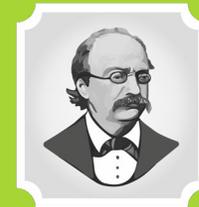


Антиагрегантная терапия при беременности:

критерии назначения и лабораторный контроль



Клиника им. А.А. Шмидта
Научно-клинический центр патологии
гемостаза имени А.А. Шмидта

Докладчик

2



Альтшулер Борис Юрьевич
основатель и главный врач
Научно-клинического центра
патологии гемостаза
имени А.А. Шмидта

- кандидат медицинских наук
- врач высшей квалификационной категории
- специализация: клиническая лабораторная диагностика
- опыт работы по специальности - 24 года
- 15 лет занимал должность главного внештатного специалиста по лабораторной диагностике Департамента здравоохранения ОАО «РЖД»
- с 1997 года вел научно-исследовательскую работу в области энзимологии, протеомики, коагулологии, экспериментальной химии белков и клинической лабораторной диагностики
- автор 22 научных публикаций



Система гемостаза - это свертывающая система крови

3



Изменения системы гемостаза при нормальном, физиологическом развитии беременности

4

ДИНАМИКА:

- начинаются не ранее 2 месяца беременности
- прогрессируют до родов
- возвращение к исходному состоянию - через 1,5 месяца после родов

ОБЩАЯ ТЕНДЕНЦИЯ:

- направлены на повышение свертываемости крови

Гиперкоагуляционный синдром беременных



Общая характеристика изменений системы гемостаза при беременности

5

В плазменном звене:

- гиперкоагуляция
- гипофибринолиз - во 2-ом и особенно 3-ем триместре
- снижение ингибиторного потенциала естественных антикоагулянтов

В тромбоцитарном звене:

- гиперагрегация тромбоцитов
- снижение общего количества тромбоцитов на ~ 20%



Антикоагулянты при беременности

6



Допустимо:

- НМГ (низкомолекулярный гепарин)



Противопоказано:

- АВК (антагонисты витамина К)
- НОАК (новые оральные антикоагулянты)
- Прямые ингибиторы тромбина



Общий обзор антиагрегантов

7

Препараты, блокирующие рецепторы тромбоцитов:



- блокаторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) - пуриновых или P2Y12-рецепторов:
клопидогрел, тикагрелор
- блокаторы рецепторов, активируемых протеазами (PAR)
- блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa



Препараты, ингибирующие ферменты тромбоцитов:



- ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ):
дипиридамол
- ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ):
ацетилсалициловая кислота



Назначение ацетилсалициловой кислоты при беременности

8



Допустимо:

- в низких дозировках, не превышающих 100 мг/сутки
- во 2-ом триместре беременности



Недопустимо:

- использование дозировки свыше 150 мг/сутки
- в первые 12 недель и позднее 36-ой недели беременности



Алгоритм назначения антиагрегантной терапии и контроля за ней

9

Постановка диагноза, выявление факторов риска



Объективная оценка сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и необходимости терапии методами лабораторной диагностики



Назначение / коррекция терапии антиагрегантами



Объективная и количественная оценка результата терапии, ее эффективности, достаточности или недостаточности дозировки методами лабораторной диагностики



Исследование агрегации тромбоцитов. Особенности

10



- оценка склонности тромбоцитов к гиперагрегации
- тромбоэластография и пьезотромбоэластография недостаточны для оценки функции тромбоцитов
- проводится на живых клетках, что составляет уникальность метода
- проводится при стимуляции индукторами (химически) и без индукторов - исследование спонтанной агрегации (тромбоциты подвергаются только механическому воздействию)
- индукторы (АДФ, адреналин, ристомицин, коллаген, арахидоновая кислота) используются в различных концентрациях (от 1 до 8 разных концентраций)



Исследование агрегации тромбоцитов. Существующие методы

11

Оптическая агрегатометрия

с индукторами или без
НИХ

исследование
тромбоцитов в плазме
крови

высокая
чувствительность,
точность,
воспроизводимость

Потоковая (поточная) динамическая агрегатометрия

с индукторами

используется цельная
кровь

имитация процессов
тромбообразования в
искусственном капилляре
максимально приближена
к in vivo

Импедансная агрегатометрия

с индукторами или без
НИХ

используется цельная
кровь, что приближает
метод к in vivo

уступает оптической и
поточной агрегатометрии
по диагностическим
возможностям



Оптическая агрегатометрия. Краткое описание

12



Исследуется богатая тромбоцитами плазма крови.

К плазме поочередно и в разных концентрациях добавляются индукторы (АДФ, адреналин, ристомицин, коллаген, арахидоновая кислота).

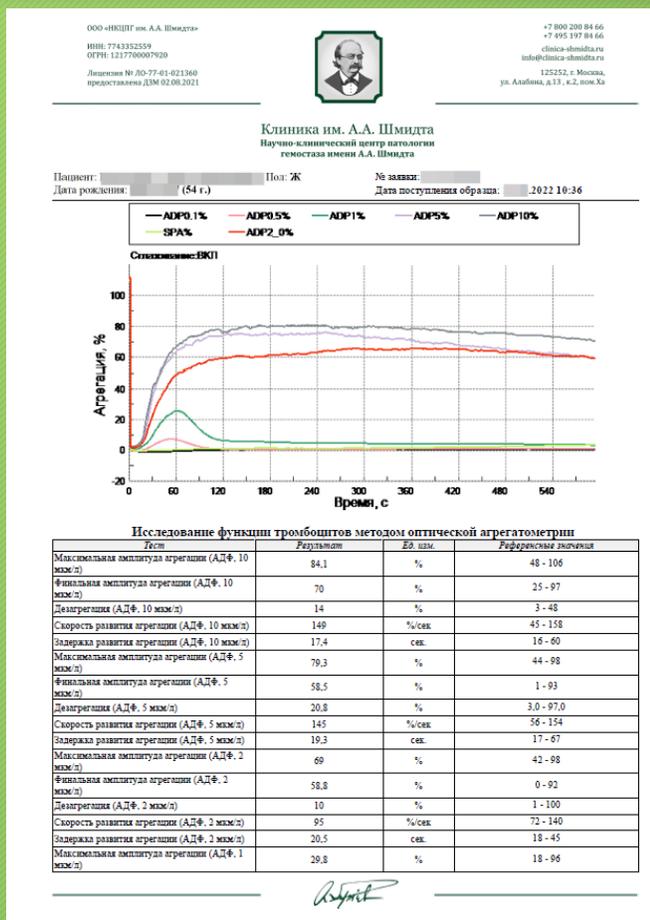
Регистрируемые параметры:

- задержка развития агрегации,
- скорость развития агрегации,
- интенсивность или амплитуда агрегации,
- характер агрегатограммы (одноволновая / двухволновая, обратимая / частично обратимая / необратимая),
- скорость и амплитуда дезагрегации.



Оптическая агрегатометрия. Результат исследования

13



содержит:

- Агрегатодиаграмму - график, иллюстрирующий динамику формирования тромбоцитарных агрегатов,
- Цифровые значения регистрируемых параметров вместе с референсными интервалами



Оптическая агрегатометрия

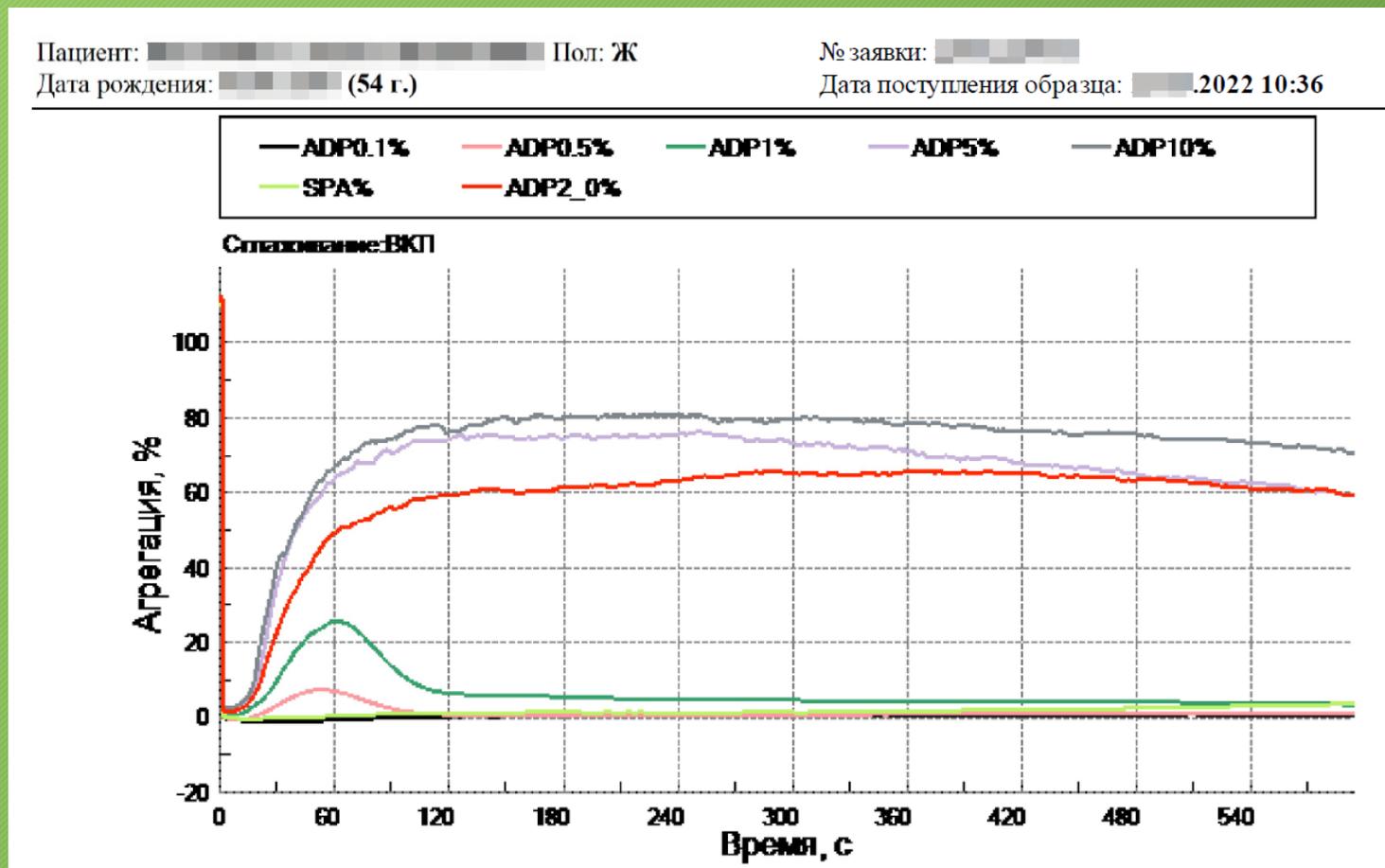
Агрегатограмма (ADP, SPA) при **нормальной** агрегации

14

с индуктором АДФ
(ADP)

в концентрациях
от 0,1 мкМ/л
до 10 мкМ/л

без индукции (SPA)
- спонтанная
агрегация
отсутствует



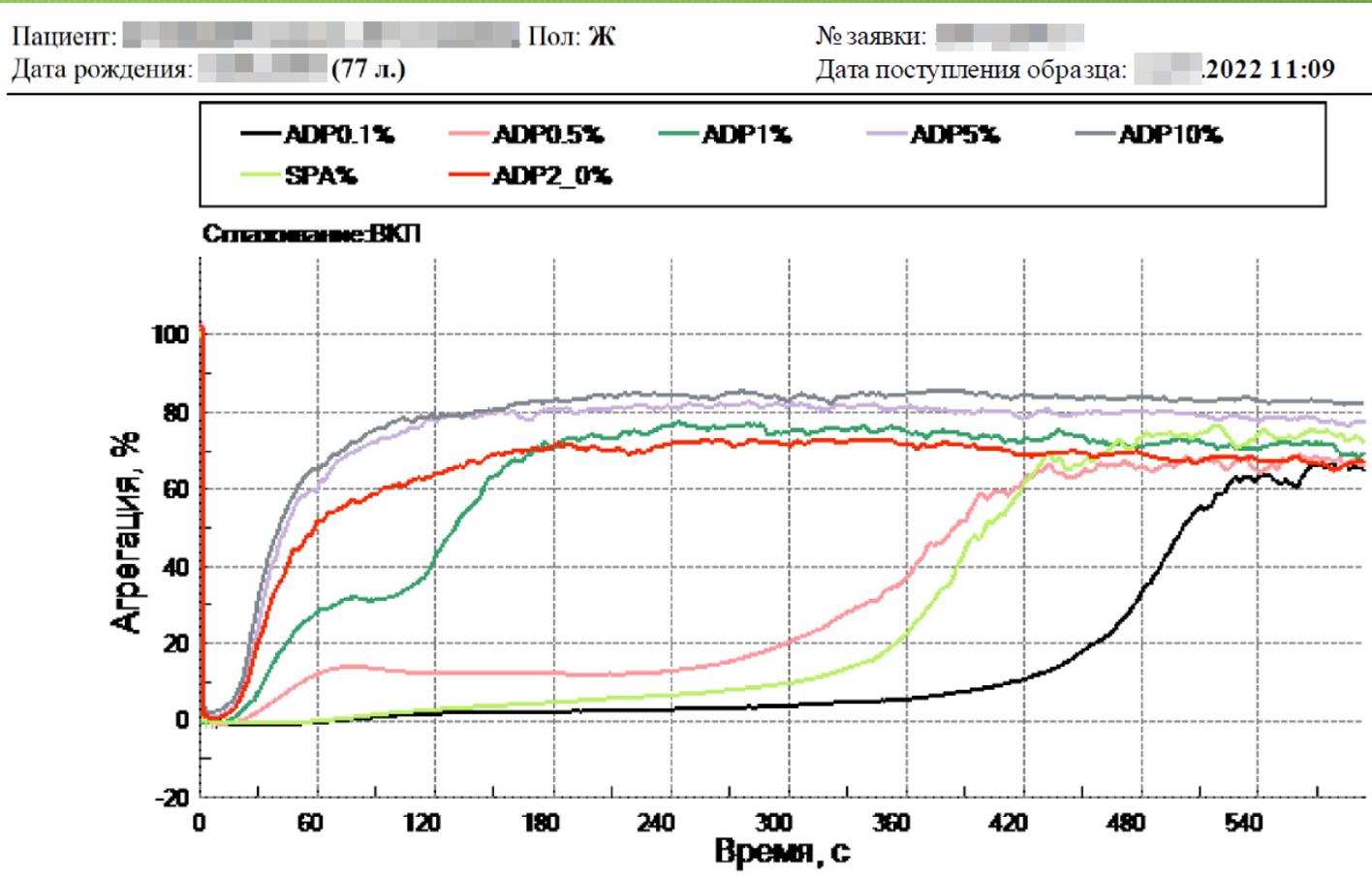
Оптическая агрегатометрия

Агрегатограмма (ADP, SPA) при **гиперагрегации**

15

с индуктором АДФ (ADP):
- развитие агрегации с **низкими концентрациями индуктора**,
- повышены **скорость и интенсивность** развития агрегации,

развивается спонтанная агрегация (SPA) при механическом воздействии (без индукторов)



Оптическая агрегатометрия

Агрегатограмма (ADP, SPA) при **гипоагрегации**

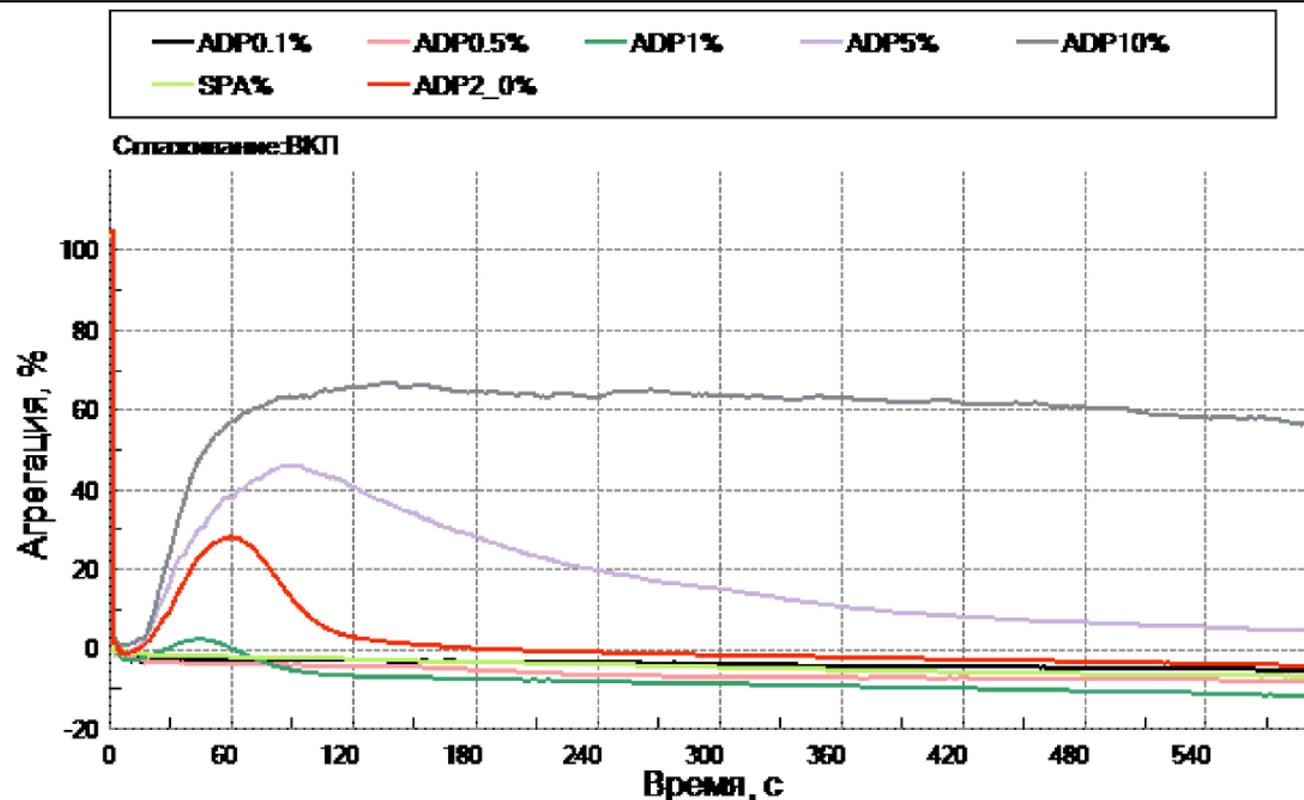
16

с индуктором АДФ (ADP):

- **ИНТЕНСИВНОСТЬ** (амплитуда) агрегации снижена,
- скорость и **ИНТЕНСИВНОСТЬ дезагрегации** повышена,
- агрегация ослаблена и обратима даже при **высоких концентрациях индуктора**

спонтанная агрегация (SPA) отсутствует

Пациент: [REDACTED] № заявки: [REDACTED]
Пол: Ж Дата поступления образца: [REDACTED].2022 11:01
Дата рождения: [REDACTED] (27 л.)
Беременность: 15 нед.



Оптическая агрегатометрия

Агрегатограмма (ADP, SPA) при **гипоагрегации** на фоне приема ингибиторов ЦОГ (ацетилсалициловая кислота, 100 мг/сутки)

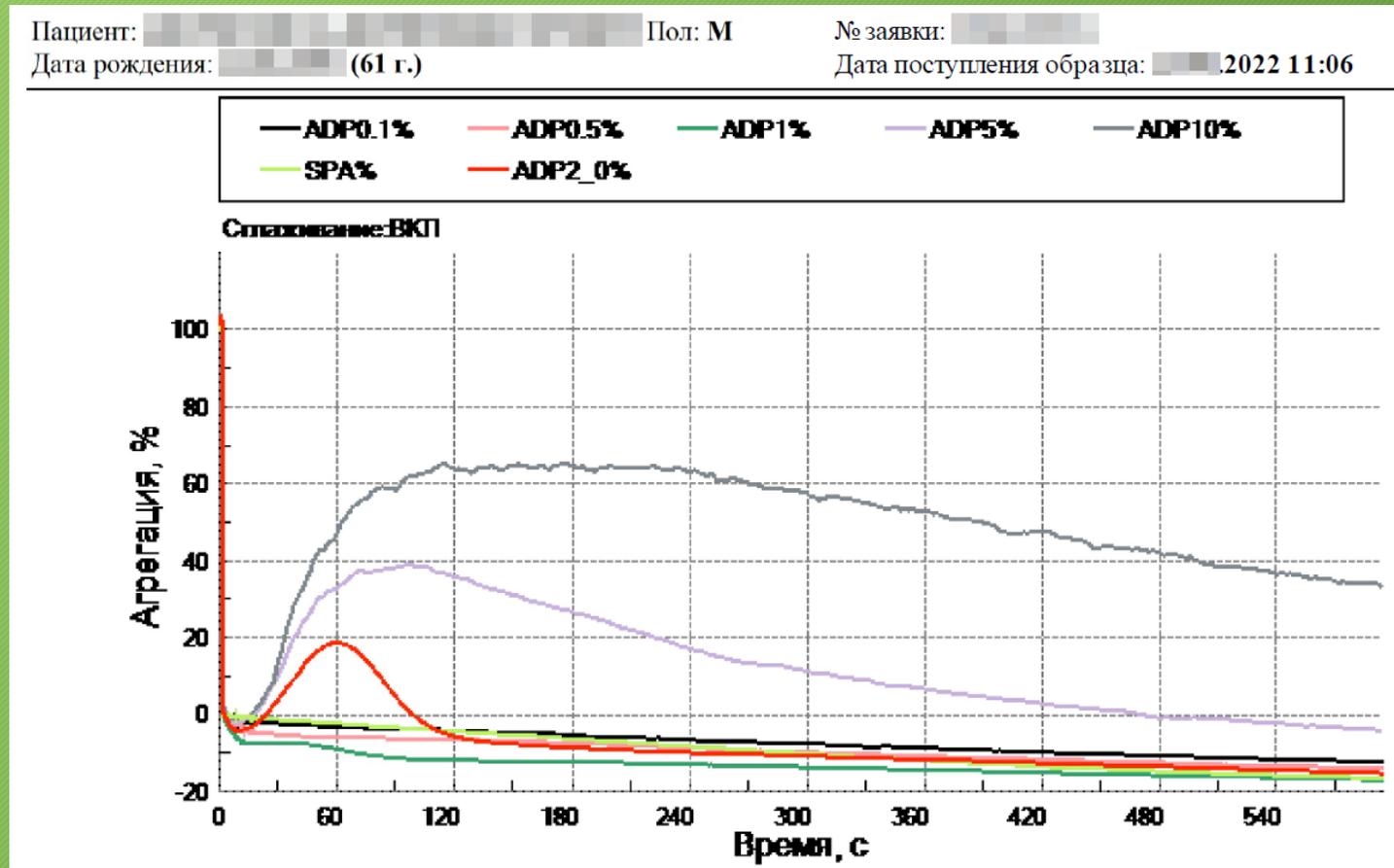
17

с индуктором АДФ (ADP):

- скорость и **ИНТЕНСИВНОСТЬ дезагрегации** значительно повышена,

- **ИНТЕНСИВНОСТЬ (амплитуда) агрегации** снижена,

спонтанная агрегация (SPA) отсутствует.



Оптическая агрегатометрия

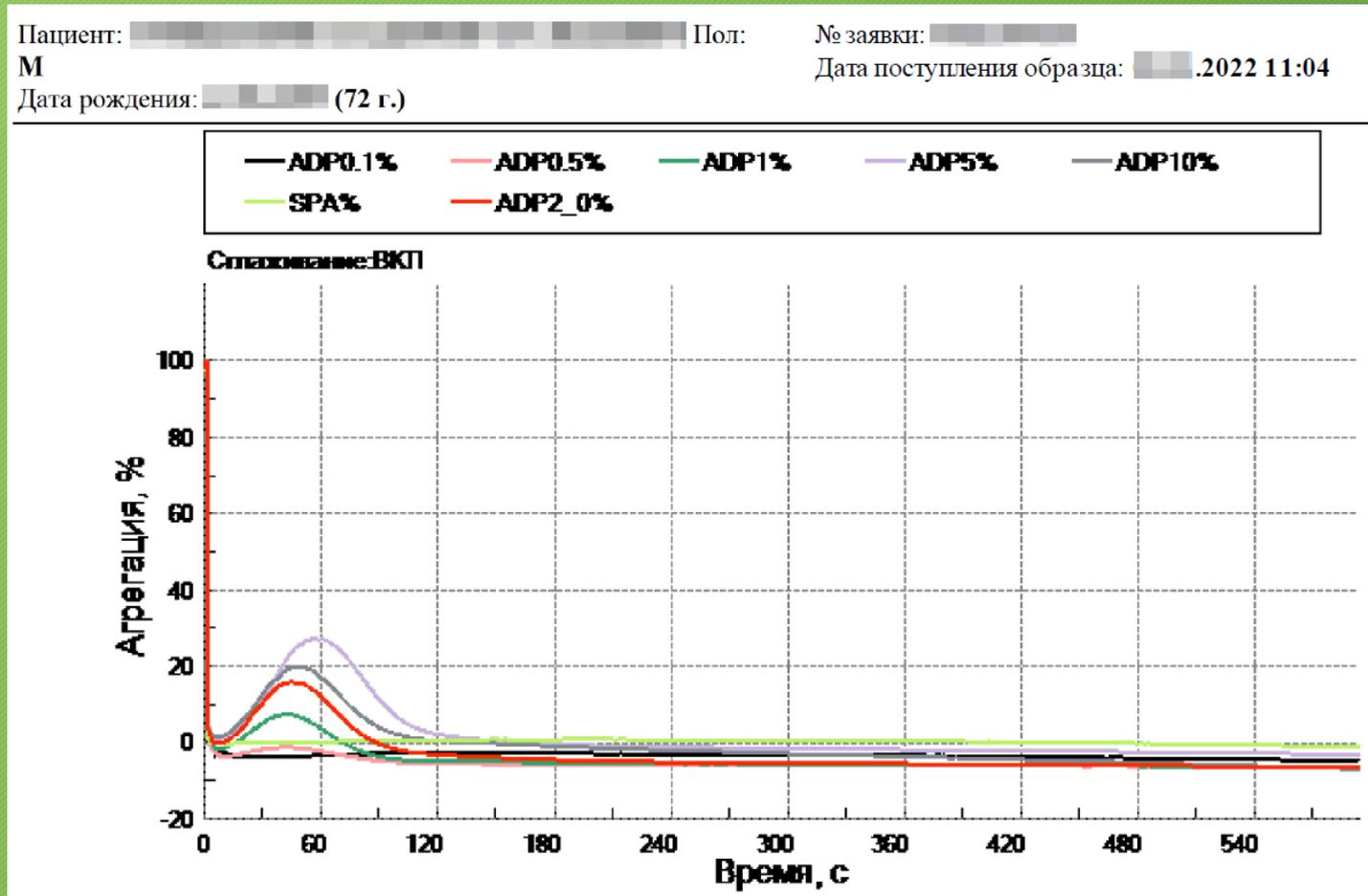
Агрегатограмма (ADP, SPA) при **гипоагрегации** на фоне приема блокаторов тромбоцитарных P_2Y_{12} -рецепторов (**клопидогрел, 75 мг/сутки**)

18

с индуктором АДФ (ADP):

- скорость и интенсивность дезагрегации значительно повышена - быстрая **полная дезагрегация**,

- **интенсивность (амплитуда) агрегации** значительно снижена.



Оптическая агрегатометрия

Агрегатограмма (Epi, Col, Ara, Ris) при **нормальной** агрегации

19

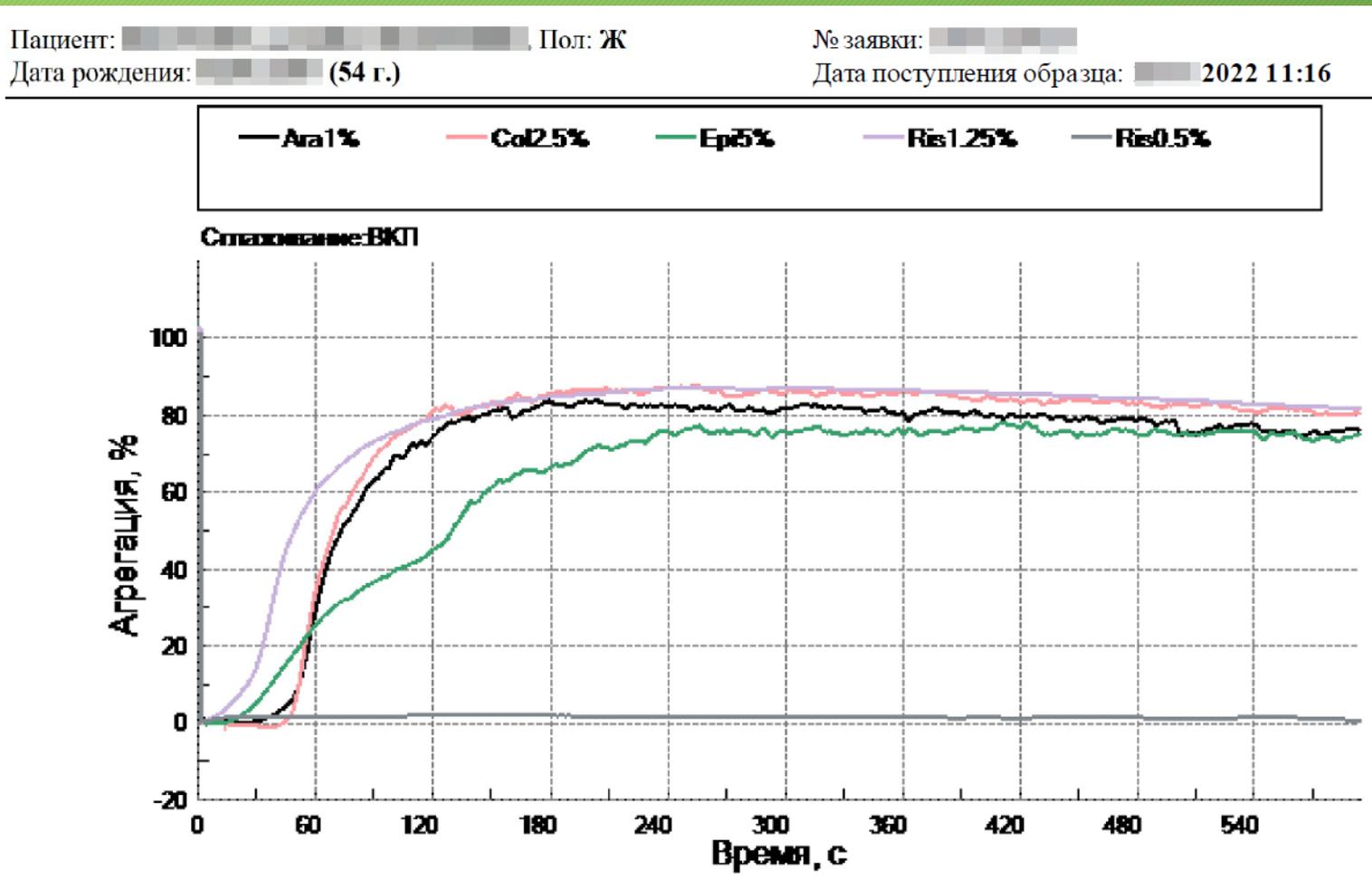
с индукторами:

адреналином (Epi)
5 мкМ/л - заметен
двухволновой
характер агрегации,

коллагеном (Col)
2,5 мкг/мл,

арахидоновой
кислотой (Ara)
1 мМ/л,

ристомицином (Ris)
0,5 и 1,25 мг/мл

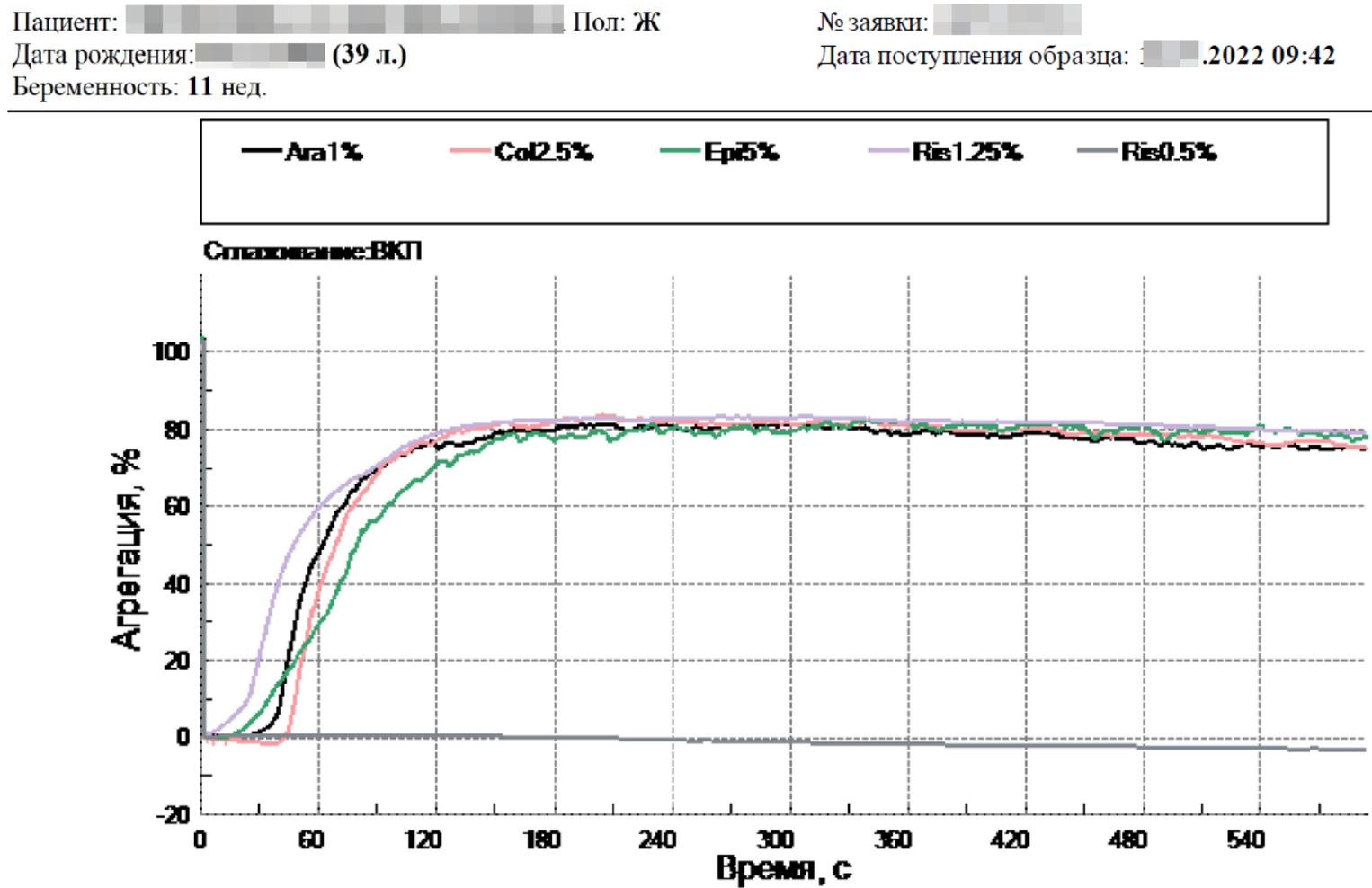


Оптическая агрегатометрия

Агрегатограмма (Epi, Col, Ara, Ris) при **гиперагрегации**

20

- **задержка развития** агрегации укорочена,
- **скорость развития** агрегации повышена,
- **интенсивность дезагрегации** снижена,
- **вторая волна агрегации** после индукции адреналином (Epi) сглажена.



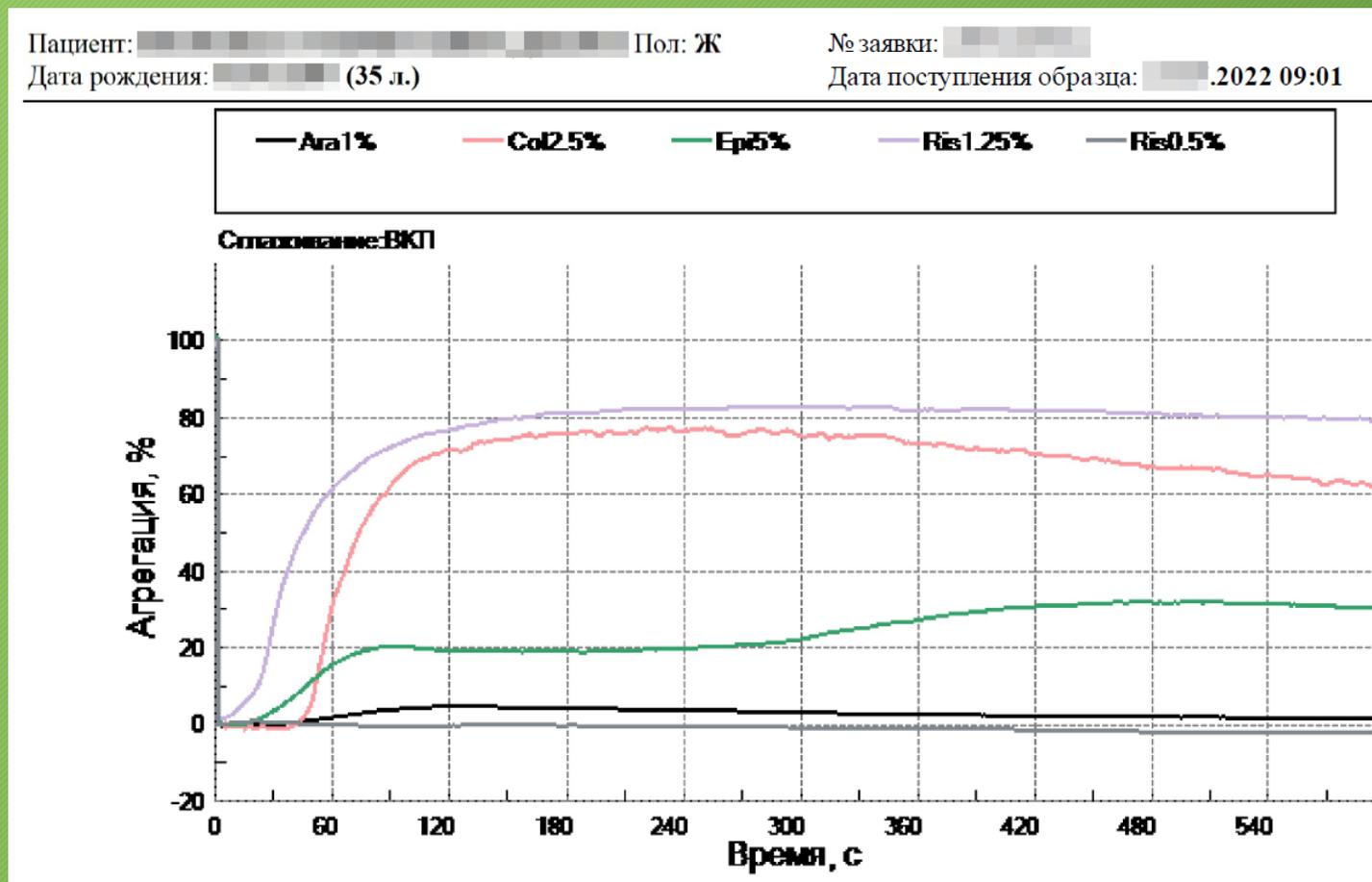
Оптическая агрегатометрия

Агрегатограмма (Epi, Col, Ara, Ris) при **гипоагрегации** на фоне приема ингибиторов ЦОГ (ацетилсалициловая кислота, 75 мг/сут.)

21

- характерный признак: агрегация с **арахидоновой кислотой (Ara)** не развивается или ее интенсивность многократно снижена,

- агрегация с адреналином (Epi) **ослаблена**, нарушено развитие **второй волны агрегации**.



Оптическая агрегатометрия

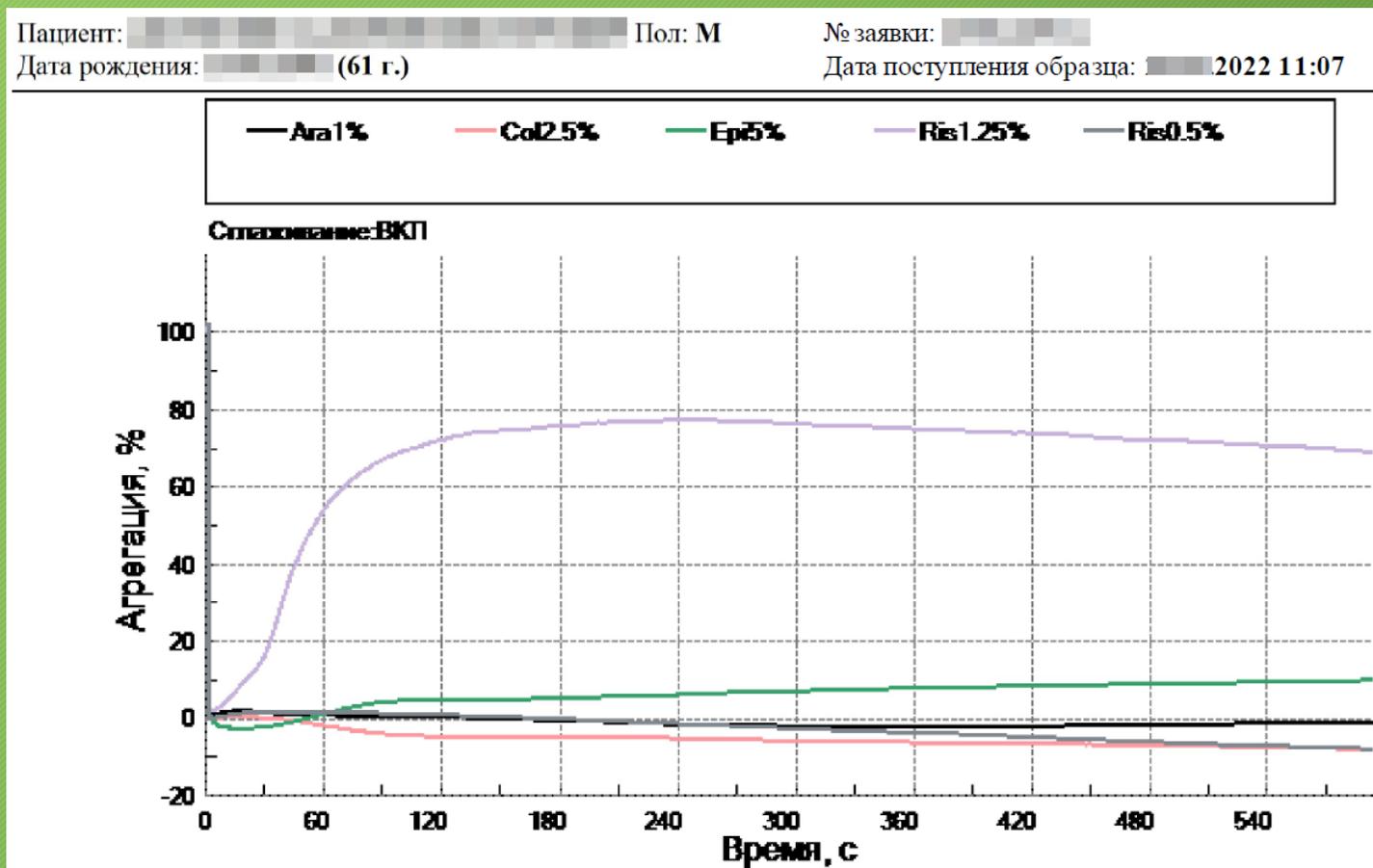
Агрегатограмма (Epi, Col, Ara, Ris) при **гипоагрегации** на фоне приема ингибиторов ЦОГ (ацетилсалициловая кислота, 100-150 мг/сут.)

22

- характерный признак: агрегация с **арахидоновой кислотой (Ara)** не развивается,

- агрегация с **коллагеном (Col)** не развивается,

- агрегация с **адреналином (Epi)** резко снижена.



Динамическая потоковая агрегатометрия. Краткое описание

23



Исследуется цельная кровь, которая пропускается через микроскопическое отверстие в специальном картридже, имитирующее просвет сосуда.

Картриджи (3 видов) содержат разные индукторы агрегации:

- коллаген и адреналин,
- коллаген и АДФ,
- только АДФ.

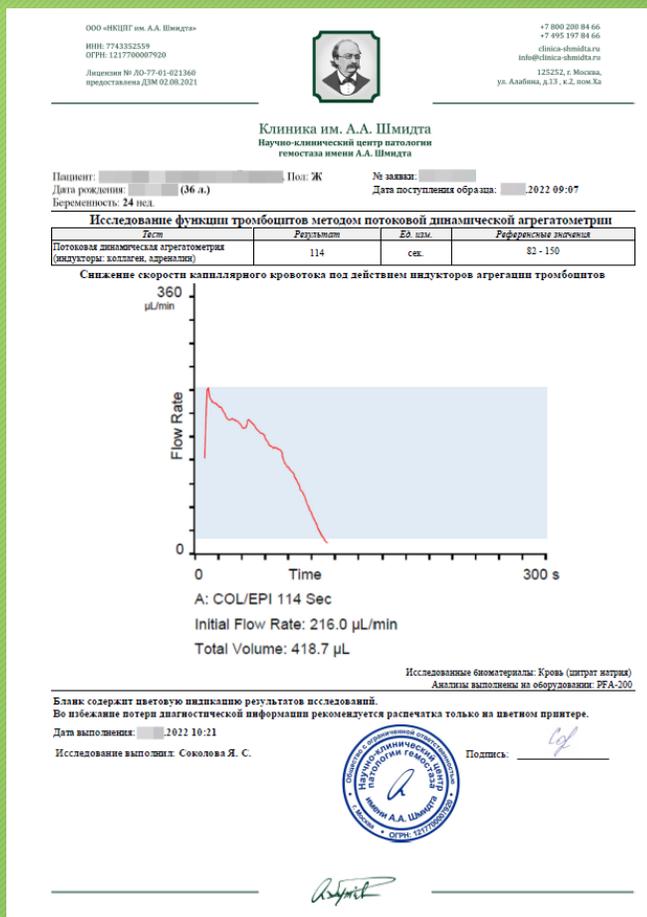
Регистрируемые параметры:

- время, необходимое для полной окклюзии отверстия,
- скорость кровотока, ее изменение,
- объем крови, прошедший через отверстие



Динамическая потоковая агрегатометрия. Результат исследования

24



содержит:

- Агрегатограмму - график, иллюстрирующий снижение скорости потока крови через отверстие в картридже, которое моделирует просвет сосуда
- Цифровые значения регистрируемых параметров вместе с референсными интервалами



Динамическая потоковая агрегатометрия

Агрегатограмма при **нормальной** агрегации, индуктор АДФ

Исследование ингибирования P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

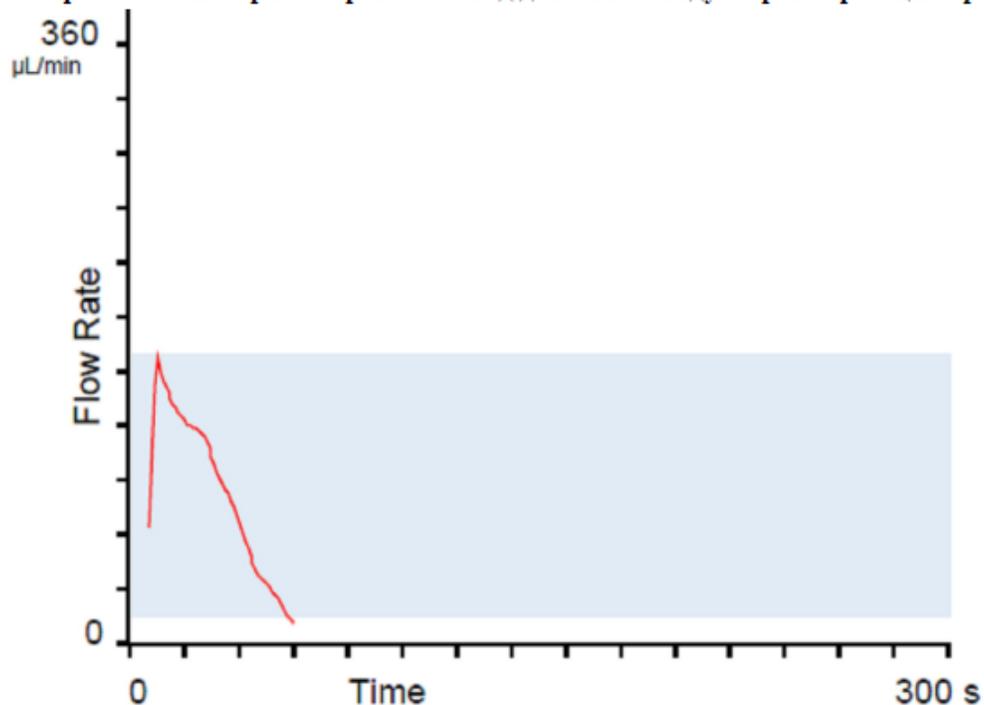
Пациент: ██████████ Пол: Ж
Дата рождения: ██████████ (54 г.)

№ заявки: ██████████
Дата поступления образца: ██████████.2022 11:20

Исследование функции тромбоцитов методом потоковой динамической агрегатометрии

Тест	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Потоковая динамическая агрегатометрия (исследование ингибирования P ₂ Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов и индивидуальной чувствительности к антиагрегантам)	61	сек.	< 106

Снижение скорости капиллярного кровотока под действием индукторов агрегации тромбоцитов



A: P2Y 61 Sec

Initial Flow Rate: 161.3 µL/min

Total Volume: 227.0 µL

Исследованные биоматериалы: Кровь (цитрат натрия)
Анализы выполнены на оборудовании: PFA-200

25



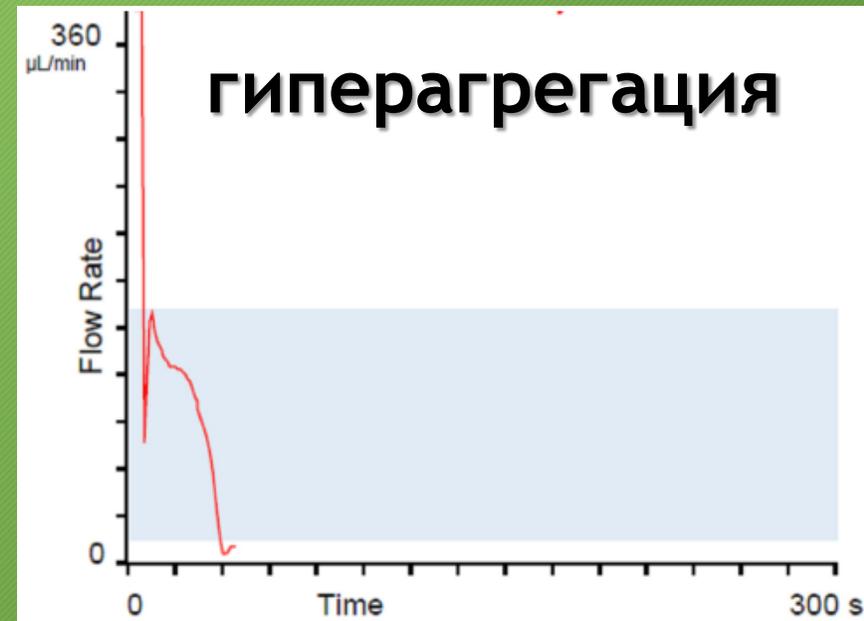
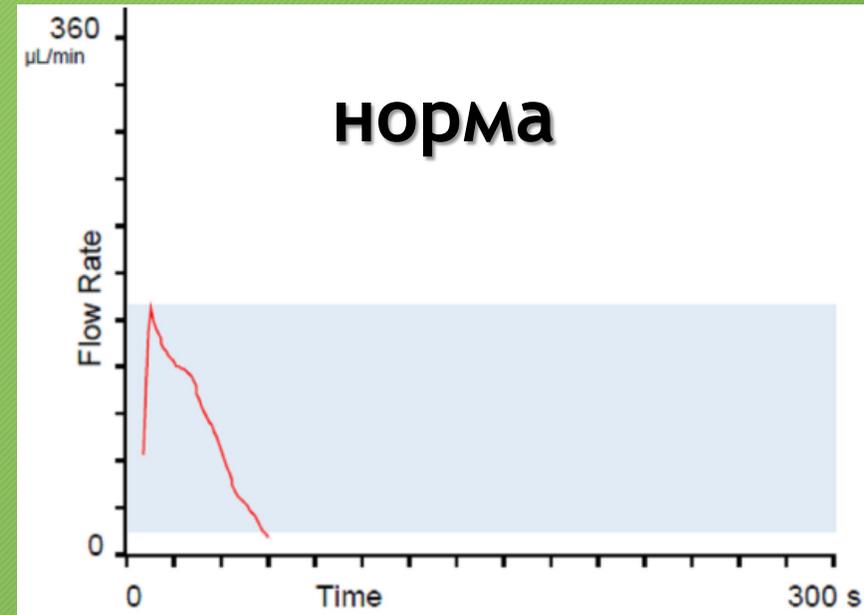
Динамическая потоковая агрегатометрия

Агрегатogramмы

индуктор АДФ

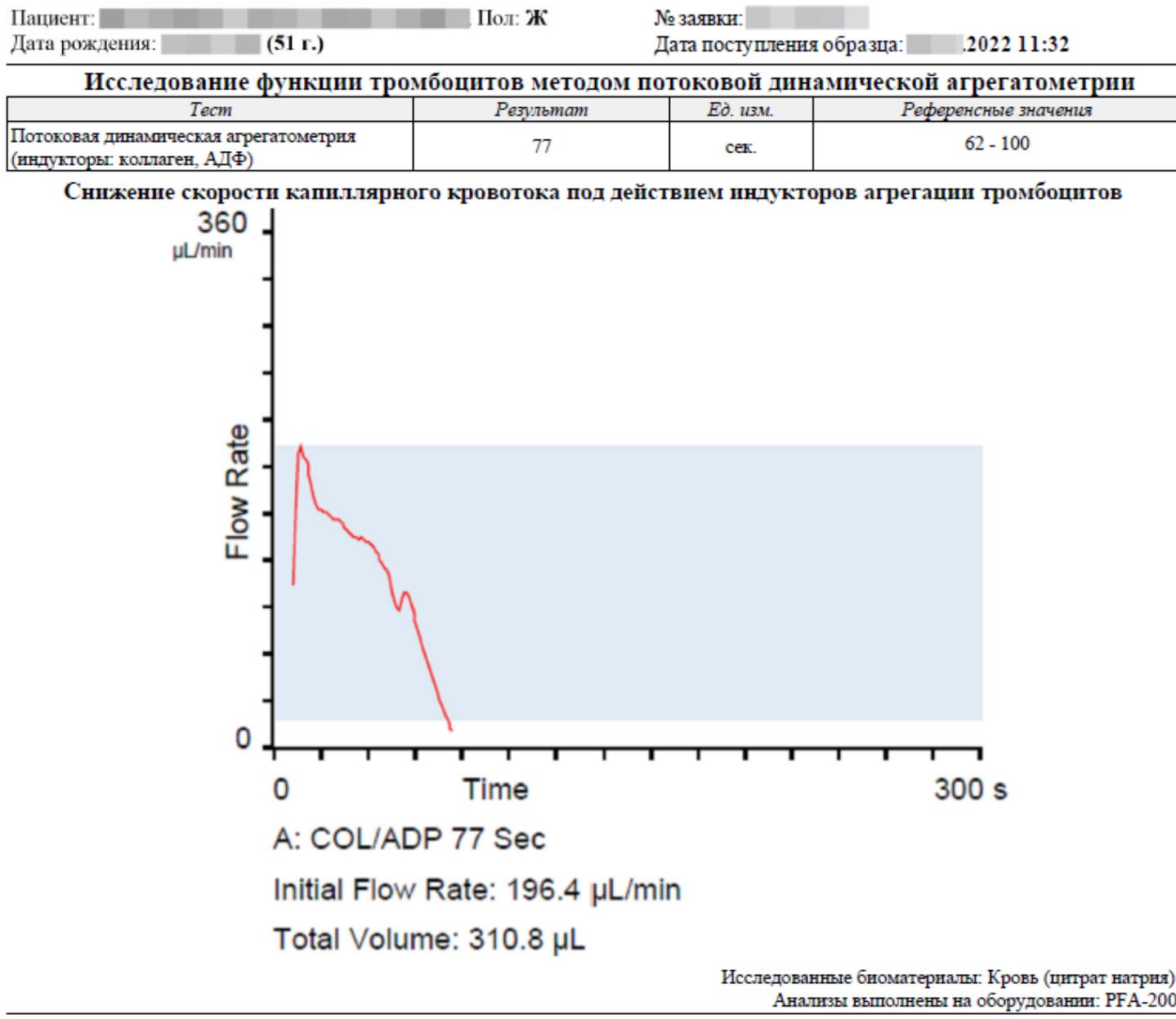
Исследование ингибирования P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов

26



Динамическая поточковая агрегатометрия

Агрегатограмма
при **нормальной**
агрегации,
индукторы
коллаген и АДФ



27

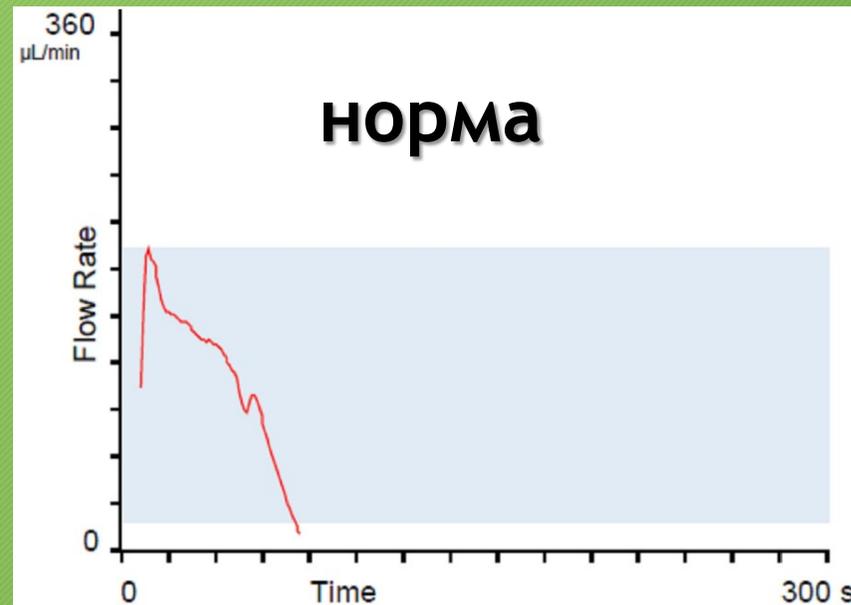


Динамическая потоковая агрегатометрия

Агрегатогаммы

индукторы коллаген и АДФ

28



Динамическая поточковая агрегатометрия

Агрегатограмма
при **нормальной**
агрегации,
индукторы коллаген
и адреналин

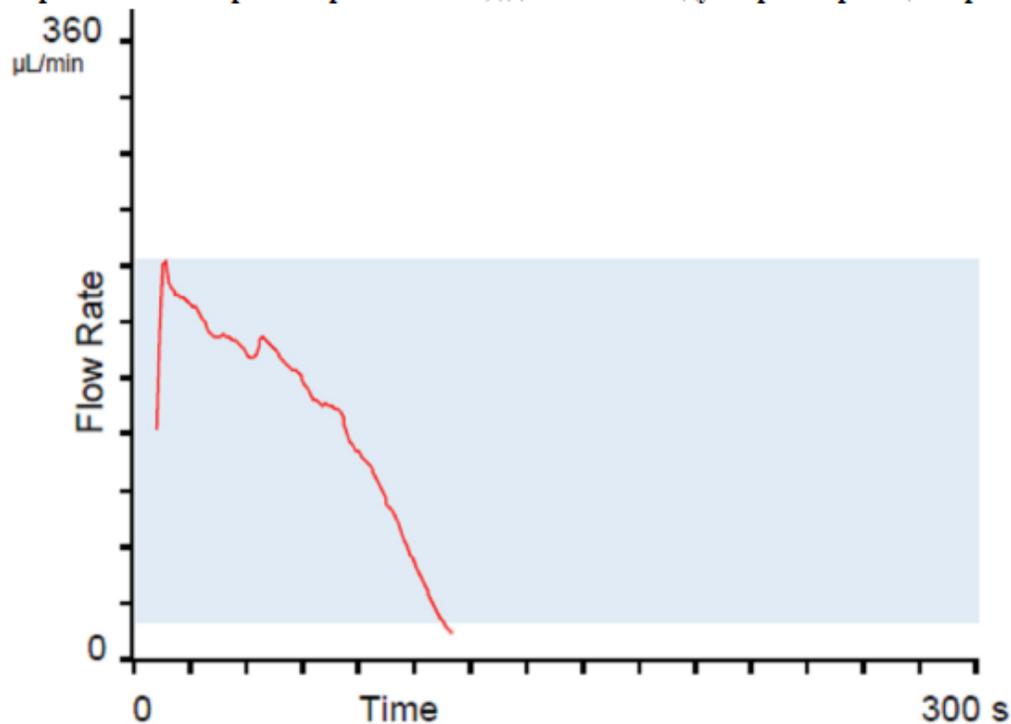
Пациент: [REDACTED] Пол: Ж
Дата рождения: [REDACTED] (36 л.)
Беременность: 24 нед.

№ заявки: [REDACTED]
Дата поступления образца: [REDACTED] 2022 09:07

Исследование функции тромбоцитов методом потоковой динамической агрегатометрии

Тест	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Потоковая динамическая агрегатометрия (индукторы: коллаген, адреналин)	114	сек.	82 - 150

Снижение скорости капиллярного кровотока под действием индукторов агрегации тромбоцитов



A: COL/EPI 114 Sec

Initial Flow Rate: 216.0 µL/min

Total Volume: 418.7 µL

Исследованные биоматериалы: Кровь (цитрат натрия)
Анализ выполнены на оборудовании: PFA-200

29

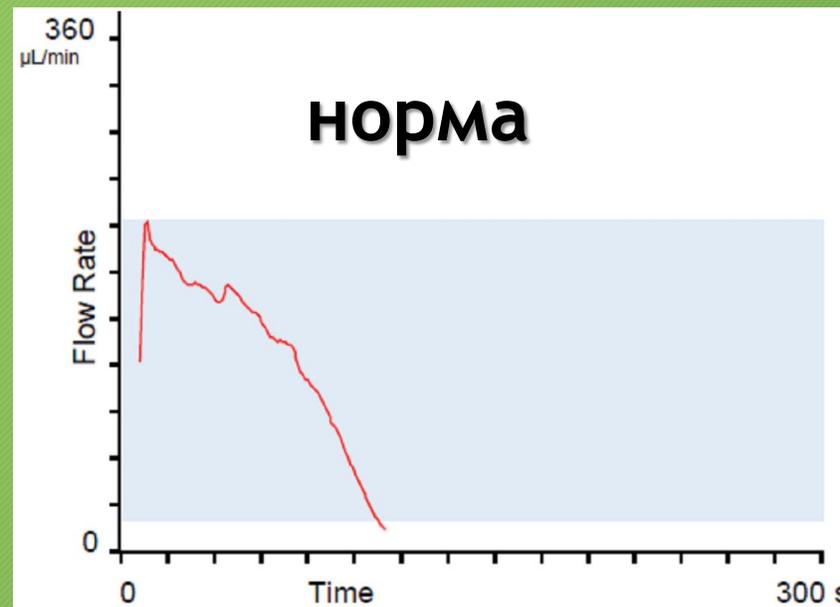


Динамическая потоковая агрегатометрия

Агрегатограмма

индукторы коллаген и адреналин

30

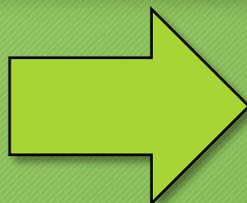


Диагностика: либо правильная, либо экономная

31

особенности системы гемостаза

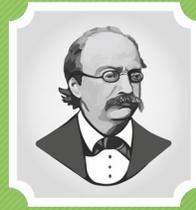
- сложность устройства
- большое количество внутренних взаимосвязей
- отсутствие статики
- значительная скорость изменений
- быстрая деградация компонентов после взятия крови



особенности диагностики

- необходимость комплексного обследования
- крайняя желательность расширенного обследования
- малая применимость оценки результатов отдельных тестов по критерию «норма/не норма»
- необходима специализированная лаборатория со взятием биоматериала на месте и немедленным его исследованием





Научно-клинический центр патологии гемостаза имени А.А. Шмидта

Москва, ул. Алабяна, д.13, корп.2

+7 495 197 84 66
+7 800 200 84 66

www.clinica-shmidta.ru

Благодарим за внимание!

32

Имеются противопоказания.

Необходима консультация
специалиста.

