

Antitrombotická léčba

Cíle antitrombotik

- Zábřana vzniku trombu
- Zábřana narůstání trombu
- Rozpuštění trombu
- Zábřana recidivy trombotické příhody
- Zábřana vzniku sekundárních změn

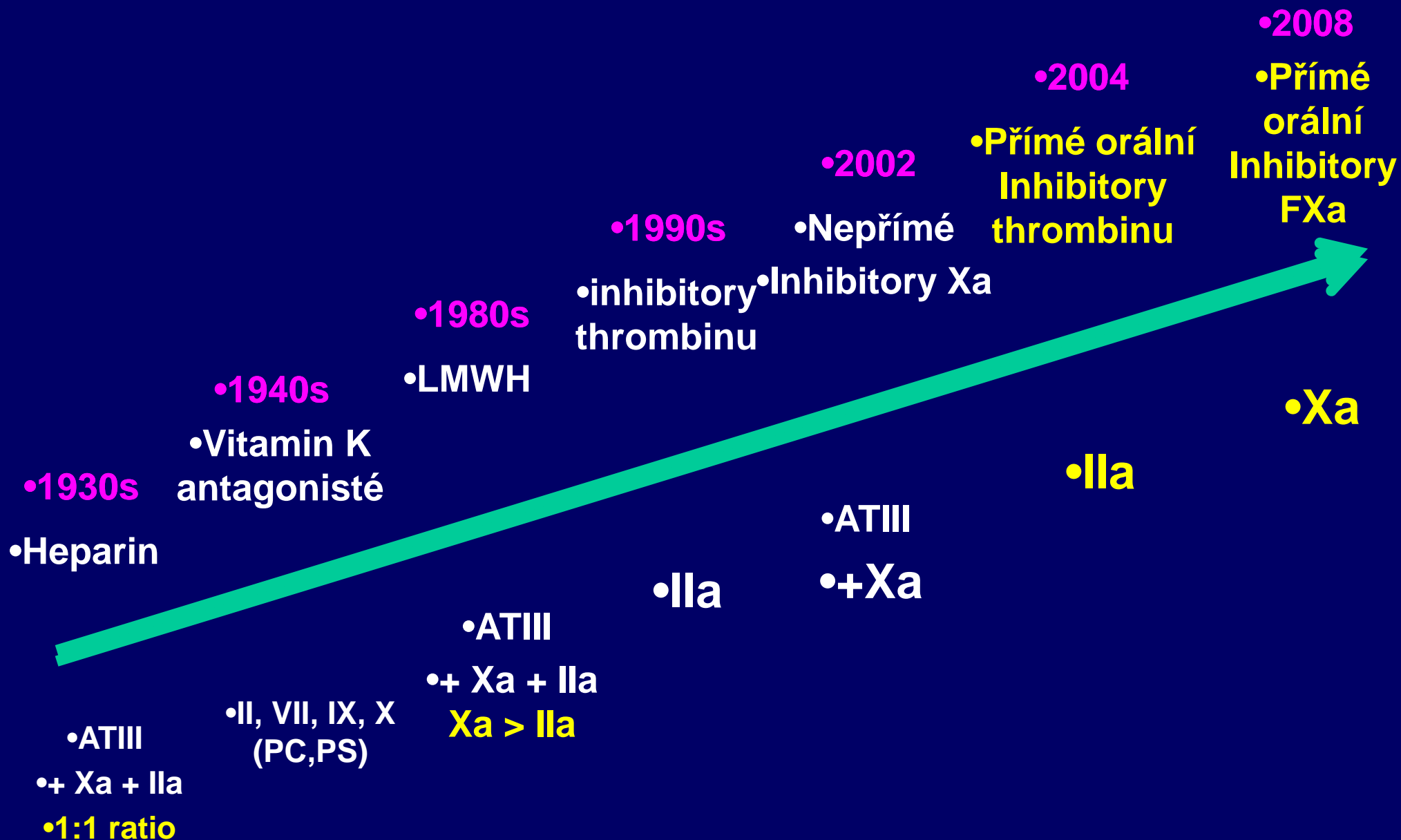
Současné požadavky na antitrombotika

- Jednoduché podávání (per os, bez laboratorní kontroly, bez omezení v jídle a souběžné medikaci)
- Bezpečné podávání (bez krvácení, bez vedlejší účinků)
- Levně

Rozdělení antitrombotické léčby

- antikoagulační (anti-IIa):
 - nepřímé inhibitory trombinu (přes AT III): *heparin, LMWH*
 - kumariny – snižují hladiny na K vit. závislých faktorů: *warfarin*
 - přímé inhibitory trombinu: *hirudin, dabigatran*
- antitrombotická (anti-Xa):
 - nepřímé inhibitory Xa: *LMWH, pentasacharidy*
 - přímé inhibitory Xa: *xabany (rivaro-, api-, edoxaban)*
- antiagregační (antitrombocytární):
 - *ASA*
 - *ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor a další*
 - *inhibitory GP IIb/IIIa*
- trombolytická: *rt-PA*
- substituční: *AT, PC*

Vývoj antitrombotik



Indikace antikoagulační léčby - heparinu, kumarinů

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

Funkce heparinu

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

Terapie heparinem

Terapie trombembolie:

- nitrožilní podání (bolus a následně kont. infuze)
- **nutná monitorace léčby – pomocí aPTT:**
 - cílové prodloužení **aPTT 1,5-2,5x** oproti normálu
 - (anti-IIa: 0,2-0,4 j/ml; anti-Xa: 0,35-0,7 j/ml)
- při léčbě heparinem **↑ TČ**, norma reptilázový čas

Profylaxe trombembolie:

- 2-3x denně podkožní injekce

Monitorace léčby heparinem

Aktivovaný koagulační test

= 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

Terapie LMWH

Terapie tromboembolie:

- 2x denně podkožní injekce
- **standardně netřeba monitorovat**
- monitorace pomocí anti-Xa v těchto případech:
 - renální insuficience
 - hmotnost pod 50 kg nebo nad 100 kg
 - těhotné ženy
 - pacienti s vysokým rizikem krvácení
- **monitorace pomocí anti-Xa:**
 - odběr za **3-4 hod.** od aplikace podkožní injekce
 - terapeutické pásmo **0,5 - 1,0 j/ml**
- pouze hraničně ↑ aPTT při terapeutickém dávkování

Terapie LMWH

Profylaxe trombembolie:

- 1x denně podkožní injekce
- **standardně netřeba monitorovat**
- monitorace možná pomocí **anti-Xa**
 - odběr za **3-4 hod.** od aplikace podkožní injekce
 - profylaktické pásmo **0,2 - 0,4 j/ml**

Pentasacharidy

- **fondaparinux – Arixtra**

- nepřímý inhibitor FXa
- podání formou podkožních injekcí 1x denně
- **standardně netřeba monitorovat**
- monitorace léčby možná pomocí testu **antiXa speciálně kalibrovaného** pro fondaparinux

Přehled kumarinových preparátů

generický název

poločas

etylbiskumacetát (*Pelentan*)

2 hodiny

warfarin (*Warfarin*)

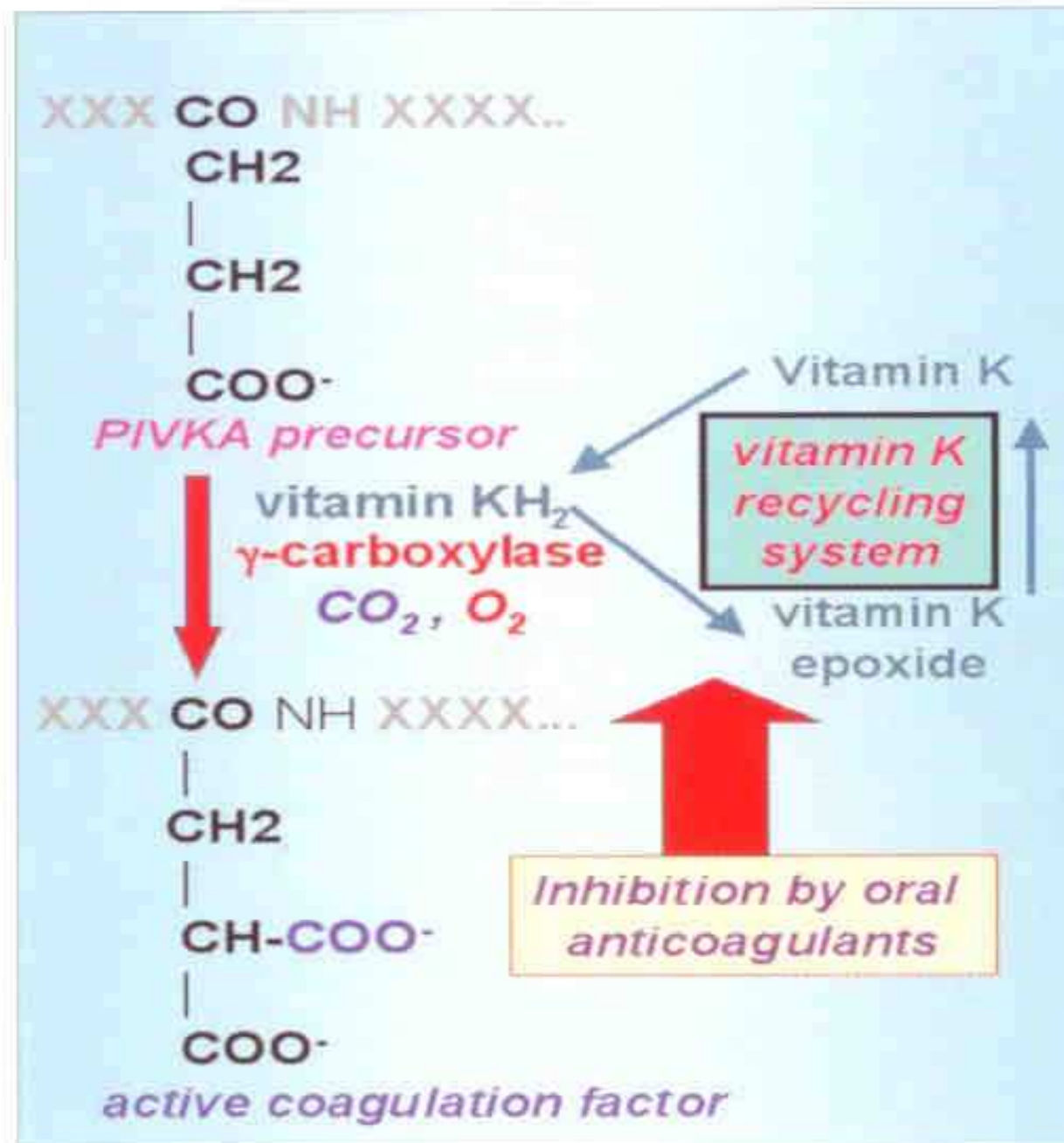
72 hodin

fenprokumon (*Marcoumar*)

160 hodin

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)



Monitorace léčby kumariny

Protrombinový čas (PT):

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

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

Dávkování léčby kumariny

- Warfarin 5 mg denně (první den 7,5 mg)
- od 3. dne včetně dle INR
- překrývat minim. 4-5 dnů s LMWH, ne jen do PT 2-3 INR:
 - druhý den podávání pokles FVII, PC
 - až od třetího dne pokles FII, FIX, FX, PS
 - riziko:
 - **retrombozy**
 - kumarinové nekrozy
- četné lékové interakce!!!
- vliv K vit ze stravy: ne listy a bylinné čaje
- různí metabolizátoři:
 - dávky 1,5 mg denně i nad 15 mg denně

Zvýšená sensitivita k warfarinu

- Mutace propeptidu FIX
- Polymorfismus cytochromu P450
- Mutace VKORC1

Nová (přímá) perorální antikoagulancia (NOAC = DOAC)

- nepotřebují k účinku AT
- perorální podání, fixní dávky
- netřeba rutinní laboratorní monitorace
- nečetné lékové interakce
- není dietní omezení
- krátký poločas

- nevýhody: absence antidota u xabanů, ekonomická náročnost léčby

Nová (přímá) perorální antikoagulancia (NOAC = DOAC)

- **Přímé inhibitory trombinu**
dabigatran (**Pradaxa**)
- **Přímé inhibitory faktoru Xa = xabany**
rivaroxaban (**Xarelto**)
apixaban (**Eliquis**)
edoxaban (**Lixiana**)

Dabigatran (Pradaxa)

- podání ve formě tablet 2x denně, fixní dávky
- monitorace není standardně třeba
- prodloužení **aPTT**, ale neslouží k monitoraci léčby!
- prodloužení PT až při vysokých hladinách
- naopak TT příliš citlivá metoda
- stanovení hladiny:
 - **dilutovaný trombinový čas = dTT (Hemoclot)**
 - Ecarinový test (ECT)

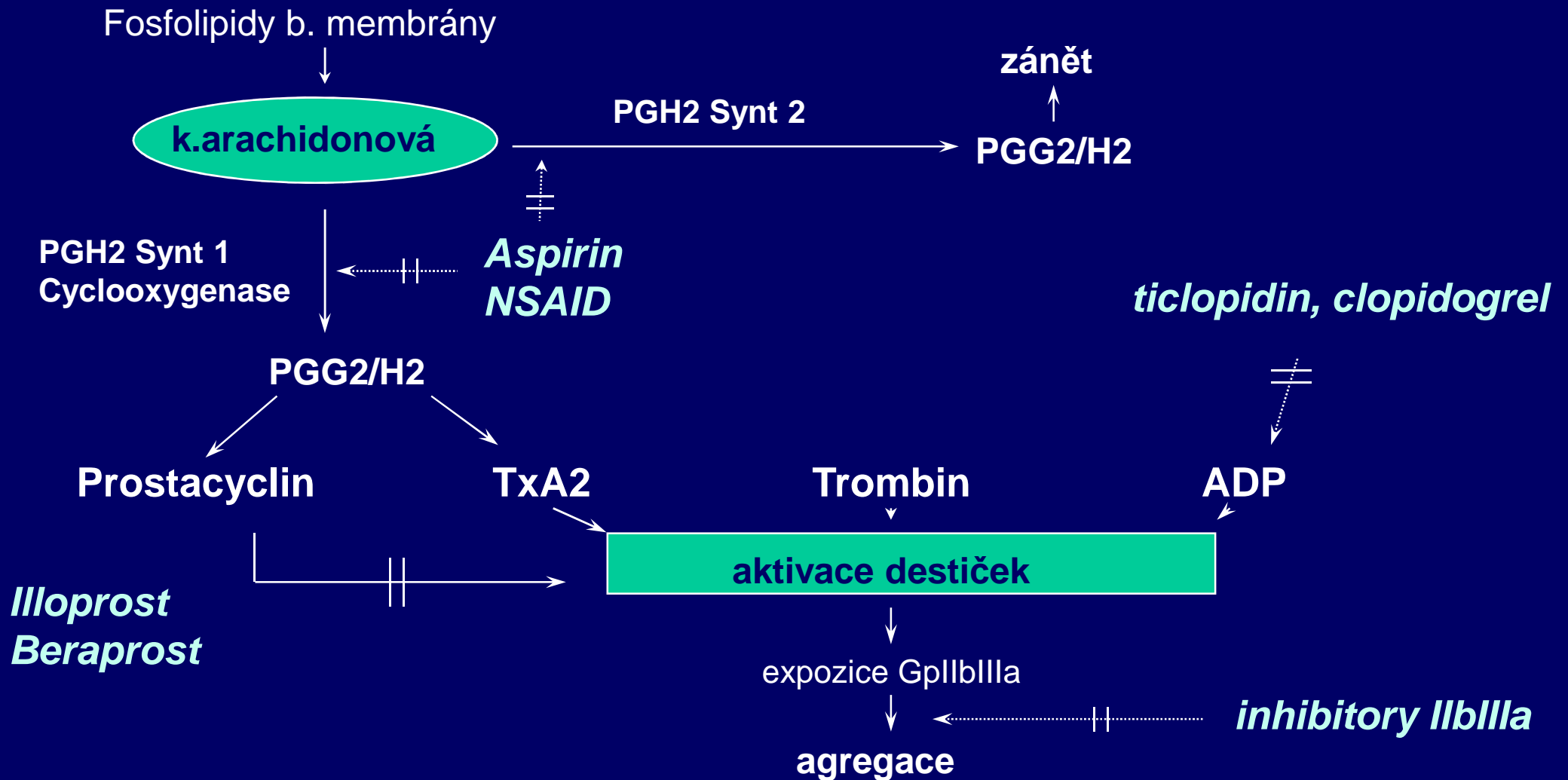
Xabany

- podání ve formě tablet 1-2x denně, fixní dávky
- monitorace není standardně třeba
- prodloužení **PT**, ale neslouží k monitoraci léčby!
 - rozdílná senzitivita dle použité reagentie
- prodloužení aPTT až při vysokých hladinách
- TT není prodloužen
- stanovení hladiny:
 - **antiXa specificky kalibrované** pro jednotlivé preparáty

Antidota antikoagulační léčby

- Heparin, LMWH:
 - Protamin
 - Váže hepariny
 - Nedostatečná neutralizace po s.c. aplikaci LMWH
- Warfarin:
 - K vitamín
 - Koncentrát protrombinového komplexu (PCC)
 - obsahuje FII, VII, IX, X
 - Mražená plazma
- NOAC:
 - idarucizumab (Praxbind)
 - specifické antidotum pro dabigatran
 - pro xabany zatím antidotum ve stadiu klinických studií
 - v případě potřeby se použije PCC nebo rVIIA

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

~ účinek po celou dobu života trombocytu

~ nutno vysadit minim. 5-10 dnů před operacemi

~ ostatní antirevmatika (NSAID):

- indobufen (Ibustrin)

- reverzibilní účinek 12-24 hod

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
- **Ticlopidin (ApoTic)**
- **Clopidogrel (Plavix, Trombex)**
- **Prasugrel (Efient)**
- **Přímá léčiva, ne proléčiva, méně variabilní účinek:**
 - Ticagrelor (Brilique)
 - Cangrelor
 - Elinogrel

Monitorace antiagregační léčby - ASA

Laboratorně – definice (?) účinnosti-rezistence:

- Agregace indukovaná ADP 10 $\mu\text{mol/l}$ 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

Monitorace antiagregační léčby clopidogrel

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

- *pokles o 10-30% v absolutní hodnotě oproti výsledku 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%*

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 (2h), nemonitoruje se (fibrinogen)

Trombolýza

- Léčba vybraných případů
- Systémové podání, selektivní a supraselektivní (CDT)
- Nevýhoda – výskyt intrakraniálního krvácení v 1 – 2 %

Substituční léčba inhibitory koagulace (měříme přímo jejich funkční aktivitu)

Antitrombin

1 jednotka/kg 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

Používaná antitrombotika – farmakokinetika a farmakodynamika, laboratorní diagnostika

léčivo	maximální účinek	normalizace hemostázy	laboratorně
UFH (iv/s.c)	minuty/40-50min	4-6 hodin	aPTT nebo nic
LMWH	3-5 hodin	12-24 hodin	aPTT/antiXa
warfarin	4-6 dnů	4-6 dnů	INR
dabigatran	2 hodiny	1-4 dny dle CL	aPTT, TČ, Hemoclot
rivaroxaban	2 hodiny	24 hodin	PT, anti-Xa rivaroxaban
apixaban	2 hodiny		PT, anti-Xa apixaban
ASA	minuty - hodiny	5-8 dní	agregace, PFA
tienopyridiny	hodiny	5-14 dní	agregace, PFA
inhibitory GPIIb/IIIa	minuty	8-48 hodin	agregace, PFA
fibrinolytika	minuty	24-36 hodin	fibrinogen, PT, aPTT