

Вокруг фибринолиза и тромбообразования в акушерстве

Ройтман Е.В.

*кафедра онкологии, гематологии и ЛТ
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России*



НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО ТРОМБОЗУ И ГЕМОСТАЗУ



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ



ФГБУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
Б.В. ПЕТРОВСКОГО»



ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ

НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
**ДЕЗИНФЕКТОЛОГИИ
РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

Scientific Research Disinfectology Institute. Moscow. Russia



MEDICAL UNIVERSITY
OF VIENNA



будь среди своих
Врачи вместе



НАЦИОНАЛЬНОЕ
НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО
ВОСПАЛЕНИЯ



ФЕДЕРАЦИЯ
ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ
ЕДИНСТВО ЛАБОРАТОРНОГО СООБЩЕСТВА

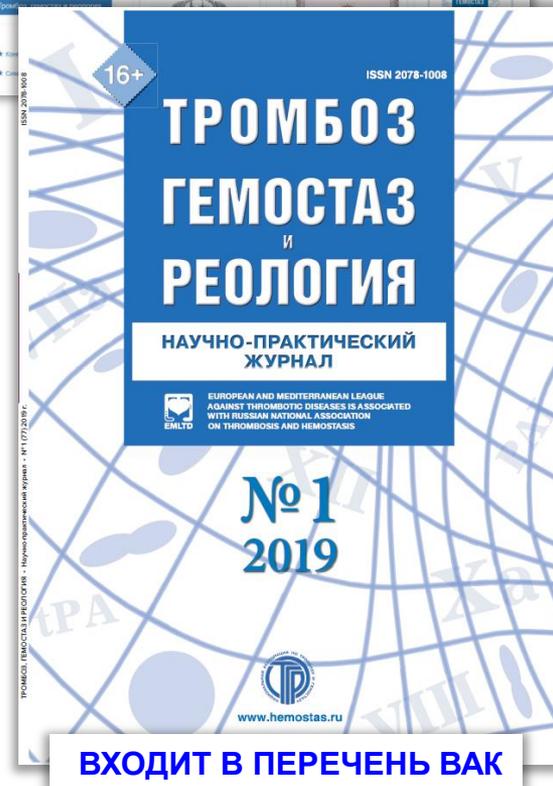
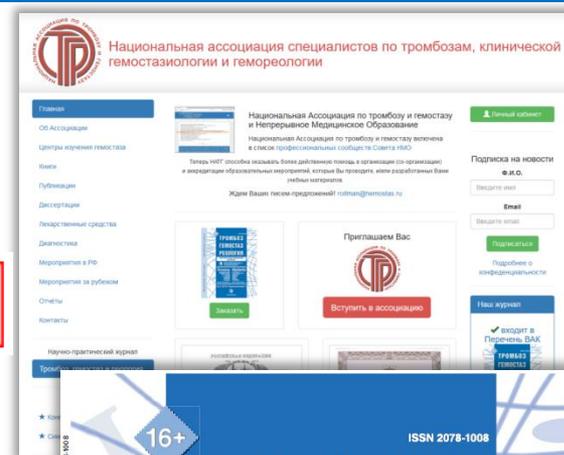
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ И ОРГАНИЗАЦИЙ
ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

Online Patent



МЕЖДУНАРОДНОЕ
КОНГРЕССНОЕ АГЕНТСТВО

www.hemostas.ru
hemostas@aha.ru



ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК

ЧТО ТАКОЕ ТРОМБ?

ТРОМБ (др.-греч. θρόμβος — ком, сгусток) — это

прижизненный сгусток крови в просвете кровеносного сосуда или в полости сердца, образующийся в результате активации системы свертывания крови и возникающий в ответ на повреждение сосуда.

<https://ru.wikipedia.org/wiki/Тромб>

a blood clot formed in situ within the vascular system of the body and impeding blood flow.

Google

... colloquially called a blood clot, is the final product of the blood coagulation step in hemostasis.

<https://en.wikipedia.org/wiki/Thrombus>

... is a blood clot in the vascular system (circulatory system). It stays attached to the site where it was formed and impedes blood flow.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/318522.php>

... is a blood clot that forms in a vessel and remains there.

<https://medlineplus.gov/ency/imagepages/18120.htm>

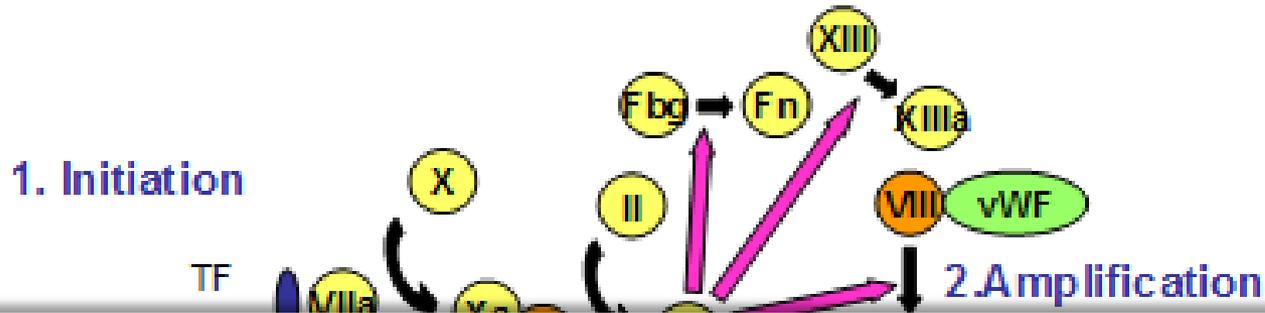
a clot of blood formed within a blood vessel and remaining attached to its place of origin

<https://www.merriam-webster.com/dictionary/thrombus>

Результат изменения агрегатного состояния крови в виде перехода из жидкого состояния (золь) в твердое (гель)

Тромб (его существование, наличие, присутствие) необходимо лишь на то время, которое нужно для репарации повреждения сосудистой стенки

КАСКАДНАЯ ИЛИ КЛЕТОЧНАЯ?



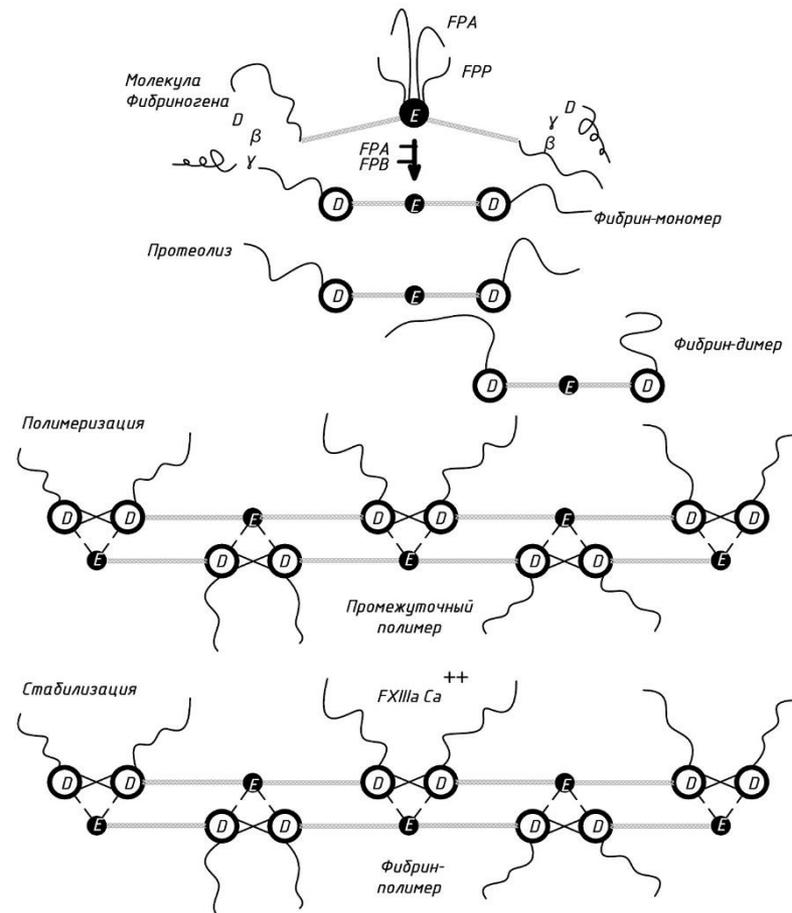
Какую модель выбрать – зависит от нас и от наших предпочтений (в т.ч. для научного исследования).

Но! Знание обеих моделей и их использование имеет важное значение в практике, в конкретной клинической ситуации, поскольку от этого будет зависеть назначение «правильных» анализов и выбор адекватной терапии.



КОНЕЧНЫЙ ЭТАП СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

- Действие тромбина на фибриноген (ферментативный этап)
- Самосборка/полимеризация фибрин-мономеров (неферментативный этап)
- Стабилизация фибрина фактором XIIIa (ферментативный этап)



ЧТО ТАКОЕ ТРОМБОЗ?

ТРОМБОЗ (новолат. thrombōsis — свёртывание от др.-греч. θρόμβος — сгусток) — это

прижизненное формирование внутри кровеносных сосудов свертков крови (тромбов), препятствующих свободному потоку крови по кровеносной системе

<https://ru.wikipedia.org/wiki/Тромбоз>

local coagulation or clotting of the blood in a part of the circulatory system.

Google

is the formation of a blood clot ... within a blood vessel. It prevents blood from flowing normally through the circulatory system.

<https://natfonline.org/patients/what-is-thrombosis/>

is the process of a blood clot ... forming in a blood vessel.

<https://www.news-medical.net/health/What-is-Thrombosis.aspx>

ЭТО ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКАЯ КАТАСТРОФА.

ЭТО СВЕРШИВШИЙСЯ ФАКТ, С ПОСЛЕДСТВИЯМИ КОТОРОГО...

... ПРИХОДИТСЯ БОРОТЬСЯ,

или

**... ПРЕДПРИНИМАТЬ МЕРЫ, ЧТОБЫ ДАННЫЙ ФАКТ НЕ СЛУЧИЛСЯ
(т.е. ЧТОБЫ ДАННОЕ СОБЫТИЕ НЕ ПРОИЗОШЛО)**

ТРОМБОЗ - ЭТО ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКАЯ КАТАСТРОФА!

ТРОМБОЗ – это вероятное событие, в результате наступления которого могут произойти только нейтральные или отрицательные последствия в виде прижизненного формирования внутри кровеносных сосудов свертков крови (тромбов), препятствующих свободному потоку крови по кровеносной системе, способное произойти вследствие только одновременного сочетания присутствия не менее двух условий, предрасполагающих к ущербу для здоровья (**факторы риска**), с действием инициирующего агента (**триггер**), и имеющего продолжительность бóльшую, чем время репарации повреждения сосудистой стенки, определяемое физиологическими потребностями и функциональными резервами организма.

Составлено на основе ГОСТ Р ИСО 31000:2010

ЧТО: вероятное событие с только нейтральными или отрицательными последствиями в виде прижизненного образования тромбов внутри кровеносных сосудов

ПОЧЕМУ МОЖЕТ ПРОИЗОЙТИ: если **одновременно** присутствуют **факторы риска** (не менее двух) и подействовал некий **триггер**, который собственно и запустил процесс образования тромба

ФАКТОР ВРЕМЕНИ: по времени образовавшиеся тромб(ы) присутствует(ют) **дольше, чем надо** «для организма»!

«ТРОМБОЗ и ГЕМОСТАЗ. ШКАЛЫ и АЛГОРИТМЫ»

под редакцией
Ройтмана Е.В. и Левшина Н.Ю.,
Москва, 2016.

Заказ на www.hemostas.ru
бесплатно

Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии

Главная
Об Ассоциации
Центры изучения гемостаза
Ювели
Публикации
Диссертации
Лекарственные средства
Диагностика
Мероприятия в РФ
Мероприятия за рубежом
Отчёты
Контакты

Научно-практический журнал
Тромбоз, гемостаз и реология

Мероприятия NATG

- ★ Конгресс с.ИИ2016
- ★ Симпозиум

European and Mediterranean League Against Thrombotic Diseases
EMLTD
is associated with Scientific Society on Clinical Hemostasiology

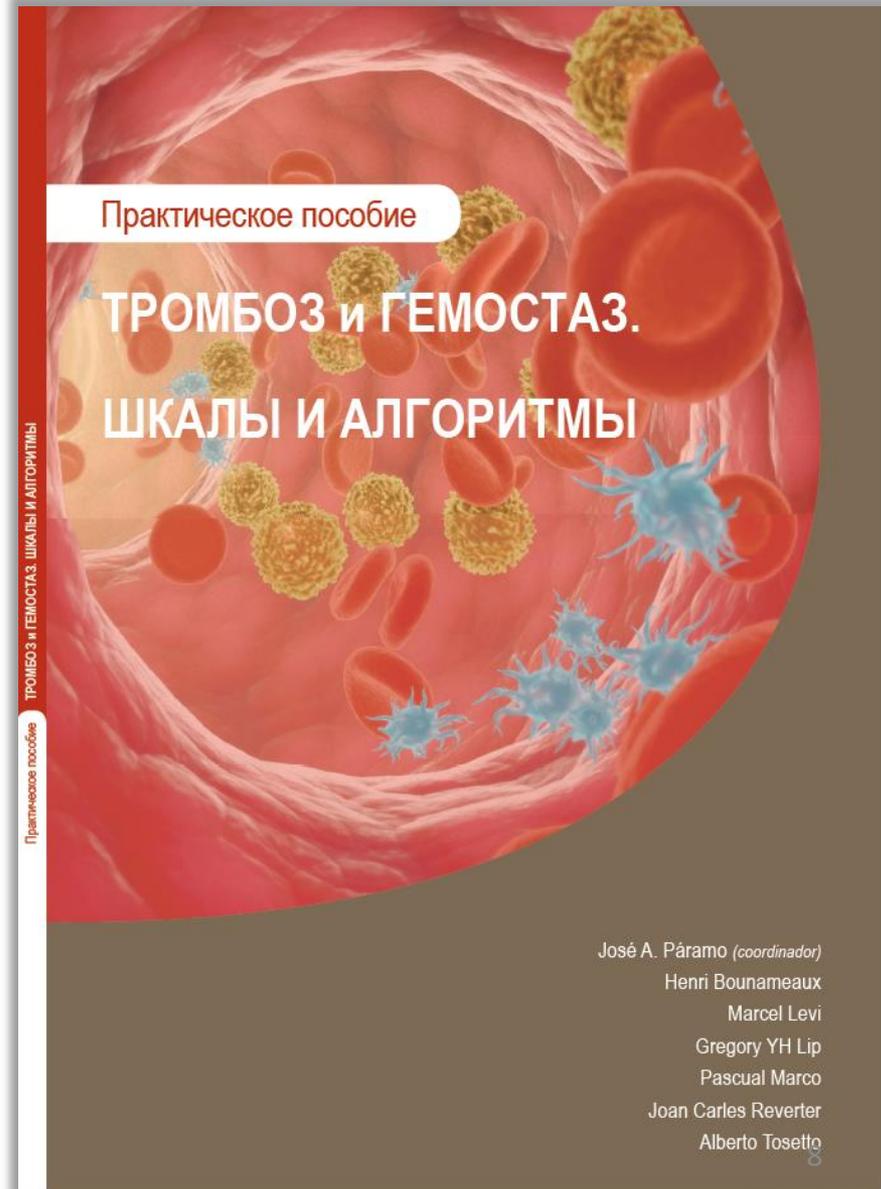
«ФИБРИНОГЕН 3.6»
калькулятор количества трансфузионных препаратов для коррекции гемостаза при острейшем гематоме

Калькулятор
оценки риска венозных тромботических осложнений

Система централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты (варфарин)

КОНФЕРЕНЦИИ В РОССИИ
Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии
Теория и практика клинической лабораторной диагностики
8 Форум Антикоагулянтной Терапии (РАКТ-2017)

КОНФЕРЕНЦИИ ЗА РУБЕЖОМ
Theme 2015: Venous Thromboembolism
7th Int Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Hemostasis
37th SICEM - The International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine



ВЗАИМОСВЯЗЬ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В РАМКАХ ЦЕЛОСТНОГО ОРГАНИЗМА

СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

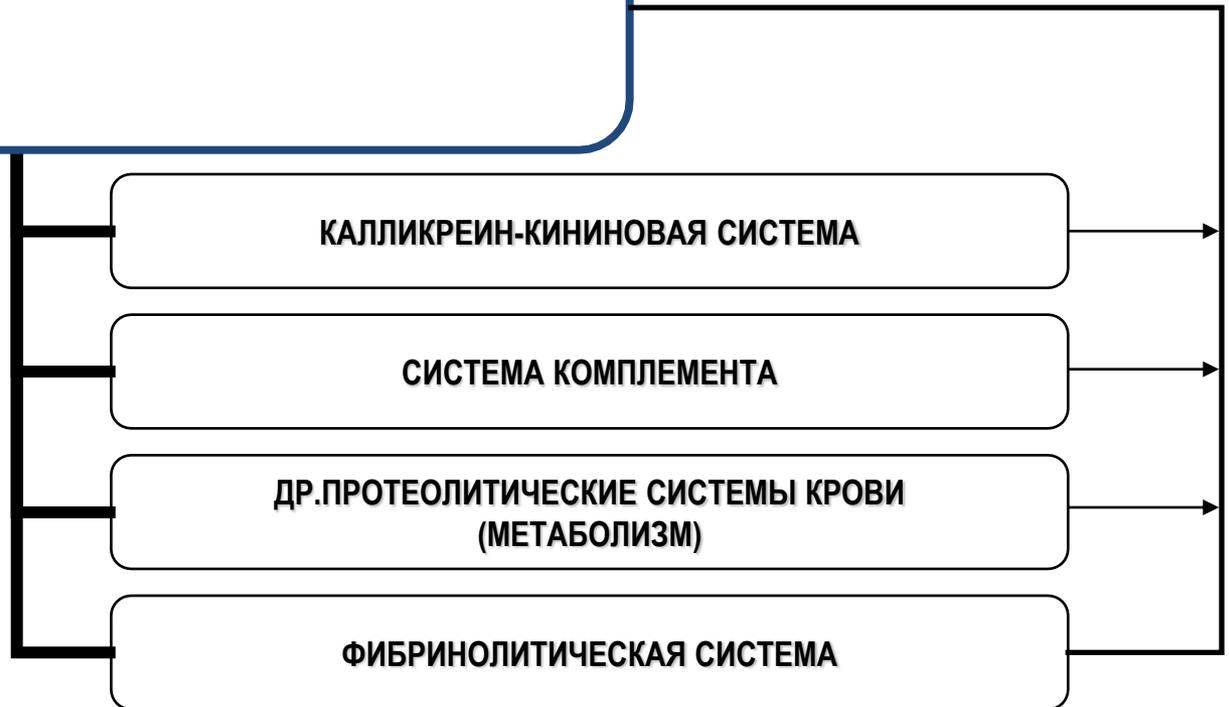
- эндотелий
- плазменные протеазы
- тромбин
- фактор XIIa

КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

ДР. ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ КРОВИ
(МЕТАБОЛИЗМ)

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА



ВЗАИМОСВЯЗЬ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В РАМКАХ ЦЕЛОСТНОГО ОРГАНИЗМА

**ПРОЦЕССЫ
СВЕРТЫВАНИЯ, ПРОТИВОСВЕРТЫВАНИЯ
И ФИБРИНОЛИЗА
ПРОТЕКАЮТ
ОДНОВРЕМЕННО**

**В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ
(особенно в МЦР сильно васкуляризированных органов)**

3. Propagation

**ОБРАЗОВАНИЕ
ФИБРИНА
(≠ СГУСТОК)**

brin_i

**ЛИЗИС
ФИБРИНОВЫХ
НИТЕЙ**

ДВС-СИНДРОМ и ДИССЕМИНИРОВАННОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

ДВС: Если выраженная активация гемокоагуляции наблюдается во всех случаях, то в отношении активации фибринолиза отмечены значительные различия (также в зависимости от причинного заболевания).

Проект японского общества по тромбозу и гемостазу (JAAM, 2016) предусматривает классификацию ДВС-синдрома по трем клиническим фенотипам:

- тип «крововетворные расстройства»,
- тип «инфекция» (тромботический),
- фибринолитический тип (как правило, связанный с травмой).

*Asakura H. et al., 2016
Iba T., Nisio MD, Levy JH, 2017*

ПРОЦЕСС ПОСТОЯННОГО ДВС КРОВИ \neq ДВС-СИНДРОМ

...но есть подобия

ДВС-СИНДРОМ

	Тромботический фенотип	Фибринолитический фенотип
Репрезентативная причина	Сепсис	Острая фаза травмы
Коагуляция	Активирована	Активирована
Фибринолиз	Подавлен	Активирован
РАI-1	Высокий	Низкий
Преобладающий клинический фенотип	Органная дисфункция	Кровотечение

ПОСТОЯННОЕ (ДИССЕМИНИРОВАННОЕ) СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

	Тромботический фенотип	Фибринолитический фенотип
Репрезентативная причина	Сепсис	Острая фаза травмы
Коагуляция	Активирована	Активирована
Фибринолиз	Подавлен	Активирован
РАI-1	Высокий	Низкий
Преобладающий клинический фенотип	Органная дисфункция	Кровотечение

ДВС-СИНДРОМ

	Тромботический фенотип	Фибринолитический фенотип
Репрезентативная причина	Сепсис	Острая фаза травмы
Коагуляция	Активирована	Активирована
Фибринолиз	Подавлен	Активирован
РАI-1	Высокий	Низкий
Преобладающий клинический фенотип	Органная дисфункция	Кровотечение

ПОСТОЯННОЕ (ДИССЕМИНИРОВАННОЕ) СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

	Тромботический фенотип	Фибринолитический фенотип
ТРИГГЕР (активирующая причина)	Высокий риск кровотечения	Состояние тромботической готовности (по А.П.Момоту)
Репрезентативная причина	Сепсис	Острая фаза травмы
Коагуляция	Активирована	Активирована
Фибринолиз	Подавлен	Активирован
РАI-1	Высокий	Низкий
Преобладающий клинический фенотип	Органная дисфункция	Кровотечение

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

√ Количество тромбоцитов	чаще тромбоцитопения
√ АПТВ	фазовые изменения
√ Протромбиновый тест	фазовые изменения
√ Тромбиновое время	фазовые изменения
√ Уровень D-димера	повышение
√ Активность антитромбина III	менее 70%
√ Концентрация фибриногена	широкий диапазон значений

*Баркаган З.С. Гемостаз./ Руководство по гематологии. // М., 2005. С. 9-147;
Баркаган З.С., Момот А.П. // Вестник гематологии, 2005. Т.1. № 2, С. 5-14;
Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной
диагностики. СПб., 2006. 208 с.*

Доказано, что снижение активности АТ коррелирует с тяжестью и исходами

(Lauterbach R et al., 2006)



В 2016 г. выявление сниженной ($\leq 70\%$) активности антитромбина III было включено Японским обществом по тромбозу и гемостазу (JSTH) уже в основные лабораторные критерии для диагностики ДВС-синдрома вне зависимости от его клинического фенотипа

Asakura H. et al., 2016

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ АНТИТРОМБИН III

активность АТ III от 50 до 60%

чаще встречается и ассоциируется с венозными тромбозами или при ДВС-синдроме на фоне сепсиса, травмы, в послеоперационном периоде при длительном или высокодозном использовании гепаринов

При снижении активности антитромбина III менее 70% показано его восстановление с помощью переливания СЗП или препарата антитромбина III.

*Интенсивная терапия: национальное руководство в 2 т.
/ под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова.
М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. Т.1. 960 с.*

Методика негепаринового усиления антикоагулянтных свойств свежезамороженной плазмы

↓ Антитромбин III (50-70%)

↓↓↓ Антитромбин III (< 50%) ↑ЦВД

**ДА! В случае с Антитромбином III
мы лечим именно лабораторную цифру!**

Гепарин 0,5-1,0 тыс. ед/
1 дозу СЗП

Препарат АТ III
1000 ед/сут

Шойхет Я.Н., Момот А.П., Елыкомов В.А.

К обоснованию новой технологии негепаринового усиления антикоагулянтных свойств свежезамороженной плазмы при заместительной гемоконпонентной терапии ДВС-синдрома. // Проблемы клинической медицины, 2008. - № 5-6.



НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

ОСТАЮТСЯ КАК
ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

**ПРИМЕНЯЮТСЯ
В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ДОЗАХ**

Remarks: Choice of treatment in patients ... is sensitive to the individual patient's tolerance for daily injections, **need for laboratory monitoring, and treatment costs.**

(Chest 2012;141(suppl 2):227S-277S).

НМГ в России



10 шприцев по 0,3 мл с устройством защиты иглы

Эниксум®
Эноксапарин натрия
Раствор для инъекций
10000 анти-Ха МЕ/мл
Низкомолекулярный гепарин



Надропарин кальция
2 800 МЕ анти-Ха/0,3 мл
8000 МЕ анти-Ха/мл

Раствор для подкожного введения
10 индивидуальных шприцев

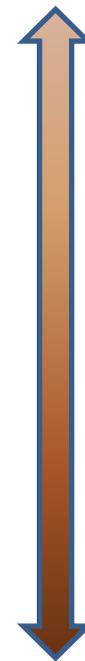


нарастание молекулярной массы

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

Больше антикоагулянтный эффект

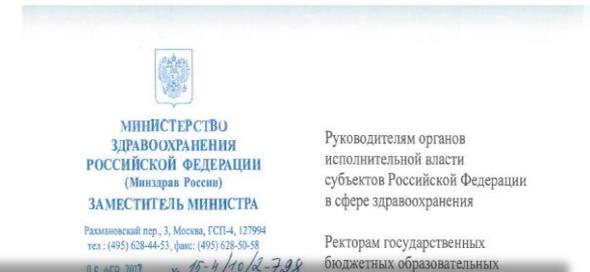
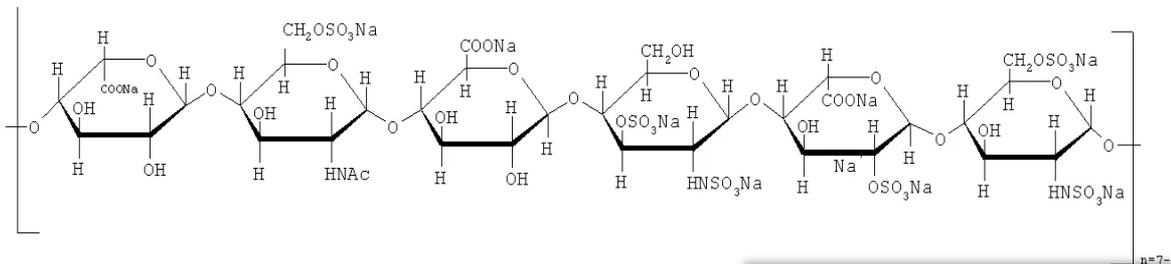
Название препарата	Молекулярная масса (Да)	Соотношение анти-Ха/ анти-IIa-активности
Далтепарин натрия	5600-6400	2,4
Надропарин кальция	3600-5000	3,0
Парнапарин натрия	4000 – 6000	4,0
Эноксапарин натрия	3500-5500	4,1
Бемипарин натрия	3600-6000	8,0



Больше антитромботический эффект

низкомолекулярный гепарин парнапарин натрия (Флюксум®)

- средняя молекулярная масса 5 000 Да,
- стандартизированная молекулярная масса и длина каждого фрагмента
- отношение анти-Xa/анти-IIa активности > 4 *



Парнапарин натрия
включен в
клинические
рекомендации
«Септические
осложнения в
акушерстве»

Препарат
Нефракционированный гепарин
Эноксапарин
Дальтепарин
Надропарин
Бемипарин
Парнапарин натрия

Искусственная вентиляция легких
Искусственная вентиляция легких
при остром повреждении легких
(ALI/ARDS).

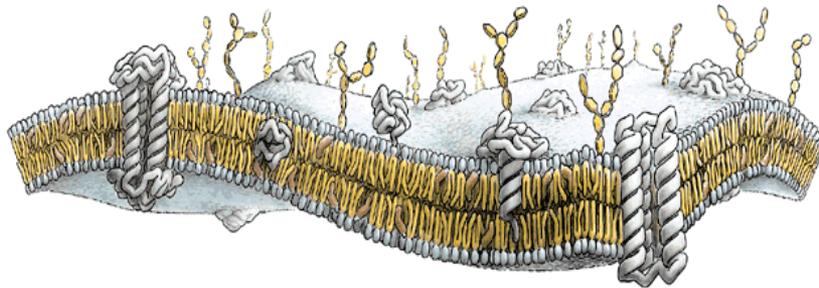
парнапарин натрия (раствор для подкожного введения)

включен в перечень жизненно необходимых и
важнейших лекарственных препаратов для
медицинского применения на 2019 год

Приложение N 1
к распоряжению Правительства
Российской Федерации
от 10 декабря 2018 г. N 2738-р

Восстановление функции эндотелия = восстановление гликокаликса

Гликокаликс — наружная составная часть мембраны клетки, представляющая собой «заякоренные» в плазмалемме молекулы олигосахаридов, полисахаридов, гликопротеинов и гликолипидов.

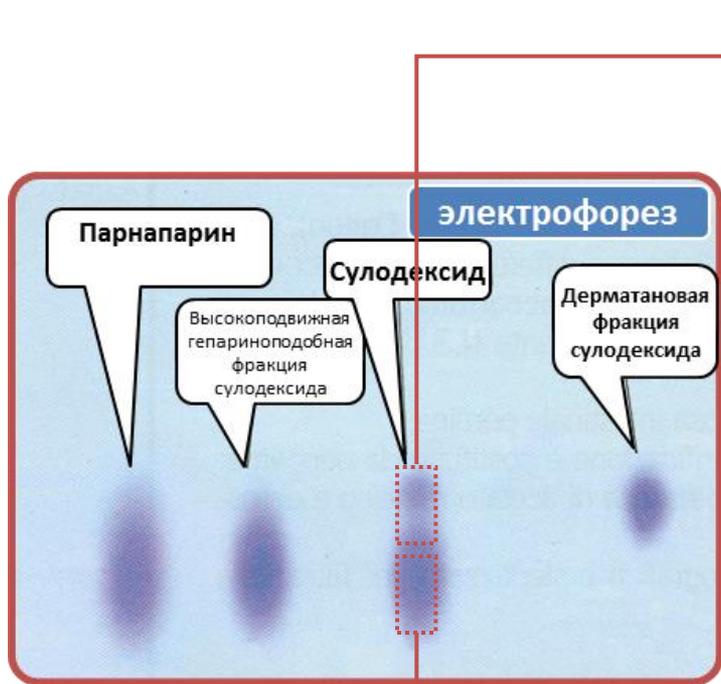


Гликокаликс

- постоянно обновляющийся **физический фильтр**, ограничивающий доступ к плазмалемме частиц среды определенного размера;
- Обеспечивает непрерывность **трансмембранного обмена** веществами клетки со средой;
- Участвует в осуществлении клеткой **функции иммунитета**;
- **Предотвращает деформации мембраны** (слипание, изгибы и другие).
- **Регуляция системы гемостаза и тромбообразования**

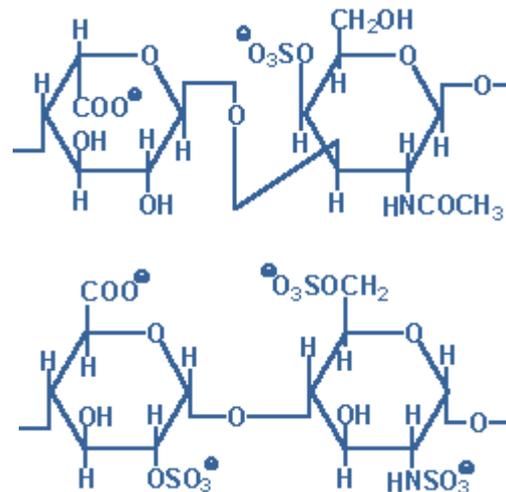
Препараты, обладающие менее выраженным антитромботическим действием, на фоне приема которых риск кровотечений низкий или его нет совсем, могут стать хорошей альтернативой продленной терапии АВК или применению только компрессионной терапии.

СУЛОДЕКСИД



20 %

Фракция дерматансульфата:
сульфатированный *L*-идуронат + *GalNAc*-4-сульфат



80 %

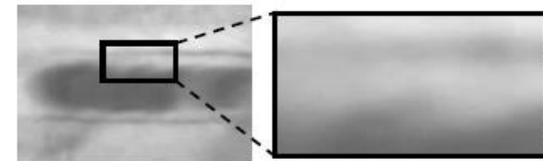
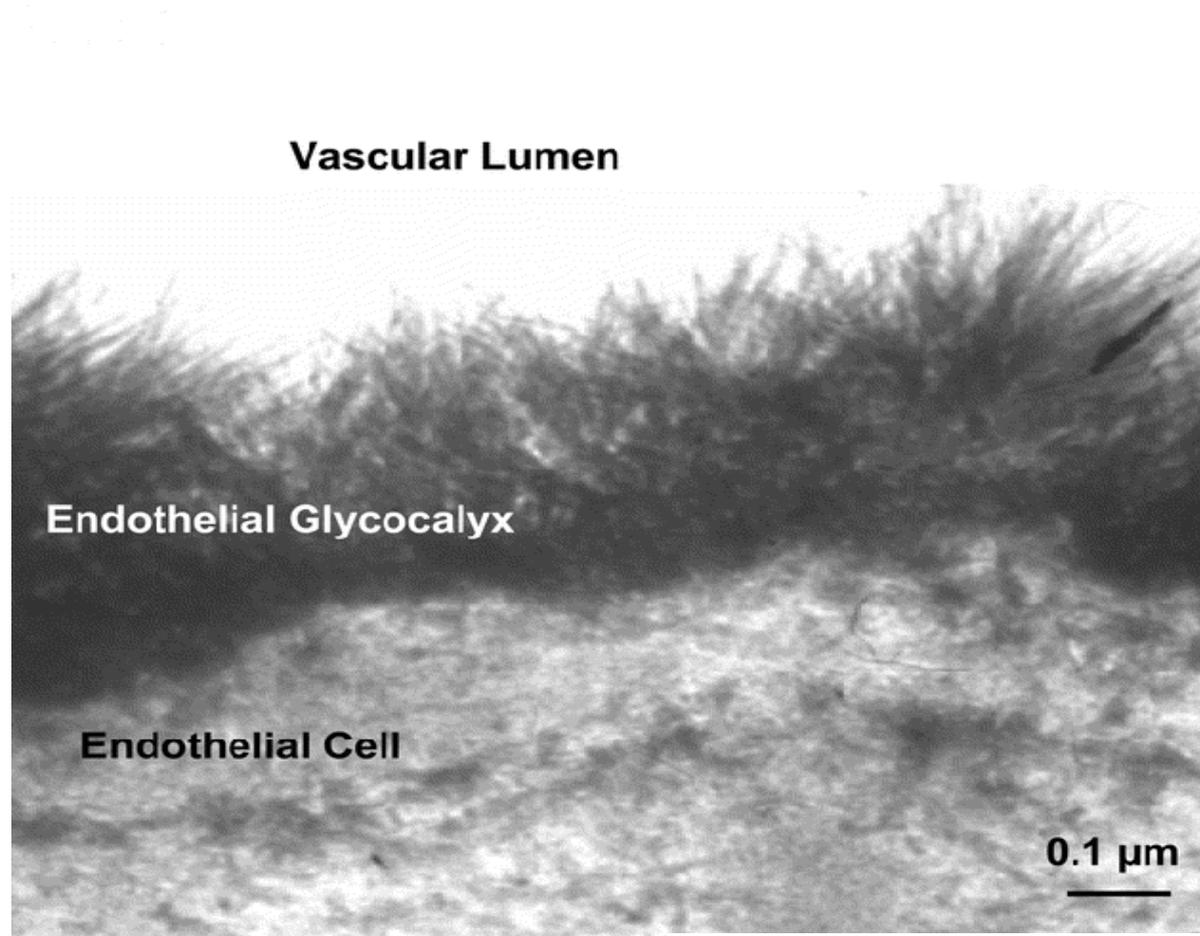
Высокоподвижная гепариноподобная фракция:
идуронат-2-сульфат + *N*-сульфо-*D*-глюкозамин-6-сульфат



ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЛИКОКАЛИКСА при применении сулодексида

- Восстановление отрицательного заряда гликокаликса на мембране эндотелия, препятствующего адгезии форменных элементов, как лейкоцитов, так и тромбоцитов
- Увеличение экспрессии гепаран-сульфата на поверхности клеток
- У пациентов с СД 2 типа прием сулодексида увеличивал толщину гликокаликса на капиллярах подъязычной области (нативная темнопольная микроскопия) и сетчатки глаза

*Hengelberg H., 1984; Broekhuizen 2010;
Masola V., 2011, Rao G. 2011*



Препараты, обладающие менее выраженным антитромботическим действием, на фоне приема которых риск кровотечений низкий или его нет совсем, могут стать хорошей альтернативой продленной терапии АВК или применению только компрессионной терапии.

СУЛОДЕКСИД

Терапевтический эффект сулодексида – это результат взаимодействия двух компонентов (гепариноподобной фракции и дерматансульфата)

- Восстанавливает гликокаликс
- Оказывает противовоспалительное действие
- Оказывает антиапоптотическое действие
- Ингибирует гепариназу
- Защищает гликокаликс при прямом повреждающем действии глюкозы
- Ингибирует металлопротеиназы

Антитромботический эффект сулодексида проявляется через плейотропное влияние на сосудистую стенку (ангиопротекция), на фибринолиз (профибринолитическая активность: \uparrow tPA, \downarrow PAI-1), а также за счет ингибирования адгезии тромбоцитов и «мягкого» антикоагулянтного действия



80 %

Высокоподвижная
гепариноподобная фракция:
*идуронат-2-сульфат + N-сульфо-D-
глюкозамин-6-сульфат*

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ и КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Определение Анти-Ха активности

- ✓ Ингибирование фактора Ха коррелирует с концентрацией препарата(ов) в плазме;
- ✓ Хромогенное исследование анти-Ха специфично и чувствительно;
- ✓ Получение результата в нг/мл.

Материал любезно предоставлен проф. Т.В.Вавиловой

Адекватность подбора дозы после п/к введения (Уровень II-2B)

через 3-4ч анти-ф.Ха активность должна быть:

- | | |
|---------------------------------|--------------------|
| - при профилактической дозе НМГ | – 0,2 - 0,4 МЕ/мл, |
| - при терапевтической дозе НМГ | – 0,5 – 1,0 МЕ/мл |

через 12ч анти-ф.Ха активность должна быть:

- | | |
|---------------------------------|--------------------|
| - при профилактической дозе НМГ | – 0,1 - 0,3 МЕ/мл, |
| - при терапевтической дозе НМГ | – 0,2 - 0,4 МЕ/мл |

Анти-ф.Ха активность определяют исходно до начала терапии НМГ, затем каждые 3 недели.

Материал любезно предоставлен проф. А.В.Мурашко, 2013

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ и КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Вопрос стоимости определения Анти-Ха активности

Д-димер: 21,12 евро

Фибрин-мономер (маркер тромбинемии): 12,72 евро

Фактор Ха для всех типов гепаринов:

- на коагулометре-полуавтомате: 19,82 евро,

- на коагулометре-автомате: **5,5 евро !!!**

Экономика «гемостаза» – важнейший элемент доказательной базы эффективности применения любого средства, метода или решения, а также инструмент внедрения в практику

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП и ТЕРАПИЯ

Травма-ассоциированная коагулопатия и травма-индуцированная коагулопатия



ДВС, наблюдаемый во время травмы - ДВС с фибринолитическим фенотипом;

ДВС с фибринолитическим фенотипом обусловлен высокой начальной активацией фибринолиза

Дефицит прокоагулянтов при сохраняющейся потребности в образовании тромбов (кровотечение или высокий риск кровотечения)

Через 24-48 часов после травмы патология изменяется на тромботический фенотип из-за активности PAI-1

Gando S. et al. 2013, 2016



Аминометилбензойная кислота РЕНЕССАНС



относятся к ингибиторам фибринолиза, синтетическим аналогам лизина. По своему действию препараты аналогичны ϵ -аминокапроновой кислоте, однако значительно эффективнее ее.

Специфическое кровоостанавливающее действие при кровотечениях, обусловленных активацией фибринолиза, связано с блокадой активаторов пламиногена и частичным угнетением влияния плазмина.

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

при обширных хирургических вмешательствах,

при операциях на головном мозге (в том числе, при субарахноидальных кровоизлияниях),

при операциях на легких, сердце, сосудах, щитовидной и поджелудочной железах;

при острых панкреатитах,

при болезнях печени;

при желудочно-кишечных кровотечениях (язвенной этиологии, в том числе при стрессовых язвах, при варикозном расширении вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией на фоне цирроза печени),

в травматологии и ортопедии,

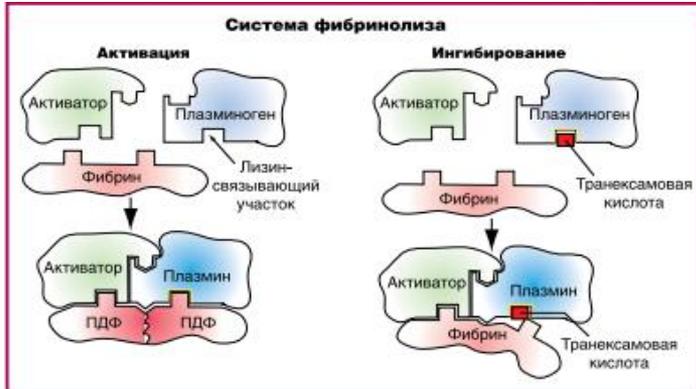
в акушерстве,

в урологии

Casati V, D'Angelo A, Barbato L. et al. Perioperative management of four anaemic female Jehovah's Witnesses undergoing urgent complex cardiac surgery // Br. J. Anaesth. – 2007. – Vol. 99, № 3. – P. 349-352. Brown J.R., Birkmeyer N.J., O'Connor G.T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 22. – P. 2790-2792. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders // Treatment of Hemophilia. – 2007. – № 42. – 15 p. Leontiadis G.I., Howden C.W. Pharmacologic Treatment of Peptic Ulcer Bleeding // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2007. – Vol. 10, № 2. – P. 134-142.

Транексам®

антифибринолитический препарат

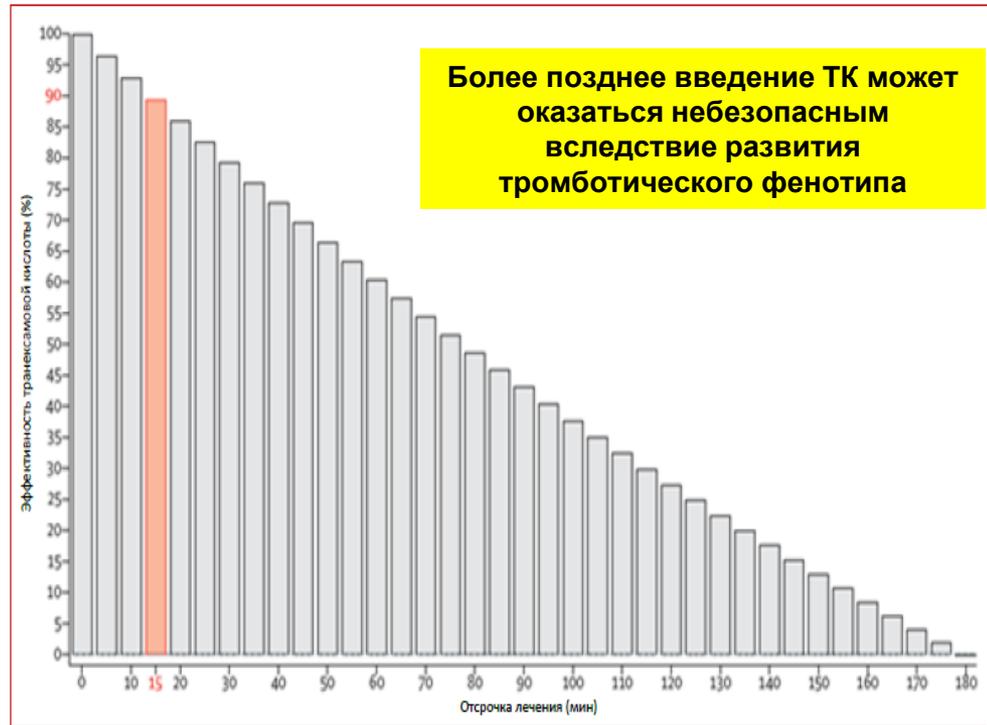


В случае массивной кровопотери **раннее введение ТК** снижает смертность.
На фоне кровотечения каждые 15 минут задержки снижают эффективность введения Транексама на 10%

По механизму ингибирования фибринолиза ТК – аналог PAI-1

при хирургическом вмешательстве с ожидаемой кровопотерей более 750 мл оправдано

Профилактическое применение ТК



Tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial

CLINICAL TRIAL PROTOCOL

UK

Final version	Version 2.0	13 May 2010
Amendment 1	Version 2.1	21 January 2012

Tranexamic acid safely reduces mortality in bleeding trauma patients

Here we present the evidence

Clinical Trials Unit
London School of Hygiene & Tropical Medicine

Angèle Gayet-Ageron, David Prieto-Merino, Katharine Ker, Haleema Shakur, François-Xavier Ageron, Ian Roberts, for the Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *www.thelancet.com* Vol 391 January 13, 2018.

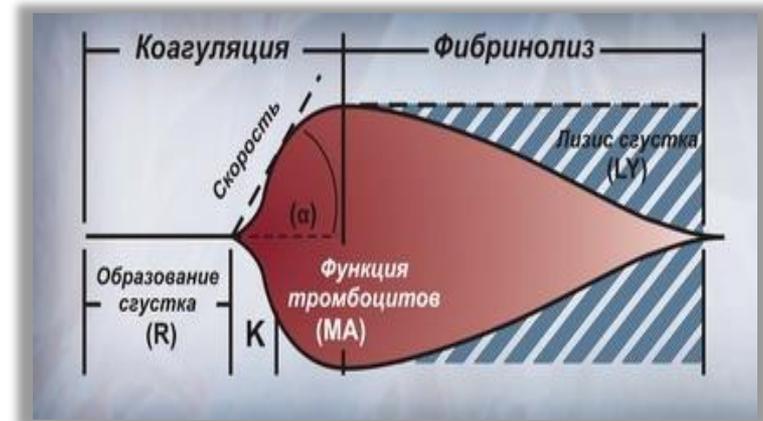
Ингибиторы фибринолиза

транексамовая кислота (ТК)

своевременно и в адекватной дозе

Лабораторная оценка фибринолиза не является рутинной в клинической практике

В неотложных ситуациях введение транексамовой кислоты происходит без ожидания результатов лабораторной диагностики.



Тактика по профилактике и при лечении кровотечений должна опираться на индивидуальную оценку пользы/риски для пациента.

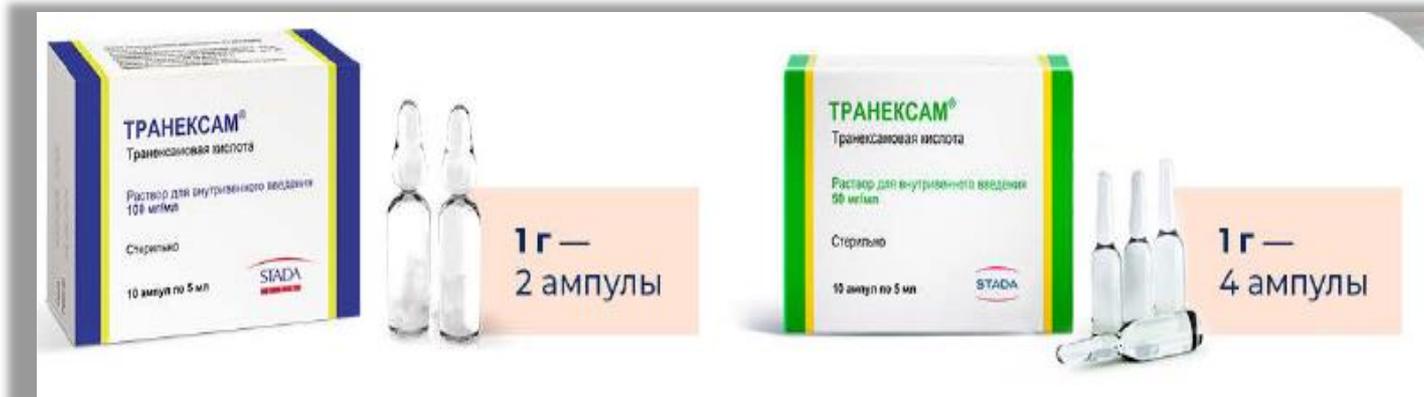
Ингибиторы фибринолиза

транексамовая кислота (ТК)

своевременно и в адекватной дозе

При продолжительности операции более 3-х часов:
инфузия ТК 1-2 мг/кг/ч

Стандартная разовая доза транексамовой кислоты для
взрослого человека составляет 1,0 г



Точность дозирования достигается использованием ТК
100 мг/мл

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА

Дополнительное местное применение ТК (Транексам) уменьшает объём периоперационной кровопотери, а также потребность в донорских компонентах крови.

Сочетание системного и местного применения ТК безопасно в отношении функции почек и может быть рекомендовано для рутинной практики.

Рекомендации по местному применению р-ра ТК (1г транексамовой к-ты / 100 мл физ.р-ра)

- Орошение раны (эндопротезирование, кардиохирургия, торакальная хирургия, спинальная хирургия)
- Введение через назогастральный зонд (ЖКТ-кровотечения)
- Тампонирование полости носа, зубных лунок и др. (Носовые кровотечения, после экстракции зуба и др.)

Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding (Review)



Ker K, Beecher D, Roberts I

J Crit Care. 2018 February ; 43: 128–132. doi:10.1016/j.jcrc.2017.08.035.

Tranexamic Acid for Refractory Gastrointestinal Bleeds: A Cohort Study

Joanna L. Stollings, PharmD, FCCM, FCCP^a, Janna S. Landsperger, AG-ACNP^b, Matthew W. Semler, MD, MSc^{b,c}, and Todd W. Rice, MD, MSc, FCCM^b

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, Vol. 14, No. 3, 2017

DOI 10.21292/2078-5658---3-10-17

ЗНАЧЕНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

С. И. КОЛБИНЦЕВ¹, А. Г. ЯВОРОВСКИЙ^{1,2}, Т. П. ЗЮЛЯЕВА², О. В. ДЫМОВА²

Luo et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2018) 13:96
<https://doi.org/10.1186/s13018-018-0815-0>

Journal of Orthopaedic
Surgery and Research

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The efficacy and safety of topical administration of tranexamic acid in spine surgery: a meta-analysis

Wei Luo¹, Ru-xin Sun², Han Jiang³ and Xin-long Ma^{1*}

ДВС-СИНДРОМ

	Тромботический фенотип	Фибринолитический фенотип
Репрезентативная причина	Сепсис	Острая фаза травмы
Коагуляция	Активирована	Активирована
Фибринолиз	Подавлен	Активирован
РАI-1	Высокий	Низкий
Преобладающий клинический фенотип	Органная дисфункция	Кровотечение

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

	Тромботический фенотип	Фибринолитический фенотип
ТРИГГЕР (активирующая причина)	Высокий риск кровотечения	Состояние тромботической готовности (по А.П.Момоту)
Репрезентативная причина	Сепсис	Острая фаза травмы
Коагуляция	Активирована	Активирована
Фибринолиз	Подавлен	Активирован
РАI-1	Высокий	Низкий
Преобладающий клинический фенотип	Органная дисфункция	Кровотечение

Фибринолиз при беременности

Снижение антигена и активности **uPA** связывается как с повышенным риском тромбозов, так и с задержкой внутриутробного развития плода и преэклампсией
Lindoff C., 1994; Maiello M. et al. 2006

Более раннее по срокам беременности увеличение уровня **PAI-1** (снижение антигена и активности **tPA**) описано при преэклампсии и задержке внутриутробного развития плода

Estelles A., 1987; Saleh Y. et al., 2004

На поздних сроках физиологической беременности имеет место подавление пристеночных (внутрисосудистых) реакций фибринолиза (вследствие нарастания концентрации и активности PAI-1 и TAFI в системном кровотоке).

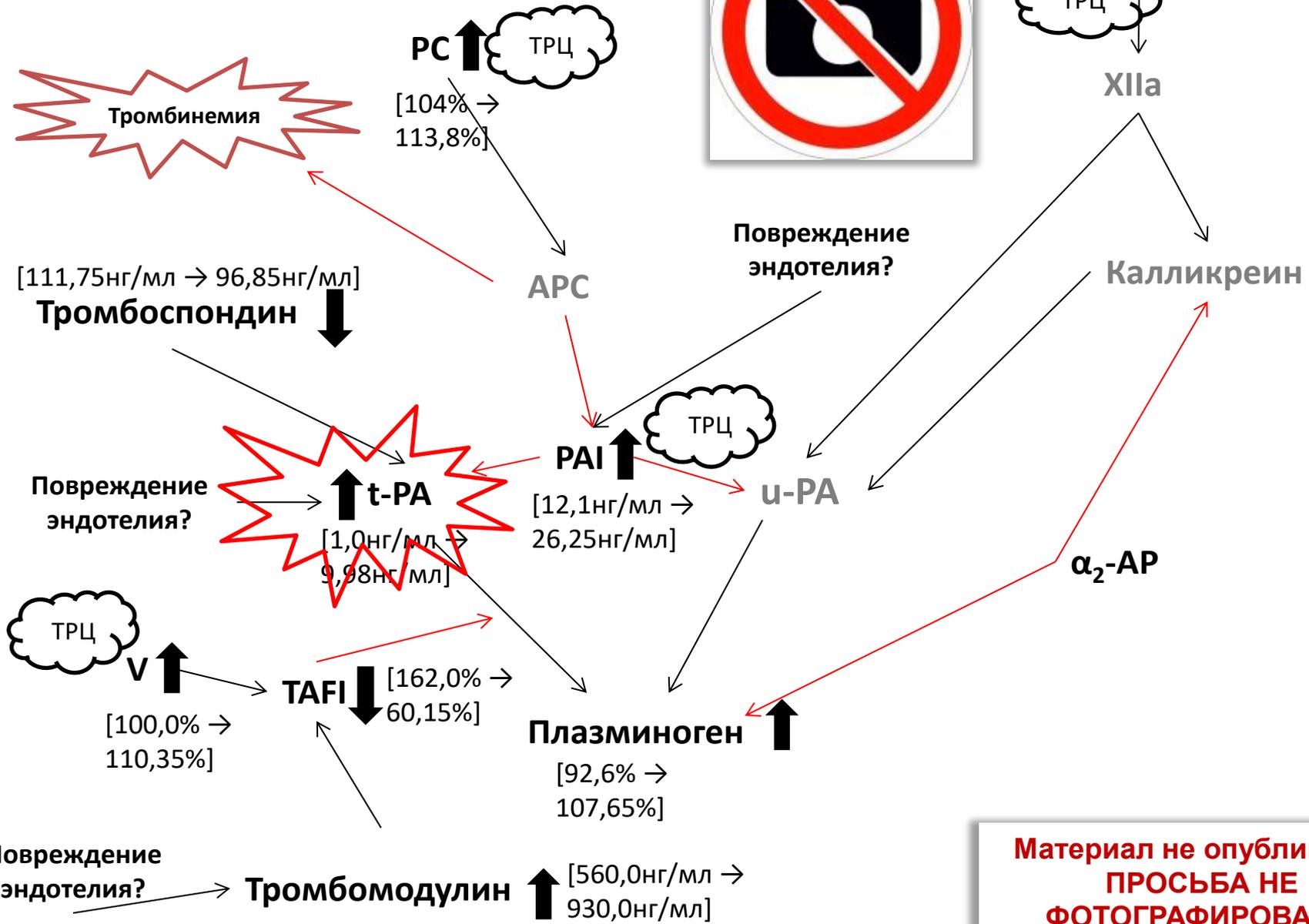
Наряду с этим имеется активация фибринолитических реакций в системном кровотоке (вследствие резкого снижения активности α_2 -антиплазмина и сопутствующего увеличения потенциала uPA), о чем свидетельствует и значительный рост уровня D-димеров.

Фибринолитический ответ НА ФОНЕ кровотечения

Схема составлена И.М.Колесниковой (2018)



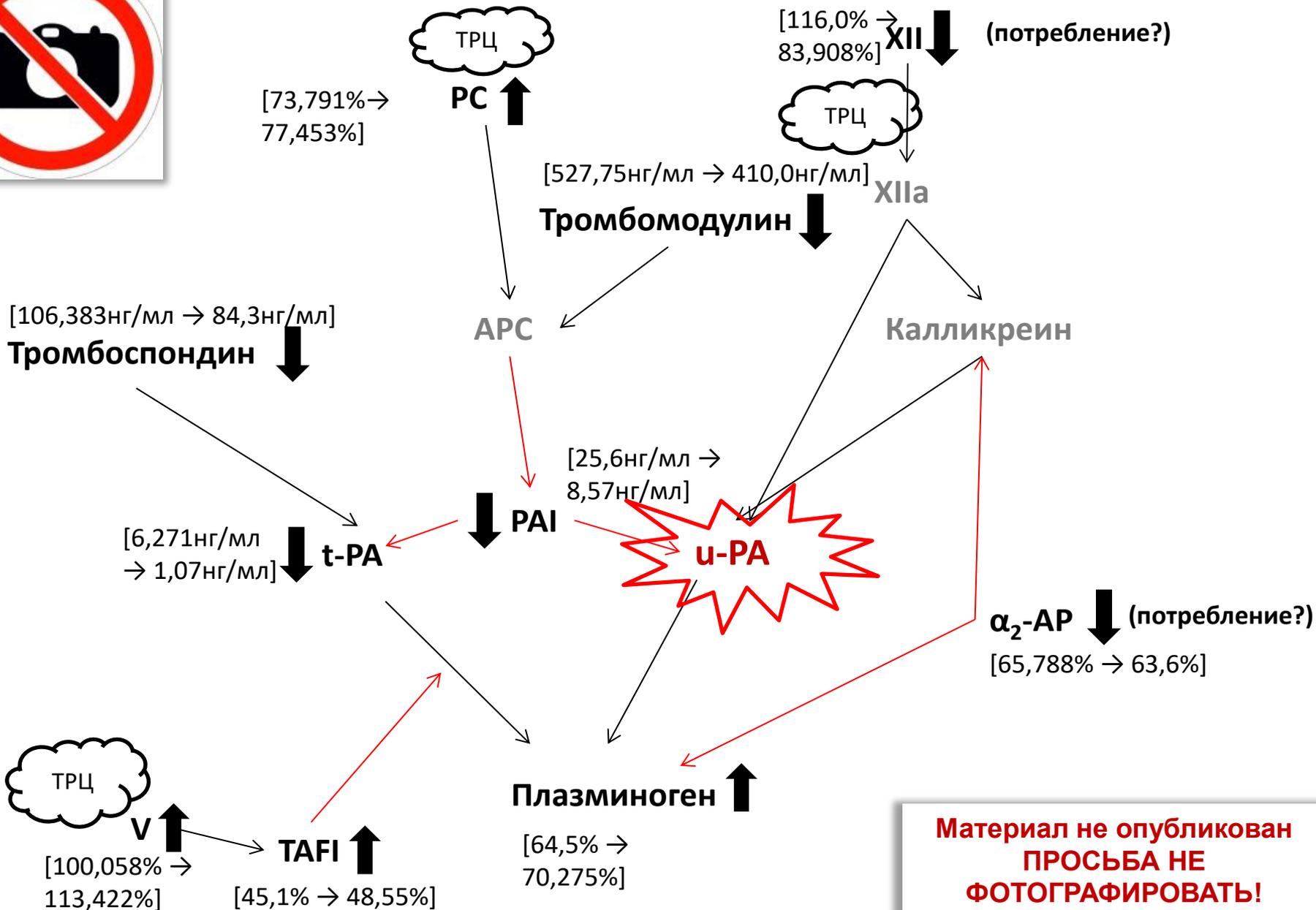
XII ↓ [85,333% → 84,65%]
 ТРЦ ↓



**Материал не опубликован
ПРОСЬБА НЕ
ФОТОГРАФИРОВАТЬ!**

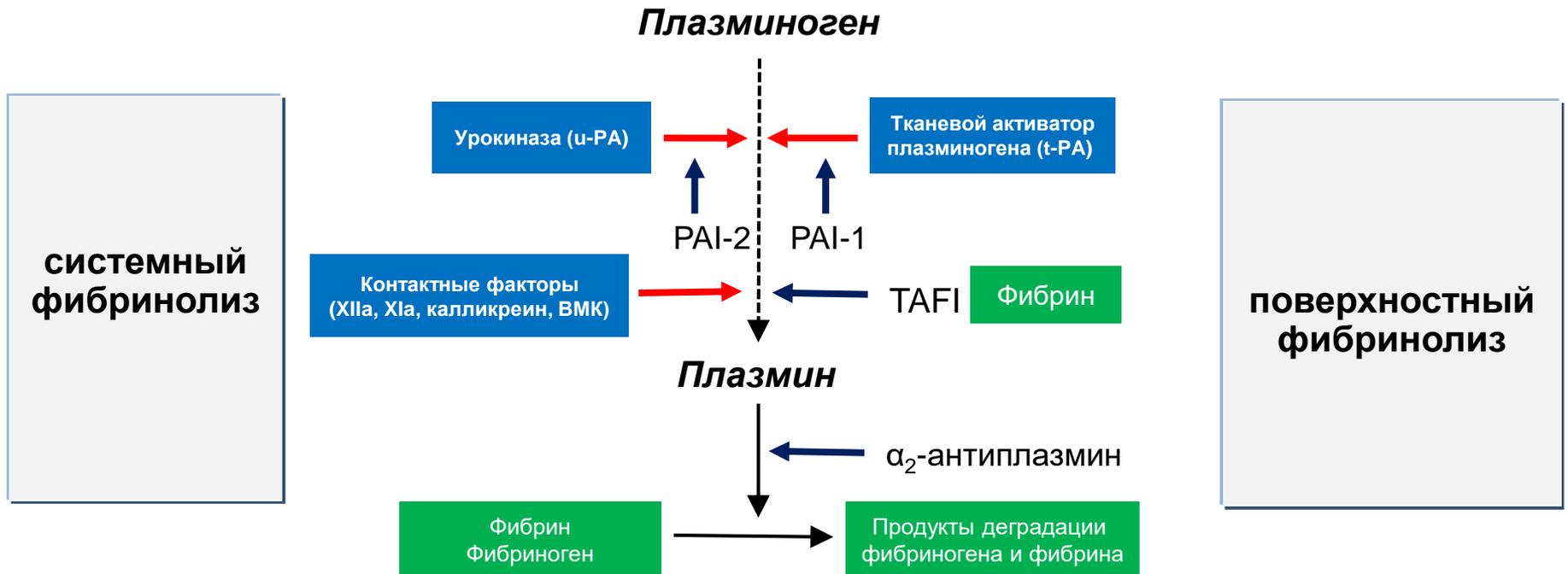
Фибринолитический ответ в условиях РИСКА кровотечения

Схема составлена И.М.Колесниковой (2018)

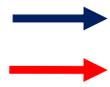


Материал не опубликован
ПРОСЬБА НЕ
ФОТОГРАФИРОВАТЬ!

Схема фибринолитических реакций



Обозначения:



ингибирование

активация

PAI-1 и PAI-2 – ингибиторы активации плазминогена 1 и 2 типа
ВМК – высокомолекулярный кининоген
TAFI – тромбин-активированный активатор фибринолиза

Схема фибринолитических реакций

FXII–калликреин–кининоген – зависимый путь фибринолиза

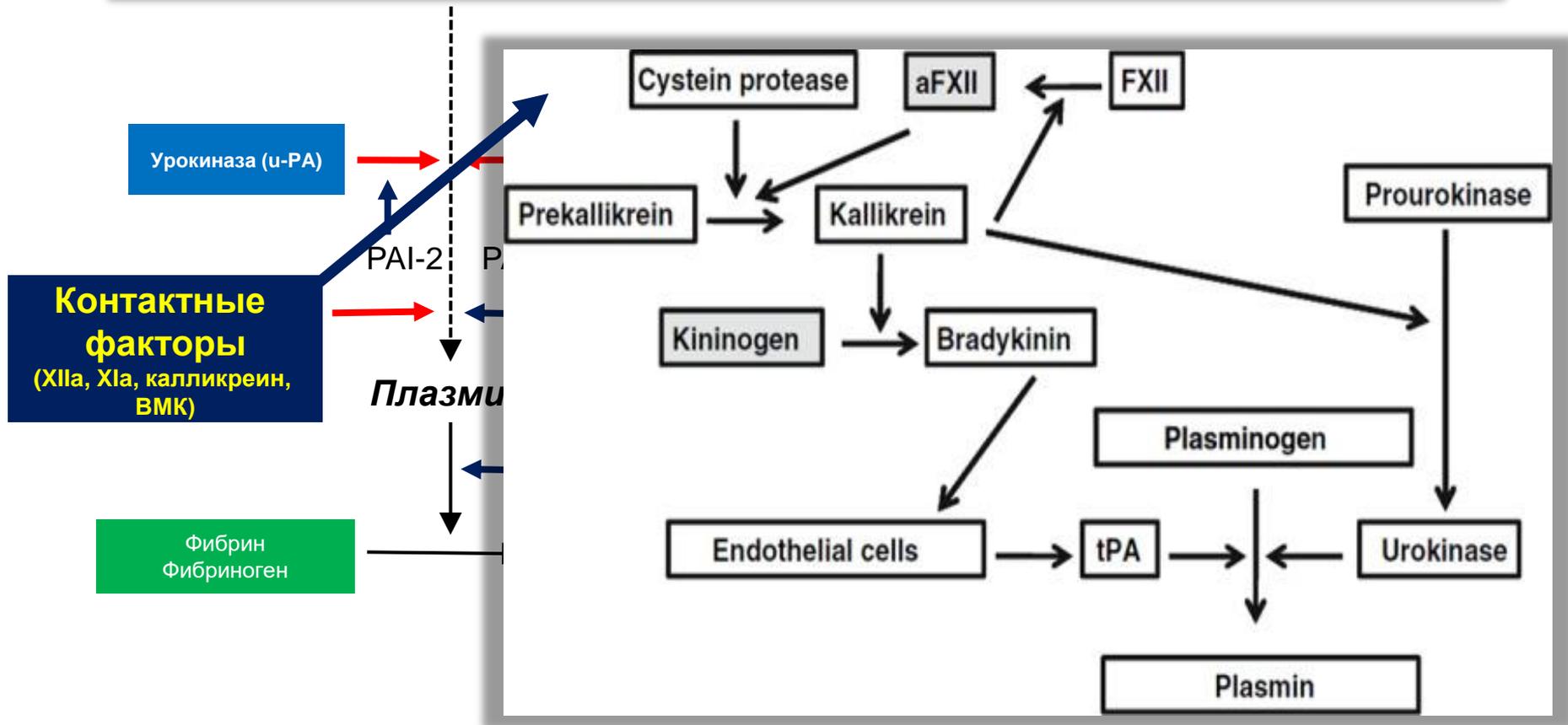


Схема фибринолитических реакций

Endothelial cells

Основной путь фибринолиза – tPA-зависимый

Степень фибринолитической активации контролируется соотношением активности тканевого активатора плазминогена (tPA) и его антагониста – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)

tPA / PAI-1

Endothelial cells

- tPA – тканевой активатор плазминогена; плазминоген (Pmg); ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1); альфа-2-антиплазмин (α_2 -AP);
- активация (1); ингибирование (2)

ФИБРИНОЛИЗ И ФИБРИНОГЕНОЛИЗ

Фибриноген

300 000

Образование продуктов
фибринолиза:

РЕГУЛЯЦИЯ ФИБРИНОЛИЗА

Функции самоконтроля в системе фибринолиза с целью локализации/ограничения внутрисосудистых эпизодов свертывания крови ОСУЩЕСТВЛЯЮТ:

- **плазмин,**
- физиологические антикоагулянты,
- эластаза нейтрофилов

*Asakura H. et al., 2016
Iba T., Nisio MD, Levy JH, 2017*

Ре
по
фи
фи
DD, E, YD/DY, YY/DXD



DD/E



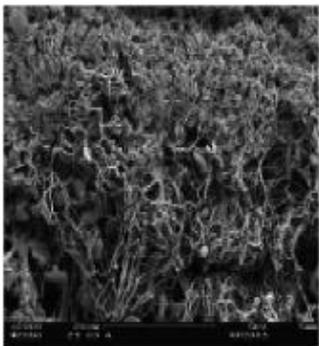
YD/DY



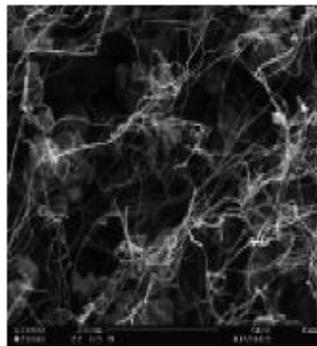
YY/DXD

деградационные
комплексы

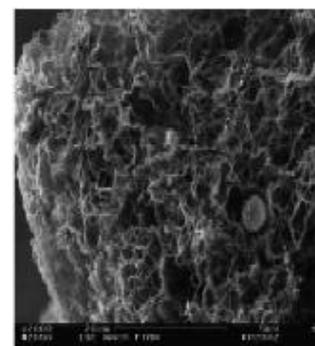
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИБРИНОЛИЗА СВЯЗАНА СО СТРУКТУРОЙ ТРОМБА



Без дилуции



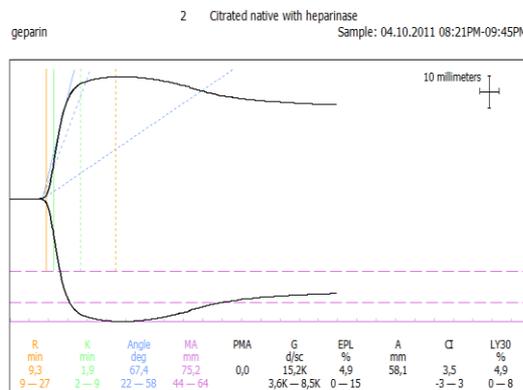
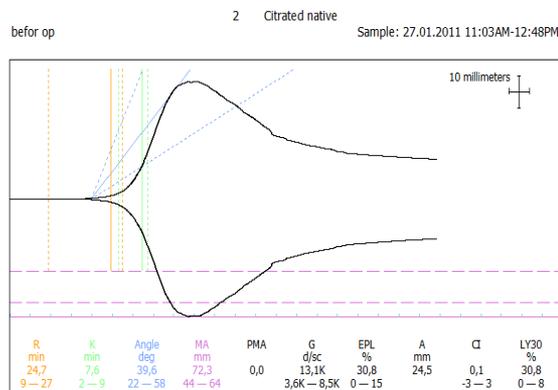
Дилуция на 65% желатином



После переливания концентрата фибриногена

Электронная микроскопия сгустка крови (×2000)

Fries D, Krismer A, Klingler A et al. Effect of fibrinogen on reverse of dilutional coagulopathy: a porcine model. Br J Anaesth 2005; 95: 172-7



гиперфибринолиз

По материалам, любезно предоставленным А.Ю.Булановым

Fibrinolysis shutdown (независимый фактор риска повышенной смертности (при травме))

Регистрируется по параметру LY30 для ТЭГ и Rapid-ТЭГ

Fibrinolysis shutdown LY30 <0.9%,

Физиологический уровень LY30 0.9-2.9%,

Гиперфибринолиз LY30 > 2.9%

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ

Невысокая прогностическая ценность

Чрезмерно завышенные ожидания !

ПРОТИВОПОСТАВЛЕНИЕ

ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ

НЕ ДОПУСТИМО !

ТРЕБ

1) до
фибр

проц

2) да

клини

3) оценивать эффект проводимой (индивидуальной?) терапии,

4) должны быть универсальны:

5) до

ТРЕБ

1) до

проц

сосуд

2) оц

Увеличение соотношения tPA/PAI-1

Метод улучшения исходов экстракорпорального оплодотворения

Сочетание применения НМГ как средства антитромботической профилактики и перемежающейся пневматической компрессии как средства, усиливающего высвобождение tPA



Затратив на одну пациентку, которой была проведена коррекция нарушений в системе гемостаза и фибринолиза, на 8 264 руб. больше, чем при стандартном ведении пациенток в цикле ЭКО, **удалось повысить частоту наступления беременности в 4,7 раза.**

При этом, **согласно коэффициенту «затраты-эффективность»**

- ... на одну единицу эффективности (одна наступившая беременность) необходимо затратить **денежных средств в 4,3 раза меньше.**

- ... **снижение затрат** (на 31 044 руб. в расчете на одну пациентку) наблюдается за счет исключения необходимости проведения повторной попытки ЭКО. ... что **дает дополнительную возможность** применения ВРТ для большего количества нуждающихся пациенток, **при том же уровне затрат на одну квоту.**

Момот А.П. и соавт. Экономическая оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина и перемежающейся пневматической компрессии у женщин в цикле экстракорпорального оплодотворения // **Фармакоэкономика, 2013. Т.6, №3. С.27-30**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АКТИВАЦИИ ФИБРИНОЛИЗА

1. Активаторы плазминогена

Bacterial Plasminogen Activators - BPA

(Streptokinase, Staphylokinase)

Tissue Plasminogen Activators- tPA

(Alteplase, Tenecteplase, Purolase, Urokinase, ...)

Exchange protein directly activated by cAMP (EPAC) (в эксперименте)

2. Плазмин

Человеческий (Fibrinolysinum)

Наночастицы

На основе генной инженерии (в проекте)

3. Экзогенные протеиназы с фибринолитическим действием

трипсин в/в (не применяется)

иммобилизованные субтилизины

Экзогенные сериновые протеиназы с фибринолитическим действием
(иммобилизованные субтилизины)

Фрэнсис Хэмилтон Арнольд (*Frances Hamilton Arnold, род. 1956*)

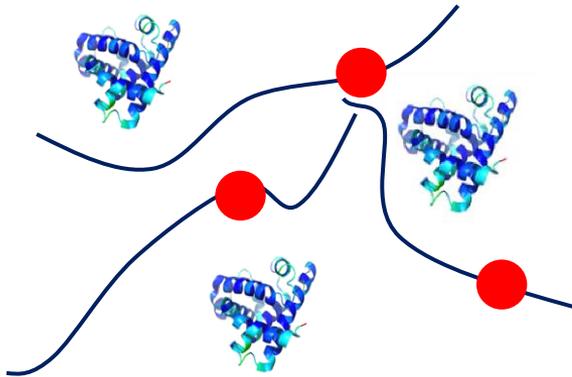
Нобелевская премия 2018 года по химии за направленную эволюцию белков - Эксперименты с белком (ферментом) субтилизином

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АКТИВАЦИИ ФИБРИНОЛИЗА

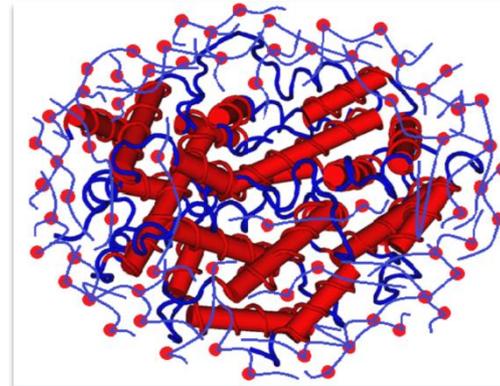
СУБТИЛИЗИН

Сериновая протеиназа, осуществляющая неспецифичный гидролиз денатурированных или полимеризованных белков, утративших свою нативную структуру. Поэтому субтилизин не гидролизует фибриноген, но активно растворяет полимеризованный фибрин как на поверхности, так и внутри тромба.

ИММОБИЛИЗОВАННЫЙ СУБТИЛИЗИН



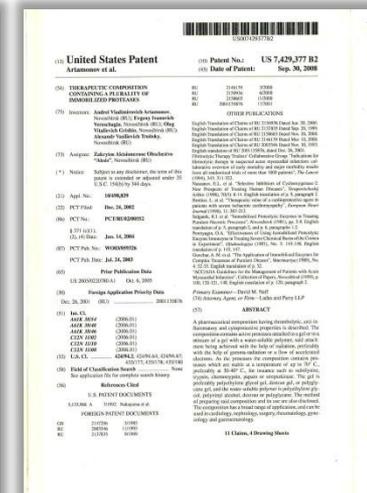
Активные группировки полимера адсорбируются на ферменте.



В результате глобула фермента покрыта полимерной оболочкой.

Но активный центр фермента остается доступным!

В РФ Сибирским Центром фармакологии и биотехнологии разработана фармакологическая технология на основе субтилизина для лечения тромбоза и созданы инъекционные и энтеральные препараты (Тромбовазим®).



Вокруг фибринолиза и тромбообразования в акушерстве

Take Home Messages (1)

Процессы свертывания крови и фибринолиза протекают одновременно.

Преобладание одного из них может обусловить тромботический или фибринолитический фенотип постоянного (диссеминированного) внутрисосудистого свертывания крови с клиническими последствиями в виде (микро)тромбозов или кровоточивости (кровотечений).

Терапия при наличии тромботического фенотипа предполагает ингибирование фактора Ха, коррекцию дефицита АТ III и восстановление атромбогенности эндотелия.

Терапия при наличии фибринолитического фенотипа предполагает применение антифибринолитиков.

Take Home Messages (2)

Система фибринолиза имеет значительную автономность.

Плазмин является важнейшим регулятором в системе фибринолиза, осуществляя функции самоконтроля системы с целью локализации/ограничения внутрисосудистых эпизодов свертывания крови.

Пути активации системы фибринолиза являются

- tPA-зависимый (основной)
- FXII–калликреин–кининоген–зависимый

Степень фибринолитической активации контролируется соотношением активности тканевого активатора плазминогена (t-PA) и его антагониста – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1).

Успешность фармакологического лизиса тромба связана со структурой тромба (его проницаемостью).

Рутинные исследования фибринолитической активности предполагают сочетанное использование тромбоэластографии и лабораторных определений, как минимум, активности плазминогена, активности тканевого активатора плазминогена, t-PA и ингибитора активатора плазминогена 1 типа, PAI-1 (соотношение t-PA/ PAI-1).



