

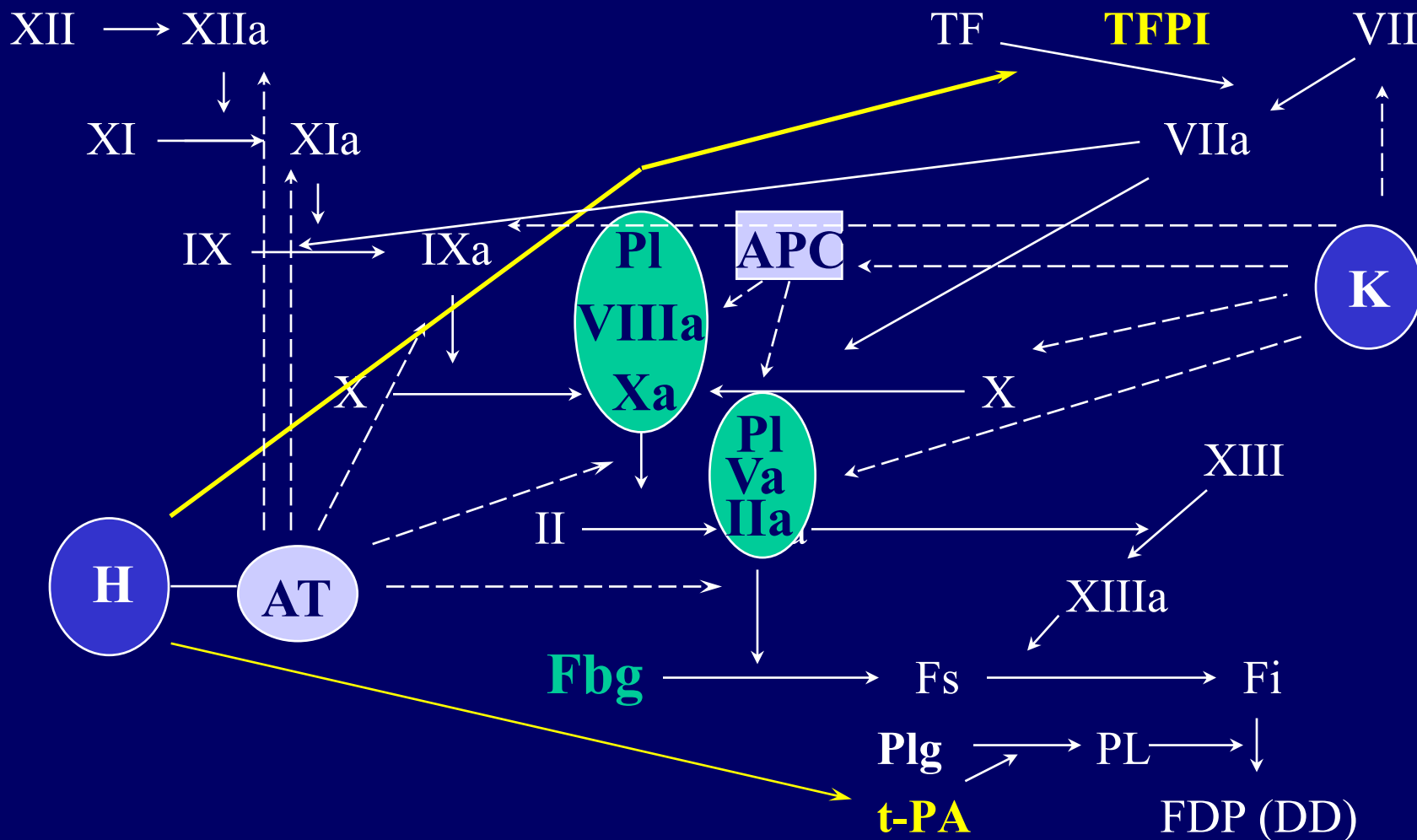
Antitrombotická léčba

P. Smejkal, M. Penka
OKH, FN Brno

Rozdělení antitrombotické léčby

- antikoagulační (anti-IIa):
 - nepřímé inhibitory trombinu (nutnost AT III): *heparin, LMWH*
 - kumariny – snižují hladiny na K vit. závislých faktorů: *warfarin*
 - přímé inhibitory trombinu: *hirudin a další (dabigatran)*
- antitrombotická (anti-Xa):
 - nepřímé inhibitory Xa: *LMWH, pentasacharid*
 - přímé inhibitory Xa: *xabany (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)*
- antiagregační (antitrombocytární):
 - *ASA,*
 - *ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor*
 - *inhibitory GP IIb/IIIa*
- trombolytická: *streptokináza, urokináza, rt-PA*
- substituční:
 - *ATIII, PC, aPC*

Schéma plazmatické koagulace a některé z možností jejího ovlivnění antitrombotickou léčbou

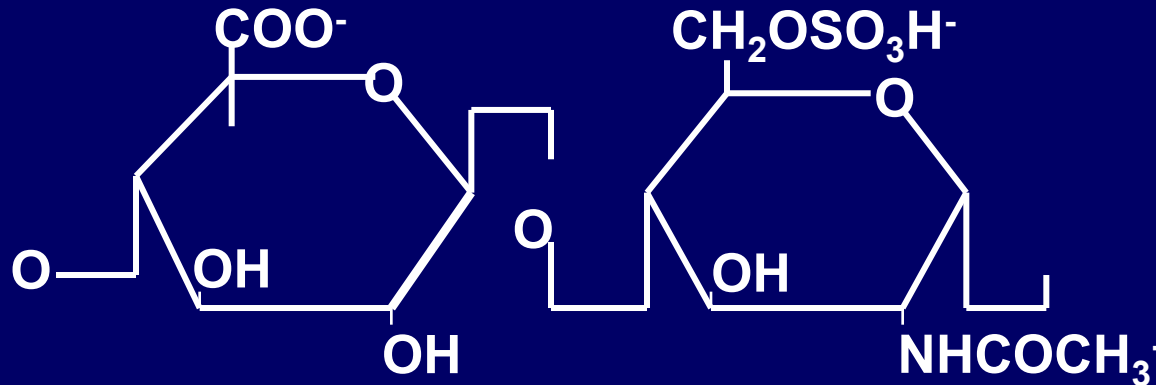


Indikace antikoagulační léčby - heparinu, kumarinů

- žilní trombóza a embólie
- fibrilace síní
- chlopňové srdeční náhrady
- umělé povrchy – HD, mimotělní oběh
- antifosfolipidový syndrom
- DIC

GLYKOZAMINOGLYKAN

HEPARIN



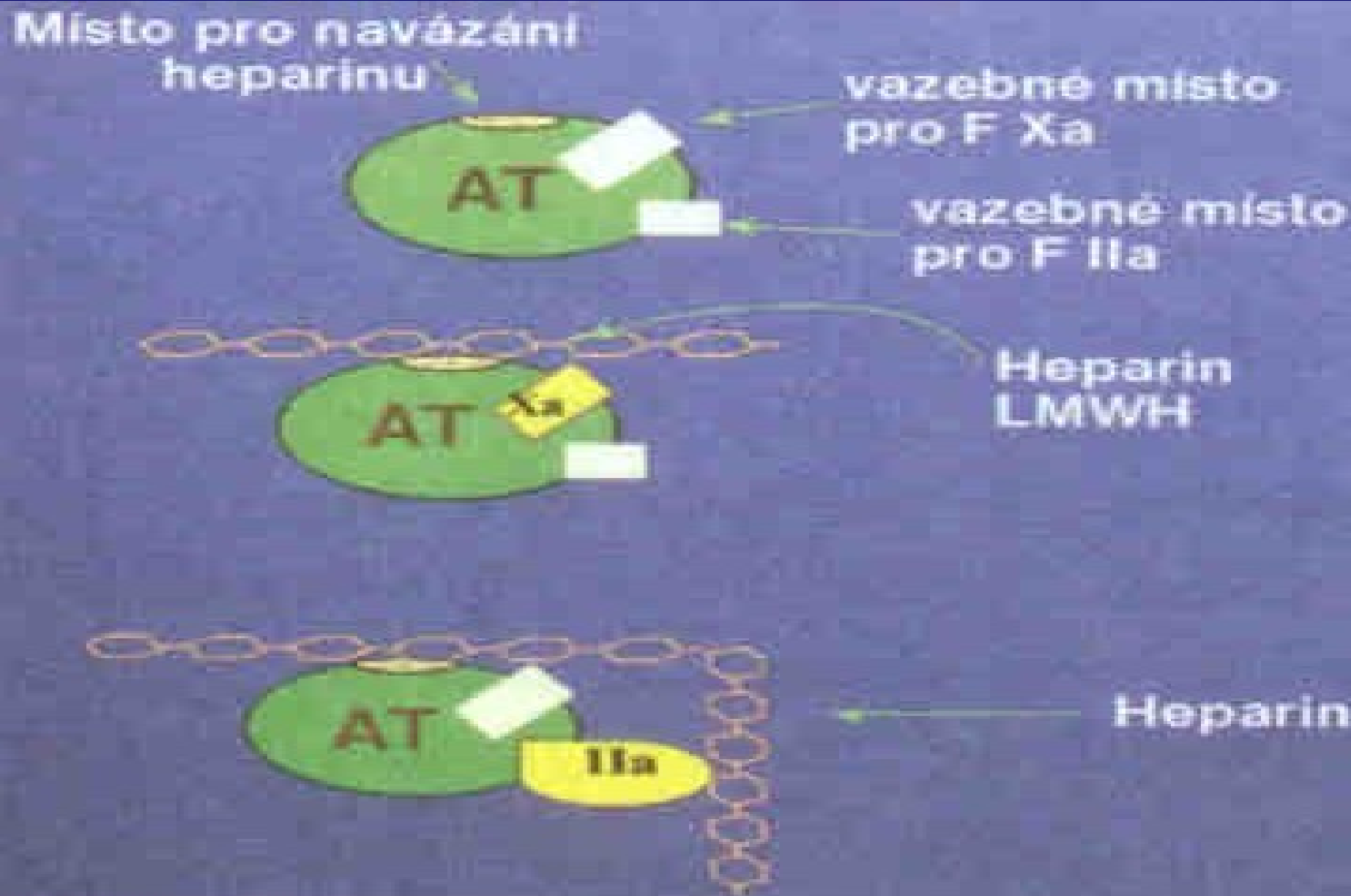
GLUKURONOVÁ KYS.
IDURONOVÁ KYS.

GLYKOZAMIN
N-ACETYL-6-O-SULFÁT

Funkce heparinu

- **Prostřednictvím AT III:**
 - Reverzibilní vazba na AT III
 - **Potencuje vazbu AT III na FIIa a FXa (jejich inaktivaci):**
 - Na FXa se heparin nemusí vázat
 - Na FIIa je nutná vazba heparinu
- **Uvolňuje TFPI do oběhu**
- **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	Fraxiparine[®]	3,0
Dalteparin	Fragmin[®]	2,0
Enoxaparin	Clexane[®]	3,3
Bemiparin	Zibor[®]	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
 - obézní nad 100 kg
 - gravidní
 - s vysokým rizikem krvácení
- pouze hraničně ↑ aPTT při terapeutickém dávkování

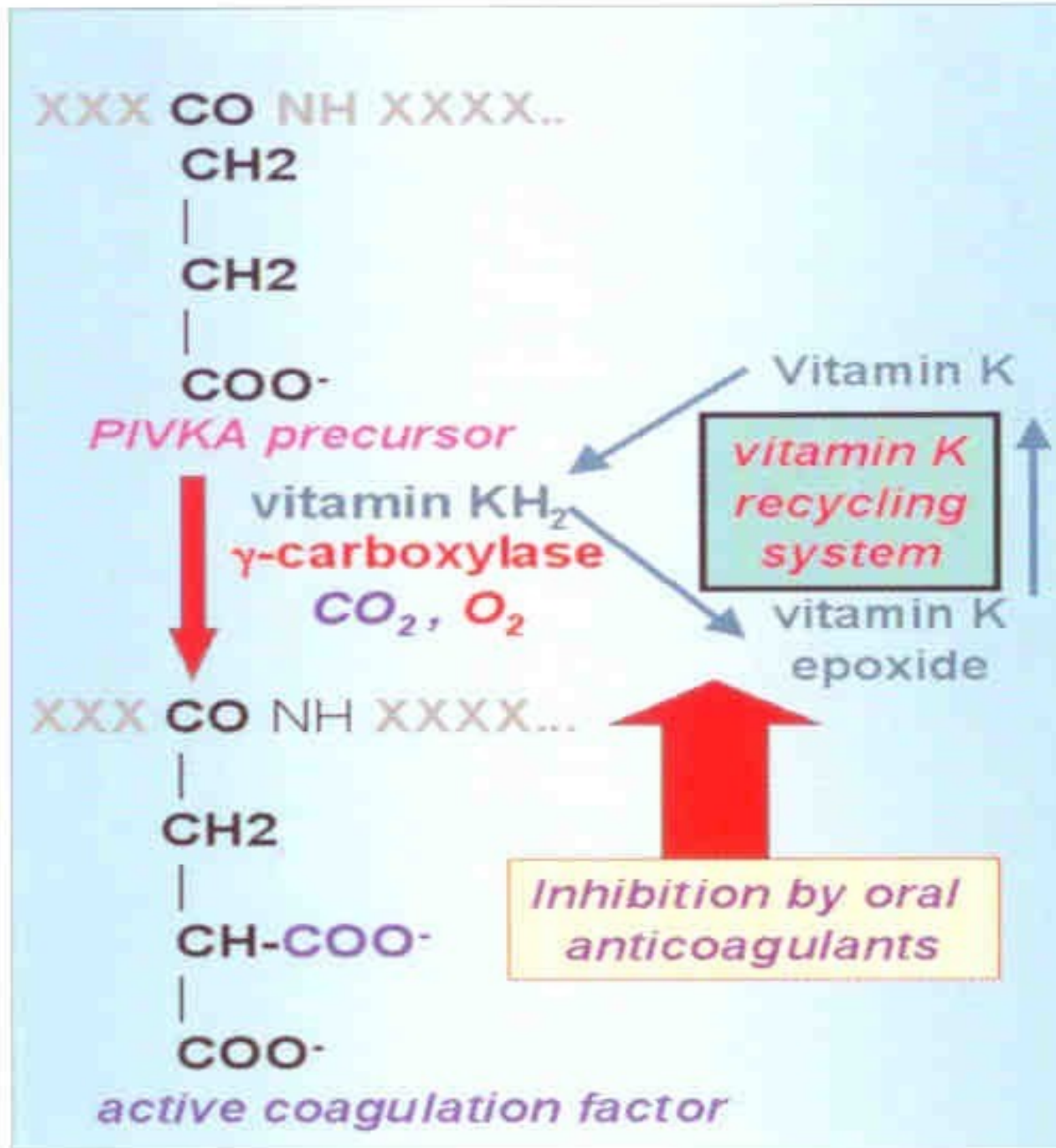
Monitorace a dávkování léčby LMWH

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!**

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)



Heparinem indukovaná trombocytopenie HIT

HIT –typ I:

- přímý proagregační efekt heparinu, trombocyty $>100 \times 10^9/l$

HIT - typ II:

- komplex heparin-PF4-protilátka reaguje s destičkovým Fc receptorem a vyvolá aktivaci trombocytů
- výskyt 4. - 15. den po nasazení heparinua
– ale i 1. den při reexpozici během 1-3 měsíců!
- počet trombo často $< 60 \times 10^9/l$, ale většinou $> 20 \times 10^9/l$
- důležitější je relativní pokles - o 50%
- u 50% nemocných paradoxní trombózy - označováno HITT

Patogeneze HIT II

- HIT nemá rysy ani primární imunologické odpovědi (nejprve IgM, odloženě IgG) ani sekundární (zesílená a přetrvávající pozitivita IgG)
- předpokládá se, že v průběhu života dochází k interakci mezi imunitním systémem jedince a „HIT antigeny“, pravděpodobně bakterie
- HIT je „špatně zacílená imunitní reakce organismu“
- preexistující na T-lymfocytech závislý klon B-lymfocytů

Skórovací systém diagnostiky HIT II :4 T s

**Lo et al: JTH 2006; 4: 759-765*

	2 body	1 bod	0 bodů
Tr-penia; počet	> 50% nadir >20 x10 ⁹ /l	30-50% nadir 10-19 x10 ⁹ /l	< 30% nadir < 10 x10 ⁹ /l
Timing	5-14D; ≤1D (H do 30D)	5-14D; plt; >14D; ≤1D (H 30 - 100D)	≤4D
Thrombosis	nová; kožní nekróza, akutní sy reakce (UFH)	progrese, recidiva, susp. trombóza, ne- nekrotizující kožní reakce	žádná
Tr-penia; jiný důvod	žádný	možný	pravděpodobný

- vyšetřovat při skóre > 3
- 4-5 střední, 6-8 vysoká pravděpodobnost

HIT II: diagnostika

- **Klinicky + laboratorně:**
 - pokles trombocytů (trombóza, kožní nekróza)
 - agregace trombocytů indukovaná heparinem
 - nízká senzitivita, vysoká specifita
 - ELISA pro komplex heparin - PF4 protilátky
 - uvolnění ^{14}C -serotoninu - nejvhodnější
 - cytoflowmetrie - IgG/M asociované s trombo
 - » - vysoká senzitivita, nízká specifita

HIT II: léčba

- zkřížená reaktivita mezi UFH a LMWH:
 - nelze použít LMWH (jiný druh LMWH)
- lepirudin, argatroban – inhibitory IIa (1C)
- danaparoid – heparinoid s predominantní inhibicí Xa (1B)
- fondaparinux (Arixtra[®]) - oligosacharid s inhibicí Xa (2C)
- bivalirudin – inhibitor IIa (2C)
- warfarin při trombóze, až po vzestupu trombocytů > 150
 - riziko kožní nekrozy
 - Iniciálně maxim. 5 mg / D
- není-li trombóza – **profylaxe 30 dnů**

HIT – monitorace trombocytů dle rizika

- **< 0,1%:**
 - < 4 dny
 - interna a gynekologie:
 - proplachy
 - LMWH > 4 dny
- **0,1 – 1%:**
 - Interna a gynekologie:
 - UFH > 4 dny
 - LMWH po předchozím UFH
 - po operaci:
 - * LMWH > 4 dny
 - * proplachy > 4 dny
- **> 1%:**
 - po operaci:
 - UFH > 4 dny

• Monitorovat á 2-3 dny
• 4.-14. den

Imunitně podmíněné reakce UFH/LMWH

- **Typ I** (časný - IgE):
 - palmoplantární pruritus až anafylaxe
- **Typ II** (cytotoxický mediovaný protilátkami):
 - HIT II
- **Typ III** (imunokomplexový):
 - vaskulitida
- **Typ IV** (buňkami mediovaný, pozdní):
 - exantém s odstupem 7-10 dnů i později

Projevy kožní hypersenzitivity po heparinech



- lokalizovaný erytematózní, infiltrovaný a bulózní exantém za 10 dní v místech aplikace dalteparinu



- diseminovaný malý, nefolikulární a folikulární pustulosní exantém vznikající po 7 dnech – hematogenní rozsev

- **Komericki P. et al: Acute generalized exanthematous pustulosis from dalteparin*
- *J Am Acad Dermatol 2007, available online 3 July 2007*

Další terapie při alergické reakci na hepariny

- podat ten typ LMWH, na nějž je testování negativní (ověřit subkutánním podáním denní dávky a odečtem za 2-5 dnů)
 - zkřížená reaktivita je vysoká
- fondaparinux (při negativním testování)
 - zřejmě lék volby této doby
 - zkřížená reaktivita s hepariny je nízká (< 10%)
- UFH nebo LMWH i.v.
 - lipázová aktivita heparinů na podkožní tukovou tkáň hraje roli v projevech přecitlivělosti
 - nejsou proteiny podílejících se na tvorbě alergenu
 - jsou jiné antigen prezentující buňky

**Gaigl Z. et al (BJH 2004) *Bichler A.J. et al (Allergy 2006)*

- podávat rekombinantní hirudiny

**Koch P. et al (J Am Acad Dermatol 2000), Ludwig R.J. et al (TH 2006)*

- DOAC

Další nežádoucí účinky UFH / LMWH

- **Elevace JT $> 1\%$**
 - většinou přechodná (týdny)
- **Osteoporóza $< 1\%$**
 - \uparrow aktivity osteoklastů
 - až 20-30% léčených gravidních má osteopenii
 - reverzibilní za 6-12 měsíců
- **Hyperkalémie $< 0,1\%$**
 - hypoaldosteronismus
 - při DM, RI – metabolické acidóze

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



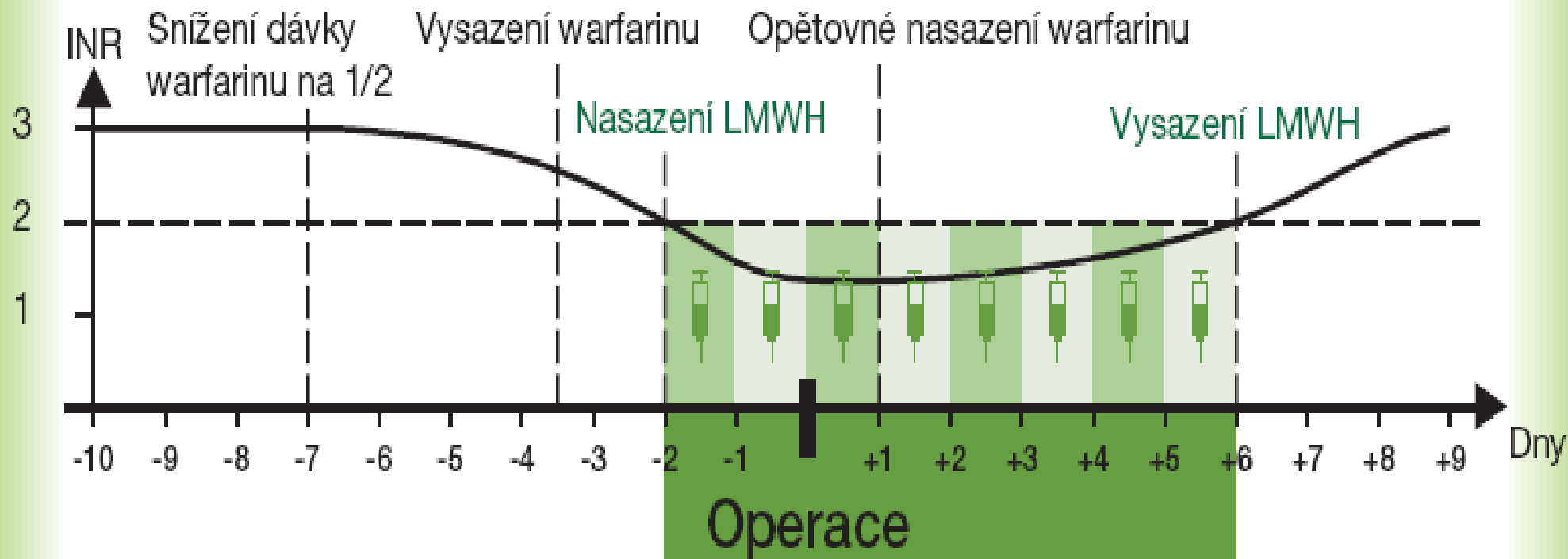
Dávkování léčby kumariny

- 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:
 - **retrombózy**
 - kumarinové nekrózy
- 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

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 a PT
 - *dlouhodobě (celoživotně)*
 - polymorfismus FV, PT20210A
 - *po první atace TEN standardní délka podávání*
- Zajištění kritické situace – *přechodná cílená*

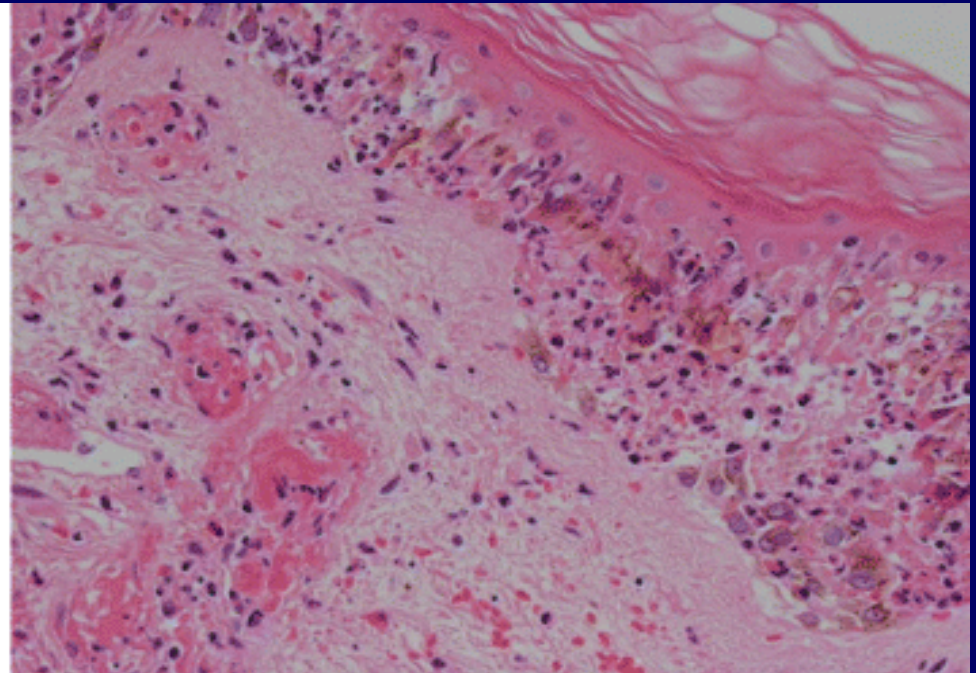
Warfarin – perioperační „bridging“ LMWH



Kožní nekrózy

- **V místě aplikace UFH / LMWH:**
 - projev HITT
- **Indukovaná kumariny:**
 - v místech podkožního tuku
 - dysbalance navozená kumariny
 - ↑ TAT / PC
 - nejen vrozené defekty PC, PS
 - terapie:
 - K vitamin
 - ČZP, Cepro[®] u defektu PC
 - důsledné preventivní překrytí s úvodní antikoagulační terapií
 - nižší úvodní dávky kumarinů u defektů PC, PS, HIT II

Heparinem indukovaná kožní nekróza (event. III. typ reakce)



- za 7 dní po zahájení profylaxe UFH
- vznikají horké kožní léze s centrální nekrózou s okolním erytémem v místě vpichu, trombocyty 275G/l,
- IgG pl proti heparin-PF4 pozitivní

- centrální nekróza s neutrofilní infiltrací a fibrinovými depozity
- v malých cévách dermis

• **Patel R. et al: Heparin-induced skin necrosis BJH 2005; 129:739*

Kožní nekroza indukovaná heparinem a kumariny



- heparinem indukovaná kožní nekróza u HIT



- s kumarinem asociovaná kožní nekróza

**Bichler A.J. et al: Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management option. Allergy 2006; 61: 1432-1440*

Přímé inhibitory trombinu (nepotřebují k účinku AT III)

- **hirudin**
- rekombinantní - lepirudin (*Refludan*)
- syntetické - argatroban – (*Novastan*)
 - dabigatran – p.o. (*Pradaxa*)
 - k prevenci v ortopedii
 - FISI
- monitorace:
 - aPTT
 - anti-IIa s kalibrací na dabigatran

Inhibitory Xa

- **nepřímé**
 - působí prostřednictvím AT III
 - syntetické pentasacharidy
 - fondaparinux (*Arixtra*[®])
 - idraparinux – prodloužený účinek (1x týdně s.c.)
- **přímé - xabany**
 - nepotřebují k účinku AT III
 - rivaroxaban (*Xarelto*[®]) – prevence v ortopedii
 - FISI
 - léčba akutní trombózy a následná terapie
- **monitorace: anti-Xa s kalibrací na léčivo**

Přímé inhibitory IIa a Xa

	PT (INR)	aPTT	fibrinogen	TČ
dabigatran PRADAXA®	↑	↑↑	podle metody	↑↑↑
rivaroxaban XALERTO® Apixaban ELIQUIS®	↑↑	↑	beze změny	beze změny

* relativně dlouhý poločas:

- dabigatran 12-17 hodin
- rivaroxaban 5-11 hodin
- apixaban 8-15 hodin

* eliminace ledvinami:

- 80%
- 1/3
- 1/4

Monitorace NOAC: běžně netřeba

- **Pradaxa**[®]: orientačně aPTT, TT, plazmat. hladina „Pradaxa anti-IIa“:

	2x150 mg denně	220 mg 1x denně
– Peak:	175 (117-275) µg/l	71 (35-162) µg/l (percentil 25.-75.)
– Nadir:	91 (61-143) µg/l	22 (13-36) µg/l (percentil 25.-75.)
- **Xarelto**[®]: orientačně PT, plazmat. hladina na bazi anti-Xa:

	20 mg 1x denně	10 mg 1x denně
– Peak:	215 (22-535) µg/l	125 (91-195) µg/l (percentil 5.-95.)
– Nadir:	32 (6-239) µg/l	9 (1-38) µg/l (percentil 5.-95.)
- **Eliquis**[®]: orientačně PT, plazmat hladina na bazi anti-Xa:

	2x5 mg denně	2x2,5 mg denně
– Peak:	128 µg/l (CV 10%)	32 µg/l (CV 37%)
– Nadir	50 µg/l (CV 20%)	21 µg/l (CV 17%)

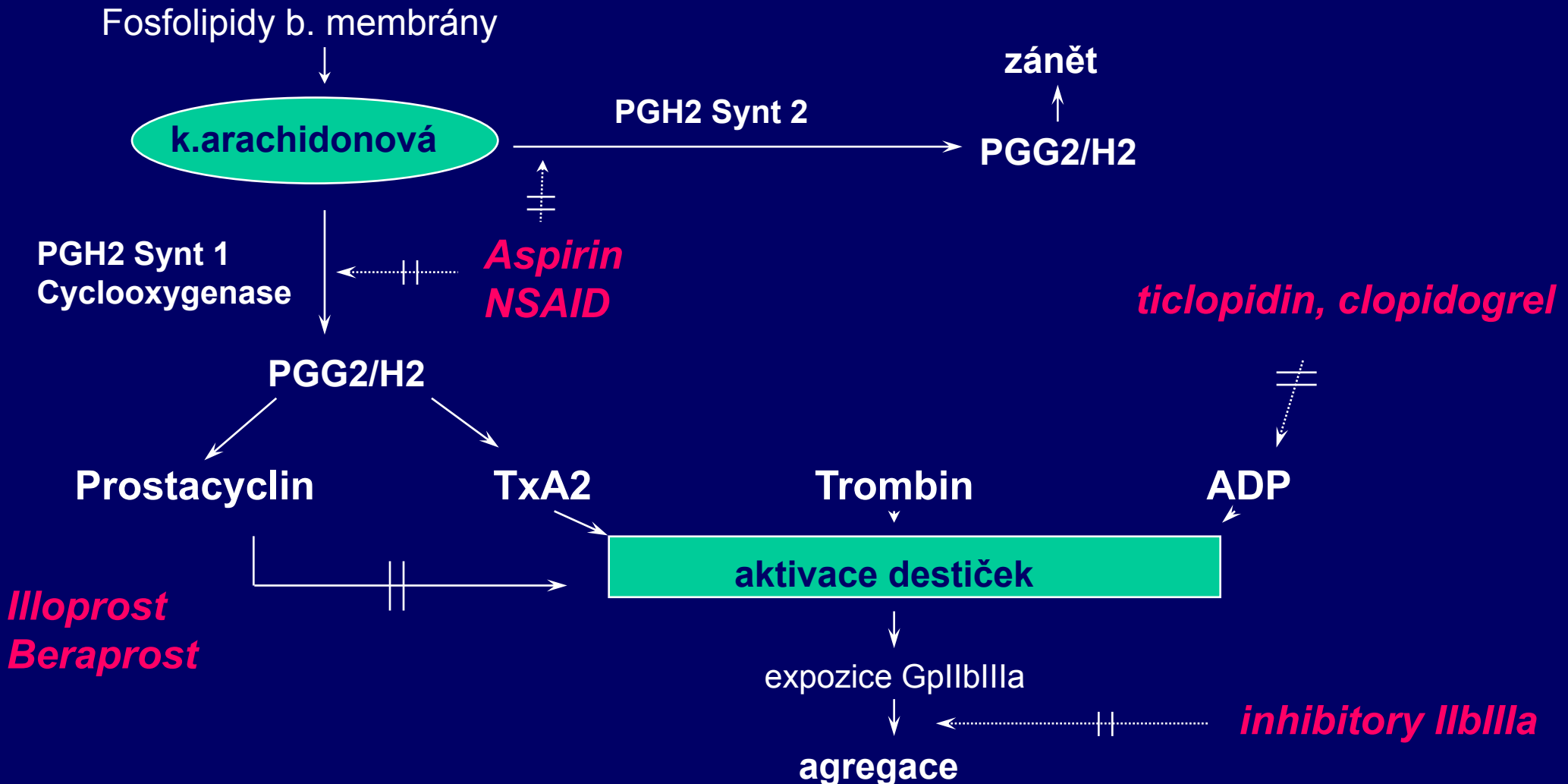
Antidota antikoagulační léčby

- 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:
 - IIa: Praxbind[®]
 - Xa: zatím jen studie
 - lze aplikovat PCC minim 25 j/kg

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**)

~ 75 mg denně

~ Prasugrel

Přímá léčiva, ne proléčiva, méně variabilní a reverzibilní účinek:

~ Ticagrelor (**Brilique**): p.o., vysadit 7 dnů před operací

~ Cangrelor: i.v.

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

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
- ↓ metabolitu: **tromboxanu- β 2** v séru (11-dehydro 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%*

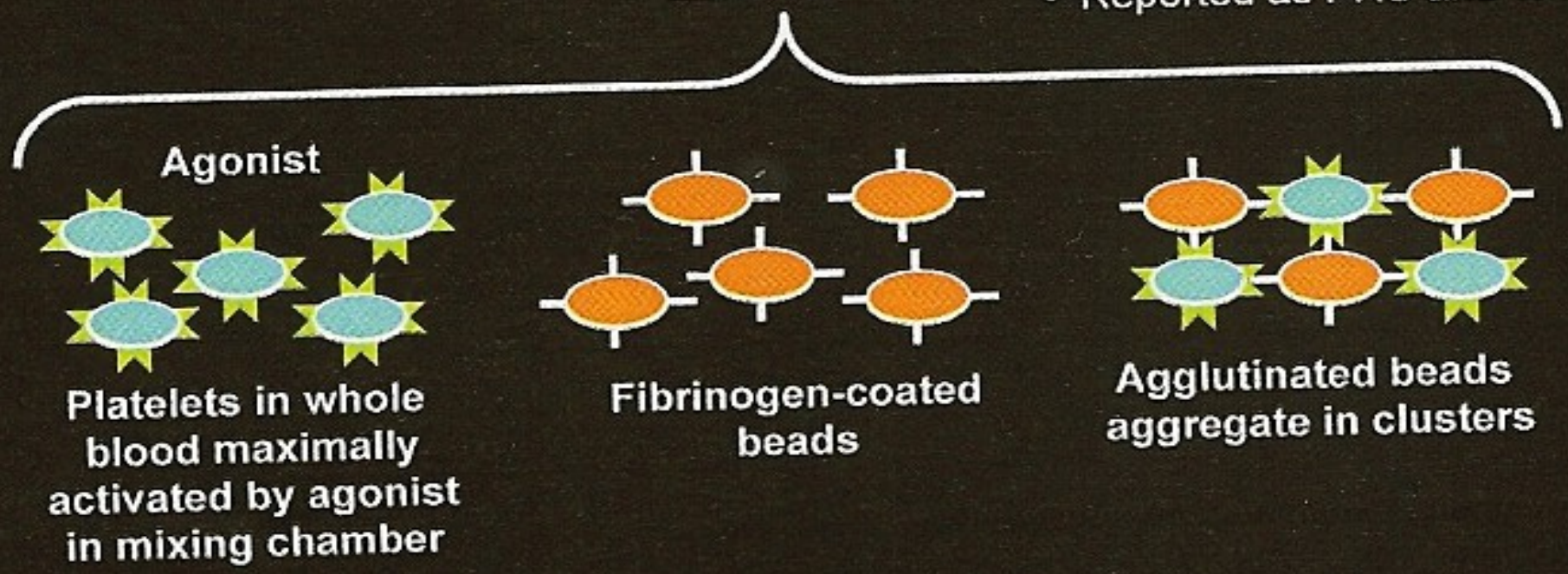
Monitorace antiagregační léčby agregace plné krve Multiplate®

- impedanční agregometr
- plná krev
- indukce agregace
 - ARA (ASPI test) - monitorace: ASA
 - ADP clopidogrelu
 - ADP+PGE1 clopidogrelu
 - trombinem (TRAP test) blok. IIb/IIIa

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



POC = point of care. PRU = platelet reaction unit.

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 III

1 jednotka 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®)

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