

**Pacienta hemostāzes sistēmas un
tās traucējumu laboratoriskā
diagnostika ar laboratorijas
ārstēšanas efektivitātes kontroli**

Rīgas Austrumu klīniskās
universitātes slimnīcā

(klīniskais algoritms)

Klīniskā algoritma mērķis un darbības joma

ALGORITMU IZMANTO

AUTORI:

- **Prof. Julius Ptašekas** – Viļņas Universitāte, klīniskais hemostāzes speciālists, projekta vadītājs
- **Prof. Aivars Lejniece** – RSU Iekšējās slimību katedra, RAKUS Iekšējās slimību klīnikas vadītājs, internists, endokrinologs, darba grupas vadītājs
- **Prof. Sandra Lejniece** – RSU Iekšējās slimību katedra, RAKUS Ķīmijterapijas un Hematoloģijas klīnikas vadītāja, hematoloģe
- **Dr. Baiba Eglīte** – RAKUS slimnīcas “Gaiļezers” laboratorijas vadītāja, laboratorijas ārste
- **Asoc. prof. Agnese Ozoliņa** – RSU Anestezioloģijas un Reanimatoloģijas katedra, RAKUS Anestezioloģijas klīnikas vadītāja, anestezioloģe
- **Dr. Luīze Krista Rungaine** – RAKUS slimnīcas “Gaiļezers” laboratorijas ārste-stažiere
- **Dr. Aldis Strēlnieks** – RSU Iekšējās slimību katedra, RAKUS slimnīcas “Gaiļezers” galvenais ārsts, kardiologs

1. Hemostāzes stāvokļa pirmsoperācijas novērtējumā;
2. Trombembolijas riska novērtējumā;
3. Trombotisko stāvokļu diagnostikai;
4. Heparīna terapijas efektivitātes laboratoriskā kontrolei;
5. Vitamīna K antagonistu terapijas efektivitātes laboratoriskā kontrolei;
6. Tiešo perorālo antikoagulantu terapijas efektivitātes laboratoriskā kontrolei;
7. Trombocītu funkcijas nomākšanai paredzētas terapijās;
8. Diseminētas intravaskulārās koagulācijas sindroma (DIK) laboratoriskā diagnostikā;
9. Masīvas asiņošanas laboratoriskai kontrolei;
10. Agrīna venozās trombembolijas laboratoriskā diagnostika: dziļo vēnu tromboze (DVT) un plaušu embolija (PE) un terapeitiskā efekta laboratoriskā kontrolei.

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI/TERMINI

A

ADP – tests, kas parāda antiagreganta klopidogrela, prasugela un citu ADP receptoru antagonistu un citu ciklooksigenāzes inhibitoru izraisītu trombocītu funkcijas traucējumus. Veseliem pacientiem, kuri nesaņem antiagregantu terapiju, norma ir 57-113 U

AH – arteriāla hipertensija

Antiagregantu kontrole – trombocītu samazinātās (atlikušās) funkcijas kontrole, pacientam lietojot antiagregantus

ANTI-FL - fosfolipīdu antivielas. ANTI-FL antivielas ir autoantivielas, kas saistas ar dažādiem negatīvi lādētiem fosfolipīdiem (vairāk pazīstami ir kardioliipīns un lupus antikoagulants). Antifosfolipīdu antivielas tieši saistās ar fosfolipīdiem plazmas membrānās, tās var izrādīt tiešu patoģenētisku efektu, in vivo mijiedarbojoties ar hemostāzes procesiem, kas notiek uz tādu šūnu kā trombocīti vai endotēlija fosfolipīdu membrānām.

APCR – Aktivētā proteīna C rezistence. Rezistence pret aktivēto proteīnu C (APC rezistence) ir saistīta ar V faktora gēna (Leiden V) mutāciju, kuras

rezultātā rodas hiperkoagulācijas stāvoklis

APTEM – fibrinolīzes identificēšanas tests, ROTEM. Aktivācija tāda pati kā ar EXTEM, pievienojot fibrinolīzes inhibitoru - aprotinīnu. Salīdzinot izmeklējumu APTEM un EXTEM rezultātus, smagu fibrinolīzes formu var identificēt 10-20 min laikā

APTL – Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks. Aktivētā parciālā tromboplastīna laika noteikšana ir galvenais skrīninga tests iekšējā koagulācijas ceļa (XII, XI, X, IX, VIII, V, II un I) izvērtēšanai

ASP – tests, kas parāda antiagreganta aspirīna un citu ciklooksigenāzes inhibitoru izraisītu trombocītu funkcijas traucējumus. Veseliem pacientiem, kuri nesaņem antiagregantu terapiju, norma ir 71 – 115 U

AT III – Antitrombīns III. Antitrombīns III ir galvenais antikoagulants asinīs. Tas novērš pārmērīgu recēšanu (koagulāciju) asinsvados, precīzāk, bloķē recēšanas faktoros: trombīnu, plazmīnu, kalikreīnu u.c.

ATE – arteriālā trombembolija

C

CD – cukura diabēts

CFT – recekļa formēšanās laiks, ROTEM. Laiks no recekļa formēšanās sākuma līdz momentam, kad tiek noteikts recekļa stingrums ar diametru ≥ 20 mm fibrīna polimerizācija, recekļa stabilizācija ar trombocītu un XIII faktora palīdzību

CHA2DS2-VASc skala – pacienta insulta riska vērtēšanas sistēma, kur tiek vērtēti: sirds mazspēja, hipertensija, vecums > 75 gadi, cukura diabēts, insults vai TIA (transient ischemic attack), vaskulāra patoloģija (piem., perifērā artēriju slimība, miokarda infarkts), vecums 65-74 gadi, sievišķais dzimums.

CT – asins recēšanas laiks, ROTEM. Laiks no mērījuma sākuma līdz recēšanas sākuma laikam, pēc kura sākas recekļa formēšanās

D

D-Dimēru tests - metode visu veido trombožu diagnostikā. Testa jutīgums nav mazāks par 99,7%, testa specifiskums pie plaušu trombembolijām nav mazāks par 75%

DIK – diseminētas intravaskulāras koagulācijas sindroms

DTI – tiešo trombīna inhibitoru tests, kas paredzēts dabīgatrāna kvantitatīvai noteikšanai

DVT – dziļo vēnu tromboze

E

EXTEM – ārējā koagulācijas ceļa faktoru tests, ROTEM. Recekļa formēšanos aktivizē tromboplastīns (audu faktors). Tiek novērtēti VII, X, V, II, I faktori, trombocīti, fibrinolīze

F

FIB – Fibrinogēna tests. Fibrinogēna noteikšanu izmanto asins recēšanas spēju izvērtēšanā, diseminētas intravazālas koagulopātijas (DIK) monitorēšanā un terapijas kontrolē. Fibrinogēns ir iekaisuma akūtās fāzes marķieris, tas norāda arī uz akūtu iekaisuma procesu

FIBTEM – fibrinogēna tests, ROTEM. Aktivācija tādi pati kā ar EXTEM, pievienojot citohalozīnu – preparā-

tu, kas bloķē trombocītus. FIBTEM izmeklējuma laikā funkcionāli tiek novērtēts fibrinogēna daudzums un fibrīna polimerizācija

FK – fibrinogēna koncentrāts

H

HEPTEM – heparīna identificēšanas tests, ROTEM. Aktivācija tāda pati kā izmeklējumā INTEM. Papildus tiek pievienota heparināze. Heparināze sašķeļ heparīnu. Salīdzinot HEPTEM ar INTEM rezultātu, var konkrēti noteikt ar heparīnu saistītos recēšanas traucējumus

HSM – hroniska sirds mazspēja

I

INR – starptautiskās normalizētās attiecības vērtības. INR atbilst pacienta recēšanas laika attiecībai pret vidējo normālo recēšanas laiku, kas kāpināts ar ISI (International sensitivity index) lielumu.

INTEM – iekšējā koagulācijas ceļa faktoru tests, ROTEM. Recēšana tiek aktivizēta kontakta fāzē. Tiek novērtēti XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I faktori, trombocīti, fibrinolīze

ISTH – Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība

ISTH / SSC asiņošanas novērtēšanas rīks – standartizēta anketa un priekšlikums par jaunu asiņošanas rādītāju iedzimtu asiņošanas traucējumu gadījumā (3) vai citi

L

LA – Lupus (vilkēdes) antikoagulanti. Lupus antikoagulanti (LA) ir autoantiviēlas, ko atrod dažādu autoimūnu slimību gadījumos un dažkārt arī pilnīgi veseliem indivīdiem. LA ir imunoglobulīni, kas saistās ar negatīvi lādētiem fosfolipīdiem vai fosfolipīdu un proteīnu kompleksiem.

LR – letalitātes risks pēc PESI skalas

M

MCF – maksimālais recekļa stingrums, ROTEM. Recekļa stingrums – lielāks recekļa stabilizācijas pieaugums, polimerizētā fibrīna, trombocītu un XIII faktora dēļ

P

PATE – plaušu artērijas trombembolija

PAU (Platelet Aggregation Units) – trombocītu agregācijas vienības

PE – plaušu embolija

Protrombīns (Owren) – Protrombīna kompleksa noteikšana pēc Owren (OWREN) metodes, uz viskozitāti bāzēta detekcija. Lieto, lai atklātu iedzimtu vai iegūtu ārējā koagulācijas ceļa faktoru (II, VII, X faktori) deficītu; ja pacients lieto K vitamīna antagonistus, terapijas kontrolei (INR).

R

ROTEM – automatizēts, uz rotācijas viskoelastometrijas metodi bāzēts analizators asins koagulopātiju diferenciāldiagnostikai

S

SSP – svaigi saldēta plazma

T

TIA – pārejoša išēmiska lēkme (pārejoša smadzeņu išēmija); ir īslaicīgs simptomu periods, kas līdzīgs insulta simptomiem. TIA parasti ilgst tikai dažas minūtes un nerada neatgriezeniskus bojājumus

TL – trombīna laiks

TOAK – tiešie orālie antikoagulanti (Rivaroksabāns, Dabigatrans, Apiksabāns)

TRAP – tests, kas parāda GpIIb/IIIa receptoru antagonistu izraisītu trombocītu funkcijas traucējumus. Veseliem pacientiem, kuri nesaņem antiagregantu terapiju, norma ir 84 – 128 U

V

VTE – venozā trombembolija

Hemostāzes stāvokļa pirmsoperācijas novērtējums

ALGORITMA PRIEKŠMETS

Algoritms paredzēts, lai precīzi un pamatoti novērtētu asiņošanas risku pacientiem, kuriem paredzēta operācija vai ķirurģiska iejaukšanās.

KLĪNISKAIS MĒRĶIS

Izvērtēt un noteikt iespējamo asiņošanas risku pacientam, kuram paredzēta operācija vai ķirurģiska iejaukšanās, veicot šādas nepieciešamās darbības:

1. Novērtējot pacienta lietotās zāles, ieskaitot nemedikamentozo terapiju (piem., diēta, uztura bagātinātāji, homeopātiskie līdzekļi).

2. Izvērtēt primāro anamnēzi, kas ietver informāciju par dažādas intensitātes traucējumiem un asiņošanu pacientam vai viņa ģimenes locekļiem, kā arī novērtēt blakus slimības, kuras var izraisīt asiņošanas risku:

- hematoloģiskās slimības ar izmaiņām trombocītos un koagulācijas faktoros, piemēram, akūtas leikozes, mielomas slimība, hroniska limfocitāze, aplastiska anēmija, imūna trombocitopēniska purpura, hemofilijas, Villebranda slimība u.c.,
- aknu toksiski bojājumi, hepatīti, ciroze,
- hroniska nieru mazspēja,
- pacienta pārbaudes un viņa stāvokļa novērtēšana.

Ja pacients nelieto zāles, kas var ietekmēt asiņošanu, ja pacienta un ģimenes anamnēze (attiecībā uz asiņošanas risku) ir negatīva, un pacienta pārbaudē un novērtēšanā nav asiņošanas pazīmju, pacienta asiņošanas risks operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās laikā ir **ZEMS**. Ja pirmie trīs soļi norāda uz asiņošanas risku, t. i.:

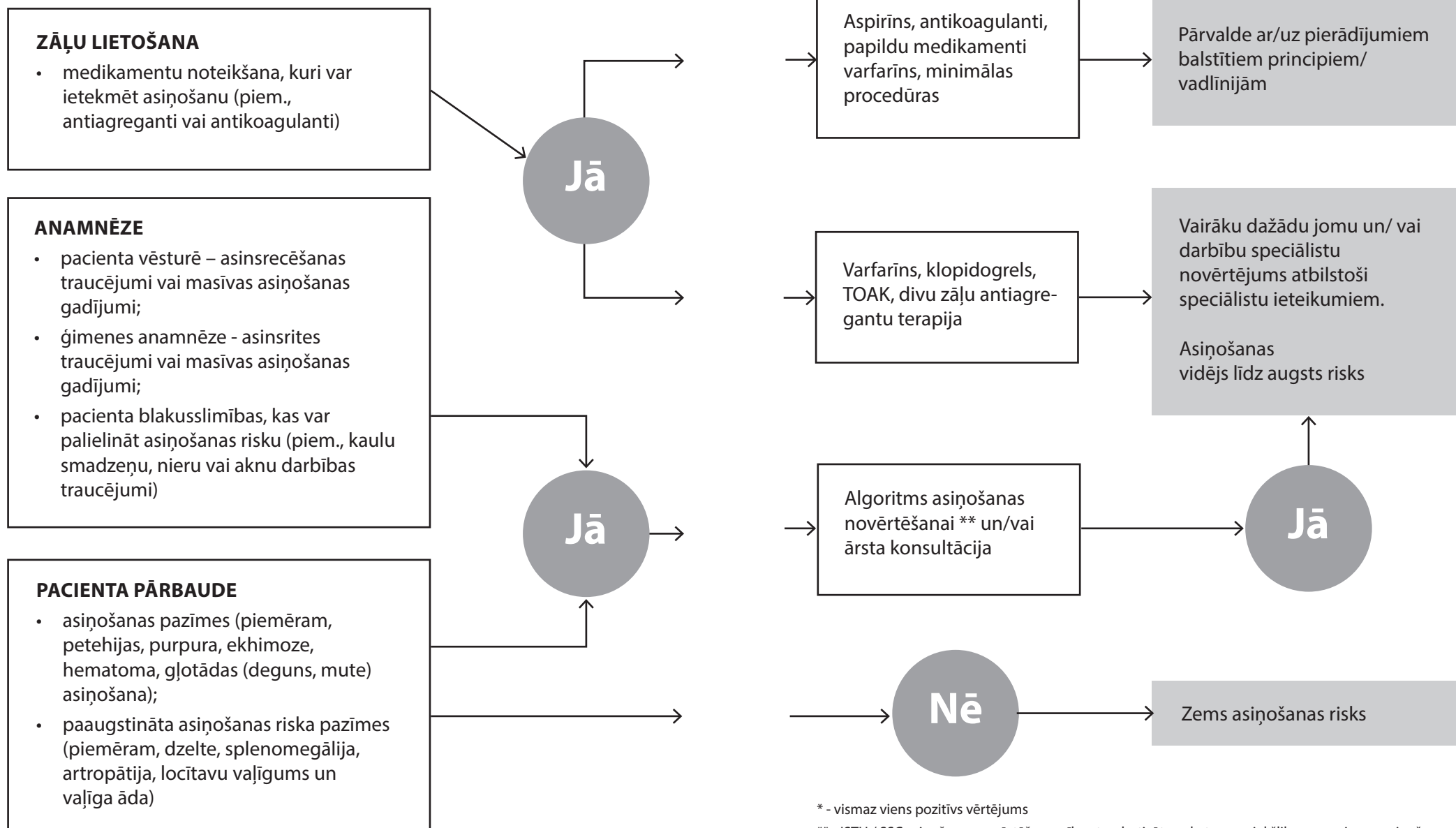
- noteikti hemostāzes traucējumi, kas saistīti ar asinsreces stāvokli un / vai blakus slimībām,
- pacients tiek ārstēts ar antiagregantiem un/vai antikoagulantiem,
- pacients ir iedzimtiem asinsreces traucējumiem,
- plānota operācija ar augstu asiņošanas risku, nepieciešams pilnīgs asiņošanas riska novērtējums.

VIDĒJS asiņošanas risks pacientam operācijas vai ķirurģiskās iejaukšanās laikā tiek noteikts ar negatīvu pacienta personisko anamnēzi (attiecībā pret asiņošanas risku), bet ar pozitīvu (saistībā ar asiņošanas risku) ģimenes anamnēzi.

AUGSTU asiņošanas risku pacientam operācijas vai ķirurģiskās iejaukšanās laikā nosaka pozitīva personiskā anamnēze (pacients lieto medikamentus, kas var izraisīt asiņošanu operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās laikā un / vai pacientam tiek diagnosticēti asiņošanas traucējumi, masīvas asiņošanas vai blakus slimību gadījumi, kas palielina asiņošanas risku un / vai kad pacients tiek pārbaudīts un novērtēts, vai viņam nav asiņošanas pazīmju vai paaugstināts asiņošanas risks.

Modificēts algoritms asiņošanas riska novērtēšanai pirms operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās ir parādīts 1. attēlā (modificēts saskaņā ar *Preoperative bleeding risk assessment tool. Guidance for Australian Health Providers. National Blood Authority, Australia, 2015. <https://www.blood.gov.au/system/files/documents/preoperative-bleeding-risk-assessment-v5.pdf>*).

ALGORITMS ASIŅOŠANAS RISKĀ NOVĒRTĒŠANAI PIRMS OPERĀCIJAS VAI ĶIRURĢISKAS IEJĀUKŠANĀS



ZĀĻU LIETOŠANA

- medikamentu noteikšana, kuri var ietekmēt asiņošanu (piem., antiagreganti vai antikoagulanti)

ANAMNĒZE

- pacienta vēsturē – asinsrecēšanas traucējumi vai masīvas asiņošanas gadījumi;
- ģimenes anamnēze - asinsrites traucējumi vai masīvas asiņošanas gadījumi;
- pacienta blakusslimības, kas var palielināt asiņošanas risku (piem., kaulu smadzeņu, nieru vai aknu darbības traucējumi)

PACIENTA PĀRBAUDE

- asiņošanas pazīmes (piemēram, petehijas, purpura, ekhimoze, hematoma, gļotādas (deguns, mute) asiņošana);
- paaugstināta asiņošanas riska pazīmes (piemēram, dzelte, splenomegālija, artropātija, locītavu vaļīgums un vaļīga āda)

Aspirīns, antikoagulanti, papildu medikamenti varfarīns, minimālas procedūras

Pārvalde ar/uz pierādījumiem balstītiem principiem/vadlīnijām

Varfarīns, klopidogrels, TOAK, divu zāļu antiagregantu terapija

Vairāku dažādu jomu un/ vai darbību speciālistu novērtējums atbilstoši speciālistu ieteikumiem.
Asiņošanas vidējs līdz augsts risks

Algoritms asiņošanas novērtēšanai ** un/vai ārsta konsultācija

Zems asiņošanas risks

* - vismaz viens pozitīvs vērtējums

** - ISTH / SSC asiņošanas novērtēšanas rīks: standartizēta anketa un priekšlikums par jaunu asiņošanas rādītāju iedzimumu asiņošanas traucējumu gadījumā vai citi

LABORATORISKĀ DIAGNOSTIKA

1. tabula

ASINSRECES PROCESA LABORATORISKĀS KONTROLES PAMATANALĪZES

Asins reces posms, ko pārbauda	Laboratoriskās analīzes	Patoloģijas, ko diCitur visuagnostiCē
Trombocītu skaits	Asins analīze Trombocītu skaits ar plūsmas citometriju	Trombocitopēnija Trombocitoze
Trombocītu funkcija	Agregometrija ASP tests ADP tests TRAP tests	Trombocitopātijas jeb funkciju traucējumi Antiagregantu darbības dēļ radušies trombocītu funkcijas traucējumi
Koagulācija	APTL PT INR FXa	Koagulopātija Antikoagulantu darbība

Pacientu hemostāzes stāvokļa laboratoriskais novērtējums pirms operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās tiek veikts atkarībā no identificētā asiņošanas riska (2. tabula):

2. tabula

HEMOSTĀZES STĀVOKĻA LABORATORISKAIS NOVĒRTĒJUMS

Laboratorijas tests	Asiņošanas risks		
	Zems	Vidējs	Augsts
Trombocītu skaits	X	X	X
Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (APTL)	X	X	X
Fibrinogēna tests (FIB) jeb fibrinogēna līmenis plazmā	X	X	X
Protrombīns (OWREN metode), INR*	-	X	X
Trombocītu agregācijas pārbaude ar ASP testu pacientiem, kuri lieto antiagregantu aspirīnu vai citu ciklooksigenāzes inhibitoru**	X	X	X
Trombocītu agregācijas pārbaude ar ADP testu pacientiem, kuri lieto antiagregantu klopidegrelu, prasugrelu vai citu ADP receptoru antagonistu***	X	X	X
Trombocītu agregācijas pārbaude ar TRAP testu pacientiem, kas lieto GpIIb/IIIa receptoru antagonistus	X	X	X
Trombocītu agregometrija (AA, ADP, epinefrīna, kolagēna, ristocetīna testi)	-	X	X

* - kad pacients lieto K vitamīna antagonistus

** - atkarībā no aparatūras un reaģenta, var būt arī cits nosaukums, piemēram, ARU tests vai Aspirīna rezistences tests.

*** - Atkarībā no aparatūras un reaģenta, var būt arī cits nosaukums, piemēram, PRU tests vai Aspirīna rezistences tests.

Asiņošanas risks ir augsts, ja:

- APTL > 60 sekundes;
- Fibrinogēna līmenis plazmā – mazāk nekā 2 g/L;

- Protrombīns (OWREN metode) < 70%;
- Antiagregantu darbības noteikšana – vienmēr nozīmē interesējošo antiagreganta testu + TRAP, pat ja pacients nesaņem GPIIb/IIIa inhibitorus, piem., ASP + TRAP vai ADP + TRAP
 - ASP tests – norma veseliem pacientiem, kas nesaņem antiagregantu terapiju 71 – 115 U
- Aspirīna inhibējošais efekts, ja < 40 U, spēcīgs inhibējošais efekts, ja < 30 U
- ADP tests – norma veseliem pacientiem, kas nesaņem antiagregantu terapiju 57 – 113 U

Asiņošanas risks, ja < 31 U

Klopidogrela inhibējošais efekts, ja < 46 U

TRAP tests – norma veseliem pacientiem, kas nesaņem antiagregantu terapiju 84 – 128 U

◦ Trombocītu agregācijas noteikšanas funkcija (izmantojot AA, ADP, epinefrīna, kolagēna, ristocetīna agonistus) – ja trombocītu funkcijas inhibīcija ir > 50%

◦ TOAK efekta izvērtēšanai attiecībā uz augstu asiņošanas risku literatūrā konkrētu normu par medikamenta līmeni plazmā vēl trūkst. Ir zināms, ka:

- TOAK līmenis plazmā < 30 ng/ml, ir drošs pie augsta asiņošanas riska operācijām;
- TOAK līmenis plazmā < 50 ng/ml, ir rekomendējamā plazmas koncentrācija akūtas operācijas gadījumā ar zemu asiņošanas risku.

LABORATORISKĀ DIAGNOSTIKA PACIENTIEM AR PA-AUGSTINĀTU ASIŅOŠANAS RISKU, IZMANTOJOT ROTĒJOŠU TROMBOELASTOMETRIJU:

1. Izlemjot, vai veikt operāciju vai ķirurģisku iejaukšanos, ja trombocītu skaits ir < 100 x 10⁹/L.

Pārbaudes veic ROTEM sistēmā: INTEM + EXTEM + FIBTEM

Paredzami testu rezultāti:

operācija ir iespējama, ja:

- INTEM / EXTEM CT, CFT - normas robežās
- MCF > 50 mm,
- FIBTEM MCF > 12 mm.

2. Izlemjot, vai lietot asins komponentus, pārliet svaigi saldētu plazmu (SSP), eritrocītu masu.

Pārbaudes veic ROTEM sistēma: INTEM + EXTEM + FIBTEM

Paredzami testu rezultāti:

◦ SSP vai krioprecipitāta, vai fibrinogēna koncentrāta (FK) pārlišana ir nepieciešama, ja:

- INTEM / EXTEM CT pārsniedz normu vairāk nekā 1,5 reizes,
 - MCF < 50 mm, FIBTEM MCF < 9 mm.
- SSP vai krioprecipitāta, vai FK pārlišana nav nepieciešama, ja:
- INTEM / EXTEM CT ir normālās robežās,
 - MCF > 50 mm,
 - FIBTEM MCF > 12 mm

1. Lemjot par trombocītu masas pārlišanu.

Tiek veikti ROTEM testi: EXTEM + FIBTEM.

Paredzamie testu rezultāti:

- Trombocītu pārliešana ir nepieciešama, ja:
 - EXTEM MCF <50 mm,
 - FIBTEM MCF >12 mm

3. Izlemjot, vai pārliet gan krioprecipitātu vai FK, gan trombocītus.

Tiek veikti ROTEM testi: EXTEM + FIBTEM

Paredzamie testu rezultāti:

- Nepieciešama ne tikai FK, bet arī trombocītu pārliešana, ja:
 - EXTEM MCF <45 mm,
 - FIBTEM MCF <12 mm

4. Lai noteiktu asins komponentu pārliešanas beigas.

Tiek veikti ROTEM testi: INTEM + EXTEM + FIBTEM

Paredzamie testu rezultāti:

- Asins komponentu pārliešanas efekts tiek sasniegts, ja:
 - INTEM / EXTEM CT - normas robežās,
 - INTEM / EXTEM MCF >50 mm,
 - FIBTEM MCF >12 mm.

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

1. Asiņošanas riska novērtēšanas algoritms pirms operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās tiek piemērots visiem pacientiem, kuriem paredzēta operācija vai ķirurģiska iejaukšanās.

2. Hemostāzes laboratoriskā diagnostika tiek veikta visiem pacientiem pirms operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās atkarībā no identificētā asiņošanas riska.

3. Visiem pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku izmanto laboratorijas diagnostikas algoritmu un rotācijas trombelastometrijas metodi ROTEM.

Trombembolijas riska novērtējums

ALGORITMA PRIEKŠMETS

Algoritms paredzēts, lai pareizi novērtētu trombembolisku komplikāciju risku pacientiem, kuriem tiek veikta operācija, vai ķirurģiska iejaukšanās.

APRAKSTS UN ALGORITMS

Novērtējot trombembolisko risku pacientiem, izšķir divus klīniskos gadījumus:

- pacienti, kuriem pirms operācijas antitrombotiskā terapija tiek pārtraukta. Šajā gadījumā pacientiem jau ir nozīmēta antitrombotiska terapija, un galvenais mērķis ir novērst arteriālo trombemboliju (ATE), dažos gadījumos; papildus nozīmējot heparīnu;
- pacienti, kuriem var attīstīties pēcoperācijas venozā trombembolija (VTE). Galvenais mērķis ir novērst VTE pēc operācijas, atkārtoti izrakstot antitrombotiskos medikamentus.

Trombembolijas riska novērtējums ir parādīts 3. tabulā.

TROMBEMOLIĀS RISKĀ NOVĒRTĒJUMS

Riska grupa	Indikācijas terapijai ar K vitamīna antagonistiem		
	Mehāniskā sirds vārstules protēze	Mirdzaritmija	Venozā trombembolija
Augsta	<ul style="list-style-type: none"> ◦ sirds mehāniskās protēzes ◦ insults vai TIA 6 mēnešu laikā 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ CHA2DS2-VASc skala: 5 vai 6 punkti: • insults vai TIA 3 mēnešu laikā • reimatiskas sirds slimības 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ venozā trombembolija 3 mēnešu laikā ◦ smaga trombofilija (Leiden V homozigots, jebkuras citas un vairākas heterozigotas ģenētiskas mutācija) ◦ proteīna C, proteīna S vai antitrombīna deficīts ◦ antikardiolipīdu antivielas ◦ Kaprini1 skala: 9 punkti un vairāk

Vidēja	<ul style="list-style-type: none"> ◦ jaunās paaudzes mehāniskais aortas vārsts un viens vai vairāki galvenie insulta riska faktori: priekškambaru mirdzēšana, insulta vēsture vai TIA, AH, CD, HSM, vecums > 75 gadi 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ CHA2DS2-VASc skala: 3 vai 4 punkti 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ venozā trombembolija pēdējo 3 - 12 mēnešu laikā. ◦ atkārtota vēnu trombembolija ◦ viegla trombofilija (viens heterozigots ģenētiskā mutācija) ◦ aktīvs onkoloģiskais process² (ārstēts 6 mēnešu laikā vai paliatīvi, arī saņemot ķīmijterapiju) ◦ Kaprini1 skala: 5-8 punkti
Zema	<ul style="list-style-type: none"> ◦ jaunās paaudzes mehāniskais aortas vārsts bez galvenajiem insulta riska faktoriem 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ CHA2DS2-VASc skala: 0 - 2 punkti 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ vēnu trombembolija ne mazāk kā pēdējo 12 mēnešu laikā ◦ Kaprini1 skala: 0-4 punkti

¹ Kaprini skala trombemboliju riska novērtēšanai² Venozās trombembolijas profilakse Onkoloģiskam pacientam

Trombemboliskā riska novērtējums pamatojas uz mehāniskās sirds vārstuļa klātbūtnes, hroniskas priekškambaru mirdzēšanas un venozās trombembolijas aspektu novērtēšanu, kad pacienti nelieto antikoagulantus vai ārstēšana nav tik efektīva. Šajā riska klasifikācijā pacienti tiek iedalīti šādās grupās:

- ° augsta riska grupa, kad gada trombembolijas risks ir > 10%;
- ° vidēja riska grupa, kad gada trombembolijas risks ir 5-10%;
- ° zema riska grupa, kad gada trombembolijas risks ir < 5%.

Pirmsoperācijas trombembolijas riska novērtējums noteiktām pacientu grupām, kuras K vitamīna antagonistu terapijas pārtraukšanas laikā nesaņem heparīnu, ir ierobežotas un galvenokārt saistītas ar hronisku priekškambaru mirdzēšanu vai VTE.

LABORATORISKĀ DIAGNOSTIKA

Jāveic šādi testi:

D-dimēru tests:

- ° pirms operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās, ja trombembolijas risks ir mērens vai augsts;
- ° pēc operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās, ja trombembolijas risks ir mērens vai augsts;
- ° kontroles nolūkos (lai novērtētu terapeitisko efektu) - pēc antikoagulantu terapijas nozīmēšanas.

Protrombīna (OWREN metode) tests (terapeitiskais līmenis 25-15%, līdz 10%, INR 2-4.5) – lai kontrolētu terapiju ar K vitamīna antagonistiem.

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

Trombemboliskā riska novērtēšanas algoritms ir lietojams visiem pacientiem, kuriem paredzēta operācija vai ķirurģiska iejaukšanās.

Laboratoriskā diagnostika tiek pielietota visiem pacientiem ar vidēju vai augstu risku saslimt ar trombemboliskām komplikācijām pirms un pēc operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās, kā arī zāļu iedarbības kontrolei.

Trombofilo stāvokļu diagnostika

ALGORITMA PRIEKŠMETS

Protokols ir paredzēts, lai veiktu pareizu laboratorisko diagnostiku pacientiem ar trombofiliju.

APRAKSTS

Daudzus gadus termins "trombofilija" tiek izmantots, lai definētu hemostātiskos traucējumus, kas var izraisīt trombozi. Pēdējos gados trombofilija ir definēta kā tendence attīstīties trombozei predisponējošu faktoru dēļ, kas var būt ģenētiski - iedzimti, iegūti vai abi. Neatkarīgi no definīcijas trombofilija tiek uzskatīta par daudzu slimību sekundāru stāvokli, ko var pētīt un novērtēt laboratorijas analīzēs (6). Lai diagnosticētu trombofiliskos apstākļus, tiek veikti šādi skrīninga testi (4. tabula):

SKRĪNINGA TESTI UN TO METODES, KAS NEPIECIEŠAMAS TROMBOFILO STĀVOKĻU DIAGNOSTICĒŠANAI

Tests	Testa metodika	Testa rezultāts
Antitrombīns III (AT III)	Funkcionālo (hromogēno) metožu pamatā ir FXa inhibīcija, jo tos neietekmē citi plazmā esošie trombīna inhibitori. Funkcionālās pārbaudes atklāj gan I, gan II tipa AT III pazemināšanos	Hiperkoagulācijas stāvokļu analīzē svarīga AT III, ko nosaka AT III aktivitātes funkcionāla samazināšanās.
Proteīns C	Funkcionālās (hromogēnās vai trombu veidojošās) metodes. Funkcionālos testos tiek atklāts gan I tips (samazināta aktivitāte, gan antigēna daudzums), gan II tips (samazināta aktivitāte, bet antigēna saturs ir normāls).	Proteīna C disfunkcija var izraisīt hiperkoagulācijas stāvokļus. Aktivētais Proteīns C un Proteīna kofaktors S inaktivē Va un VIIIa kofaktorus - tas samazina trombīna veidošanās aktivitāti
Proteīns S	Proteīna S brīvā antigēna tests un Proteīna S funkcionālās aktivitātes tests. Tikai ar vienu proteīna S antigēna testu, netiks atklāts II tipa S proteīna deficīts (kopējais proteīna S līmenis normāls, bet samazināta funkcionālā aktivitāte).	Aknās sintezējas glikoproteīna brīvā forma, lai aktivētu proteīnu S

Aktivētā proteīna C rezistence (APCR)	Rezistences pret aktivēto proteīnu C. Ir nejutīgs pret vilkēdes antikoagulantiem (Lupus antikoagulantiem).	Neaktivā C proteīna, kas sintezēts aknās, aktivizēšanai ir nepieciešams mijiedarboties ar trombīna, trombomodulīna un endotēlija proteīna C receptoru kompleksu. Aktivētais C proteīns C proteīna S kofaktora klātbūtnē kontrolē trombīna veidošanos, iznīcinot kofaktorus Va, un VIIIa. Izturība pret aktivēto proteīnu C samazina aktivētā C proteīna antikoagulantu efektu plazmā V koagulācijas faktora (Leidena faktora) gēna mutācijas dēļ.
Lupus antikoagulants	Asinsreces analīzes	Visbiežākais iegūtās trombofilijas cēlonis, kas palielina VTE un ATE risku, ir antifosfolipīdu sindroms, kurā autoantivielas tiek veidotas pret fosfolipīdu olbaltumvielu kompleksiem (fosfolipīdu antivielas, Anti-FL). Anti-FL, ko sauc par <i>Lupus</i> antikoagulantu (LA), ir ļoti neviendabīgu antivielu grupa, kas vērsta pret kardioproteīnu, β_2 glikoproteīnu 1 (anti- β_2 GP1) un šūnu membrānas fosfatidilserīnu.

Antifosfolipīdu antivielas	Imunoloģisks izmeklējums	Lai maksimāli palielinātu Antifosfolipīdu antivielu testa jutīgumu un specifiskumu, ieteicams noteikt gan anti-kardiopīna, gan β_2 GP1 antivielas.
-----------------------------------	--------------------------	--

Svarīgi:

Papildus 4. tabulā uzskaitītajiem testiem, lai pilnībā diagnosticētu trombofiliju, jāveic skrīninga testi koagulācijas funkcijai - APTL, protrombīna un trombīna laikam. Trombofilo stāvokļu laboratorisko diagnostisko testu interpretācija ir parādīta 5. tabulā.

5. tabula.

LABORATORIJAS DIAGNOSTIKAS TESTU INTERPRETĀCIJA, NOSAKOT TROMBOFILOS STĀVOKĻUS

Tests	Norma	Faktori, kas ietekmē testu rezultātus
Antitrombīns III (AT III)	80-120%	<p>AT III samazinās, ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ir aktīva tromboze • medikamentoza terapija (heparīns, L-asparagināze) • samazinātas aknu sintēzes (aknu slimība), • palielināts AT III zudums (nefrotiskais sindroms, intravaskulāra koagulācija, sepse, asinsvadu slimības), • sievietes grūtniecības laikā vai lieto hormonālo kontracepciju • ≥ 65 gadiem un vecāki

Proteīns C	70-140%	<p>Proteīna C līmenis samazinās:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aknu disfunkcijas • vitamīna K trūkuma • jaundzimušajiem • lietojot kumarīna tipa medikamentus (varfarīns, orfarīns) • intravaskulārā koagulācija, sepse, nefrotiskais sindroms <p>Proteīna C līmenis paaugstinās:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukura diabēta • grūtniecības laikā vai lietojot perorālos kontracepcijas līdzekļus • lietojot anaboliskos steroīdus
Proteīns S	65-145%	<p>Proteīns S samazinās:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vitamīna K trūkums • jaundzimušajiem • pakāpeniski samazinās sievietēm grūtniecības laikā vai lietojot perorālos kontracepcijas līdzekļus • hormonu aizstājterapija • lietojot kumarīna tipa medikamentus • DIK, antifosfolipīdu sindroma gadījumos pie aknu slimībām <p>Svarīgi: atkarīgs no dzimuma - Proteīna S līmenis vīriešiem ir augstāks nekā sievietēm</p>

Aktivētā proteīna C rezistence	>120 sek	Svarīgi: atkarīgs no dzimuma – Aktivētā proteīna C rezistences līmenis sievietēm ir zemāks nekā vīriešiem
Lupus antikoagulanti	Jābūt negatīvam	Pozitīvas atbildes gadījums tiek apstiprināts Lupus antikoagulanta sindroms
Antifosfolipīdu antivielas	Jābūt negatīvam	Pozitīvas atbildes gadījums tiek apstiprināts Lupus antifosfolipīda sindroms

Trombofilijas skrīninga testi jāveic šādiem pacientiem:

1. Tiem, kuriem plānota operācija vai ķirurģiska iejaukšanās, un, kuriem anamnēzē ir neizskaidrojama (idiopātiska) trombembolija un kādam asinsradniekam ideopātiskas trombozes vecumā līdz 50 gadiem vai pēkšņas nāves fakti ģimenē. Īpaša vērība jāpievērš pacientēm, kuras šobrīd lieto hormonu aizstājējterapiju vai perorālos kontracepcijas līdzekļus; un ir pozitīva minētā anamnēze.

2. Anamnēzē DIK sindroms;

3. Onkoloģiskiem pacientiem ar augstu D-dimēru līmeni.

Trombofilijas skrīninga ne-ģenētiskais tests jāveic vismaz 6 mēnešus pēc akūtas trombozes epizodes. Turklāt perorālie antikoagulanti, lai novērstu trombemboliju pēc akūta notikuma, traucē proteīna C, proteīna S un aktivētās olbaltumvielu C rezistences testus, tāpēc laboratorijas testēšana jāatliek līdz orālās antikoagulantu terapijas pārtraukšanai (vismaz 2 nedēļas). Iedzimtas trombofilijas DNS ģenētiskos testus var veikt jebkurā brīdī, neatkarīgi no trombozes laika un terapijas.

NORĀDES PROTOKOLA LIETOŠANAI:

Trombofilijas skrīninga testi tiek veikti visiem pacientiem, kuriem plānota operācija vai ķirurģiska iejaukšanās, un, kuriem anamnēzē ir, neizskaidrojama trombembolija, kā arī tiem, kuriem ir paredzēta hormonu aizstājējterapija ārstēšanai un/vai perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana un/vai ar DIK sindromu.

Heparīna terapijas efektivitātes laboratoriskā kontrole

ALGORITMA PRIEKŠMETS

Algoritms paredzēts, lai nodrošinātu adekvātu laboratorisko terapijas efektivitātes kontroli pacientiem, kuri saņem nefrakcionētus (ar lielu molekulasu) un frakcionētus (zemas molekulasas) heparīnus vai sintētiskos pentasaharīdus.

ALGORITMI

Nefrakcionēta (lielmolekulārā) un frakcionēta (mazmolekulārā) heparīna un sintētisko pentasaharīdu efektivitātes laboratoriskai kontrolei tiek izmantoti dažādi algoritmi.

Terapijas ar nefrakcionētu (lielas molekulasas) heparīnu efektivitātes kontrole:

Laboratoriskās kontroles primārais rādītājs – APTL.

1. Terapeitiskais intervāls: novirze no normas (30-45 sek) no 1,5 līdz 2 reizēm (parasti 60-80 sek). Paraugu ņemšanas laiks ir atkarīgs no nefrakcionēta heparīna lietošanas veida:

◦ ilgstoši lietojot nefrakcionētu heparīnu, APTL var paņemt jebkurā laikā;

◦ ja injekcijas vai infūzijas veidā tiek ievadīts nefrakcionēts heparīns, asins paraugus APTL noteikšanai ņem 60 minūtes pirms nākamās injekcijas vai infūzijas.

2. APTL **ne vienmēr korelē** ar heparīna līmeni asinīs. Ja pacienti, kuri saņem nefrakcionētu heparīnu, nespēj sasniegt APTL terapeitisko diapazonu, ieteicams pārbaudīt anti-Xa faktora aktivitāti asinīs. Tas ir, ja terapijas laikā ar nefrakcionētu heparīnu APTL vērtības nerasniedz 60 sek vai pārsniedz 80 sek, lai tad noteiktu nefrakcionētā heparīna **patieso efektu**, jāizmanto

Xa aktivitātes analīze. Anti-Xa faktora aktivitātes terapeitiskais diapazons ir 0,3-0,7 anti-Xa SV/ml. Paraugu ņemšanas laiks ir atkarīgs no nefrakcionētā heparīna lietošanas veida:

- ievērojot stabilu nefrakcionētā heparīna lietošanas shēmu, asinis anti-Xa faktora aktivitātei var ņemt jebkurā laikā;
- ja nefrakcionētu heparīnu ievada injekcijas vai infūzijas veidā, asins paraugs anti-Xa faktora aktivitātes noteikšanai tiek ņemts 60 minūšu pirms nākamās injekcijas vai infūzijas.

3. Pacientiem, kuriem ir veiktas lielas operācijas vai ķirurģiskas iejaukšanās ar hemodilūciju, asins pārļiešanu masīvas asiņošanas dēļ, kā arī ar trombofiliju (ar laboratoriski apstiprinātu ATIII, proteīna C, proteīna S deficītu), nefrakcionētā heparīna kontrole jāveic nekavējoties, analizējot anti-Xa faktora aktivitāti (bez APTL analīzes).

Terapijas ar frakcionētu (mazmolekulāriem) heparīnu un sintētiskiem pentasaharīdiem (fondaparīnukss, ariksra utt.) efektivitātes kontrole

1. Terapijas ar mazmolekulāriem un sintētiskiem pentasaharīdiem efektivitātes laboratorijas kontroles primārais rādītājs ir anti-Xa faktora aktivitātes laboratoriskais rādītājs. Anti-Xa faktora aktivitātes terapeitiskais diapazons ir 0,3-0,7 anti-Xa SV/ml. Asins paraugu ņem 4 stundas pēc injekcijas. Indikācijas terapeitiskai kontrolei:

- Kritiski smagiem intensīvās terapijas pacientiem,
- Vecums > 85 gadi,
- pacienti ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 50 ml/min),
- pacienti ar svaru < 40 kg vai > 140 kg;
- grūtniecēm
- bērni (8,9).

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

1. Algoritms nefrakcionētas (ar lielu molekulasu) heparīna terapijas efektivitātes kontrolei ir piemērojams visiem pacientiem, kuri saņem nefrakcionētu heparīna terapiju.

2. Algoritms terapijas ar frakcionētu (ar zemu molekulasu) heparīnu un sintētiskiem pentasaharīdiem (fondaparīnukss, ariksra u.c.) efektivitātes kontrolei ir piemērojams visiem pacientiem, kuriem tiek nozīmēta ārstēšana ar frakcionētu heparīnu vai sintētiskiem pentasaharīdiem.

Vitamīna K antagonistu terapijas efektivitātes laboratoriskā kontrole

ALGORITMA PRIEKŠMETS

Algoritma mērķis nodrošināt terapijas efektivitātes pareizu laboratorisku kontroli pacientiem, kuriem tiek nozīmēti K vitamīna antagonistu (varfarīns, orfarīns).

APRAKSTS UN ALGORITMS

K vitamīna antagonistu ir kumarīni, kas izraisa no vitamīna K atkarīgu koagulācijas faktoru trūkumu (kompleksie II-VII-X faktori). Galvenās problēmas ar K vitamīna antagonistu terapiju (varfarīns, orfarīns):

- nepietiekama iedarbība (hipokoagulācija);
- pārmērīga hipokoagulācija ir bīstamāka, jo tā parasti izraisa atkārtotu trombozi.

Pirmās K vitamīna antagonistu devas iedarbība parādās pēc 3-5 dienām, un antikoagulanta iedarbība saglabājas 3-5 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Pamatojoties uz to ir izveidots algoritms vitamīna K antagonistu terapijas efektivitātes laboratoriskai kontrolei:

1. Vitamīna K antagonistu lietošanai ilgāk par 4 dienām, īpaši ilgstošai terapijai, nepieciešama nepārtraukta (pastāvīga) terapeitiskā efekta laboratoriskā uzraudzība. Laboratoriskie mērījumi – protrombīna kompleksa (II-VII-X faktori) aktivitātes rādītājs tiek novērtēts ar protrombīna (OWREN metode) metodiku, jo protrombīna laiks pēc OWREN metodikas mēra mērķa varfarīna II - VII - X faktoru kompleksa aktivitāti. Analīzes rezultāts tiek norādīts gan procentos, gan pēc starptautiskās normalizētās attiecības (INR) vērtības. Klīniski apstiprinātai vitamīna

K antagonistu efektivitātes laboratoriskai kontrolei nepieciešams ļoti jutīgs reaģents ar starptautisko jutības indeksu $< 1,0-1,3$.

2. Lai novērtētu K vitamīna antagonistu (INR) terapeitisko efektu, Protrombīns (OWREN metode) jāizmeklē šādi:

◦ sākotnējā stadijā jānovērtē aknu funkcijas sākotnējais līmenis un sākotnējais Protrombīns (OWREN metode) (INR) - 1 tests;

◦ piesātinājuma stadijā (atkarībā no piesātinājuma pakāpes trešajā un piektajā terapijas dienā) - 2 Protrombīns (OWREN metode) testi;

◦ Ja Protrombīns (OWREN metode) pēc piecām terapijas dienām ir terapeitiskajā diapazonā (25–15, līdz 10%, INR 2,0–4,5), sestajā dienā, tas ir, pēc 24 stundām, tiek veikts Protrombīna (OWREN metode) apstiprinājuma tests (INR);

◦ Ja Protrombīns (OWREN metode) (INR) piektajā un sestajā dienā neatšķiras vairāk par 0,1 - 0,2 INR, tas apstiprina, ka pacients tiek stabilizēts, lietojot noteiktu K vitamīna antagonistu (varfarīna) devu. Šajā gadījumā terapiju ar K vitamīna antagonistu Protrombīnu (OWREN metode) (INR) kontrolē reizi 4-6 nedēļās;

◦ Ja pēc piecām terapijas dienām Protrombīns (OWREN metode) ir ārpus terapeitiskā diapazona INR izteiksmē, K vitamīna antagonistu deva tiek attiecīgi pielāgota, un Protrombīnu (OWREN metode) (INR) novērtē vēlreiz piecas dienas pēc devas pielāgošanas. Šo procedūru atkārtoti, līdz K vitamīna antagonistu deva tiek saskaņota ar noteikto stabilo terapeitisko Protrombīna (OWREN metode) diapazonu (INR). Pēc K vitamīna antagonistu devas nostabilizēšanas terapeitiskajā Protrombīna (OWREN metode) diapazonā (INR), atkārtoti tiek veikts apstiprinošais Protrombīna (OWREN metode) tests (INR) un tiek piemērots uzturēšanas režīms, kura laikā Protrombīna (OWREN metode) testu (INR) veic reizi 4-6 nedēļās.

3. K vitamīna antagonistu terapijas efektivitātes laboratoriskā kontrole ir nepieciešama arī ikreiz, kad kāda iemesla dēļ tiek mainīta K vitamīna antagonistu deva.

4. Kad pacienta terapeitiskais fons, klīniskais stāvoklis, diēta mainās, jāveic kontroles Protrombīna (OWREN metode) tests (INR) un,

pamatojoties uz analīzes rezultātiem, jāizlemj par nepieciešamību pielāgot K vitamīna antagonistu devu.

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

Laboratorijas kontroles algoritms par K vitamīna antagonistu terapijas efektivitāti ir piemērojams visiem pacientiem, kuri saņem terapiju ar K vitamīna antagonistiem (varfarīnu, orfarīnu).

Tiešo perorālo antikoagulantu terapijas efektivitātes laboratoriskā kontrole

ALGORITMA OBJEKTS

Protokols paredzēts, lai nodrošinātu terapijas efektivitātes pareizu laboratorisku kontroli pacientiem, kuri saņem tiešos orālos antikoagulantus (TOAK) (rivaroksbānu, dabigatrānu, apiksabānu).

APRAKSTS UN ALGORITMS

Kaut arī TOAK tiek ievadītas fiksētās devās, un tas parasti neprasa regulāru laboratorisko kontroli, lai pielāgotu devu, ir gadījumi, kad ir nepieciešams novērtēt TOAK ietekmi. TOAK laboratoriskie testi ar ātriem rezultātiem var tieši ietekmēt pacientu ārstēšanu ārkārtas situācijās, piemēram, dzīvībai bīstamu asiņošanu, reģionālo ķirurģisku procedūru nepieciešamību, ārkārtas operāciju un akūtu insultu pacientiem, kuriem citādi būtu nepieciešama trombolīze. Citās situācijās, piemēram, zāļu pārdozēšana, malabsorbcija, ārkārtējs ķermeņa svara pieaugums vai samazināšanās, zāļu mijiedarbība, akūta nieru mazspēja un neefektīva antitrombotiska ārstēšana, ir ieteicami arī TOAK laboratoriskie testi, taču šajos gadījumos ir nepieciešami precīzāki TOAK koncentrācijas plazmas mērījumi pacienta asinīs. Klīniskajā praksē laboratorijas testi jāveic, kad pacienti ārstējas ar TOAK vai ja ir aizdomas, ka pacienti lieto TOAK, īpaši akūtas asiņošanas vai trombozes gadījumā, un lai izvairītos no nevēlamas ķirurģiskas asiņošanas. Iemesli un situācijas, kad TOAK laboratoriska kontrole ir nepieciešama pacientiem, ir uzskaitīti 6. tabulā.

6. tabula.

TOAK LABORATORISKĀ NOVĒRTĒJUMA IEMESLI UN SITUĀCIJAS

Pamatoti laboratoriskās kontroles iemesli
Tromboze vai asiņošana, lietojot TOAK (ārstēšanas neveiksme, nepietiekama ārstēšana vai pacienta novērošana ārstēšanas apstākļos)
Pirmsoperācijas skrīnings pacientam, kurš nesē (t. i., 1 līdz 3 stundas) saņēmis TOAK
Citi iemesli tūlītējai TOAK atcelšanai
Aizdomas par pārdozēšanu vai intoksikāciju uz TOAK terapijas fona
Akūta nieru mazspēja (īpaši, lietojot dabigatrānu un edoksabānu; apmēram 50% metabolizē nierēs)
Akūta aknu mazspēja (īpaši, lietojot apiksabānu, rivaroksabānu un edoksabānu; $\geq 50\%$ metabolizējas aknās)
Nosacīti TOAK laboratoriskās kontroles iemesli
Klīniskas ārkārtas situācijas (piemēram, trauma ar samaņas zudumu un spēcīgu asiņošanu; smags insults vai hospitalizācija akūtas sirds disfunkcijas dēļ), un nav zināms, vai tiek lietoti TOAK
Pacientiem nepieciešama steidzama operācija, taču nav zināms, vai tiek lietoti TOAK
Pacienti ar izteiktu lieko svaru
Grūtnieces
Bērni vai gados vecāki pacienti
Citas pacientu grupas, kas nav iekļauti klīniskajos pētījumos TOAK apstiprināšanai, bet tomēr saņem TOAK
TOAK saņemšanas režīma atbilstības noteiktai lietošanas shēmai kontrolei
Kopīga ārstēšana ar TOAK ar zālēm, kas stimulē vai inhibē P-glikoproteīnu)
Kombinēta ārstēšana ar TOAK ar citām zālēm, kuras ietekme uz TOAK nav zināma
Hroniska nieru mazspēja (īpaši, lietojot dabigatrānu un edoksabānu; apmēram 50% metabolizējas nierēs)

Hroniska aknu mazspēja (īpaši, lietojot apiksabānu, rivaroksabānu un edoksabānu; $\geq 50\%$ metabolizējas aknās)

Kuņģa-zarnu trakta malabsorbcija

Nieru hiperfunkcija

LABORATORISKĀ KONTROLE

7. tabulā sniegts ikdienas hemostāzes mērījumu un kvantitatīvo testu kopsavilkums, ar kuriem var izmērīt TOAK koncentrāciju plazmā. TOAK laboratoriskās analīzes ir paredzētas, lai novērtētu konkrētas zāles. Šiem pētījumiem ir arī klīniskā vērtība, pamatojoties uz objektīvu pašreizējās situācijas novērtējumu, t.i. devas pielāgošanai vai zāļu maiņai, uzturošajai terapijai vai antidots terapijai.

KĀRTĒJO HEMOSTĀZES PĒTĪJUMU UN KVANTITATĪVO TESTU KOPSAVILKUMS

TOAK koncentrācijas novērtēšanai

Testi	Dabigatrāns	Rivaroksbāns	Apiksabāns	Edoksabāns	Komentāri
A. Parastā pārbaude (skrīnings)					
Protrombīns (Owren metode)	- / †	†/††	-/†	-/†	Dažādiem reaģentiem ir atšķirīga jutība; pēc jutīguma šāda secība: rivaroksbāns, dabigatrāns, apiksabāns; tikai daži reaģenti ir jutīgi pret apiksabānu
APTL	†/††	-/†	-/†	†	Dažādiem reaģentiem ir atšķirīga jutība; pēc jutīguma šāda secība: dabigatrāns, rivaroksbāns, apiksabāns
Fibrinogēns	-/†	-/†	-/†	-/†	Ne Clausa metode, ne PT metode netiek izmantotas jo neprecīzas metodes
B. Kvantitatīvie testi (kvantificēšana)					
DTI	††	-	-	-	Ļoti jutīgs pret dabigatrānu, nejutīgs pret anti-Xa medikamentiem (rivaroksbāns, edoksabāns un apiksabāns)
Anti Xa faktors	-	††	††	††	Jutīgs pret anti-Xa medikamentiem (rivaroksbāns, edoksabāns un apiksabāns), nejutīgs pret dabigatrānu

Dabigatrāna kvantitatīvā noteikšana

◦ Visinformatīvākais tests, lai apstiprinātu dabigatrāna klātbūtni vai neesamību plazmā (patēriņš vai nelietošana), ir trombīna inhibitoru tests (DTI) tests (zems asiņošanas risks <50 ng/mL; augsts risks >100 ng/mL, ļoti augsts >200 ng/mL plazmā);

◦ APTL ir potenciāli noderīgs, bet mazāk piemērots ātrai dabigatrāna antikoagulanta iedarbības pārbaudei, jo normālu APTL vērtību var novērot arī dabigatrānu saturošos paraugos (viltus negatīvs);

◦ Dabigatrāna antikoagulanta iedarbību asinīs un plazmā var noteikt arī, izmantojot rotācijas trombelastometriju (ROTEM).

Rivaroksbāna kvantitatīvā noteikšana

Anti-Xa faktora analīze, izmantojot standartizētu rivaroksbāna specifisko reaģentu, ir labākā izvēle zāļu aktivitātes kvantitatīvai noteikšanai (zems asiņošanas risks <50 ng/mL; augsts risks >100 ng/mL, ļoti augsts >200 ng/mL plazmā);

Apiksabāna kvantitatīvā noteikšana

Zāļu aktivitātes kvantitatīvai noteikšanai visnoderīgākais ir anti-Xa faktorta aktivitātes tests, izmantojot standartizētu apiksabānam specifisku reaģentu (zems asiņošanas risks <50 ng/mL; augsts risks >100 ng/mL, ļoti augsts >200 ng/mL plazmā).

Trūkst informācijas par specifiskiem TOAK terapeitiskiem intervāliem. Kaut arī TOAK līmeni var noteikt jebkurā laikā, vislabāk terapijas monitorēšanai izmantot minimālo mērķa koncentrāciju (8. tabula), asins paraugu ņemot neilgi pirms nākamās devas saņemšanas. Veicot TOAK līmeņa noteikšanu, būtiski zināt pēdējās devas saņemšanas laiku.

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

Terapijas ar tiešiem perorāliem antikoagulantiem (TOAK) efektivitātes laboratoriskās uzraudzības algoritms tiek piemērots visiem pacientiem, kuriem ir nozīmēts TOAK (rivaroksabāns, dabigatrāns, apiksabāns) un kuriem ir noteiktas īpašas indikācijas laboratorijas kontrolei.

SAGAIĀMĀS TOAK MAKSIMĀLĀS UN MINIMĀLĀS KONCENTRĀCIJAS

8. tabula

	Indikācijas	Deva	Maksimālā (pīka) koncentrācija, stundas	Maksimālā (pīka) koncentrācija, ng/mL	Pussabrukšanas laiks, stundas	Minimālā mērķa koncentrācija, ng/mL
Dabigatrāns	Insulta profilakse pie NVĀF	150 mg 2 x dienā	1,5-3	175 (74-383)	12	91 (40-215)
	PE/DVT	150 mg 2 x dienā		175 (117-275)		60 (39-95)
Rivaroksabāns	Insulta profilakse pie NVĀF	20 mg 1 x dienā	2-3	249 (184-343)	24	44 (12-137)
	PE/DVT	20 mg 1 x dienā		270 (189-419)		26 (6-87)
		10 mg 1 x dienā		101 (7-273)		14 (4-51)
	Akūts koronārs sindroms	2,5 mg 2 x dienā		47 (13-123)		9 (4-18)
Apiksabāns	Insulta profilakse pie NVĀF	5 mg 2 x dienā	3-4	171 (91-321)	12	103 (41-230)
		2,5 mg 2 x dienā		123 (69-221)		79 (34-162)
	PE/DVT	10 mg 2 x dienā		251 (111-572)		120 (419-335)
		5 mg 2 x dienā		132 (59-302)		63 (22-177)
		2,5 mg 2 x dienā		67 (30-153)		32 (11-90)
Edoksabāns	Insulta profilakse pie NVĀF	60 mg 1x dienā	1-2	101-288*	10-14	12-43*
		30 mg 1x dienā				
	PE/DVT	60 mg 1x dienā		*5-95% percentīles		*5-95% percentīles
		30 mg 1x dienā				

Piezīme: Koncentrācijas pirms iekavām norāda vidējo lielumu vai mediānu, iekavās – no 5 līdz 95 procentilei (dabigatrāna rezultātiem 10 – 90 procentilei).

Trombocītu funkcijas nomākšanai paredzētas terapijas (antiagregantu terapijas) efektivitātes laboratoriskā kontrole

ALGORITMA PRIEKŠMETS

Protokola mērķis nodrošināt pareizu laboratorisku terapijas efektivitātes kontroli pacientiem, kuri saņem zāles, kas nomāc trombocītu darbību (antiagreganti).

APRAKSTS UN ALGORITMS

Zāles, ko lieto trombocītu funkcijas nomākšanai (antiagreganti), ietilpst vairākās dažādās klasēs. Klīniskajā praksē visbiežāk tiek nozīmēti šādu grupu antiagreganti:

- ciklooksigenāzes inhibitori:
 - neatgriezeniski COX-1 receptoru inhibitori - aspirīns (*Ac. acetylsalicylicum*), aloksiprīns (alumīnija acetilsalicilāts, *Lyman, Oalaprin, Palprin forte, Rumatral, Superpyrin*);
 - atgriezeniski nomāc COX-1 receptorus: indobufēns (*Ibustrīns*), triflusāls (*Disgren, Grendis, Aflen, Triflux*).
- P2Y12 un P2Y1 receptoru daļējie inhibitori:
 - neatgriezeniski receptoru inhibitori - tienopiridīni: tiklopidīns (tiklid), klopidogrels (*Plavix, Clopivas, Clopilet, Ceruvin, Lupin, Zillt, Lavigard*), prasugrels (*Efient, Apagrel*);
 - atgriezenisko receptoru inhibitori: netienopiridīni: kangrelors, tikagrelors (*Brilinta, Brilique, Possia*), elinogrels.
- Glikoproteīnu IIb / IIIa receptoru inhibitori:

◦ abciksimabs (*ReoPro*), eptifibatīds (integrilīns), tirofibāns (*Agrastat*), lamifibāns, kssemilofibāns (*Xemilofiban, Fiban*), orbofibāns, lotrafibāns, gantofibāns, roxifibāns (*Roxifiban*).

Galvenās problēmas ar medikamentiem, kuri nomāc trombocītu darbību (antiagregantiem), ir:

- asiņošanas risks;
- medikamentu rezistence, kas var izraisīt trombozes atkārtosanos:
 - aspirīns - līdz 30%;
 - klopidogrels (*Plavix*) - līdz 40%;
 - integrilīns (*Agrastat*) - līdz 30%

Jāatzīmē, ka medikamentu, kas kavē trombocītu darbību (klopidogrels), lēnu metabolismu var izraisīt arī ģenētiski iemesli – tas ir saistīts ar gēnu CYP2C19 polimorfismu, GPIa polimorfismu, P2Y12 polimorfismu un GPIIb polimorfismu.

Lai izvairītos no problēmām ar medikamentiem, kas nomāc trombocītu funkciju (antiagreganti), nepieciešams:

veikt trombocītu funkcijas terapeitisko monitoringu, veicot atlikušo trombocītu reaktivitātes laboratorisku mērījumu;

Atlikušās trombocītu funkciju noteikšana

Trombocītu atlikušās funkcijas noteikšana, izmantojot testus, kas paredzēti lietošanai katram antiagregantu veidam:

◦ ASP tests

Tests ir jutīgs pret aspirīnu un citiem ciklooksigenāzes inhibitoriem. Veseliem pacientiem, kuri nesaņem antiagregantu terapiju, norma ir 71 – 115 U

Aspirīna inhibējošais efekts, ja < 40 U, spēcīgs inhibējošais efekts, ja <30 U

◦ **ADP tests**

Tests ir jutīgs pret klopidogrelu, prasugrelu u.c. Veseliem pacientiem, kuri nesaņem antiagregantu terapija, norma ir 57 – 113 U

Klopidogrela inhibējošais efekts, ja < 46 U

◦ **TRAP tests**

Veseliem pacientiem, kuri nesaņem antiagregantu terapija, norma ir 84 – 128 U

LABORATORIJAS IZMEKLĒJUMU SHĒMA:

◦ Atlikušās trombocītu reaktivitātes indeksa noteikšana pēc antiagregantu terapijas nozīmēšanas – 1 tests katram antiagregantu veidam.

◦ Atlikušās trombocītu reaktivitātes noteikšana 6 mēnešus pēc antiagregantu terapijas sākuma – 1 tests katram antiagregantu veidam.

◦ Atlikušās trombocītu reaktivitātes noteikšana:

- pirms sarežģītas vai liela mēroga operācijas vai procedūras (piemēram, intervences kardioloģija)
- tūlīt pēc operācijas vai procedūras
- 7 dienas pēc operācijas vai procedūras

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

Trombocītu funkcijas (antitrombocītu) nomākšanai paredzētās terapijas efektivitātes laboratorijas uzraudzības algoritms ir piemērojams visiem pacientiem, kuri saņem ciklooksigenāzes receptoru inhibitorus (aspirīnu) un / vai P2Y12 un daļēji P2Y1 receptoru inhibitorus (klopidogrelu, tikagreloru) un / vai glikoproteīna IIb receptoru inhibitorus. (absiximabs, eptifibitīds).

Diseminētas intravaskulārās koagulācijas sindroma (DIK) laboratoriskā diagnostika

ALGORITMA PRIEKŠMETS

Algoritms paredzēts intravaskulārās koagulācijas sindroma (DIK) pareizai laboratoriskai diagnostikai un tā ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai pacientiem ar aizdomām un / vai konstatētu DIK.

APRAKSTS UN ALGORITMS

Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība (ISTH) DIK ir definējusi kā iegūtu sindromu, kas rodas dažādu iemeslu dēļ (un ko raksturo sistēmiska intravaskulāra koagulācijas aktivācija). Mazos asinsvados veidojas neskaitāmi daudz asins recekļi, kas traucē dažādu orgānu (plaušas, sirds, smadzenes utt.) asins apgādi un izraisa orgānu disfunkciju. Šī nav atsevišķa slimība, bet citu slimību vai apstākļu komplikācija: vispārēja infekcija, sepse, onkoloģiski procesi, grūtniecības komplikācijas (placentas plīsums, amnija šķidrums embolija), trauma, apdegumi, ķirurģiskas iejaukšanās, drudzis (hipertermija), asins pārliešana, saindēšanās ar čūsku indēm, smaga aknu slimība, lietojot noteiktus medikamentus. (16) Pacientu ar DIK sindromu mirstības līmenis sasniedz 40%–80%.

Klīniskajā praksē DIK sindroma diagnoze balstās uz kompleksas klīniskās un diagnostiskās informācijas analīzi, ko apstiprina atbilstoši laboratoriskie testi. Tomēr nav viena laboratoriskā testa, kas varētu palīdzēt diagnosticēt vai izslēgt DIK diagnozi, tāpēc ir nepieciešams:

Veikt pilnu laboratorisko testu spektru DIK diagnozei un saskaņā ar to rezultātiem diagnosticēt DIK sindromu un tā fāzes vai izslēgt DIK diagnozi;

Šiem testiem nevajadzētu būt vienreizējiem, t.i., tie ir jāatkārto, jāuzrauga testu rezultātu dinamika un jānovērtē ārstēšana un tās efektivitāte.

(Ieteicams izmantot ISTH vērtēšanas skalas “Skaidras DIK vērtēšanas sistēma” un “Nepārprotama DIK vērtēšanas sistēma”). 9. tabulā redzamas koagulācijas indeksu izmaiņas DIK sindroma gadījumā.

9. tabula

KOAGULĀCIJAS INDEKSU IZMAIŅAS DIK SINDROMA GADĪJUMĀ

Tests	1.fāze Hiperkoagulācija	2.fāze Koagulācijas sistēmas dekompensējoša aktivizēšana	3.fāze Hipokoagulācija
APTL	+/- vai↓	+/- vai↓	↑↑
Trombocītu skaits	+/- (neizmainīts)	↓	↓↓
Fibrinogēns	+/- vai↓	+/- vai↓	↓↓
Antitrombīns III	+/-	↓	↓↓
V faktors²³	+/-	↑	↓↓
D-Dimēri	↑	↑↑	↑↑

DIK sindroma laboratoriskās diagnostikas pamatprincipi:

Jāveic šādi laboratorijas testi:

1. “Patēriņa sindroma” laboratoriskā diagnostika (nespecifiska diagnostika).
Izmeklējumi:

- Trombocītu skaits
- Fibrinogēna koncentrācija
- Protrombīns
- V koagulācijas faktora koncentrācija

² Domāts V koagulācijas faktors, ne V Leidenas faktors

³ Šobrīd V koagulācijas faktoru RAKUS nenosaka

- Antitrombīna III koncentrācija

2. Tromboģenēzes un fibrinolīzes līmeņa laboratoriskā diagnostika (specifiskā diagnoze). Izmeklējumi:

- D-dimēri. Šis izmeklējums attiecas uz fibrinolīzes (post-trombotiskās) vēlinās fāzes noteikšanu.

◦ Izmeklējums ROTEM (Sīkāka informācija nodaļā “Masīvas asiņošanas laboratoriskā kontrole”): EXTEM + APTEM. Paredzami rezultāti:

- hiperfibrinolīzes gadījumā: CT, CFT APTEM < CT EXTEM
- CFT EXTEM un MCF APTEM > MCF EXTEM

Jāatceras, ka DIK sindroma gadījumā pie “Patēriņa sindroma” būs vērojama primāra fibrinolīze, bet koagulācijas aktivācijas gadījumā sekundāra fibrinolīze.

Aizdomas uz DIK ir, ja ir konstatējami 2 no 4 kritērijiem (no kuriem vienam jābūt fibrinolīzes rādītājam):

- Fibrinogēna koncentrācija < 1,5 g /L
- Trombocītu skaits < 100x10⁹/L
- asinsreces faktors V < 50%
- D-dimēri > 500 ng /mL

Klīnisko lēmumu pieņemšanai visi šie kritēriji tiek vērtēti dinamikā.

Kā alternatīvu var izmantot ISTH DIK novērtēšanas skalu, kas piemērojama pacientiem, kuriem ir pamatslimība, kas var izraisīt DIK. Par DIK liecina, ja iegūti ≥5 punkti (10. tabula).

ISTH DIK DIAGNOSTIKAS KRITĒRIJI

Parametri	Punkti
Trombocītu skaits, $\times 10^9/L$	
>100	0
<100 = 1	1
<50 = 2	2
D-dimēru līmenis	
Normāls = 0	0
Paaugstināts <5x virs augšējās robežas = 2	2
Izteikti paaugstināts ($\geq 5x$ virs augšējās robežas)	3
Pagarināts PT (sek.)	
<3 s	0
≥ 3 s	1
≥ 6 s	2
Fibrinogēna līmenis	
>1,0 g/L	0
$\leq 1,0$ g/L	1

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

Diseminētās intravaskulārās koagulācijas (DIK) laboratoriskās diagnostikas protokols attiecas uz visiem pacientiem, kuriem ir aizdomas par DIK.

Masīvas asiņošanas laboratoriskā kontrole**ALGORITMA PRIEKŠMETS**

Algoritms paredzēts racionālai laboratoriskai novērtēšanai pacientiem ar aizdomām un / vai, lai konstatētu masīvu asiņošanu

APRAKSTS UN ALGORITMS

Asins recēšanas traucējumi, kas rodas pacientiem masīvas asiņošanas dēļ, ietver ne tikai asinsreces faktoru izmantošanu bojājuma vietā vai asinsreces faktoru koncentrācijas samazināšanos plazmā šķidrums un eritrocītu masas pārliešanas dēļ. Pat ceturtdaļai traumu slimnieku koagulācijas problēmas rodas pat pirms šķidrums un eritrocītu masas pārliešanas. Proteīna C, hipofibrinogēnēmijas un fibrinolīzes aktivācijas loma asinsreces traucējumos pēc traumas un masīvas asiņošanas gadījumos, ir acīmredzama. Tas pierāda, ka izšķiroša nozīme ir laboratorisko testu pareizai asinsreces traucējumu noteikšanai masīvas asiņošanas gadījumā un piemērotas mērķtiecīgas ārstēšanas taktikas izvēlei. Vairumā gadījumu standarta laboratoriskiem testiem ar traucētu asinsreci (pilna asins analīze, trombocītu skaits, INR, fibrinogēna koncentrācija, APTL) ir vairāki trūkumi - salīdzinoši ilgs izpildes laiks, kvantitatīvie testi nevar novērtēt funkcionālo hemostāzi vai, vēl svarīgāk, fibrinolīzi. Masīvas asiņošanas situācijā rutīnas hemostāzes stāvokļa laboratoriskie testi netiek interpretēti. Šie trūkumi ir ļāvuši atzīt TEG trombelastogrāfijas vai rotācijas trombelastometrijas ROTEM (19) priekšrocības: tie atspoguļo asins viskoelastīgās īpašības, ko nosaka plazmas olbaltumvielas un fibrinogēns, trombīna līmeņa izmaiņas, trombocītu skaitu un funkciju, kā arī fibrinolītisko sistēmu. TEG un ROTEM novērtē galvenos intravaskulārās hemostāzes parametrus, atspoguļojot koagulācijas kaskādes aktivitāti un aktivizēto trombocītu virsmas, tādējādi maksimāli pietuvinot asinsreces sistēmas darbību in vivo apstākļiem, kur primārā ar sekundāro hemostāzi ir nepārtrauktā miiedarbībā, tāpēc standarta rādītāji var nemainīties, savukārt TEG un ROTEM nosaka koagulācijas traucējumus (20). Turklāt TEG vai ROTEM lietošanai ir citas priekšrocības: testu veic ar asins

paraugu (izvairoties no centrifugēšanas un plazmas atdalīšanas), un rezultāti tiek iegūti ļoti ātri (ļaujot ļoti ātri sākt efektīvu ārstēšanu).

Nosakot laboratorisko testu piemērotību, pacienti tiek sadalīti 2 grupās:

1. Ar lielu asiņošanu (asins zudums > 25 % no cirkulējošā asiņu tilpuma, vai Hb kritums vismaz par 2 g/dL)

2. Pacienti ar augstu asiņošanas risku (sk. Protokolu "Hemostāzes pirmsoperācijas novērtējums").

Pacienti ar masīvu asiņošanu tiek pārbaudīti šādi:

1. Jāatšķir ķirurģisku vai traumatisku asiņošanu no asiņošanas hemostāzes traucējumu dēļ.

Notiek izmeklējumi ROTEM: INTEM + EXTEM

Paredzami testu rezultāti:

◦ asiņošana no traucētas hemostāzes: CT pagarinās 1,5-2,0 reizes, MCF < 45 mm, CFT pagarinās 1,5-2,0 reizes

◦ tīri ķirurģiskas vai traumatiskas izcelsmes asiņošana: CT, MCF, CFT - normas robežās.

Ja tiek konstatēta hiperfibrinolīze (DIK sindroma fāze).

Notiek izmeklējumi ROTEM: EXTEM + APTEM

Paredzami testu rezultāti:

◦ hiperfibrinolīzes gadījumā: CT, CFT APTEM < CT EXTEM,

◦ CFT EXTEM un MCF APTEM > MCF EXTEM.

5. Eritrocītu masas pārliešanu veic, lai uzturētu mērķa Hb līmeni 7-9 g/dL optimālas perfūzijas un koagulācijas nodrošināšanai.

6. Izlemjot, vai pārliet svaigi saldētu plazmu (SSP), fibrinogēnu un trombocītus, veic ROTEM izmeklējumus: INTEM + EXTEM + FIBTEM

Paredzami testu rezultāti:

◦ SSP pārliešana ir nepieciešama, ja:

INTEM / EXTEM CT pārsniedz normu vairāk nekā 1,5 reizes,

MCF < 50 mm, FIBTEM MCF < 9 mm.

◦ Fibrinogēna koncentrāta pārliešana ir nepieciešama, ja:

◦ EXTEM MCF < 45

◦ FIBTEM MCF < 12

◦ Trombocītu masas pārliešana ir nepieciešama, ja:

◦ EXTEM MCF < 50 mm,

◦ FIBTEM MCF > 12 mm

Izlemjot, vai pārliet gan fibrinogēna koncentrātu (FK), gan trombocītus:

◦ EXTEM MCF < 45 mm,

◦ FIBTEM MCF < 12 mm

1. Nosakot heparīna izcelsmes asiņošanu.

Notiek izmeklējumi ROTEM: INTEM + HEPTEM

Paredzami testu rezultāti:

◦ heparīna izcelsmes asiņošanas gadījumā: CT, CFT HEPTEM < CT, CFT INTEM un MCF HEPTEM > MCF INTEM

2. Jonizētā Ca²⁺ noteikšana asinīs. Veic kalcija substitūciju, ja jonizētā Ca²⁺ līmenis ir < 1,15 mmol/L

3. Asins komponentu pārliešanas beigu noteikšana.

Notiek izmeklējumi ROTEM: INTEM + EXTEM

Paredzami testu rezultāti:

◦ Asins komponentu ievadīšana jābeidz, ja INTEM / EXTEM CT, CFT

sasniedz normas robežas, MCF >50 mm

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

Lielas asiņošanas laboratoriskās kontroles protokols attiecas uz visiem pacientiem, kuriem ir aizdomas vai apstiprināta smaga asiņošana.

Agrīna venozās trombembolijas laboratoriskā diagnostika: dziļo vēnu tromboze (DVT) un plaušu embolija (PE) un terapeitiskā efekta laboratoriskā kontrole

ALGORITMA PRIEKŠMETS

Algoritms paredzēts efektīvai laboratoriskai diagnostikai pacientiem ar aizdomām par trombemboliju (dziļo vēnu trombozi un plaušu emboliju) un / vai DVT vai PE ārstēšanā.

APRAKSTS UN ALGORITMI

Klīniskajā praksē patreiz tiek izmantotas 2019. gada ESC (Eiropas Kardiologu biedrības) vadlīnijas par akūtas plaušu embolijas diagnostiku un ārstēšanu (skat. 11. un 12. tabulas).

PULMONĀLĀ EMBOLISMA SMAGUMA SKALA

(PESI -Pulmonary embolism severity index)

Kritēriji	Orģinālā versija	Vienkāršotā versija
Vecums	+1 par katru gadu	1 punkts (ja >80 g.v.)
Vīrietis	+10	-
Onkoloģija	+30	1
Hroniska sirds mazspēja	+10	1
Hroniska elpošanas mazspēja	+10	1
Pulss ≥ 110 reizes min	+20	1
Sistoliskais TA <100 mmHg	+30	1
Elpošanas frekvence > 30 reizēm min	+20	-
Temperatūra < 36°C	+20	-
Apziņas traucējumi	+60	-
Arteriālais SpO ₂	+20	1

Orģinālā versija	Vienkāršotā versija:
<ul style="list-style-type: none"> ◦ I klase ≤ 65 (letalitātes risks 0-1,6%) ◦ II klase 65-85 (LR 1,7-3,5%) ◦ III klase 86-105 (LR 3,2-7,1%) ◦ IV klase 106-125 (LR 4.0-11,4%) ◦ V klase > 125 (LR 10.0-24,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 0 punktu (LR 1%) ◦ ≥ 1 punkti (LR 10,9%)



RISKA NOTEIKŠANAS TABULA PĒC 2019 GADA VADLĪNIJĀM

Agrinas mirstības risks	Riska noteikšanas kritēriji			
	Hemodinamikas nestabilitāte	PESI III-V vai sPESI ≥ 1	LK disfunkcija pēc TTEhoKg vai CTA	Paaugstināts troponina līmenis
Augsts	+	(+)	+	(+)
Vidējs	Vidēji augsts	+	+	+
	Vidēji zems	-	+	Viens pozitīvs vai abi negatīvi
Zems	-	-	-	Novērtēšana nav obligāta

Šie dokumenti nodrošina precīzu diagnostiku un efektīvu klīnisko ārstēšanu pacientiem ar PE un, kuriem ir aizdomas par PE, riska novērtēšanas, skrīninga un ārstēšanas algoritmus. Ievērojot šos algoritmus, ieteicams skaidri stratificēt, t.i., izvērtēt pacienta risku pēc Velsa skalas (*Well's scale*) un, ja PE varbūtība ir maza vai vidēja (<4 punkti), veikt D-dimēra analīzi un, pamatojoties uz šī analīžu rezultātiem, noteikt nepieciešamību veikt datortomogrāfiju ar angiogrāfiju.

Ja rodas aizdomas par DVT vai PE atkārtosanos, ārstēšanas laikā ar antikoagulantiem un nedaudz pieaug D-dimēru koncentrācija (1,0-4,0 mg/L).

DVT un PE laboratoriskā diagnostika grūtniecības laikā

Paaugstināts D-dimēra līmenis grūtniecības laikā gandrīz vienmēr tiek atrasts, un tāpēc tas nav informatīvs, kad jāizslēdz aizdomas par plaušu embolijas (PE) vai dziļo vēnu trombozes (DVT) diagnozi.

DVT un PE ārstēšanas efektivitātes laboratoriskā kontrole

DVT un PE efektivitāti uzrauga, mainoties D-dimēru līmenim – D-dimēru līmenis samazinās, trombozei regresējot.

NORĀDES ALGORITMA LIETOŠANAI:

1. Trombembolijas (DVT un PE) agrīnas diagnostikas un ārstēšanas efekta algoritms tiek piemērots visiem pacientiem, kuriem ir aizdomas par dziļo vēnu trombozi vai plaušu emboliju.

2. Algoritms DVT un PE ārstēšanas efektivitātes laboratoriskai uzraudzībai tiek piemērots visiem pacientiem, kuriem diagnosticēta DVT vai PATE un kuri saņem antitrombotisku ārstēšanu.

3. Lai samazinātu viltus pozitīvus rezultātus un izvairītos no nevajadzīgas radioloģiskās skenēšanas pacientam, ieteicams izmantot ne mazāk kā 75% D-dimēra testu.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA:

1 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 39, 14 October 2015, Page 2666, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv131>.

2 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

3 Al-Azzam, S.I., et al., The prevalence and factors associated with aspirin resistance in patients premedicated with aspirin. *Acta Cardiol*, 2012. 67(4): p. 445-448.

4 Callum JL, Rizoli S. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:522-8. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.522.

5 Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Committee for Standards in Hematology. BJH*, 2008; 140: 496-504.

6 Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-e350S.

7 Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Falavero EJ, Guoin-Thibault I, Guillermo C, Kawai Y, Lindhoff-Last E, Kitchen S, Gosselin RC. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2021 Aug;121(8):1008-1020.

8 Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 Suppl): e89S–e119S.

9 Favolaro EJ, Pasalic L, Curnow J, Giuseppe. Laboratory monitoring or Measurement of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Advantages, Limitations and Future Challenges. Current Drug Metabolism, 2017, 18,1-11.

10 Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 Suppl): e24S–e43S.

11 Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favalaro EJ, Guoin-Thibault I, Guillermo C, Kawai Y, Lindhoff-Last E, Kitchen S. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost. 2018 Mar; 118(3):437-450.

12 Grybauskas P. Netiesioginio veikimo antikoagulantai (NVA) arba vitamino K antagonistai.

13 Hall R, Mazer CD. Antithrombotic Drugs: A Review of Their Pharmacology and Management in the Perioperative Period. Anesth Analg. 2011 Feb; 112(2):292-318

14 Kong R, Trimmings A, Hutchinson N, Gill R, Agarwal S, Davidson S, Arcari M. Consensus recommendations for using the Multiplate® for platelet function monitoring before cardiac surgery. Int J Lab Hematol. 2015 Apr; 37(2):143-7.

15 Kupčinskienė K, Kutytė G, Sauspreškis M, Kondrackienė J, Trepanaitis D, Macas A. Trombelastografija: šiandien ir rytoj. Medicina. 2014, 24 (3): 109-112.

16 Lehman CM, Frank EL. Laboratory Monitoring of Heparin Therapy: Partial Thromboplastin Time or Anti-Xa Assay? Laboratory Medicine, 2009, 40 (1):47–51.

17 Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis

and management of Disseminated Intravascular Coagulation. BJH 145, 24-33, Feb 2009.

18 Levi M, Cate H. Disseminated Intravascular Coagulation. NEJM. 1999; 341:586-592.

19 Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood. 2018 Feb 22; 131(8):845-854.

20 Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos metodika“. https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Diagnostikos_metodikos_ir_rekomendacijos/Methodikos/VTEmetodika20150112galutine.pdf

21 Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Plaučių arterijos trombinės embolijos diagnostika ir gydymas. Doctyn: <https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai>

22 Margetic S. Laboratory investigation of thrombophilia. J Med Biochem. 2014; 33:28–46.

23 Moner-Banet T, Alberio L, Bart PA. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. Hamostaseologie. 2020 Jun; 40(2):184-200.

24 Mongirdienė A. Trombocitų funkcijos tyrimo galimybės. Medicina. 2007; 43(10): 767-777

25 Preoperative bleeding risk assessment tool. Guidance for Australian Health Providers. National Blood Authority, Australia, 2015.

26 Preoperative bleeding risk assessment tool. Guidance for Australian Health Providers. National Blood Authority, Australia, 2015. <https://www.blood.gov.au/system/files/documents/preoperative-bleeding-risk-assessment-v5.pdf>.

27 Ranucci, M., et al., Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. Ann Thorac Surg, 2011. 91(1): p. 123-129.

28 Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold D, Collier B, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010; 8: 2063–2065

29 Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants. *CHEST* 2017; 151 (1):127-138.

30 Sibbing, D., et al., Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(10): p. 849-856.

31 Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee Communications: Towards a Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, 2001. https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/group/1188b45f-809f-4e2d-b3ef-c6836c51440b/official_communications/definitionofdic.pdf

32 Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clinical Chemistry* 2001. 47:9 1597–1606.

33 Vitamīno K antagonistu vairojimo kontrolēs metodinēs rekomendācijās. *Internistas*. 2010;1 (97) ir 2(98).

1. pielikums

KAPRINI SKALA TE RISKĀ IZVĒRTĒŠANĀI

(*Chest* 2012; 141(2 Suppl): E227S-E277S)

Riska faktori	Punkti
Vecums:	
41-60 gadi	1
61-74 gadi	2
> 75 gadi	3
ĶMI > 25 kg/m²	1
Sievietēm:	
Orālā kontracepcija vai hormonālā aizvietojoša terapija	1
Grūtniecība vai pēcdzemdību periods	1
Anamnēzē spontānie aborti vai nedzīvi dzimis jaundzimušais	1
Trombofilija: paaugstināts homocisteīns, pozitīvs V Leidiga faktors, pozitīva protrombīna 20210A mutācija, pozitīvs lupus antikoagulanti, pozitīvas antikardiopīnu AV, pozitīvas anti-beta2_GPI AV, HIT, cita	Katra dod 3 punktus
Hroniska venozā saslimšana:	
Apakšstilbu tūska	1
Varikozas apakšstilbu vēnas	1
Venoza TE anamnēzē	3
Pozitīva ģimenes anamnēze venozām TE	3

Imobilizācija:	
Šobrīd gultas režīms	1
Gultas režīms > 72 h	2
Kājas imobilizācija	2
Ķirurģija:	
Mazā ķirurģija	1
Artroskopija	1
Lielā ķirurģija (> 45 min)	2
Laparoskopiska ķirurģija (> 45 min)	2
Plānveida artroplastija	5
legurņa, gūžas vai kāju lūzumi	5
Citi faktori:	
Sepse (mazāk kā pirms mēneša)	1
Hroniska plaušu saslimšana, pneimonija (mazāk kā pirms mēneša)	1
Izmainīta plaušu funkcija	1
Akūts miokarda infarkts	1
Hroniskas sirds mazspējas dekomensācijas (mazāk kā pirms mēneša)	1
Zarnu iekaisīga saslimšana	1
Centrālais venozais katetrs	2
Onkoloģija	2
Insults (mazāk kā pirms mēneša)	5
Akūts muguras šķērsbojājums (mazāk kā pirms mēneša)	5

Saīsinājumi: AVantivielas; HIT heparīna inducēta trombocitopēnija; TE trombembolijas

2. pielikums

VENOZĀS TE PROFILAKSE ONKOLOĢISKAM PACIENTAM⁴

1. Sekundārā venozā TE profilakse onkoloģiskam pacientam:

1.1. Pirmā izvēle ir mazmolekulārie heparīni gan īstermiņa, gan ilgtermiņa venozās TE profilaksei.

1.2. Nerekomendē TOAK. Tomēr ASCO un BCSH vadlīnijas norāda, ka TOAK apsver venozās TE ilgtermiņa terapijai, ja pacients tiem dod priekšroku vai nav pieejami mazmolekulārie heparīni, kā agrīna uzturošā (10 dienas līdz 3 mēneši) un ilgtermiņa terapija (> 3 mēneši).

1.3. Onkoloģiskam pacientiem **ar aktīvu ļaundabīgu procesu** (t.sk. metastāzēm un/vai aktīvu anti-onkoloģisku terapiju) rekomendē antikoagulantu terapiju **vismaz 3 līdz 6 mēnešus** mazmolekulāros heparīnus terapeitiskā devā. Apsver tos turpināt profilaktiskā devā vai TOAK vēl pēc 6 mēnešiem.

1.4. Pacientiem, kas ir **pilnīgā remisijā**, rekomendē antikoagulantu lietošanu vismaz **3 līdz 6 mēnešus** mazmolekulāros heparīnus terapeitiskā devā. Ārstēšana var tikt pārtraukta pēc 6 mēnešiem.

2. Primārā venozā TE profilakse onkoloģiskam pacientam:

2.1. **Ambulatoriem onkoloģiskiem pacientiem rutīnas TE profilakse netiek rekomendēta**, it īpaši, ja ir zems venozās TE risks (Kapriņi < 4).

2.2. Apsver specifiskām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar solidu audzēju vai ar mielomas slimību, kuri saņem imunomodulātorus. Mielomas slimības pacientiem, kas saņem imunostimulējošus aģentus, profilaktiski mazmolekulārie heparīni vismaz 4 mēnešus, kam seko pāreja uz aspirīna terapiju.

2.3. **Pēc liela apjoma onkoloģiskas operācijas** (vēdera dobums vai mazais iegurnis), rekomendē TE profilaksi **vismaz mēnesi pēc izrakstīšanās no stacionāra**, jo bieži TE šai pacientu grupai tiek

⁴ Ay C, et al. *ESMO Open* 2017;2: 1-10

konstatēta 3 nedēļas pēc izrakstīšanās.

3. Pacienti ar ķīmijterapijas inducētu trombocitopēniju.

Šobrīd ir pieejami maz klīnisko pētījumu onkoloģiskiem pacientiem ar trombocitopēniju. Tādēļ rekomendācijas tiek balstītas, vadoties pēc trombocītu skaita.

3.1. Trombocītu skaits $> 50 \times 10^9/L$, rekomendē pilnas antikoagulantu devas;

3.2. Trombocītu skaits $< 50 \times 10^9/L$, rekomendē apsvērt venozās TE profilaksi, izvērtējot katru gadījumu individuāli pēc TE un asiņošanas riskiem;

3.3. Trombocītu skaits no 25 līdz $50 \times 10^9/L$, rekomendē veikt trombocītu pārliešanu, lai nodrošinātu antikoagulāciju pilnā devā, vai reducējot devu par 50%;

3.4. Trombocītu skaits $< 25 \times 10^9/L$, antikoagulantu terapija ir kontrindicēta.

4. Pacienti ar galvas smadzeņu metastāzēm.

4.1. Ambulatoriem pacientiem ar primāru galvas smadzeņu audzēju nerekomendē farmakoloģisku TE profilaksi (ISTH).