

Antitrombotická léčba a metody jejího sledování

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.
Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Brno

polak.pavel@fnbrno.cz

Hemostatický systém

- Cévní stěna
- Trombocyty
počet + kvalita
- Bílkoviny krevního srážení (koagulační faktory)
počet + kvalita
- Fibrinolytický systém

- TF-F.VIIa
zevní tenáza

vnitřní tenáza
(F.Ixa/F.VIIIa/Ca²⁺ na povrchu
trombocytů)

F.Xa

Vznik **trombinu (IIa)**

Vznik fibrinu

Polymerizace fibrinu

Rozpouštění koagula - **fibrinolýza**

Klíčová místa terapeutického zásahu a metody monitorace

Anti-Xa-terapie	LMWH Pentasacharidy (fondaparinux) Xabany (Xarelto [®] , Eliquis [®] ...)	Aktivita anti-Xa
Inhibitory trombinu	UFH Hirudin	aPTT
	Přímé inhibitory trombinu (Pradaxa [®])	Aktivita anti-IIa
Fibrinolytika	Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA)	Fbg, TT, Ddimery
Antifibrinolytika	Kyselina tranexamová (Exacyl [®])	ROTEM (FIBTEM) Euglobulinová fibrinolýza
Protideštičková léčba	Kyselina acetylosalicylová (ASA) Clopidogrel Prasugrel Cangrelor, ticagrelor Abciximab	Agregace trombocytů, PFA-100
Antagonisté vitamínu K	Warfarin [®]	INR

Indikace antikoagulační léčby - heparinu, kumarinů

- Tromboembolická nemoc
- Fibrilace síní
- Srdeční chlopenní náhrady
- Umělé povrchy – dialýza...
- Diseminovaná intravaskulární koagulace
- Antifosfolipidový syndrom
- Mikroangiopatické hemolytické anémie

Inhibitory Xa (anti-Xa)

- **Přímé inhibitory Xa:**

Xabany – rivaroxaban (Xarelto®)

Apixaban (Eliquis®)

Edoxaban (Lixiana®)

Monitorace: aktivita anti-Xa

PT, aPTT, TT variabilně ovlivněny

Antidotum: andexanet-alfa

- **Nepřímé inhibitory Xa** (syntetické pentasacharidy)

fondaparinux (**Arixtra**®)

Dostupná alternativa při heparinem-indukované trombocytopenii

Přímé inhibitory trombinu (anti-IIa; direct thrombin inhibitors DTI)

Dostupné a často používané:

Dabigatran-etexilát (Pradaxa[®])

Monitorace: anti-IIa-Pradaxa (HemocloTT)

Orientačně trombinový čas

(„neměřitelný“ TT svědčí pro terapeutickou až supratherapeutickou koncentraci × „měřitelný“)

Antidotum: idarucizumab (Praxbind[®])

Prakticky nedostupné:

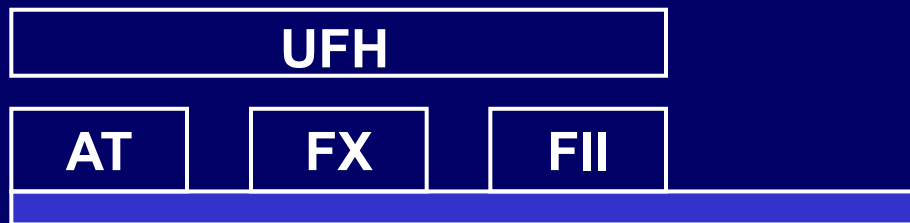
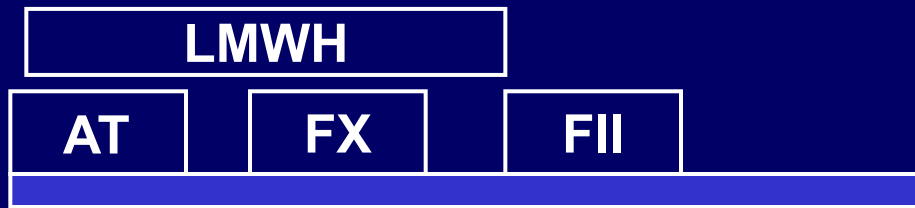
hirudin, lepirudin, argatroban (parenterální aplikace)

Alternativa heparinů při heparinem-indukované trombocytopenii

Hepariny

- Heterogenní glykosaminoglykany
- pentasacharidová sekvence – vazba na antitrombin
- Výroba ze zvířecích sliznic = riziko alergie
- Nefrakcionovaný (UFH) – dlouhý řetězec, pleomorfní účinek, více imunogenní
- Frakcionovaný = nízkomolekulární (LMWH) – dominuje aktivita anti-Xa

Mechanismus účinku UFH a LMWH



Nízkomolekulární hepariny

Nadroparin **Fraxiparine**

Enoxaparin **Clexane**

Bemiparin **Zibor**

Rozdílné poměry aktivit anti-Xa:anti-IIa – klinický význam nejasný

Antagonisté vitamínu K (VKA)

- **FII, FVII, FIX, FX, PS, PC**
vitamín-K-dependentní koagulační faktory
- nedostupnost vitamínu K = tvořené bílkoviny krevního srážení nejsou koagulačně aktivní, tzv. **PIVKA formy** (Protein Induced by Vitamin K Absence/Antagonist)
- **prodloužení PT** (↓ F.VII, F.II)
- **prodloužení aPTT** (↓ F.IX, F.X, F.II)
- **INR** – normalizovaný poměr = monitorace léčby VKA
- pokles aktivity PC je nejrychlejší – **přechodně prokoagulační stav!**

Přehled kumarinových preparátů

Terapeutické rozmezí:

2,0 – 3,0 INR (international normalized ratio)

etylbiskumacetát (<i>Pelentan, ČSSR</i>)	2 hodiny
warfarin (<i>Warfarin</i>)	72 hodin
fenprokumon (<i>Marcoumar</i>)	160 hodin

→ nástup účinku nejdříve za 48-72 hodin

→ do dosažení terapeutických hodnot INR překryv s LMWH!

Trvání léčby kumariny

- Nekomplikovaná první trombóza *3 měsíce*
- Komplikovaná trombóza či plicní embolie *6–12 měsíců*
- Vysoké tromboembolické riziko *dlouhodobě (celoživotně)*
- Zajištění kritické situace

Protidestičková léčba

Kyselina acetylosalicylová

Inhibice cyklooxygenázy-1 (COX-1)

↓↓ syntéza prostacyklinu a tromboxanu A₂
z kyseliny arachidonové (ARA)

Iloprost

antagonista prostacyklinu

Ticlopidin, clopidogrel

antagonisté receptoru pro ADP

Abciximab, tirofiban, eptifibatid

antagonisté receptoru II_bIII_a ($\alpha_{2b}\beta_{III}$)


Dávkování antiagregancií

- ASA 75 - 400 mg/d (2 dny)
většinou 100 mg/d
- clopidogrel 75 mg/d
- ticlopidin 1 - 2× 250-500 mg/d

Monitorace antiagregační léčby

Klinicky: recidiva IM, CMP, ICHDKK

Laboratorně:

- **Agregace** indukovaná **kolagenem** :
<30% maxima křivky před léčbou
<70% maxima před léčbou
- **Agregace** indukovaná **ADP** 10  /ml:
< 70% maxima před léčbou (<10-30 % pro clopidogrel)
- **Agregace** indukovaná **kys. arachidonovou (ARA)** 0,5 mg/ml:
<20 % maxim. agregace před léčbou
- **PFA-100:** čas po kolagenu s epinefrinem prodloužen

Trombolytika

Přirozená:

- Streptokináza
- Urokináza

- **Syntetická:**

- rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (r-tPA, Actilyse®)

Monitorace: trombinový čas (30-90 s)

Indikace substituce

Antitrombin

- vrožený defekt (kvalitativní či kvantitativní)
 - profylakticky perioperačně, v graviditě s profylaxí LMWH/UFH
 - při léčbě TEN s LMWH/UFH
- získaný defekt s poklesem <50 % (konzumpce: sepse, TEN)

protein C (r-aPC - Xigris®)

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