The background image shows a wide river in the foreground, likely the Neva River in St. Petersburg, with a cityscape in the middle ground. A prominent golden spire is visible on the left. In the distance, there are mountains under a clear blue sky.

# Антикоагулянтная терапия и возможности лабораторного контроля

Яковлева И.В.  
Симферополь, май 2015

Антикоагулянтная терапия относится к одному из наиболее востребованных в практической медицине подходов. Антикоагулянты показаны в самых разных клинических ситуациях, от неотложных лечебных вмешательств до длительной поддерживающей и профилактической терапии. Их эффект проявляется в улучшении реологических свойств крови и антитромботическом действии.

Показания к антикоагулянтной терапии стремительно расширяются АК являются важнейшей составляющей базисной терапии

**острого коронарного синдрома,**  
**острых нарушений мозгового кровообращения,**  
**тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА),**  
**тромбозов глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК),**  
**пороков сердца, мерцательной аритмии, др ССЗ**

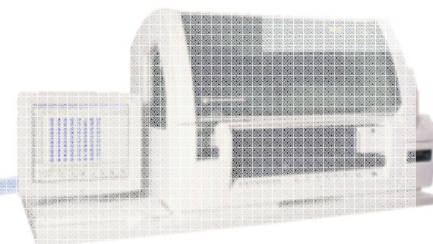
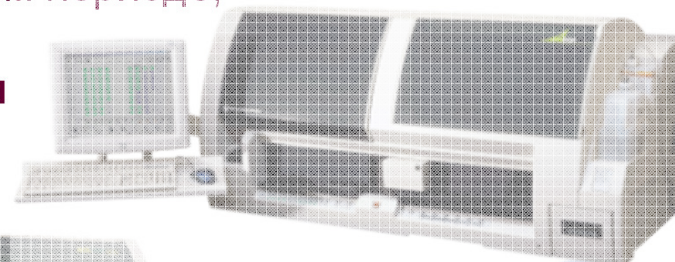
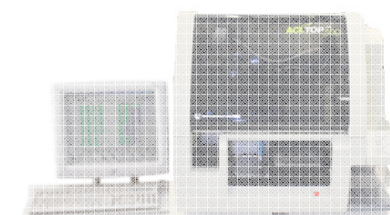
используются

для **профилактики тромбозов** в послеоперационном периоде,

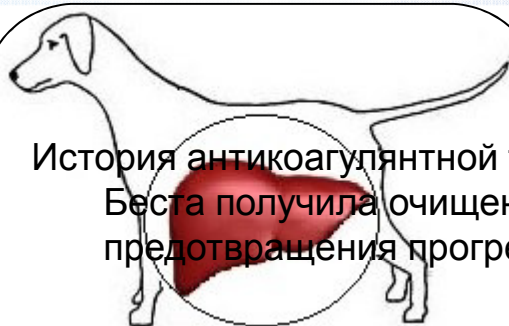
а также в гематологии и нефрологии

**в устройствах экстракорпоральной детоксикации**  
**и автоматического плазмафереза,**

для заготовки компонентов крови человека



# Систематика антикоагулянтов по происхождению



История антикоагулянтной терапии началась в 1916 г., когда группа ученых во главе с Джеймсом Беста получила очищенный препарат гепарин из печени свиньи, предотвращающий прогрессирование тромбоза.

## Гепарины

**НОГ гепарин** открыт 1916 г.  
Использование с конца 1930-х

**НМГ** Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины:

Синтезируют с 1980-х

ардепарин (нормифло)

дальтепарин (фрагмин, тедельпарин)

надропарин (фраксипарин)

фондапаринукс (арикстра)

парнапарин

сандопарин

тинзапарин (логипарин)

эноксапарин (клексан) и др.

## Гепариноиды

сулодексид (вессел)

данапароид



Клевер сладкий

## Дикумарол (дикумарин)

открыт 1924 г.

## Монокумарины

**варфарин**, Синтез в 1948 г.

Применение в клинике с 1955 г.

маркумар,

синкумар;

дикумарины -

дикумарин,

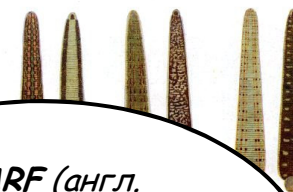
тромексан;

## Индандионы –

фенилин,

дипаксин,

омефин.



твом Ч.

**WARF** (англ. Wisconsin Alumni Research Foundation) + окончание - arin, указывающее на связь с кумарином

1980-х

## Производные

бивалирудин

лепирудин

идезирудин

## НОАК Олигопептиды:

Дабигатран

(Прадакса)

Ривароксабан

(Ксарелто)

аргатробан

иногатран

эдоксабан

тромстоп

эфегатран

PPACK (DuP 714)



Синтезируют с 1980-х



Антикоагулянты

Способ введения

Парентеральные

Оральные

Мишень

Тромбин

Тромбин  
фХа

фХа

Тромбин

фХа

другие

Старые  
антикоагулянты

Бивалирудин  
Аргатробан  
Гирудин

НФГ  
НМГ

Фонда-  
паринукс

**Варфарин**

Новые  
антикоагулянты

AVE5026  
Идрабио-  
тапаринукс  
Отамиксабан

Дабигатран  
Этексилат  
AZD0837

Ривароксабан  
Апиксабан  
Эдоксабан  
Бетриксабан

- НЕ ДОПУСТИТЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ  
(основная цель)
- ОЦЕНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ  
(вторичная цель)



Увеличение количества тромбозов

Для решения этих задач, нужно понимать:


- **Что измерять?**  
(Какие параметры)
- **Как измерять?**  
(Какими тестами. Где дозозависимый эффект наиболее выражен)
- **Когда измерять?**  
(время между приемом препарата и забором крови)
- **Для чего измерять?**  
(Эффективность терапии  
Остаточное содержание  
Исходный статус пациента)



## Рутинные тесты

- ПВ
- АЧТВ
- **ФИБРИНОГЕН по Клауссу (QFA)** модификация теста,  
если используются прямые ингибиторы тромбина)
- ТВ

## Специальные тесты

- **АНТИТРОМБИН**
  - **ГИТ**
  - **АНТИ Ха**
  - **АНТИ II а**
- 
- Decorative graphic elements at the bottom of the slide, including several overlapping blue circles of varying sizes and a blue curved line that spans across the width of the slide.

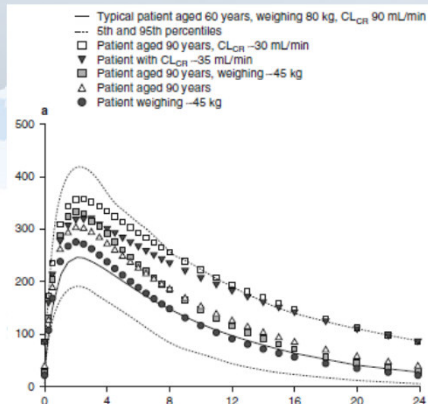
## Влияние антикоагулянтов на рутинные лабораторные тесты

	ПВ	АЧТВ	ТВ	Фибриноген
Варфарин	+++	+		
НФГ	+	++	+++	
НМГ		+	+++	
Фондапаринукс		+		
Дабигатран	+	+	+++	-/+
Ривароксабан	++			
Апиксабан	+			

не всегда они подходят для контроля терапии.



## Фармакокинетика новых оральных антикоагулянтов



	Время до пика антикоагуляции	Время полужизни	Антидот	Выведение почками (%)	Потенциальное взаимодействие с лекарствами
<b>Варфарин</b>	3–5 дней	40 часов	Вит.К	0	Множественное, особенно с СР2С9
<b>Дабигатран</b>	1–2 часа	14–17 часов	Нет	~80	Ингибитор Р-гликопротеина
<b>Ривароксабан</b>	2.5–4 часа	11–13 часов	Нет	33	Субстрат для СУР3А4 и Р-гликопротеин
<b>Апиксабан</b>	3 часа	8–15 часов	Нет	25	Субстрат для СУР3А4 и Р-гликопротеин

НОАК действуют и выводятся гораздо быстрее варфарина. В большей степени выводятся почками – с осторожностью применяются для пациентов с почечной недостаточностью.

## Преаналитика

Определение основных параметров системы гемостаза начинается с организации преаналитического этапа – это культура лабораторной службы

## Национальные стандарты Российской Федерации.

### ГОСТ Р 53079.4 — 2008

#### Обеспечение качества клинических лабораторных исследований.

#### Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа.

В Приложении А приводятся требования к условиям периода, предшествующего взятию у пациента образца биологического материала. Относятся эти требования преимущественно к действиям клинического персонала (врачам, медицинским сестрам)

*«Однако вследствие существенного влияния несоблюдения данных требований на результаты лабораторных исследований приведенные ниже требования включены в настоящий стандарт».*

Так, например, после инфузии жировой эмульсии взятие образца крови должно быть отсрочено не менее чем на 8 часов.

В п. 3.4.1. рекомендуется при оформлении направления на исследования указывать не только **препарат**, влияющий на коагулогические тесты, и его **дозу**, но и **время после приема** последней дозы

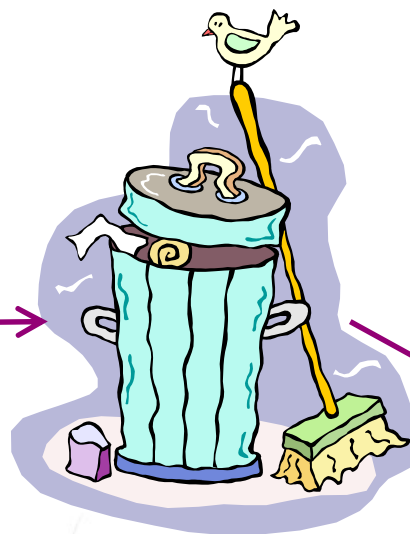
В п. 3.5.5 приводятся критерии для **отказа** в принятии лабораторией биоматериала на исследование. Например, наличие любых сгустков в пробах с антикоагулянтom.

## **Организация преаналитического этапа**

1. Добиться правильного взятия материала: строго до отметки.
2. Добиться того, чтобы бланк-направление на исследование гемостаза содержал информацию о диагнозе и терапии.
  - Быть в курсе того, какие антикоагулянтные препараты применяются в ЛПУ.
  - Быть в курсе того, какая еще терапия применяется для пациентов в критическом состоянии (СЗП, концентраты факторов, препараты шунтирующего действия)
3. Добиться своевременного взятия биоматериала в зависимости от целей определения того или иного параметра. Знать график приема антикоагулянтных препаратов:
  - варфарин с 17.00 до 19.00 всю дозу одновременно, анализ с 8.00 до 10.00
  - анализ на активность против Ха фактора необходимо выполнять спустя 3-4 часа после приема гепарина

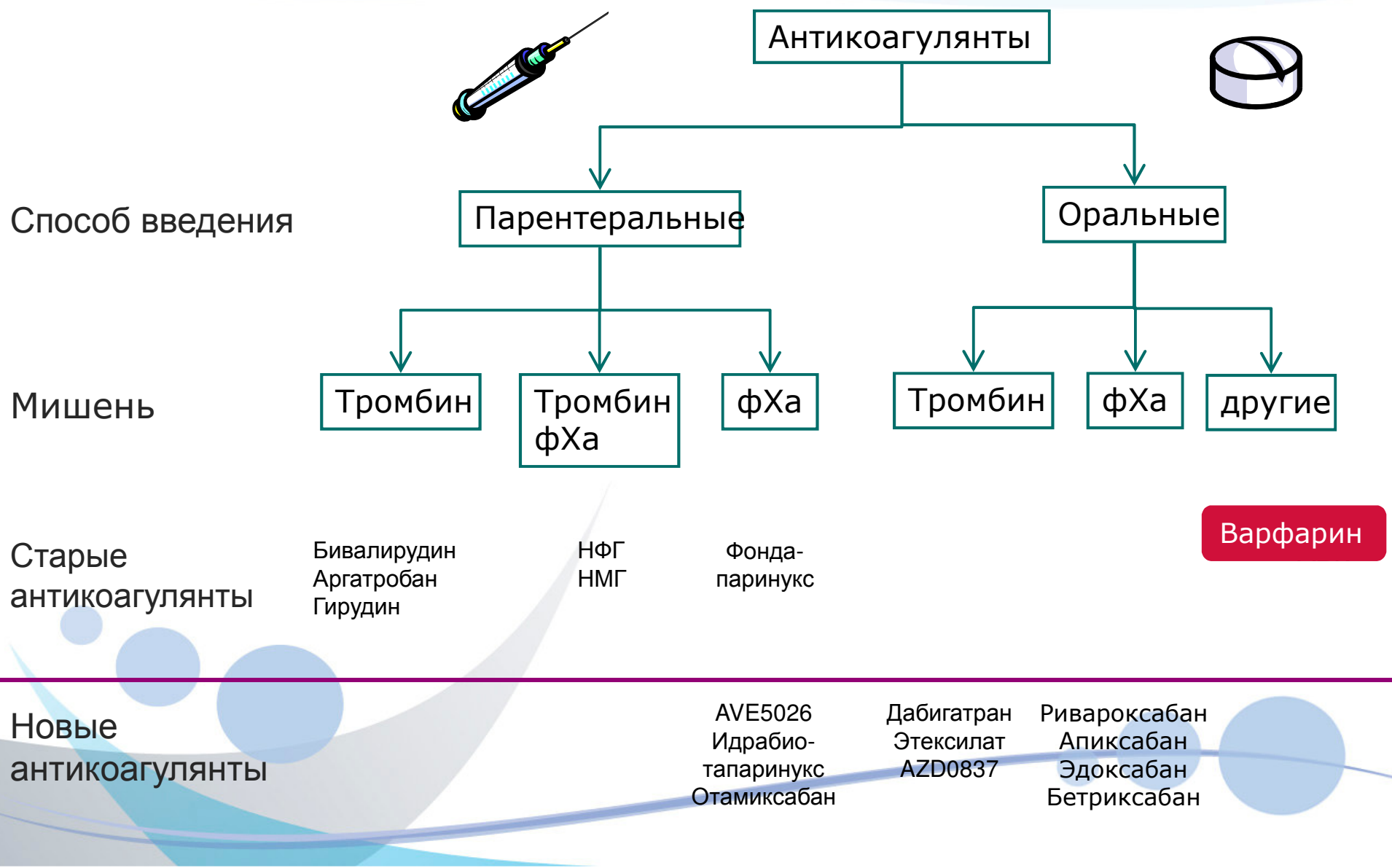
## Недоверие к результатам лаборатории

Нарушение  
преаналитического этапа



Клиницист получает  
некорректный результат –  
неправильное лечение





## Осложнения терапии АВК

- Кровотечения возникают наиболее часто на начальном этапе терапии АВК

1-ые 3 месяца	11% пациентов/год
После 3 месяцев	6.3% пациентов в год

- 58.8% всех кровотечений происходит в первые 30 дней приема варфарина

Лабораторный контроль особенно важен на начальном этапе приема варфарина

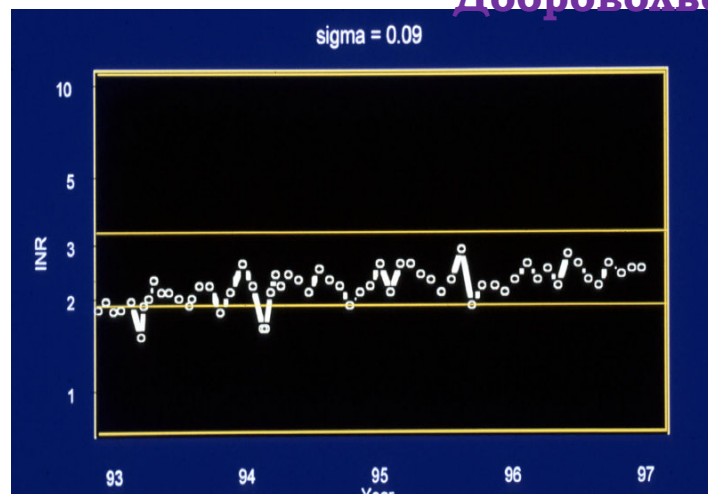
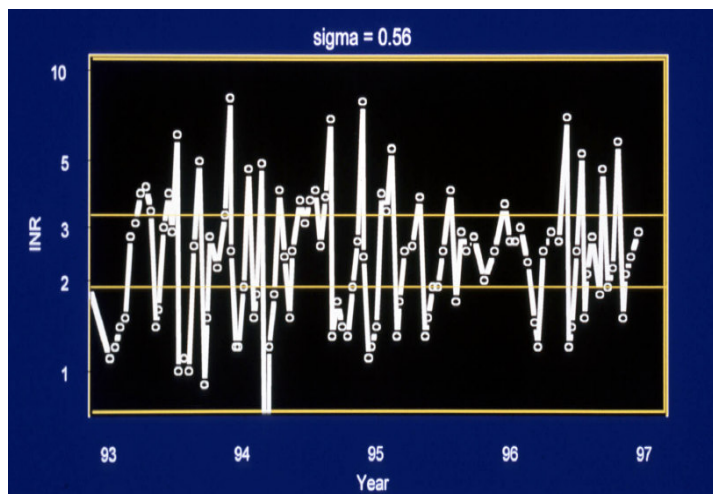
A decorative graphic at the bottom of the slide consisting of several overlapping blue circles of varying sizes and a thin blue line that curves across the bottom.

	Наименование фактора	Содержание в плазме, г/л	Период полужизни	Минимальный уровень необходимый для гемостаза
II	протромбин	0,1	Около 3 суток	30%
VII	проконвертин	0,005	4 – 6 ч	5 – 10%
IX	PTC-фактор, фактор Кристмаса	0,003	18 ч	20 – 30%
X	Фактор Стюарта-Прауэра	0,01	30 ч	10 – 20%

Варфарин – неселективный ингибитор факторов свертывания и естественных антикоагулянтов, поэтому реакция свертывающей системы может варьировать и проявляться не сразу, т.е. отсрочена во времени



Слайд из лекции проф. А.Б. Добровольского



Hylek EM J Cardiovasc Med, 2009,10:605-609

Варфарин n=6022	Варфарин Q4, TTR<53%	Варфарин Q1-2, TTR>67%	Дабигатран, 110 мг, n=6015	Дабигатран, 150 мг, n=6076
7.64	11.9	5.3	7.09	6.91

суммарная конечная точка (%/год): инсульт, системные эмболии, ИМ, ТЭЛА, большие кровотечения и смерть

Bussey HJ. J Thromb and Thrombolysis, 2011; 31:265-274

АВК сегодня - основные препараты профилактики венозных тромбозов. Использование их длительное и требует обязательного лабораторного контроля.

Обязательное определение исходного уровня протромбиновой активности, АЧТВ до начала терапии антикоагулянтами.

Для оптимального лабораторного контроля рекомендуется всю дозу препарата принимать одномоментно, в 17.00 – 19.00, лабораторный контроль в одно и тоже время (8.00-10.00ч).

МНО необходимо определять:


- ✓ ежедневно , начиная со 2-3 дня приема АВК до стабилизации показателя – близкие значения 2-х смежных определений в терапевтической области.
- ✓ 2 – 3 раза в неделю в течение первых 2 недель.
- ✓ Не менее 1 раза в месяц, если не меняется доза АВК, или сопутствующая терапия.

От изменения дозы до стабилизации МНО:  $\geq 1$  недели!

№ пп	Клинические состояния	Рекомендуемое МНО
1.	Профилактика постоперационного тромбоза глубоких вен: - общая хирургия - хирургия бедра	2,0 – 2,5 2,0 – 3,0
2.	Лечение и профилактика тромбоза вен и легочной эмболии	2,0 – 3,0
3.	Нестабильная стенокардия	2,0 – 3,0
4.	Фибрилляция предсердий	2,0 – 3,0
5.	Пороки клапанов сердца	2,0 – 3,0
6.	Протезирование сердечных клапанов - из собственной ткани - механические протезы	2,0 – 3,0 2,5 – 3,5
7.	Рекуррентный тромбоз глубоких вен и легочная эмболия	3,0 – 4,5
8.	Сосудистые заболевания, включая инфаркт миокарда	3,0 – 4,5
9.	Рекуррентная системная эмболия	3,0 – 4,5

## Как оценить эффективность действия варфарина

$$\text{МНО} = \left( \frac{\text{ПВ образца}}{\text{СНПВ}} \right)^{\text{МИЧ}}$$

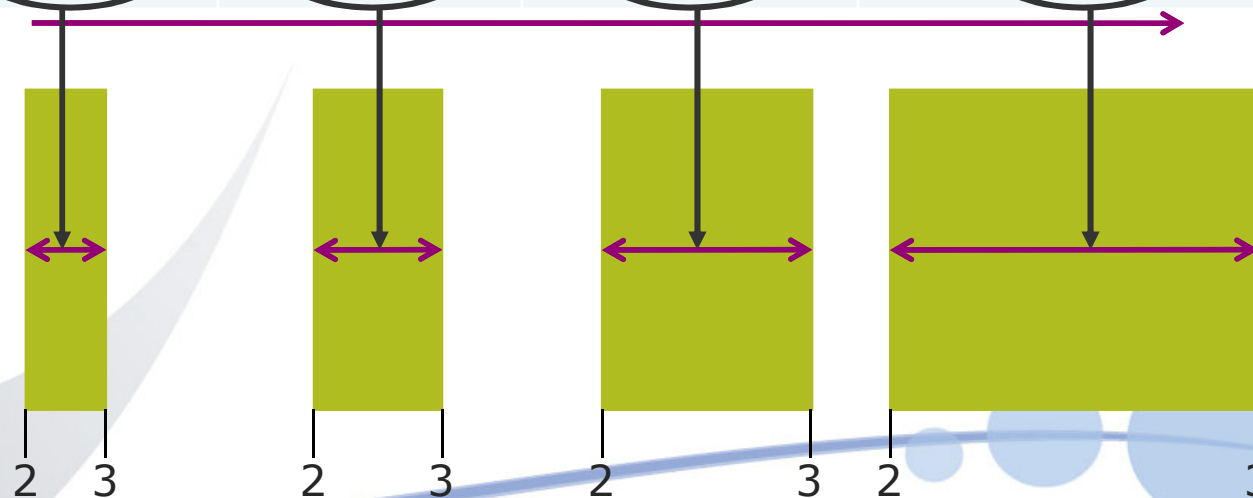
- МНО – международное нормализованное отношение
  - СНПВ – среднее нормальное протромбиновое время
  - МИЧ – международный индекс чувствительности
- 
- Decorative graphic elements at the bottom of the slide, including several overlapping blue circles of various sizes and a blue curved line that spans across the width of the slide.

### МИЧ

#### Различные реагенты для определения ПВ и МНО

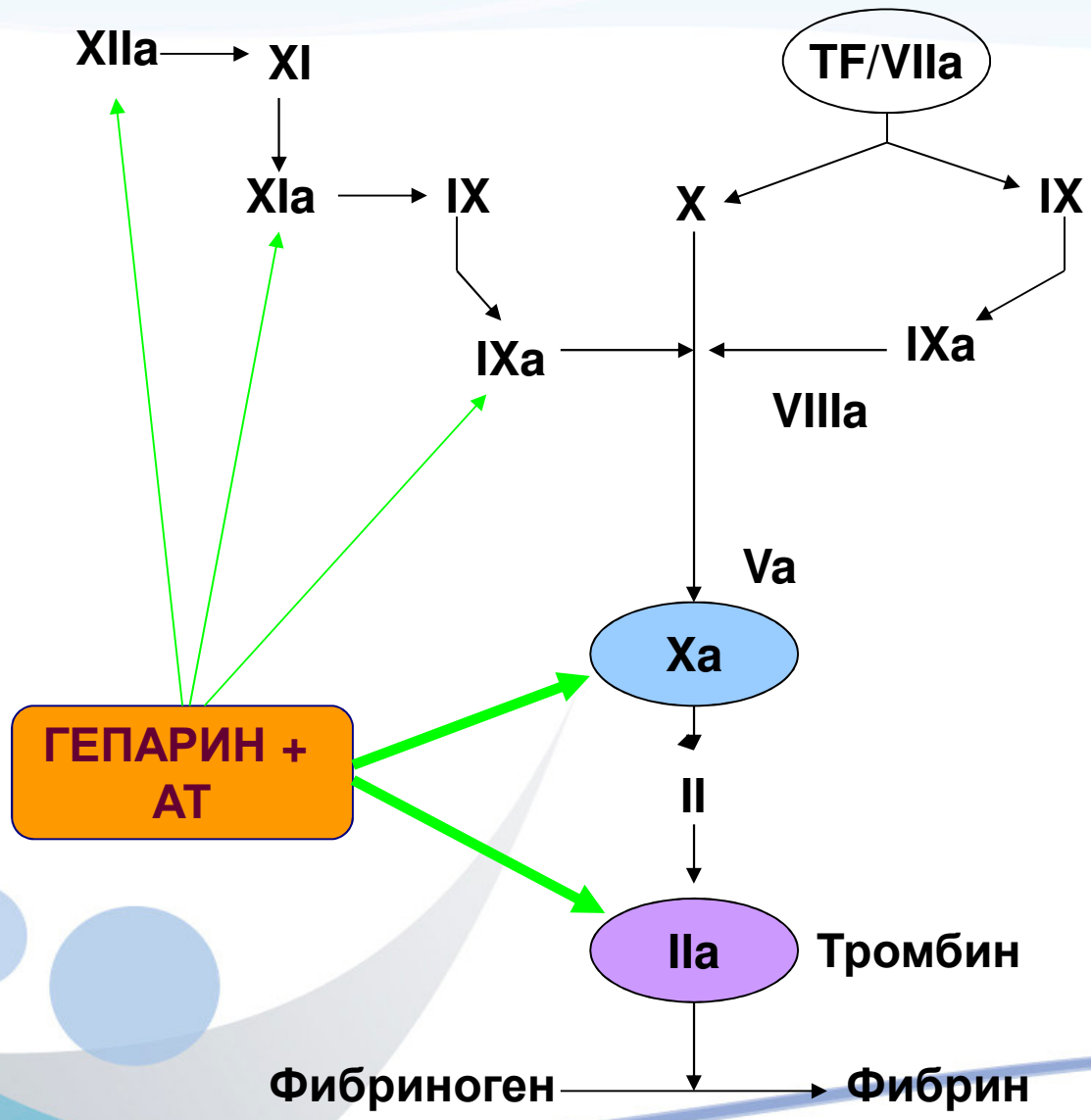
	PT Fib	PT HS	PT HS Plus	PT Recombiplastin
МИЧ	1,96	1,47	1,13	0,78
СНПВ	11,36	11,9	13,3	10,7
ПВ (сек) – МНО 2	16,4	18,8	25,0	26,7
ПВ (сек) – МНО 3	20,1	24,8	35,5	44,8
Δ ПВ (сек)	3,7	6,0	10,5	18,1

Терапевтическое окно,  
в рамках которого врач  
варьирует дозу  
варфарина





Механизм действия  
нефракционированного гепарина (НФГ)



Терапия НФГ **требует обязательного лабораторного контроля**

- АЧТВ (АПТВ) – основной тест контроля терапии НФГ
- Лабораторные тесты (АЧТВ, ТТ) оценивают не концентрацию препарата в крови, а степень выраженности гипокоагуляционного эффекта.
- Рекомендуется выражать результаты АЧТВ отношением:

$$R(\text{АЧТВ}) = \text{АЧТВ (б-го)} / \text{АЧТВ (норма)}$$

- Длительное введение гепарина в терапевтических дозах более 15 000 Ед/сут:
  - терапевтический интервал  $R(\text{АЧТВ})$  1,5-2,5, что соответствует уровню гепарина:
    - 0,2 - 0,4Ед/мл (протамина-сульфата)
    - 0,3 – 0,7Ед/мл (анти-Ха).

**NB! Каждые 3-5 дней - контроль количества тромбоцитов.**

### **ВНИМАНИЕ! ГИТ**

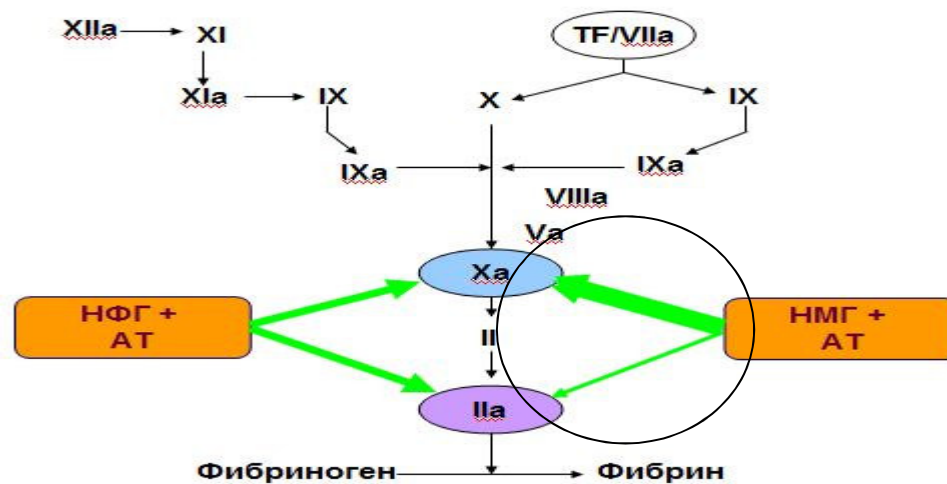
- Время взятия крови для контроля гепаринотерапии – через 3-4 часа после введения препарата, каждые 6 часов (при 4-х кратном введении в сутки).
- При стабилизации состояния пациента и результатов теста – определение АЧТВ каждые 12-24ч.





### НМГ

Препарат (фирма-производитель, страна)	Торговое название	Молекулярная масса	Отношение анти-Ха : анти-Па
<b>АРДЕПАРИН</b> ("Wyeth-Ayerst", США)	<b>НОРМИФЛО</b>	6200	<b>2,0 : 1</b>
<b>ДАЛЬТЕПАРИН</b> ("Kabi"), Швеция)	<b>ФРАГМИН</b>	5000	<b>2,0 : 1</b>
<b>НАДРОПАРИН</b> ("Sanofi", Франция)	<b>ФРАКСИПАРИН</b>	4500	<b>3,2 : 1</b>
<b>ТИНЗАПАРИН</b> ("Novo Nordisk", Дания)	<b>ЛОГИПАРИН</b>	4850	<b>1,9 : 1</b>
<b>ЭНОКСАПАРИН</b> ("Rhone-Poulenc Rorer", Франция)	<b>КЛЕКСАН ЛОВЕНОКС</b>	4500	<b>3,7 : 1</b>



## НМГ. Нужен ли лабораторный контроль?



Ожирение



Беременность



Дети



Почечная  
недостаточность

**НМГ. Лабораторный контроль.**

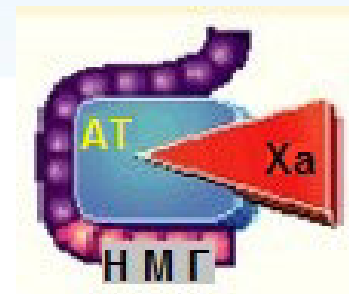
- Необходимость мониторинга НМГ (?)
- Лабораторный контроль терапии НМГ рекомендован в случае:
  - гемorragий на фоне терапии
  - ОПН, ХПН
  - массе тела менее 50 и более 100кг
  - у детей
  - длительная терапия (более 7-10 дней)
  - при риске кровотечений из-за сопутствующих заболеваний
  - беременным (?)
- Лабораторный контроль по **анти-Ха активности (АТ)**.
- Пробу берут через 3-4 часа после инъекции.
- АЧТВ может удлиняться, но незначительно и не является критерием дозирования препарата
- Необходим контроль количества тромбоцитов, каждые 5-7 дней терапии НМГ.
- Хорошим критерием эффективности терапии является снижение **D-димеров и фибриногена**. Кратность определения - 1 раз в 4-5 дней или в конце терапии однократно, как критерий отмены препарата.

**ВНИМАНИЕ! ГИТ**

**Анти Ха активность.**

Терапевтический уровень Анти-Ха (МЕ\мл)  
через 3-4 часа после введения дозы 0,5 – 1,0

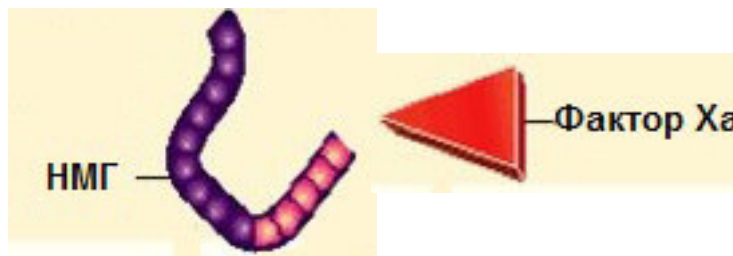
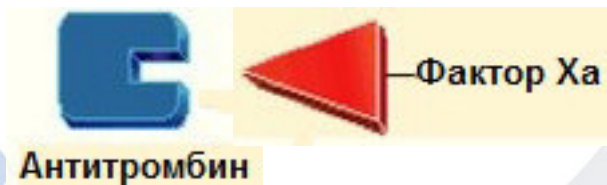
1. Пациент получает гепарин
2. Измеряем анти Ха активность (АТ пациента)
3. Результат – активность низкая



Почему?

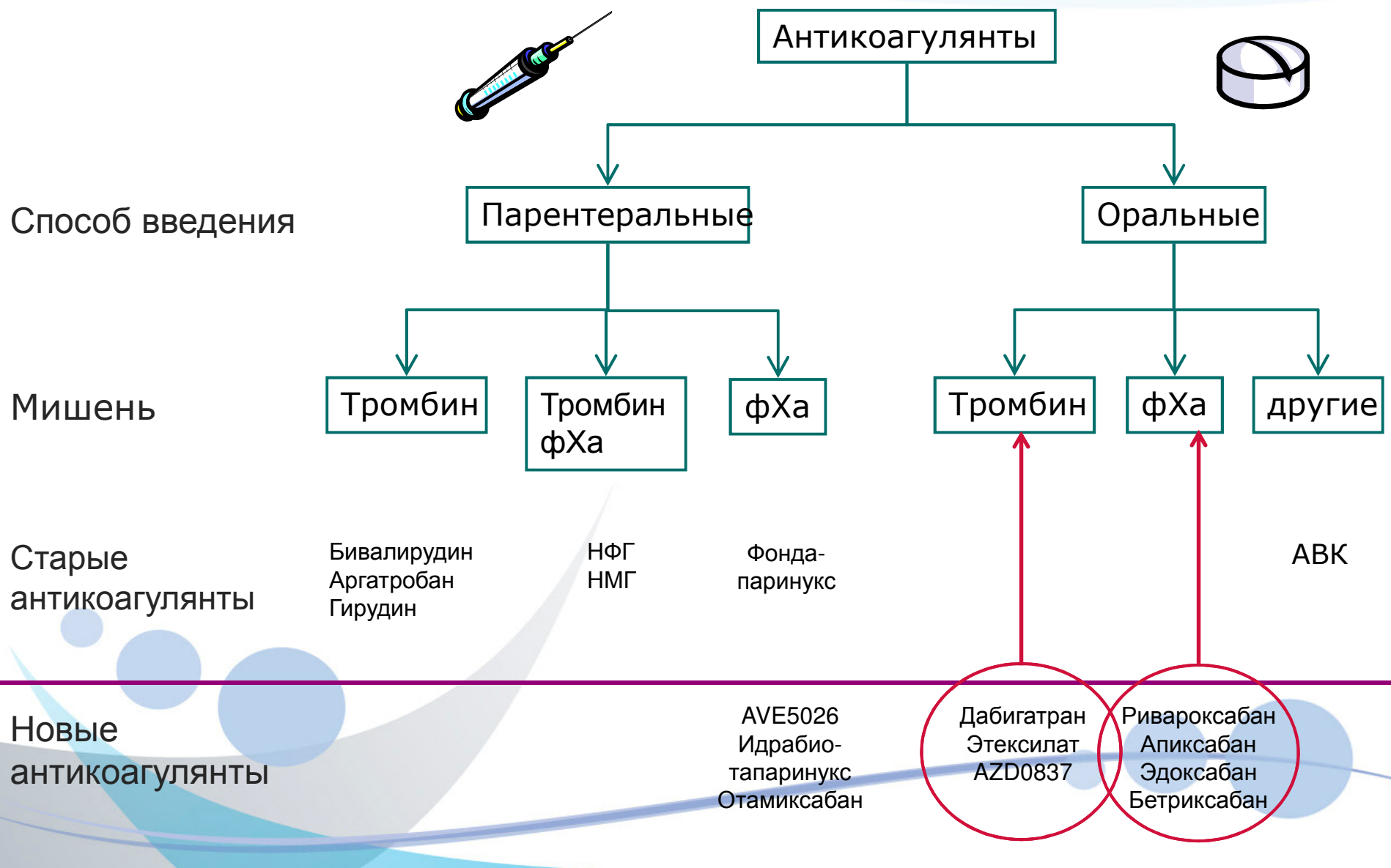
Мало гепарина

Мало собственного АТ



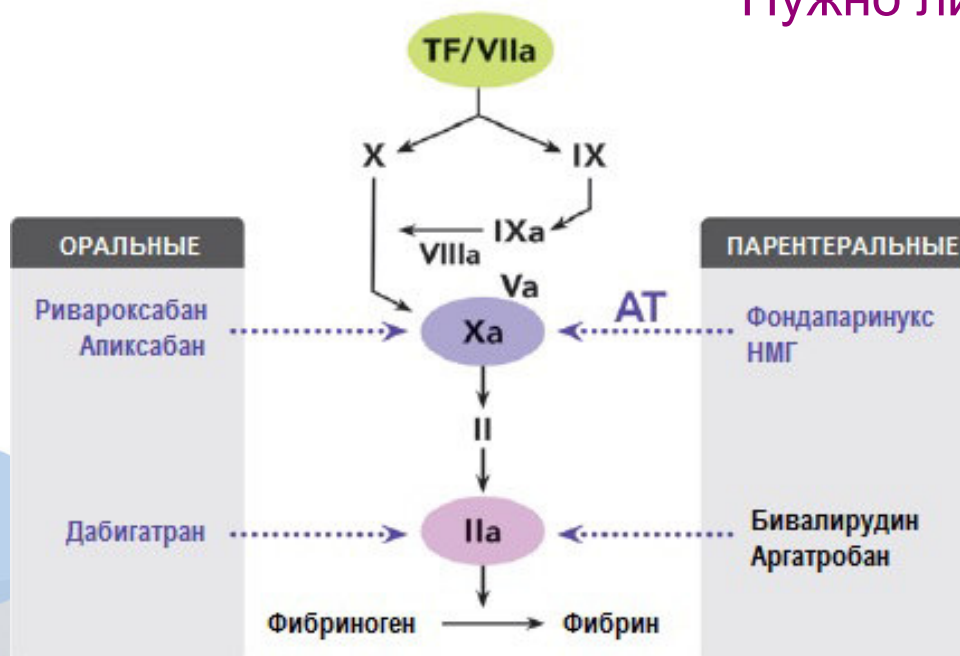
Увеличить дозу гепарина

Добавить АТ



- Разработаны для того, чтобы заменить варфарин
- Должны быть не хуже варфарина по:
  - безопасности
  - эффективности
- Без лабораторного мониторинга

Нужно ли контролировать?



### Почему НЕ КОНТРОЛИРОВАТЬ?

- Антикоагулянтная активность хорошо предсказуема (вариации, связанные с ответом на введение препарата, незначительны)
- Все клинические испытания проводили при фиксированной дозе
- Относительно широкое терапевтическое окно
- Короткое время жизни
- Снижение затрат
- Легче применять (как для пациентов, так и для врачей)

*Dr. Bounameaux, J. Thromb. Haemost. 2010; 8:627-30*

### Когда КОНТРОЛИРОВАТЬ?

- У пациентов с кровотечением неизвестного происхождения
- Перед операцией
- Взаимодействие с лекарственными препаратами
- У пациентов с избыточной или низкой массой тела
- Контроль приверженности терапии (у пациентов с тромботическими эпизодами на фоне терапии)
- Почечная недостаточность
- Периоперативное наблюдение
- Обратное действие АКТ
- Подозрение в передозировке

*T. BAGLIN, J.Thromb.Haemost. 2013, 11: 756–760*



### РИВАРОКСАБАН (Ксарелто)

- Молекула ривароксабана селективно напрямую ингибирует **Ха фактор**
- Дезактивация Ха фактора прерывает внутренний и внешний пути свертывания, ингибируя образование тромбина
- Какой из тестов наиболее подходящий?

ПВ, МНО

## Анти-Ха



### ДАБИГАТРАН (Прадакса)

- Молекула дабигатрана селективно напрямую ингибирует **тромбин**
- Какой из тестов наиболее подходящий?

ТВ, Экариновое время

## Анти-IIa



# Мониторинг терапии

Варфарин

Гепарин

Риваро-  
ксабан  
(Ксарелто)

Дабига-  
тран  
(Прадакса)

ПВ МНО

НФГ

НМГ

Фонда-  
паринукс  
(Арикстра)

Анти Ха

Анти IIa

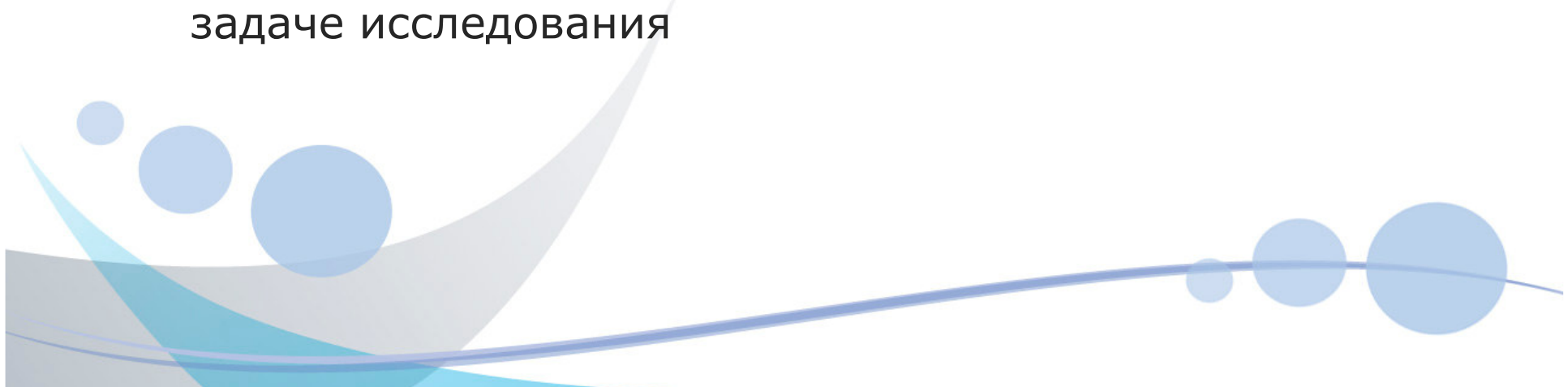
АЧТВ

Анти  
Ха

Анти Ха

ГИТ

## Выводы

- Ряд антикоагулянтов требуют обязательного лабораторного мониторинга
  - Существуют ситуации, в которых лабораторный контроль целесообразен для всех антикоагулянтов
  - Для контроля антикоагулянтной терапии необходим выбор адекватных тестов для каждого конкретного антикоагулянта
  - Для контроля антикоагулянтной терапии обязательно соблюдение временных интервалов, соответствующих задаче исследования
- 
- A decorative graphic at the bottom of the slide consisting of several overlapping circles and curved lines in shades of blue and grey, creating a modern, abstract design.

The logo for LabTech, featuring the word "LabTech" in a bold, blue, sans-serif font. The text is positioned in the upper left corner of a decorative header banner. The banner itself has a light blue background with abstract, overlapping wavy lines in various shades of blue and white, creating a sense of motion and depth.

**LabTech**

***Спасибо за внимание!***

A decorative footer element located at the bottom of the slide. It consists of several overlapping, semi-transparent shapes in shades of blue and grey. On the left side, there are three circles of increasing size from left to right. A long, thin, curved line extends from the bottom left towards the right side of the slide. On the right side, there are three more circles of increasing size from left to right, mirroring the ones on the left. The overall effect is a modern, abstract graphic design.