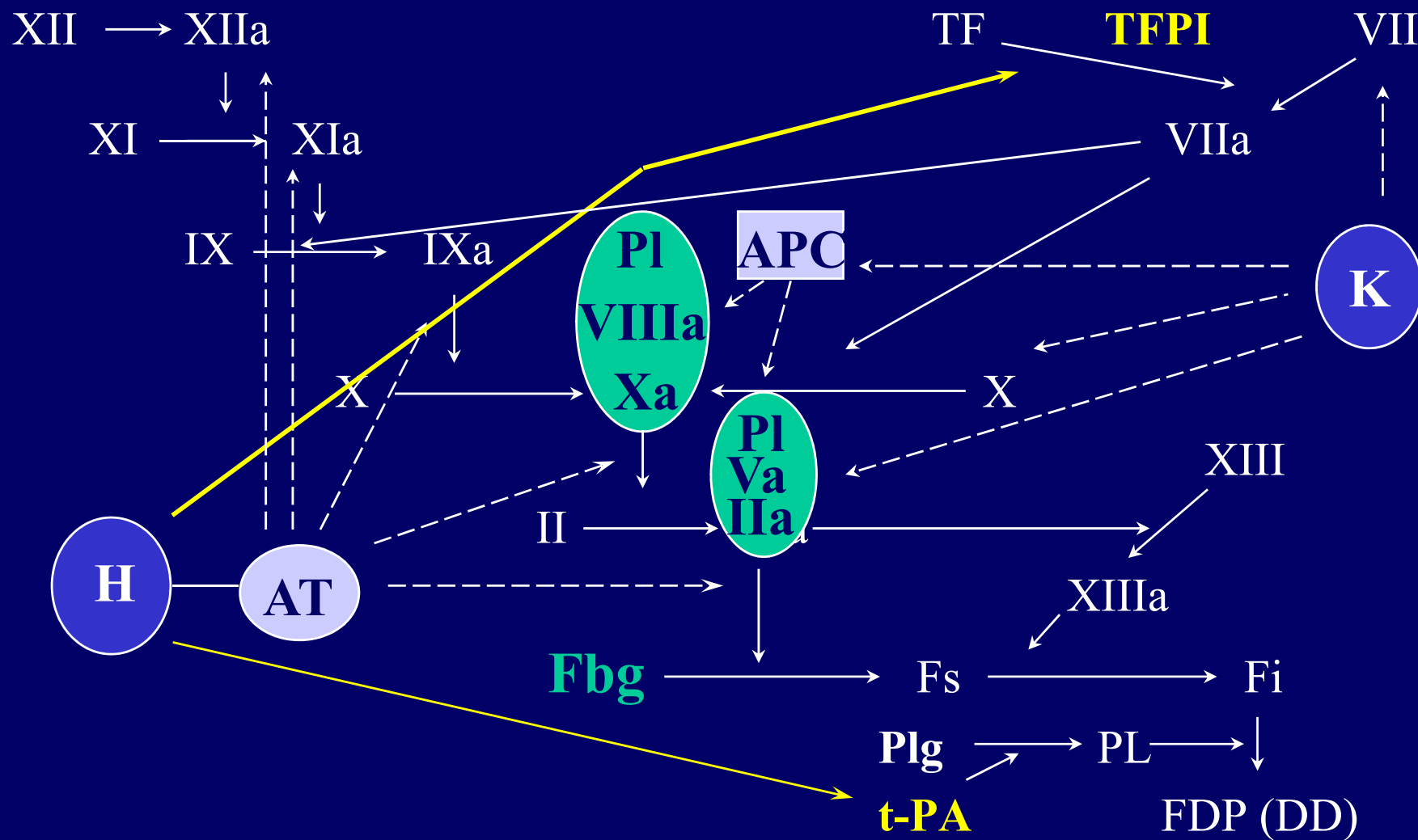


Antitrombotická léčba

Rozdělení antitrombotické léčby

- antikoagulační (anti-IIa) – *heparin, kumariny, hirudin*
- antitrombotická (anti-Xa) – *LMWH, pentasacharidy*
- antiagregační (antitrombocytární) – *ASA, ticlopidin, clopidogrel, inhibitory GP IIb/IIIa*
- trombolytická – *streptokináza, urokináza, altepláza (rt-PA)*
- substituční – *ATIII, aPC*
- kombinovaná – viz výše

Schéma plazmatické koagulace a některé z možností jejího ovlivnění antitrombotickou léčbou

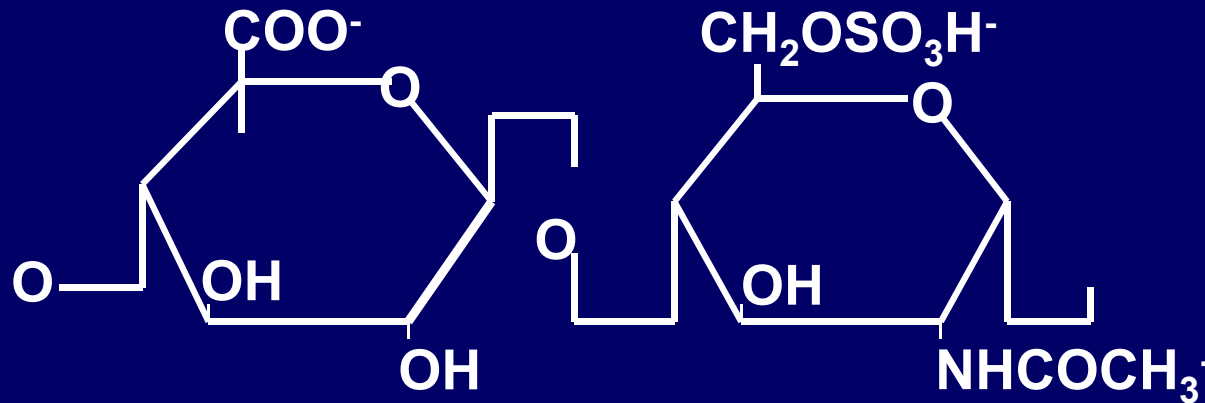


Indikace antikoagulační léčby - heparinu, kumarinů

- žilní trombóza a embólie
- fibrilace síní
- chlopňové srdeční náhrady
- umělé povrchy
- *DIC, APS, MAHA*

GLYKOZAMINOGLYKAN

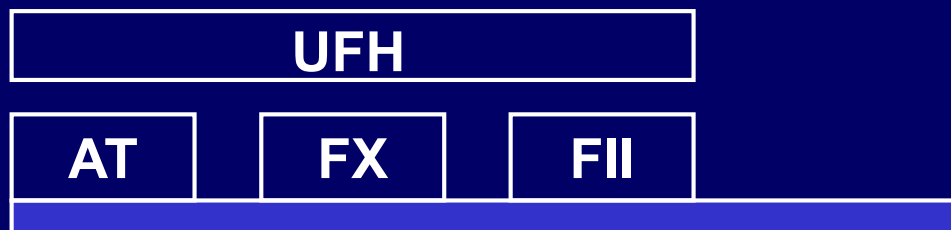
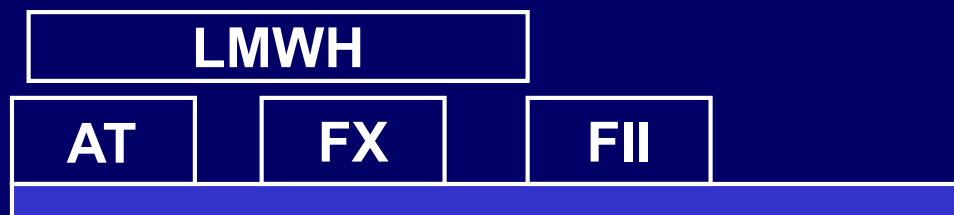
HEPARIN



GLUKURONOVÁ KYS.
IDURONOVÁ KYS.

GLYKOZAMIN
N-ACETYL-6-O-SULFÁT

Mechanismus účinku UFH a LMWH



Nízkomolekulární hepariny

| Název | | Poločas s.c. | Anti-Xa/IIa | Prům.mol.hm. |
|------------|--------------------|--------------|-------------|--------------|
| Nadroparin | Fraxiparine | 201 min. | 3,0 | 4 500 |
| Dalteparin | Fragmin | 228 min. | 2,0 | 5 000 |
| Enoxaparin | Clexane | 275 min. | 3,3 | 4 800 |
| Reviparin | | 180 min. | 3,3 | 3 900 |
| Parnaparin | | - | 4,0 | 4 500 |
| Tinzaparin | | 200 min. | 1,8 | 4 500 |
| Certoparin | | 258 min. | 4,2 | 7 600 |

Přímé inhibitory trombinu

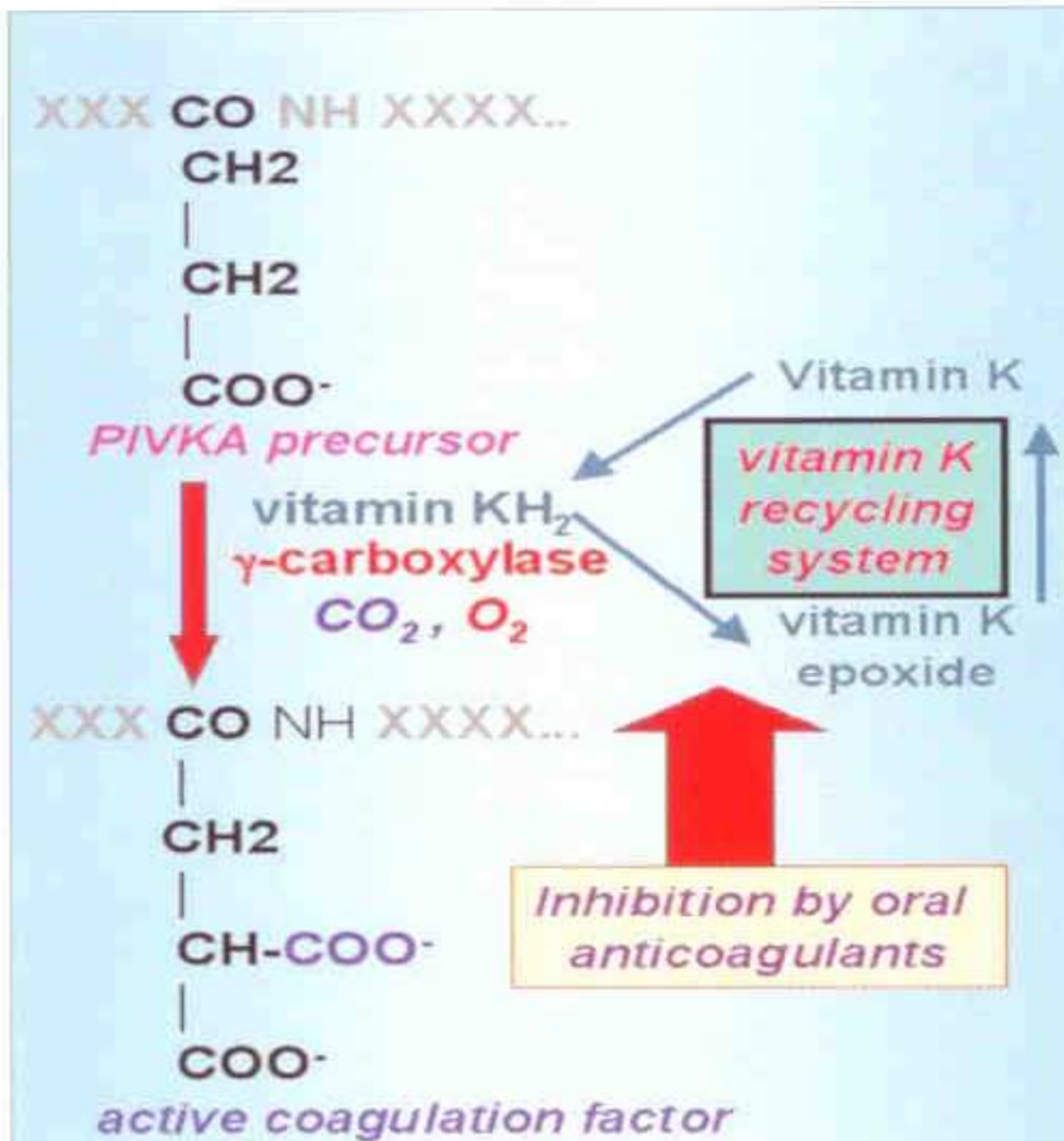
- hirudin
- rekombinantní - lepirudin (**Refludan**)
desirudin (**Revasc**)
- syntetický - **Hirulog**
- argatroban - **Novastan**
- efegatran, napsagatran, inogatran aj.

Inhibitory Xa

- **nepřímé** (syntetické pentasacharidy)
 - fondaparinux (***Arixtra***)
- **přímé**
 - přirozené (***Yagin***), heparany (***Orgaran, Desmin, Sulodexid***)
 - rekombinantní (***Antistatin***, TFPI)
 - syntetické (***Sanorg 34006, DX-9065a, SEL 2711, YM-60828***)

Koagulační faktory vitamín K dependentní

- FII, FVII, FIX, FX
- karboxylaxe glutamové kyseliny
- nutná k vazbě na fosfolipidy přes Ca můstky
- koagulační faktory jsou tvořeny, ale nejsou koagulačně aktivní - PIVKA formy (Protein Induced by Vitamin K Absence / Antagonist)



Přehled kumarinových preparátů

Terapeutické rozmezí:

2,0 – 3,0 INR (international normalized ratio)

generický název

poločas

etylbiskumacetát (*Pelentan*)

2 hodiny

acenocumarol (*Sintrom*)

8 hodin

warfarin (*Warfarin, Coumadine*)

72 hodin

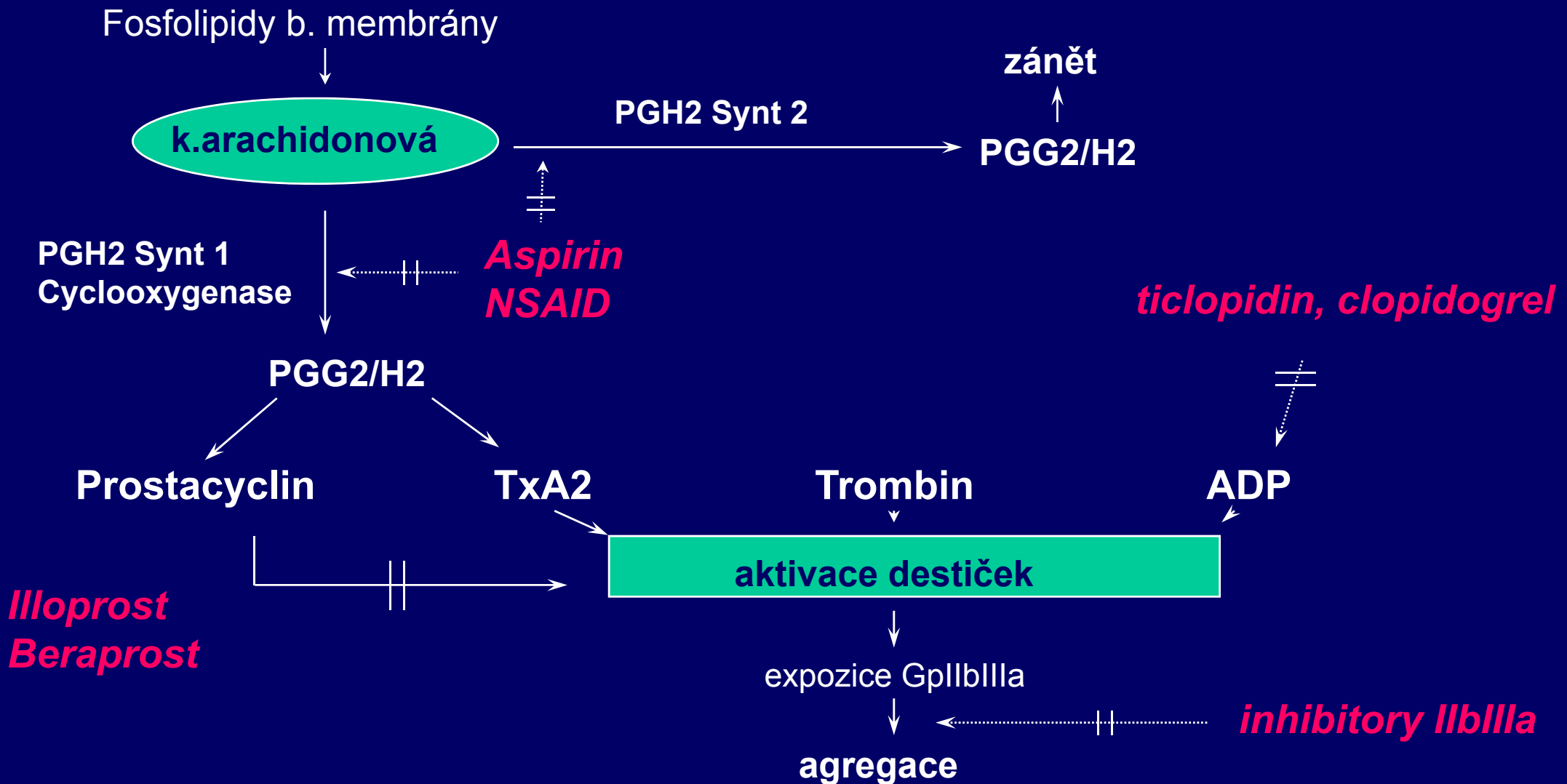
fenprokumon (*Marcoumar*)

160 hodin

Trvání léčby kumariny

- Nekomplikovaná první trombóza – *3 měsíce*
- Komplikovaná trombóza (PE) – *6 – 12 měsíců*
- Zjištěný defekt – *dlouhodobě (celoživotně)*
- Zajištění kritické situace – *přechodná cílená*

Cesty aktivace destiček



Antiagregancia

- **inhibitory agregace**

- ~ **inhibice COX 1**

- ~ inh. TXA2 synt.

- ~ **inh. ADP agregace**

- ~ inh. trombin. agregace

- ~ inhibitory serotoninu

- ~ **inhibitory GPIIb/IIIa**

ASA, NSAID

dazoxiben, ridogrel

clopidogrel, ticlopidin

antitrombinové látky

ketanserin

viz dále

Inhibitory GPIIb/IIIa receptorů

» *monoklonální protilátky*

- abciximab (Reopro)
parenterální

» *peptidy*

- eptifibatid (Integrilin)

• *malé molekuly*

- tirofiban (Aggrastat)
- lamifiban, fradafiban
- xemilofiban, sibrafiban (Xubix) perorální

Antiagregancia

- ASA (**Anopyrin, Godasal, Acylpyrin, Aspirin**)
- indobufen a ostatní NSAID (**Ibustrin**)
- clopidogrel (**Plavix**), ticlopidin (**Ticlid, ApoTic**)
- abciximab (**ReoPro**)
 - eptifibatid (**Integrelin**)
 - lamifiban, tirofiban (**Aggrastat**)
 - sibrafiban (**Xubix**), xemlofiban

Dávkování antiagregancií

- ASA 75 - 400 mg/den (2 dny)
většinou 100 mg (200mg)
- indobufen 1 - 2 x 200 mg/den
- clopidogrel 1 x 75 mg/den
- ticlopidin 1 - 2 x 250 - 500 mg/den
- abciximab 0.25 mg/kg + 10 µg/min. i.v. 12 hod.

Monitorace antiagregační léčby - ASA

Klinicky:

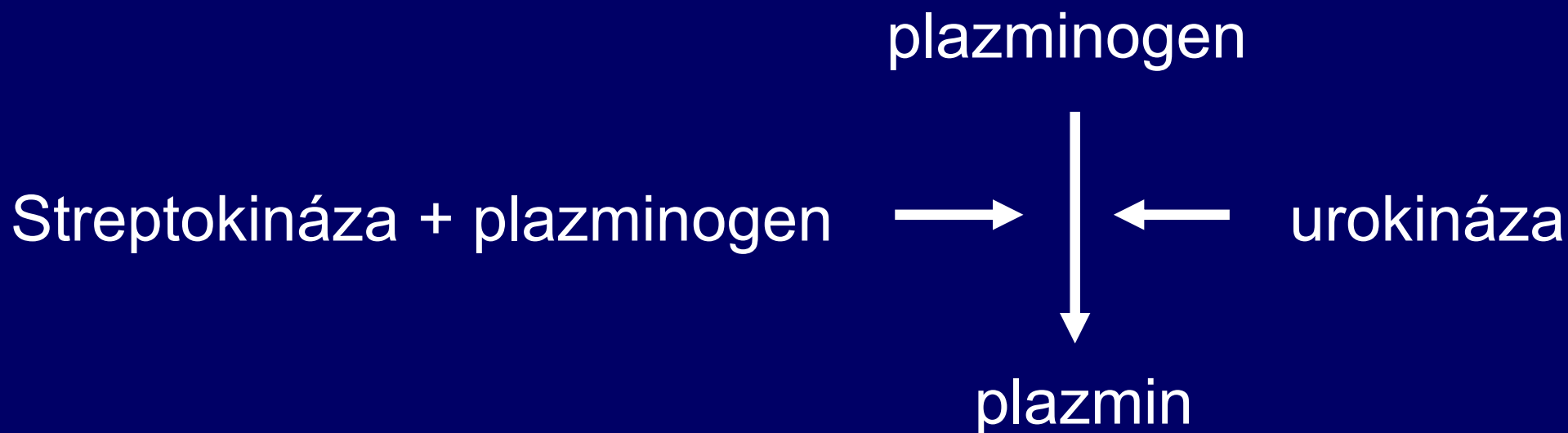
- recidiva IM, CMP, ICHDKK

Laboratorně – definice?:

- Agregace indukovaná kolagenem :
 - < 30% maxima křivky před léčbou
 - < *70% maxima před léčbou*
- Agregace indukovaná ADP 10 μ M/ml:
 - < *70% maxim. agregace před léčbou (< 10-30% pro **clopidogrel**)*
- Agregace indukovaná ARA 0,5 mg/ml:
 - < *20% maxim. agregace před léčbou*
- Agregace indukovaná kationickým propylgalátem:
 - pokles strmosti křivky < 50%/min.
 - doba k dosažení 50% maxima > 90 sec.
- PFA-100:
 - prodloužení CT po kolagenu s epinefrinem nad horní hranici normy
- Stanovení metabolitů TXS v moči

Trombolytika

- **streptokináza** (*Streptase, Kabikinase, Awelyzin*)
- **urokináza** (*Ukidan*), prourokináza (scu-PA)



- monitorace TČ 30-90 s
- **altepláza** – r-tPA (*Actilyse*), retepláza (*Rapilysin*)
 - vázaný na fibrin aktivuje plazminogen

Indikace substituce

Antitrombin III (Antithrombin III)

1 jednotka zvyšuje hladinu o 1 - 1.5 %

– vrozený defekt

- profylakticky perioperačně, v graviditě s profylaxí LMWH/UFH
- při léčbě TEN s LMWH/UFH

– získaný defekt s poklesem < 50 %

- sepse
- TEN

protein C (r-aPC - Xigris)

– vrozený homozygotní defekt s purpurou fulminans

– případný těžký defekt získaný – meningokoková sepse