

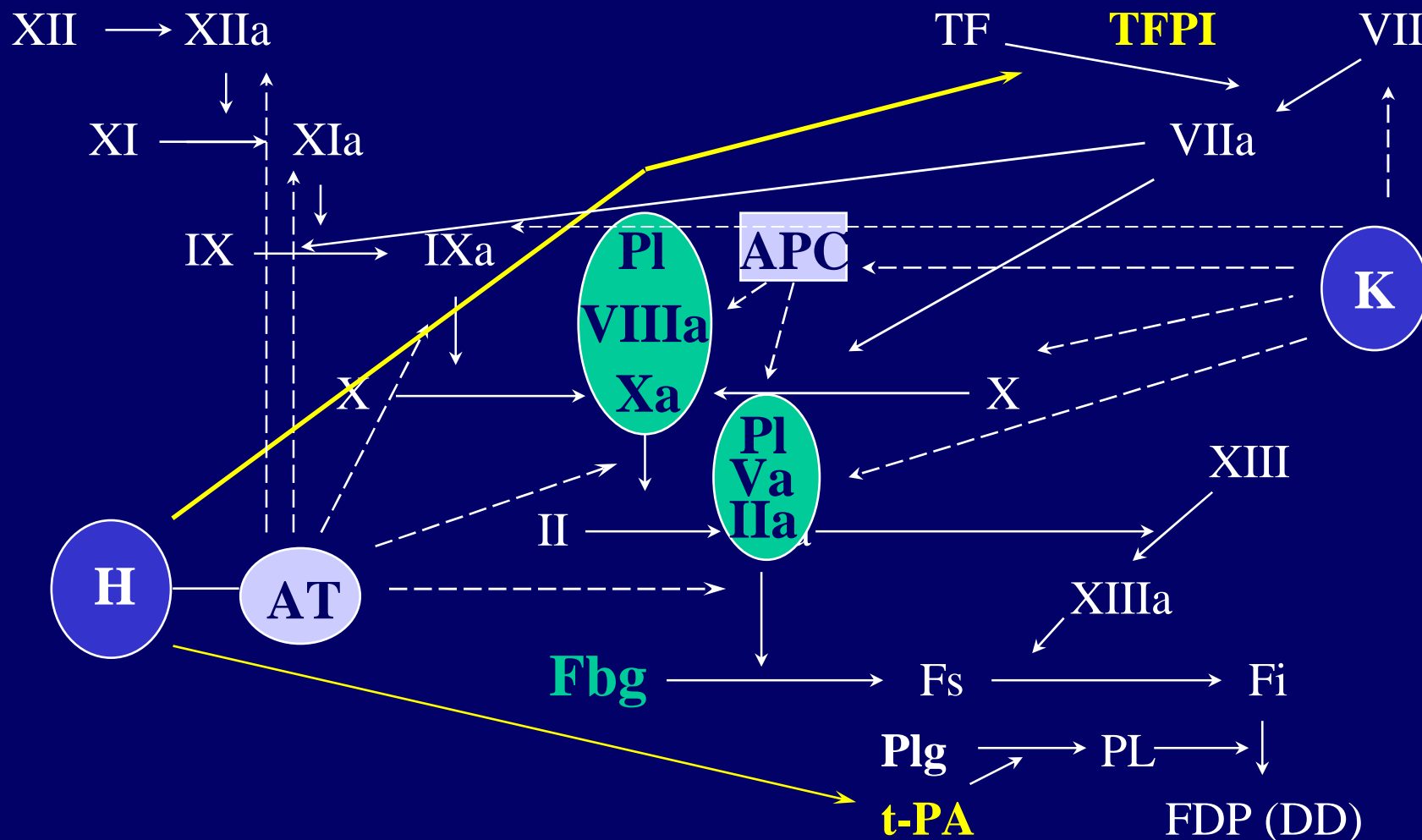
Antitrombotická léčba

P. Smejkal

Rozdělení antitrombotické léčby

- antikoagulační (anti-IIa):
 - nepřímé inhibitory trombinu (nutnost AT III): *heparin, LMWH*
 - přímé inhibitory trombinu: *hirudin a analoga, dabigatran*
 - kumariny – snižují hladiny na K vit. závislých faktorů: *warfarin*
- antitrombotická (anti-Xa):
 - nepřímé inhibitory Xa (nutnost AT III): *LMWH, pentasacharid*
 - přímé inhibitory Xa: *xabany - rivaroxaban*
- antiagregační (antitrombocytární):
 - *ASA,*
 - *ticlopidin, clopidogrel, prasugrel; elinogrel, ticagrelor*
 - *inhibitory GP IIb/IIIa*
- trombolytická: *streptokináza, urokináza, rt-PA*
- substituční:
 - *ATIII, aPC*

Schéma plazmatické koagulace a některé z možností jejího ovlivnění antitrombotickou léčbou

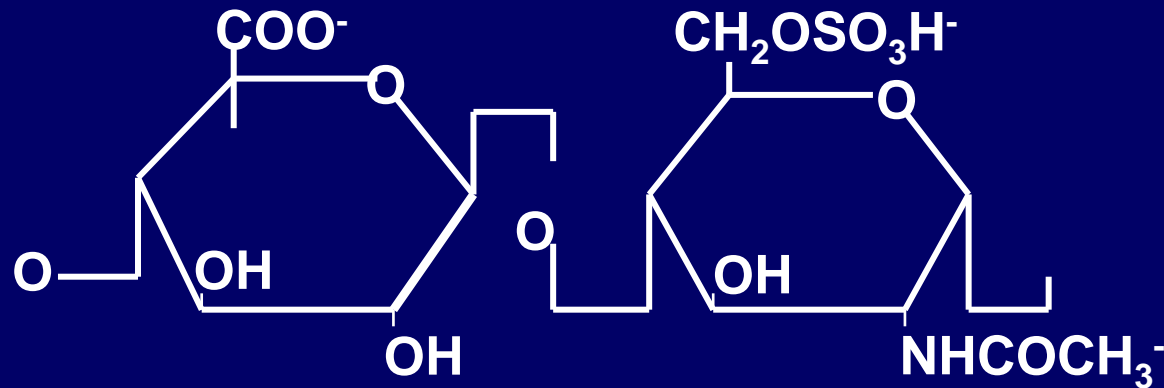


Indikace antikoagulační léčby - heparinu, kumarinů

- žilní trombóza a embólie
- fibrilace síní
- chlopňové srdeční náhrady
- umělé povrchy – HD, mimotělní oběh
- antifosfolipidový syndrom
- DIC

GLYKOZAMINOGLYKAN

HEPARIN



GLUKURONOVÁ KYS.
IDURONOVÁ KYS.

GLYKOZAMIN
N- ACETYL-6-O-SULFÁT

Funkce heparinu

- **Prostřednictvím AT III:**
 - Reverzibilní vazba na AT III
 - **Potencuje vazbu AT III na FIIa a FXa (jejich inaktivaci):**
 - Na FXa se heparin nemusí vázat
 - Na FIIa je nutná vazba heparinu
- **Uvolňuje TFPI do oběhu**
- **Váže se i na buněčné povrchy:**
 - Trombocyty : DF 4
 - Endotel
 - Leukocyty

Rozdíl mechanismu reakce AT III s UFH a LMWH

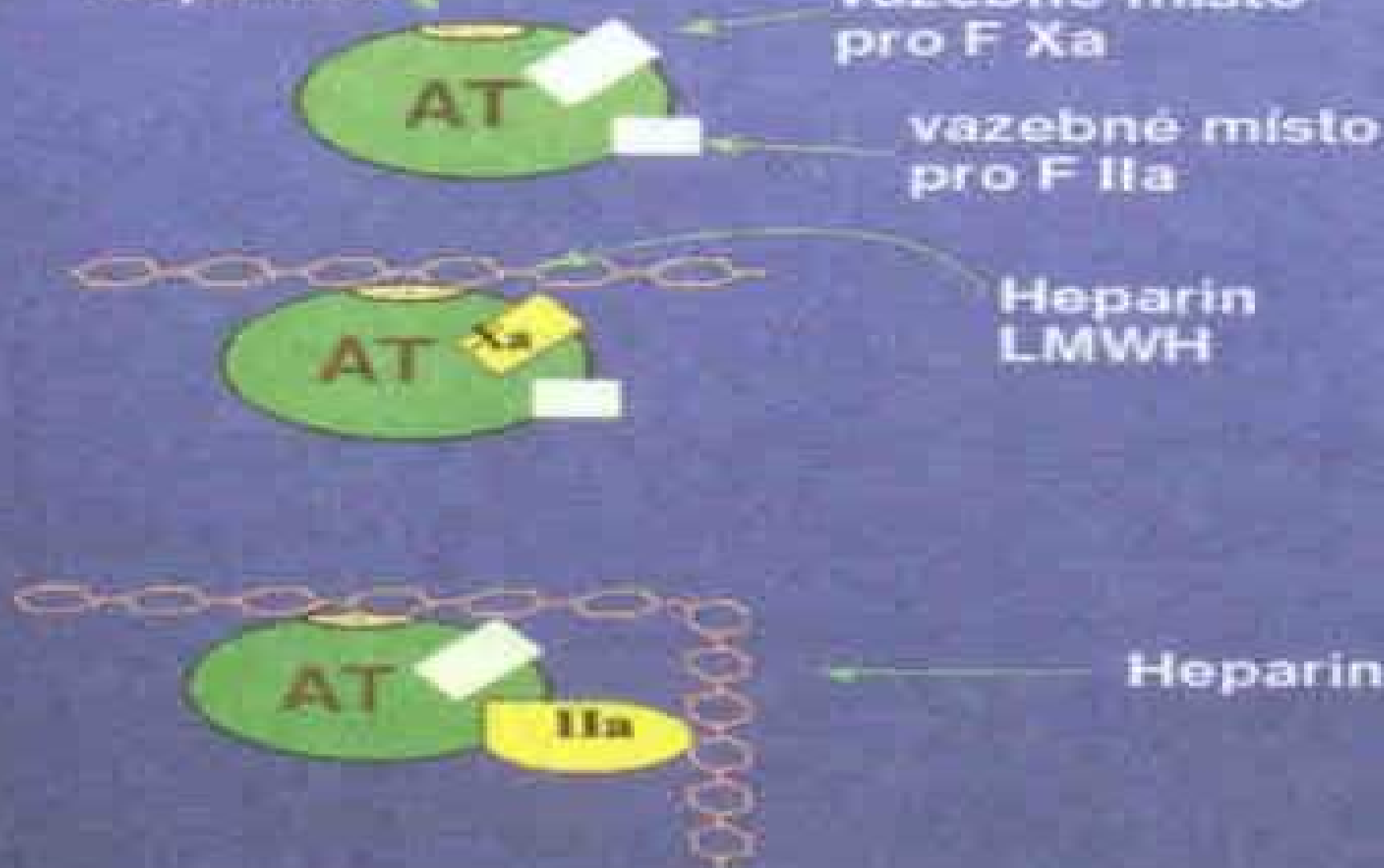
Místo pro navázání heparinu

vazebné místo pro F Xa

vazebné místo pro F IIa

Heparin LMWH

Heparin



Monitorace léčby heparinem

Terapie tromboembolie:

- **↑aPTT:**
 - prodloužení aPTT 1,5-2,5 R (2-3x)
- **anti-IIa:** 0,2-0,4 j/ml
- **anti-Xa:** 0,35-0,7 j/ml
- **↑ ↑ TČ, norma reptilázový čas**

Monitorace léčby heparinem

Aktivovaný koagulační čas

ACT (Activated Cloting Time)

- Aktivace koagulace kontaktními povrchy, např. kaolin
- V plné krvi: „bed side“ test
- V hrudní chirurgii při mimotělním oběhu
- Norma: 120 - 180 s
- Terapeutické hodnoty: 300 - 600 s

Nízkomolekulární hepariny

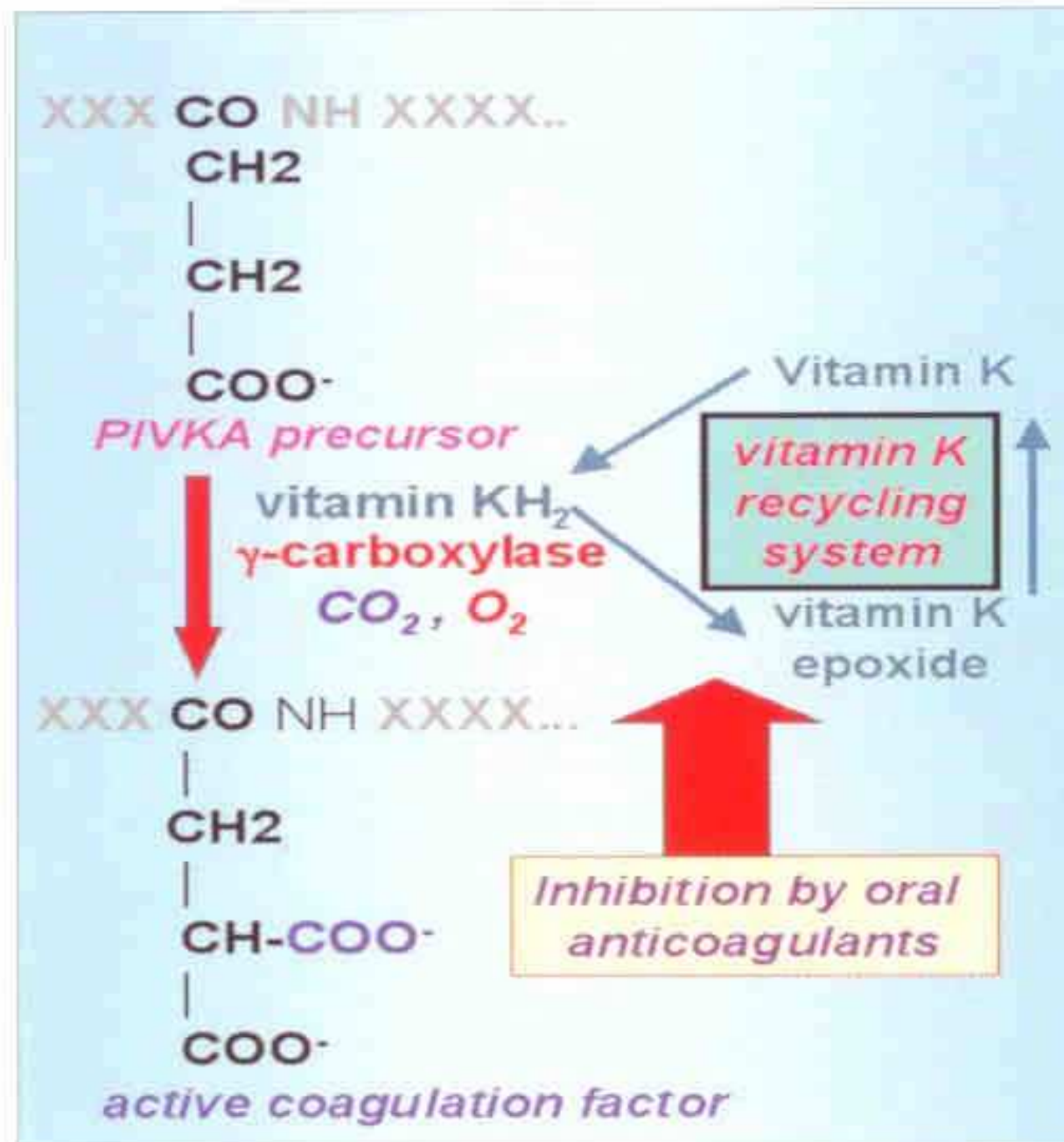
Účinná látka	Název	anti-Xa / anti-IIa
Nadroparin	Fraxiparine	3,0
Dalteparin	Fragmin	2,0
Enoxaparin	Clexane	3,3
Bemiparin	Zibor	8,0
Parnaparin		4,0
Tinzaparin		1,8
Certoparin		4,2

Monitorace léčby LMWH

- **anti-Xa** (odběr za 3-4 h. od aplikace s.c.):
 - 0,2 - 0,4 j/ml - profylaxe
 - 0,5 - 1,0 j/ml – terapie
- pouze hraničně ↑ aPTT při terapeutickém dávkování

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

generický název

poločas

etylbiskumacetát (*Pelentan*)

2 hodiny

warfarin (*Warfarin*)

72 hodin

fenprokumon (*Marcoumar*)

160 hodin

Monitorace léčby kumariny

Protrombinový čas (PT):

- *terapeutické rozmezí:*
 - **2,0 – 3,0 INR (international normalized ratio)**
- *normální hodnota:*
0,8 – 1,2 INR

$$\left| \begin{array}{c} t_{\text{pac.}} \\ \text{-----} \\ t_{\text{norm.}} \end{array} \right| \text{ ISI (international sensitivity index)}$$

Přímé inhibitory trombinu (nepotřebují k účinku AT III)

- hirudin
- rekombinantní - lepirudin (*Refludan*)
- syntetické - argatroban – (*Novastan*)
 - dabigatran – p.o. (*Pradaxa*)
 - k prevenci v ortopedii
- **monitorace:**
 - aPTT
 - **Ecarinový test (ECT):** ecarin štěpí FII na FIIa
nezávisle na Ca a fosfolipidech

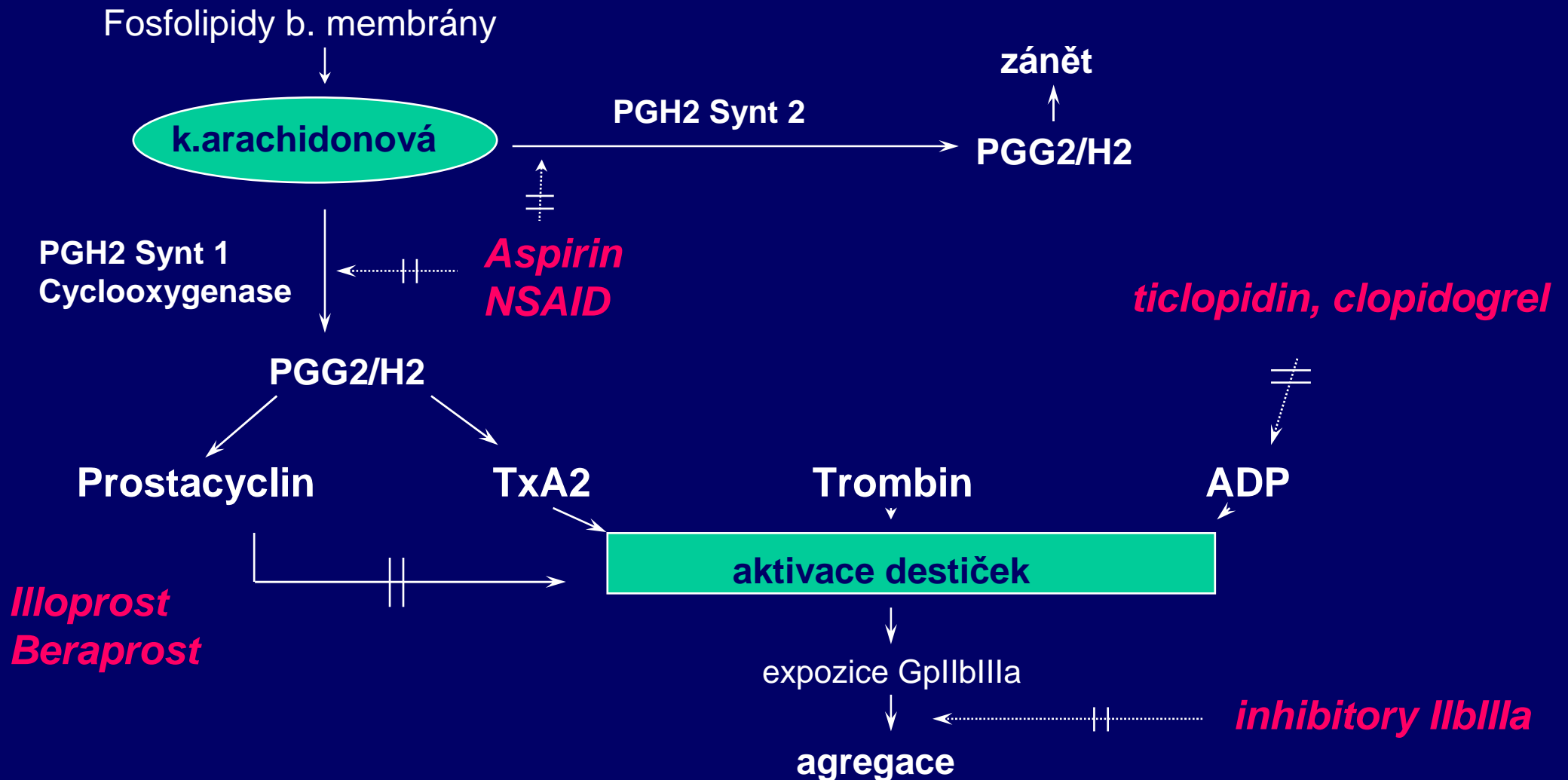
Inhibitory Xa

- **nepřímé**
 - působí prostřednictvím AT III
 - syntetické pentasacharidy
 - fondaparinux (*Arixtra*)
 - idraparinux – prodloužený účinek (1x týdně s.c.)
- **přímé - xabany**
 - nepotřebují k účinku AT III
 - rivaroxaban (*Xarelto*) – prevence v ortopedii
- **monitorace: anti-Xa**

Antidota antikoagulační léčby

- Heparin, LMWH:
 - Protamin
 - Váže hepariny
 - Nedostatečná neutralizace po s.c. aplikaci LMWH
- Warfarin:
 - K vitamín
 - Koncentrát protrombinového komplexu
 - FII, VII, IX, X
 - Mražená plazma
- Inhibitory IIa, Xa:
 - **Nemají antidota**

Cesty aktivace destiček



Acetylosalicylová kyselina

- Irreverzibilní acetylace serinu 529 v COX-1
- Pokles:
 - Aktivátoru destiček tromboxanu (TX) A2
 - Jeho metabolitu tromboxanu TXB2 v séru
 - 11-dehydro-tromboxanu B2 v moči
 - Asi 30% je mimodestičkového původu
- 150x menší afinita k COX-2:
 - Acetylace serinu 516
 - 10% cirkulujících destiček obsahuje COX2
 - Může být zdrojem TXA2

inhibice COX-1

~ acetylosalicylová kyselina (ASA):

~ Anopyrin, Godasal, Acylpyrin, Aspirin

~ 100 (200) mg denně

~ účinek po celou dobu života trombocytu

~ nutno vysadit minim. 3-7 dnů před operacemi

~ ostatní antirevmatika (NSAID):

- indobufen (*Ibustrin*)

- 2x200 mg

- reverzibilní účinek 12-24 hod

- neprokázán příznivý klinický efekt

Thienopyridiny

- **Irreverzibilní blokáda ADP receptorů P2Y₁₂:**
 - Vznik disulfidových můstků mezi lékem a cysteinem receptoru
 - Již ve fázi megakaryopoezy – nutno před operacemi vysadit 5-10 dnů
- **Proléčivo:**
 - Aktivní forma vzniká v játrech působením cytochromu P450
 - Ovlivnění i jinými léčivy
 - CYP2C19*1, pomalejší metabolismus u alel *2, *3
 - CYP3A4
 - CYP1A2
 - CYP3A5:
- **Inhibice:**
 - CYP2B6
- **Větší variabilita účinku na destičky než ASA**

Thienopyridiny

~ **Ticlopidin (ApoTic)**

~ 2x250 mg denně

~ **Clopidogrel (Plavix)**

~ 75 mg denně

~ Prasugrel

Přímá léčiva, ne proléčiva, méně variabilní účinek:

~ Ticagrelor: p.o.

~ Cangrelor: i.v.

~ Elinogrel: p.o. + i.v.

Monitorace antiagregační léčby - ASA

Klinicky:

- recidiva IM, CMP, ICHDKK

Laboratorně – definice (?) účinnosti-rezistence:

- Agregace indukovaná ADP 10 μ M/ml v PRP:
 - *maxim agregace* < 70%
- Agregace indukovaná ARA 0,5 mg/ml v PRP:
 - *maxim. agregace* < 20%
- Agregace indukovaná kationickým propylgalátem v PRP:
 - pokles strmosti křivky < cca 50%/min.
 - doba k dosažení 50% maxima > cca 100 sec.
- **PFA-100:**
 - prodloužení CT po kolagenu s **epinefrinem** nad horní hranici normy
- ↓ metabolitu: **tromboxanu- β 2** v séru (11-dehydro v moči)

Monitorace antiagregační léčby clopidogrel

Agregace indukovaná ADP 5 nebo 20 $\mu\text{M}/\text{ml}$ v PRP:

- *pokles o 10-30% v absolutní hodnotě oproti před léčbou*

VASP-P:

- fosforylace vasodilatátorem (PGE1) stimulovaného fosfoproteinu
- stimulace receptoru P2Y12 blokuje fosforylaci VASP
- měří se fosforylace VASP po přidání ADP po předchozí stimulaci PGE1
- je-li P2Y12 blokován clopidogrelem, přidání ADP nesníží fosforylaci VASP
- účinná léčba – *fosforylace po přidání ADP neklesne < 50%*

Monitorace antiagregační léčby agregace plné krve Multiplate®

- impedanční agregometr
- plná krev
- indukce agregace
 - ARA (ASPI test) - monitorace: ASA
 - ADP clopidogrelu
 - ADP+PGE1 clopidogrelu
 - trombinem (TRAP test) blok. IIb/IIIa

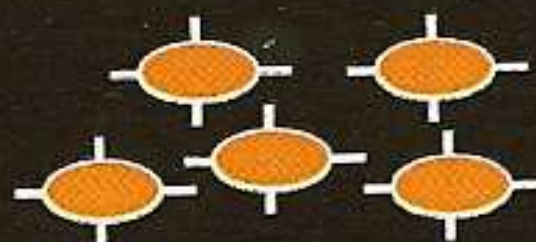
VerifyNow POC Assay Mimics Optical Aggregometry



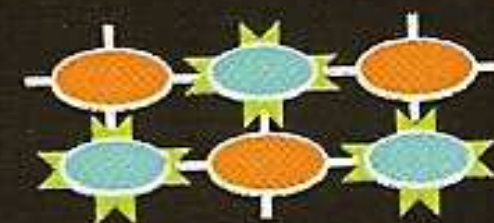
- Increase in light transmittance with agglutination of beads
- Rate and extent of change measured
- Reported as PRU and % inhibition



Platelets in whole blood maximally activated by agonist in mixing chamber

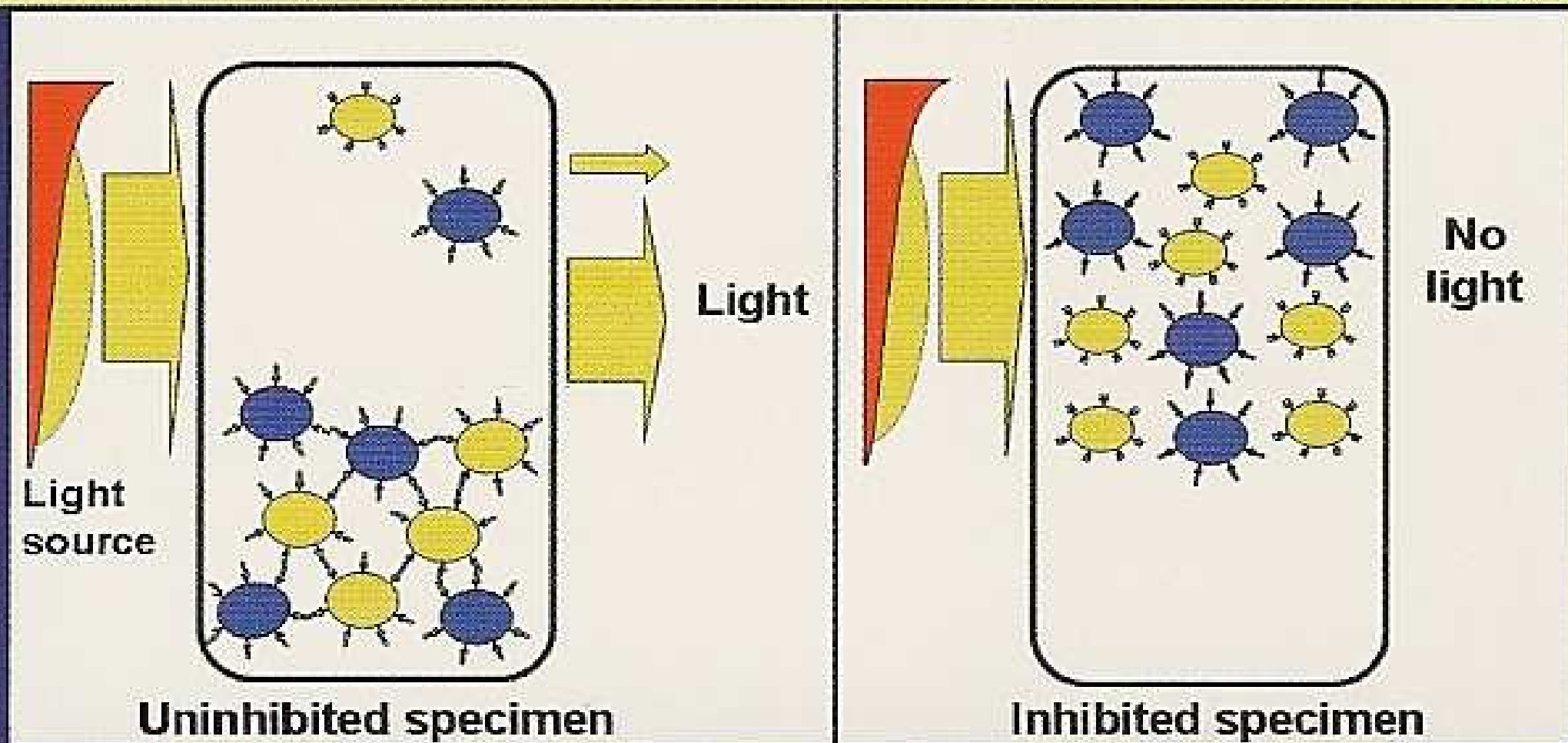


Fibrinogen-coated beads



Agglutinated beads aggregate in clusters

VerifyNow light transmittance with agglutination of beads



P2Y₁₂ assay: ADP is agonist and the rate and extent of change is measured; reported as P2Y₁₂ reaction units

Aspirin assay: AA is agonist and reactivity is reported as aspirin reaction units

GP IIb/IIIa assay: iso-TRAP is agonist and reactivity is reported as platelet aggregation units

Monitorace inhibitorů GP IIb/IIIa

~ *monoklonální protilátky, peptidy a malé molekuly*

- Agregace v plné krvi - impedanční metoda Multiplate®:
 - TRAP test: < 30 U
- VerifyNow Assay®:
 - Platelet Aggregation Units (PAU)
 - abciximab (**ReoPro®**)
 - 0-44 PAU - > 80% inhibice
 - 0-13 PAU - > 95% inhibice
 - eptifibitide (**Integrilin®**)
 - 0-31 PAU - > 80% inhibice
 - 0-10 PAU - > 95% inhibice

Závěr

- Dosud neexistuje doporučení standardně monitorovat antiagregační terapii a dle výsledků testů upravovat terapii
- Doporučeno je pouze v rámci klinických studií

Trombolytika

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



– **monitorace TČ 30-90 s**

- r-tPA (*Actilyse*)
 - vázaný na fibrin aktivuje plazminogen
 - krátkodobá aplikace, která se nemonitoruje (fibrinogen)

Substituční léčba inhibitory koagulace (měříme přímo jejich funkční aktivitu)

Antitrombin III (Antithrombin III)

1 jednotka zvyšuje hladinu o 1 - 1.5 %

– vrožený defekt

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

– získaný defekt s poklesem < 50 %

- sepse
- TEN

Protein C (Ceprotin, Xigris)

– vrožený homozygotní defekt s purpurou fulminans

– případný těžký defekt získaný – meningokoková sepse