

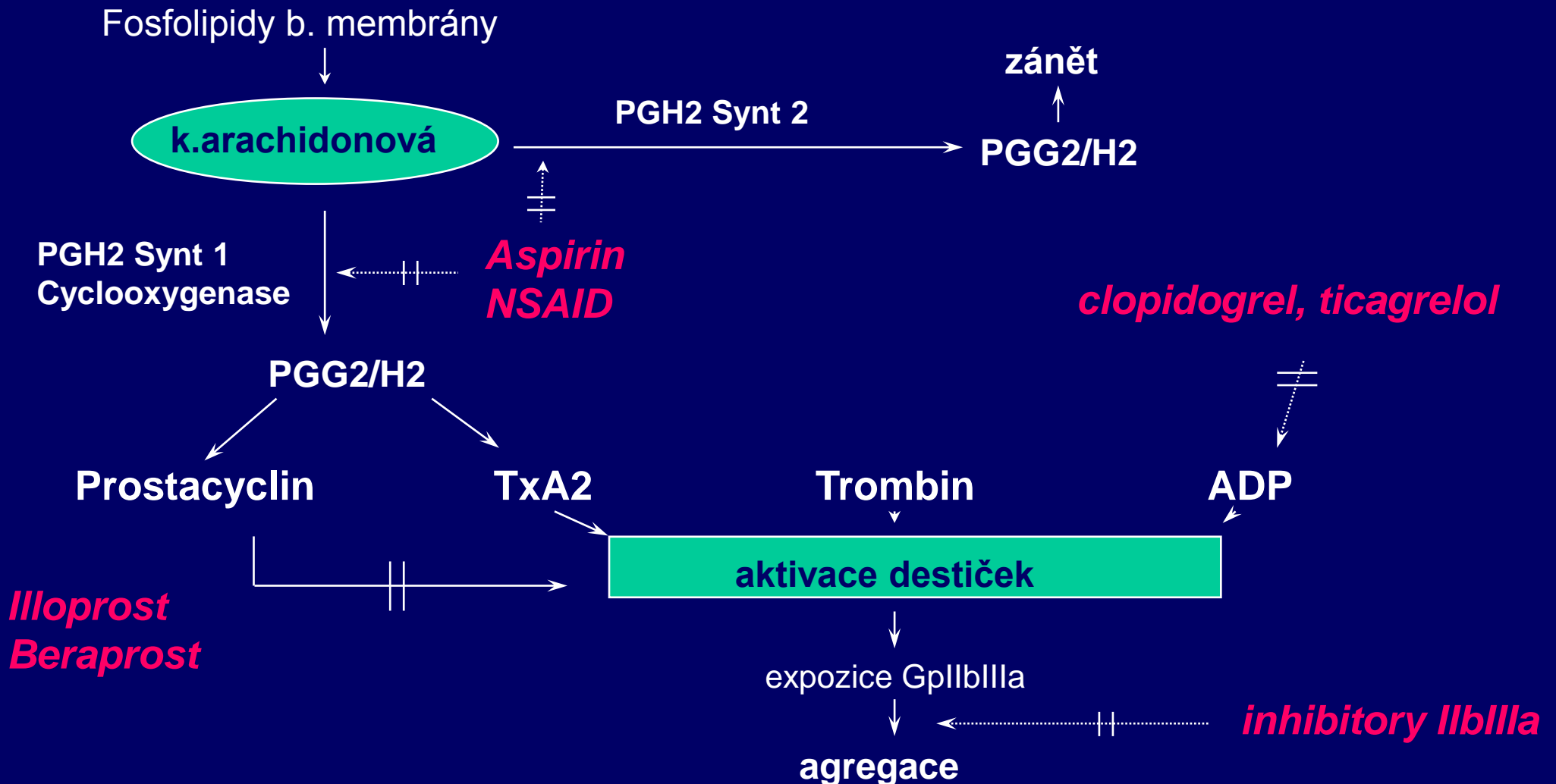
Antiagregační terapie

P. Smejkal

Rozdělení antitrombotické léčby

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

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, Stacyl**
 - ~ **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)**

~ 75 mg denně

~ Prasugrel

~ Také pro-léčivo

~ Menší variabilita efektu

Přímá léčiva, ne pro-léčiva, méně variabilní účinek:

~ **Ticagrelor (Brilic):** p.o.

~ 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%*

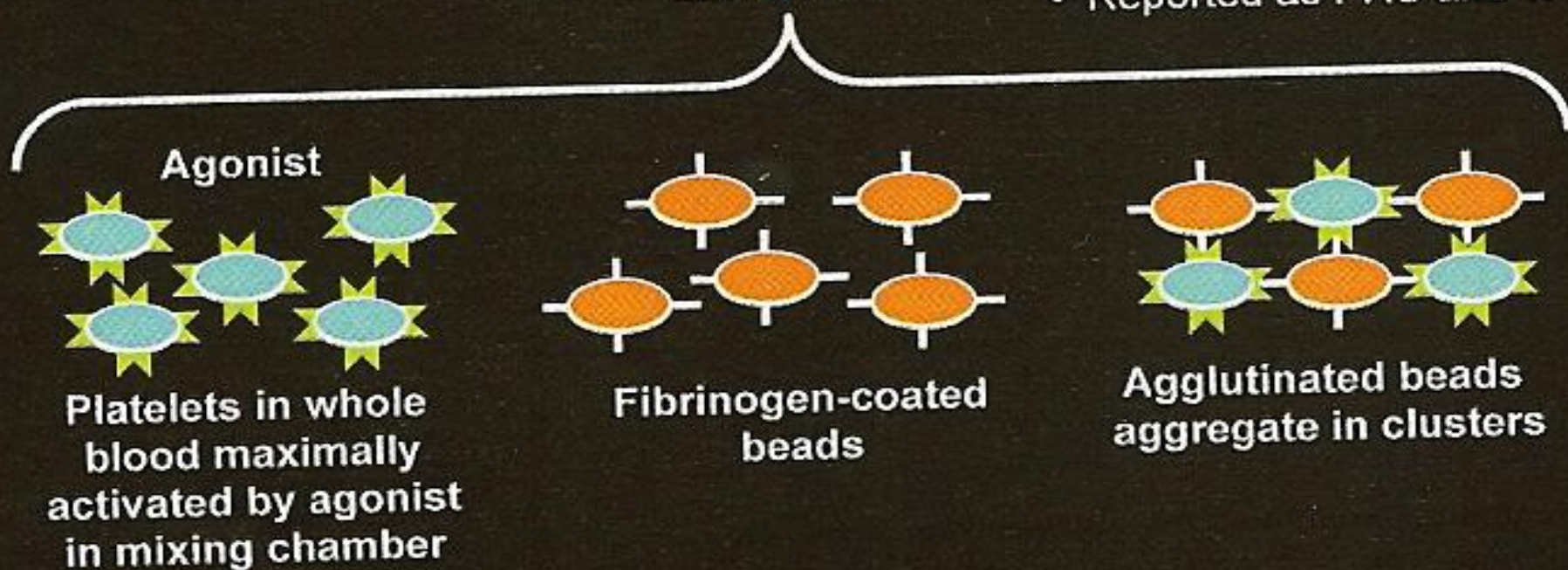
Monitorace antiagregační léčby agregace plné krve Multiplate®

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

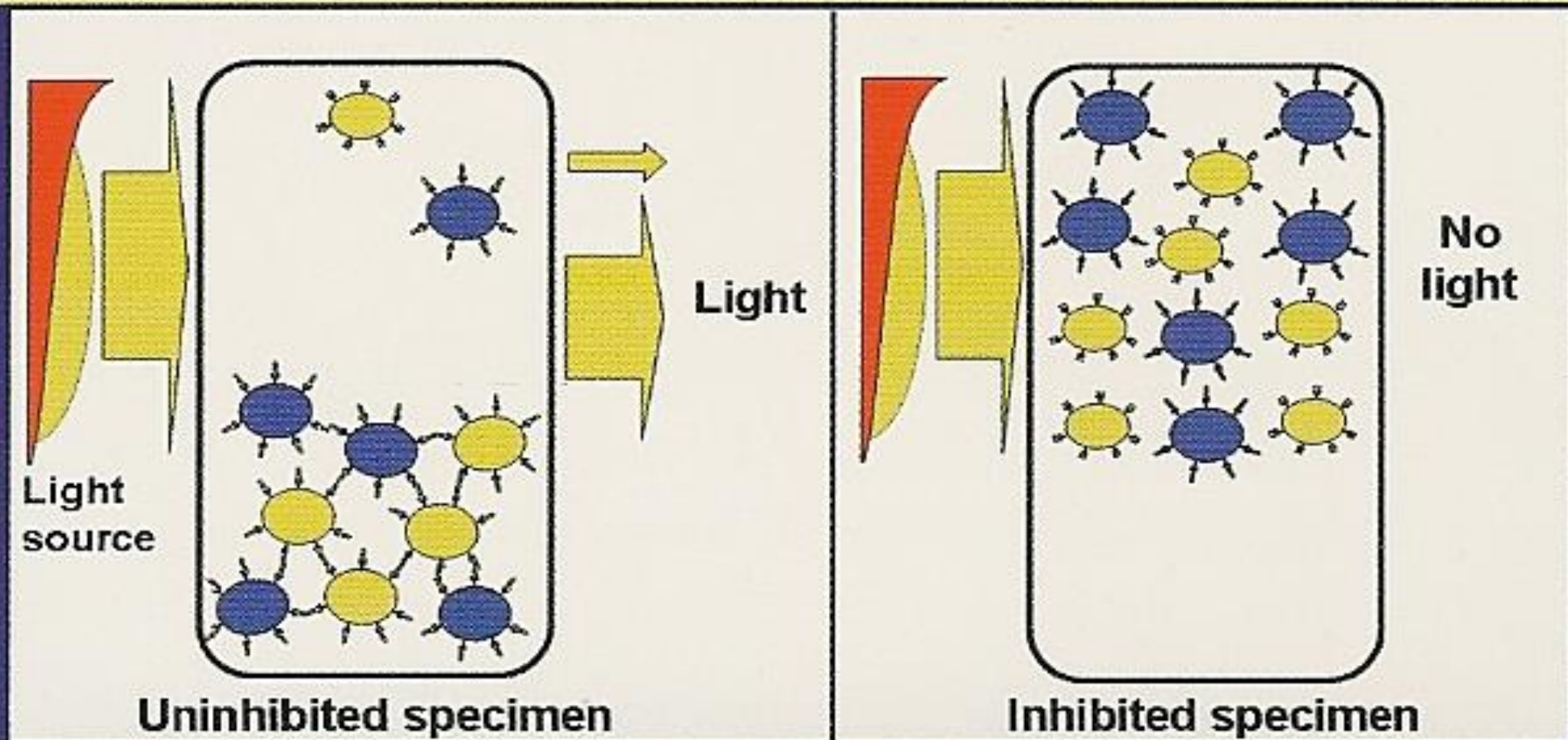
VerifyNow POC Assay Mimics Optical Aggregometry



- Increase in light transmittance with agglutination of beads
- Rate and extent of change measured
- Reported as PRU and % inhibition



VerifyNow light transmittance with agglutination of beads



P2Y₁₂ assay: ADP is agonist and the rate and extent of change is measured; reported as P2Y₁₂ reaction units
Aspirin assay: AA is agonist and reactivity is reported as aspirin reaction units
GP IIb/IIIa assay: iso-TRAP is agonist and reactivity is reported as platelet aggregation units

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