

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии

Яковлева И.В., ООО «ЛабТэк Лтд»
Тюмень, апрель 2016



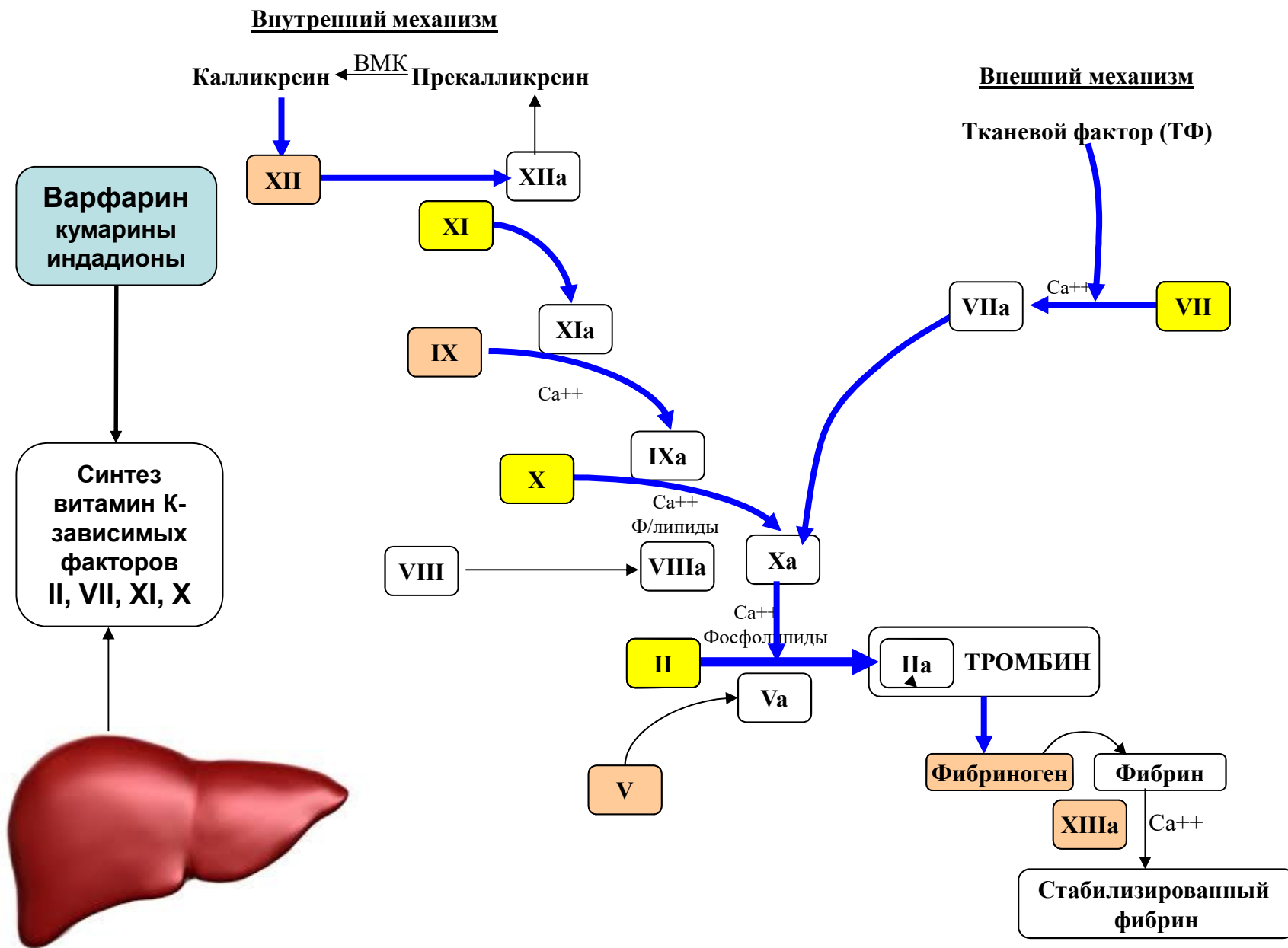
Показания антикоагулянтной терапии

Показания постоянно 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, других 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

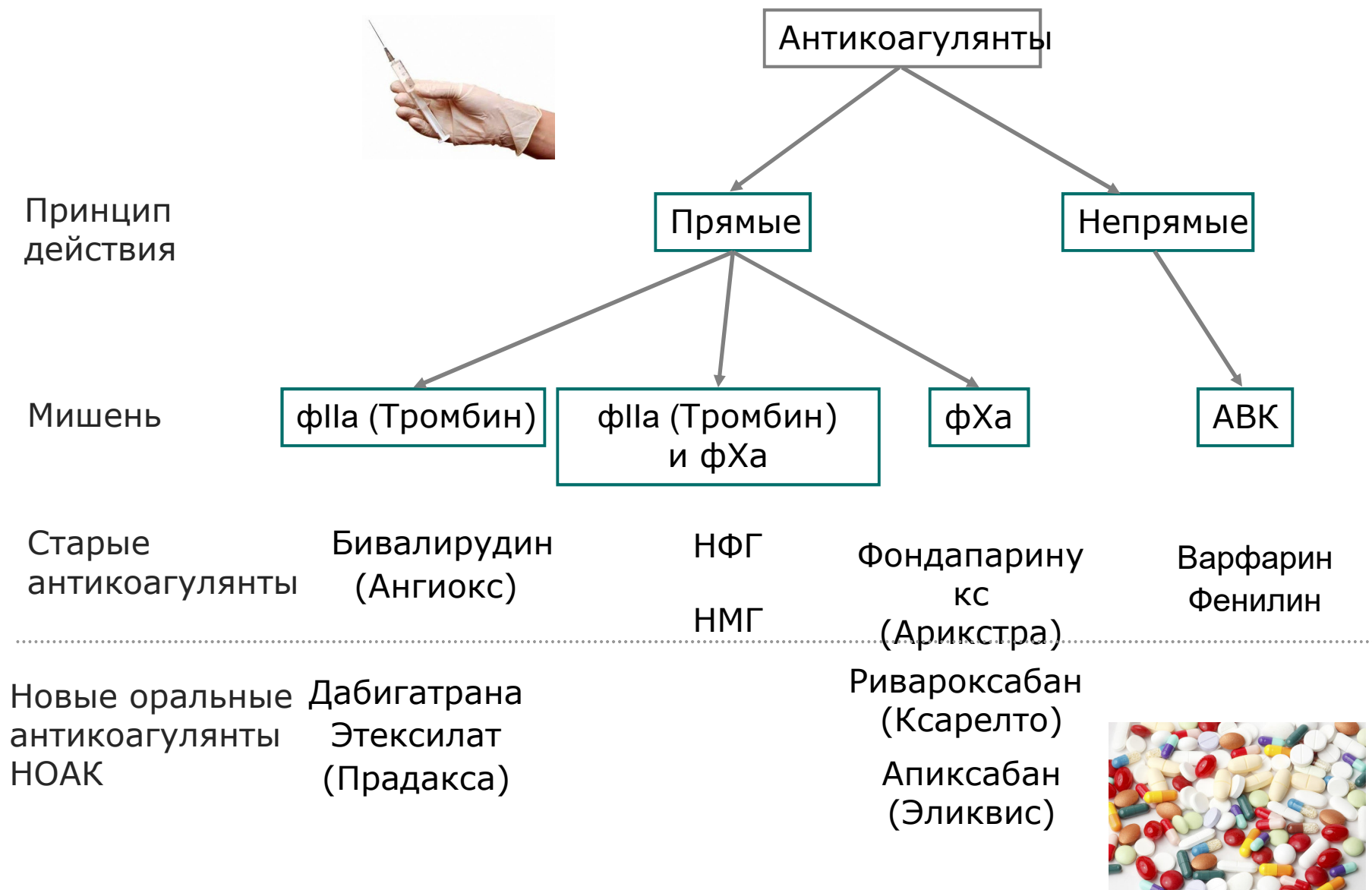


Механизмы действия АК

Ограничение синтеза факторов свертывания в печени



Систематика АК препаратов по применению



Все препараты взяты из Регистра лекарственных средств России (РЛС)

Цели контроля антикоагулянтной терапии

- НЕ ДОПУСТИТЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
- ОЦЕНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ



Риск тромбоза

Тесты для контроля АК терапии

Рутинные тесты

ПВ МНО

АЧТВ

ТВ

Фибриноген

Специальные тесты

Анти тромбин

Анти Ха

Анти IIa

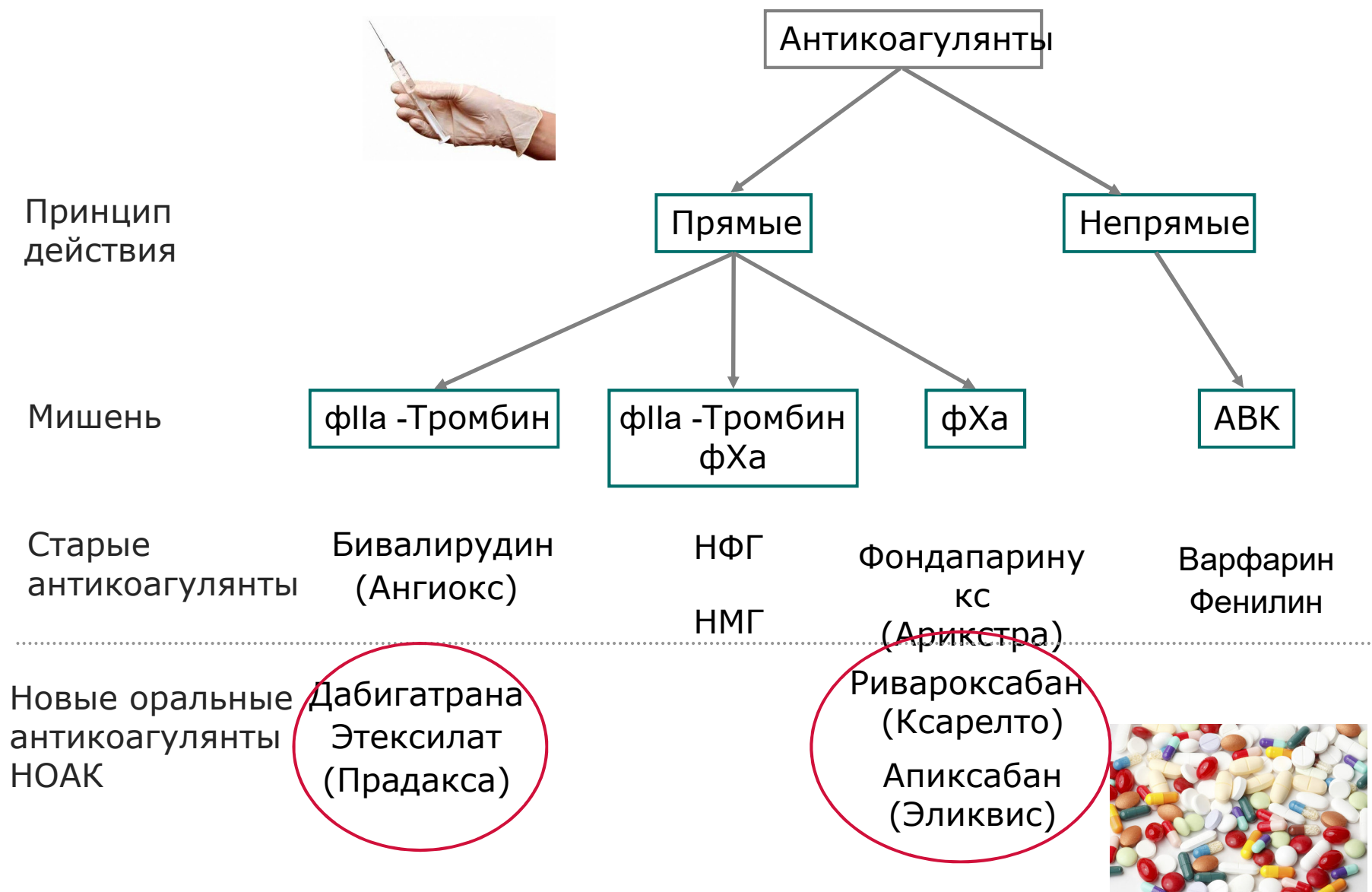
ГИТ

Влияние антикоагулянтов на рутинные лабораторные тесты

	ПВ (МНО)	АЧТВ	ТВ	Фибриноген
Варфарин	↑↑↑	↑		
НФГ	↑	↑↑↑	↑↑↑↑	
НМГ		↑		
Фондапаринукс (Арикстра)		↑		
Дабигатран (Прадакса)	-/↑	↑↑	↑↑↑	-/↓
Ривароксабан (Ксарелто)	↑↑	-/↑		
Апиксабан (Эликвис)	↑			

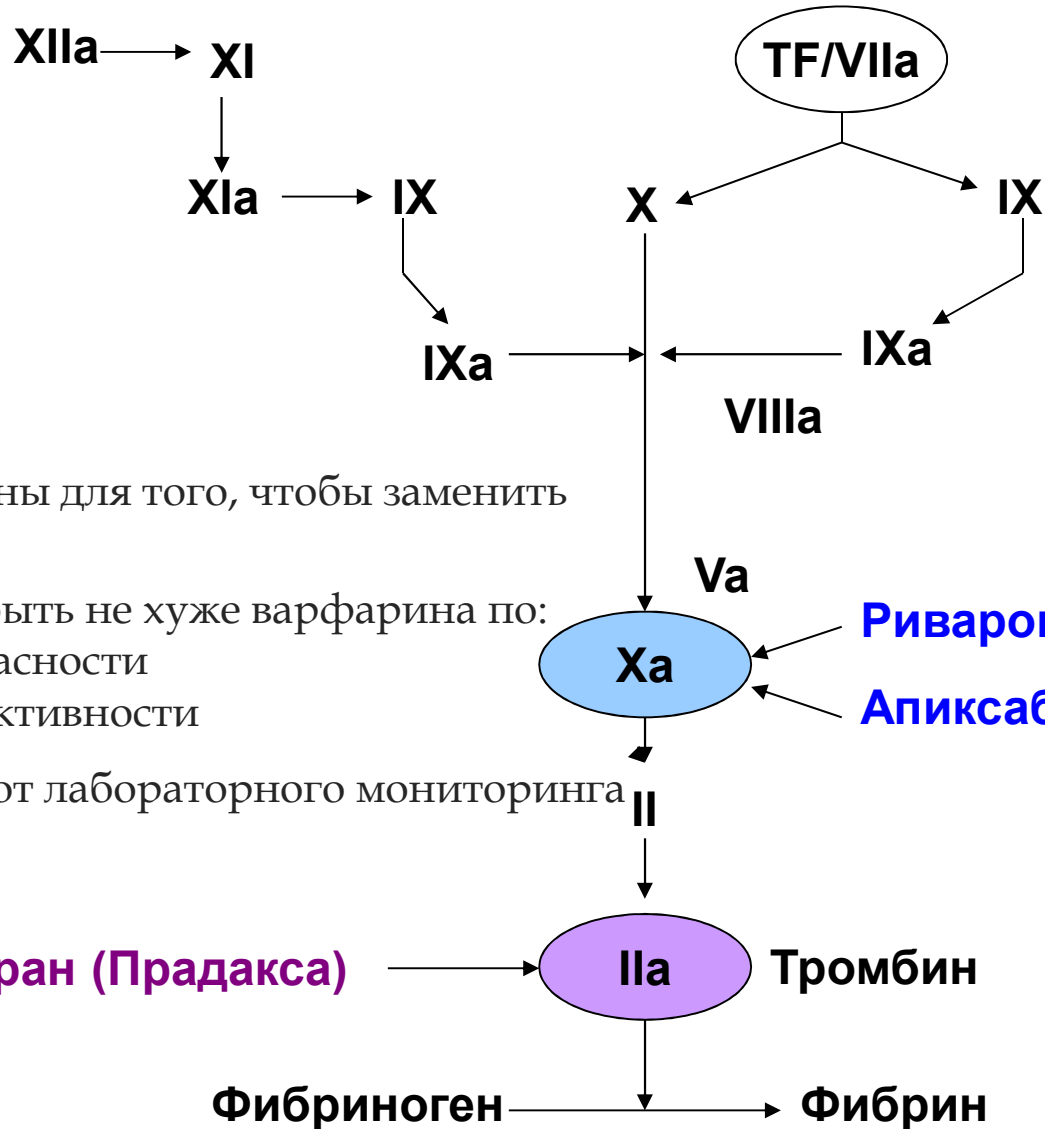
Прием антикоагулянтов может отражаться на многих тестах, но не всегда они подходят для контроля терапии.

Систематика АК препаратов по применению



Все препараты взяты из Регистра лекарственных средств России (РЛС)

Новые оральные антикоагулянты



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

Дабигатран (Прадакса)

Ривароксабан (Ксарелто)

Апиксабан (Эликвис)

Тромбин

Фибриноген

Фибрин

Новые оральные антикоагулянты

Рекомендации подкомитета
ISTH SSC по АКТ 2013 г

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?

- Кровотечение неясной этиологии
- Периоперативное наблюдение
- 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)
- Обратное действие АКТ
- Подозрение в передозировке
- Почечная недостаточность

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

Фармакокинетика оральных антикоагулянтов

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

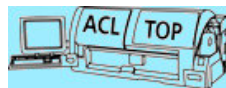
НОАК действуют и выводятся гораздо быстрее варфарина. В большей степени выводятся почками – с осторожностью применяются для пациентов с почечной недостаточностью.

Новые оральные антикоагулянты

РИВАРОКСАБАН (Ксарелто)

- Молекула ривароксабана селективно напрямую ингибирует **Ха фактор**
- Какой из тестов наиболее подходящий?

ПВ, МНО
Anti-Ха



ДАБИГАТРАН (Прадакса)

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

ТВ, АЧТВ,
Anti-IIa



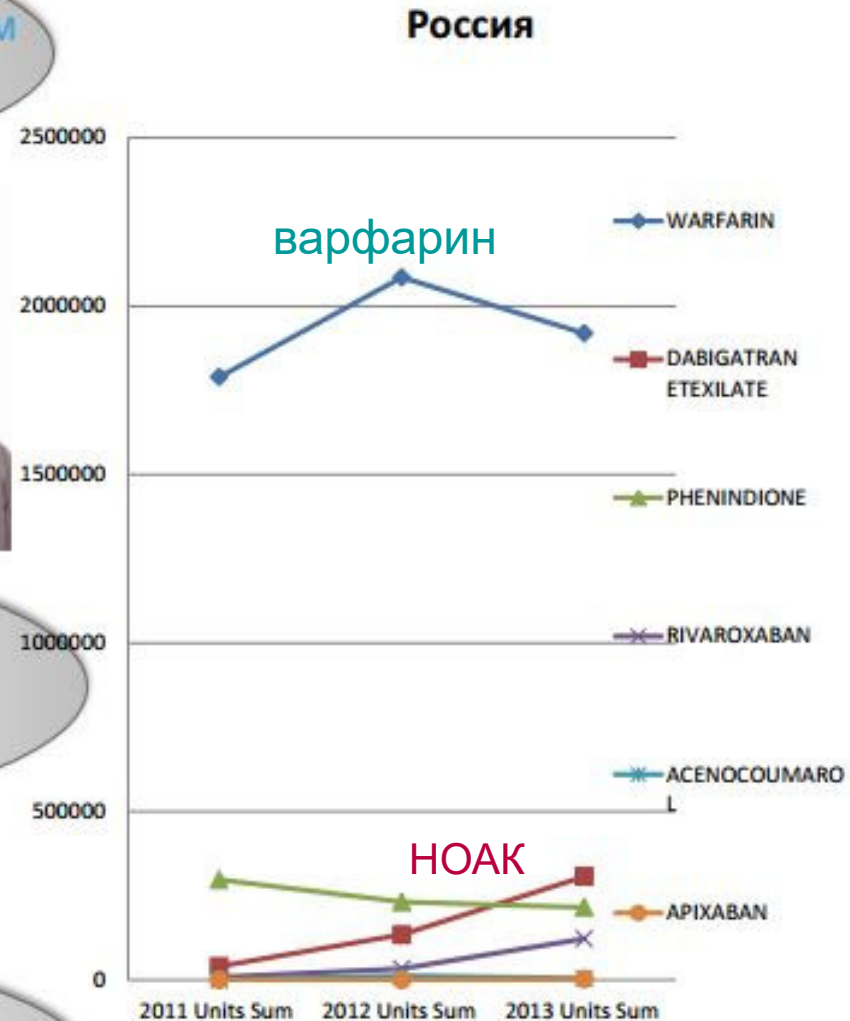
Применение новых оральных антикоагулянтов

'Терапия НОАК проводится у 30% пациентов с ВТЭ. Терапия варфарином проводится у 70% пациентов.'



'Дабигатран был первым НОАК, который начали использовать в практике, но Ривароксабан сейчас становится популярным.'

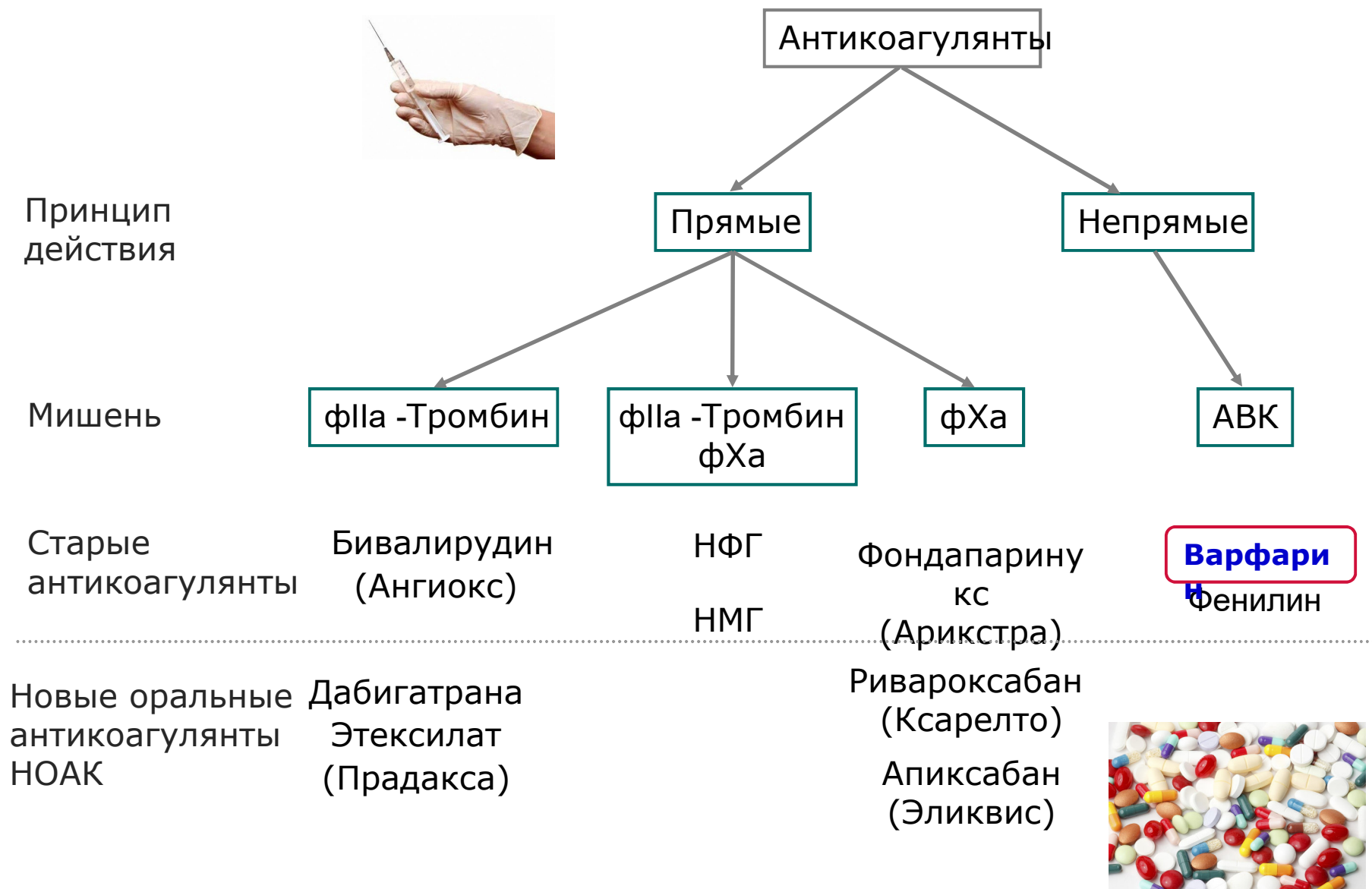
Доктора предпочитают использование Ривароксабана из-за факта приема 1 табл. (vs 2 табл. для Дабигатрана).'



Стоимость антикоагулянтных препаратов на 1 месяц приема

Название препарата	Варфарин	Дабигатран (Прадакса)	Ривароксабан (Ксарелто)	Апиксабан (Эликвис)
Производитель	Nycomed Danmark A.p.S	Boehringer Ingelheim International GmbH	Bayer	Пфайзер Инновации ООО
Фасовка	2,5 мг №50	110 мг №60	15 мг №28	5 мг № 60
Стоимость	101,20 руб	2 888,70 руб	2 871,90 руб	2 774,80 руб

Систематика АК препаратов по применению



Все препараты взяты из Регистра лекарственных средств России (РЛС)

Осложнения терапии АВК

- Кровотечения возникают наиболее часто на начальном этапе терапии АВК

1-ые 3 месяца	11% пациентов
После 3 месяцев	6.3% пациентов

Лабораторный контроль особенно важен на начальном этапе приема варфарина

Витамин К зависимые факторы коагуляции

	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 начинает действовать сразу, но эффект проявляется только после выхода из циркуляции факторов, попавших в кровотоки до начала терапии, т.е. отсрочен во времени.

Нецелесообразно измерять МНО первые 2-3 дня после начала терапии

Мониторинг терапии АВК

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

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

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

МНО необходимо определять:

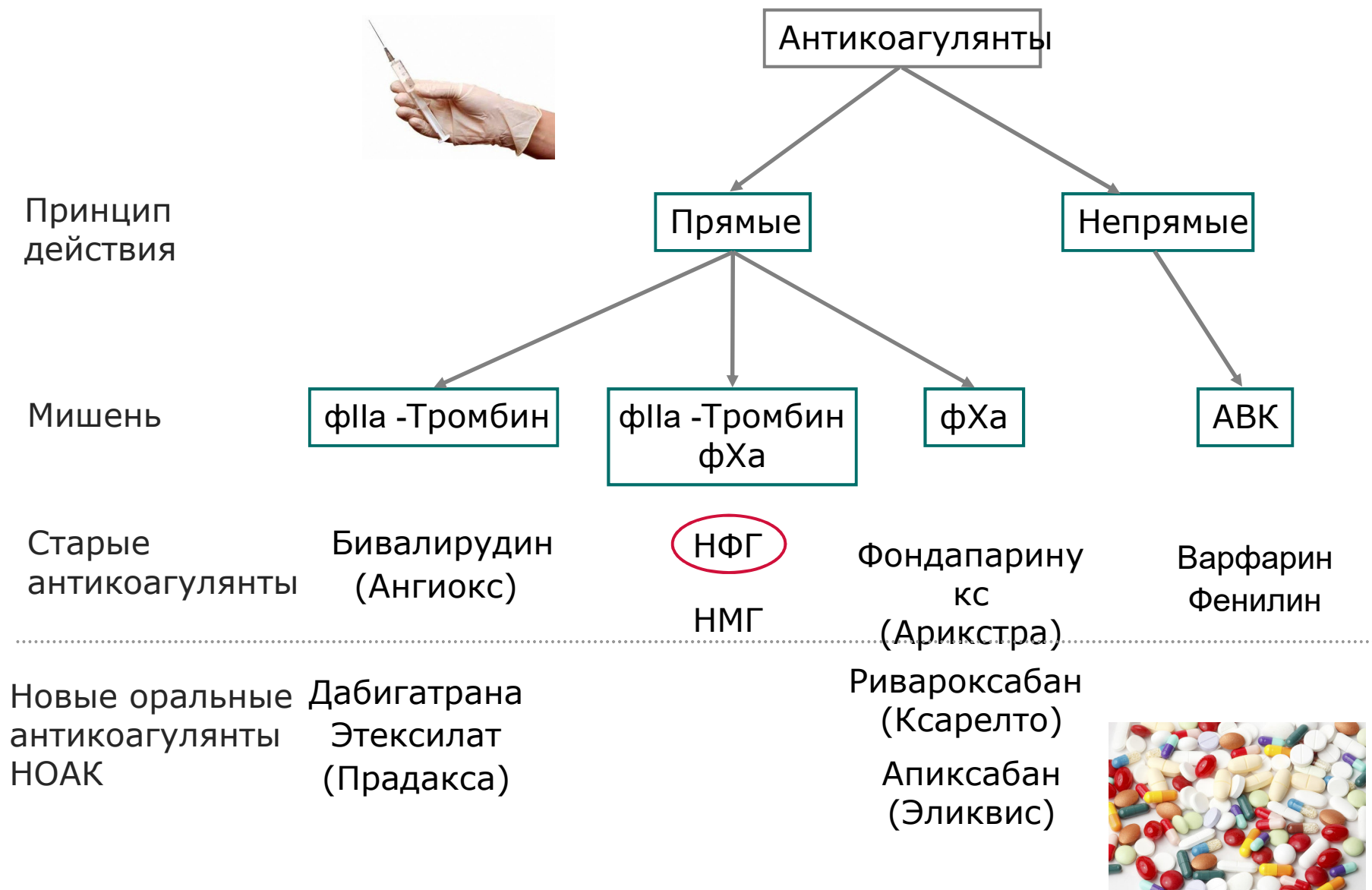
- ✓ ежедневно , начиная со 2-3 дня приема АВК до стабилизации показателя – близкие значения 2-х смежных определений в терапевтической области.
- ✓ Не менее 1 раза в месяц, если не меняется доза АВК, или сопутствующая терапия.

От изменения дозы до стабилизации МНО: ≥ 1 недели!

Нормы МНО для разных клинических состояний

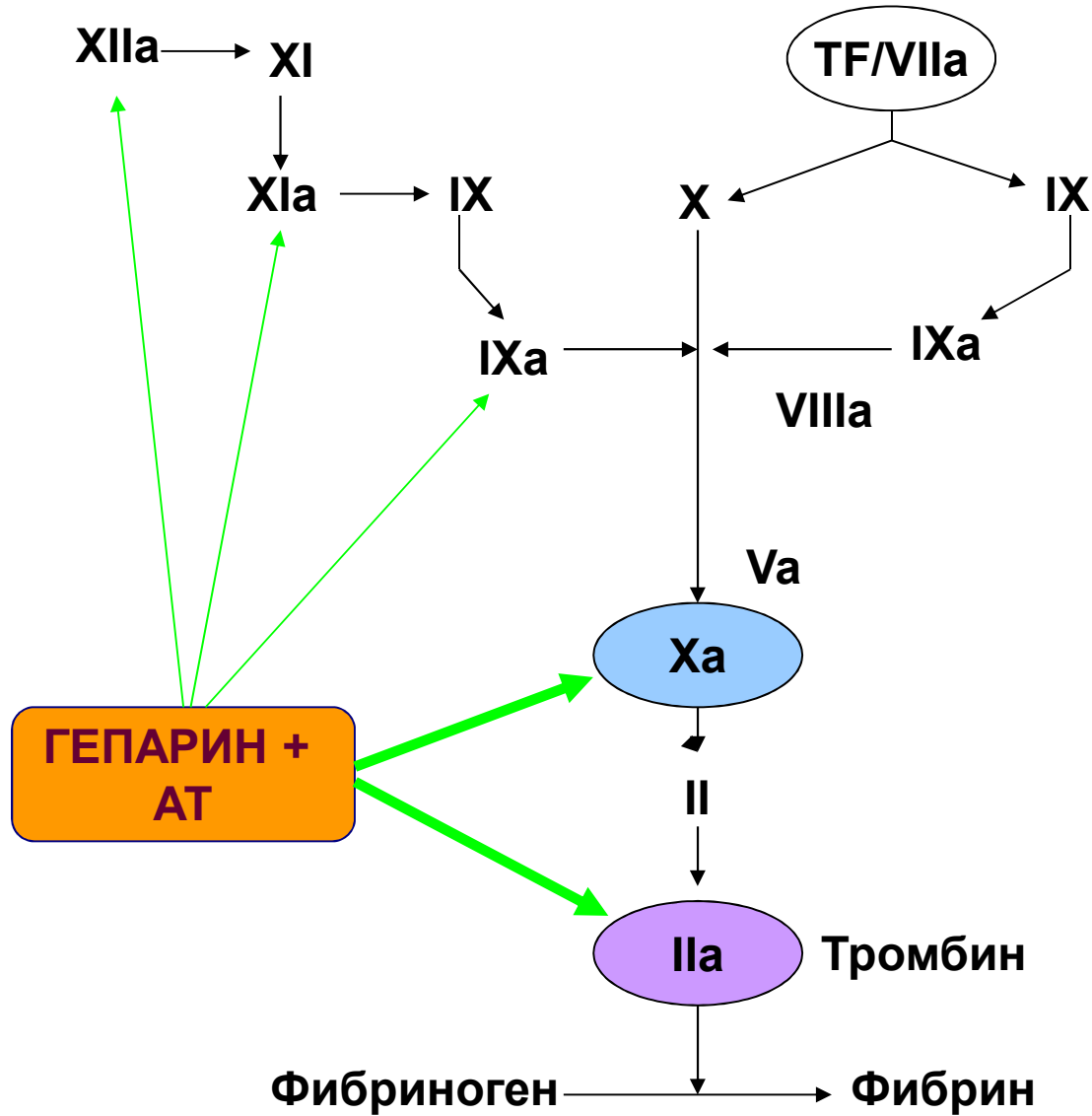
№ пп	Клинические состояния	Рекомендуемое МНО
1.	Профилактика постоперационного тромбоза глубоких вен: - общая хирургия - хирургия бедра	2,0 – 2,5 2,0 – 3,0
2.	Лечение и профилактика тромбоза вен и легочной эмболии	2,0 – 3,0
3.	Нестабильная стенокардия	2,0 – 3,0
4.	Фибрилляция предсердий	2,0 – 3,0
5.	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

Систематика АК препаратов по применению



Все препараты взяты из Регистра лекарственных средств России (РЛС)

**Механизм действия
нефракционированного гепарина (НФГ)**



Лабораторный контроль терапии 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(АЧТВ) 1,5-2,5,
 - **NB!** Каждые 3-5 дней - контроль количества тромбоцитов.

ВНИМАНИЕ! ГИТ

Систематика АК препаратов по применению

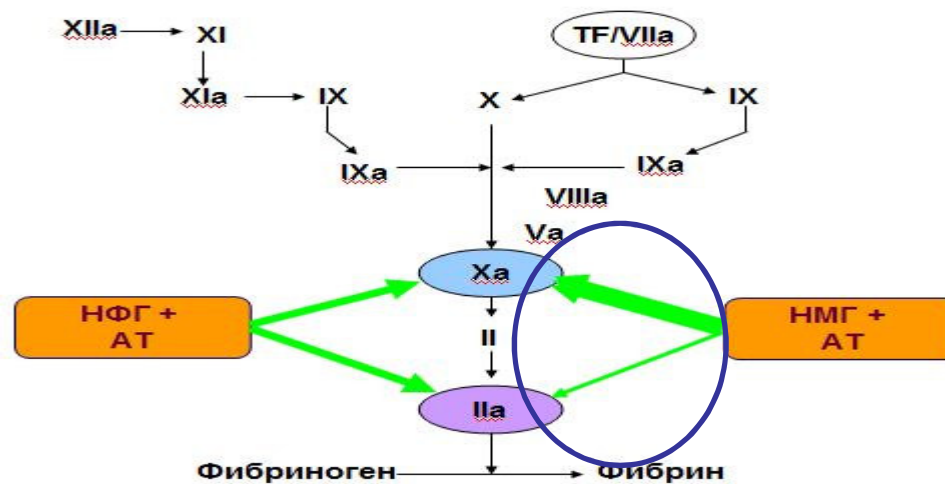


Все препараты взяты из Регистра лекарственных средств России (РЛС)

Мониторинг антикоагулянтной терапии. НМГ

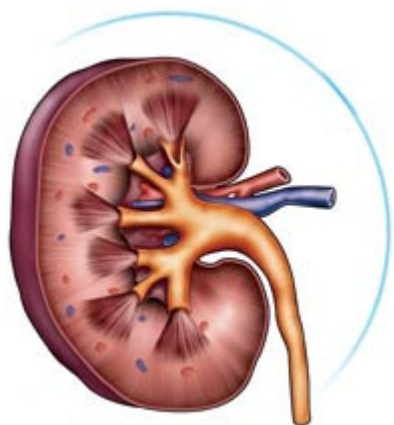
НМГ

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



Мониторинг антикоагулянтной терапии. НМГ

НМГ. Нужен ли лабораторный контроль?



Почечная
недостаточность



Отклонения в весе



Беременность



Дети

Мониторинг антикоагулянтной терапии. НМГ

НМГ. Лабораторный контроль.

Лабораторный контроль терапии НМГ рекомендован в случае:

- геморрагий на фоне терапии
- ОПН, ХПН
- массе тела менее 50 и более 100кг
- у детей
- беременным
- длительная терапия (более 7-10 дней)
- при риске кровотечений из-за сопутствующих заболеваний

- Лабораторный контроль по **анти-Ха активности**.
- АЧТВ может удлиняться, но незначительно и не является критерием дозирования препарата
- Определение уровня **антитромбина III**.
- 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.

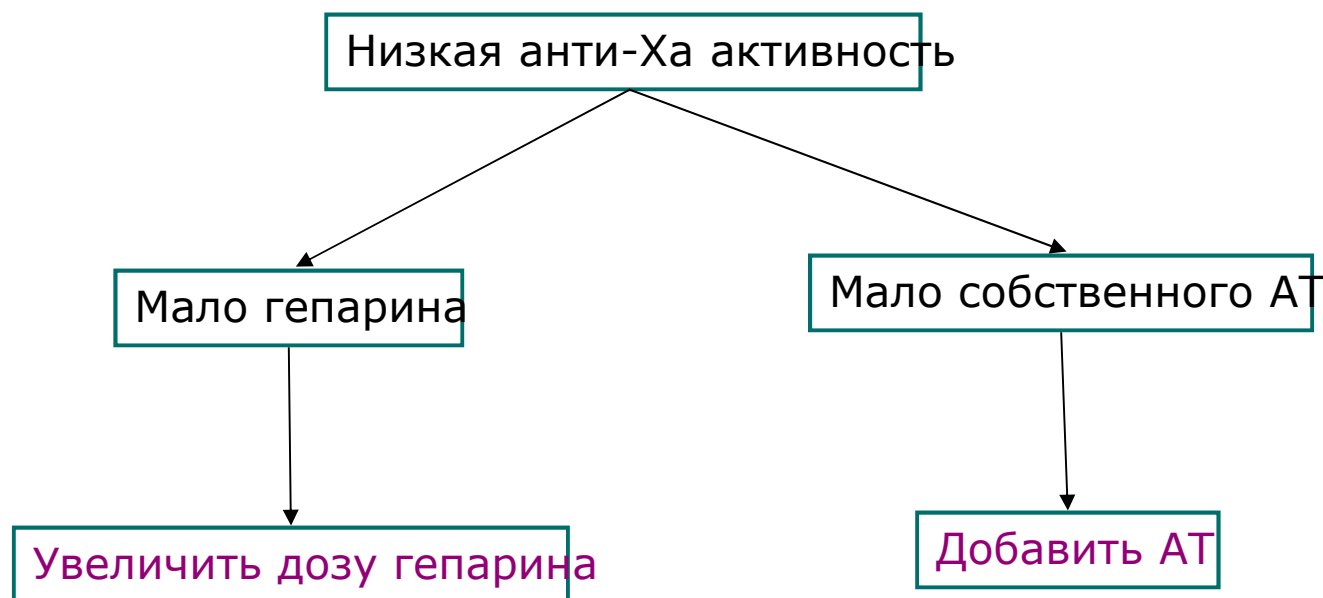
ВНИМАНИЕ! ГИТ

Причина неэффективности терапии гепаринами

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. Результат теста на анти Ха активность – активность низкая
3. Необходимо сделать тест на АТ



Фармакокинетика антикоагулянтных препаратов

	Время до пика антикоагуляции	Время пика	Pharmacokinetics of LOVENOX® IV bolus and SC dosing ^{10,29}			
Нефракционированный гепарин	2 – 4 часа	12	<p>Legend: ■ 30 mg IV + 1.0 mg/kg SC (steady state) ■ 30 mg IV + 1.0 mg/kg SC (day 1) ■ 1.0 mg/kg SC (no bolus) (day 1) N=16 Results from Le Liboux et al. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2000;35(suppl 1):373A; and data on file.</p> <p>The clinical significance of these data has not been established.</p>			
Фондапаринукс (Арикстра)	1– 3 часа	17	Протамина-сульфат	0	НПВС, декстран 40КДа	
Эноксапарин (Клексан)	3– 4 часа	4-7 часов	Нет *	33	Субстрат для CYP3A4 и P-гликопротеин	
Ривароксабан (Ксарелто)	2.5–4 часа	11–13 часов	Нет*	25	Субстрат для CYP3A4 и P-гликопротеин	
Апиксабан (Эликвис)	3 часа	8–15 часов	Нет **	~80	Ингибитор P-гликопротеина	
Дабигатран (Прадакса)	1–2 часа	14–17 часов	Вит.К	0	Множественное, особенно с CP2C9	

Национальные стандарты Российской Федерации.

ГОСТ Р 53079.4 — 2008

Обеспечение качества клинических лабораторных исследований.

Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа.

В п. 3.4.1. указано, что в направлении на лабораторные исследования (заявке) должны быть отображены следующие данные

- дата и время назначения;
- дата и время взятия крови (сбора биологического материала);
- фамилия и инициалы пациента;
- отделение, номер истории болезни, номер палаты;
- возраст, пол;
- диагноз;
- время приема последней дозы препаратов, способных повлиять на результат анализа;
- фамилия и инициалы лечащего врача, назначившего исследование;
- перечень необходимых исследований;
- подпись специалиста, проводившего взятие крови или другого биологического материала.

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

Национальные стандарты Российской Федерации.

ГОСТ Р 53079.4 — 2008

Обеспечение качества клинических лабораторных исследований.

Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа.

В Приложении А говорится:

«Требования к условиям периода, предшествующего взятию у пациента образцов биологического материала для проведения лабораторного исследования, относятся преимущественно к действиям клинического персонала (врачей, медицинских сестер)...

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

...

При проведении терапевтического лекарственного мониторинга время взятия образца биоматериала выбирается в зависимости от характера проводимого лечения».

...

В бланке назначения должны быть указаны принимаемые пациентом лекарства, если они могут влиять на лабораторные результаты.

Влияние антикоагулянтов на результаты анализов

	ПВ (МНО)	АЧТВ	ТВ	Фиб	АТ (Ха)	АТ (IIa)	Анти- Ха
Варфарин	↑↑↑	↑					
НФГ	↑	↑↑↑	↑↑↑↑				↑↑↑
НМГ		↑					↑↑
Фондапаринукс (Арикстра)		↑					↑↑
Дабигатран (Прадакса)	-/↑	↑↑	↑↑↑	-/↓		↑↑↑	
Ривароксабан (Ксарелто)	↑↑	-/↑			↑		↑↑↑
Апиксабан (Эликвис)	↑				↑		↑↑↑

Для правильной интерпретации результатов анализа необходимо взаимодействие врача КЛД и клинициста

Только врач клиницист:

- знает какой препарат назначен пациенту
- знает с какой целью кровь отправлена в лабораторию
- **ставит диагноз и делает назначения пациенту**

Только врач КЛД:

- знает какие тест-системы используют в его лаборатории
- контролирует качество выполнения (QC) и валидирует результаты анализов

Принимает решение

- **о повторном заборе крови и повторном исследовании**

Неоправданная

- **Инвазивная процедура для пациента**
- **Трата средств и времени работы лаборатории**



Мониторинг терапии

Варфарин

Гепарин

Ривароксабан
Ксарелто
Апиксабан
(Эликвис)

Дабигатран
Прадакса

ПВМНО

НФГ

НМГ

АнтиХа

АнтиIIa

АЧТВ

АнтиХа

Антитромбин

ГИТ

Выводы

- Ряд антикоагулянтов требуют обязательного лабораторного мониторинга
- Существуют ситуации, в которых лабораторный контроль целесообразен для всех антикоагулянтов
- Контроль антикоагулянтной терапии требует выбора адекватных тестов в зависимости от антикоагулянта
- Для контроля антикоагулянтной терапии обязательно соблюдение временных интервалов, соответствующих задаче исследования
- Контроль антикоагулянтной терапии наиболее эффективен при хорошем взаимодействии врача клинициста и врача КЛД



Спасибо за внимание!