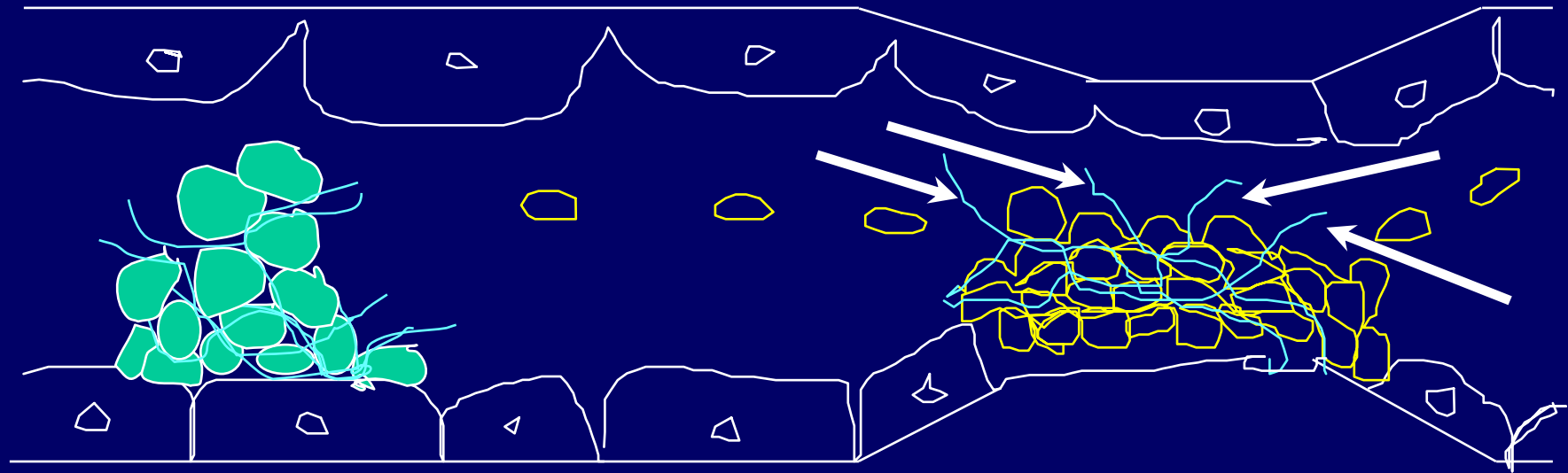


Antitrombotická léčba

M. Penka



Fyziologie hemostázy



Rizikové faktory trombózy

Nespecifické rizik. ff.

- narůstající stáří
- dlouhodobá imobilizace
- předchozí TEN
- nadváha
- varikozita
- srdeční insuf., IM
- mozková příhoda
- fraktury pánve a DK
- infekce tlustého střeva
- nefrotický syndrom
- estrogeny

Trombofilní dispozice

- defekt antitrombinu
- defekt proteinu S
- defekt syst. proteinu C a APCR, ev. f. II 20210A
- FVL
- APS
- hyperhomocysteinemie
- dysfibrinogenemie
- defekt plazminogenu
- hyperviskozita

Klinické podmínky vzniku trombózy

tepenné:

- ateroskleróza
- kouření cigaret
- hypertenze
- diabetes mellitus
- zvýšení LDL chol.
- hypertriglyceridémie
- pozitivní rodinná anam.
- vada levého srdce
- orál. kontraceptiva
- estrogeny
- lipoprotein (a)
- polyglobulie, hypervisk. sy

žilní:

- všeobecná chirurgie
- ortopedické zákroky, arthroscopie
- trauma, malignity, sepse
- immobilizace
- kongestivní srdeční vady
- nefrotický sy
- obezita
- varikozita
- postflebitický sy
- orální kontraceptiva, estrogeny

Varovné signály dispozice k trombóze

- **trombóza neobvyklé lokalizace**
- **trombóza bez předcházející příčiny**
- **trombóza v mladistvém věku**
- **trombóza v rodinné anamnéze**
- **recidivující trombóza**
- **trombóza při zavedené antikoagulační léčbě s nastavením terapeutického rozmezí**

Rozdělení antitrombotické léčby

- antikoagulační (anti-IIa) – *heparin, kumariny, hirudin, dabigatran*
- antitrombotická (anti-Xa) – *LD AK, LMWH, heparany, pentasacharidy, rivaroxaban*
- antiagregační (antitrombocytární) – *ASA*
- trombolytická – *(streptokináza), altepláza*
- substituční – *AT, PC ; plazma*
- kombinovaná – viz výše

Antiagregancia

- **inhibitory adheze** protilátky proti GPIb, vWF
- **inhibitory agregace**
 - ~ inh. COX ASA
 - ~ inh. TXA2 synt. dazoxiben
 - ~ inh. TXA2 synt.+ rec. ridogrel
 - ~ inh. ADP agregace clopidogrel, ticlopidin
 - ~ inh. trombin. agregace antitrombinové látky
 - ~ inhibitory serotoninu ketanserin
 - ~ inhibitory GPIIb/IIIa viz dále

Inhibitory GPIIb/IIIa receptorů

» *monoklonální protilátky*

- abciximab (Reopro)
parenterální
- YM337 (II)
parenterální

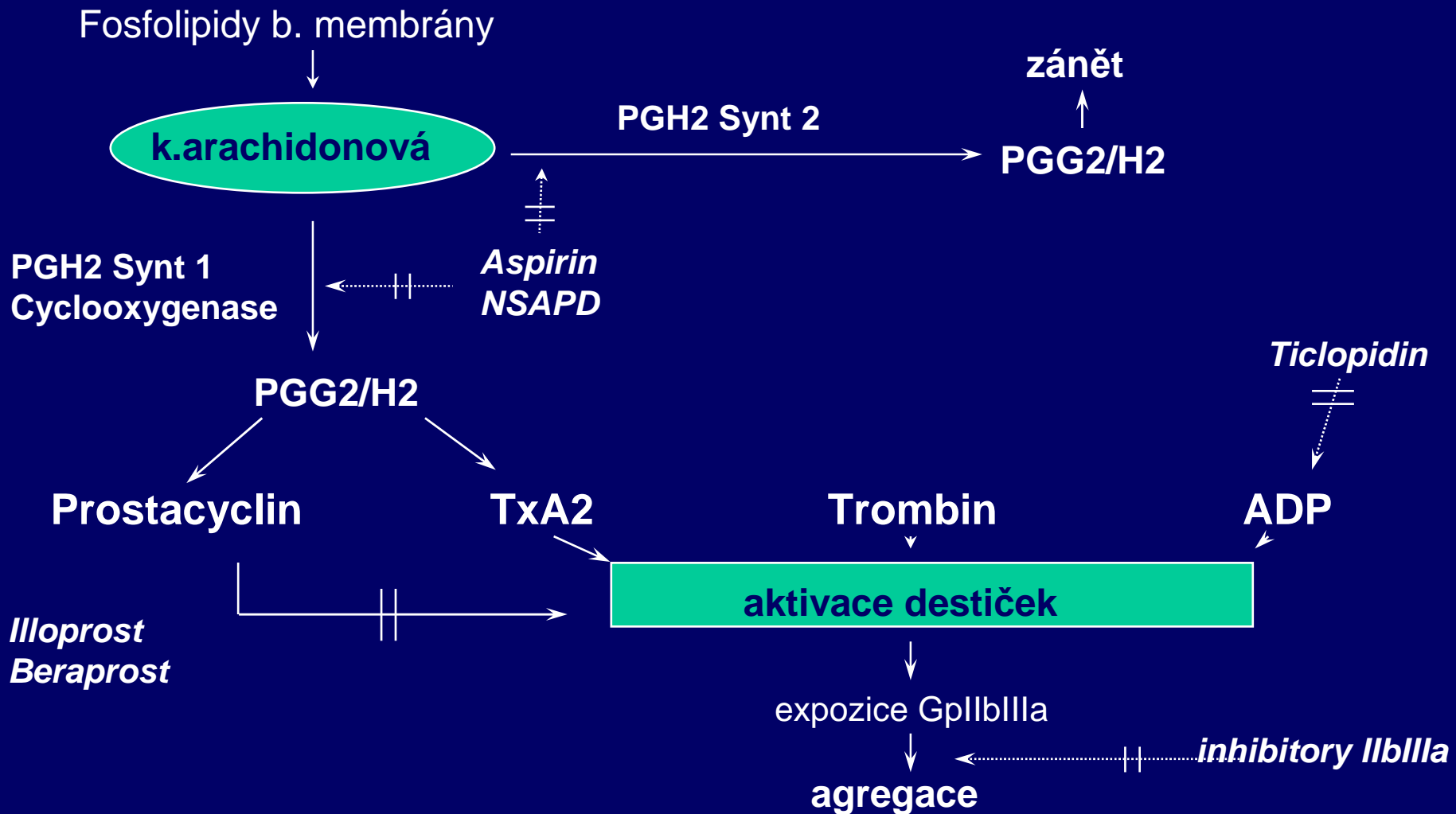
» *peptidy*

- eptifibatid (Integrilin) parenterální

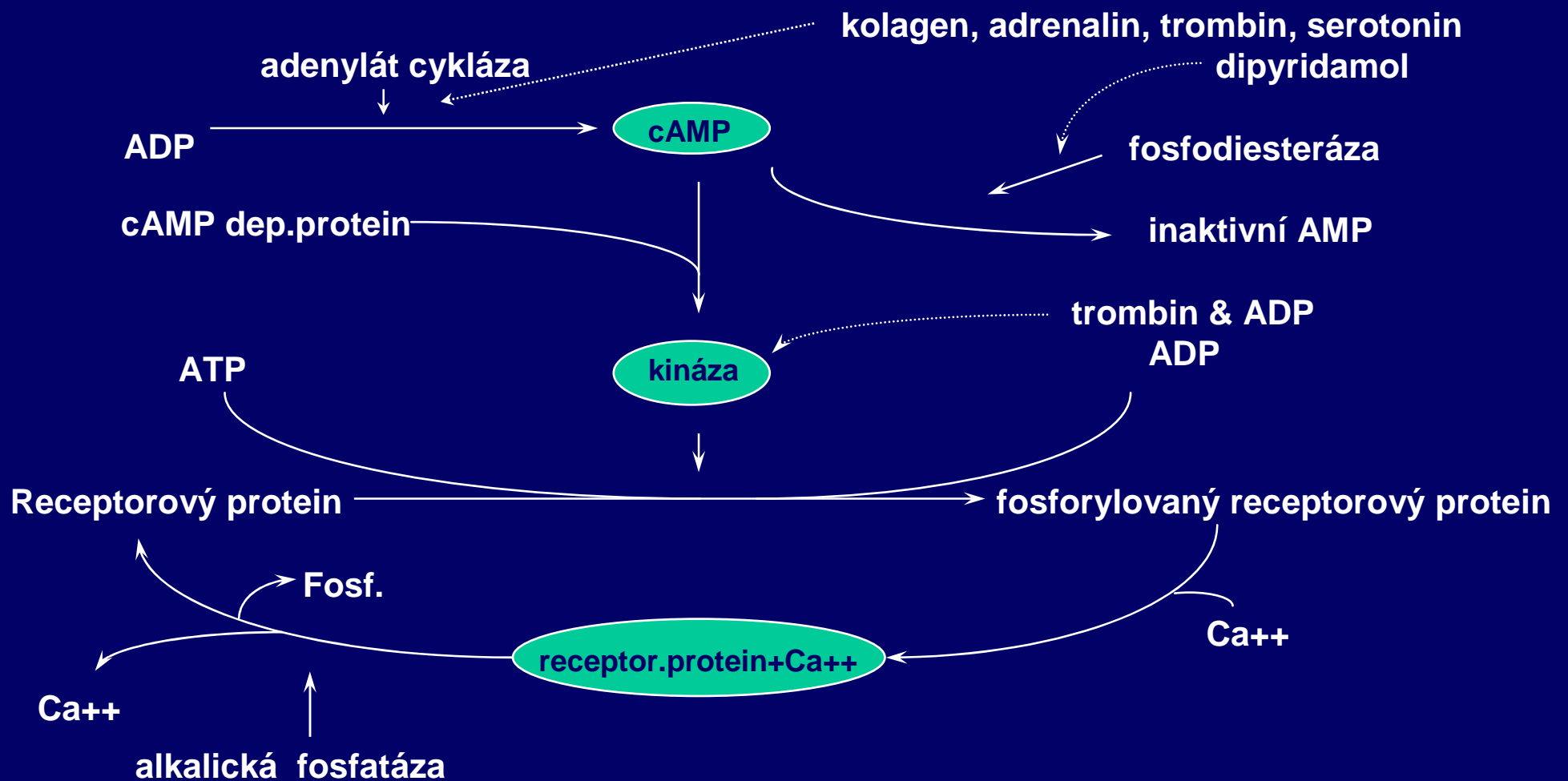
» *malé molekuly*

- tirofiban (Aggrastat) parenterální
- lamifiban (III) parenterální
- fradafiban (II) parenterální
- xemilofiban, ordofiban, sibrafiban (Xubix) (III) perorální
- roxifiban, lotrafiban, lefradifiban, SR121787 (II) perorální

Cesty aktivace destiček



Biochemické reakce cAMP



Indikace antiagregancií (ASA)

- tepenná trombóza
 - koronární choroby
 - cévní onemocnění mozku
 - ischemická choroba dolních končetin
 - (mikroangiopatie)
- Crohnova choroba
- kolorektální karcinom
- Alzheimerova choroba, presenilní demence

Studie antiagregační léčby

- CAPRIE 1992
- PARAGON 1996
- CAPTURE 1997
- PURSUIT 1998
- PRISM 1998
- PARADIGM

clopidogrel

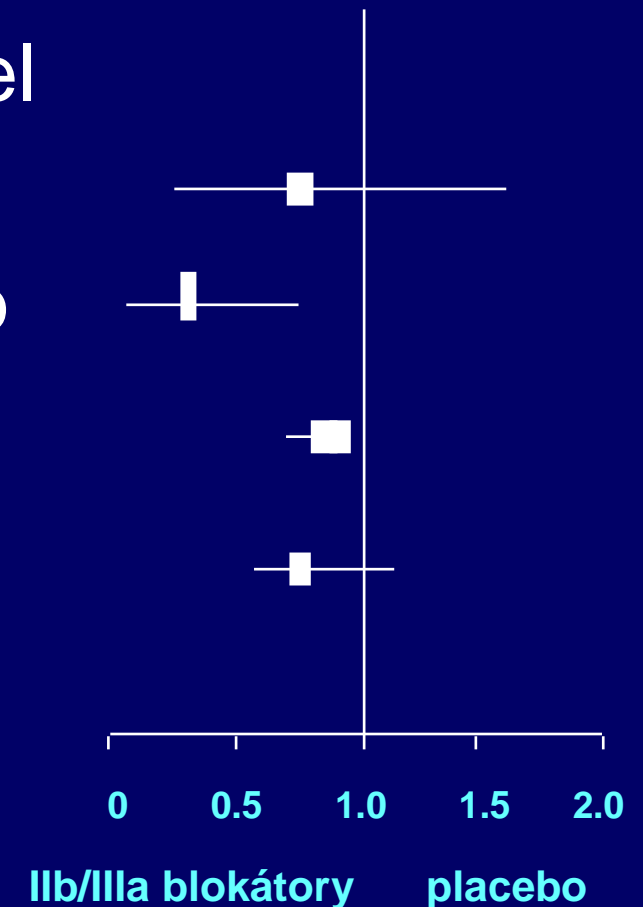
lamifiban

abciximab

eptifibatid

tirofiban

lamifiban



Dávkování antiagregancií

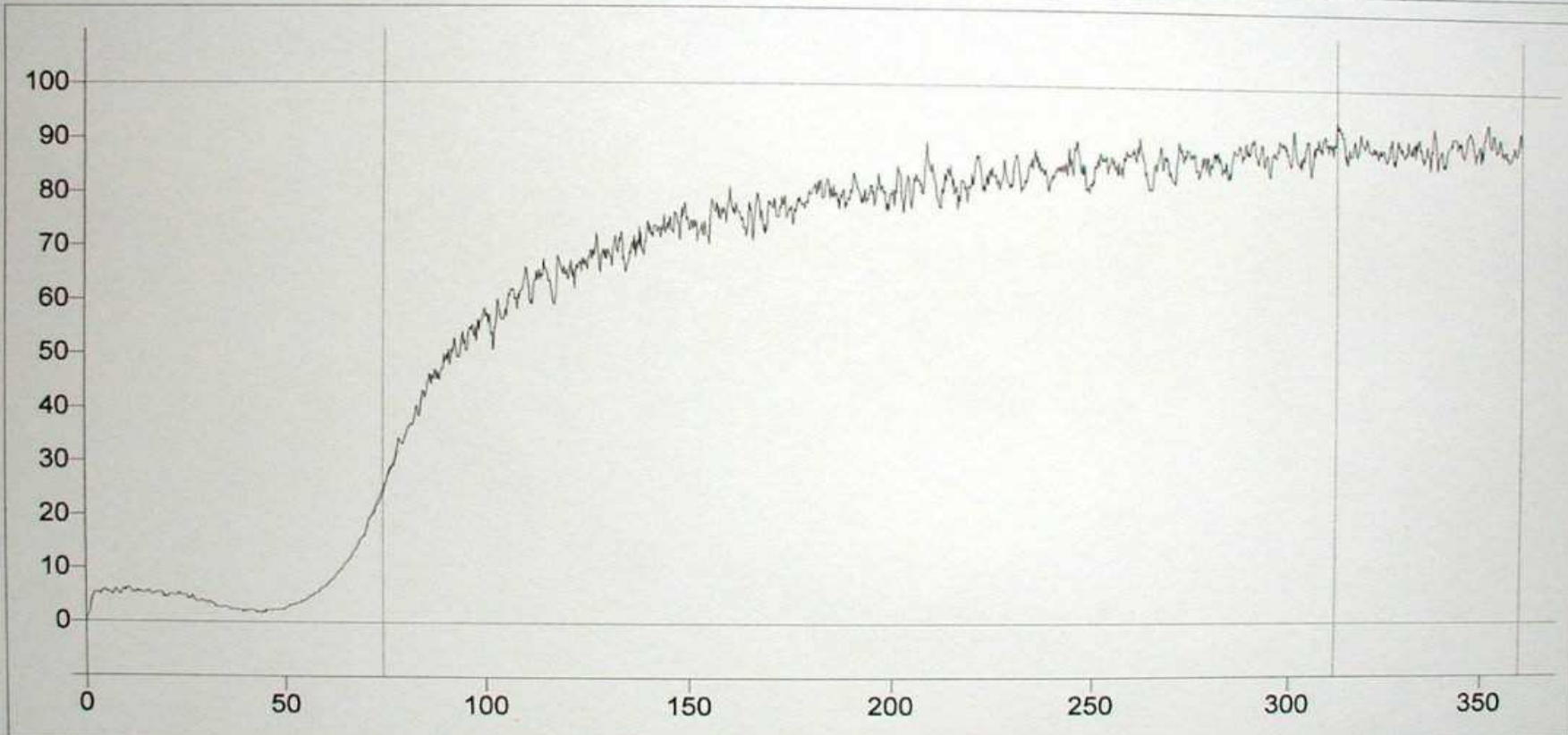
- ASA 60 - 1250 mg/den (2 dny)
- indobufen 1 - 2 x 200 mg/den
- clopidogrel 1 x 75 mg/den
- ticlopidin 1 - 2 x 250 - 500 mg/den
- abciximab 0.25 mg/kg → 10 ug/min. i.v.
po 12 hod./den

Možnost sledování účinku antiagregancí

- **Doba krvácení**, templátová metoda
- **Agregace** dle Borna s indukcí kolagenem, ADP, trombinem, kyselinou arachidonovou či kationický propylgalát
- **PFA – 100** (epi/kol, epi/ADP)

Agregační odpověď na kationický propylgalát

OKH FN Bohunice



* ✓	Date	Time	Inductor	Sample ID	Aggregation	Slope	Desaggregation	Remark
	7/19/01	8:25:27 AM	Propylgalat	Krivankova 51	89.8 %	105.8 %/min		Tg 50= 92,1s

Úprava antiagregační léčby před chirurgickým výkonem

- Vysazení antiagregancia –
 - ASA: 7 – 10 dní před výkonem
 - Thienopyridiny: cca 3 dny před výkonem
 - Indobufen: cca 1 – 2 dny před výkonem
- Laboratorní kontrola
 - doba krvácení, PFA-100 (col/epi, col/ADP)
 - jen semikvantitativní posouzení účinku

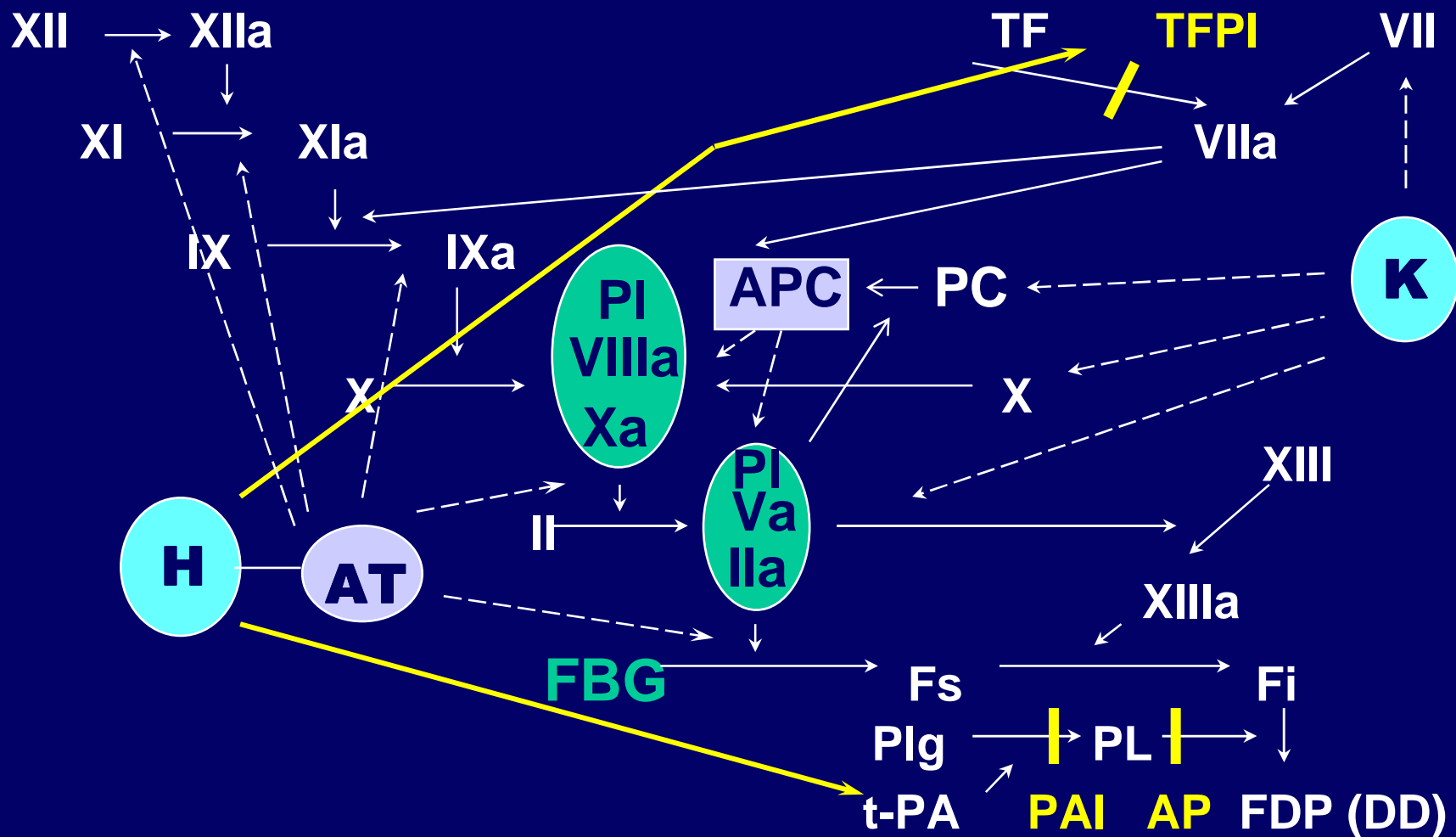
Úprava antiagregační léčby před chirurgickým výkonem

- náhrada antiagregační terapie heparinem (UFH, LMWH)

dle potřeby

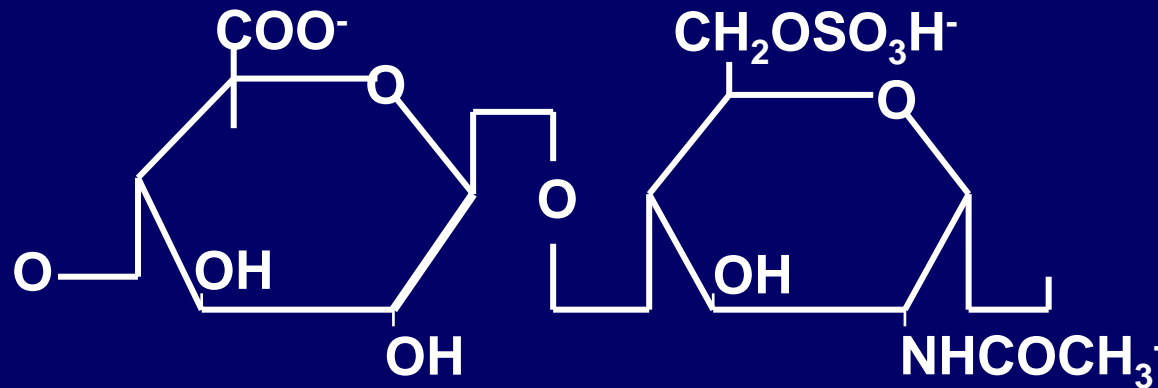
- korekce poruchy primární hemostázy (nespecificky – hemostyptika koncentrátem trombocytů)

Schéma plazmatické koagulace a fibrinolýzy



GLYKOZAMINOGLYKAN

HEPARIN



GLUKURONOVÁ KYS.
IDURONOVÁ KYS.

GLYKOZAMIN
N- ACETYL-6-O-SULFÁT

Historie heparinu

- **McLean 1916** - objevení antikoagulačního PL
- **Howell 1922** - označení působku názvem heparin
- **Crafoord 1939** - klinické použití heparinu
- **Andersson 1976** - experimentální práce s LMWH
- **Johnson 1976** - klinické využití LMWH
- **1980** - simultánní vývoj a produkce LMWH

Heparin se váže na:

- růstové faktory
- adhezivní extracelulární proteiny
- enzymy a inhibitory koagulace
- nukleární proteiny
- virové proteiny
- proteiny lipidového metabolismu
- některé další enzymy

ÚČINEK HEPARINU

Antikoagulační

Antitrombotický

Fibrinolýzu stimulující

TFPI uvolnění stimulující

vWF neutralizující

Pro- i antiagregační

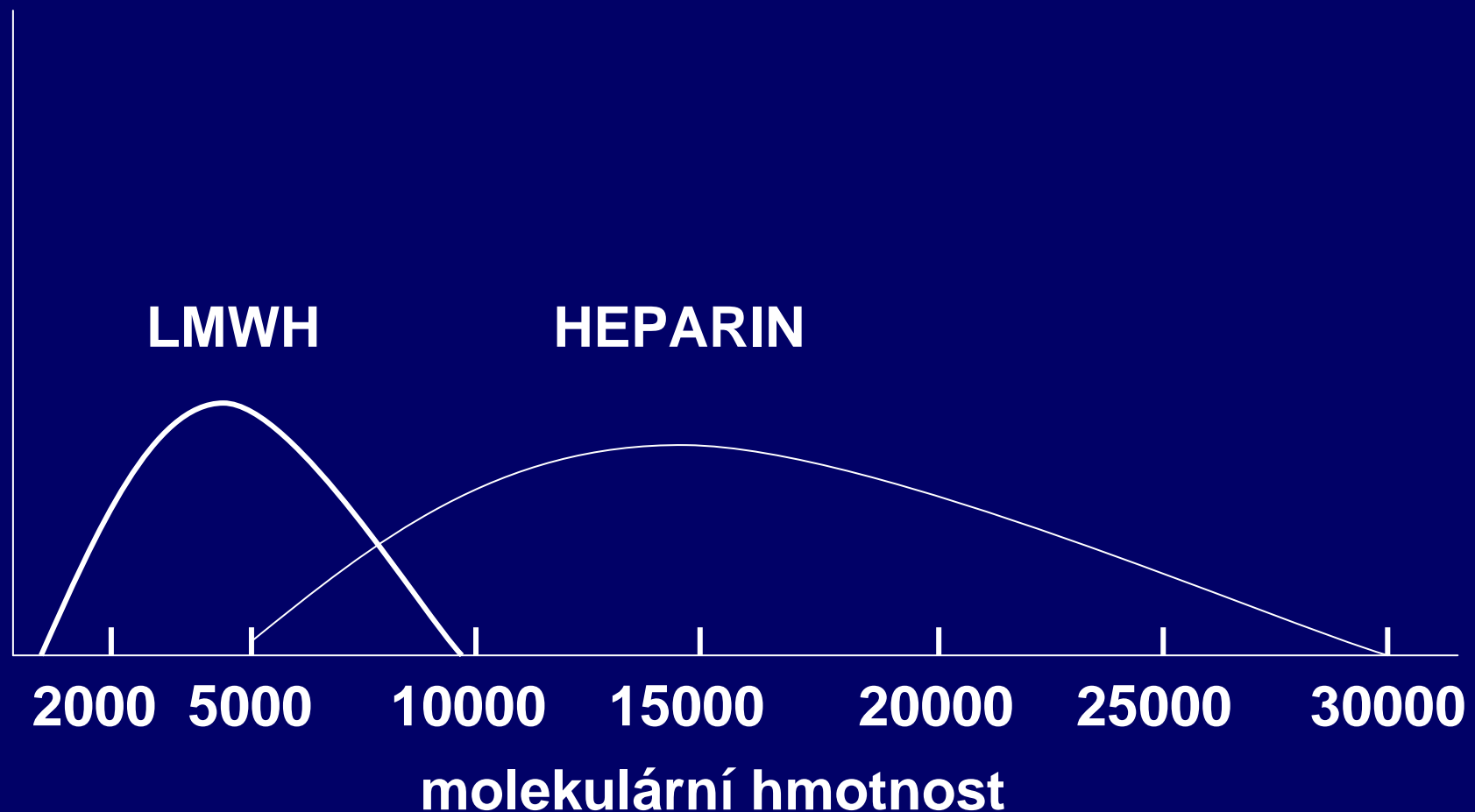
Zvyšující permeabilitu cévní stěny

Inhibující proliferaci hladkého svalstva

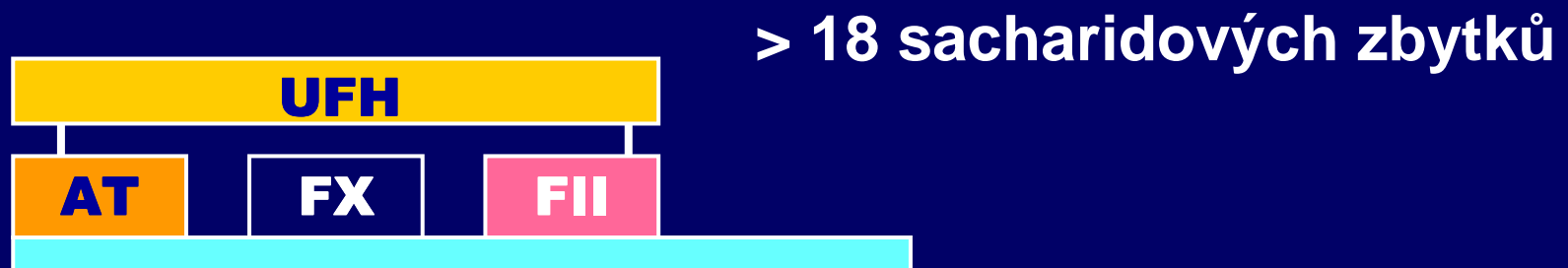
Inhibující osteoblasty a aktivující osteoklasty

Antineoplastický

Mol. hm. u LMWH a UFH



Mechanismus účinku UFH a LMWH



Metody výroby LMWH

- *depolymerizace*
 - kyselinou dusitou
 - hydrolýzou
 - heparinázou
 - ozářením
- *izolace nízkomolekulární frakce*
 - gelovou filtrací
 - ultrafiltrací
 - alkoholovou extrakcí

Nízkomolekulární hepariny

Název	Preparát	Výroba	Výrobce
Enoxaparin	Clexane	benzyl.,hydr	San-Av
Nadroparin	Fraxiparine	fr. + k.dus.	GSK
Dalteparin	Fragmin	k.dus.+chr	Pfizer
Reviparin	Clivarin	k.dus.+chr.	Knoll
Tinzaparin	Innohep	heparináza	Novo
Certoparin	Sandoparin	izoamylnit.	Sandoz

Nízkomolekulární hepariny

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

FARMAKOKINETIKA HEPARINU

	UFH	LMWH
POLOČAS	25IU/kg - 30´ 100IU/kg - 60´ 400IU/kg - 150´	100 - 200´
BIOL.DOSTUP.	20 %	80 %
DEGRADACE	ENDOT, HEP, REN	REN

INDIKACE HEPARIN Ů

profylaxe a léčba VTE

profylaxe tepenné trombózy

profylaktické podávání u UA a n-Q IM

akutní IM

koronární trombolýza

koronární angioplastika

pooperační profylaxe (dlouhodobá)

trombohemoragické syndromy

Indikace antikoagulační léčby **(injekční - hepariny a perorální - kumariny)**

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

Hyperkoagulační markery

- fibrinové monomery (FM)
- fibrinopeptid (FPA)
- trombin-antitrombinové komplexy (TAT)
- fragment protrombinu F1+2
- D-dimery (DD)
- další: AT, PC, PS, FVL, P20210A, fbg, f.VIII, PAI 1

Laboratorní postup

podezření na hyperkoagulační stav



vyšetření **základního** koagulogramu
(PT, APTT, Fbg, destičky)

+

vyšetření **hyperkoagulačních** markerů
(FM, DD.....FPA, F1+2)



PCG, antitrombin, molekulární biologie, TT+ReT

Profylaktické dávky LMWH

- nadroparine - 4 200 anti-Xa IU (0,4 ml)
10 000 anti-Xa ICU $k = 0.44$
- dalteparine - 5 000 anti-Xa IU (0,2 ml)
- enoxaparine - 4 000 anti-Xa IU (0,4 ml)
- reviparine - 4 200 anti-Xa IU (0,6 ml)
3436 PharmEur U $k = 1.22$
($k = 0.7$)

anti – Xa **0.2 – 0.6 IU/ml**

Riziko TEN

<i>Kategorie</i>	<i>Pánevní</i>	<i>Proximální</i>	<i>Fatální PE</i>
Vysoké <i>(velké ortopedické, urologické výkony > 40, anam. TEN, extenzivní pánevní a abdominální operace pro malignity)</i>	40 - 80 %	10 - 30 %	1 - 5 %
Střední <i>(všeobecná chirurgie > 40 let u zákroků > 30', u pac. na p.o. kontracepci (< 40) a urgentní provedení s. Caesarea)</i>	10 - 40 %	2 - 10 %	0,1 - 0,8 %
Nízké <i>(malá chirurgie, mladí pacienti, žádné rizikové ff.)</i>	< 10 %	< 1 %	< 0,01 %

podle Nicolaidis AN a spol., 1997

Indikace AT prevence dle míry rizika

- **Nízké riziko** - *bandáž* (další dle okolností)
- **Střední riziko** - *LD UFH, LMWH*
 - (všeobecná a hrudní chirurgie, gynekologie)
- **Vysoké riziko** -
 - elektivní náhrada kyčle - *LMWH, kumariny* (INR 2 - 3)
 - elektivní náhrada kolene - *LMWH*
 - fraktura krčku - *LMWH, kumariny*
 - polytrauma - *LMWH*
 - akutní poúrazová paralýza - *LMWH, ASA*

Hull, R.D., Pineo G.F., 1998

Med. AT prevence v chirurgii

režim	No S	No P	DVT %	RRR %
placebo	54	4310	25	-
LD-UFH	53	9875	8	68
LMWH	17	8538	7	72
LD-H/DE	10	1092	9	64
Warfarin	2	67	10	60
ASA	5	372	20	19
DXT70	11	872	18	19

upraveno dle Clagetta a spol., 1998

Med. AT prevence u TEP kyčle

režim	No S	No P	DVT %	RRR %
placebo	13	665	51	-
LD-UFH	10	653	31	39
LMWH	20	3016	15	71
rHi	3	1171	12	82
ASA	7	419	20	-
DXT70	5	229	30	41

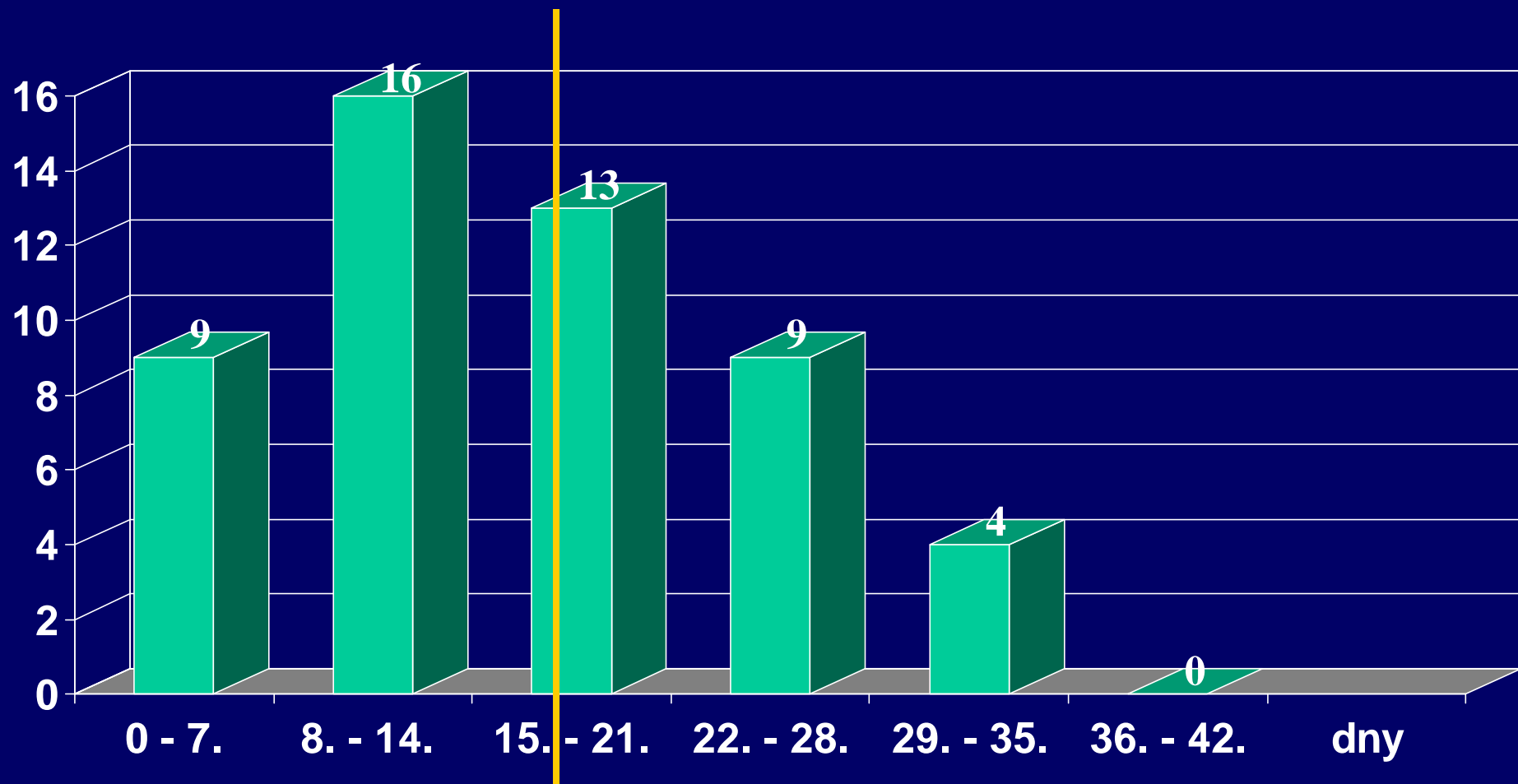
upraveno dle Clagetta a spol., 1998

Pre- a postoperační prevence LMWH

LMWH		DVT		HEMOR	
		pr	po	pr	po
Palareti (96)	nadr.	41.6	36.4	2.2	3.4 %
Hull e.a.(97)	dalt.	10.7	13.1	8.9	4.5 %
Jorgensen(98)	enox.	12.0	20.8	ND	

dle P.Prandoniho, Thromb.Hemost, 2001

Časový vývoj vzniku pooperačních příhod VTE

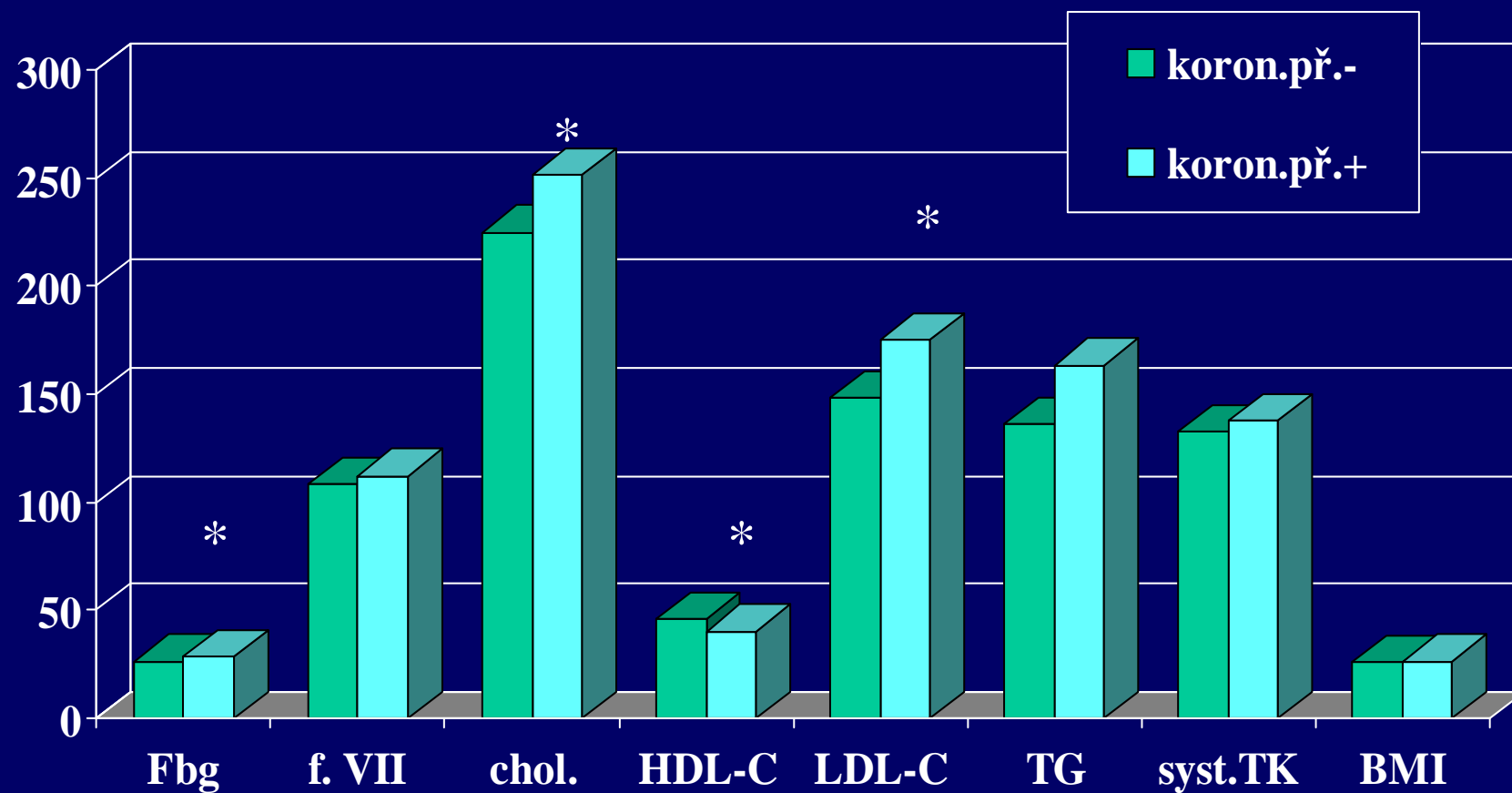


Krátko- a dlouhodobá prevence

VTE

	krátkodobá	dlouhodobá
Berquist (96)	39.0	18.0 %
Planes (96)	19.3	7.1 %
Lassen (98)	11.8	4.4 %
Dahl (97)	31.7	19.3 %
Hull (00)	36.7	17.2 – 22.2 %

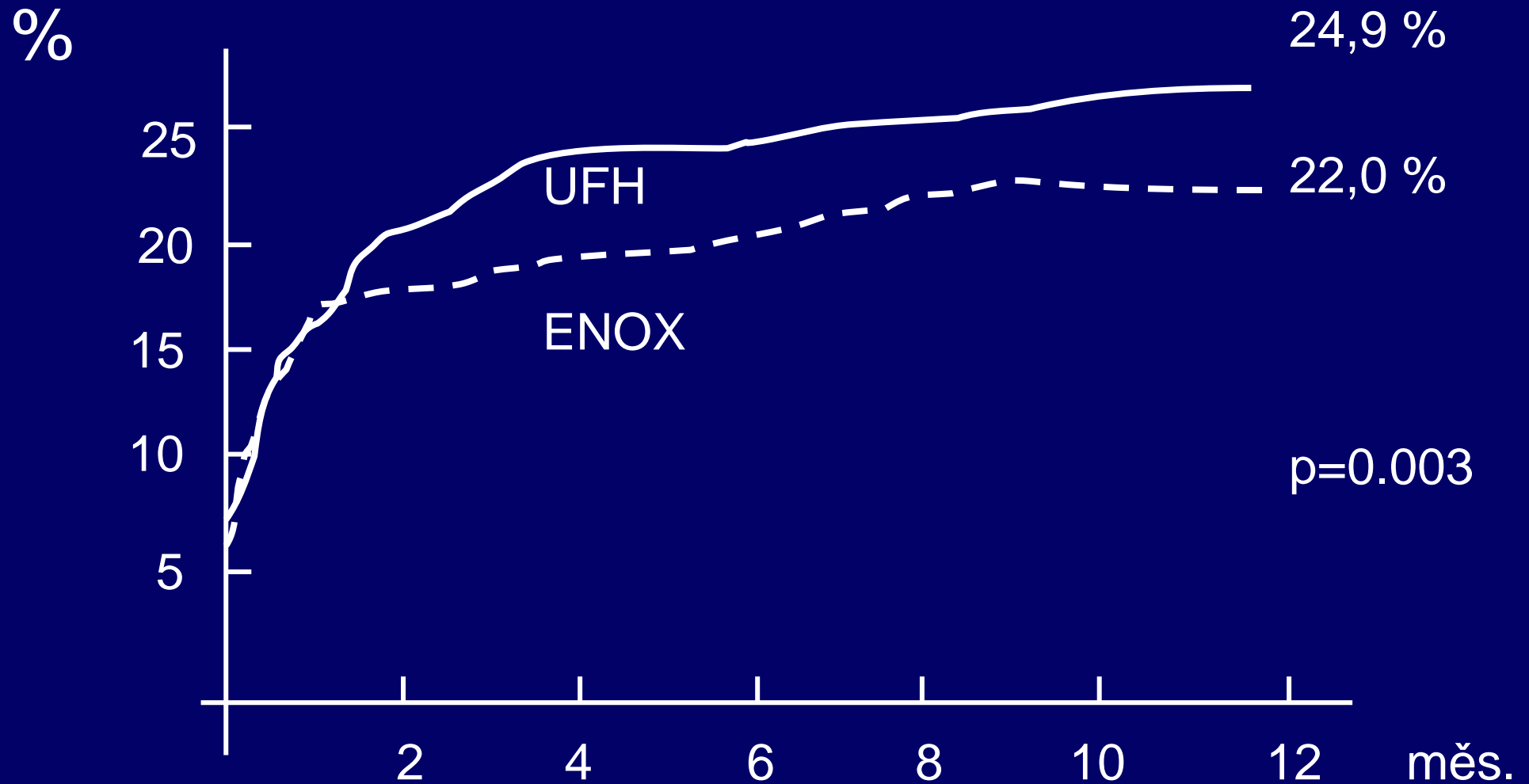
Rizikové faktory a výskyt koronární příhody



upraveno dle J. Heinricha a spol., 1993

TESSEMA

metaanalýza *ESSENCE* a *TIMI 11B*



Studie hodnotící účinek LMWH u nestabilní AP a non-Q IM

- Gurfinkel et al. 1995 – nadroparin x ASA, H
- FRISC (Wallentin) 1996 – dalteparin x ASA
- FRIC (Klein) 1997 – dalteparin x UFH
- TIMI 11B (Antmann) 1997 – enoxaparin x UFH
- ESSENCE (Cohen) 1997 – enoxaparin x UFH
- FRAXIS (Leizorovicz) 1998 – fraxiparin x UFH
- FRISC II 1999 – dalteparin x placebo

Výhody LMWH

- antitrombotický (anti-Xa) účinek
- srovnatelná či vyšší účinnost než UFH
- výraznější stimulace TFPI
- nižší výskyt HIT(T) i krvácení
- delší biologický poločas
- pohodlné podávání bez nutnosti kontroly
- možnost domácí léčby
- racionální využití současných možností

LMWH v léčbě DVT

	UFH	LMWH	% recid. DVT	
			UFH	LMWH
Tasman	198	nadr (202)	8.6	6.9
Levine et al.	253	enox (247)	6.7	5.3

Guidelines antikoagulační th LMWH

Hyers T.M., Agnelli G., Hull R.D., Morris T.A., Samama M., Tapson V., Weg J.G., 2001

Susp. VTE : KO, APTT, PT

KI heparinu ?

zobrazovací vyš., 5000 IU UFH či LMWH

Dg. VTE : LMWH (~ cca 200 IU/kg a 24 hod.)

zahájení warfarinu 1. den (5mg) ~ INR

kontrola KO (thr) 3. - 5. den

ukončení LMWH 5. den warfarinzace

warfarin nejméně 3 m. s INR 2.0 - 3.0**

Doporučované dávky iniciální léčby trombózy LMWH

- dalteparine 200 anti-Xa j./kg 1x
- enoxaparine 100 anti-Xa j./kg 2x
- nadroparine 90 anti-Xa j./kg 2x
- tinzaparine 175 anti-Xa j./kg 1x
- reviparine 175 anti-Xa j./kg 2x

anti – Xa 0.8 – 1.2 IU/ml

Příklad dávkování LMWH

	Fraxiparine		Fraxiparine forte
	profylaxe	léčba	
50 – 59 kg	0.4 ml	0.5 ml 2x denně	0.5 ml 1x denně
60 – 69 kg	0.4 ml	0.6 ml 2x denně	0.6 ml 1x denně
70 – 79 kg	0.6 ml	0.7 ml 2x denně	0.7 ml 1x denně
80 – 89 kg	0.6 ml	0,8 ml 2x denně	0.8 ml 1x denně
90 – 99 kg	0.6 ml	0.9 ml 2x denně	0.9 ml 1x denně

Fraxiparine = 25 000 ICU anti-Xa = cca 10 000 IU anti-Xa v 1 ml inj. rozt.

Fraxiparine forte = 19 000 IU anti-Xa v 1 ml injekčního roztoku

Doporučení AT v těhotenství

Ginsberg J.S., Greer I., Hirsh J., 2001

Prevence UFH:

mini - 2 x 5000 IU s.c. a 12 hodin

moderate – s.c. dávka a 12 hod. s a-Xa 0.1-0.3 U/ml

adjustovaná dávka – s.c. dávka a 12 hod. s APTT 2 x N

Prevence LMWH:

profylaxe - doporučena dávka s a-Xa 0.2 - 0.6 U/ml

adjustovaná dávka - plná terapeutická dávka**

Poporodní léčba - warfarin po 4 - 6 tý, INR 2.0 - 3.0

Uplatnění heparinu v těhotenství

Léčba těhotných se zvýšeným rizikem VTE

Léčba VTE u těhotných

Nečekané či plánované těhotenství u
pacientek na dlouhodobé antikoagulační
léčbě

Profylaxe u těhotných s mechanickou
valvulární náhradou

Léčba těhotných se zvýšeným rizikem ztráty
plodu

Účinek heparinu u malignit

- antikoagulační resp. antitrombotický
- vliv na karcinogenezu a růst nádoru
- vliv na angiogenezu
- vliv na adhezi tumoru, jeho invazi a meta
- ovlivnění antineoplastických faktorů

Vliv heparinu na růst nádoru

anti-IIa aktivita (*snížení mitogen. úč., uv. VEGH, adhezivitu buněk*)

váže a inaktivuje histamin (*ovlivňuje růst tu v experimentu*)

inhibuje aktivitu chemokinů (IL-8, MGSF)

má antivirové účinky

inhibuje produkci a zajišťuje protekci vůči ROS

blokuje onkogeny

inhibuje kaseinovou kinázu

inhibuje telomerázu a topoizomerázu

inhibuje angiogenezu

inhibuje expresi TF (*stimulací TFPI – snižuje angiogenezu*)

inhibuje bazické aminokyseliny proteinů (*VEGH, IL-8*)

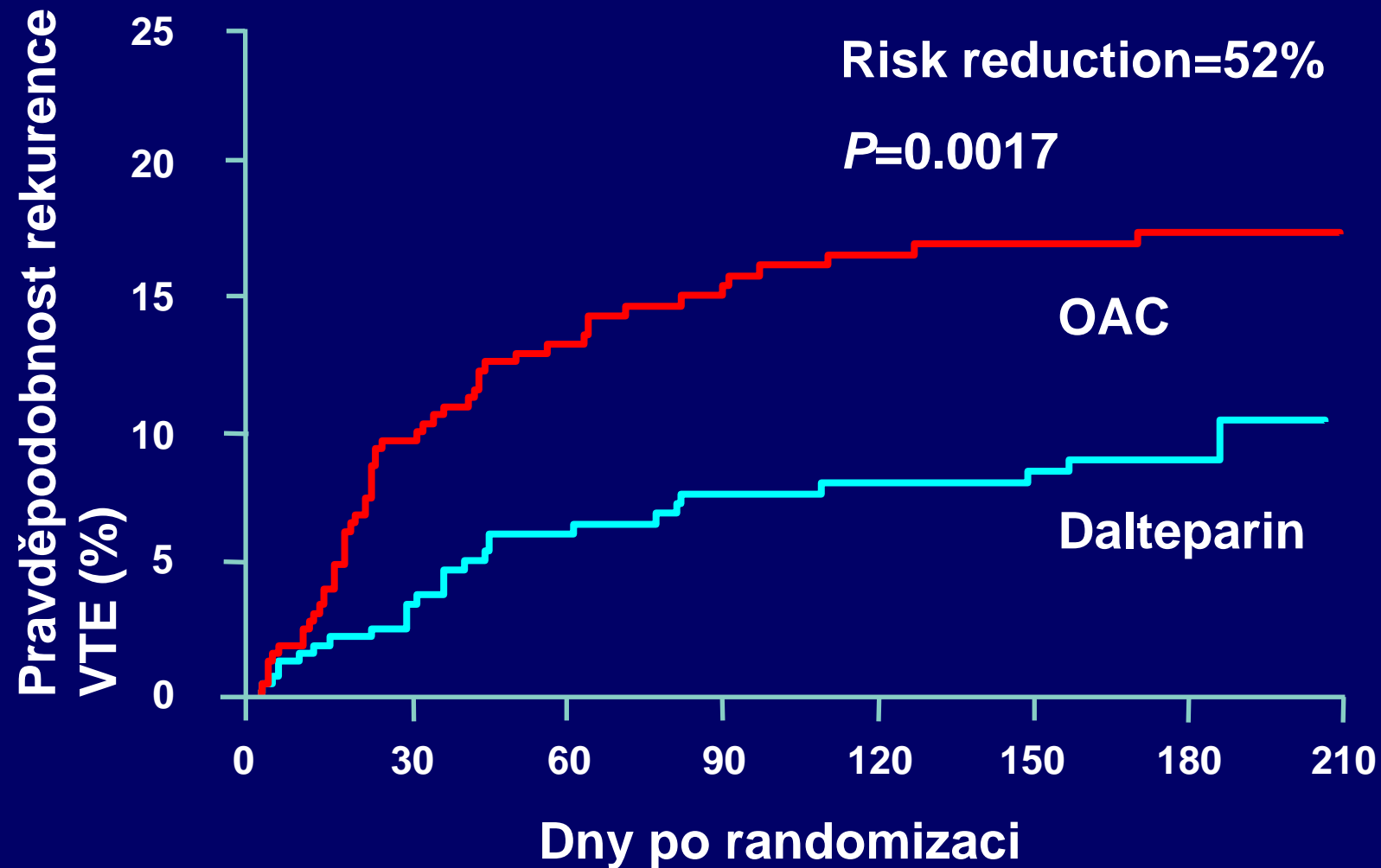
Dlouhodobá léčba pacientů s VTE: LMWH vs warfarin

Výsledek 3 měsíců	Warfarin n=71 (%)	LMWH* n=67 (%)
Větší krvácení	12 (16.9)	5 (7.5)
VTE	3 (4.2)	2 (3.0)
Total	15 (21.1)	7 (10.5) [†]

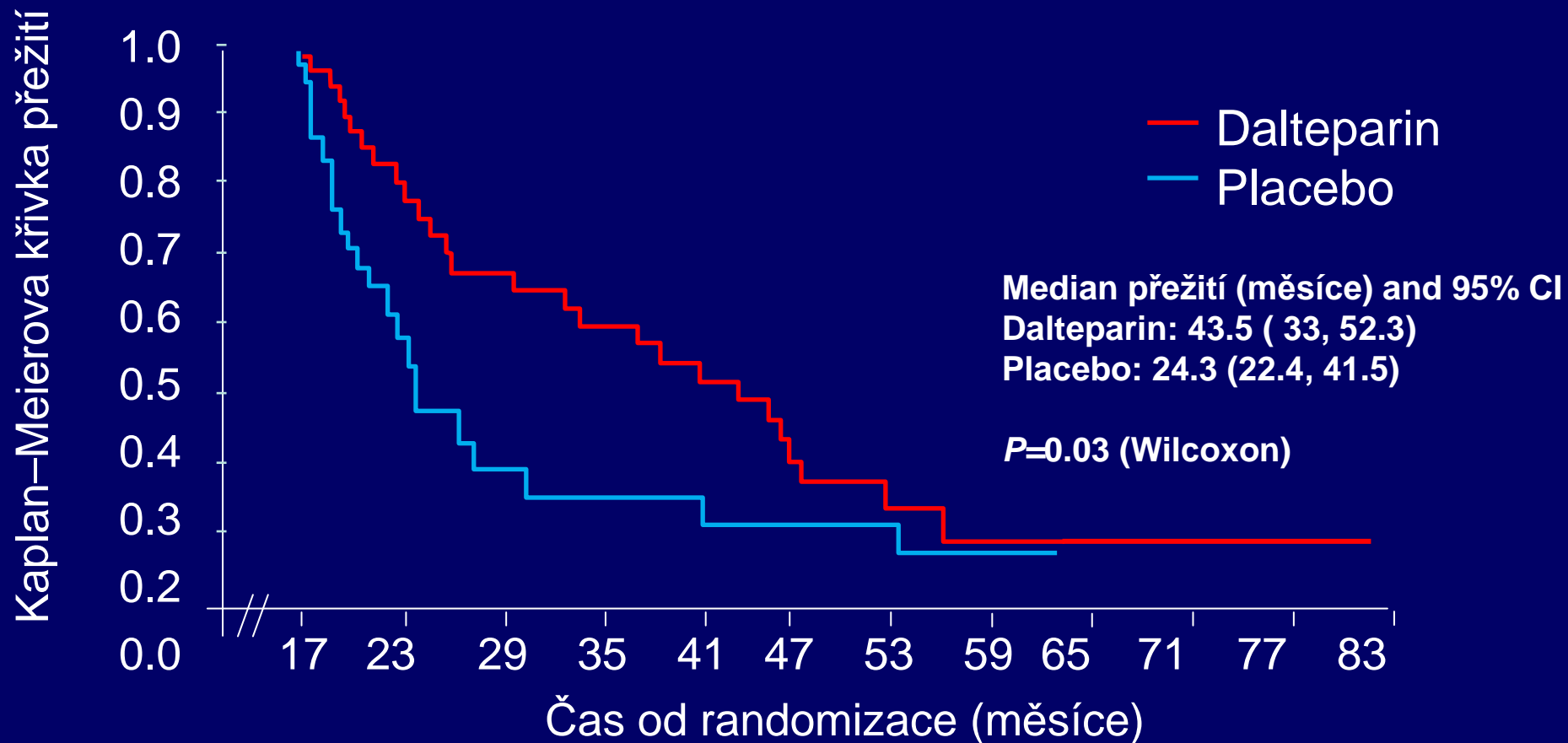
*Enoxaparin 1.5 mg/kg; [†]P=0.09

Meyer G et al. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729–35.

Rekurentní VTE (CLOT)



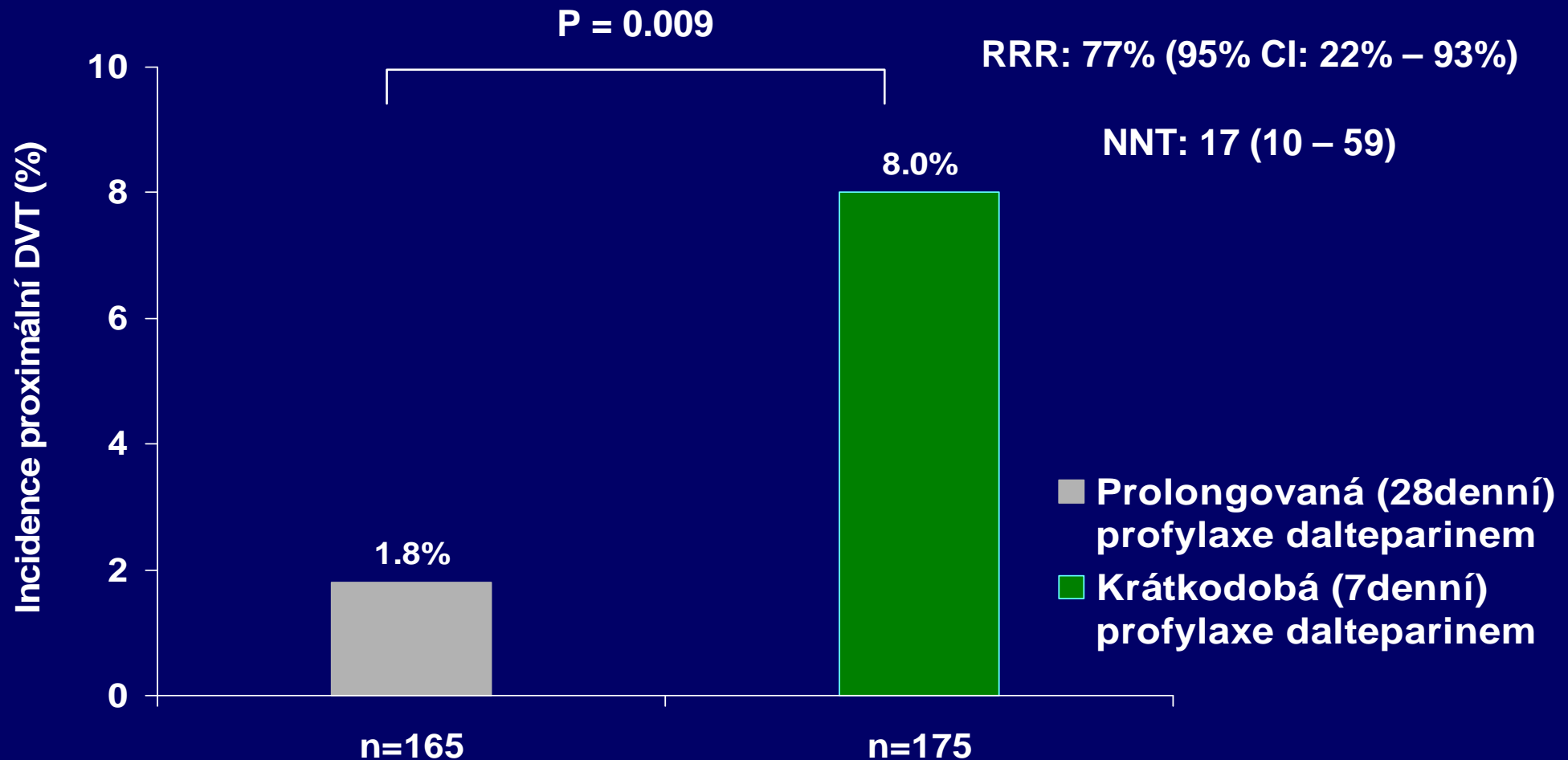
Analýza přežití (FAMOUS): Nemocní přežívající >17 měsíců



Počty rizika:	47	17	10	9	9	8	8	5	3	2	0	Placebo
	55	31	26	22	20	13	8	5	5	5	3	Dalteparin

Proximální DVT (FAME)

Incidence proximální DVT 28 dní po velké břišní operaci



Protinádorový efekt LMWH

- **CLOT study**

- dalteparin vedl k významné, až 50% redukci mortality u pacientů bez známek metastáz v době randomizace

- **MALT study**

- nadroparin po dobu 6 měsíců zlepšil medián přežití ve srovnání s placebem
- zlepšení bylo lepší u pacientů s předpokládanou dobou života delší než 6 měsíců

Efekt LMWH

- **CLOT** (dalteparin x warf)
- **FAME** (dlouhodobě dalteparin x plac – v břiš. chir.)
- **FAMOUS** (dalteparin x placebo – pokroč. ca)
- **MALT** (nadroparin x placebo)
- **ENOXACAN I, II** (enoxaparin x UFH, plac)
- **PEGASUS** (fondaparinux x dalteparine)
- **CANTHANOX** (dlouhodobě enox x warf)
- **PREVENT** (dalteparine x placebo v interně)

Algoritmus AT opatření

nekomplikovaný nemocný (*solitární proces, bez známek aktivity a progresu choroby, bez komplikací a patologického koagulogramu*)

– profylaktická dávka H* s event. pokračováním warfarinem v paušální dávce nebo INR do 1.8

komplikovaný nemocný (*diseminovaný proces, progresivní průběh, s přídatnými komplikacemi*)

– terapeutická dávka LMWH** nebo war-INR 2.0–2.5

Kl: destičky pod 50 (40) x 10⁹/l ~ modifikace AT

* 2 – 3 x 5000 j.s.c.

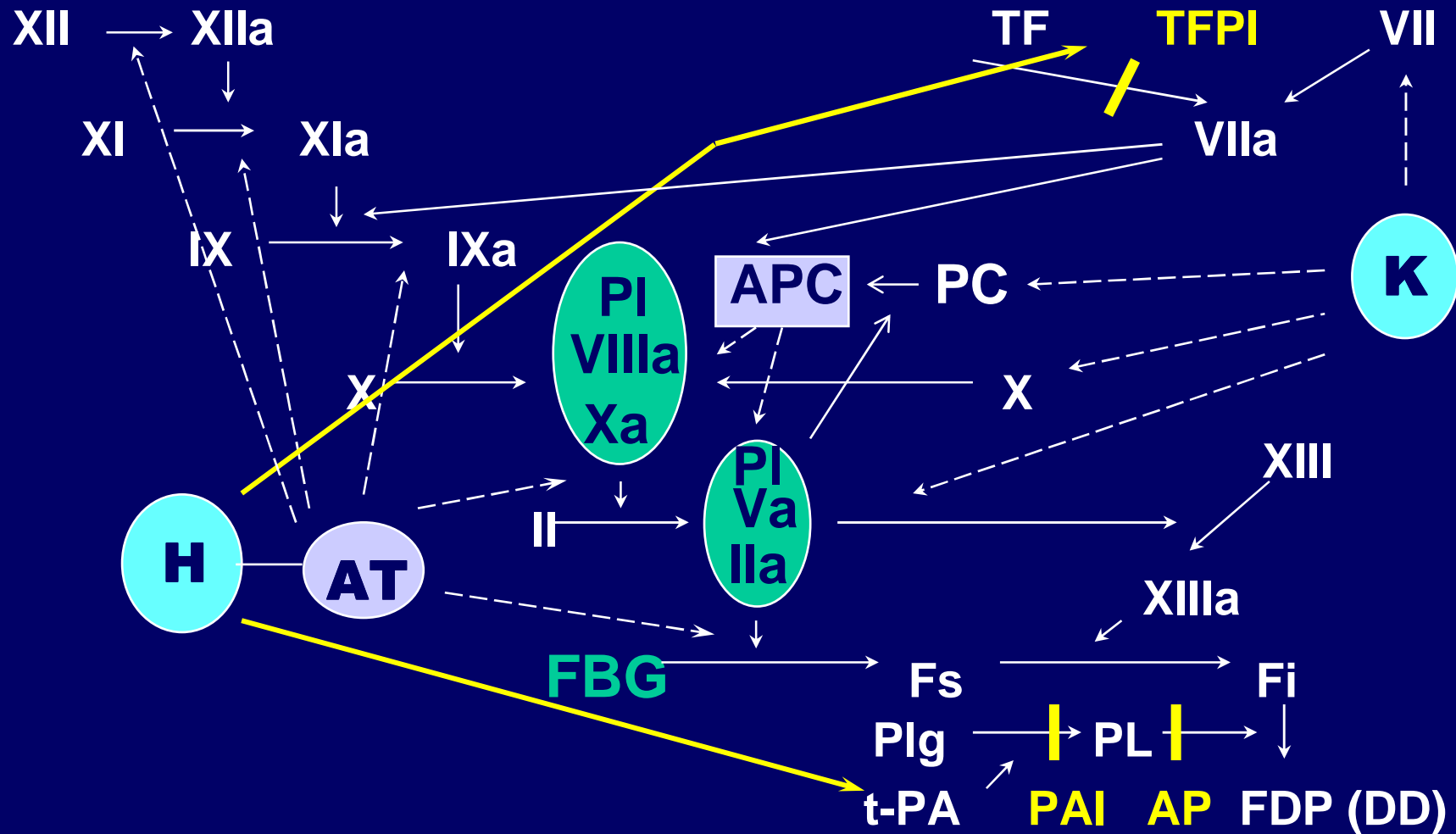
** 100 IU/kg a 24 hod.

Domáci léčba hepariny

<i>studie</i>	<i>n</i>	<i>lék</i>	<i>VTE</i>	<i>hem</i>
Levine (96)	247	enoxaparin	5.3	2.0
	253	UFH	6.7	1.2
Koopman (96)	202	nadroparin	6.9	0.4
	198	UFH	8.6	2.0

upraveno dle Levina a Leeho, SemThrombHemost, 1999

Schéma plazmatické koagulace a fibrinolýzy



Kumariny - antivitaminy K

- Zasahují do metabolismu K-vitamin dependentních působků ovlivněním redukčních pochodů blokádou epoxid reductázy a reductázy.
- Brání karboxylaci gama glutamátových zbytků - faktorů II, VII, IX a X a inhibitorů - proteinu C a S

Přehled kumarinových preparátů

generický název

poločas

etylbiskumacetát (*Pelentan*)

2 hodiny

acenocumarol (*Sintrom*)

8 hodin

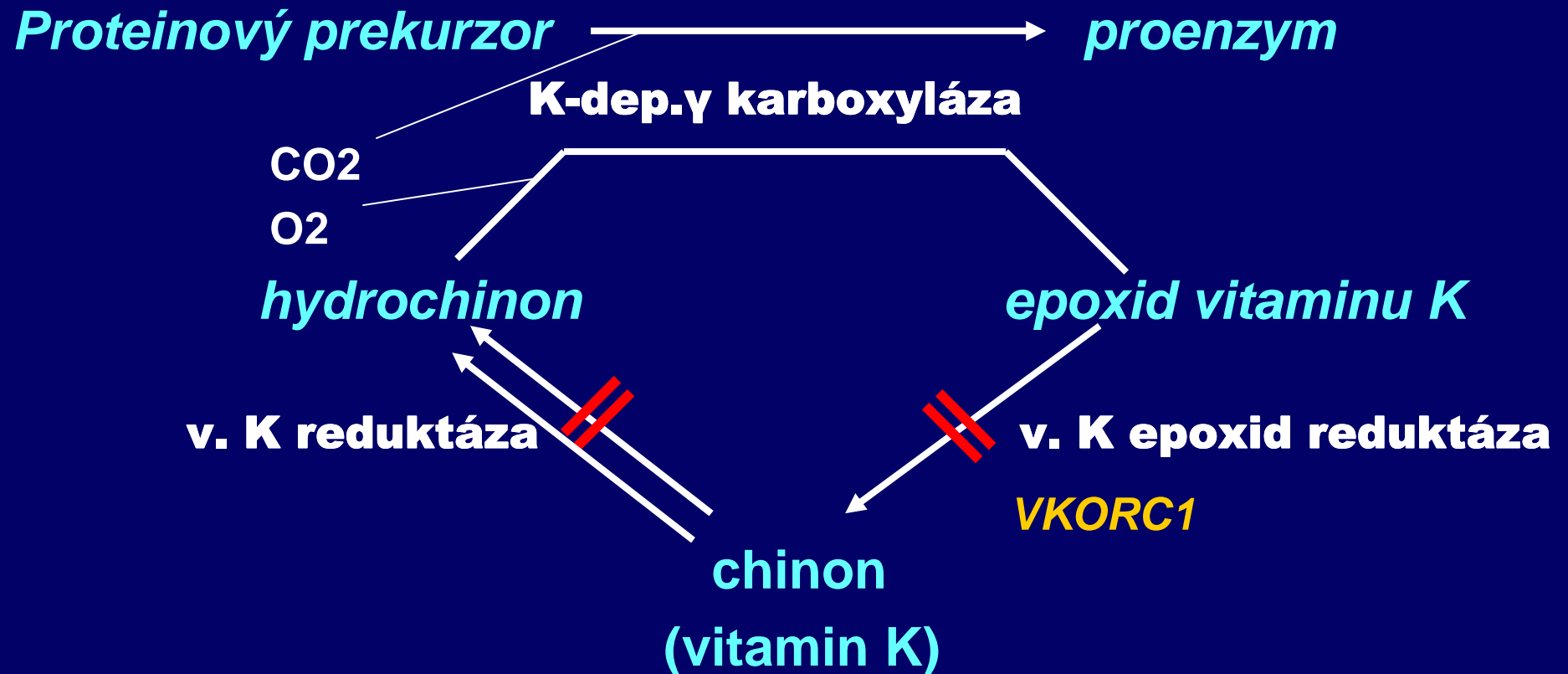
warfarin (*Coumadine,*
Lawarin, Warfarin)

47 hodin

fenprokumon (*Marcoumar*)

160 hodin

Účinek kumarinů na metabolismus K vitamínu



Farmakokinetické údaje warfarinu

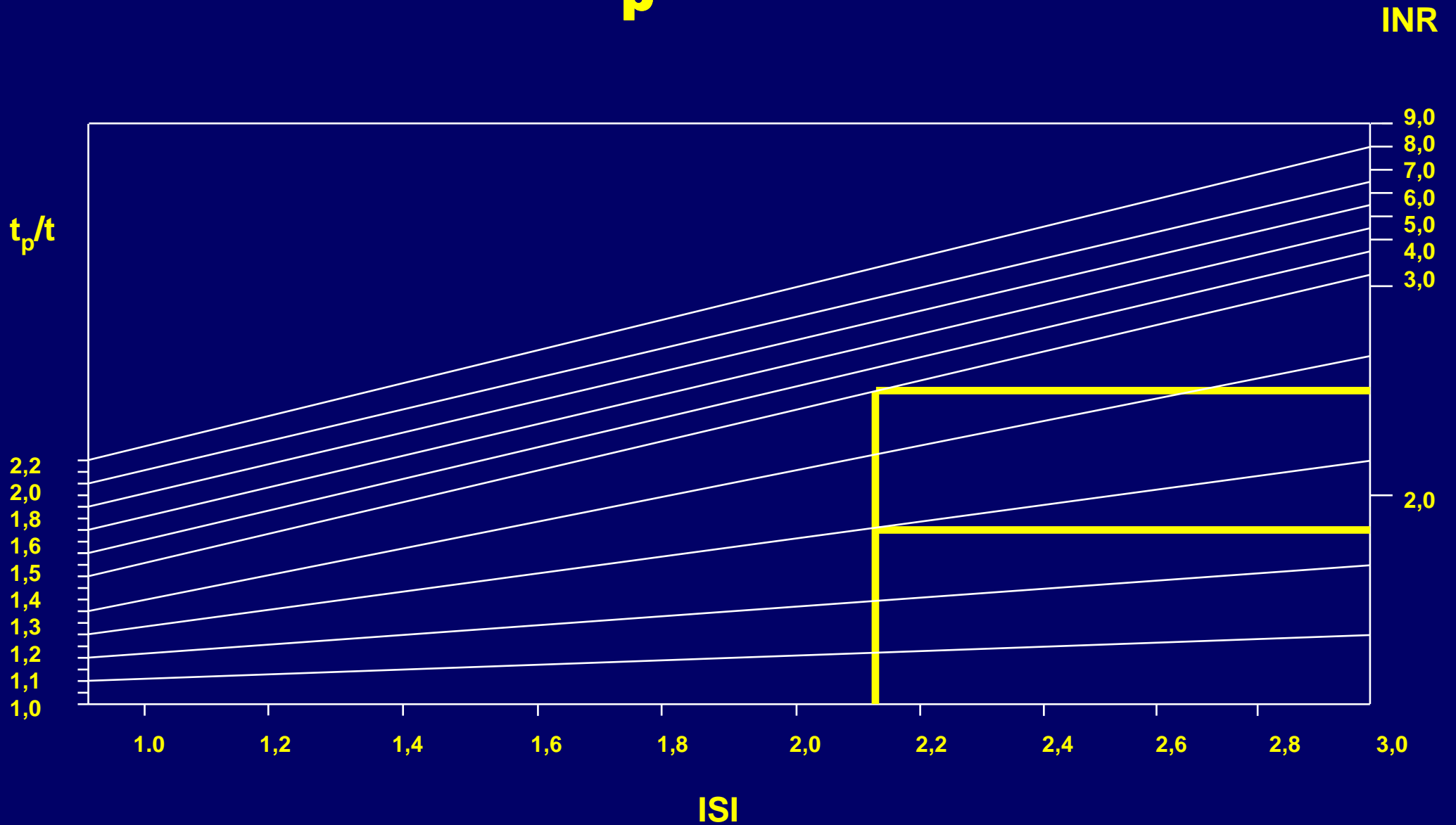
vstřebání	<i>okamžité</i>
vazba na albumin	<i>99 %</i>
nejvyšší hladina	<i>do 90 min.</i>
poločas	<i>47 hodin</i>
nástup účinku	<i>do 60 hodin</i>
doznívání účinku	<i>72 hodin</i>
odbourávání v játrech (~ dávce)	<i>až do 120 hodin</i>
<i>dvě izomerické formy (S a R) s odlišným metabolismem</i>	

Indikace PAK kumariny

(Guidelines on oral anticoagulation, BJH, 1998, 101, 374 – 387, BCSH)

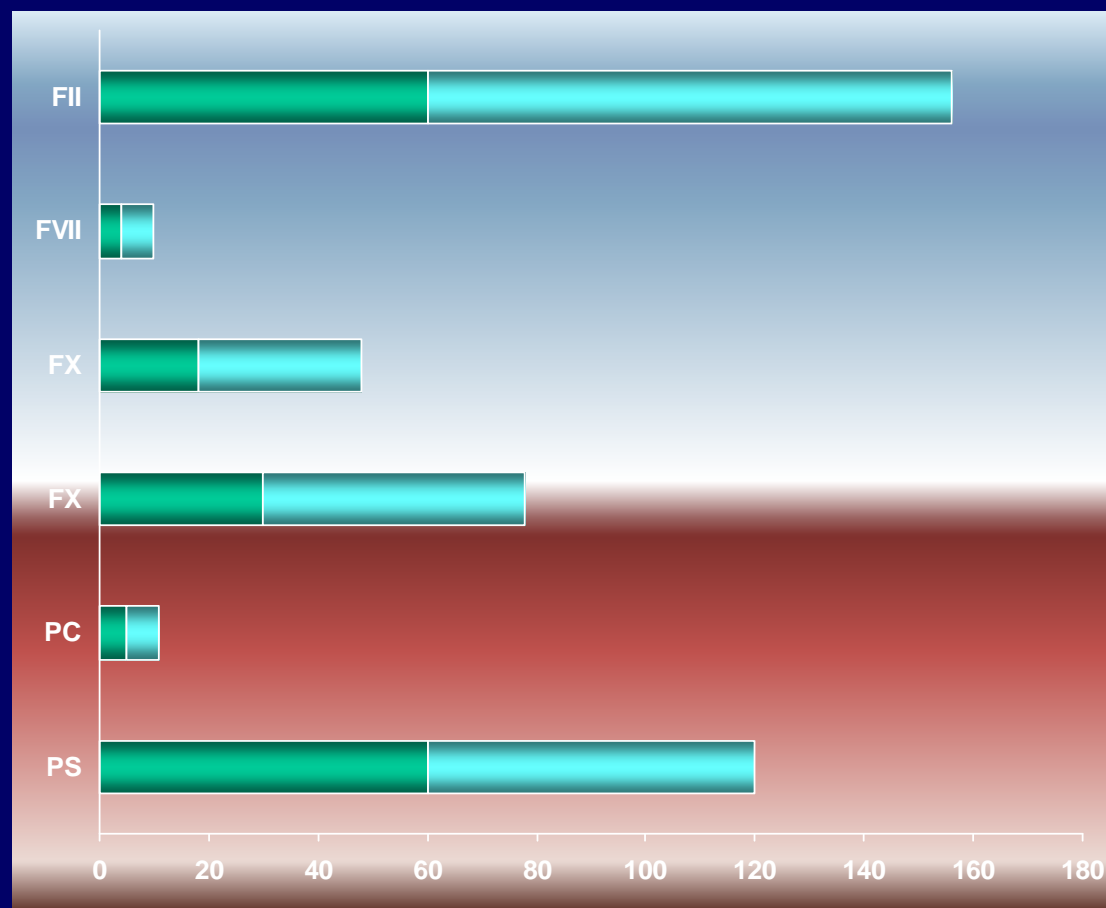
- 1) VTE u netěhotných (INR 2.5)
- 2) Vrozená trombofilie (INR 2.5)
- 3) Antifosfolipidový syndrom (INR 2.5 – 3.5)
- 4) Fibrilace síní (INR 2.5)
- 5) Mitrální stenóza (INR 2.5)
- 6) Kardiomyopatie (INR 2.5)
- 7) Valvulární protéza (INR 2.5, mechanická – 3.5)
- 8) Ischemická cévní mozková příhoda (INR 2.5, sekund. profyl. ASA)
- 9) Trombóza v. centralis retinae (INR 2.5)
- 10) Periferní arteriální tromboza a rekonstrukce (INR 2.5, sek. pr. ASA)
- 11) Koronární trombóza (INR 2.5, sekund. profylaxe ASA)
- 12) Koronární angioplastika (ASA - prim. léčba – PAK zpochybněno)

Vztah mezi t_p/t a INR



Poločas působků ovlivněných kumariny (v hod.)

- FII 60 - 96
- FVII 4 - 6
- FIX 18 - 30
- FX 30 - 48
- PC 5 - 6
- PS 60



Interakce kumarinů s léky a potravinami

- zvýšení účinku warfarinu (NSAD)
- snížení účinku warfarinu (barbituráty; brokolice)
- vliv na vstřebávání (antacida) a produkci (ATB)
- vliv na cílový důsledek (ASA)

Množství v. K ve vybraných potravinách

(v ugl/100g)

<i>brokolice</i>	270	<i>špenát</i>	500
<i>celer</i>	300	<i>kys. zelí</i>	1540
<i>list. kapusta</i>	817	<i>ol. olej</i>	400
<i>kopr</i>	400	<i>soj. olej</i>	542
<i>květák</i>	300	<i>sl. olej</i>	10
<i>pažitka</i>	380	<i>zel. čaj</i>	712
<i>petržel</i>	700	<i>kuř. maso</i>	300

Komplikace léčby kumariny

- **krvácení** (předávkování, mutace propeptidu FIX, mutace cytochromu P450)
až v **7%**, fatální **0.5%**
- warfarinem indukovaná **kožní nekróza**
- **selhávání léčby** (resistence, nádorové onemocnění....)
- **teratogenní účinek** (6. - 12. týden gravidity)

Zvýšená sensitivita k PAK

- **Mutace propeptidu FIX:**

Ala (GCC) -10Thr(ACC) - *Chu et al., 1996*

Ala (GCC) -10Val (GTC) - *Oldeburg et al., 1997*

- **Polymorfismus cytochromu P450**

cytochrom P450(2C9), P450(3A4) - metabolizován
izomér S v játrech vylučován žlučí

cytochrom P450(1A2), P450(3A4) - metabolizován
izomér R a vylučován ledvinami

Krvácení po warfarinu

<i>Studie</i>	<i>N</i>	<i>INR</i>	<i>riziko %</i>
Hull (82)	96	3.0-4.05	22.4
		2.0-2.5	4.3
Turpie (88)	210	2.5-4.0	13.9
		2.0-2.5	5.9
Saour (90)	247	7.4-10.8	42.4
		1.9-3.6	21.3
Altmann (91)	99	3.0-4.5	24.0
		2.0-2.9	6.0

Jaké hodnoty INR lze připustit ?

Klinická situace

cílové INR

Mírné krvácení + vysoké riziko VTE

2.0 – 2.1

Závažné krvácení + střední riziko VTE

1.5

Život ohrožující krvácení a nízké riziko VTE

1.0

Schulman S., NEJM, 2003

Možnosti korekce INR

- Snížení či vynechání dávky warfarinu
- Aplikace ff. protrombinového komplexu (FFP, PCC, APCC)
- Aplikace K – vitamínu

Hodnoty plazmatické koncentrace jednotlivých faktorů ve vztahu k INR

	<i>INR</i>	%
Předávkování	> 5.0	5
	4.0 – 4.9	10
Terapeutické roz.	2.6 – 3.2	15
	2.2 – 2.5	20
	1.9 – 2.1	25
Subterapeutické r.	1.7 – 1.8	30
	1.4 – 1.6	40
Kompletní normal.	1.0	100

Schulman S., NEJM, 2003

Výpočet dávky FFP či PCC k požadované korekci INR

**Počet ml FFP či IU koncentrátu =
požadovaná – aktuální koncentrace ff (%) x kg těl. hm.**

Příklad:

nemocný po prodělané PE je stížen závažným krvácení ze zažívacího traktu

základní parametry: aktuální INR 7.5 (~ cca 5% ff), požadované INR 1.5 (~ cca 40 % ff), tělesná hmotnost 80 kg

Výpočet:

$$(40 - 5) \times 80 = \underline{2800 \text{ ml FFP či IU PCC}}$$

Schulman S., NEJM, 2003

Doporučená opatření při předávkování kumarinů

- **INR 3.0 - 6.0** redukce či vynechání do INR < 5.0
- **INR 6.0 - 8.0** vynechání dávky do INR < 5.0
- **INR > 8.0** vynechání dávky a p.o. vitamin K
v dávce 0.5 - 2.5 mg
- **velké krvácení** protrombinový komplex
vitamin K 5 mg p.o. či i.v.

Srovnání placebo a PAK v sek. prev.

<i>studie</i>	<i>n</i>	<i>pl</i>	<i>PAK</i>	<i>RRR</i>
WARIS	1214			
mortalita		20.3	15.5	23.6
reinfarkt		20.4	13.5	33.8
is. CMP		7.2	3.3	54.2
ASPECT	3404			
mortalita		11.1	10.0	9.9
reinfarkt		14.2	6.7	52.8
is. CMP		3.6	2.2	38.9
TPT	5085			
mortalita		8.6	7.5	12.8
reinfarkt		5.7	5.0	12.3
is. CMP		1.4	0.8	42.9

dle Altmana a spol. 2000

Srovnání ASA a PAK v sekundární prevenci fatální vaskulární příhody

<i>studie</i>	<i>n</i>	<i>ASA</i>	<i>PAK</i>	<i>RRR</i>
<i>EPSIM</i>	<i>1303</i>	<i>11.1</i>	<i>10.3</i>	<i>7.2 PAK</i>
<i>AFTER</i>	<i>1036</i>	<i>8.9</i>	<i>8.1</i>	<i>9.0 PAK</i>
<i>TPT</i>	<i>5085</i>	<i>2.8</i>	<i>1.5</i>	<i>46.4 PAK</i>

dle Altmana a spol. 2000

Nová antitrombotika

hledání vyšší selektivity bez přít. kofaktoru - AT

	Stadia koagulace	Nová antitrombotika
Zahájení	<pre> graph TD TFVIIa[TF/VIIa] --> X((X)) TFVIIa --> IX((IX)) X --> Xa((Xa)) IX --> IXa((IXa)) IXa --- VIIIa[VIIIa] Xa --- Va((Va)) Xa --> II((II)) Va --> II II --> IIa{{IIa}} </pre>	tifacogin, NAPc2, FVIIai
Tvorba trombinu		protein C, drotrecogin
		fondaparinux, idraparinux, razaxaban, rivaroxaban
Trombin		hirudin dabigatran

Přímé inhibitory trombinu

- hirudin
- rekombinantní - lepirudin (*Refludan*)
desirudin (*Revasc*)
- syntetický - *Hirulog*
- argatroban - *Novastan*
- efegatran, napsagatran, inogatran,
(xi)melagatran, dabigatran - *Pradaxa*.....

Dabigatran (Pradaxa[®])

- po podání peak za 0,5 až 2,0 hodin
- plazmatický poločas je 14 – 17 hodin
- vylučován v nezměněné formě močí rychlostí přibližně 100 ml/min
- Terapeutická dávka 150 – 220 mg denně

Dabigatran etexilate

- **Předvídatelný a v lineární závislosti na dávce stálý antitrombotický účinek → bez nutnosti titrace dávky a monitorace**
- **inhibuje volný i vázaný trombin**
- **reverzibilní účinek → dabigatran disociuje z trombinu a ponechává malé množství enzymaticky aktivního trombinu k zachování hemostázy**
- **účinný v prevenci venózní i arteriální trombózy**
- **ambulantní použití**

RE-VOLUTION Fáze III

Primární prevence TEN (dokončeno)



Lancet



JTH



ISTH 2007

Prevence CMP u pacientů s FS

Léčba TEN



Sekundární prevence TEN

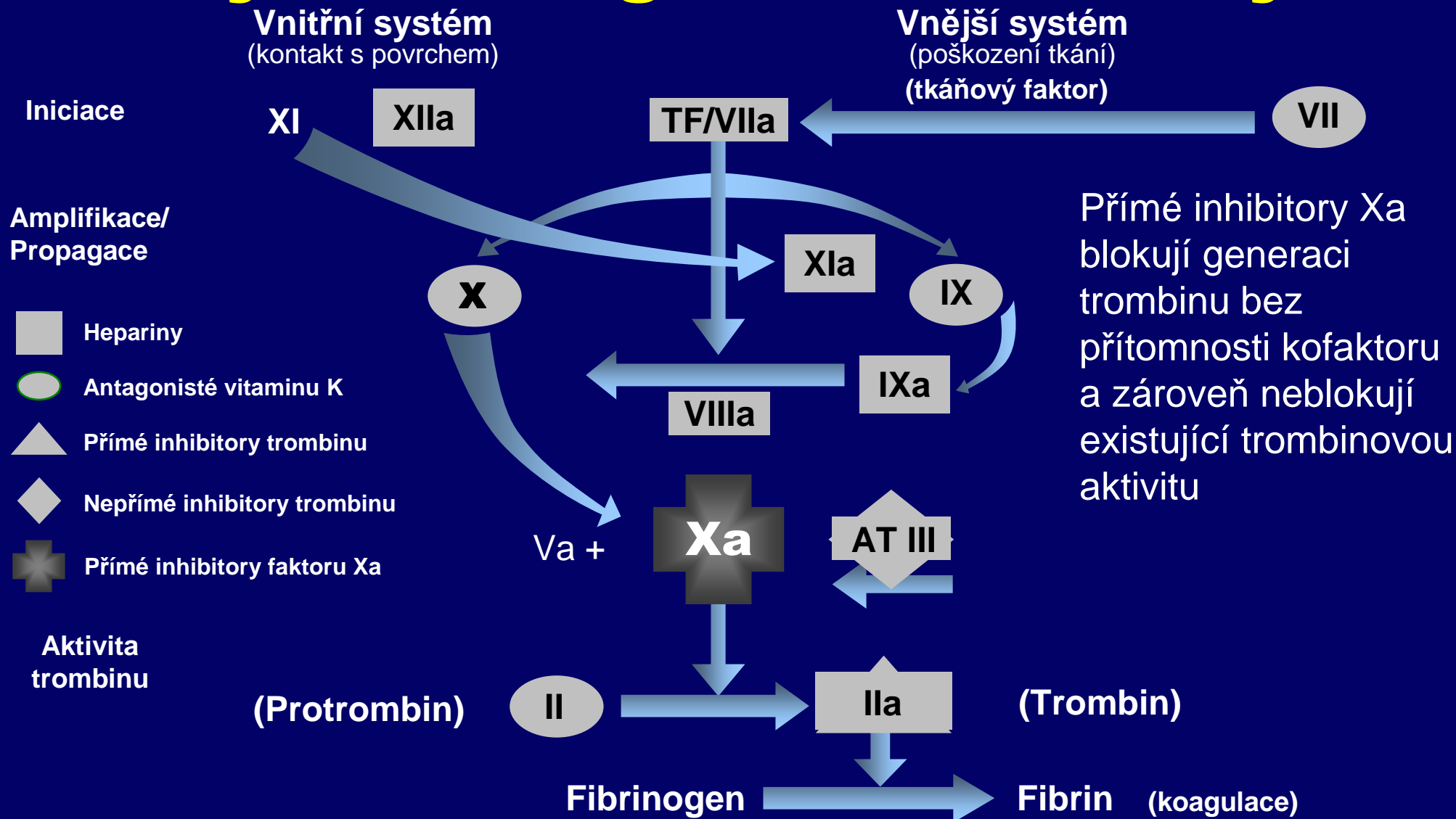


Zařazeno více než 32 000 pacientů

Probíhající fáze III klinických studií

- **Re-COVER** – 2 550 pts s akutním VTE
- **Re-MEDY** – okolo 2 000 pts pro prolongovanou 18 měsíční léčbu VTE
- **RE-SONATE** randomizuje 1800 pacientů se symptomatickou VTE léčenou antivitaminy K 6 - 18 měsíců předtím.
- **RE-LY** by měla randomizovat 18 000 pacientů s fibrilací síní
- **PETRO** – testuje různé dávky dabigatranu (50 – 150 mg 2x denně) u pacientů s fibrilací síní
- **RE-DEEM** – testuje léčbu akutních koronárních syndromů

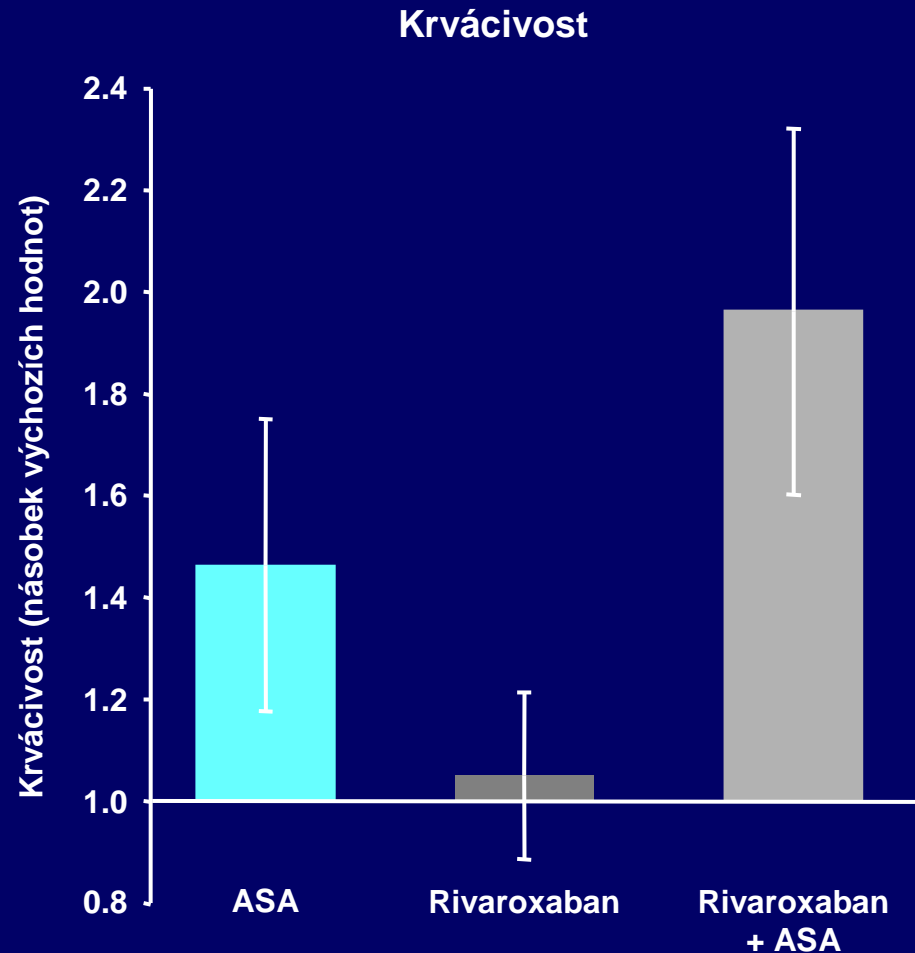
Faktor Xa: klíčový bod koagulační kaskády



Rivaroxaban: může být užíván současně s ASA (≤ 500 mg)

Krvácivost:

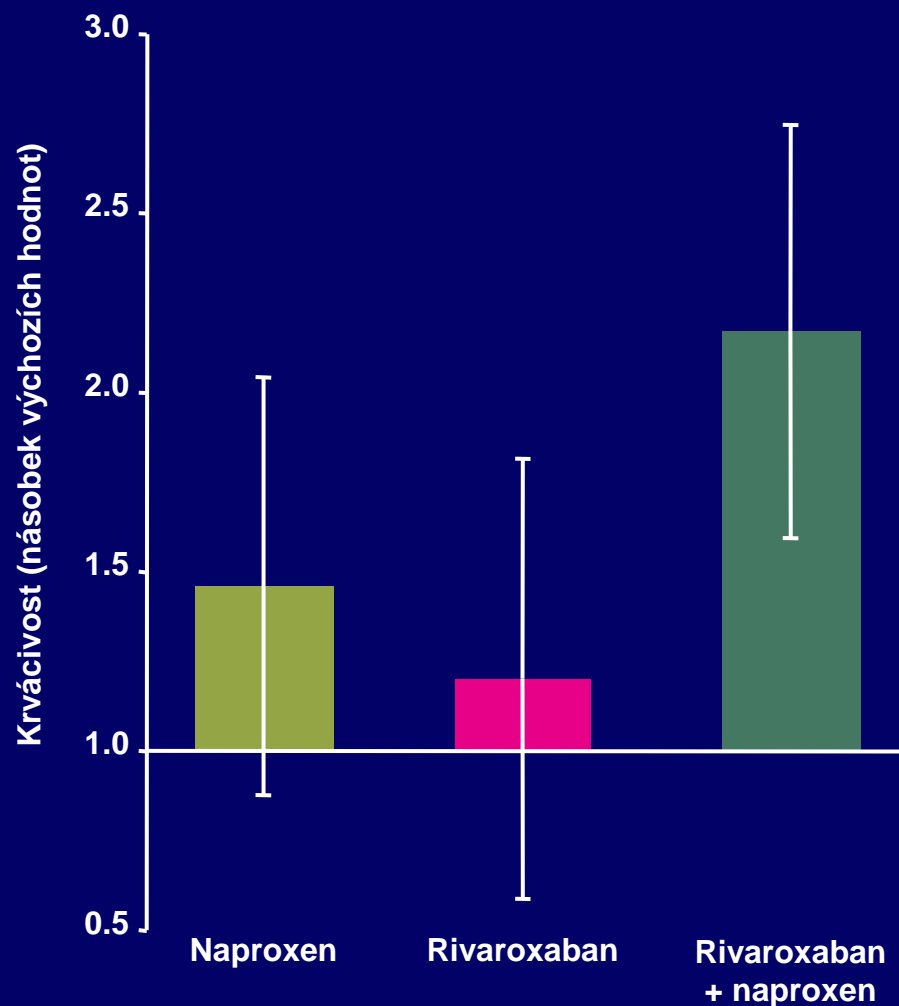
- Při kombinaci rivaroxabanu + ASA je prodloužena
 - Průměrné prodloužení asi 2 minuty
 - Normální čas krvácivosti je v rozmezí asi 2 - 8 minut
- Vliv byl malý a nebyl považován za klinicky relevantní
- Současné užívání ASA bylo pro studie II. fáze povoleno



Rivaroxaban: Může být užíván současně s NSAID

- Při kombinaci rivaroxabanu + naproxenu byla krvácivost prodloužena
- Vliv byl malý a nebyl považován za klinicky relevantní
- Současné užívání NSAID bylo pro studie II. fáze povoleno

*Kubitza et al., Br J Clin Pharmacol 2006;
Eriksson et al., J Thromb Haemost 2006;
Turpie et al., J Thromb Haemost 2005*



RECORD studie: tromboprofylaxe po elektivní náhradě kyčelního a kolenního kloubu

Randomizované, dvojitě slepé studie, které srovnávaly

rivaroxaban a enoxaparin

- (vyjma RECORD II na prodl. profylaxi)
- RECORD 1: Kyčel – rivaroxaban versus enoxaparin 5 týdnů
- RECORD 2: Kyčel – 2 týdny enoxaparin versus 5 týdnů rivaroxaban
- RECORD 3: Koleno – rivaroxaban versus enoxaparin 2 týdny
- RECORD 4: Koleno – enoxaparin standardní dákování v USA (2x30) vs Xarelto 10 1xD (2 týdny)

Eriksson, N Engl J Med. 2008;358(26):2765-75, Kakkar et al., Lancet 2008;372:31–39, Lassen, N Engl J Med 2008; 358: 2776-86, Turpie, ASH 2008

Srovnání farmakokinetických parametrů nových perorálních antikaogulancií

	rivaroxaban	dabigatran
Biologická dostupnost	80-100%	6,50%
Tmax	2,5-4 hodiny	1,25-15 hodin
T1/2	7,6 hodiny	14-17 hod.
Vazba na plazmatické bílkoviny	90%	25-30%
VD	50 litrů	1806 litrů
Metabolismus v játrech	2/3 za vzniku inaktivních metabolitů	Asi 15-20% konjugováno v játrech na glukuronidy
Vylučování žlučí	1/3	6%
Vylučování ledvinami	1/3 jako nezměněná látka, 1/3 jako metabolit	Vylučován močí v nezměněné formě
Dávka v profylaxi v ortopedii	10 mg jednou denně	2x denně 110 mg u starších 75 let a u ren. insuf. středně závažné 2x 75 mg

Gulseth, Am J Health Syst Pharm 2008, 65: 1520-9

Nishio, Expert Opin Pharmacother 2008, 9(14): 2509-17

Stangier, Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):285-95

Jaký je současný postoj ?

- rozšiřuje se spektrum léčebných možností vč. jejich kombinací (výběr léků, LD režimy.....
- léčba se zjednodušuje a zdokonaluje (jediná denní dávka, samosledování.....
- léčba je možná i v ambulantním režimu (nové přístupy k léčbě TEN.....
- doporučuje se profylaxe u širšího spektra nemocných (nádory, starší nemocní.....
- častější dlouhodobá profylaxe
- účinnější depistáž, dispenzarizace