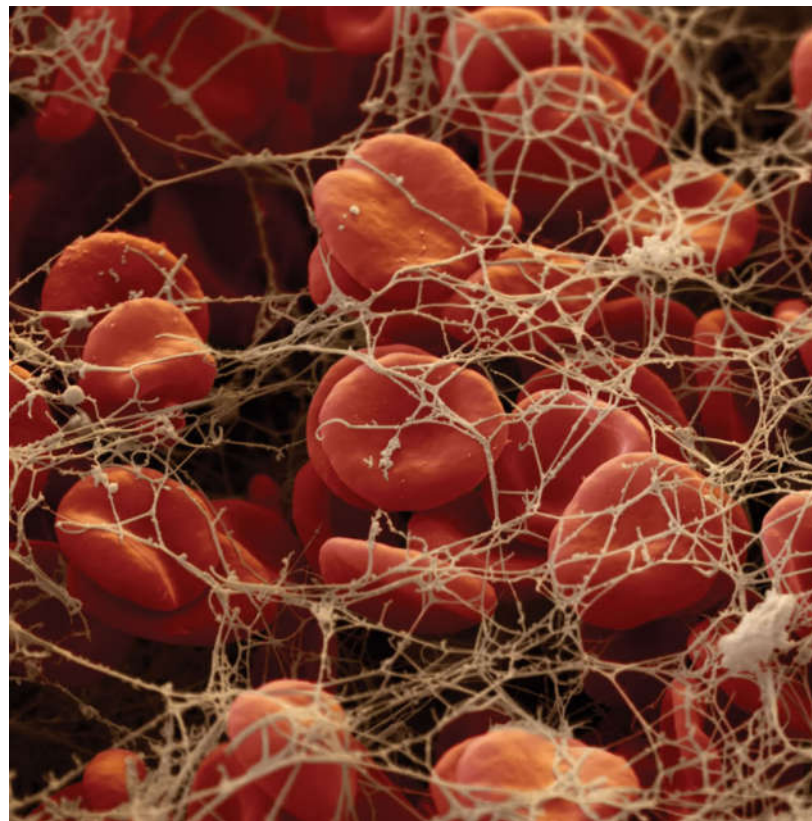


FARMAKOTERAPIE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

PharmDr. Milan Juhás

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Farmakologický ústav LF MU

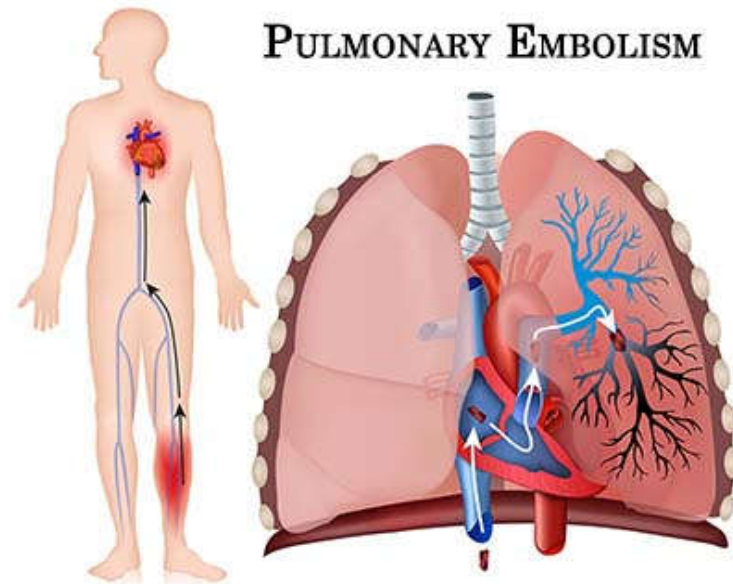


TEN – tromboembolická nemoc

- **Prítomnosť trombu** v žilnom riečisku s obštrukciou
 - embolizácia do pľúcnych žíl s potenciálne fatálnym koncom
- **Riziko vzniku**
 - Posttrombotického syndrómu
 - Tromboembolická **pľúcna hypertenzia**

TEN – tromboembolická nemoc (2)

- **Klinické rozdelenie patologic**
 - Flebotrombóza
 - Pľúcna embólia (50 % chorých s flebotrombózou)
 - Štatisticky 3. najčastejšia príčina úmrtia
- *Povrchová flebitída*
 - NSAID
 - heparinoidy



Zdroj embólie

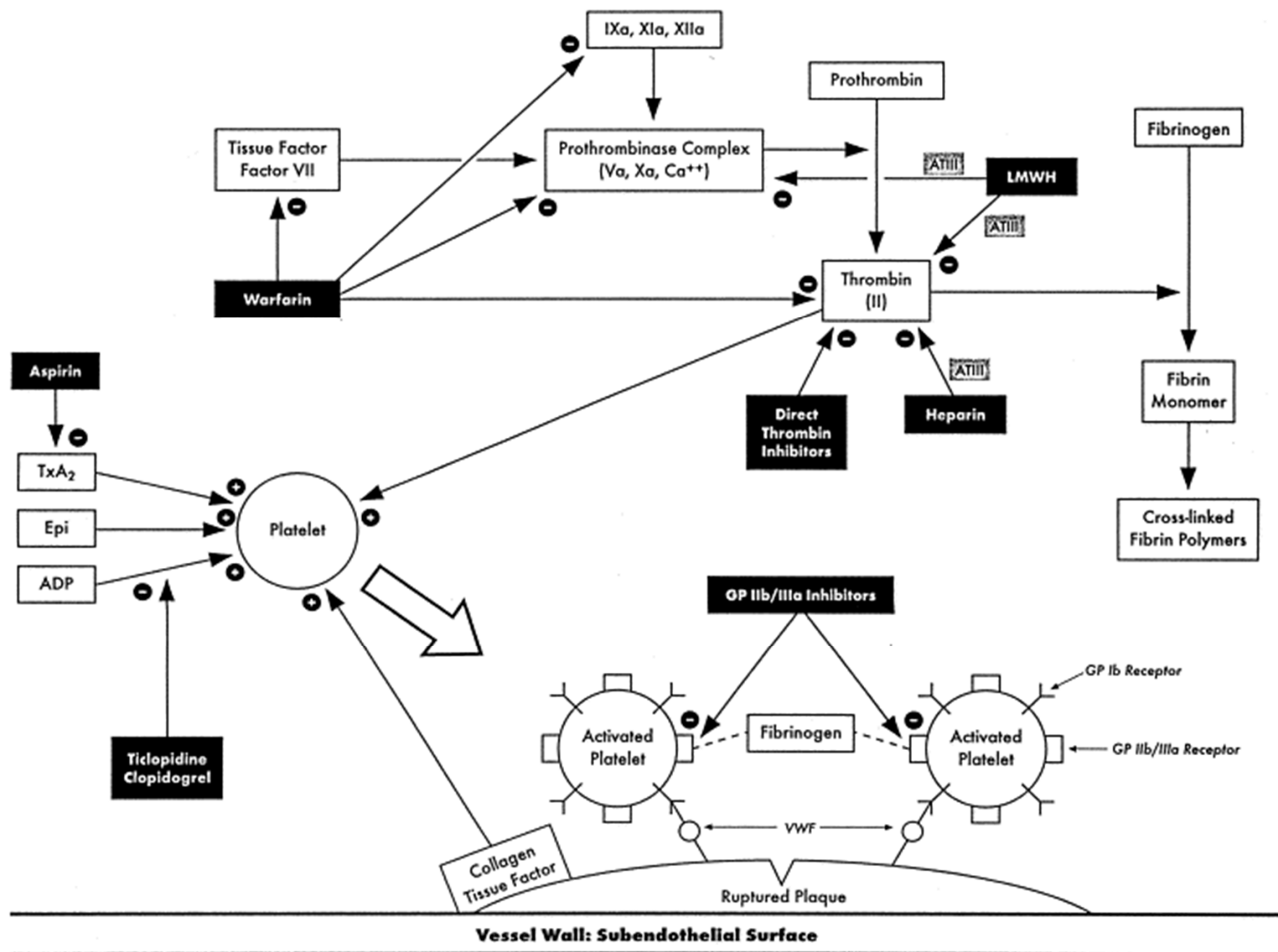
- **Sekundárna** so známou vyvolávajúcou príčinou
- **Primárna idiopatická**
 - 30 – 50 % prípadov
 - Onkologický screening s detekciou malignity
 - Hereditárny trombofílny stav

Výskyt flebotrombozy a PE bez profylaxe

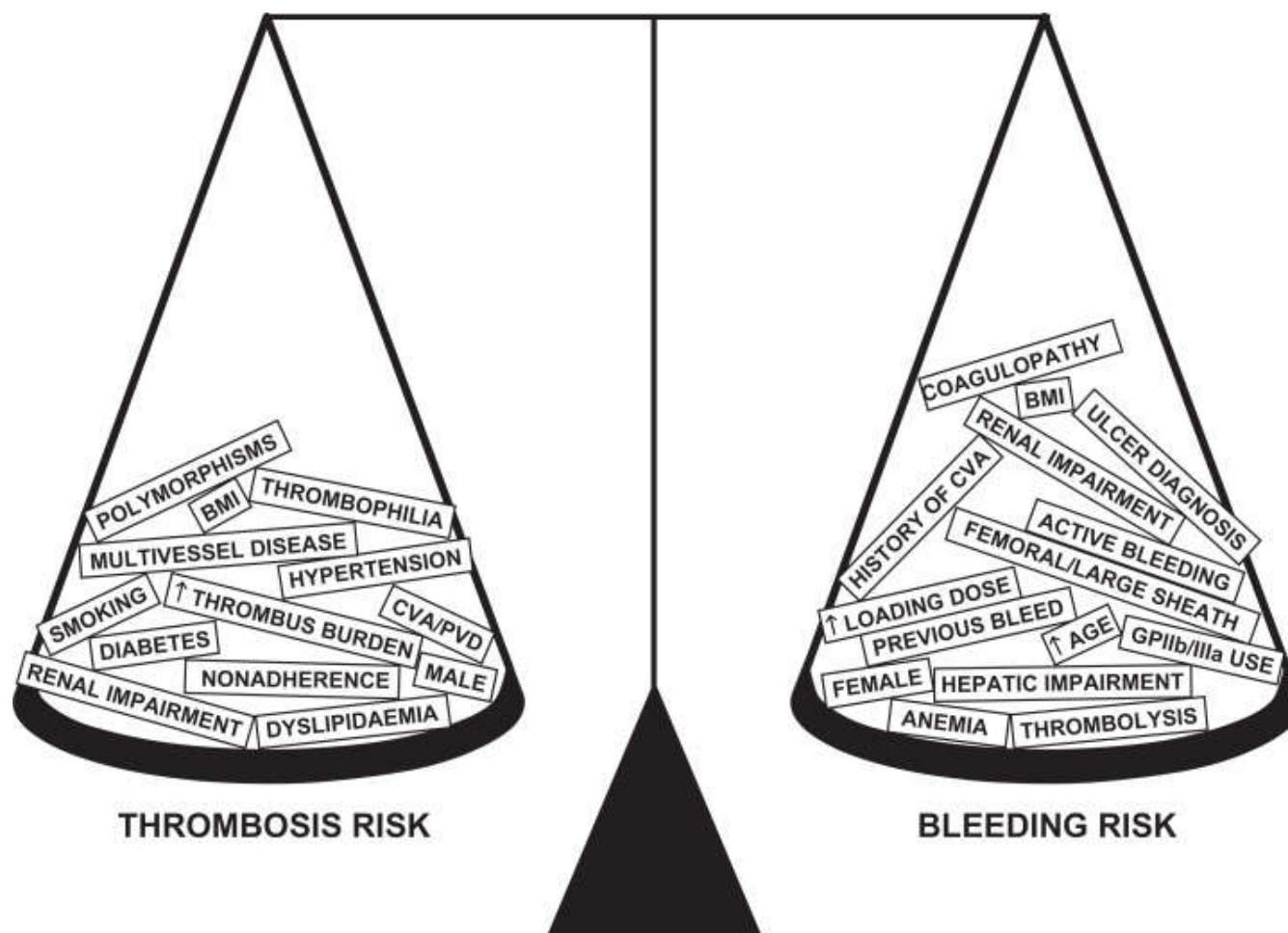
RIZIKOVÁ SKUPINA	INCIDENCIA (%)
Ležiaci pacient na lôžku	10 – 20
Chirurgia v oblasti brucha	15 – 40
CMP	20 – 50
Neurochirurgia	15 – 40
Zlomeniny končatín	20 – 70
Náhrada veľkých kĺbov endoprotézou	40 – 80
Veľké úrazy	40 – 70
Kriticky chorí pacienti na ICU	10 – 80
Poranenia miechy	60 - 80

TEN a Virchowova trias

- Zmena laminárneho toku krvi
 - Turbulencia
 - Stáza krvi
- Zmena koagulačných vlastností krvi
 - Posun rovnováhy v zmysle hyperkoagulácie
- Poškodenie cievnej steny



Čo je cieľom farmakoterapie TEN ?



Rizikové faktory a vyvolávajúce príčiny TEN

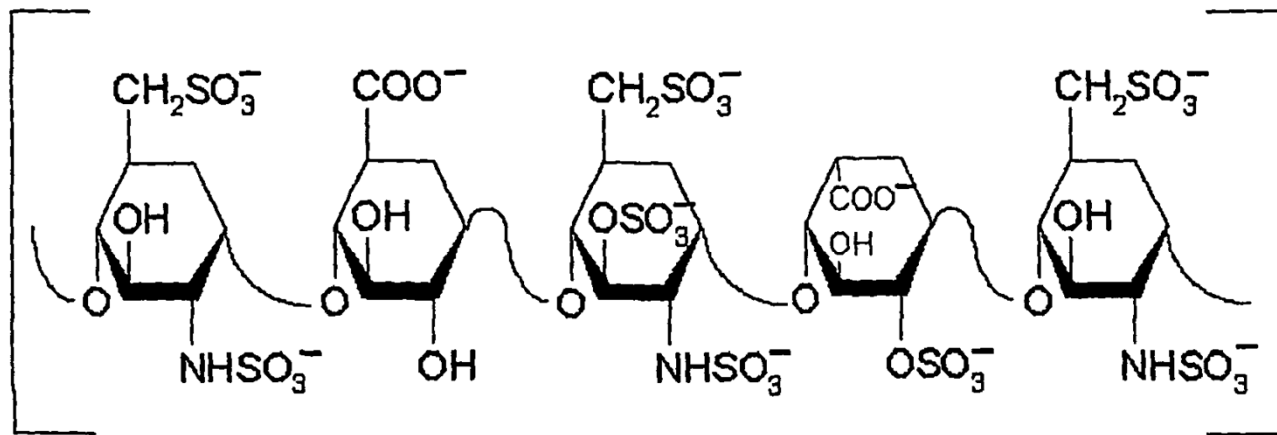
Vrodené trombofilne stavy	Deficity antikoagulačných proteínov (AT-III, proteín C, proteín S), prítomnosť antifosfolipidových protilátok (<i>L. antikoagulans</i>). F-V Leidenská mutácia, Mutácia protrombínu (20210 G-A), hyperhomocysteinémia,
Trombofilne stavy – získané	Malignita, septický stav Myeloproliferatívne choroby, nefrotický syndróm, IBD, vek (40 rokov), pozitívna rodinná anamnéza, imobilizácia a trauma, závažné interné ochorenia (CHSS, CMP), autoimunitné choroby (lupus a „lupus-like“), gravidita, anatomické abnormality v žilnom systéme, obezita
Okolnosti prispievajúce k vzniku TEN	Cestovanie a dehydratácia, trauma spojená s fixáciou končatiny, farmakoterapia (KKS, HRT, HAK, erythropoetin), tabakizmus

Farmakoterapeutické skupiny

- **Nepriamé antikoagulanciá**
 - heparin, LMWH a pentasacharidy
 - Antagonisti vitamínu K (**kumariny**)
- **Priame antikoagulanciá**
 - NOACs, hirudin

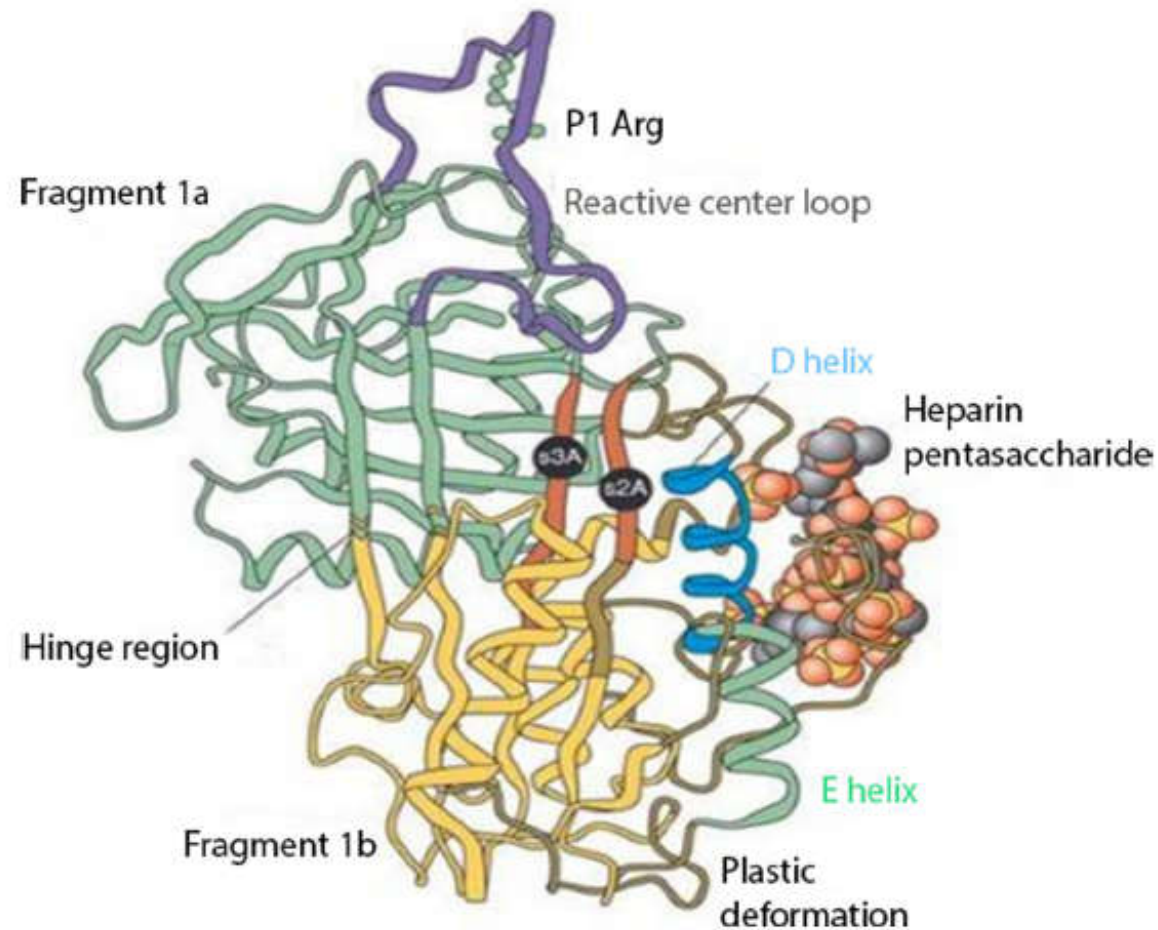
Heparin (UFH) - štruktúra

- mukopolysacharid s **variabilnou dĺžkou** reťazca (**5-30 000 Da**)
- Antikoagulačná a pleiotropná aktivita
 - antiflogistický, cytostatický a imunomodulačný



Heparin

Heparin (UFH) – mechanizmus antikoagulácie



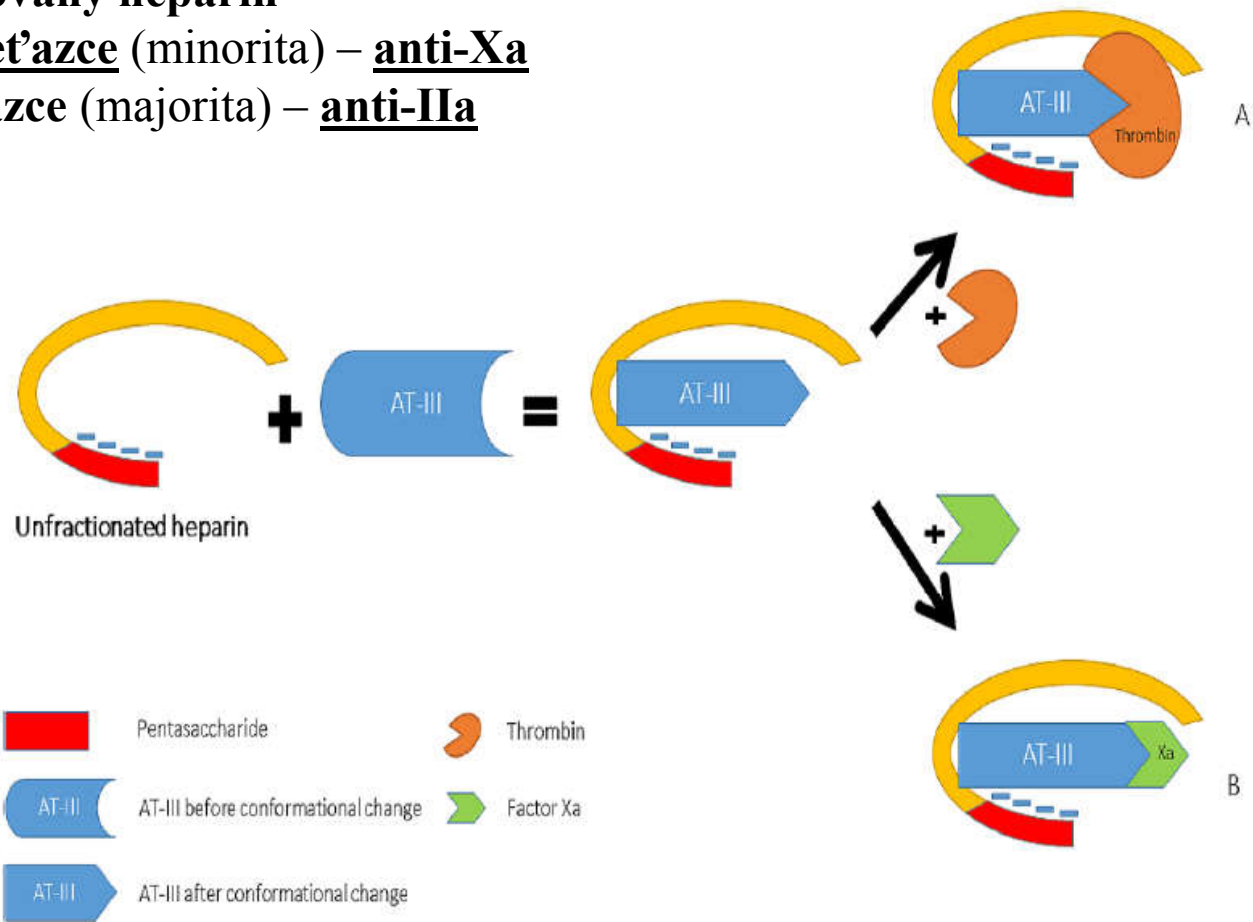
Heparin (UFH)

– mechanismus antikoagulácie

Nefrakciovaný heparin

Krátke reťazce (minorita) – **anti-Xa**

Dlhé reťazce (majorita) – **anti-IIa**



Heparin (UFH) - Výhody

- Rýchly nástup účinku (i.v. podanie)
 - s.c. podanie s nepredvídateľným vstrebaním komplikuje FD odpoveď
- Cena
- Možnosť podania u ESRD
- Dostupnosť **antidota**
 - protamin 1mg: 100 IU UFH

Neutralizácia Heparinu (UFH)

- Možnosť podania antidota pri krvácaní/koagulopatii/neodkladnom akútnom výkone
- 1 mg **protaminu neutralizuje 100 IU UFH**
- Biologický poločas UFH ~ 1,5 – 2,5 hodiny
- po iv. (kont.) podaníu $5 \times t_{1/2} =$ cirkulujúci UFH

Heparin - Nevýhody

- **Nepredikovateľná farmakokinetika**
 - úzke terapeutické okno
 - Jednotlivé šarže Heparinu nie sú ekvivalentné
- nutnosť **monitorácie** aktivity (**aPTT**)
 - V úvode liečby 2x – 3x denne, po dosiahnutí cieľového aPTT 1x denne
- Heparinová **rezistencia** (proteiny akútnej fáze)

Heparin – nevýhody (2)

- Riziko hyperkoagulácie po vysadení
 - Neschopnosť väzby komplexu heparin-AT III na **trombin viazaný fibrínom** (na rozdiel od priamych inhibitorov IIa)
- Aktivita priamo viazaná na prítomnosť **AT-III**
 - Deficiencia AT-III (1-5 %; vrodená alebo postrátová)
 - Substitúcia rekombinantného AT-III a monitorácia

Monitorovanie antikoagulačnej aktivity

- **aPTT – activated partial tromboplastin time**
 - Interval 1,5 – 2,5x predĺženie proti kontrole
 - Prvá hodnota 12 hodín od započatia i.v. podania
- Stráca na význame pri **špecifických situáciách**
 - ECC; iHD; ECMO; SKG a ďalšie invazívne výkony
 - **ACT-aktivovaný koagulačný čas**
 - Účinná antikoagulácia pri 300 – 600 s
 - Referenčná hodnota 120 – 180 s

Možnosti dávkovania - individuálne

- bolus 70 – 100 IU/kg
- Nadviazať kont. iv. infúziou **500 IU/hod**
(20 000 IU do 20 mL FR kapat 0,5 mL/hod)
- Bolus 5000 – 10 000 IU
- Nadviazať kont. iv. infúziou **400 IU/kg/den**

Nežiadúce účinky heparínom vedenej antikoagulačnej liečby

- Krvácavé komplikácie
- **Trombocytopenia**
- Osteopénia až osteoporóza
- Alergie

Heparinom indukovaná trombocytopenia (HIT)

- **HIT-1**

- Prejavy od 1.-2. dňa terapie u 10 % liečených
- Mierny pokles trombocytov
- Relatívne benigná a prechodná
- Bez nutnosti prerušenia liečby

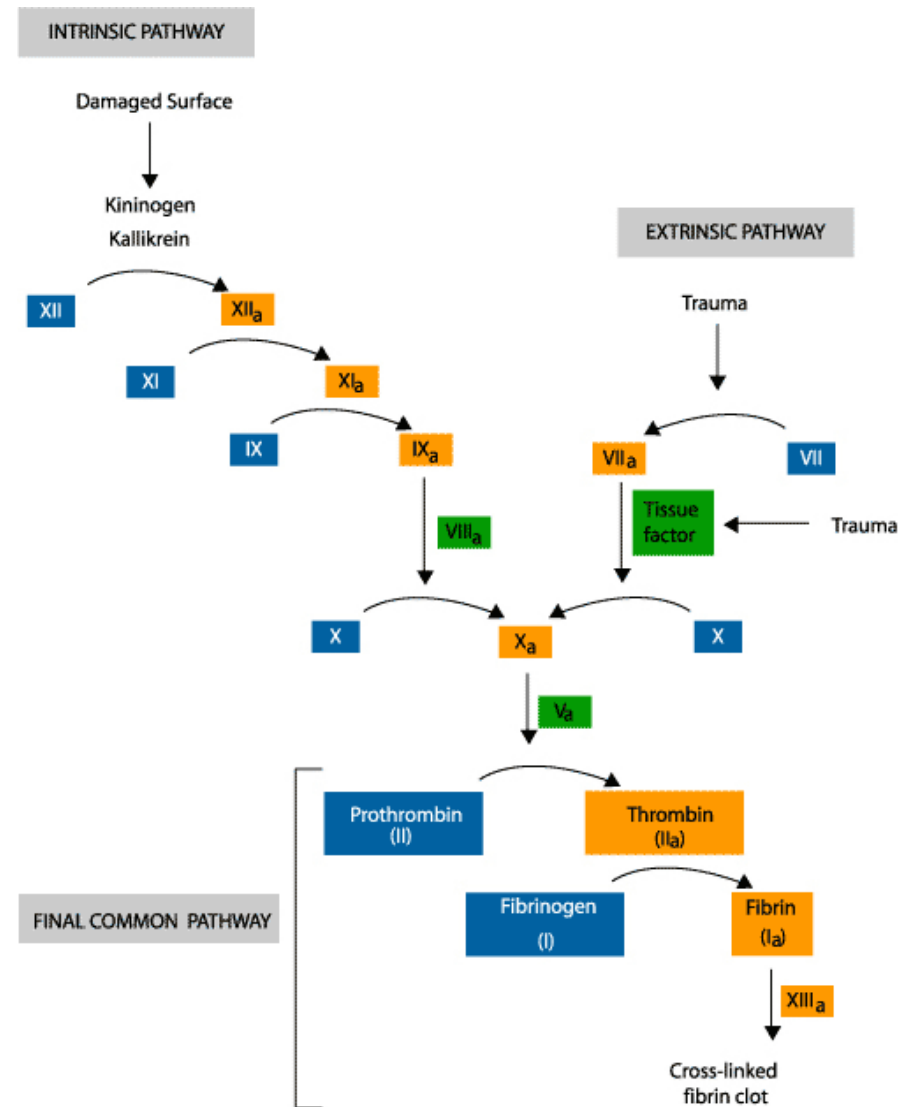
- **HIT-2**

- Prejavy od 4.-5. dňa terapie u 0,5-5 % liečených
- Imunologicky podmienená (**IgG proti heparin-PF4**)
- Aktivácia trombocytov a endotelu
- Život ohrozujúca **trombózami až DIC**
- **Liečbu nutne okamžite prerušiť**

Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT)

- Stanovenie počtu trombocytov pred podaním heparinu
- Sledovanie **dynamických zmien** trombocytov
- Heparin vysadzujeme pri poklesu pod 50 % východzej hodnoty (**HIT-2**)
- Fondaparinux, hirudiny, dabigatran, ~~LMWH~~,
~~warfarin~~

Nízkomolekulárne heparíny (LMWH)



Hlavné rozdiely medzi LMWH a heparinom

- **Depolymerácia natívneho heparínu**
 - 15 sacharidových jednotiek
- **Vylepšené vlastnosti**
 - ↓ väzbovosti na proteíny plazmy
 - ↓ väzbovosti na trombocyty a endotel
 - **Predikovatelná antikoagulačná aktivita**
 - Možnosť s.c. podania (1-2x denne)
 - **Dávkovanie na základe hmotnosti pacienta**
 - **Po patričnej edukácii zvládne aj pacient sám**

Monitorovanie antikoagulačnej aktivity metódou Anti-Xa

- Nie je nutná
 - za predpokladu **normálnych renálnych funkcií**
- **Vhodná za podmienok**
 - Gravidita (fyziologické zmeny v GFR a V_D)
 - Renálna insuficiencia (GFR pod 30 mL/min)
 - K zváženiu u obéznych a astenických pacientov
 - Vulnerabilná seniorská populácia
- **odber anti-Xa** po min. 3 dávkach (steady state)
 - 2-4 hodiny po podaní s.c. dávky

FK vlastnosti LMWH

LMWH	Hmotnosť (Da)	Pomer ANTI-Xa /ANTI-IIa	F (s.c.) (%)	POLČAS (hod)
Enoxaparin	4200	10:1	100	7
Nadroparin	4600	4:1	88	4
Dalteparin	5000	3:1	90	5

VÝHODNÉ FK VLASTNOSTI SÚ ZA CENU NIŽŠEJ ÚČINNOSTI PROTAMINU AKO ANTIDOTA.

FONDAPARINUX (Arixtra)

- **Pentasacharid**
s predikovatelnou
antikoagulačnou aktivitou
- **Anti-Xa aktivita**
sprostredkovaná
vysokoselektívnou
väzbou na AT-III (300:1)
- **Prolongovaný efekt**
- Úplná resorpcia po s.c.
podaní (2,5 mg
profylaxia, 7,5 mg liečba)
- Monitorácia anti-Xa nie je
nutná
- Bez rizika HIT a absencia
antidota

Perorálne antikoagulanciá

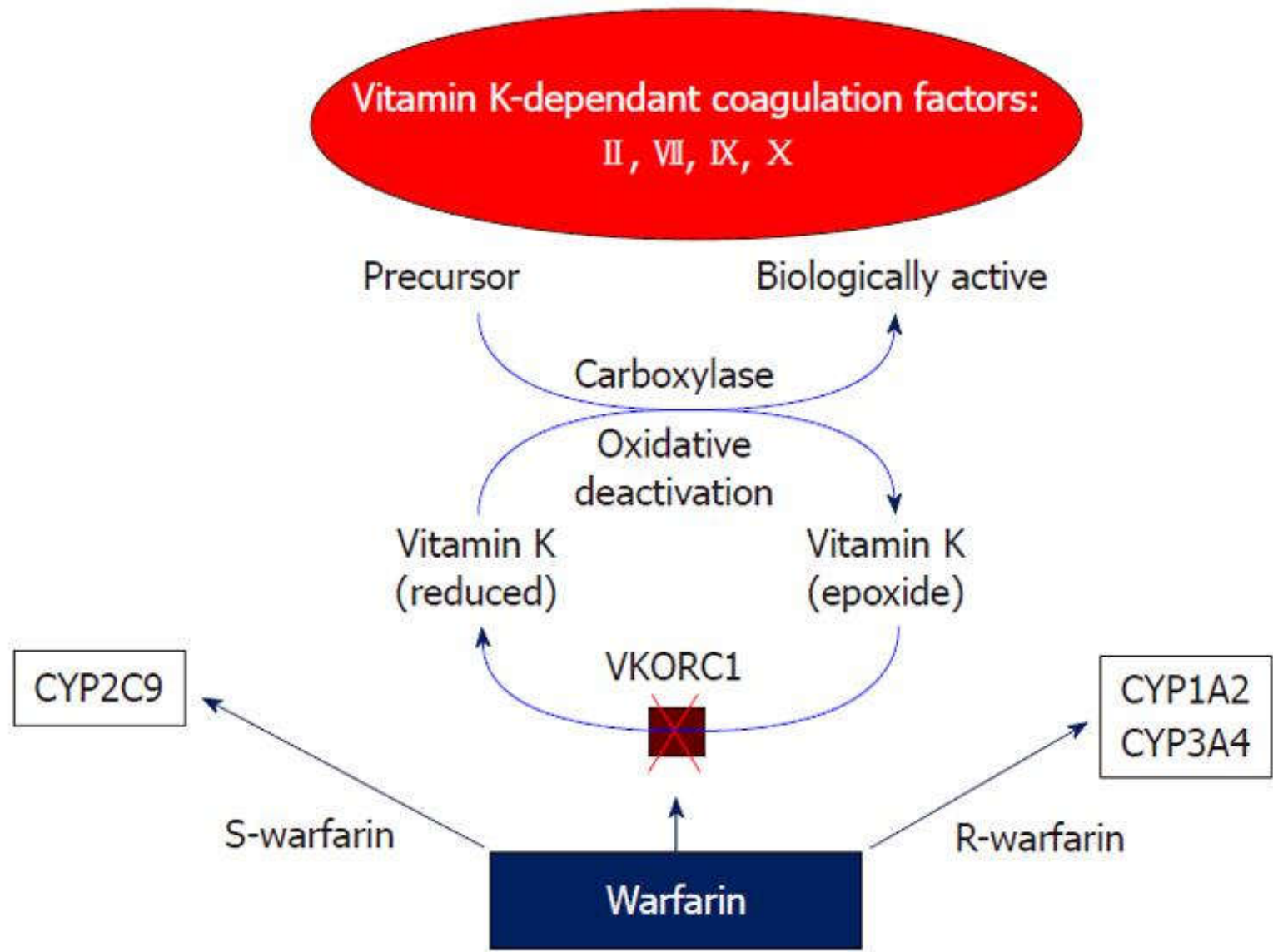
- *Warfarin (antivitamin K)*
- *Dabigatran (inhibitor IIa)*
- *Rivaroxaban (inhibitor Xa)*
- *Apixaban (Inhibitor Xa)*
- *Edoxaban (inhibitor Xa)*

VITAMIN K

- ZDROJE
 - Potrava (20 %)
 - mikroflóra (80 %)
- nedostatok
 - Poruchy tvorby a odtoku žlče
 - Liečba širokospektrálnymi ATB (β-laktamy vyšších generácií, aminoglykosidy ... ďalšie)

WARFARIN – VLASTNOSTI

- Inhibítor syntézy koagulačných faktorov
- **dobrá *per os* biologická dostupnosť**
- vysoká väzbovosť na plazmatický **albumin (99 % vstrebanej frakcie)**
- intenzívna metabolizácia v pečeni
- **enterohepatálna cirkulácia**
- **oneskorený nástup účinku (krytie heparinom)**



***S*-warfarin 4x účinnější než *R*-warfarin – význam u FK interakcí**

KLINICKY VÝZNAMNÉ OVPLYVNENIE KOAGULAČNEJ AKTIVITY

- spomalenie metabolizácie kumarinov v pečeni (azoly, makrolidy, non-DHP Ca-blokátory)
- zrýchlenie metabolizácie kumarinov v pečeni (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin)
- narušenie enterohepatálnej cirkulácie (širokospektrálne antibiotiká)
- FK interakcie na úrovni distribúcie (vytesňovanie z väzby na plazmatické proteiny)
- **farmakodynamické interakcie** (potenciácia s antiagregačnými liečivami)

INICIACE LÉČBY A MONITORACE

- 5-10 mg v jednej dennej dávke
- Kedy podávať (ráno, na obed ?)
- riziko paradoxnej hyperkoagulácie
(krytie LMHW)

$$\text{INR} = \frac{\text{PT NEMOCNÉHO}}{\text{PT STANDARDU}}$$

WARFARIN A MOŽNÉ KOMPLIKÁCIE

- **krvácanie**
 - Konečník, GIT (žalúdok, črevo)
 - Krvácanie do CNS
- **Kožná kumarínová nekróza**
- Poruchy krvneho obrazu
- hepatotoxicita
- Zvýšenie rizika zlomenín

Nové orálne antikoagulanciá

- **Výhody**
 - **Lineárna FK a FD parametre**
 - **Predikovateľná antikoagulačná aktivita**
 - **Nie je potrebná monitorácia**

 - Absencia klinicky významných interakcií
 - Nižšie riziko geneticky podmienenej rezistencie

Nové orálne antikoagulanciá

- **Nevýhody**

- Absencia antidota

- Idarucizumab (MAb dabigatran)

- Andexanet- α (EMA registrovaný, zatiaľ nedostupný)
a indikovaný u rivaroxabanu/apixabanu

- **Cena**

- Kritériá úhrady NOACs

DABIGATRAN (PRADAXA)

– priamy inhibitor trombinu (IIa)

- voľná frakce
- fibrinovo viazaného
- sekundárne inhibícia trombínom iniciovanej agregácie trombocytov
- biologická dostupnosť cca 3-7%
- bez klinicky významných interakcií okrem interferencie s p-gp (verapamil)

DABIGATRAN (PRADAXA)

- ester dabigatran etexilát (**substrát p-gp**)
- hydrolyticky štiepený plazmatickými esterázami
bez vplyvu na P450 CYP
- Liečbe DVT predchádza **5 dni LMWH**
 - **LMWH podľa GFR a váhy pacienta**
- Profylaktická dávka 220, resp. 150 mg 1x denne

RIVAROXABAN (XARELTO)

- Priamy inhibítor fXa
- Predikovateľná antikoagulačná aktivita
- Prevenia a liečba DVT a PE
 - 15 mg 2x denne (3 týdny)
 - 20 mg 1x denne udržovacia dávka

APIXABAN (ELIQUIS)

- INHIBITOR X_a FAKTORU
 - Viazanej a voľnej frakcie
 - Loading 10 mg 2x denne (7 dní)
 - Udržovacia dávka 5 mg 2x denne

- *vek nad 80; hmotnosť pod 60 kg; kreatinín nad 133 $\mu\text{mol/L}$

Edoxaban

- Selektívny a reverzibilný inhibítor aktivovaného faktoru X
 - Sekundárna inhibícia aktivácie trombocytov vyplýva s aditívnej blokády aktivity protrombinázového komplexu (fXa, fVa)
- Linearita vo FK bez nutnosti monitorácie plazmatických hladín

FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI

	dabigatran	rivaroxaban	edoxaban	apixaban
Cieľová štruktúra	IIa(trombin)	Xa	Xa	Xa
Cmax [hod]	0,5-2,0	2,0-4,0	1-2	3,0-4,0
Interakčný potenciál	P-gp	P-gp , CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4
Polčas [hod]	14-17	9-13	10 – 14	12-15
Podiel renálnej eliminácie [%]	80	33	55	27

Vplyv NOAC na koagulačné testy

Koagulačný test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
PT	Nízka senzitivita	kvalitatívny	Nízka senzitivita	Prodlužuje, nevyužitelný
aPTT	Kvalitatívny	Nízka senzitivita	Nízka senzitivita	Prodlužuje, nevyužitelný
TT	Kvalitatívny	Nízka senzitivita	Nie	Nie
Hemoclot (dTT)	Kvantitatívne stanovenie, metóda voľby	Nie	Nie	Nie
Anti-Xa	Nie	Kvantitatívne stanovenie	Kvantitatívne stanovenie	Kvantitatívne stanovenie

Na záver praktické prípady (1)

- 65-ročná diabetička (68 kg; 177 cm) s anamnézou hypothyreózy prijatá na internú kliniku pre dušnosť
- Echo srdca popisuje dilatáciu pravostranných oddielov, v lab. pozitívne D-Dimery
- Podľa CT-AG verifikovaná **plúcna embólia**
- **Čo nás bude z farmakologického hľadiska zaujímať ?**

Na záver praktické prípady (1)

- FA: Humulin 8-8-8;
- Lantus 15-0-0-15;
- Cosyrel 5/5 mg $\frac{1}{2}$ -0-0
- Letrox 50 ug 1-0-0

- Lab.:
 - Urea 16,9; Kreatinin 190 umol/L; CRP 78 g/L
 - Inak bez pozoruhodností

Na záver praktické prípady (1)

- ako postupovať s antikoagulačnou liečbou (dávka a výber parenterálneho antikoagulancia) ?
- ako dlho bude antikoagulačná liečba podávaná ?
- postup prevodu na p.o. antikoagulans ?

Postup z druhej strany (2)

- 77-ročný pacient (102 kg; 180 cm) s DKMP prijatý na internú kliniku pre dušnosť pri kardiálnej dekompenzácii
- Antikoagulovaný pre recentnú flebothrombózu v. poplitea vpravo (09/2018) **Dabigatranom 2x 150 mg**
- Na oddelení podané parenterálny furosemid, snaha o negatívnu BT

Postup z druhej strany (2)

- FA: Bisoprolol 2,5 mg 1-0-0, Perindopril 2,5 mg 1-0-0, Digoxin 0,125 mg 1-0-0; Furon 40 mg x-0-0; Verospiron 25 mg x-0-0; Pradaxa 150 mg 1-0-1
- plus oddelení:
 - Furosemid 250 mg do 50 mL FR kape 2 mL/min
 - Kanreonát 200 mg 1-0-0 iv.
- Laboratorne pri prijatí v norme, ale po navýšení dávky diuretik dochádza k progresii nefropatie: **kreatinin 110 => 280 umol/L**
- **ČO S TÝM ?**

Ďakujem za pozornosť

milan.juhas@fnusa.cz