

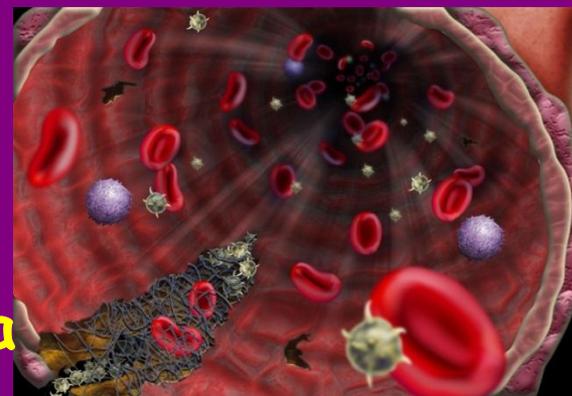


ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Антифосфолипидный синдром (АФС): как улучшить исходы?



проф. Галич С.Р.
Одесса
26 марта 2015 года





**Первая
беременность!!!**
Доношенный ребенок
Диагноз: АФС , ЗВУР
Лечение с 34 до 37
недель:
Клексан+Аспекард+П
ентасана сульфат

**Множественные
геморрагические
некрозы**





**Самоампутация
пальчиков**

Афибриногенемия!!



**Ятрогенное осложнение ненужной медикаментозной терапии при
беременности!!!**

АФС...Что это?

Лабораторные

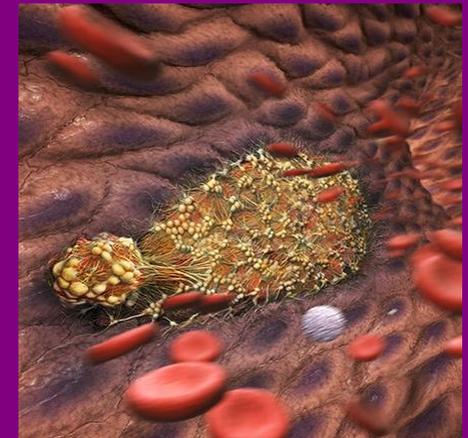
- симптомокомплекс аутоиммунных нарушений, характеризующийся наличием в плазме крови АФЛ-АТ и определёнными клиническими проявлениями (тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения, неврологические нарушения и др.)

КЛИНИКА

В отечественной практике – нередко расхожий диагноз на основании отклонения лабораторных показателей...

Антифосфолипидные антитела (АФА):

- Волчаночный антикоагулянт (LA)
 - Антикардиолипидиновые антитела (aCL)
 - Антитела к β_2 – гликопротеину-1 ($a\beta_2$ -GP1)
- класса IgM или IgG



Антифосфолипидные антитела

- повреждают мембраны ТЦ и клеток эндотелия
- подавляют активацию ферментных комплексов свертывания крови на ФЛ поверхностях (ТЦ, ЭНТ)
- снижают антикоагулянтный потенциал ЭНТ:
 - ↓ синтеза тромбомодулина и Pgl_2 ,
 - нарушение инактивации тромбина,
 - нарушение активации ПрС и ПрS,
 - нарушение связывания АТ III - гепарина,
 - ↑ PAI-1 и угнетение фибринолиза.

РЕЗУЛЬТАТ: *тромбофилия in vivo* (стаз, тромбозы малых и средних вен и артерий, тромбоэмболия) и *гипокоагуляция in vitro*.
Кровоточивости нет !



Эпидемиология:

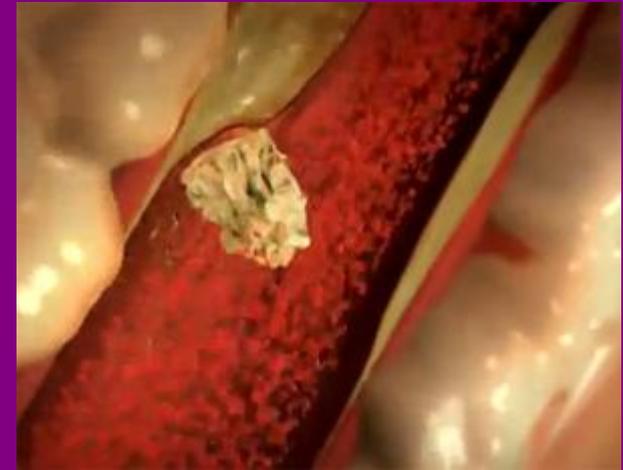


- АФС встречается в 2-5% случаев
- Чаще – **у женщин** (первичный 4:1, вторичный – 7:1)
- Среди пациенток с **привычным невынашиванием** беременности - 27-42%
- Основным осложнением являются тромбозы
- Тромбоэмболические заболевания - 10-15% вследствие АФС
- 1/3 инсультов у молодых лиц (без доказанной этиологии) развиваются вследствие АФС

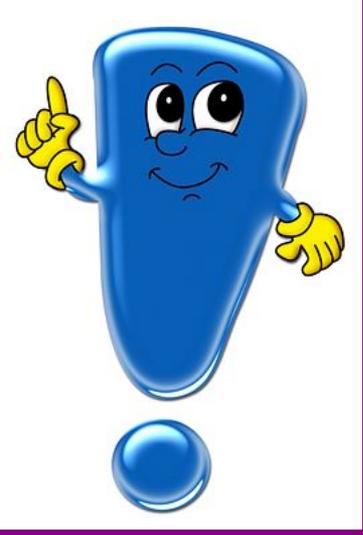
Проблема существует во всем мире!!!

Основное клиническое проявление АФС – тромбозы:

- **Венозные тромбозы** - чаще, чем артериальные (преимущественно - **ТГВ голеней**)
- **Артериальные тромбозы** чаще встречаются в **церебральных сосудах**



Тромбозы заподозриваются клинически, обнаруживаются инструментальными методами (доплер)!!!



ФАКТОРЫ РИСКА... но НЕ диагноз!!!

- Генетическая предрасположенность
- Наличие хронической бактериальной и/или вирусной инфекции
- Онкологическое заболевания
- СКВ, аутоиммунные тиреоидиты, ТЦПП и др...

Диагностические критерии АФС

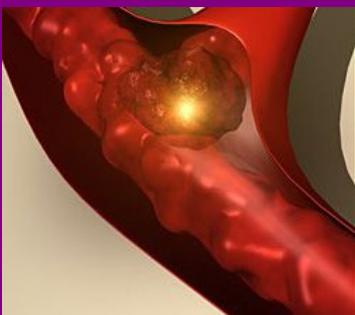
(критерии Sapporo 1999, адаптированные 2006)

– Клинические:

- сосудистые тромбозы
- патология беременности

– Лабораторные:

- волчаночный антикоагулянт
- антикардиолипидные антитела класса IgG или IgM
- антитела к β_2 гликопротеину-1 класса IgG или IgM

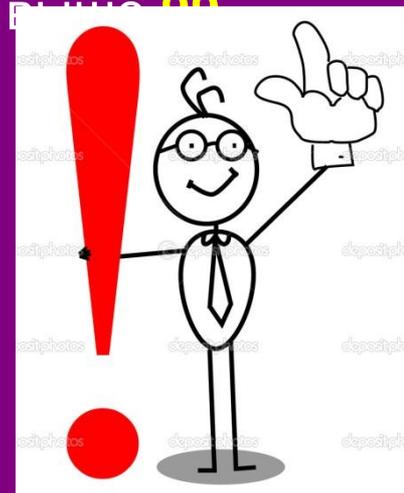


Последний пересмотр критериев АФС: Сидней, 2006

Любой из трех компонентов, определяемый на протяжении **не менее 12 недель** после клинических проявлений:

- **ВА** должен определяться не менее **2х раз** на протяжении 12 недель
- **IgG** или **IgM** к кардиолипину (КЛ) - не менее **2х раз** в течение не менее **12 недель** в концентрациях выше **40 GPL/мл** или **40 MPL/мл** либо **выше 99- го перцентиля** от нормы
- **IgG** или **IgM** к β_2 гликопротеину должны определяться не менее **2х раз** в течение не менее **12 недель** в концентрациях выше **99- го перцентиля** от нормы

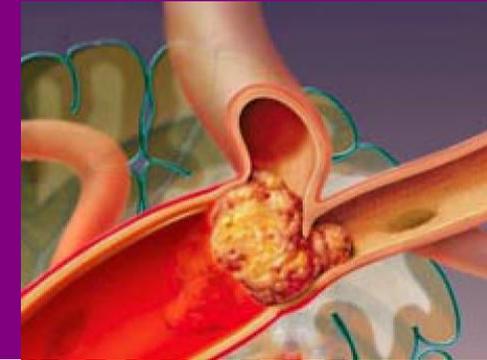
Антитела исследуются в динамике не менее 2-х раз!!!



**ПРИКАЗ МОЗ УКРАИНЫ ОТ
08.10.2007 Г. № 626**

Клинические критерии АФС: Сосудистый тромбоз

- Один или более **клинических эпизодов** венозного или артериального **тромбоза** или тромбоза мелких сосудов в любом органе, **подтвержденный объективными исследованиями** (доплер-морфология) **или**





Клинические критерии АФС: Акушерская патология

- Одна или более необъяснимая гибель **морфологически нормального плода в сроках ≥ 10 нед.**
- Одни или более **преждевременных родов морфологически нормальным плодом** в сроках < 34 недели вследствие эклампсии, преэклампсии или плацентарной дисфункции
- Три или более необъяснимых **самопроизвольных выкидышей подряд в сроках < 10 нед**
- **livedo reticulares (сетчатый рисунок кожи)**
- **Геморрагический синдром**

Лабораторные критерии:

- Повышение АКЛ АТ IgG и IgM в трех исследованиях на протяжении месяца
- Волчаночный антикоагулянт плазмы
- Тромбоцитопения
- Ложноположительная RW



А НЕ
однократно
!!!

Лабораторные критерии АФС

- Антитела к β_2 гликопротеину I класса IgG или IgM

Повышение как минимум в 2 раза и более при контроле с интервалом в 12 недель



1 клинический + 2 лабораторных
критерия -

АФС ПОДТВЕРЖДЕН

Как улучшить исходы при АФС?
Шаг 1: убедиться, что это - АФС

**«Невынашивание беременности» - приказ МОЗ
Украины от 03.11.2008 г. № 624**

Позитивный результат стандартных тестов на ВА и
АФЛ АТ (IgM и IgG) **дважды с промежутком 4—6
недель** на уровне средних или высоких титров



Диагноз АФС

Лечение

Исследования антигенов системы HLA (human leucocytes antigen) при АФС:

- У больных с АФС чаще, чем в популяции,
- встречаются **HLA: DR4, DR7, DRw53**, что свидетельствует о **возможной генетической предрасположенности** к этому заболеванию
- В литературе описаны **семейные случаи АФС** (до 2%)
- **Гипотеза: возможно** существуют две формы - спорадическая и семейная...



Типы АФС:

- **Первичный** (генетически детерминированный, идиопатический, эссенциальный) — наличие клинических и лабораторных проявлений заболевания при отсутствии фоновой аутоиммунной патологии (7—12%);
- **Вторичный** - на фоне существующих аутоиммунных (СКВ, РА, АИТ, ТЦПП), инфекционных, онкологических заболеваний (88—93%)
- **Катастрофический** (Asherson's syndrome), - внезапно возникающая и быстро прогрессирующая полиорганная недостаточность

Asherson's syndrome

- Высокая **летальность** – **50-90 %**
- Внезапное развитие **множественных тромбозов** в микроциркуляторном русле различных органов (ДВС-1 фаза)
- **ДВС и ССВО** – в 15-20 %



Вторичное, потенциально летальное состояние

Серонегативный АФС:

КЛИНИКА тромбозов при отсутствии АФЛ АТ

Потребление больших количеств ауто АТ

Измерение АКЛ АТ и АТ к бета-2-гликопротеину через 3 недели

Положительный

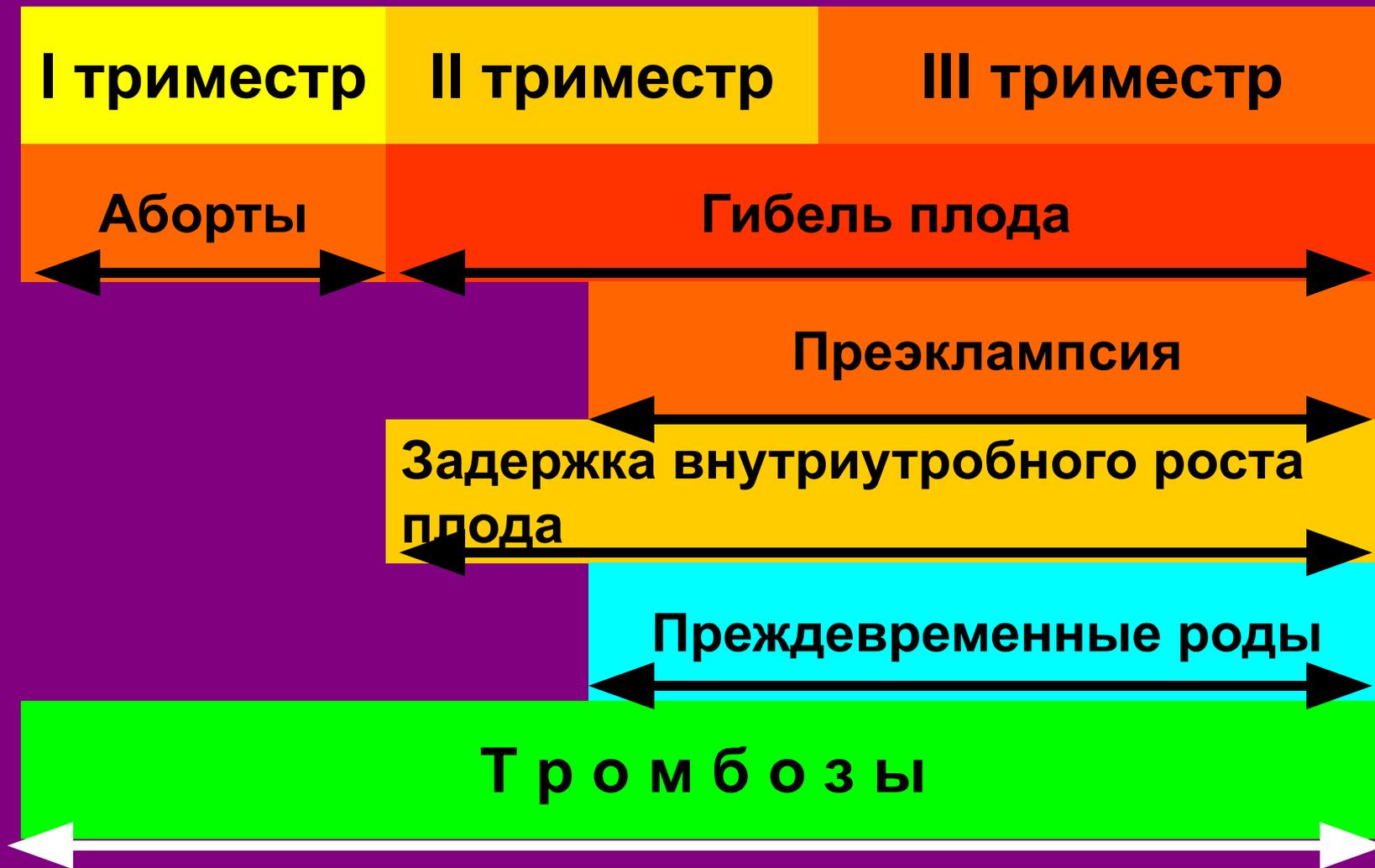
Сомнительный

Отрицательный

Диагноз АФС+
Лечение

Обследовать на другие генетические
дефекты гемостаза

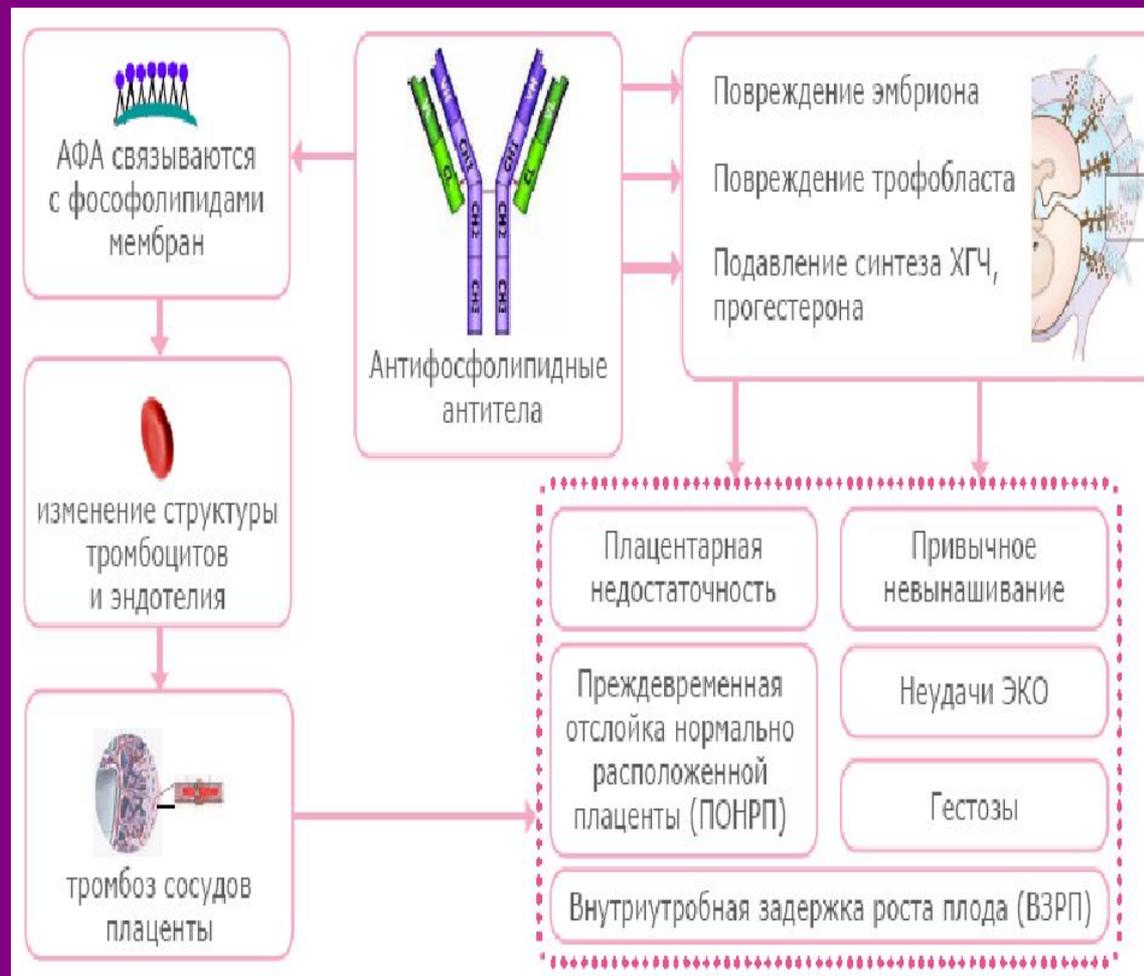
Акушерские проявления АФС



Причины акушерской патологии при АФС:

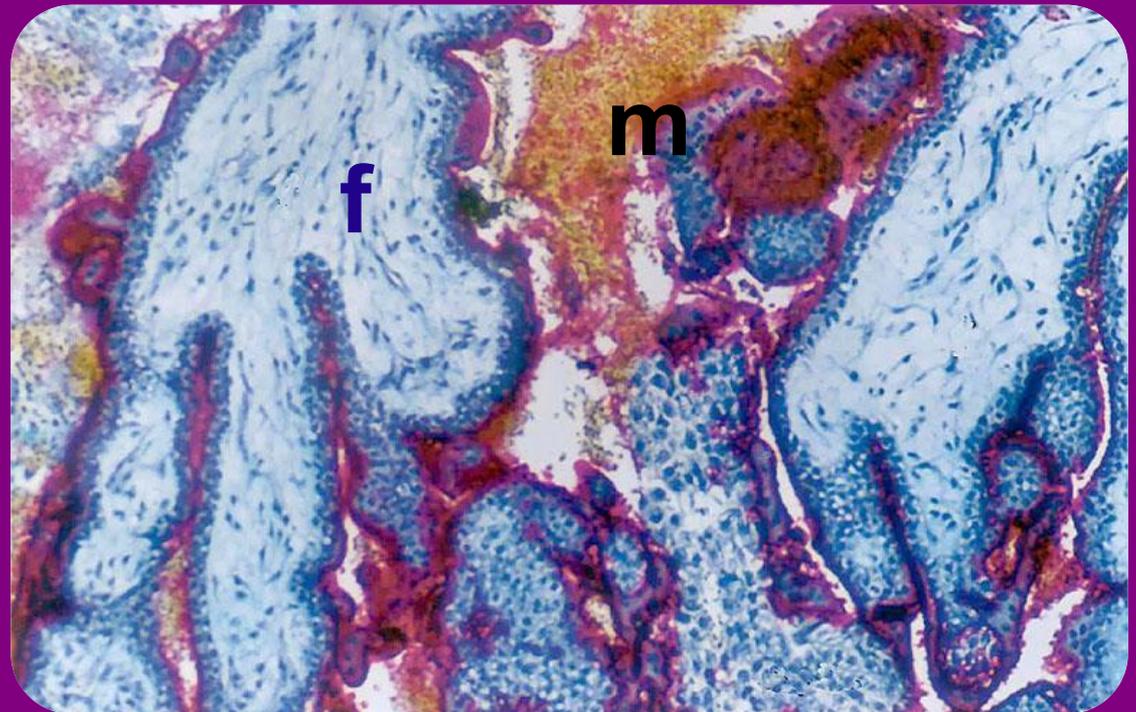
 **Тромботические, связанные с нарушениями гемостаза**

 **Нетромботические эффекты АФА**



Морфологическая мишень при АФС – ворсины хориона...

22 день



Обеспечение имплантации – плацентации...

Как улучшить исходы при АФС?
Шаг 2: прегравидарная подготовка

**ПРЕГРАВИДАРНОЕ
ОБСЛЕДОВАНИЕ &
ПРЕГРАВИДАРНАЯ
ПОДГОТОВКА:**



ACCP Guidelines небеременные

- **Лечение венозного тромбоза** у пациентов с АФЛ-АТ:
 - **Рекомендовано** ... целевое значение МНО= 2.5 (**МНО в интервале от 2.0 до 3.0**) (Grade 1A). Против более интенсивной терапии. (Grade 1A).
 - Лечение на протяжении **12 мес.** (Grade 1C+).
 - Различная **антикоагулянтная терапия** (НФГ, НМГ или **антагонисты вит К - варфарин**) (Grade 2C).

МНО-международное нормализованное отношение (мониторинг антикоагулянтной терапии)



Лечение АФС у беременных

Методы лечения

Оценка

Глюкокортикоиды

-

Аспирин в малых дозах

+

Нефракционированный гепарин (НФГ)

++

НФГ + аспирин

+++

Низкомолекулярный гепарин (НМГ)

++

НМГ + аспирин

+++

Варфарин

-

Гидроксихролохин

+/-

Плазмаферез

-

Кокрановский обзор: 849 участниц

- НФГ + аспирин: уменьшение СПП на 54%
- **Оптимальная доза НФГ не определена**
- **Иммуноглобулин и преднизолон - прерывание беременности, гестационный диабет, реанимация новорожденных... НО**

При вторичном АФС (СКВ, ТЦПП) – преднизолон показан...

ACCP Guidelines: Pregnancy and aPL

Проявления	Рекомендации	Grade
АФЛ АТ без предшествующих эпизодов ВТЭ или прерывания беременности	Наблюдение, или минимальные дозы НФГ, или НМГ и/или аспирин	2C
АФЛ АТ + тромбозы анамнезе	Высокие дозы НФГ, НМГ плюс низкие дозы аспирина	1B 

Приказ МОЗ Украины от
03.11.2008 г. № 624 - **комбинированная терапия АФС
при беременности:**

Аспирин 75 мг сутки

- **Начало терапии АФС:** положительный тест на беременность
- **Конец терапии АФС:** срок родов
- Малые дозы аспирина – потенцирование действия гепарина, предотвращение гиперкоагуляции
- **Доказательная база:** сочетание аспирина с гепарином – повышение эффекта терапии (75 %) в сравнении с монотерапией аспирином (45%)



Условия терапии АФС НМГ при беременности:

- Начало терапии: регистрация СБ при УЗИ
- Окончание терапии: 34 недели
- Контроль **уровня тромбоцитов** еженедельно на протяжении 1-3 недели, затем каждые 4—6 недель
- **При тромботическом анамнезе – до родов и после родов...**

Фармакологический профиль низкомолекулярных гепаринов

LMWH	Anti-FXa:IIa ratio	M.w. (Da)	Half-time (h)	Generation
ЦИБОР (бемипарин)	8:1	3600	5,2-5,4	2
Дальтепарин	1.9 - 3.2 : 1	6000	2,3-2,8	1
Эноксапарин	3.3 - 5.3 : 1	4500	4,0-4,4	1
Надропарин	2.5 - 4 : 1	4300	3,7	1
Ревипарин	4.4 : 1	4400	2,5-4,0	1
Тинзапарин	1.5 - 2.5 : 1	6500	3,0	1

Planès A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin.Pharmacother.* 4(9), 1551–1561 (2003).

Primum no nocere!!!



Primum non nocere
First, do no harm !

“The greatest danger the world is facing from health professionals is the pressure to investigate, prescribe and intervene in non existing or futile clinical disorders and diseases”

Primum non nocere , has now distorted

Now it seems to suggest

“We can do as much harm, as long as it is scientific”

www.drsvenkatesan.com

Как улучшить исходы при АФС?

Шаг 3: терапия при беременности – НМГ+аспирин

Сочетание с другими ЛС:

- Аспирин (малые дозы)
- Прогестерон
- Фолиевая кислота

Профилактика ВПР НС

Как улучшить исходы при АФС?
Шаг 4: при необходимости –
поддержка прогестероном

ЭФФЕКТИВНО

Терапия
невынашивания

Профилактика ПД

Профилактика
преэклампсии



Какой гестаген назначить?

НАТУРАЛЬНЫЕ

Инъекционные формы:

Масляный раствор прогестерона 1 %
Инжеста

Пероральные формы:

Утрожестан

Интравагинальные формы:

Утрожестан
Лютеина

Крайнон гель 8 %

Сублингвальные формы:

Лютеина

СИНТЕТИЧЕСКИЕ

РЕТРОПРОГЕСТЕРОН

- Дидрогестерон

19-НОРПРОГЕСТЕРОН

- Тимегестон
- Несторон
- Номегестола ацетат
- Промегестон

17 α -ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН

- Медроксипрогестерона ацетат
- Медрогестон
- Хлормадинона ацетат
- Ципротерона ацетат

19-НОРТЕСТОСТЕРОН

- Норэтиндрон
- Норэтиндрон ацетат
- Норэтинодрел
- Линестренол
- Этинодиола диацетат
- Левоноргестрел
- Дезогестрел
- Норгестимат
- Гестоден
- Норгестрел

СПИРОЛАКТОН

- Дроспиренон

ГЕСТАГЕНЫ. РАЗЛИЧНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ^{1,2,3}

ПРОХОЖДЕНИЕ 2-Х
БИОХИМИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ БАРЬЕРОВ

СИСТЕМНЫЙ
ЭФФЕКТ

**Вводят через рот
(перорально)**

желудок

система воротной
вены



**Вводят
внутримышечно**

нижняя полая вена

**Вводят под язык
(сублингвально)**

вены
лицевой
верхняя полая вена

правое предсердие и
правый желудочек сердца

через легочную артерию в легкие

левое предсердие и левый
желудочек сердца

аорта

маточная артерия

**ПРЯМОЙ ТРАНСПОРТ
В ОРГАН-МИШЕНЬ**

матка

**Вводят
вагинально**

- *Отсутствие первичного метаболизма в печени*
- *Высокая концентрация в органе мишени*

Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин «Клиническая фармакология и фармакотерапия», Москва, «Универсум», 1993

С.М. Дрогозов, В.В. Страшный «Фармакология», Харьков, Издательский центр ХАИ, 2002

F. Cirinculy and P. de Zeeuw, Human Reproduction Update 1999, Vol 5, No 1, pp. 265-272

ПРЕИМУЩЕСТВА ВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАБЛЕТОК ПРОГЕСТЕРОНА прогестерон микронизированный 50 мг №30

- Идентичность эндогенному прогестерону
- Адаптация для вагинального применения
- Возможность постепенного снижения дозы (от 25 мг)
- После введения транспортируется непосредственно в физиологическое место накопления гормона - эндометрий^{1,2}
- Не зависит от приема пищи и степени наполнения желудка
- Попадает в системный кровоток, минуя печеночный метаболизм¹
- Отсутствуют тератогенный, метаболический и гемодинамический эффекты³
- При долгосрочном применении не влияет на параметры функции печени, липидный профиль сыворотки крови, уровни ФСГ, ЛГ, кортизола и альдостерона^{4,5}

■ ВЫСОКАЯ
КОНЦЕНТРАЦИЯ
В МАТКЕ

■ МАКСИМАЛЬНАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ

1. Инструкция для медицинского применения препарата Лютеина

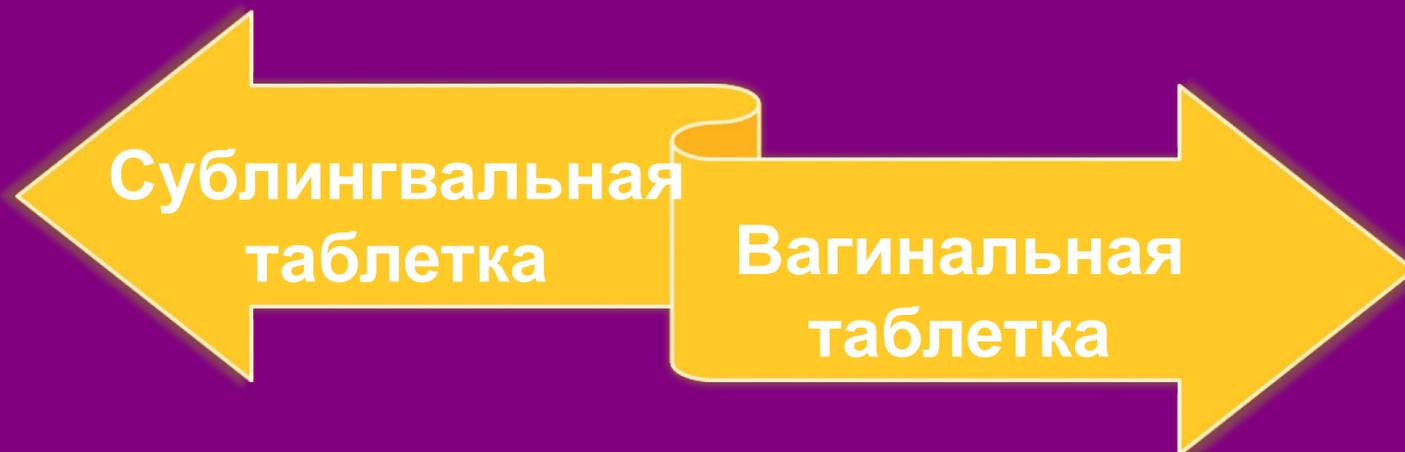
2. E.Cicinelly and D.de Ziegler Human Reproduction Update 1999, Vol.5, No4 pp. 365-372

3. Eduardo B. da Fonceca et al. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 419-424.

4. Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, et al. Hum Reprod 1999; 14: 606-10.

5. Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, et al. Steroids 2000; 65: 645-9.

Возможность выбора



Обе формы имеют преимущества ^{1,2,3}

- ❖ **Современные и инновационные формы микронизированного прогестерона**
- ❖ **Создают максимальную концентрацию в плазме крови и органах мишенях.**
- ❖ **Не подвергаются первичному метаболизму в печени и хорошо переносятся пациентками**

1. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.

2. Пирогова В.И, Шурпяк С.А. Гестагены при привычном невынашивании беременности // ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ. — № 8(74). — 2012.

ДОЗИРОВАНИЕ И СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ*

Угроза прерывания беременности	по 100 мг 2 раза в день (min – 100 мг/сутки, max – 300 мг/сутки)	
Привычное невынашивание	по 100 мг 2 раза в день (min – 100 мг/сутки, max – 300 мг/сутки)	Прегравидарная подготовка за 2-3 месяца, продолжение до 18–20 недели беременности
Программы искусственного оплодотворения	по 150 - 200 мг 2 раза в день	Лечение продолжается непрерывно до 77 дня после перемещения зародыша; окончание лечения согласно клинических данных

Окончание лечения постепенным уменьшениям дозы



Типовые проблемы при АФС:

- **Гипердиагностика (лабораторная)**
 - Недоучет клинических критериев АФС (анамнез)
 - **Лабораторные факторы (качество!!!)**
 - **Питьевой режим и питание (сгущение крови)**
 - **Сочетание ЛС (полипрагмазия)**
 - **Лечение ПД (ЗВУР) после 34 недель беременности (родоразрешение)**

АФС: как улучшить исходы беременности?

- Корректная **диагностика** (1 клинический + 2 лабораторных критерия)
- **Прегравидарная подготовка** 12 мес (1С)- НМГ + аспирин (контроль МНО 2,0 – 3,0) (1А)
- **Поддержка беременности** ранних сроков (СБ+) НМГ+ аспирин + прогестерон (микронизированный, малые дозы!!!),
- **НМГ+ аспирин** -до 34 недель – (контроль тромбоцитов еженедельно-3 недели, 1 раз в 4-6 недель)
- При ЗРП – **своевременное родоразрешение** (34 недели)
- **Отмена НМГ** перед родоразрешением



У матери этого ребенка НЕ было АФС!!!!

Одесса приветствует вас!!!

