

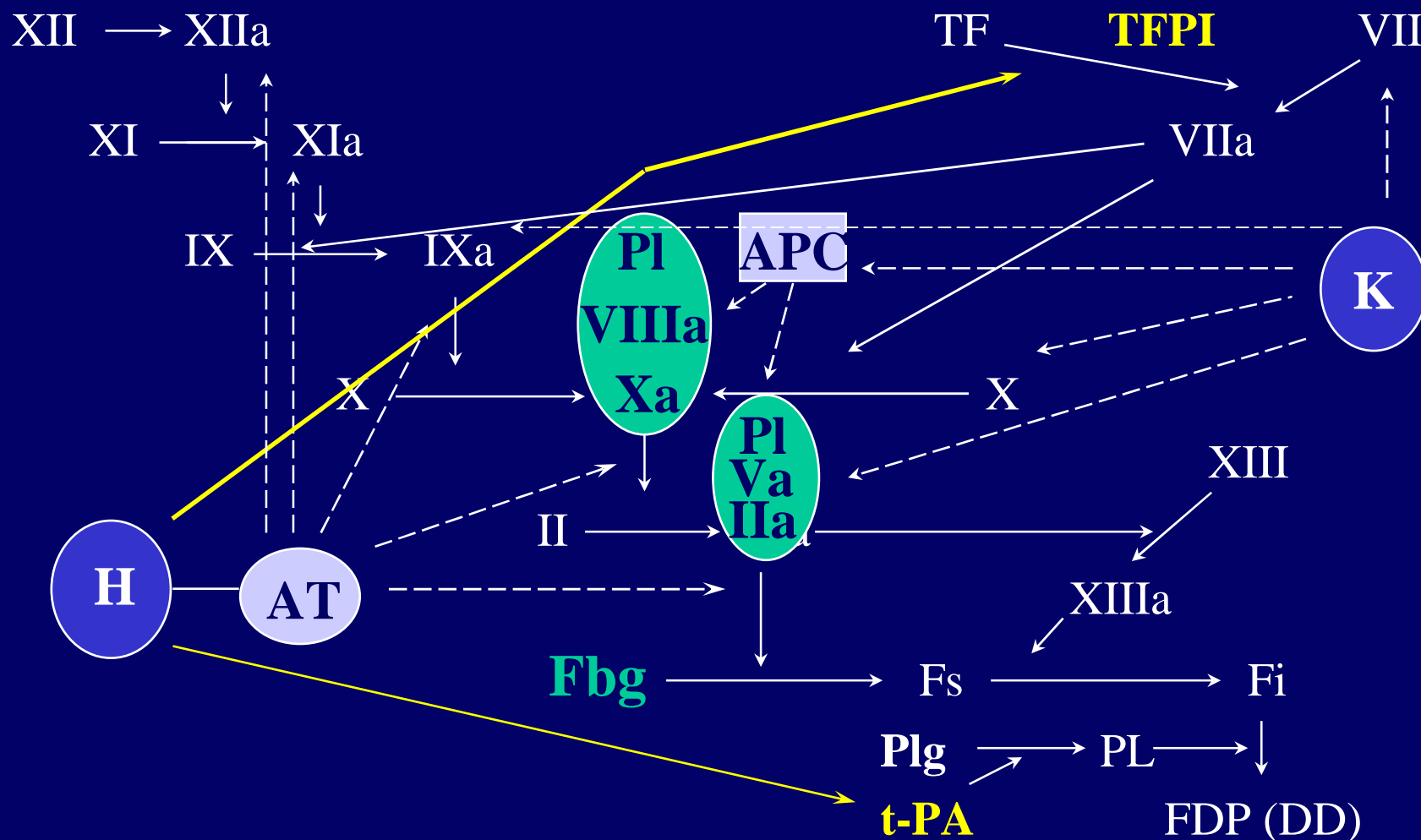
Antitrombotická léčba

P. Smejkal

Rozdělení antitrombotické léčby

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

Schéma plazmatické koagulace a některé z možností jejího ovlivnění antitrombotickou léčbou

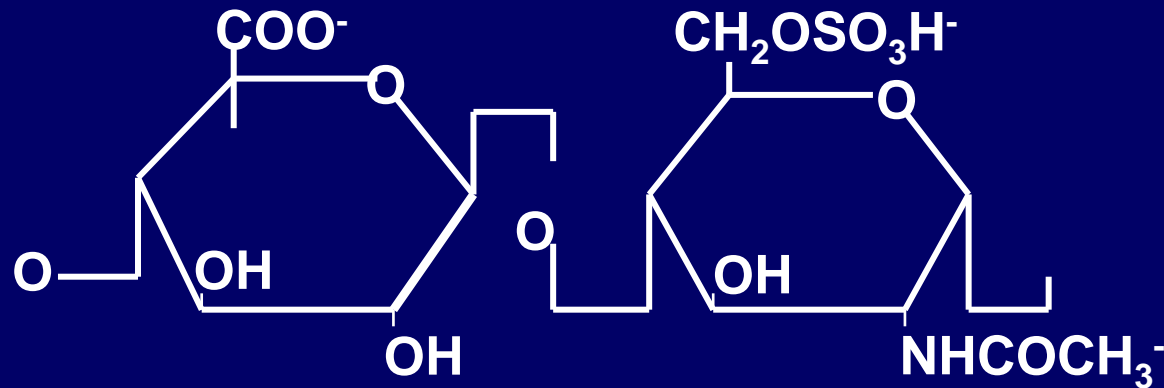


Indikace antikoagulační léčby - heparinu, kumarinů

- žilní trombóza a embólie
- fibrilace síní
- chlopňové srdeční náhrady
- umělé povrchy
- antifosfolipidový syndrom
- DIC
- MAHA

GLYKOZAMINOGLYKAN

HEPARIN



GLUKURONOVÁ KYS.
IDURONOVÁ KYS.

GLYKOZAMIN
N- ACETYL-6-O-SULFÁT

Rozdíl mechanismu reakce AT III s UFH a LMWH

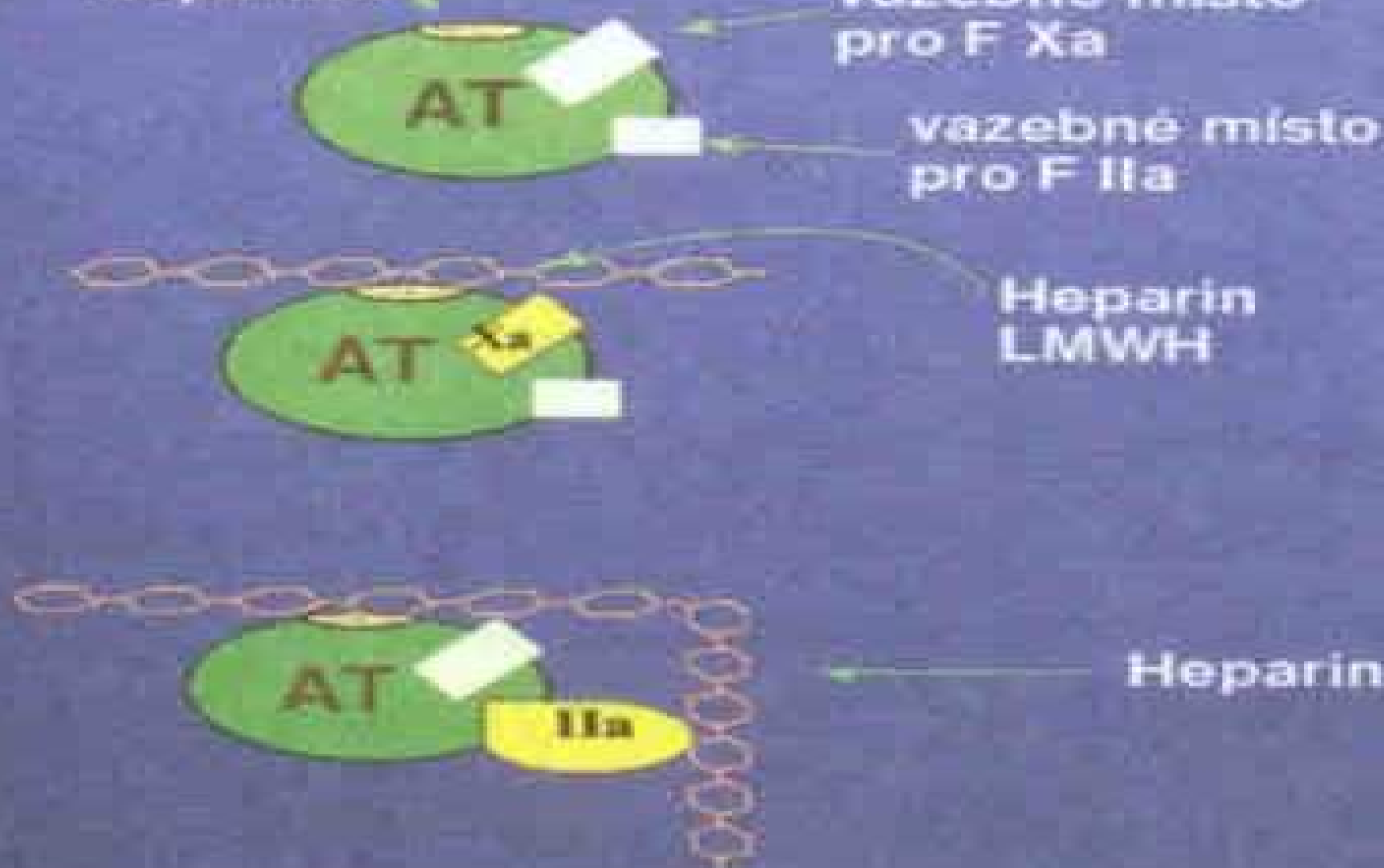
Místo pro navázání heparinu

vazebné místo pro F Xa

vazebné místo pro F IIa

Heparin LMWH

Heparin



Nízkomolekulární hepariny

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

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 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

Přímé inhibitory trombinu (nepotřebují k účinku AT III)

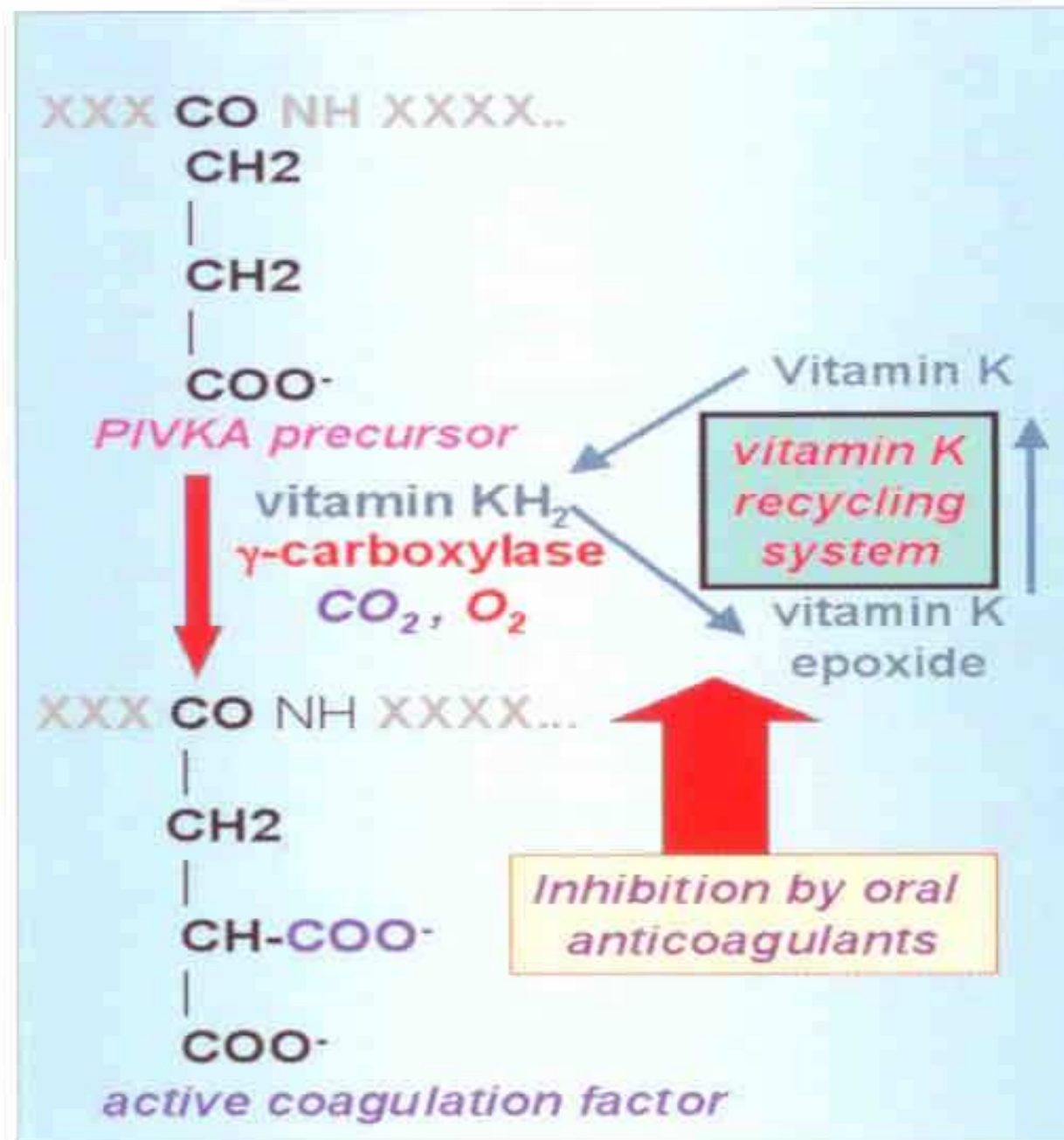
- hirudin
- rekombinantní - lepirudin (*Refludan*)
desirudin (*Revasc*)
- syntetický argatroban – *Novastan*
- **monitorace:**
 - aPTT
 - **Ecarinový test:** ecarin štěpí FII na FIIa nezávisle na Ca a fosfolipidech

Inhibitory Xa

- **nepřímé**
 - působí prostřednictvím AT III
 - syntetické pentasacharidy
 - fondaparinux (**Arixtra**)
- **přímé**
 - nepotřebují k účinku AT III
 - přirozené (**Yagin**), heparany (**Orgaran**), soludexid
 - rekombinantní (**Antistatin**, TFPI)
- **monitorace: anti-Xa**

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):

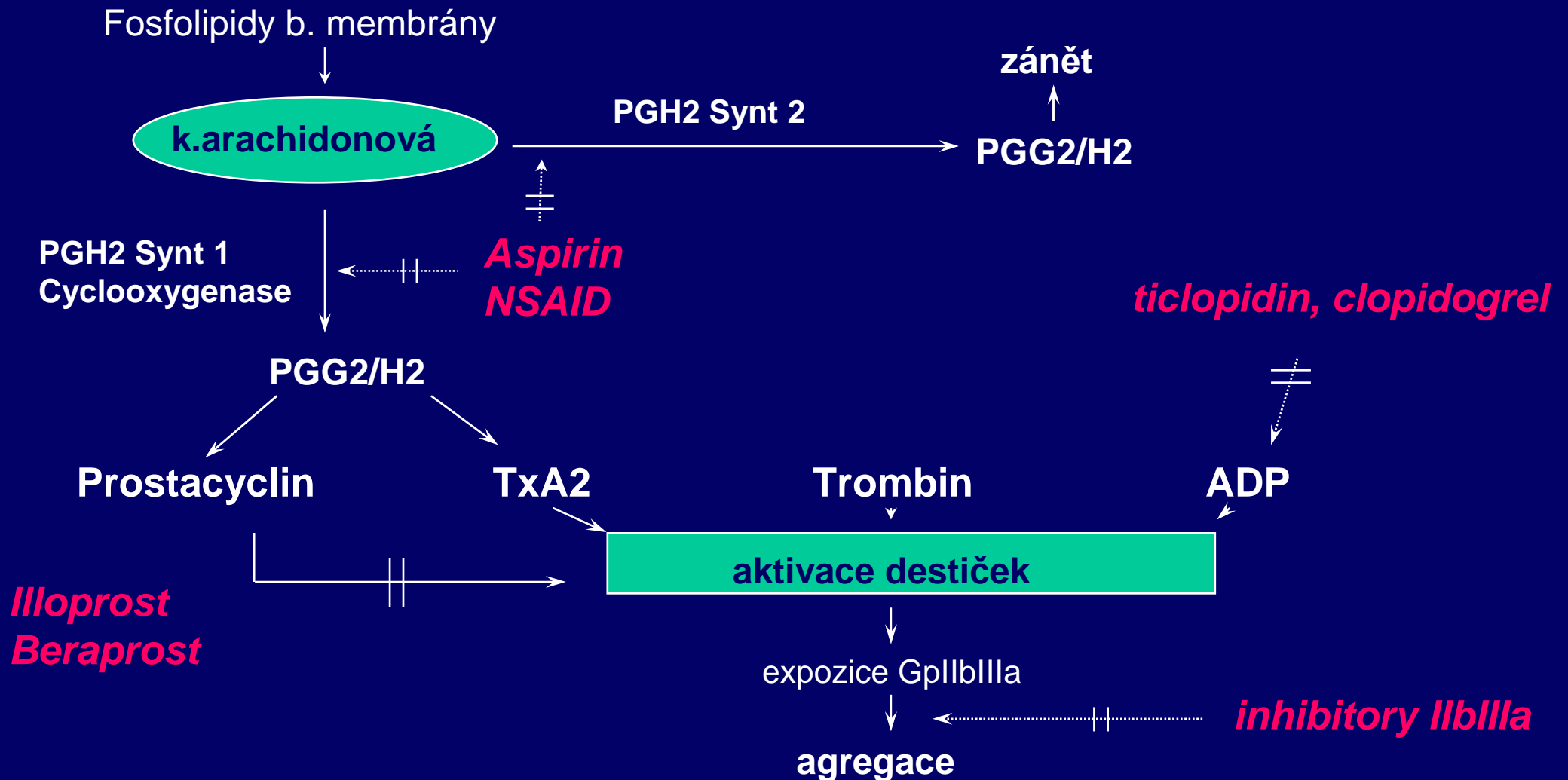
- *terapeutické rozmezí:*
 - 2,0 – 3,0 INR (international normalized ratio)
- *normální hodnota:*
 - 0,8 – 1,2 INR

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

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

~ inhibice COX1:

~ acetylosalicylová kyselina (ASA):

~ Anopyrin, Godasal, Acylpyrin, Aspirin

~ 100 (200) mg denně

~ účinek po celou dobu života trombocytu

~ nutno vysadit minim. 3-4 dny před operacemi

~ ostatní antirevmatika (NSAID):

- indobufen (*Ibustrin*)

- 2x200 mg

- reverzibilní účinek 12-24 hod

- neprokázán příznivý klinický efekt

Antiagregancia

~ inhibice agregace indukované ADP:

~ clopidogrel (Plavix)

~ 75 mg denně

~ ticlopidin (ApoTic)

~ 2x250 mg denně

~ inhibitory GPIIb/IIIa:

~ *monoklonální protilátky*

• abciximab (Reopro)

» *peptidy a malé molekuly*

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
- pokles metabolitů **11-dehydro-tromboxanu- β 2** 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

Trombolytika

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



– **monitorace TČ 30-90 s**

- r-tPA (*Actilyse*)
 - 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