

# Antitrombotická léčba

# Cíle antitrombotik

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

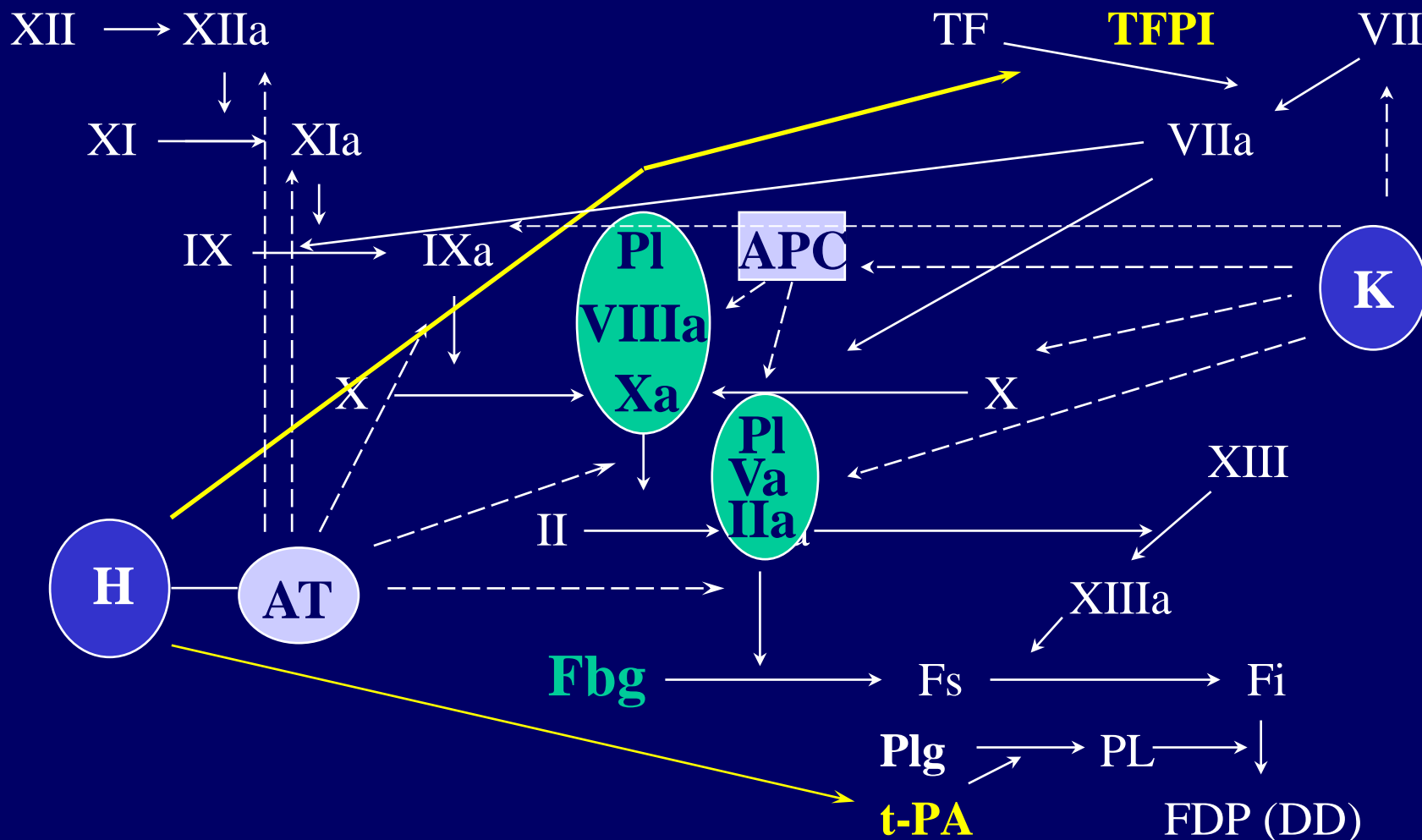
## *Současné požadavky na antitrombotika*

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

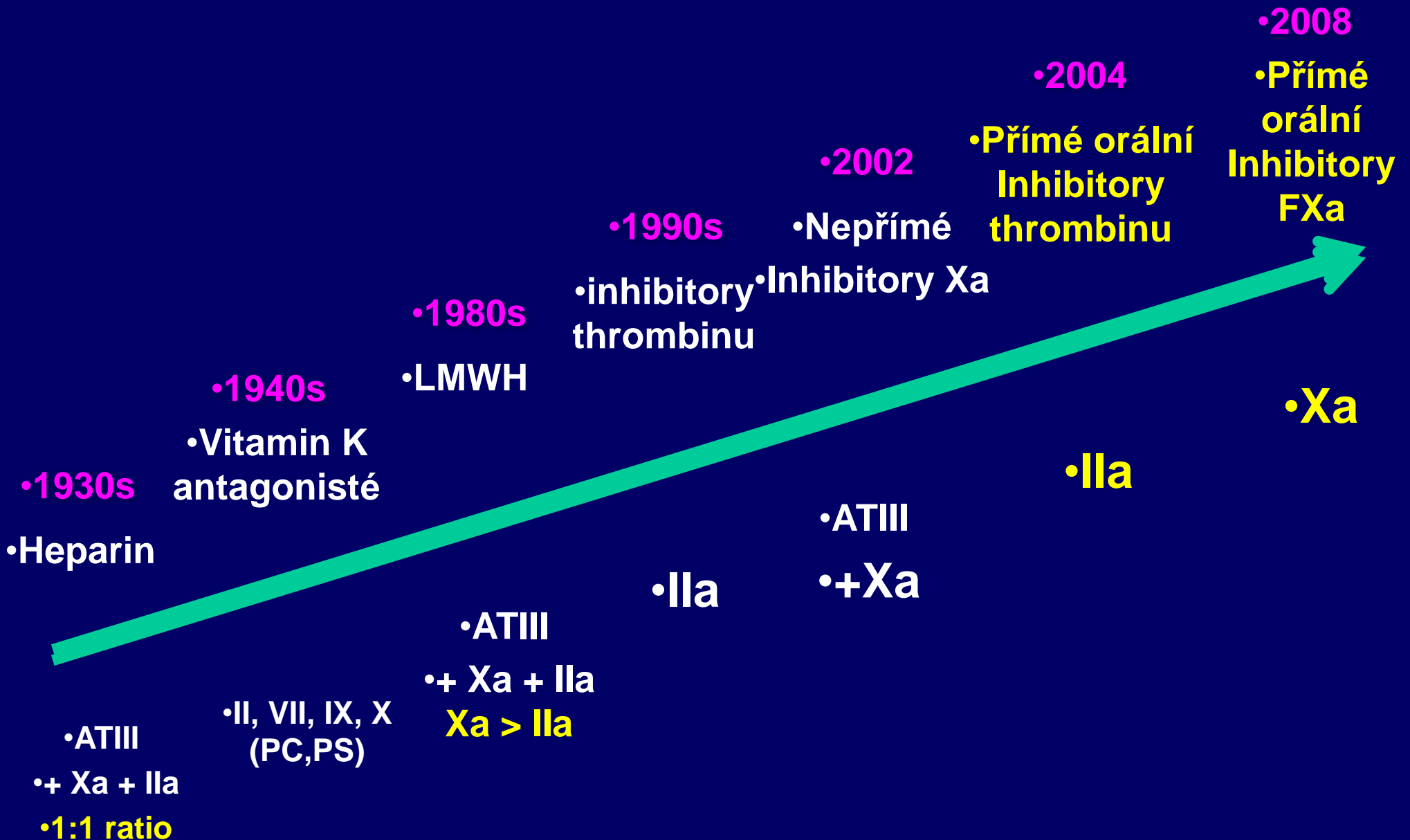
# Rozdělení antitrombotické léčby

- 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*

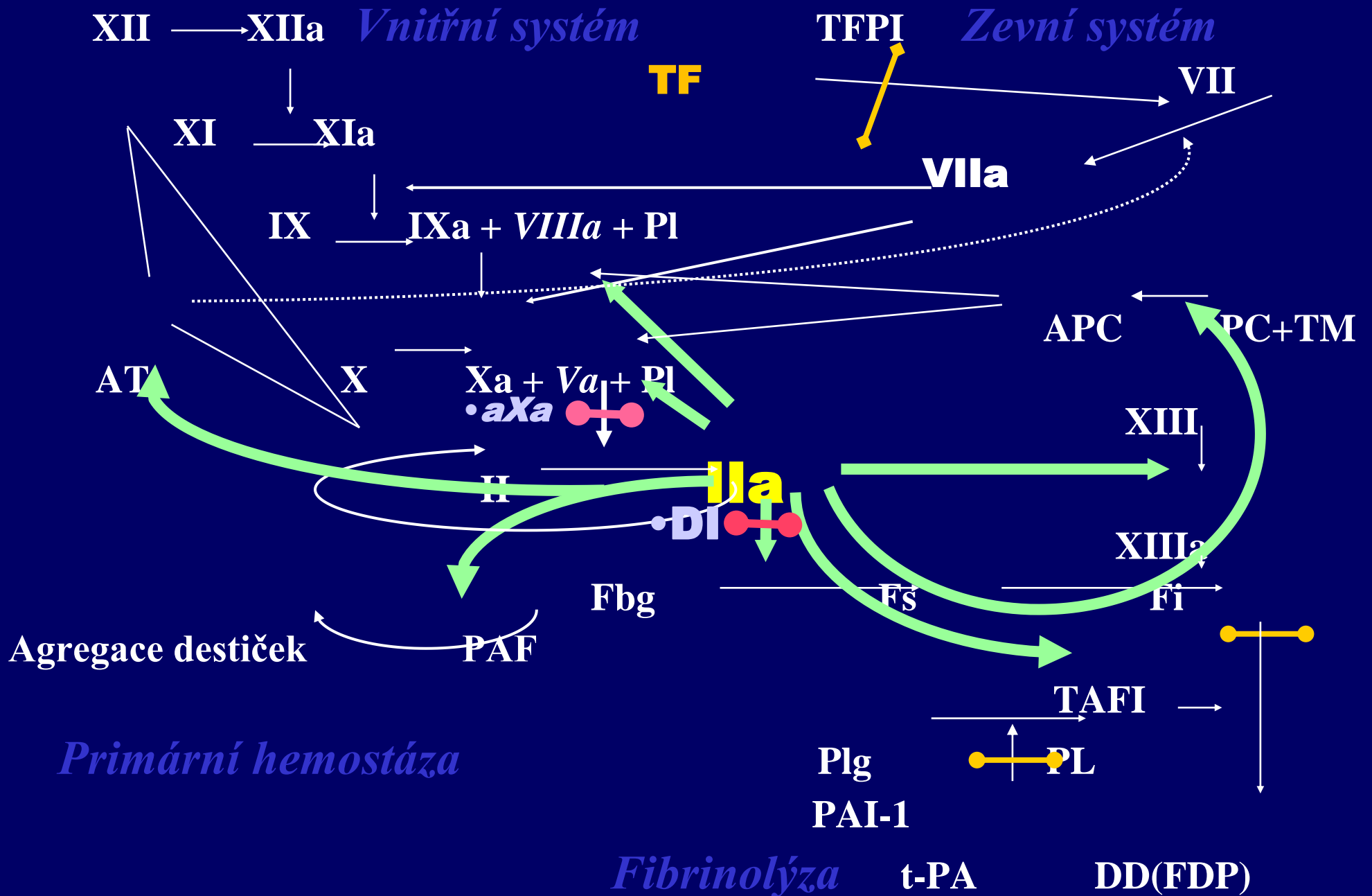
# Schéma plazmatické koagulace a některé z možností jejího ovlivnění antitrombotickou léčbou



# Vývoj antitrombotik



# Hemokoagulační procesy

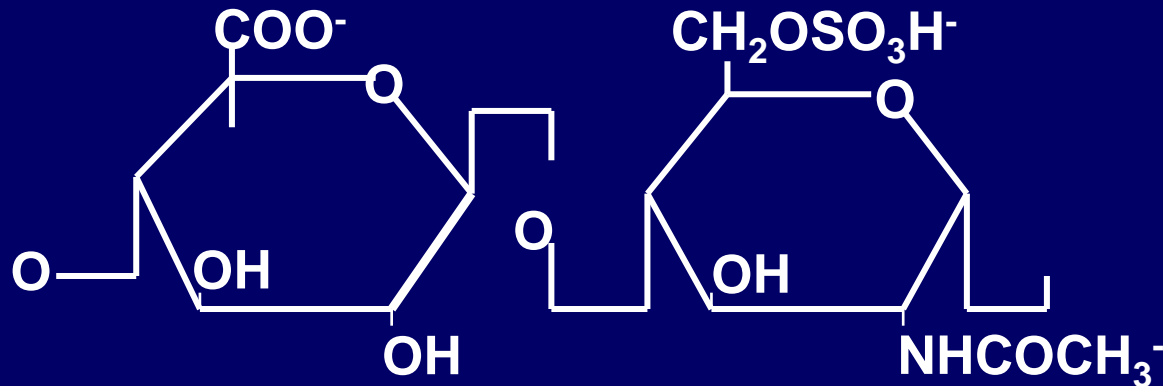


# Indikace antikoagulační léčby - heparinu, kumarinů

- 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:**
  - 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

# Rozdíl mechanismu reakce AT III s UFH a LMWH



# Dávkování a monitorace léčby heparinem

## Terapie trombembolie:

- bolus 80 j /kg
- 18 j / kg / hod i.v. kont. infuze
- **↑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

## Profylaxe trombembolie:

- 2-3x denně 5000 j s.c.

# 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	<b>Fraxiparine</b>	3,0
Dalteparin	<b>Fragmin</b>	2,0
Enoxaparin	<b>Clexane</b>	3,3
Bemiparin	<b>Zibor</b>	8,0
Parnaparin		4,0
Tinzaparin		1,8
Certoparin		4,2

# Monitorace a dávkování léčby LMWH

## Terapie trombembolie:

- **2x100 j anti-Xa/kg s.c.**
  - kromě Ziboru (115 j. anti-Xa/kg s.c. 1x denně)
- **standardně netřeba monitorovat**
- **anti-Xa** (odběr za 3-4 h. od aplikace s.c.):
  - **0,5 - 1,0 j/ml**
  - **monitorace pomocí anti-Xa:**
    - renální insuficience
    - hmotnost pod 50 kg nebo nad 100 kg
    - gravidní
    - s vysokým rizikem krvácení
- pouze hraničně ↑ aPTT při terapeutickém dávkování

# Monitorace a dávkování profylaxe LMWH

## Profylaxe trombembolie:

- 2000 – 5000 j anti-Xa s.c. á 24 hod. s.c.
- **standardně netřeba monitorovat**
- **anti-Xa** (odběr za 3-4 h. od aplikace s.c.):
  - 0,2 - 0,4 j/ml
- **nesourodé dávkování j. anti-Xa/kg:**
- **NUTNO DLE PŘÍBALOVÉHO LETÁKU!**

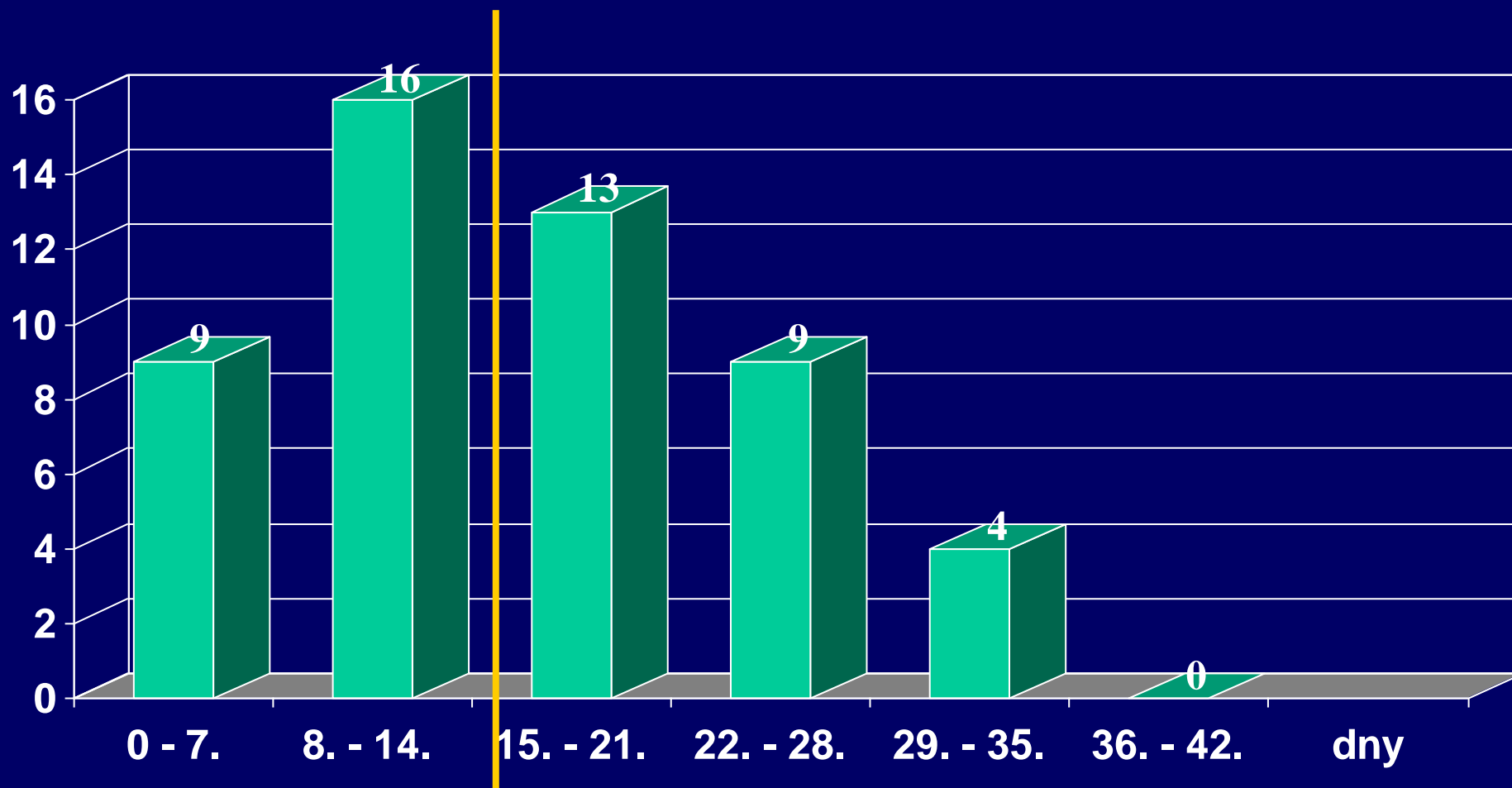
# Pre- a postoperační prevence LMWH

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	

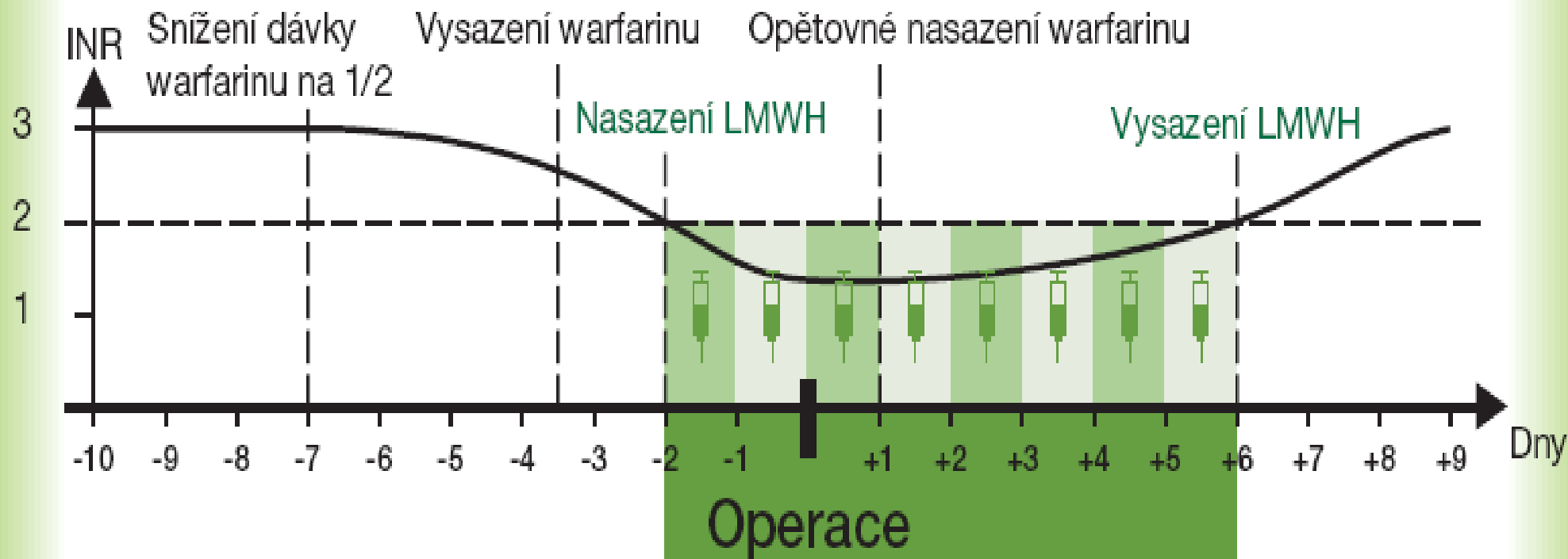
*dle P.Prandoniho, Thromb.Hemost, 2001*



# Časový vývoj vzniku pooperačních příhod VTE



# LMWH jako „přemostující“ léčba



# Nepřímé anti-Xa inhibitory

- Pentasacharidy (**fondaparinux**) – preferován před UFH
- Dávka 7,5 mg s.c. 1x denně (u osob < 50 kg těl. hm. 5mg a > 100 kg těl. hm. 10mg)
- KI: RIN s poklesem CC < 30 ml/min. a u bakteriální endokarditidy

*GlaxoSmithKline: Prescribing information, Arixtra (fondaparinux sodium) injection. Available at [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_arixtra.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_arixtra.pdf) (accessed October 26, 2012)*

# Kumariny – warfarin

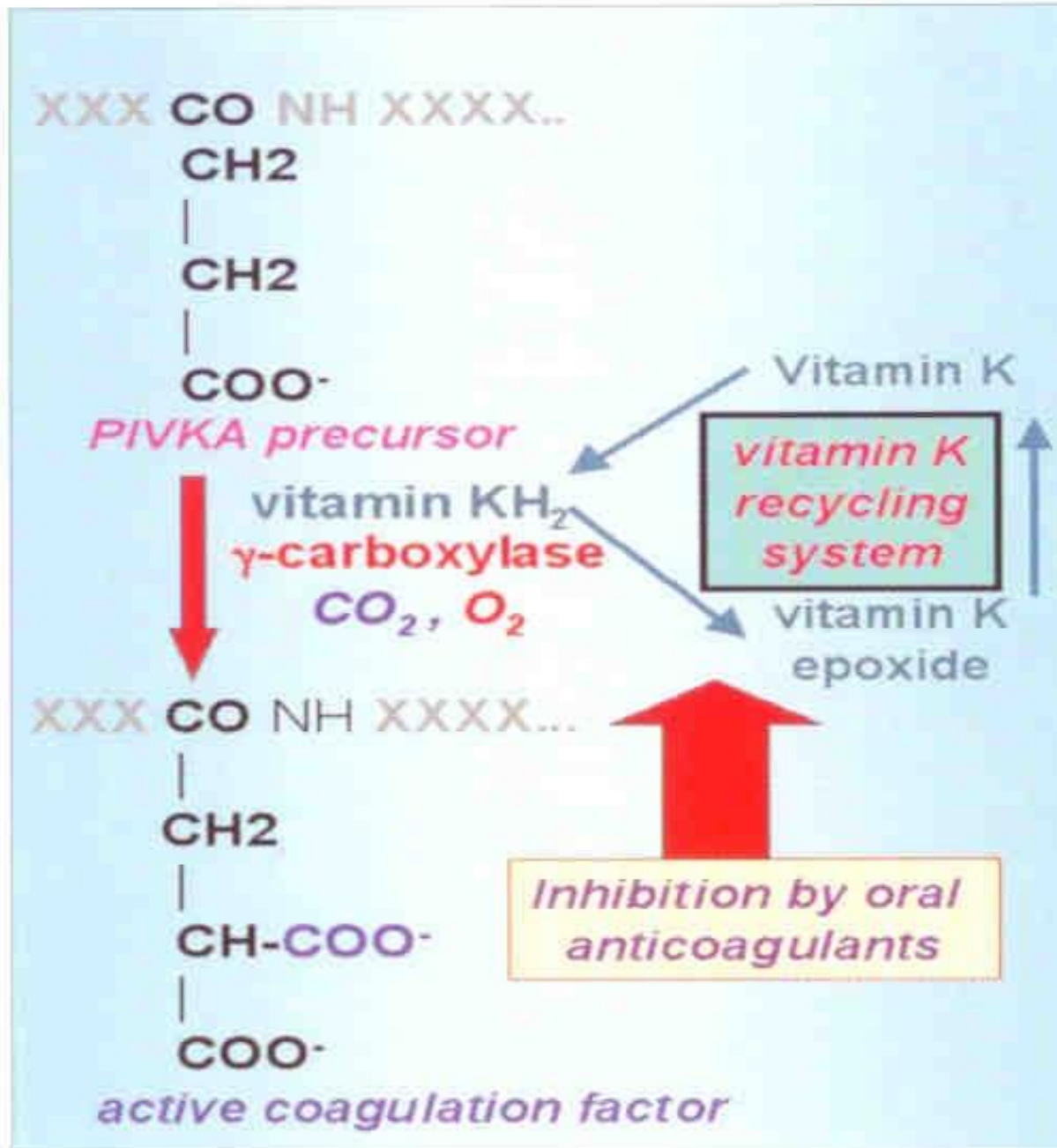
- Léčba kumariny většinou následuje po předcházejícím úvodu léky heparinové povahy – překrytí je nutné zachovat nejméně po 5 konsektivních dnů
- Dávka značně individuální – 1,5–12,5 mg/den;
- Specifická laboratorní kontrola: **INR 2,0–3,0**
- Významné lékové a potravinové interakce
- Monitoring a 4 – 12 týdnů

*Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial, Ann Intern Med 2011;155:653-9, W201-3*

*Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al: Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N Engl J Med 2008;358(10):999-1008*

# 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

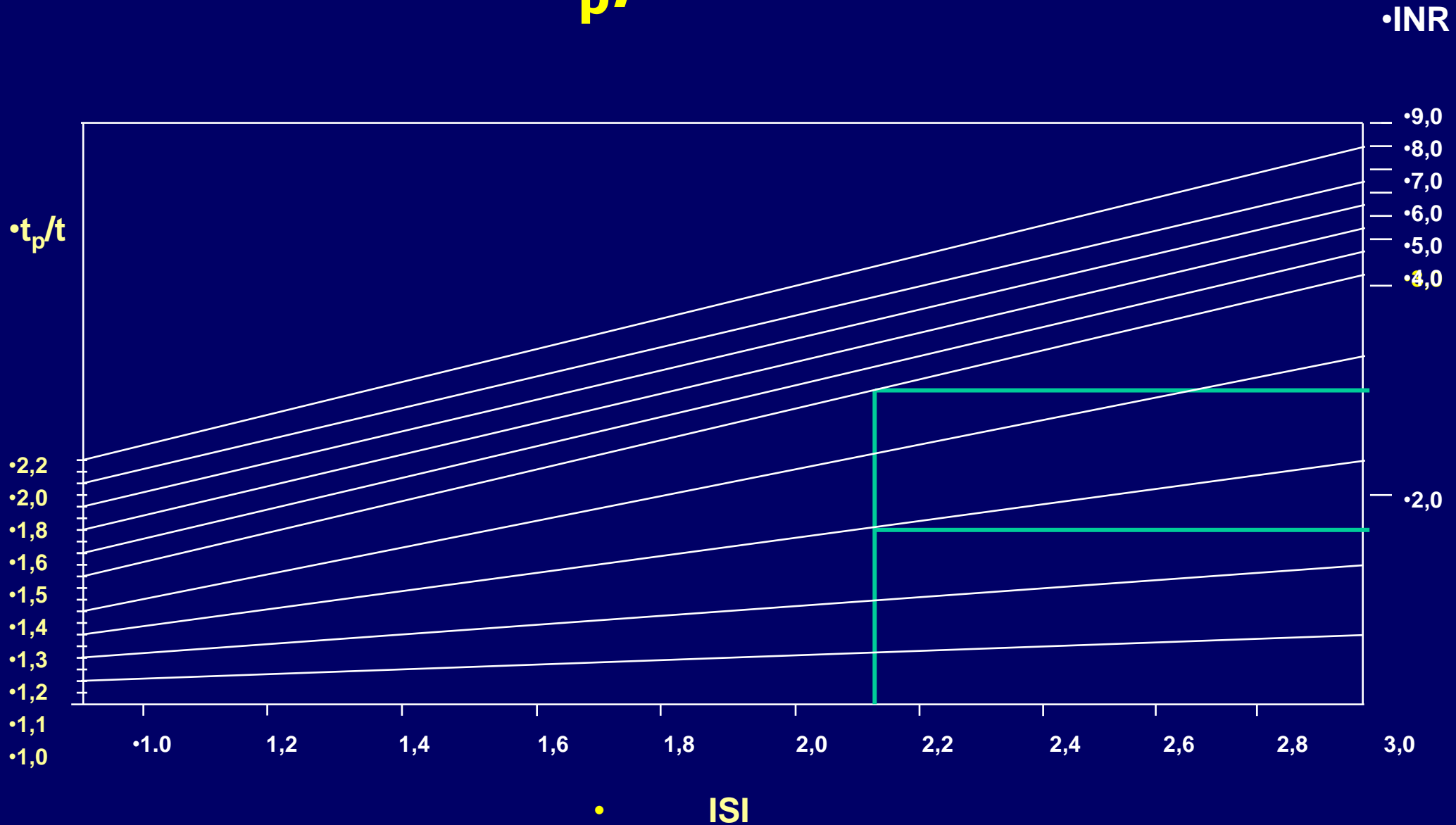
warfarin (*Warfarin*)

72 hodin

fenprokumon (*Marcoumar*)

160 hodin

# Vztah mezi $t_p/t$ a INR



# Monitorace léčby kumariny

*Protrombinový čas (PT):*

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





# 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

# Dávkování léčby kumariny

- Warfarin 5 mg denně (první den 7,5 mg)
- od 3. dne včetně dle PT
- 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
- různé metabolizátory:
  - dávky 1,5 mg denně i nad 15 mg denně

# •Kontrola antikoagulační th a výsledky u AF

- SPORTIF (median sledování 17 měsíců)
- **Není rozdílu dle věku, pohlaví, rizika CMP**

## Kontrola th warfarinem

špatná      únosná      dobrá

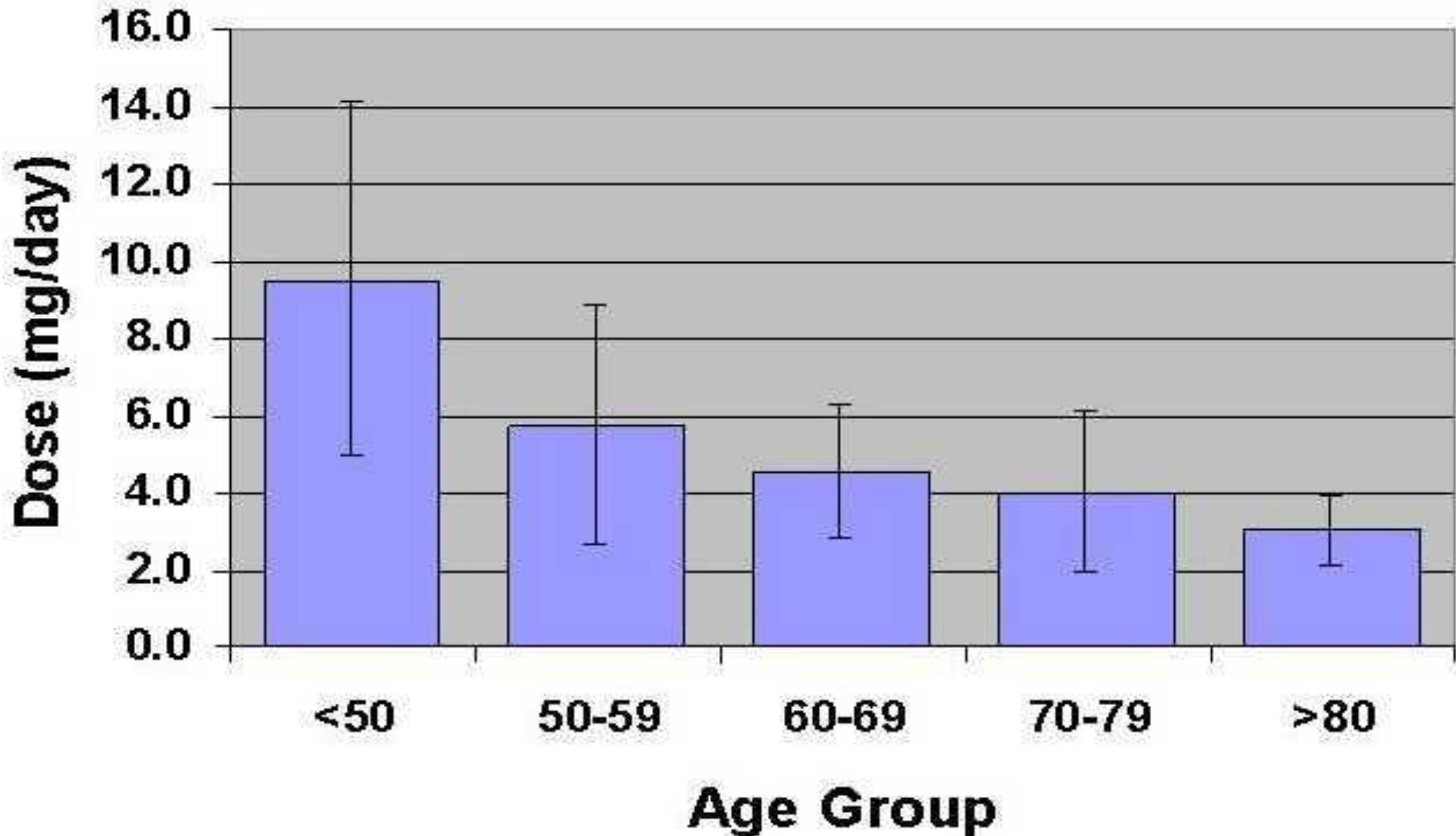
• % INR 2-3 ⇒	<60%		60-75%		>75%	P*
• No.	1190		1207		1190	
<b>CMP</b>	2.1%	>	1.3%	>	1.1%	0.02
• Mortalita	4.2	>	1.8	>	1.7	<0.01
• Krvácení	43.6	>	41.8	>	34.1	<0.01
• Velké krvácení	3.9	>	2.0	>	1.6	<0.01

•\*Špatná vs dobrá kontrola

White – Arch Intern Med 2007;167:239

# Warfarin Dose Requirements

- 100 Sunnybrook Anticoagulation Clinic Patients



# Zvýšená sensitivita k warfarinu

## 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

## Mutace VKORC1

# Trvání léčby kumariny

- Distální trombóza či provokovaná – *3 měsíce*
- Proximální trombóza – *6 měsíců*
- Komplikovaná trombóza (PE) – *6 – 12 měsíců*
- Zjištěný hyperkoagulační stav:
  - závažný (ATIII, homozyg. FVL, dvojitý heterozyg. FVL+ PT)
    - *dlouhodobě (celoživotně)*
  - polymorfismus FV, PT20210A
    - *po první atace TEN standardní délka podávání*
- Zajištění kritické situace – *přechodná cílená*

# Přímé inhibitory trombinu (nepotřebují k účinku AT III)

- hirudin
- rekombinantní - lepirudin (*Refludan*)
- syntetické - argatroban – (*Novastan*)
  - dabigatran – p.o. (*Pradaxa*)

## monitorace:

- Hemoclot
- aPTT
- **Ecarinový test (ECT):** ecarin štěpí FII na FIIa  
nezávisle na Ca a fosfolipidech

# Inhibitory Xa

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



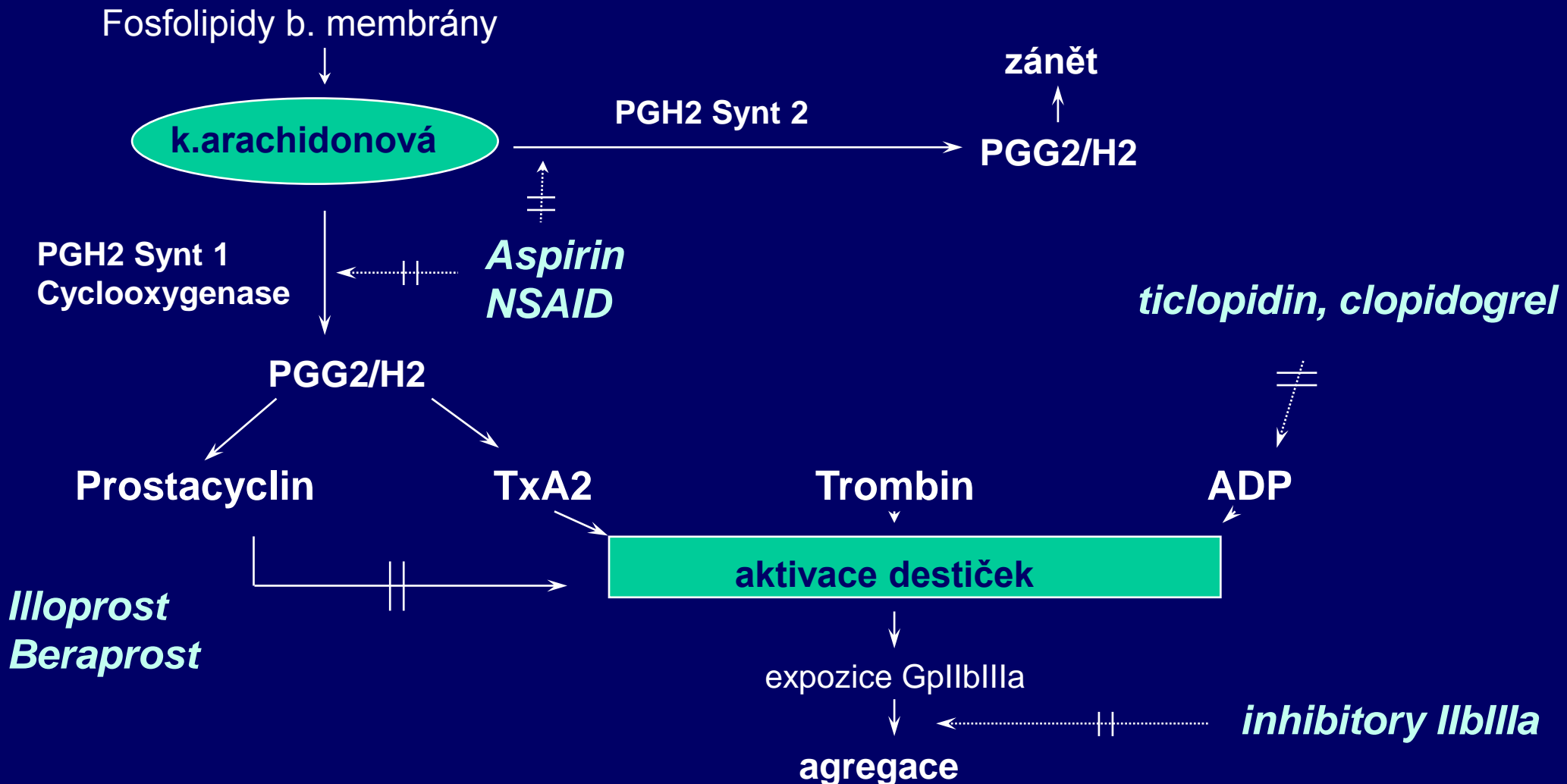
# Antidota antikoagulační léčby

- Heparin, LMWH:
  - Protamin (1 mg / 100 j. UFH)
    - Váže hepariny
    - Nedostatečná neutralizace po s.c. aplikaci LMWH
- Warfarin:
  - K vitamín (2-5 mg)
  - Koncentrát protrombinového komplexu (PCC)
    - FII, VII, IX, X
  - Mražená plazma
- Inhibitory IIa, Xa:
  - zatím nemají registrovaná specifická antidota - ve fázi klinických studií
  - PCC, rFVIIa
  - dialýza pouze u dabigatranu

# Doporučená opatření při předávkování kumarinů

- **INR 3.0 - 5.0** redukce či vynechání do INR < 3.0
- **INR 5.0 - 9.0** vynechání dávky do INR < 3.0
  - Vysoké riziko krvácení: K vit. 1-5 mg (kapek) p.o.
- **INR > 9.0** vynechání dávky a p.o. K vit. v dávce 2 - 5 mg
  - Vysoké riziko krvácení: K vit. 5-10 mg p.o. či i.v.
- **závažné krvácení nebo urgentní operace:**
  - protrombinový komplex 25-50 j./kg
    - Plný účinek jen 6 hod (poločas FVII)
  - vit. K 5-10 mg i.v. (nutno vždy podat současně se substitucí)

# 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. 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, Trombex) - p.o.

~ 75 mg denně

~ Prasugrel (Efient) - p.o.

**Přímá léčiva, ne proléčiva, méně variabilní účinek:**

~ Ticagrelor (Brilique) : p.o.

~ Cangrelor: i.v.

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

**PAR antagonisté – voraxapar a atopaxar**

# Monitorace antiagregační léčby - ASA

## Klinicky:

- recidiva IM, CMP, ICHDKK

## 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
- ↓ metabolitu: **tromboxanu- $\beta$ 2** v séru (11-dehydro v moči)



# 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%*

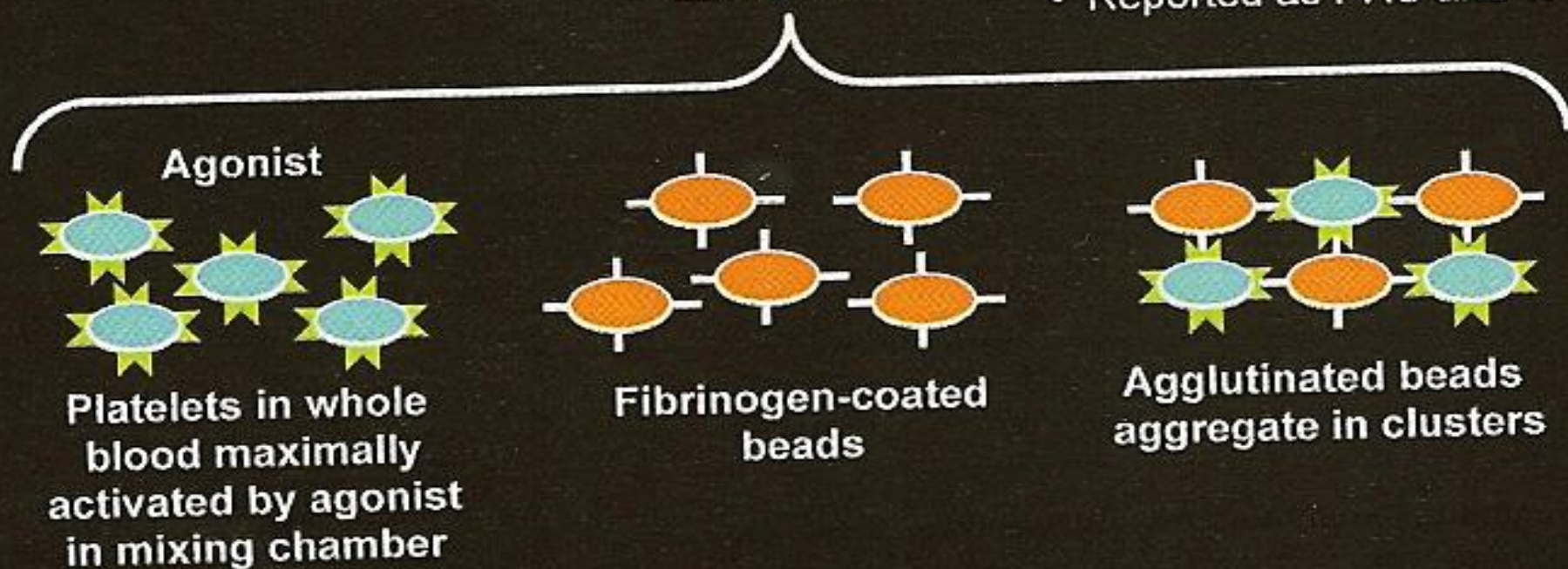
# Monitorace antiagregační léčby agregace plné krve Multiplate<sup>®</sup>

- 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



# 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 (2h), nemonitoruje se (fibrinogen)

# Substituční léčba inhibitory koagulace (měříme přímo jejich funkční aktivitu)

## Antitrombin (Antithrombin III)

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 (Ceprotin, Xigris)

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

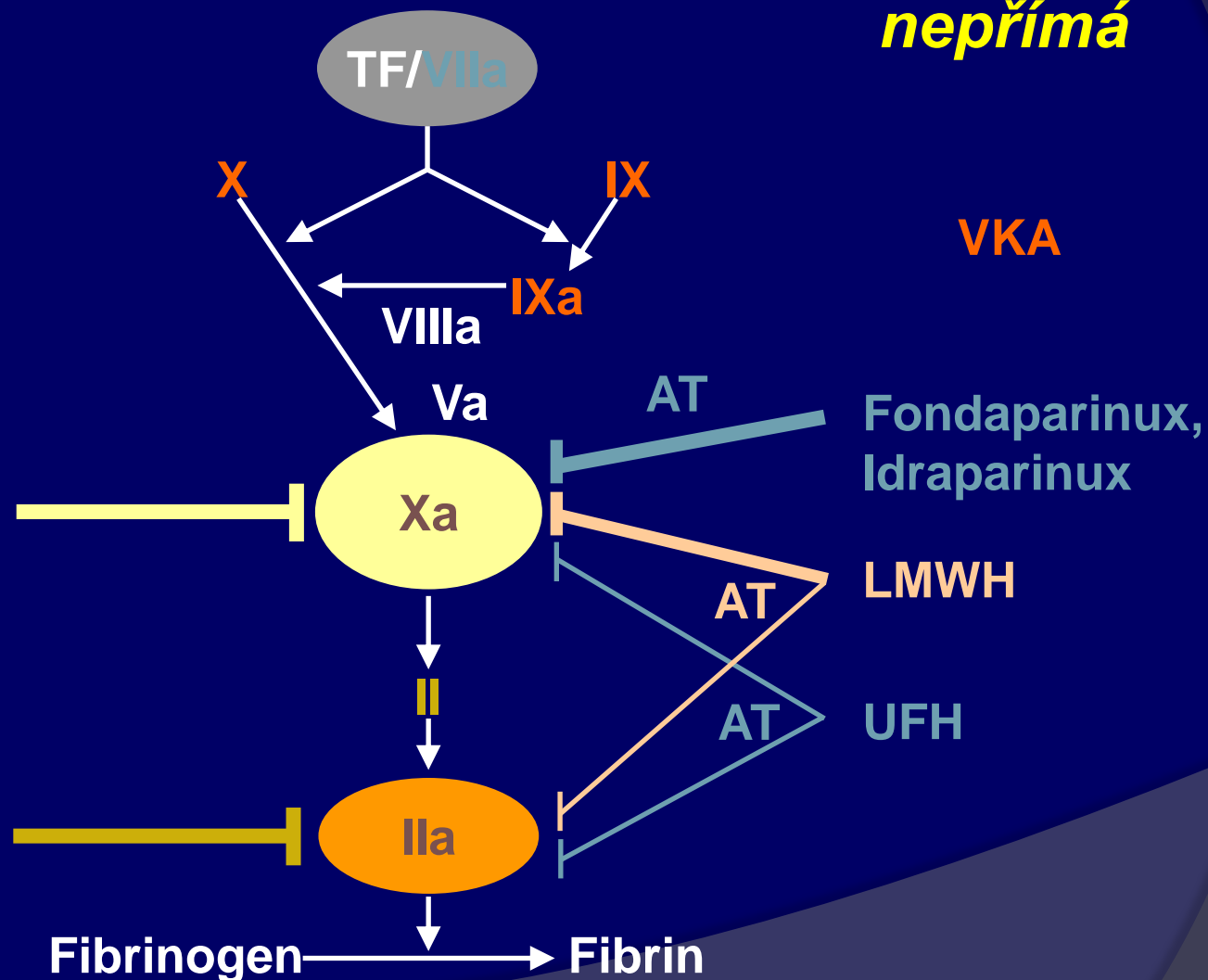
# Cíle působení antitrombotik

*přímá*

*nepřímá*

Rivaroxaban  
Apixaban  
Edoxaban  
**Betrixaban**  
Otamaxaban  
Darexaban  
YM466

Dabigatran  
**AZD 0837**  
Hirudin, des-  
lepirudin  
bivaluridin  
Argobatran



*upraveno dle Weitze et al, 2005; Weitz et al, 2008*



# Vlastnosti současně používaných antitrombotik

	UFH	LMWH	VKA	Arixtra	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
p.o. podání			*		*	*	*
fixní dávky				*	*	*	*
rychlý nástup a eliminace účinku	*	*		*	*	*	*
předpověditelná farmakokinetika		*		*	*	*	*
nutnost monitorace antikoagulace	*		*				
závažné potravinové a lékové interakce			*				
riziko HIT	*	* 80% cross					

# Randomizované kontrolované studie fáze III

NOAC	AF	DVT <i>prevence</i>	<i>léčba</i>	ACS
Apixaban	AVERROES APPRAISE ARISTOTLE	ADVANCE 1-3  ADOPT AMPLIFY-Ext	AMPLIFY	
Edoxaban	ENGANGE Ti	STARS E-3 STARS J-V	HOKUSAI VTE	
Dabigatran	RE-LY RE-LY-ABLE	RE-NOVATE RE-MODEL RE-MOBILIZE RE-MEDY	RE-COVER RE-COVER II RE-SONATE	
Rivaroxaban	ROCKET	RECORD I-IV MAGELLAN EINSTEIN-Ext	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE	ATLAS-TIMI 51

# Srovnání farmakologických vlastností nových antikoagulancií

	<b>Pradaxa</b> (dabigatran etexilát)	<b>Xarelto</b> (rivaroxaban)	<b>Eliquis</b> (apixaban)
<b>Mechanismus účinku</b>	Inhibitor trombinu	Inhibitor Xa	Inhibitor Xa
<b>Dávka</b>	2 x 150 (red. 110)	prev. 10, th 20 mg	2 x 2,5/5 mg
<b>Biolog. dostupnost</b>	6,5%	80-100%	cca 50%
<b>Proléčivo</b>	Ano	Ne	Ne
<b>t<sub>1/2</sub></b>	12–14 h.	9–13 h.	cca 12 h.
<b>T<sub>max</sub></b>	0,5–2 h.	2–4 h.	3–4 h.
<b>Možné lékové interakce</b>	Silné inhibitory P-gp	Silné inhibitory CYP3A4/P-gp	Silné inhibitory CYP3A4/P-gp
<b>Vazba na plazmat. bílkoviny</b>	34-35%	92–95%	87%
<b>Vylučování</b>	80% renálně	33% renálně	27% renálně

# Používaná antitrombotika – farmakokinetika a farmakodynamika, laboratorní diagnostika

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

# How can levels be measured?

Test		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Specific Assay*</b>	<b>Drug specific</b>	<b>Hemoclot</b>	<b>Anti-Xa</b>	<b>Anti-Xa</b>
<b>Non-specific assays</b>	<b>aPTT</b>	↑↑↑	↑	↑
	<b>PT</b>	↑	↑↑	↑
	<b>TT</b>	↑↑↑↑	No effect	No effect

•\*Mass spectrometry can be used to measure drug levels

# Rizikové faktory těžkého krvácení

obecné	specifické k operacím	zvláště významné
aktivní krvácení	<u>Břišní chirurgie:</u> muži, Hb < 130 před operaci, malignita, komplexní zákrok definovaný jako 2 a více výkonů, závažná disekce nebo více než 1 anastomóza	kraniotomie
předchozí těžké krvácení		spinální chirurgie
známá neléčená hemorhagická diatéza		
těžké jaterní nebo renální selhání	<u>Pankreatikoduodenektomie:</u> sepe, pankreatický únik, sentinelové krvácení	spinální trauma
trombocytopenie		
akutní iktus	<u>Resekce jater:</u> počet segmentů, současná resekce extrahepatálních orgánů, prim.tu jater, anemie a tr-penie	rekonstrukční výkony včetně „free flap“
nekontrolovaná hypertenze		
lumbální punkce, epidurální či spinální anestezie před 4 h nebo do 12 h plánovaná	<u>Kardiochirurgie:</u> ASA, klopidogrel < 3 dny, BMI > 25, vyšší věk, RI, delší výkon	
souběžná antikoagulační, protidestičková či trombolytická léčba	<u>Hrudní výkony:</u> pneumonektomie a rozsáhlé resekce	

# Režimy a možnosti léčby DVT

Léčba v ambulantní péči x za hospitalizace

*(Othieno R et al., 2007)*

LMWH se současným přechodem na warfarin

LMWH a následně anti-IIa (dabigatran etexilát)

Anti-Xa inhibitory od počátku (rivaroxaban, apixaban)

**Trombektomie** – kde není jiná alternativa léčby

*(Meissner MH et al., 2012)*

**Trombolýza** – u mladších a nekomplikovaných nemocných

*(Vedantham S, 2012)*

**Kavální filtry** – v případě komplikované prevence a léčby PE

*(Angel LF et al., 2011)*

# Trombolýza

- Léčba vybraných případů
- Systémové podání, selektivní a supraselektivní (CDT)
- rtPA 100 mg ve 2 hodinové i.v. infuzi
- Snížení výskytu PTS
- Nevýhoda – výskyt intrakraniálního krvácení v 1 – 2 %

*Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S*



# Chirurgické intervence

- Embolektomie – I: masivní pokud možno angiograficky dokumentovaná plicní embolie
- 20% operační mortalita (před r. 1985 32 %)

*Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR: Outcome of pulmonary embolectomy. Am J Cardiol 2007;99(3)*

- Kavální filtry
- Indikovány v případě kontraindikace antikoagulační léčby, komplikací antikoagulační léčby, rekurentní VTE vzdor nastavené antikoagulační terapii a před plicní embolektomií

# Kompresní punčochy/obvazy

- Výrazně snížily výskyt PTS
- Po prodělané příhodě DVT jsou doporučen na dva roky s tlakem 30 – 40 mm Hg se započítím cca měsíc po vzniku příhody

*Snow V, Qaseem A, Barry P, et al: Management of venous thromboembolism: A clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2007;146(3):204-210*

# Délka trvání léčby DVT

Dána rizikem rekurence, které se zvyšuje za následujících okolností:

- Mužské pohlaví
- Vyšší věk
- Narůstající BMI
- Neurologické onemocnění (paresy končetin)
- Malignita
- Antifosfolipidový syndrom
- Idiopatická VTE
- Pozitivní rodinná anamnéza
- Trombofilní dispozice (defekty inhibitorů, trombofilní mutace)
- Přetrvávající zvýšení DD
- Permanentní IVC filtr

DVT z vyprovokované přechodné příčiny 3 měsíce, v jiných případech „long-term“

# Obecná doporučení prevence VTE z hlediska 8. ACCP konference

- V každé nemocnici aktivní prevence VTE (1A)
- Písemná podoba doporučených postupů (1C)
- Mechanické metody tromboprolaxe jako doplněk
- Nezajišťovat prevenci VTE podáváním ASA (1A)
- Správné dávkování (uvedené výrobcem)(1C)
- Respektování forem degradace antitrombotik
- Zvláštnosti antitrombotické prevence (např. neuroaxiální anestezie, těhotné, pokročilejší věk....)

**Antitrombotická léčba  
a profylaxe trombózy**

**Souhrn**

American College of Chest Physicians  
Doporučené postupy pro klinickou  
praxi, založené na důkazech  
9. vydání

---

Česká verze



**ČSTH**  
**ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU**  
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

c. 1190

# 9. konsenzuální ACCP doporučení 2012

Léčbu DVT nebo PE doporučeno zahájit **parenterální antikoagulační terapií (stupeň 1B)** nebo antikoagulační léčbou **rivaroxabanem**.

Navrhujeme zde použít **nízkomolekulární heparin (LMWH)** nebo **fondaparinux** proti použití nefrakcionovaného heparinu i.v. (**stupeň 2C**) nebo nefrakcionovaného heparinu s.c. (**stupeň 2B**).

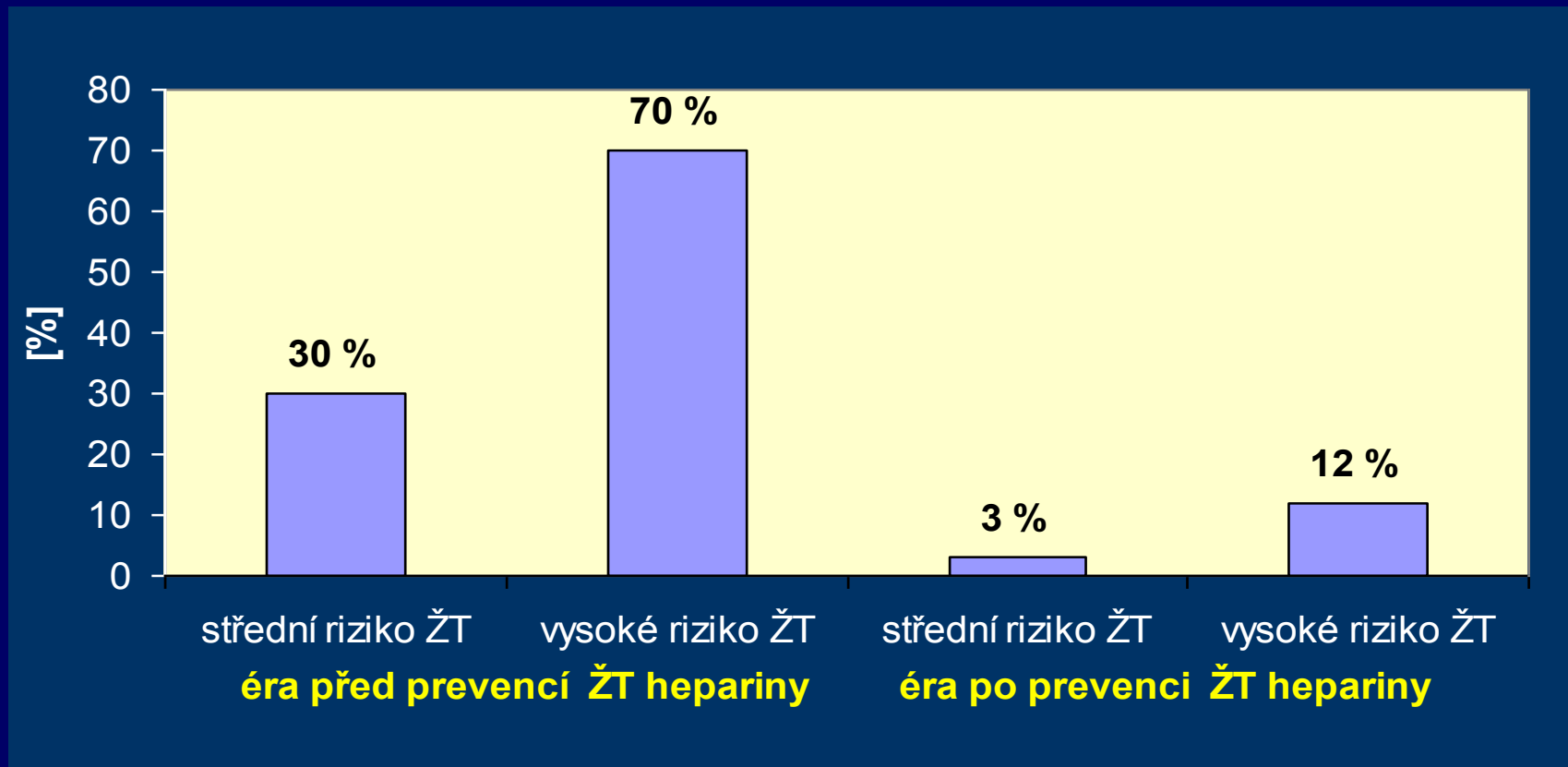
Pro léčbu PE s hypotenzí navrhujeme **trombolytickou terapii (stupeň 2C)**.

K léčbě VTE doporučujeme použít **antagonisty vitamínu K** nebo **LMWH** před **dabigatranem** nebo **rivaroxabanem (stupeň 2B)**.

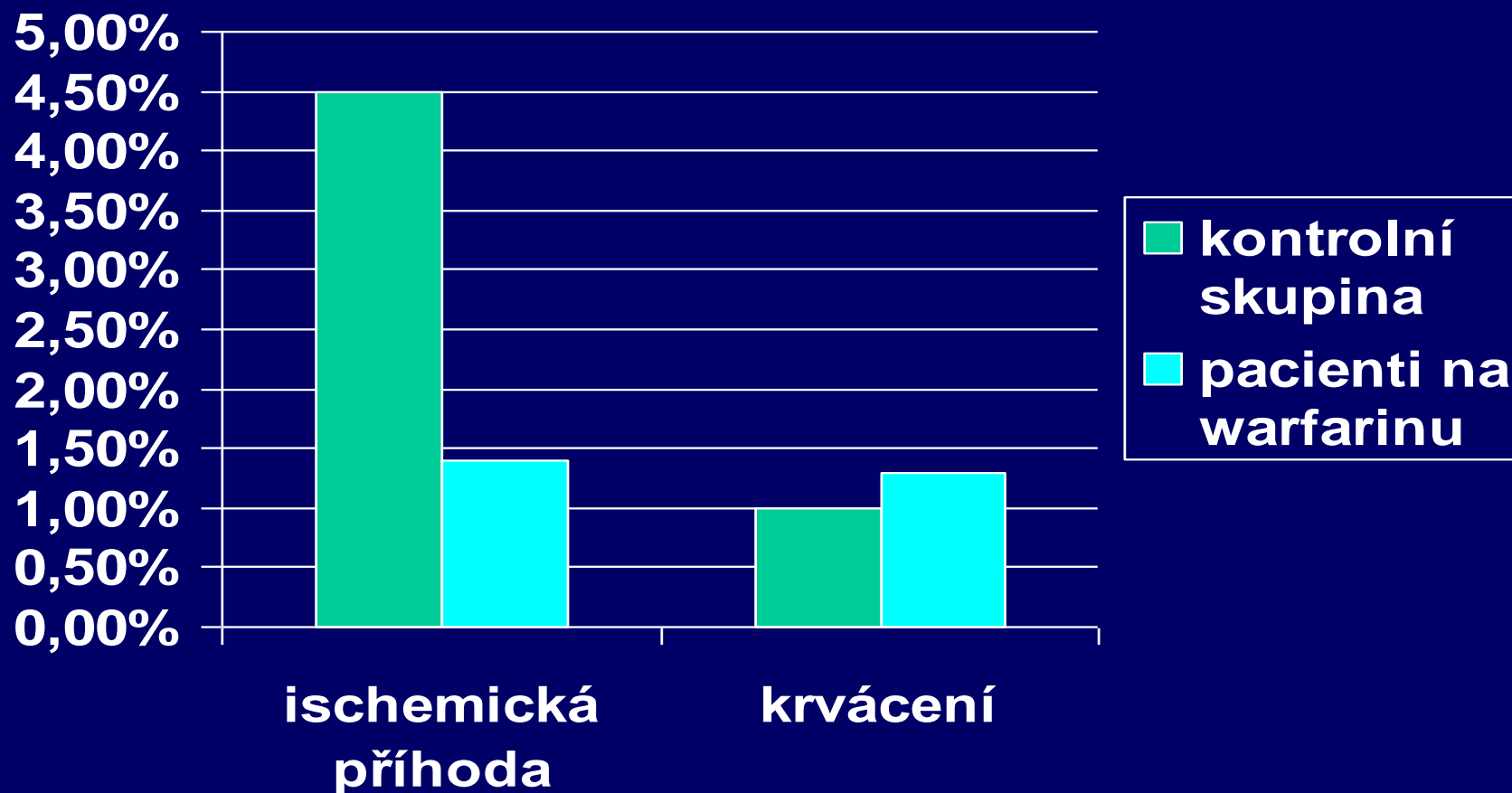
K léčbě **rozsáhlé povrchové žilní trombózy** doporučujeme profylaktické dávky **fondaparinuxu** nebo **LMWH** proti žádné antikoagulaci (**stupeň 2B**) fondaparinux zde navrhujeme spíše než LMWH (**stupeň 2C**).

*Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2) (suppl):e419S-e494S.*

# Úspěšná farmakologická prevence pooperačních DVT zahájená v 90. letech v chirurgii



# Nerevmatická fibrilace síní





# Děkuji za pozornost

