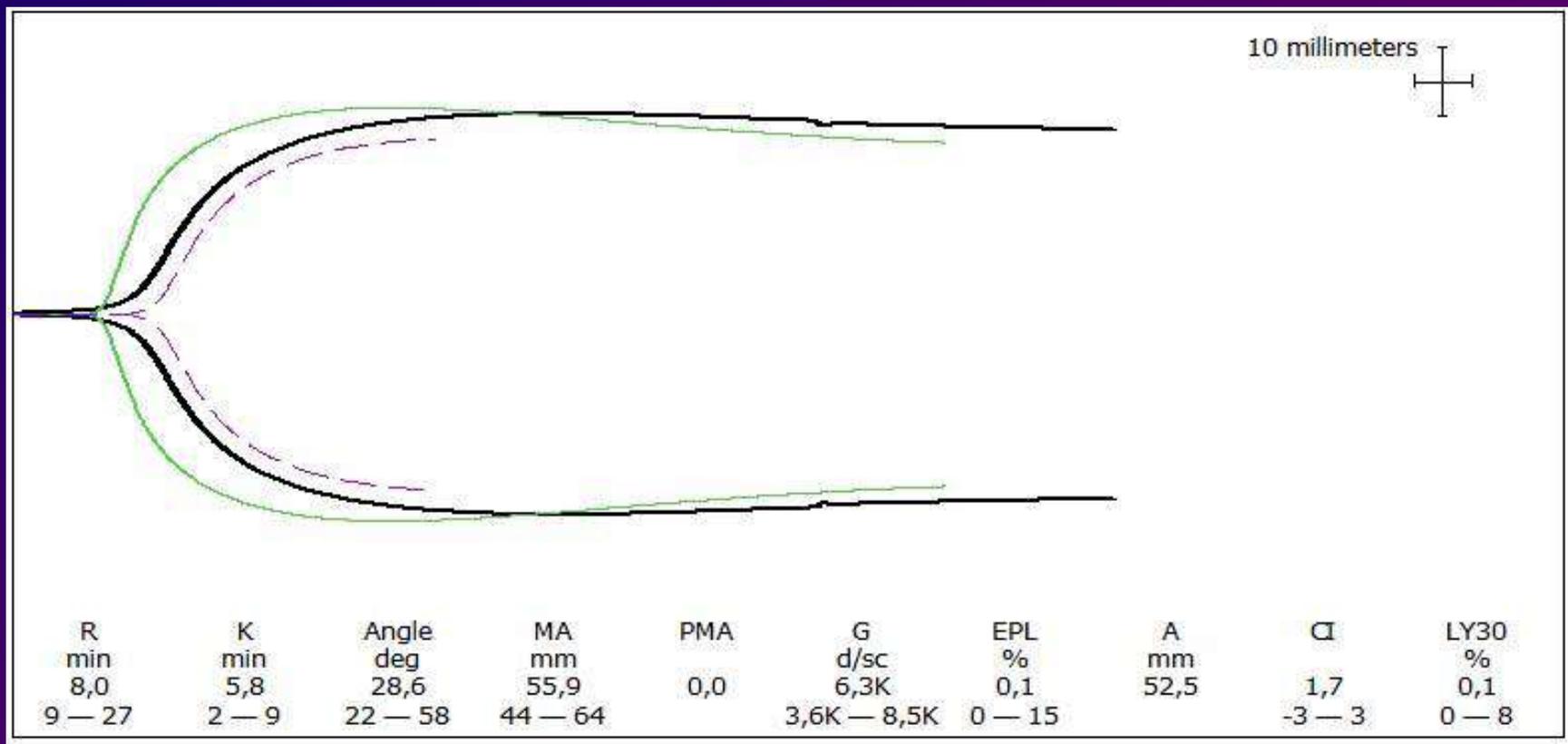
Клинический пример

- Пациентка А.
- Наследственный микросфероцитоз
- Мать и сестра умерли от ТЭЛА после спленэктомии
- Расширенное исследование гемостаза не выявило тромбофилических изменений

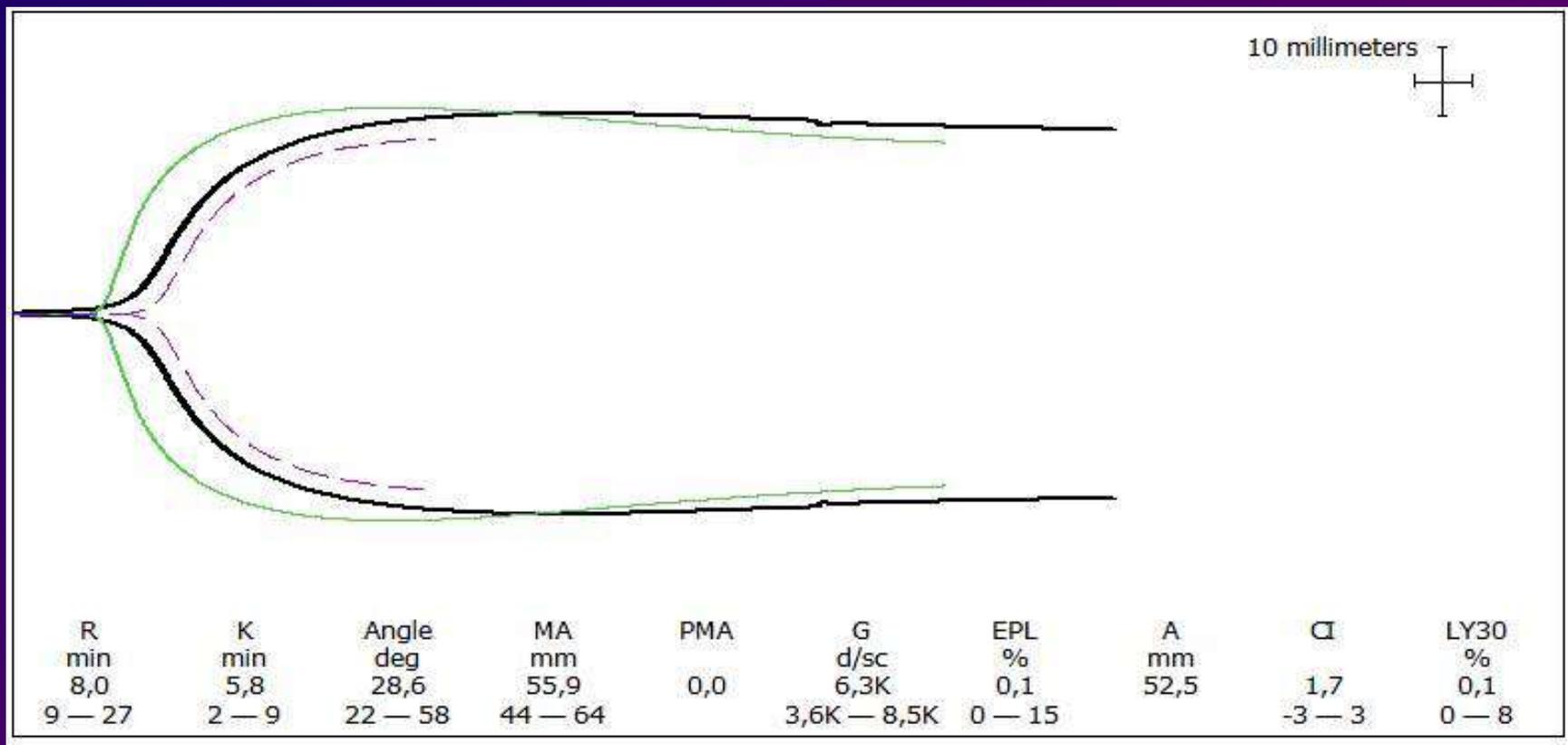
ТЭГ пациентки А., 1-е сутки п/о



ТЭГ пациентки А., 2-е сутки п/о

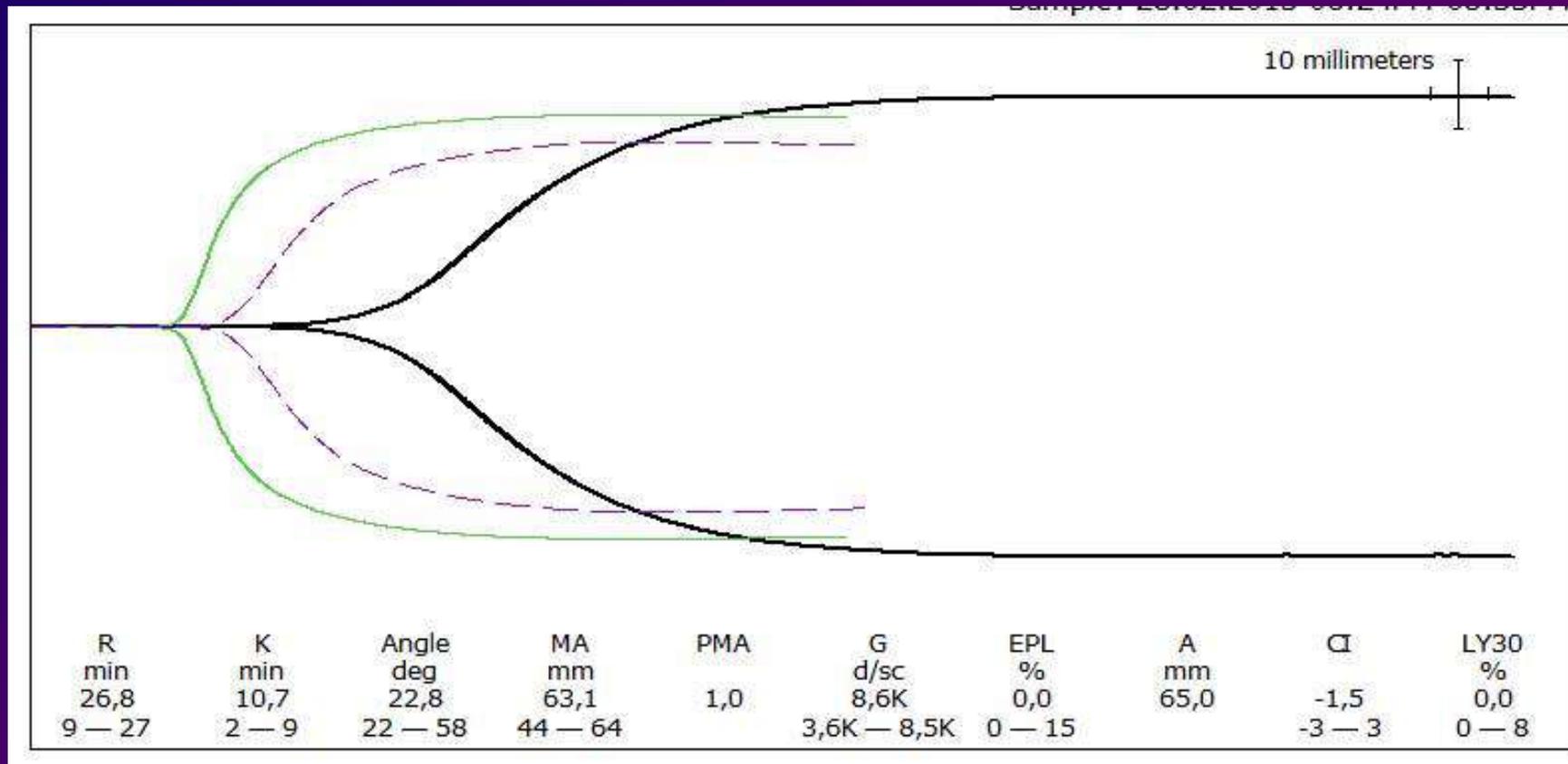


ТЭГ пациентки А., 2-е сутки п/о



Антитромбин III – снижение с 95 до 52%

ТЭГ пациентки А. после введения АТ



Антитромбин III – 83%

Навечно вместе...

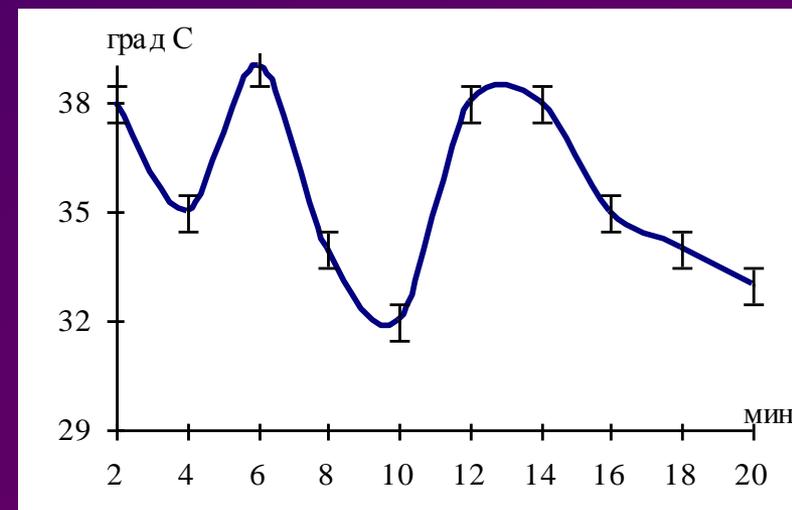
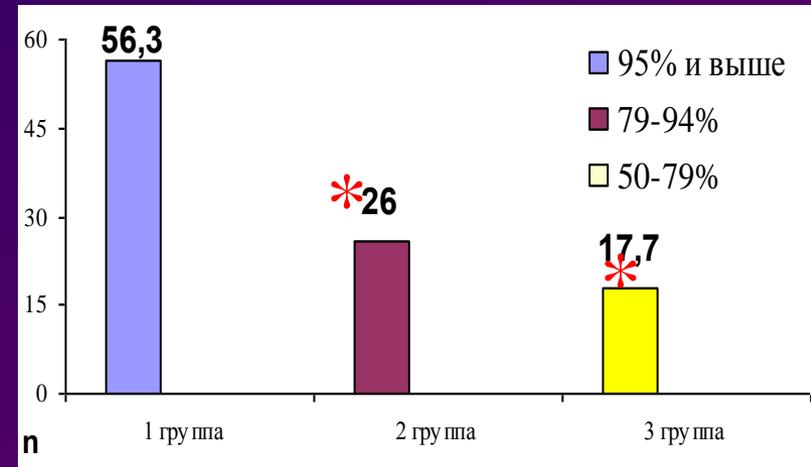


Источники антитромбина в клинике



СЗП как источник антитромбина III

- 18,6 % активных доноров плазмы выявлено исходное снижение активности АТ III ($67,5 \pm 4,8\%$), что ставило под сомнение эффективность ее использования, у остальных доноров активность АТ III была достаточной ($135,5 \pm 2,1\%$ (95% ДИ 89-43))
- после размораживания плазмы на водяной бане активность АТ III снизилась до $101,7 \pm 6,2\%$
- При ранжировании приготовленной к переливанию СЗП отмечено снижение активности АТ III:
значительное (до 50-79%) - в 17,7%
пограничное (до 79-94%) - в 26,0%



Is there evidence that fresh frozen plasma is superior to antithrombin administration to treat heparin resistance in cardiac surgery?

Gwyn W. Beattie* and Robert R. Jeffrey

Department of Cardiothoracic Surgery, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK

* Corresponding author. Department of Cardiothoracic Surgery, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen AB25 2ZN, UK. Tel: +44-1224552295; e-mail: gwynbeattie@doctors.org.uk (G. Beattie).

Received 22 March 2013; received in revised form 11 June 2013; accepted 8 July 2013

Abstract

A best evidence topic in cardiac surgery was written according to a structured protocol. The question addressed was, 'in [patients with heparin resistance] is [treatment with FFP] superior [to antithrombin administration] in [achieving adequate anticoagulation to facilitate safe cardiopulmonary bypass]?' More than 29 papers were found using the reported search, of which six represented the best evidence to answer the clinical question. The authors, journal, date and country of publication, patient group studied, study type, relevant outcomes and results of these papers are tabulated. Antithrombin (AT) binds to heparin and increases the rate at which it binds to thrombin. The levels of antithrombin in the blood are an important aspect of the heparin dose–response curve. When the activated clotting time (ACT) fails to reach a target >480, this is commonly defined as heparin resistance (HR). Heparin resistance is usually treated with a combination of supplementary heparin, fresh frozen plasma (FFP) or antithrombin III concentrate. There is a paucity of evidence on the treatment of heparin resistance with FFP, with only five studies identified, including one retrospective study, one *in vitro* trial and three case reports. AT has been studied more extensively with multiple studies, including a crossover trial comparing AT to supplemental heparin and a multicentre, randomized, double blind, placebo-controlled trial. Antithrombin (AT) concentrate is a safe and efficient treatment for heparin resistance to elevate the activated clotting time (ACT). It avoids the risk of transfusion-related acute lung injury (TRALI), volume overload, intraoperative time delay and viral or vCJD transmission. Antithrombin concentrates are more expensive than fresh frozen plasma and may put patients at risk of heparin rebound in the early postoperative period. Patients treated with AT have a lower risk of further FFP transfusions during their stay in hospital. We conclude that the treatment of HR with FFP may not restore the ACT to therapeutic levels with adequate heparinization, but AT is efficient with benefits including lower volume administration, less risk of TRALI and lower risk of transfusion-related infections.

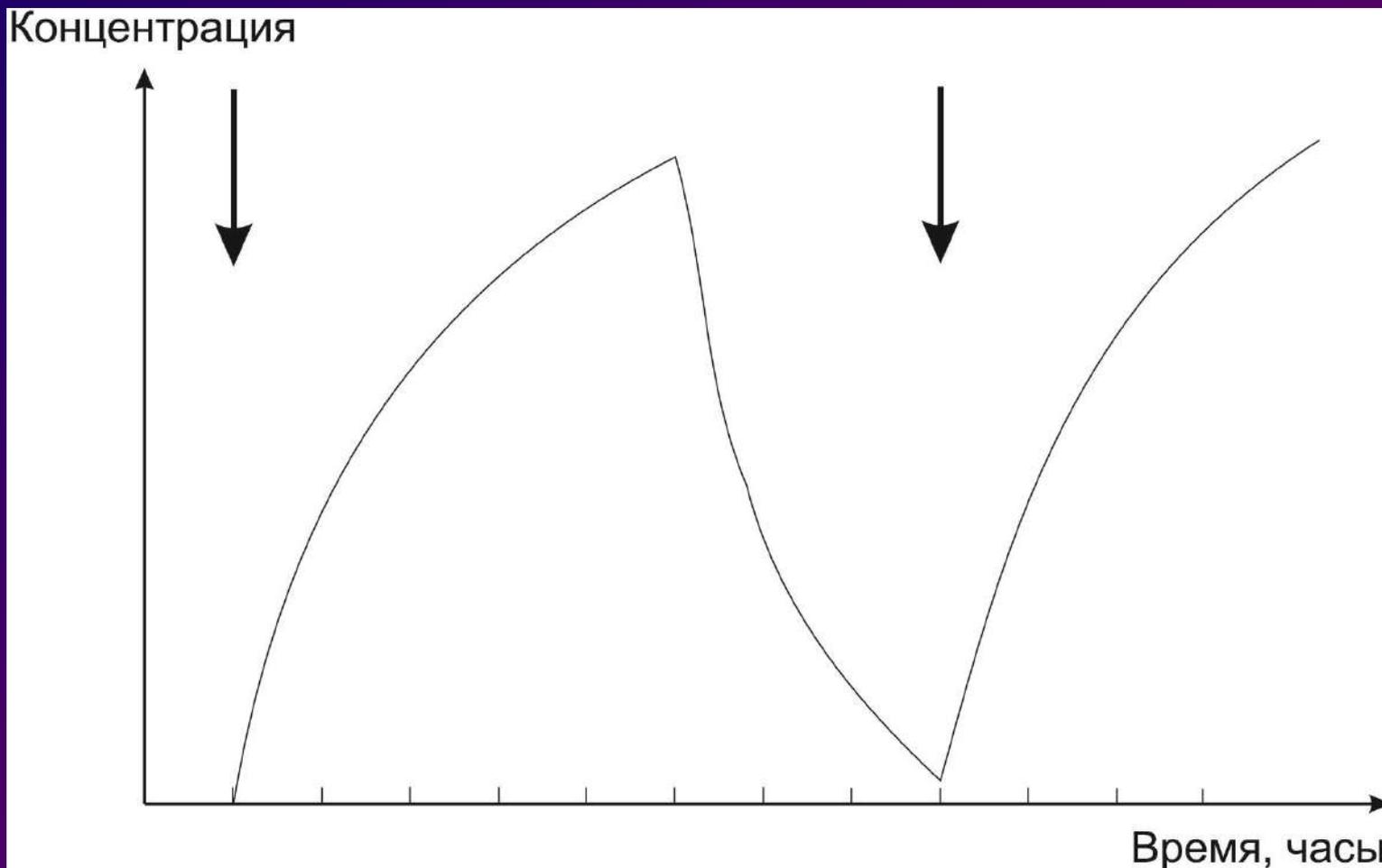
Гепарининфуцированная тромбоцитопения

	I тип	II тип
Появление	На 3-5 сутки	На 7-10 сутки
Генез	Неиммунный (спонтанная агрегация)	Иммунный
Снижение тромбоцитов	< 50% от исходного	> 50% от исходного
Диагностика	Динамика числа тромбоцитов	Антитела к комплексу гепарин-IV фактор
Гемостазиологический статус	Без изменений	Тяжелая гиперкоагуляция
Прогноз	Спонтанное разрешение	Нарастание проявлений
Отмена гепарина	Не требуется	Обязательна

Антикоагулянты при ГИТ II

- Фонпаринукс
- Бивалирудин
- Прямые пероральные ингибиторы
- Сулодексид

Фармакокинетика НФГ при ПОДКОЖНОМ ведении



Гепарины: показания к применению

- НФГ

Антикоагулянтная терапия и профилактика в острой ситуациях

- НМГ

Стандартная антикоагулянтная терапия и профилактика

- Фондапаринукс

ГИТ II, ?

Гепарины: реверсия эффекта

- НФГ

Протамина сульфат

- НМГ

Протамина сульфат (40% активности)

VIIa

- Фондапаринукс

VIIa

Стандартная тромбопрофилактика с использованием НМГ

- Кровотечения – 3,2% (до 12,2%)

G. Costantino et al., 2012

- Тромбозы – 4,1% до (7%)

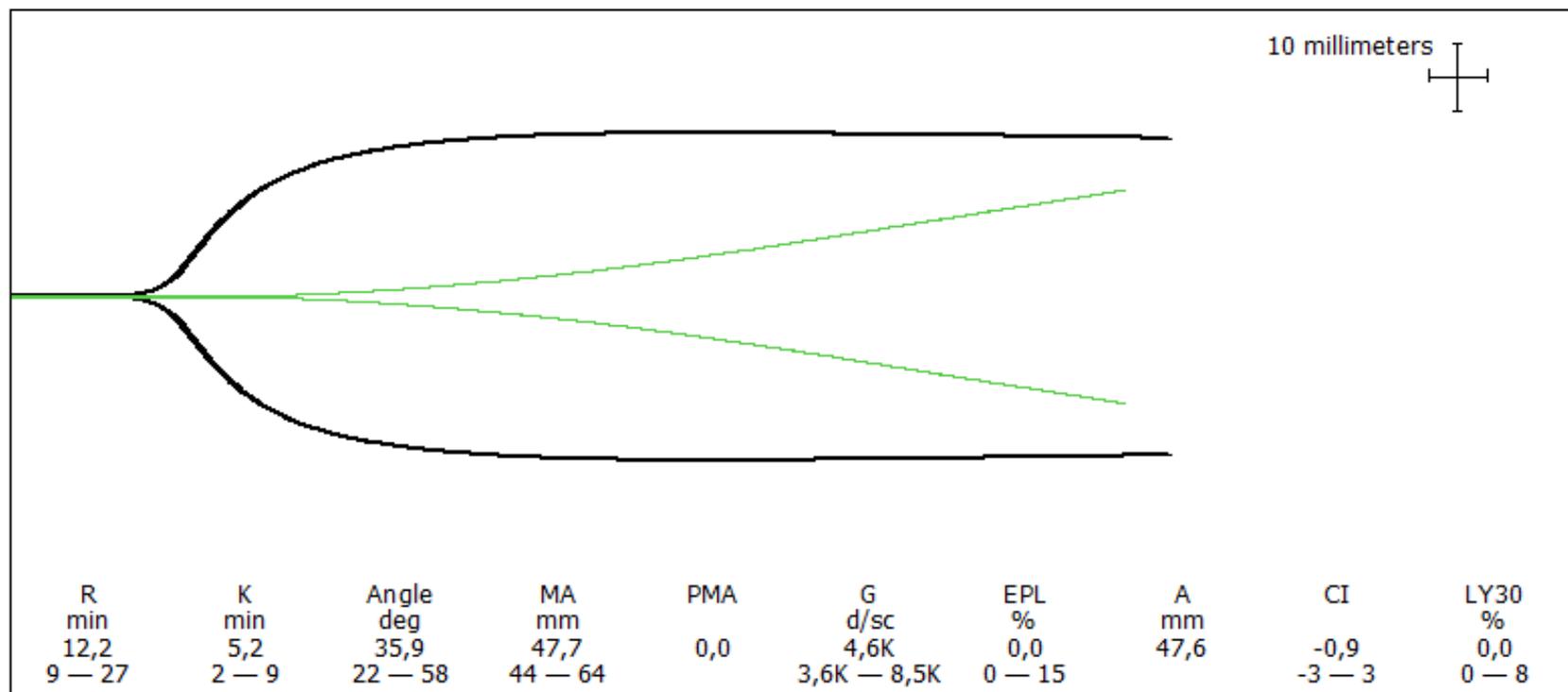
H. Li et al., 2013

Контроль эффекта гепарина

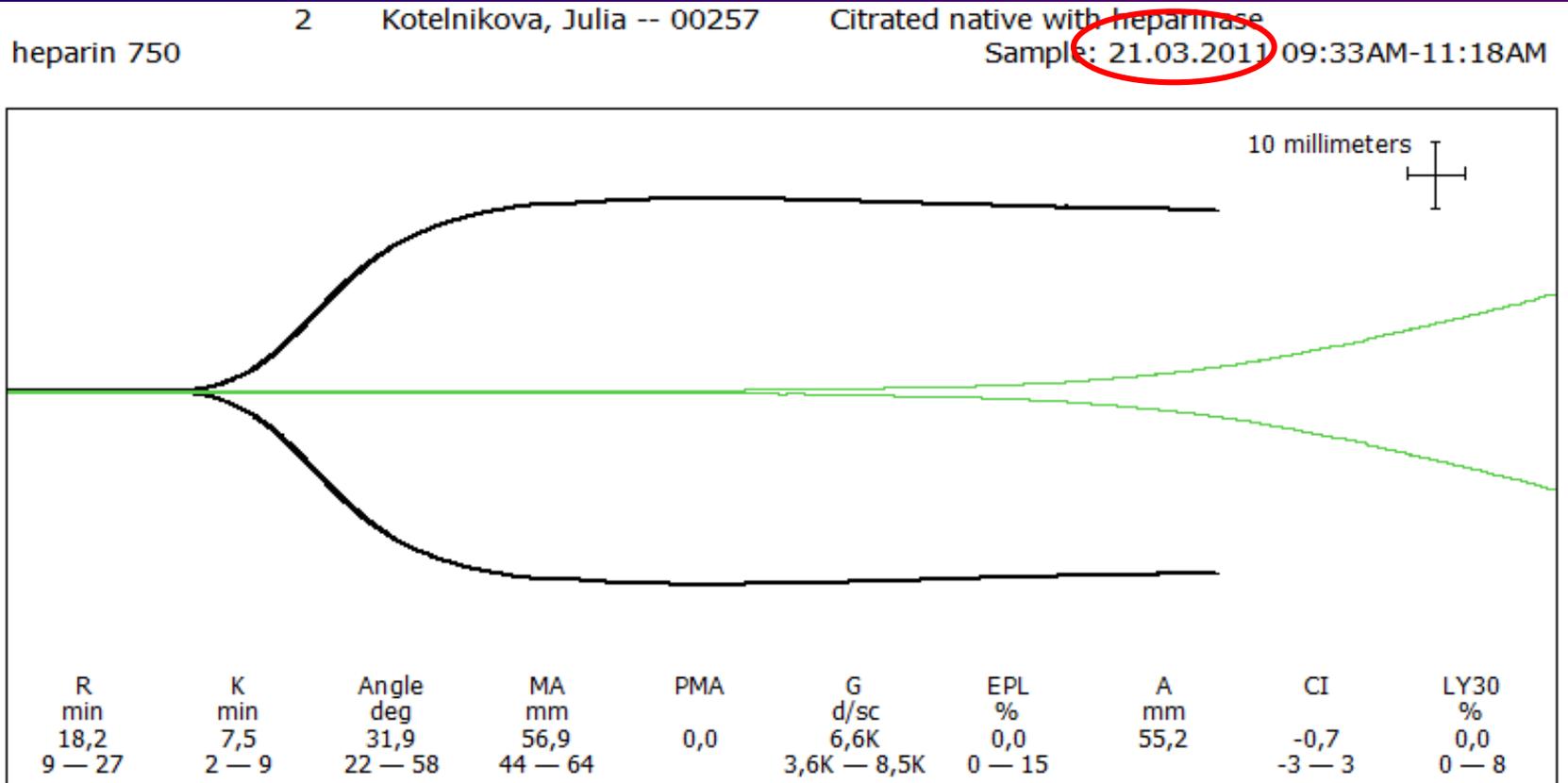
Тип гепарина	Специфические методы	Неспецифические методы
НФГ	АЧТВ, АСТ	ТЭГ, тромбодинамика
НМГ	анти-Ха-активность	
Пентасахариды	анти-Ха-активность	

Динамика эффекта гепаринов: НФГ

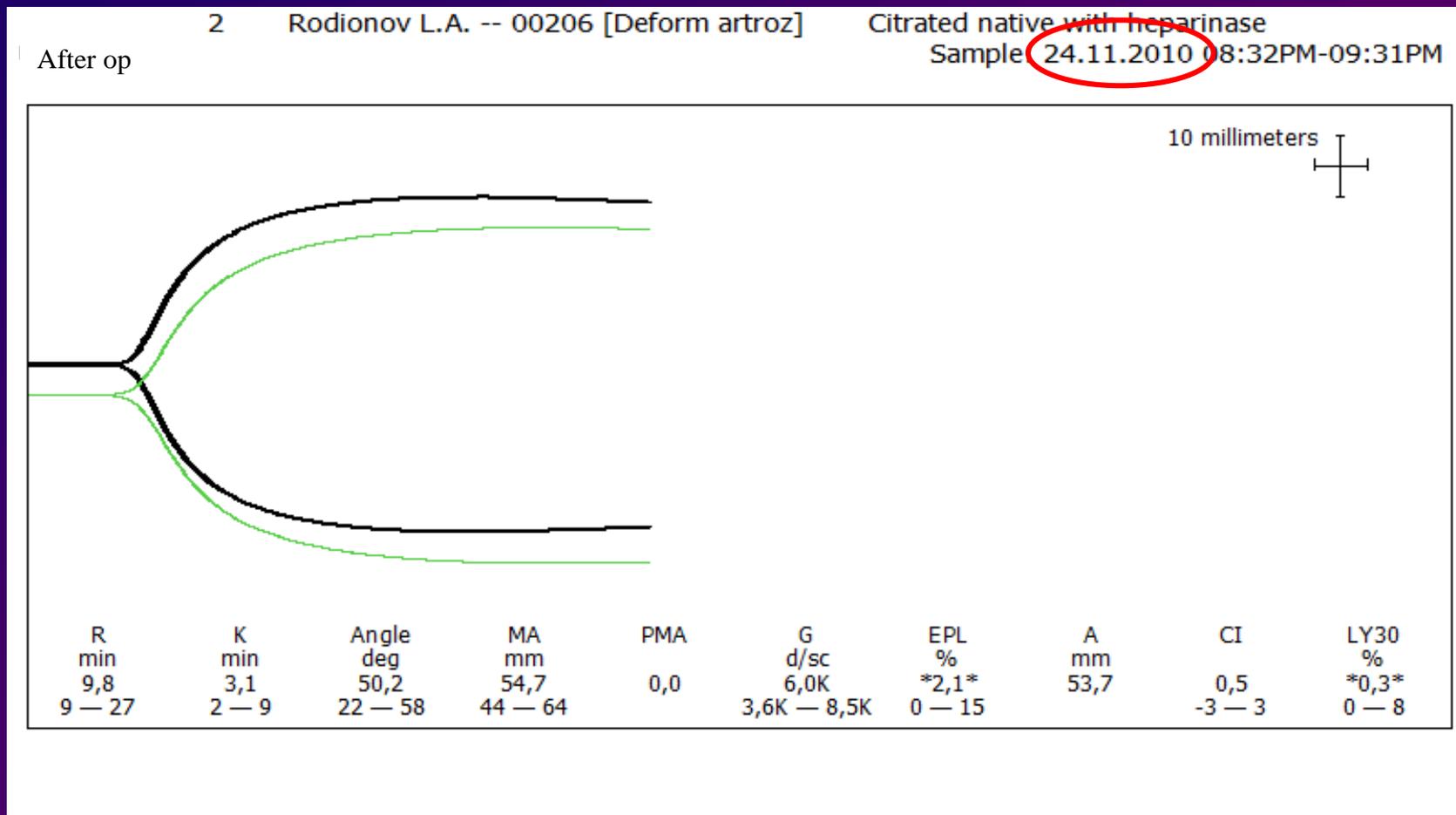
2 Kotelnikova, Julia -- 00257 Citrated native with heparinase
after heparin 750 Sample: 18.03.2011 10:37AM-12:16PM



Динамика эффекта гепаринов: НФГ



Динамика эффекта гепаринов: НМГ

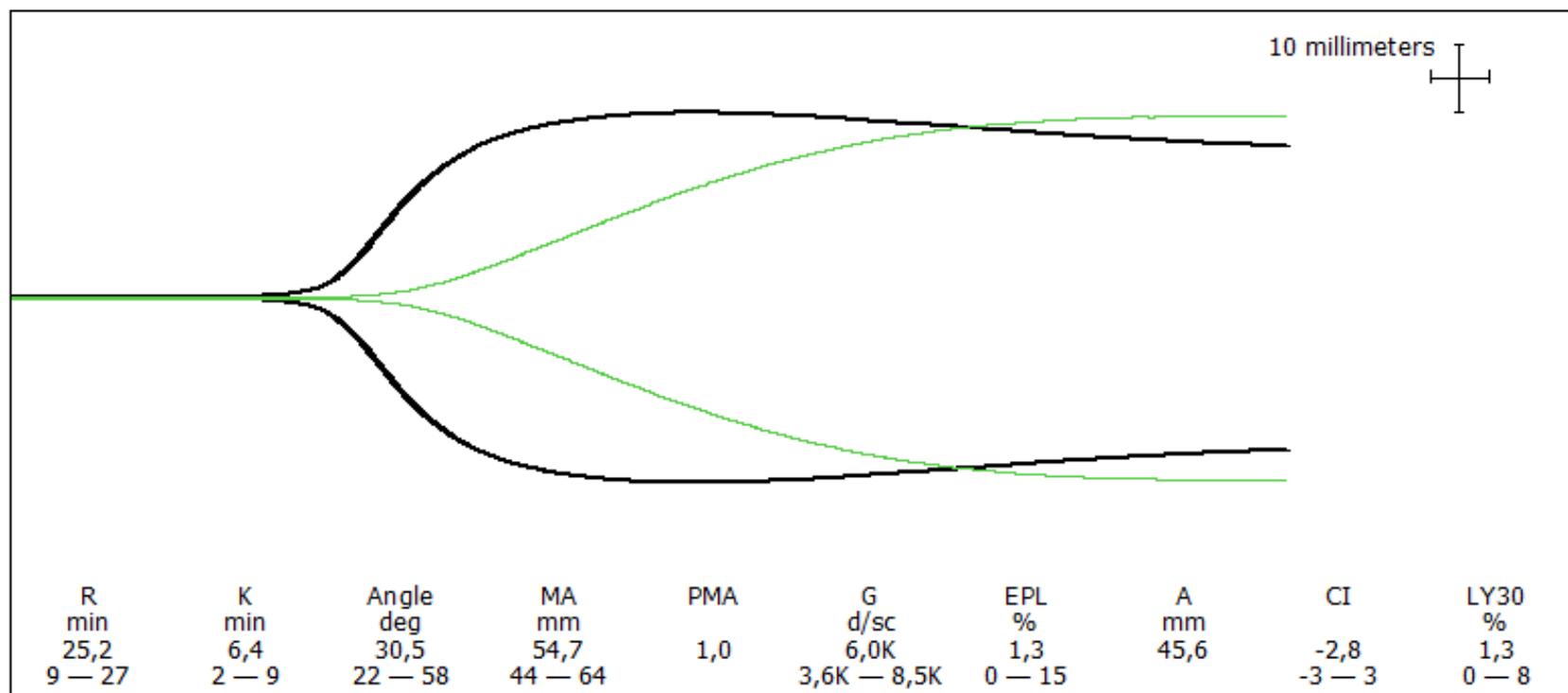


Динамика эффекта гепаринов: НМГ

2 Rodionov L.A. -- 00206 [Deform artroz]

Citrated native with heparinase

Sample: 26.11.2010 08:47AM-10:37AM



Антагонисты витамина К

- Блок метаболизма витамина К в печени
- Нарушение активации факторов свертывания II, VII, IX, X протеина С, протеина S

Антагонисты витамина К

- Нарушение метаболизма витамина К в печени



- Блок перехода в активные формы факторов свертывания II, VII, IX, X протеина С, протеина S

Варфарин

- В высокой степени подвержен лекарственным взаимодействиям
- В высокой степени зависит от диеты
- Зависит от индивидуальной восприимчивости
- Зависит от функции печени
- Гиперкоагуляция в начале приема

- **Venous thromboembolism in lymphoma: how effectively are we treating patients?**

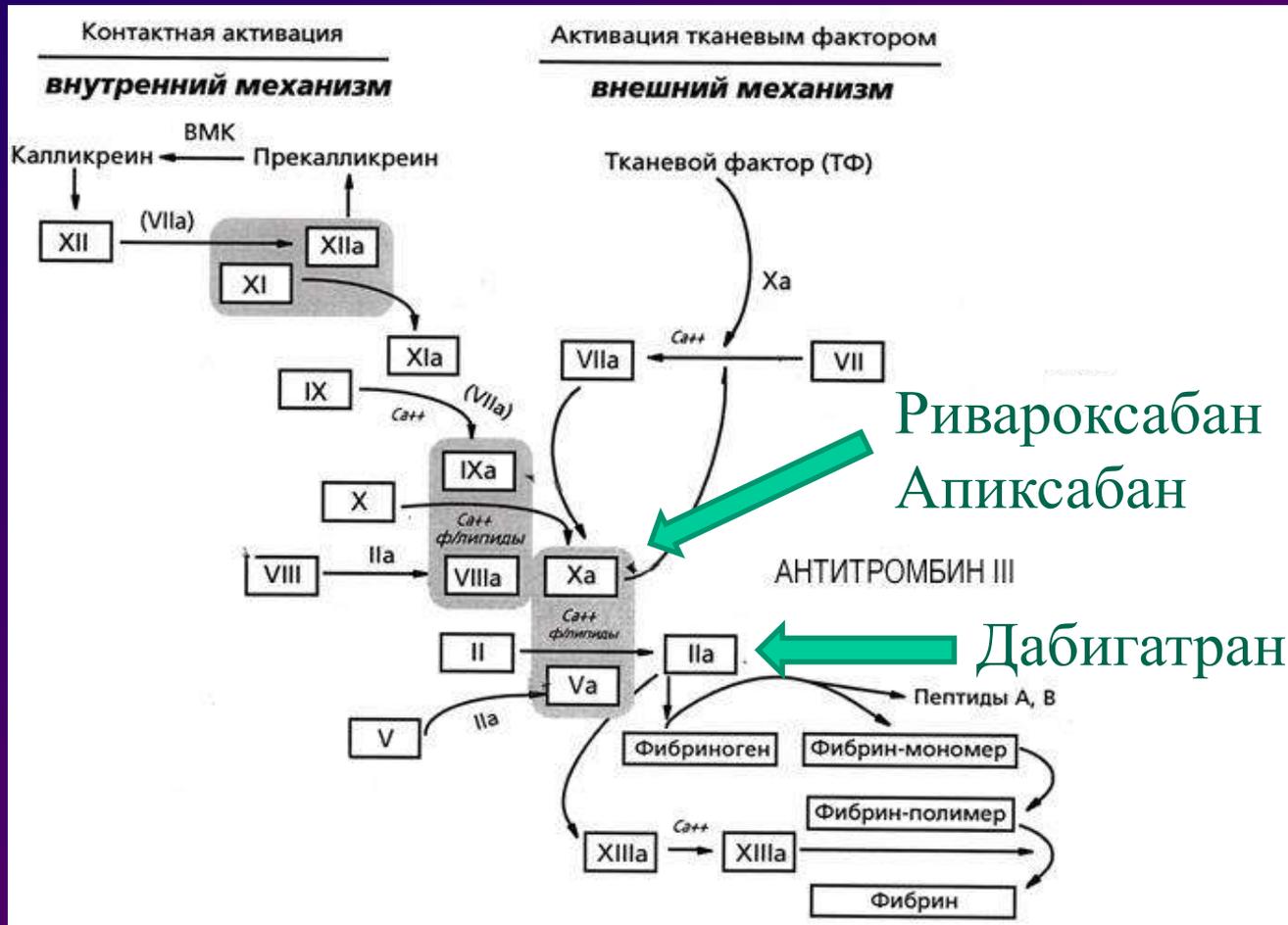
A.A. Maslimani, T.P. Spiro, A.A. Chaudhry et al., 2009

...Терапия тромбозов у больных лимфомами с применением варфарина осложнилась рецидивами тромбоза в 30,4% случаев, кровотечениями в 13%, против 9% и 0 при использовании НМГ...

Варфарин: управление терапией

- Мониторинг
 - ПТВ (МНО)
 - ТЭГ
- Реверсия эффекта
 - вит. К
 - концентрат протромбинового комплекса

Прямые ингибиторы



Характеристика препаратов

	Дабигатран	Ривароксабан
Пик действия	1,5-2 ч	2 ч
Период полувыведения	12-17 ч	5-9 ч (11-13 ч)
Связь с белками плазмы	35%	95%
Почечный клиренс	80%	33%
Цитохром Р450	Нет	Да

Прямые ингибиторы

Первое впечатление

Эффективные
анти тромботические средства



Пероральная форма: нет
необходимости
в венозном доступе



«Стандартная» фармакокинетика



Не нужны лабораторные контроль



Нет геморрагических осложнений



Прямые ингибиторы

Первое впечатление		Близкое знакомство	
Эффективные анти тромботические средства			Эффективные анти тромботические средства
Пероральная форма: нет необходимости в венозном доступе			
«Стандартная» фармакокинетика			
Не нужен лабораторные контроль			
Нет геморрагических осложнений			

Прямые ингибиторы

Первое впечатление		Близкое знакомство	
Эффективные анти тромботические средства			Эффективные анти тромботические средства
Пероральная форма: нет необходимости в венозном доступе			При нарушении функции ЖКК использование не возможно
«Стандартная» фармакокинетика			
Не нужен лабораторные контроль			
Нет геморрагических осложнений			

Прямые ингибиторы

Первое впечатление	Близкое знакомство
Эффективные анти тромботические средства 	Эффективные анти тромботические средства 
Пероральная форма: нет необходимости в венозном доступе 	При нарушении функции ЖКК использование не возможно 
«Стандартная» фармакокинетика 	Фармакокинетика зависит от функции почек, печени, веса, возраста 
Не нужен лабораторные контроль 	
Нет геморрагических осложнений 	

Managing New Oral Anticoagulants in the Perioperative and Intensive Care Unit Setting

Jerrold H. Levy, M.D., F.A.H.A., F.C.C.M.,* David Faraoni, M.D.,† Jenna L. Spring, M.S.,‡ James D. Douketis, M.D.,§ Charles M. Samama, M.D., Ph.D., F.C.C.P.||

Renal Function (CrCl, ml/min)	Half-life, h	Timing of Last Dose before Surgery	
		Normal Bleeding Risk	High Bleeding Risk
>80	13 (11–12)	1 d	2–4 d
50–80	15 (12–34)	1 d	2–4 d
30–50	18 (13–23)	>2 d	>4 d
<30	27 (22–35)	2–5 d	>5 d

CrCl = creatinine clearance (ml/min); d = days.

Периоперационное использование прямых ингибиторов тромбина и Ха-ф

- Минимальный «период отказа»
24 + 24
- При объемных оперативных
вмешательствах отмена за 5 суток

• *P. Sie, C.M. Samama, A. Gadier, 2011*

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

Клинические рекомендации

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНУЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Заболотских И.Б. (Краснодар), Киров М.Ю. (Архангельск), Божкова С.А. (Санкт-Петербург), Буланов А.Ю. (Москва), Воробьева Н.А. (Архангельск), Григорьев Е.В. (Кемерово), Грицан А.И. (Красноярск), Курапеев И.С. (Санкт-Петербург), Лебединский К.М. (Санкт-Петербург), Ломиворотов В.В. (Новосибирск), Овечкин А.М. (Москва), Потиевская В.И. (Москва), Синьков С.В. (Краснодар), Субботин В.В. (Москва), Шулутко Е.М. (Москва)

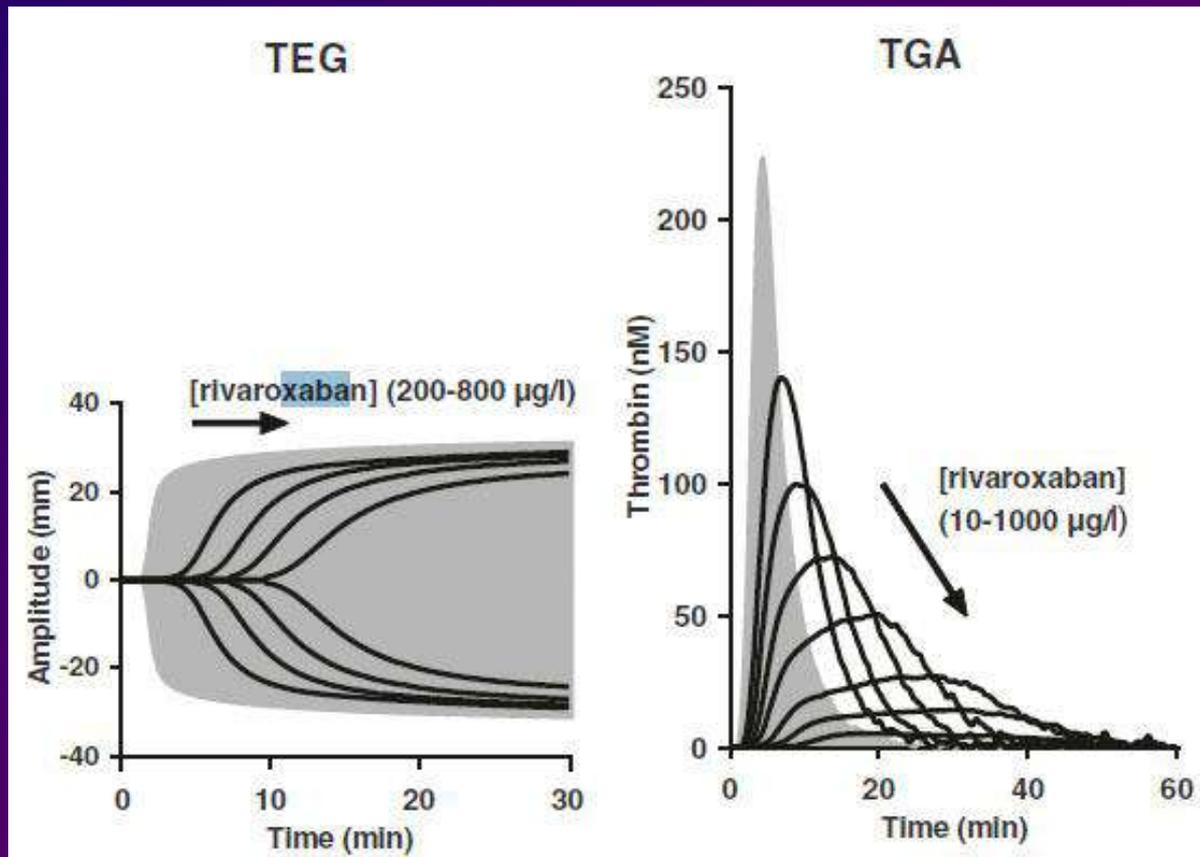
Прямые ингибиторы

Первое впечатление	Близкое знакомство
Эффективные анти тромботические средства 	 Эффективные анти тромботические средства
Пероральная форма: нет необходимости в венозном доступе 	 При нарушении функции ЖКК использование не возможно
«Стандартная» фармакокинетика 	 Фармакокинетика зависит от функции почек, печени, веса, возраста
Не нужен лабораторные контроль 	 Нет надежных методов контроля
Нет геморрагических осложнений 	

«Рутинные» тесты в контроле прямых ингибиторов

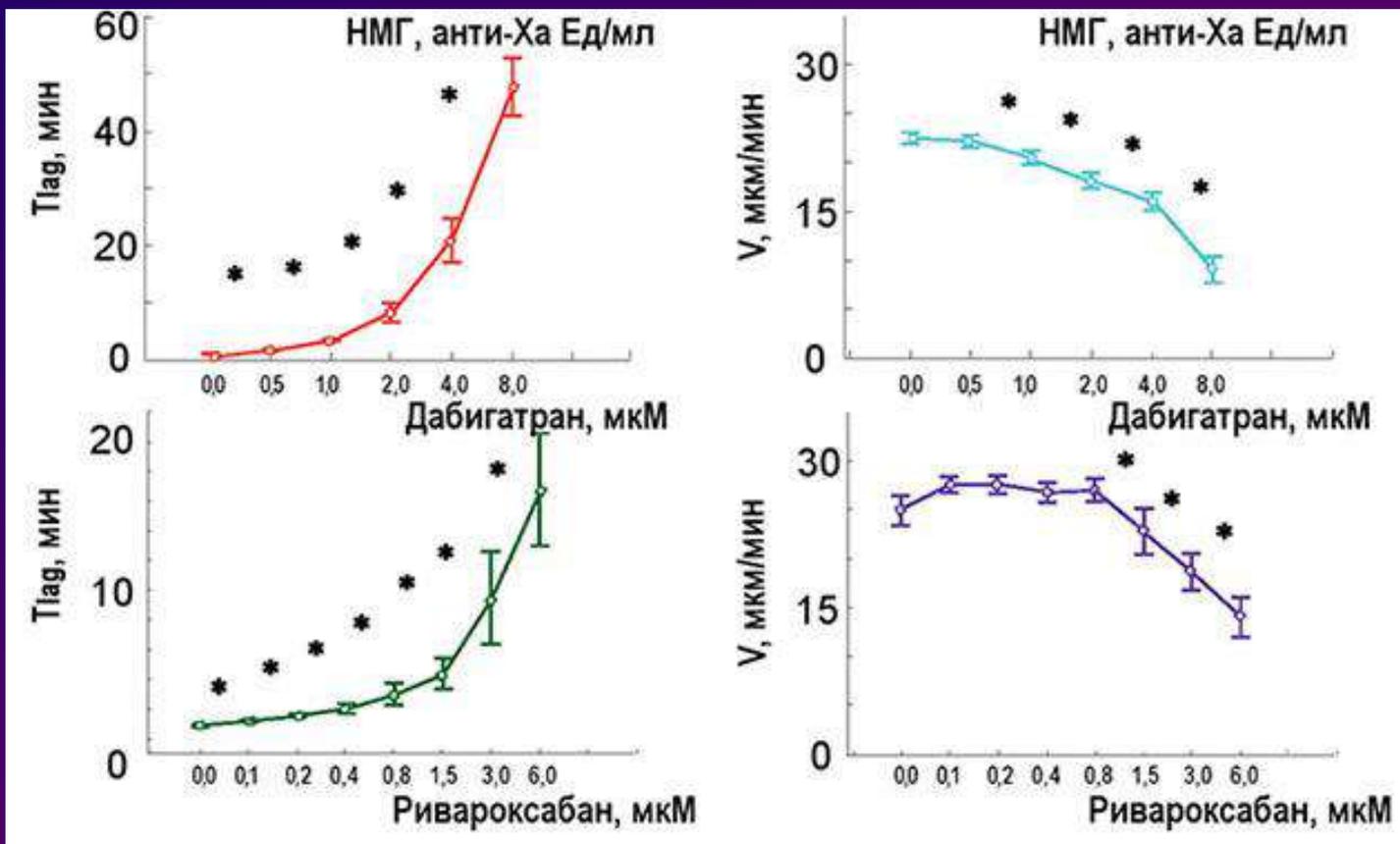
	ПВ	АЧТВ	ТВ	Анти Па	Анти Ха
Дабигатран	-	↑	↑↑	↑↑	-
Ривароксабан	↑	↑	-	-	↑↑

Интегральные тесты в контроле прямых ингибиторов

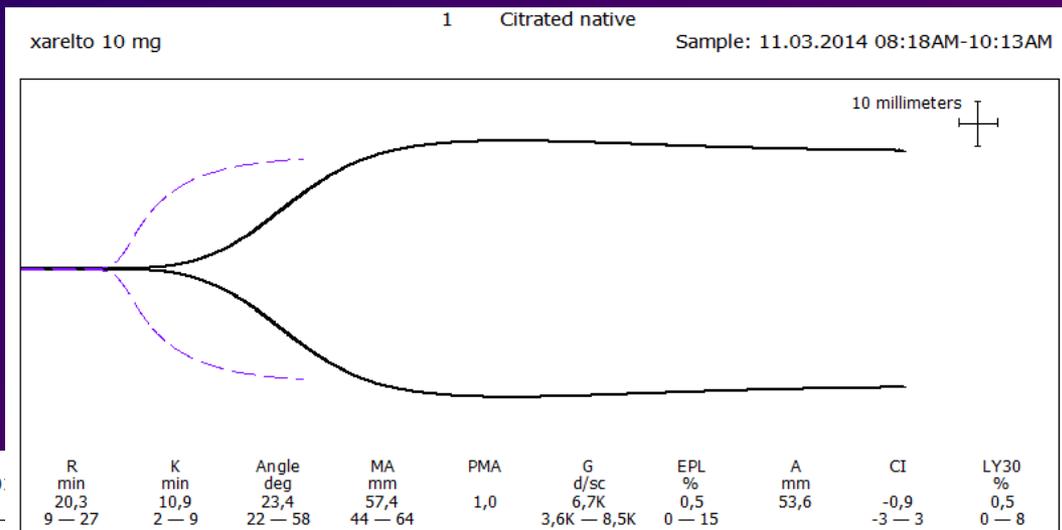


Интегральные тесты в контроле прямых ингибиторов

Тромбодинамика

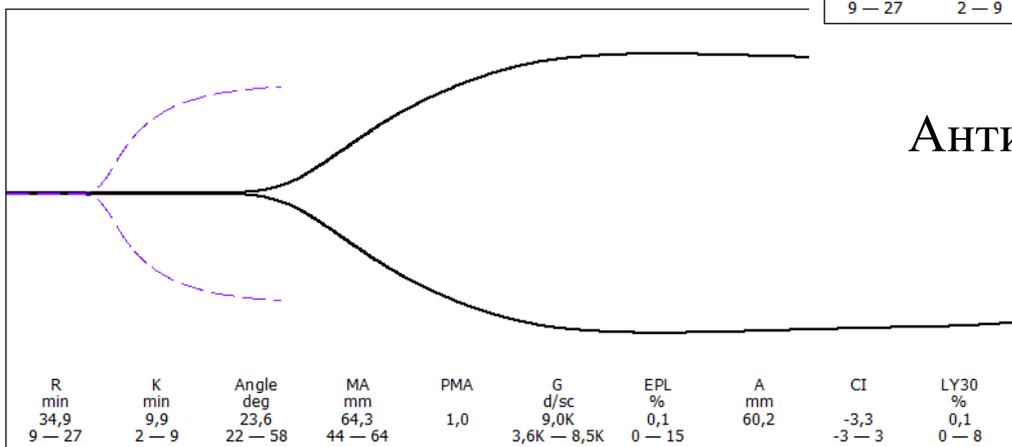


ТЭГ: эффект ривароксабана



Анти-Ха-активность 0,68 МЕ/мл

Sxarelto 20 mg 1 Citrated native Sample: 25.02.2014 08:18AM-10:13AM



Анти-Ха-активность 0,91 МЕ/мл

Прямые ингибиторы

Первое впечатление		Близкое знакомство	
Эффективные анти тромботические средства			Эффективные анти тромботические средства
Пероральная форма: нет необходимости в венозном доступе			При нарушении функции ЖКК использование не возможно
«Стандартная» фармакокинетика			Фармакокинетика зависит от функции почек, печени, веса, возраста
Не нужен лабораторные контроль			Нет надежных методов контроля
Нет геморрагических осложнений			Накоплена статистика геморрагических осложнений
			Нет антидота

Специфические антидоты

- Дабигатран
 - Idarucizumab (BI 655075)
- Ривароксабан
 - Andexanet alfa (r-Antidote, PRT064445)

Реверсия эффекта прямых ингибиторов

	Дабигатран	Ривароксабан
Гемодиализ	Эффективно	НЕэффективно
СЗП	НЕэффективно	НЕэффективно
VIIa	Обсуждается	Обсуждается
4-факторные КПК	Обсуждается	Обсуждается

Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation?

Colleen M. Hanley¹, Peter R. Kowey²

www.jthoracdis.com

So our answer to the question, “are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation?” is a complex one. The NOACs overcome the need for routine blood monitoring, and the trial results have been encouraging overall and across important or large studies with different agents. The NOACs with AF, the direct thrombin and factor Xa inhibitors, have been shown to have a more favorable safety profile than warfarin and are at least as effective. It is difficult to understand why a patient on warfarin in a new patient without atrial fibrillation, switching to a newer agent is not the patient in whom the INR has been therapeutic with warfarin. In addition, although the NOACs have a more rapid onset and termination of anticoagulant action than does warfarin, agents to reverse the effect of the drugs are still under development and are not routinely available. So while a new era of anticoagulation is emerging, the decision to use a novel agent versus warfarin must be an individual one.

J Thorac Dis 2015;7(2):165-171

Спасибо за внимание!

