

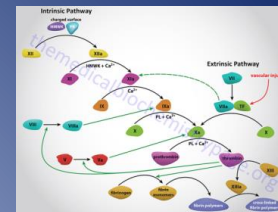
Interpretacja badań podstawowych
układu krzepnięcia
z uwzględnieniem
monitorowania leków przeciwkrzepliwych.

Teresa Iwaniec

Katedra i Klinika Hematologii CUM UJ
(Kierownik: Prof. dr hab. Tomasz Sacha)

18.09.2021

Badania podstawowe (przesiewowe)



- ❖ czas protrombinowy (PT; sek)
- ❖ czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT; sek)
- ❖ czas trombinowy (TT; sek)
- ❖ fibrynogen (metoda Clauss'a; g/l)
- ❖ liczba płytek krwi
- ❖ test korekcji (diagnostyka izolowanego przedłużenia aPTT/PT)

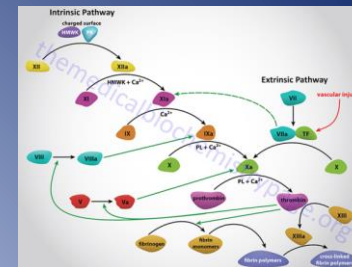
PRZEDŁUŻENIE APTT ORAZ PT

- ❖ znaczny niedobór czynników zależnych od wit. K
- ❖ (np. przedawkowanie doustnego antykoagulantu)
- ❖ DIC (bardziej czuły: PT)
- ❖ zaburzenia ilości/funkcji fibrynogenu (też przedłużony TT)
- ❖ niedobór cz. V, cz. X, cz. II
- ❖ bardzo rzadko nabyte inhibitory cz. X, cz. V, cz. II
- ❖ choroby wątroby
- ❖ Leki: DOAC

**wrodzone/ nabyte niedobory
czynników II, V, X – bardziej
czuły jest PT (sek)**

Kitchen S et al. World Federation of Hemophilia, 2010.

Izolowane przedłużenie PT



- ❖ leczenie doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (antagoniści wit. K)
- ❖ niedobór wit. K
- ❖ zatrucie pochodnymi kumaryny (np. trutką na szczury)
- ❖ hypoprokonwertynemia (wrodzony niedobór cz. VII)
- ❖ choroby wątroby
- ❖ Leki: DOAC (bezpośrednie inhibitory Xa)

Kitchen S et al. World Federation of Hemophilia, 2010.

izolowane przedłużenie aPTT

Niedobory czynników krzepnięcia

- ❖ wrodzone niedobory czynników
 - VIII (HA)
 - IX (HB)
 - XI (HC)
 - czynników kontaktu XII, PK, HMWK
 - choroba von Willebranda (głównie typ 3)

**↑aPTT – aktywność
czynników obniżona
do 30-35 %**

Inhibitory krzepnięcia

- ❖ inhibitory czynników krzepnięcia (głównie VIII, IX):
 - wrodzona hemofilia A/B
 - nabyta hemofilia A
 - nabyta choroba von Willebranda
- ❖ inhibitory nieswoiste: antykoagulant toczniowy
- ❖ leki: HNF, DOAC (bezpośrednie inhibitory trombiny)

Kitchen S et al. World Federation of Hemophilia, 2010.

izolowane przedłużenie aPTT

Najczęstsze przyczyny:

1. obecność heparyny (HNF) w próbce badanej
2. niedobór czynnika XII
3. obecność antykoagulantu toczniowego (LA)

wynik aPTT (norma: 22-33 sek)

- nie krzepnie, 180 sekund, >200 sekund – aktywność czynnika XII poniżej 5 %
- około 40 do 60 sekund – obecność LA, niedobry czynników VIII, IX, XI poniżej 5%, niedobór czynnika XII ale powyżej 5%

Interpretacja wyników badania

Czynniki wpływające na wynik badania

Błędy przedlaboratoryjne (błąd pobrania):

1. trudności z pobraniem krwi – **skrócenie PT, aPTT** (obecny czynnik tkankowy)
2. domieszka heparyny (cewniki centralne, cewniki dożylne) – **przedłużone aPTT (sprawdź czas trombinowy !!!)**
3. pobranie krwi tego samego wkłucia/ręki u pacjenta leczonego koncentratem czynnika krzepnięcia – **skrócenie aPTT/PT**

Czynniki wpływające na wynik badania

Błędy przedlaboratoryjne (błąd pobrania):

1. trudności z pobraniem krwi – **skrócenie PT, aPTT** (obecny czynnik tkankowy)
2. domieszka heparyny (cewniki centralne, cewniki dożylnie) – **przedłużone aPTT (sprawdź czas trombinowy !!!)**
3. pobranie krwi tego samego wkłucia/ręki u pacjenta leczonego koncentratem czynnika krzepnięcia – **skrócenie aPTT/PT**

Krew należy pobrać z drugiej ręki !!!

Czynniki wpływające na wynik badania

Błędy przedlaboratoryjne (błąd pobrania):

1. trudności z pobraniem krwi – **skrócenie PT, aPTT** (obecny czynnik tkankowy)
2. domieszka heparyny (cewniki centralne, cewniki dożylnie) – **przedłużone aPTT (sprawdź czas trombinowy !!!)**
3. pobranie krwi tego samego wkłucia/ręki u pacjenta leczonego koncentratem czynnika krzepnięcia – **skrócenie aPTT/PT**
4. błąd pobrania u noworodka

Badanie noworodka

**aktywności czynników krzepnięcia można oznaczać
w krwi pępowinowej lub krwi żyłnej**

Uwaga:

- krw pępowinowa – unikać domieszania krwi matki
- krw żylna – mikrometoda ???

noworodek – chłopiec

- poród siłami natury, bez powikłań
- matka nosicielka ciężkiej hemofilii A, aktywność czynnika VIII oznaczona przed ciążą 48%
- wyniki oznaczeń z krwi pępowinowej:
- aPTT 36 sek (N: 25.0 – 33,5 sek)
- FVIII:C 56,0 % (N: 50-150%)

Rozpoznanie HA ???

noworodek – chłopiec

- poród siłami natury, bez powikłań
- matka nosicielka ciężkiej hemofilii A, aktywność czynnika VIII oznaczona przed ciążą 48%
- wyniki oznaczeń z krwi pępowinowej:
- aPTT 36 sek (N: 25.0 – 33,5 sek)
- FVIII:C 56,0 % (N: 50-150%)

Rozpoznanie HA ???

noworodek – chłopiec

- matka nosicielka ciężkiej hemofilii A, aktywność czynnika VIII oznaczona przed ciążą 48%

- wyniki oznaczeń

- aPTT 36

- FVIII:C 5

- nie można postawić rozpoznania (dziecko zdrowe/HA)
- nastąpiło zmieszanie krwi pępowinowej z krwią matki
- konieczne badanie kontrolne w krwi pobranej z obwodu

Rozpoznanie HA ???

noworodek – chłopiec

- noworodek – chłopiec - urodzony o czasie
- matka nosicielka ciężkiej hemofilii A, aktywność czynnika VIII oznaczona przed ciążą 48%

- wyniki oznaczeń
- aPTT 36 s
- FVIII:C 5%

- aktywność czynnika VIII w krwi obwodowej <1%
- rozpoznanie HA ciężka

Rozpoznanie HA ???

Badanie noworodka

Uwaga:

- Krew włośniczkowa - ocena układu krzepnięcia
BŁĄD !!!

*dopuszczalna ocena liczby płytek krwi;
unikać nadmiernego ucisku
opuszki palca, pięty –
fałszywie ↓ PLT*



Badanie noworodka

Uwaga:

- Krew włośniczkowa - ocena układu krzepnięcia
BŁĄD !!!

*dopuszczalna ocena liczby płytek krwi;
unikać nadmiernego ucisku
opuszki palca, pięty –
fałszywie ↓ PLT*



różne zakresy referencyjne w zależności od wieku

Noworodki:

- **przedłużone PT, aPTT**
- obniżone aktywności czynników II, VII, IX, X
- obniżone aktywności białek antykoagulacyjnych (antytrombiny, białka C i białka S)

weryfikacja ewentualnych niedoborów
po ukończeniu 6 miesiąca życia

różne zakresy referencyjne w zależności od wieku

Osoby po 65 (70) roku życia

- wzrost aktywności czynnika VIII, vWF, poziomu wolnego białka S

- **Dimer - d**

dostosowana do wieku wartość odcięcia

wiek x 10 µg/l

Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej przygotowane we współpracy z European Respiratory Society (2019)

Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej

Czynniki interferujące

- stres
- ciąża, połóg
- faza ostra zakrzepicy, stan zapalny
- leki

Czynniki interferujące

- stres
- ciąża, połóg
- faza ostra zakrzepicy, stan zapalny
- leki

Fibrynogen, czynnik VIII, vWF – białka ostrej fazy

Czynniki interferujące

- **ciąża**, połóg (wzrost aktywności czynników krzepnięcia, spadek aktywności białek antykoagulacyjnych)

Wyniki weryfikujemy po okresie połogu

- **faza ostra zakrzepicy**, stan zapalny (wzrost stężenia/aktywności białek ostrej fazy, obniżenie aktywności/stężenia białek antykoagulacyjnych)

Badania w kierunku wrodzonych i nabytych czynników ryzyka trombofilii – nie wcześniej niż po 3 miesiącach od epizodu

Parametry układu krzepnięcia w ciąży

wzrost poziomu/aktywności:

- fibrynogenu
- czynnika VIII (nawet do 500 %)
- czynnika IX (nieznaczny)
- czynnika von Willebranda

skrócenie czasu aPTT czasami PT

(bo wysoka aktywność czynnika VIII oraz stężenie fibrynogenu)

Parametry układu krzepnięcia w ciąży

wzrost poziomu/aktywności:

- fibrynogenu
- czynnika VIII (nawet do 500 %)
- czynnika IX (nieznaczny)
- czynnika von Willebranda
- **dimeru-d**

Serif E et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015; 28(8): 983-987.

110-400 $\mu\text{g/l}$ – I trymestr

140-750 $\mu\text{g/l}$ – II trymestr

160-1300 $\mu\text{g/l}$ – III trymestr

Parametry układu krzepnięcia w ciąży

obniżenie poziomu/aktywności:

- wolnego białka S – już w pierwszych tygodniach ciąży (maksymalnie do około 50-60%)
- antytrombiny - nie zmienia się istotnie podczas prawidłowej ciąży
ale:
 - ✓ może się istotnie obniżyć u kobiet z nadciśnieniem wywołanym ciążą oraz stanem przedrzucawkowym i rzucawką
 - ✓ *James et al. Thrombosis Research 2014; 134: 648-651*- aktywność może się obniżyć o około 20% w prawidłowej ciąży
- białko C - - nie zmienia się istotnie podczas prawidłowej ciąży

Parametry układu krzepnięcia w ciąży- trudności diagnostyczne

skrócenie czasu aPTT (czasami PT)

- diagnostyka łagodnych niedoborów czynników krzepnięcia
- diagnostyka w kierunku obecności LA



wysoka aktywność czynnika VIII powoduje „normalizację”
czasu aPTT

diagnostyka vWD

- wzrost aktywności czynnika VIII i VWF

Parametry układu krzepnięcia w ciąży- trudności diagnostyczne

falszywie dodatni test APCR

- nabyta oporność na aktywowane białko C
- doustna antykoagulacja

Czynniki interferujące - leki

- Leczenie substytucyjne (koncentraty czynników krzepnięcia, FFP, preparaty omijające, krioprecypitat, KKP)
- Leczenie przeciwkrzepliwe (VKA, DOAC, HDCz, HNF)
- Leczenie przeciw płytkowe (ASA, pochodne tienopirydyny)
- Leczenie fibrynolityczne

Gosselin RC et al. Semin Thromb Hemost 2019; 45: 433-448

PAMIĘTAJ !!!

Gosselin RC et al. Semin Thromb Hemost 2019; 45: 433-448

Podejrzanie
TTP lub AHA



**Krew do badania należy
pobrać przed wdrożeniem
leczenia !!!**

Ocena izolowanego
lub złożonego niedoboru
czynników krzepnięcia
lub diagnostyka vWD



**Krew do badania należy
pobrać przed
przetoczeniem osocza !!!**

Czynniki interferujące - leki

- Leczenie substytucyjne (koncentraty czynników krzepnięcia, FFP, preparaty omijające, krioprecypitat, KKP)
- Leczenie przeciwkrzepliwe (VKA, DOAC, HDCz, HNF)
- Leczenie przeciwplatek (ASA, pochodne tienopirydyny)
- Leczenie fibrynolityczne

Gosselin RC et al. Semin Thromb Hemost 2019; 45: 433-448

Wpływ leków p/krzepliwych

- Antywitaminy K (VKA):

- ↑ PT (monitorowanie, zakres 2,0- 3,0 INR)
- ↓ BC, BS, F II, VII, IX, X
- fałszywie dodatni wynik APC, LA

- HNF

- ↑ aPTT (monitorowanie, zakres 1,5-2,5 krotne wydłużenie)
- fałszywie dodatni LA, APC
- ↓ AT

- HDCz – nie wpływa na wyniki oznaczeń

- Aspiryna, NLPZ , pochodne tienopirydyny

- ocena funkcji płytek krwi (agregacja, PFA-100) – wyniki fałszywie dodatnie

Antywitaminy K (VKA)

- **zakres terapeutyczny 2,0 – 3,0 INR**
(rzadko wyższe zakresy)*

- monitorowanie – nie rzadziej niż co 4-8 tygodni –
u chorych przyjmujących DAK w stałej dawce (po jej ustaleniu)
- normalizacja INR po odstawieniu leku:
 - po 4 dniach – warfaryna
 - po 2-3 dniach – acenokumarol

* u pacjentów z zastawkami serca: INR 2,5 – 4,0 (2,0 – 3,5 ChPL)

HNF – monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia:

pomiar aPTT

zakres terapeutyczny 1,5 – 2,5 x kontrola

(aPTT powinno się oznaczać po upływie około 6 godzin od wstrzyknięcia dożylnego dawki nasycającej (bolus)

- terapeutyczny zakres aPTT (sek) powinien odpowiadać stężeniu heparyny w osoczu w przedziale 0,35-0,7 j.m./ml (ozn. jako aktywność anty-Xa metodą admidolityczną)

HEPARYNY DROBNOCZĄSTECZKOWE (HDCz)

- **rutynowo – nie monitoruje się leczenia HDCz**
- wskazania do monitorowania:
 1. u osób z BMI >35 (albo <16,5 kg/m²)
 2. u chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)
 3. kobiety w ciąży
 4. podejrzenie przedawkowania heparyny lub nieskuteczności działania

Monitorowanie leczenia HD Cz (test antyXa)

- zakresy terapeutyczne:

- ❖ 0,6 – 1,0 U/ml – podawana co 12 godzin
- ❖ 1,0 – 1,3 U/ml – podawana co 24 godziny
- ❖ 0,5 – 0,8 IU/ml – u osób po 80 roku życia

(aktywność oznaczona po około 3- 4 godzinach po podaniu
podskórnym; maksymalnie do 6 godzin)

Monitorowanie leczenia HDCz w ciąży

Leczenie ŻChZZ:

(dawka ustalona na podstawie masy ciała)

0,6 – 1,2 U/ml – podawana 2 x dziennie

Profilaktyka (dawka ustalona na podstawie masy ciała):

1 x dziennie, po 20 tygodniu 2 x dziennie

docelowa aktywność antyXa 0,6 – 1,2 U/ml

(aktywność oznaczona po około 3- 4 godzinach po podaniu podskórnym;
maksymalnie do 6 godzin)

Monitorowanie leczenia HDCz w ciąży

Jak często monitorować ?

co 4 - 6 tygodni

Leczenie ŻChZZ:

(dawka ustalona na podstawie masy ciała)

0,6 – 1,2 U/ml – podawana 2 x dziennie

Profilaktyka (dawka ustalona na podstawie masy ciała):

1 x dziennie, po 20 tygodniu 2 x dziennie

docelowa aktywność antyXa 0,6 – 1,2 U/ml

(aktywność oznaczona po około 3- 4 godzinach po podaniu podskórnym;
maksymalnie do 6 godzin)

DOUSTNE BEZPOŚREDNIE INHIBITORY KRZEPNIĘCIA (DOAC)

Hamują wybiórczo jeden czynnik krzepnięcia
i nie wymagają do tego kofaktorów.

Rutynowo nie wymagają monitorowania
laboratoryjnego.

DOAC – monitorowanie leczenia

Wskazania do monitorowania:

1. interferencja ze strony innych leków osłabiających lub nasilających działanie DOAC
2. duże lub zagrażające życiu krwawienie
3. podejrzenie przedawkowania
4. operacja ze wskazań nagłych
5. powikłania zakrzepowe pomimo stosowania DOAC
6. znaczna otyłość lub niedobór masy ciała

DOAC – monitorowanie leczenia

(testy podstawowe: PT, aPTT, TT)

- Rywaroksaban – **PT > 16 sek** – dowód na obecność leku
(PT ↑↑↑ aPTT ↑); TT – w normie
- Dabigatran – **aPTT > 40 sek** – dowód na obecność leku
(PT ↑ aPTT ↑↑↑); TT – najczulszy wskaźnik, czas ekarynowy

oceniane 2-6 godzin od zażycia preparatu

APTT / PT / TT

przedłużenie zmienne, nie korelujące z efektem



**Na podstawie wyniku PT i aPTT
nie wolno korygować dawki leki
lub zmieniać leczenia !!!**

DOAC – monitorowanie leczenia

DABIGATRAN

Rozcieńczony czas trombinowy (dilute thrombin time, dTT) –

osocze pacjenta rozcieńcza się osoczem prawidłowym (wyjściowo 16 razy); liniowość zachowana w przedziale <50 – 100 ng/ml.

- Hemoclot (Biomed)
- Innovance Dabigatran (Siemens)

RYWAROKSOBAN, APIKSABAN

Pomiar aktywności anty-Xa –

z wykorzystaniem specyficznych kalibratorów (dla konkretnego leku)

- STA-Liquid antiXa (Diagnostics Stago);
- TechnoChrom (Technoclone)
- Biophen DiXa

**dla obu testów nie ustalono
zakresu wartości terapeutycznych**

DOAC – monitorowanie leczenia

Kiedy pobrać krew do badania???

1. 0,5 do 4 h od podania leku – najwyższy poziom leku
2. przed kolejną dawką (12 lub 24 h od poprzedniej dawki) - ocena minimalnego stężenia („*trough level*”)

DOAC – wpływ na badania

- Czynniki krzepnięcia II, V, VII, X – obniżone
- Czynniki krzepnięcia VIII, IX, XI, XII – obniżone (dabigatran ↓↓↓)
- Antykoagulant toczniowy – wyniki fałszywie dodatnie (Xarelto ↑↑↑)
- Antytrombina - wzrost (uwaga: metoda oznaczenia !!!)
- Białko C (metoda koagulometryczna) – wzrost
- Białko S całkowite (aktywność) – wzrost
- APCR – wyniki fałszywie ujemne (uwaga: metoda oznaczenia !!!)

Undas A et al. Adv Clin Exp Med 2016, 25, 6, 1321–1330

Dziękuję za uwagę.

teresaiwaniec@poczta.fm