

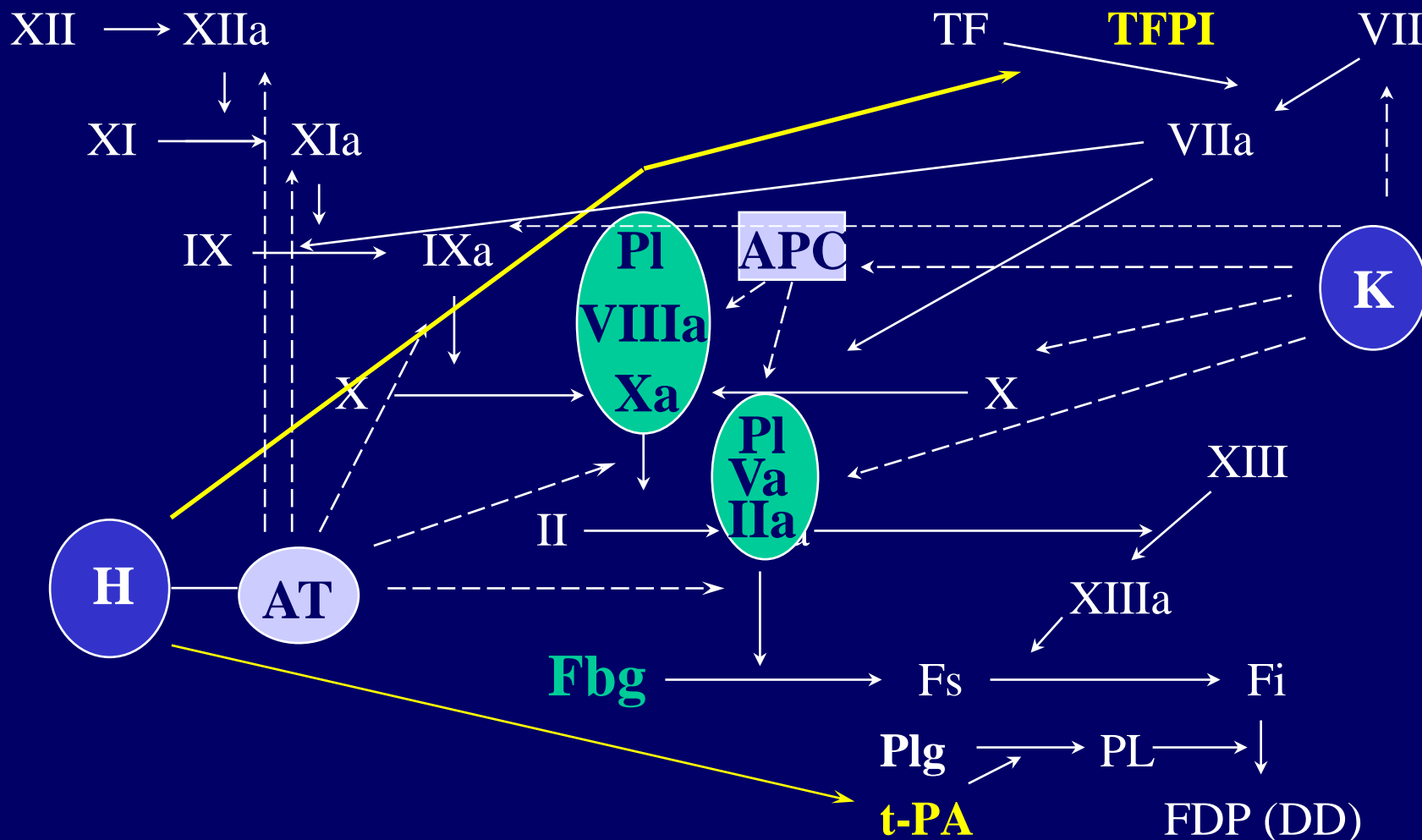
Antitrombotická léčba

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, abixaban*
- 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

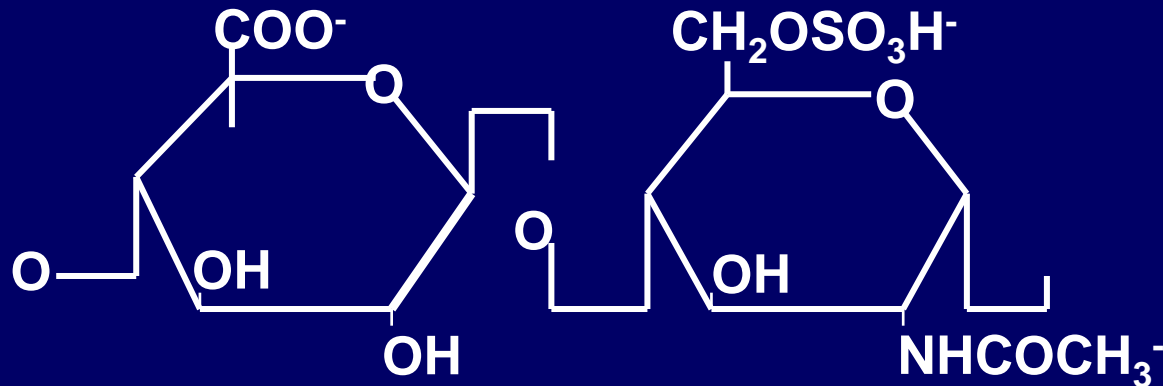


Indikace antikoagulační léčby - heparinu, kumarinů

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

GLYKOZAMINOGLYKAN

HEPARIN



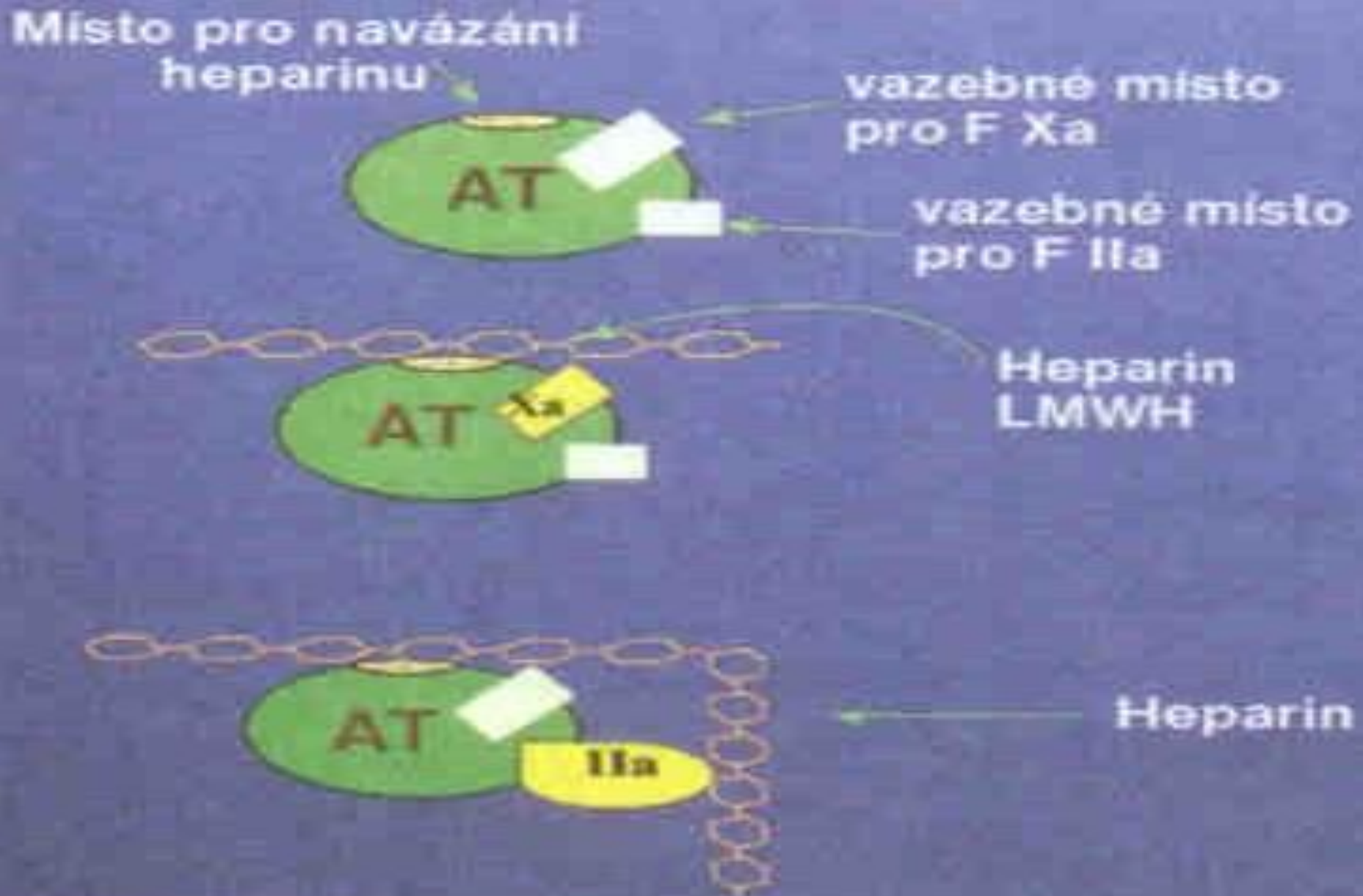
GLUKURONOVÁ KYS.
IDURONOVÁ KYS.

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



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

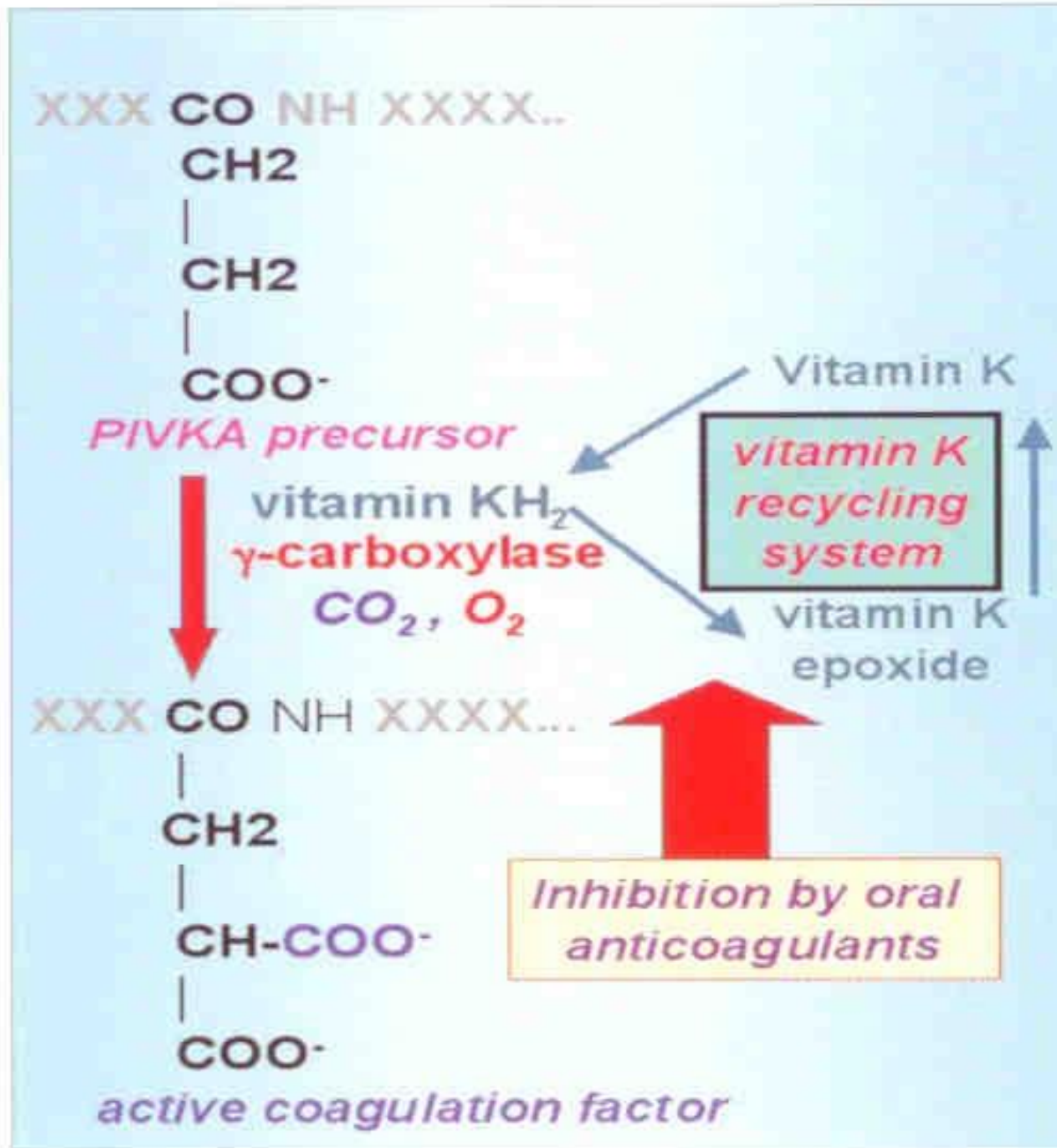
Účinná látka	Název	anti-Xa / anti-IIa
Nadroparin	Fraxiparine	3,0
Dalteparin	Fragmin	2,0
Enoxaparin	Clexane	3,3
Bemiparin	Zibor	8,0
Parnaparin		4,0
Tinzaparin		1,8
Certoparin		4,2

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



Přímé inhibitory trombinu (nepotřebují k účinku AT III)

- **hirudin**
- rekombinantní - lepirudin (*Refludan*)
- syntetické - argatroban – (*Novastan*)
 - dabigatran – p.o. (*Pradaxa*)
- **monitorace:**
 - **aPTT** - orientační
 - **Ecarinový test (ECT):** ecarin štěpí FII na FIIa
nezávisle na Ca a fosfolipidech
 - **Hemoclot:** měří anti-IIa aktivitu

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*), apixabam (*Eliquis*)
- **monitorace: anti-Xa**

Přímé inhibitory IIa a Xa

	PT (INR)	aPTT	fibrinogen	TČ
dabigatran PRADAXA®	↑	↑↑	podle metody	↑↑↑
rivaroxaban XALERTO® Apixaban ELIQUIS®	↑↑	↑	beze změny	beze změny

* relativně dlouhý poločas:

- dabigatran 12-17 hodin
- rivaroxaban 5-11 hodin
- apixaban 8-15 hodin

* eliminace ledvinami:

- 80%
- 1/3
- 1/4

Monitorace NOAC: běžně netřeba

- **Pradaxa**: orientačně aPTT, TT, plazmat. hladina „Pradaxa anti-IIa“:

	2x150 mg denně	220 mg 1x denně	
– Peak:	175 (117-275) µg/l	71 (35-162) µg/l	(percentil 25.-75.)
– Nadir:	91 (61-143) µg/l	22 (13-36) µg/l	(percentil 25.-75.)
- **Xarelto**: orientačně PT, plazmat. hladina na bazi anti-Xa:

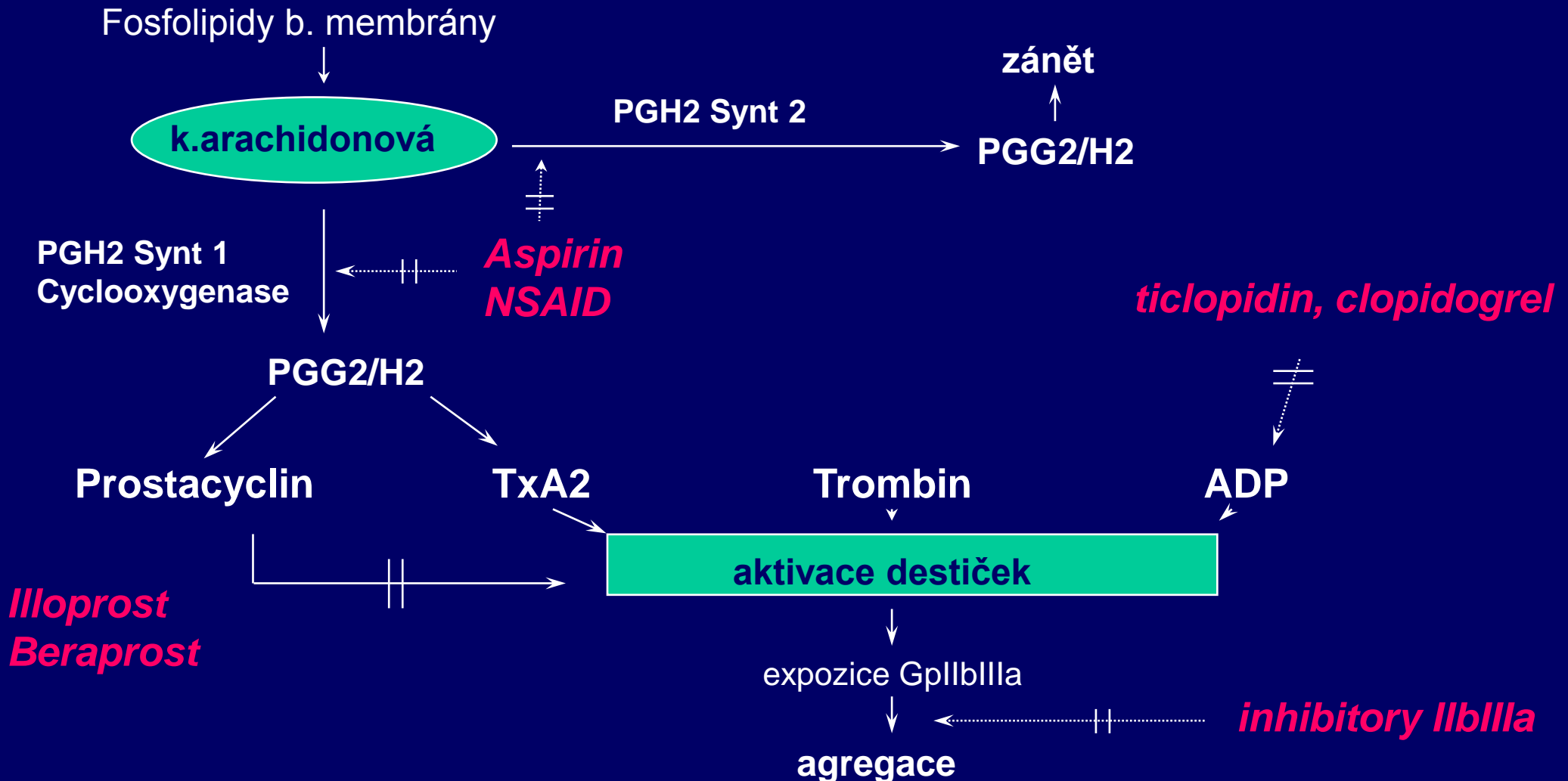
	20 mg 1x denně	10 mg 1x denně	
– Peak:	215 (22-535) µg/l	125 (91-195) µg/l	(percentil 5.-95.)
– Nadir:	32 (6-239) µg/l	9 (1-38) µg/l	(percentil 5.-95.)
- **Eliquis**: orientačně PT, plazmat hladina na bazi anti-Xa:

	2x5 mg denně	2x2,5 mg denně	
– Peak:	128 µg/l (CV 10%)	32 µg/l (CV 37%)	
– Nadir	50 µg/l (CV 20%)	21 µg/l (CV 17%)	

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:
 - Antidotum zatím jen pro dabigatran
 - Koncentrát protrombinového komplexu

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, Stacyl**
 - ~ **100 (200) mg denně**
 - ~ **účinek po celou dobu života trombocytu**
 - ~ **nutno vysadit minim. 5-10 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 megakaryopoézy – 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

~ Také pro-léčivo

~ Menší variabilita efektu

Přímá léčiva, ne pro-léčiva, méně variabilní účinek:

~ Ticagrelor (Brilic): p.o.

~ Cangrelor: i.v.

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

Agregace trombocytů – indukce kolagenem

FN Brno

OKH



Agregace

Date	Time	First name	Last name	Pat.#	Test	Remark	Channel	Agg. Max [%]	Agg. Inclination [%/min]	Agg. LagPhase [s]
05.10.2017	09:49:52			-	Kollagen 2 µg/ml		4	78.49	85.81	44.6

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%*

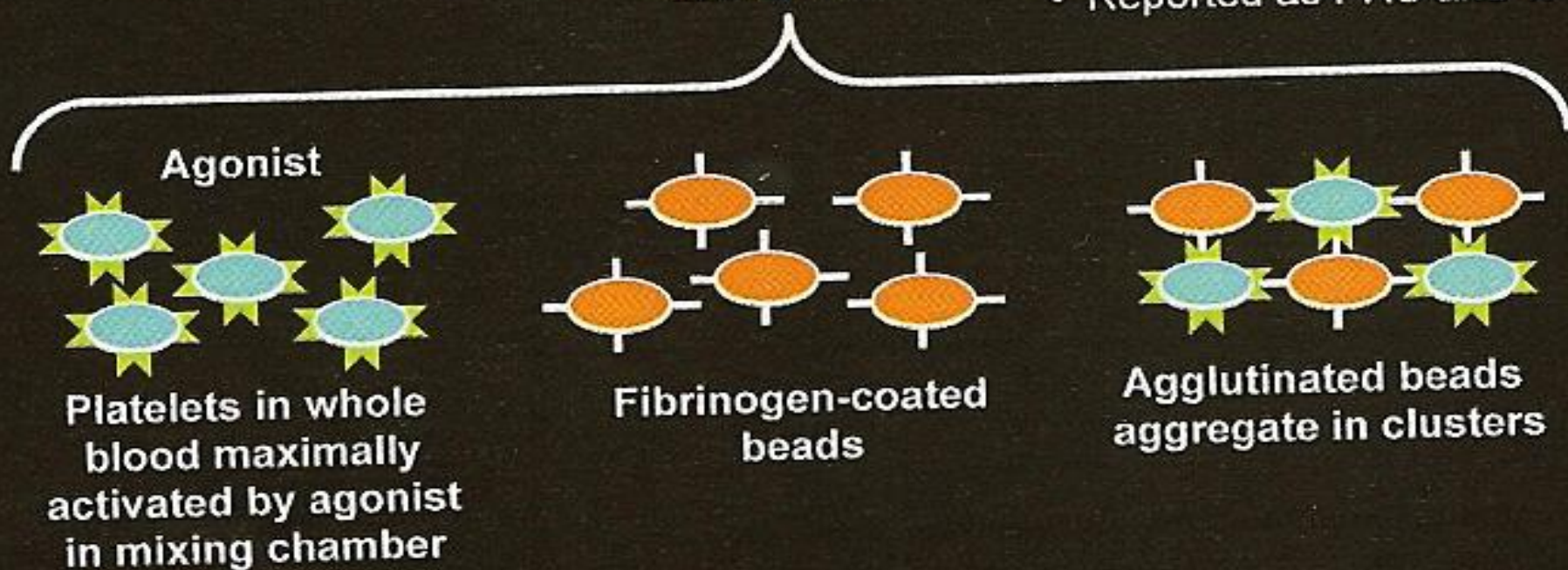
Monitorace antiagregační léčby agregace plné krve Multiplate®

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

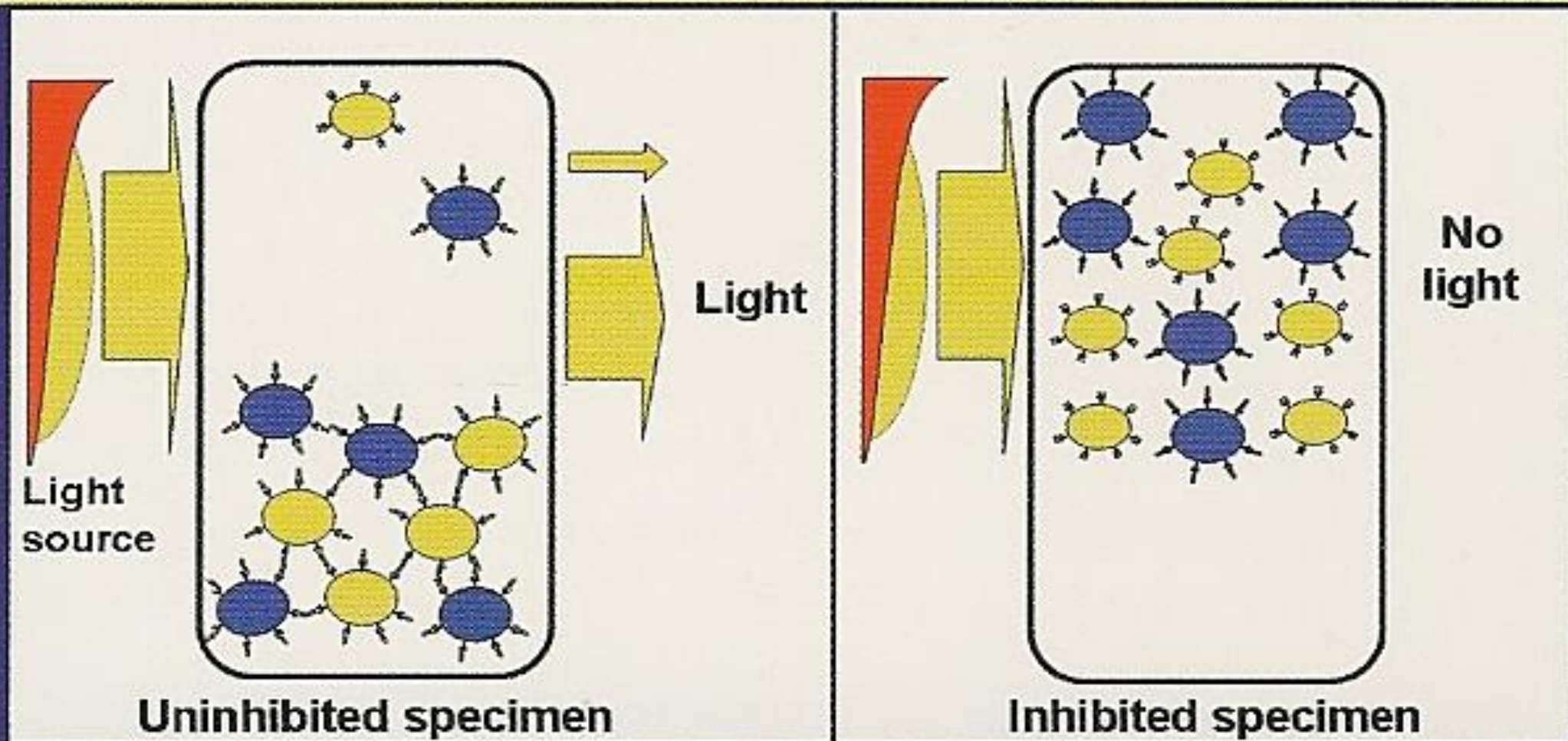
VerifyNow POC Assay Mimics Optical Aggregometry



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



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
 - eptifibatide (**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

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

- vrožený homozygotní defekt s purpurou fulminans
- případný těžký defekt získaný – meningokoková sepse