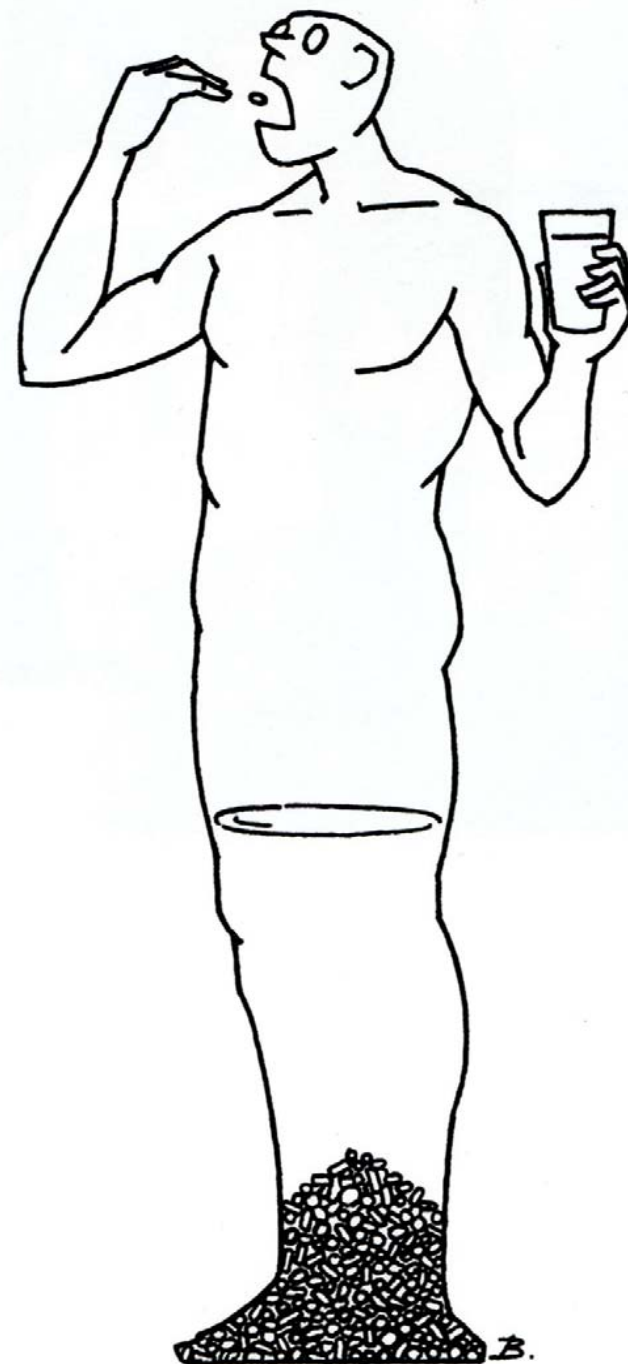
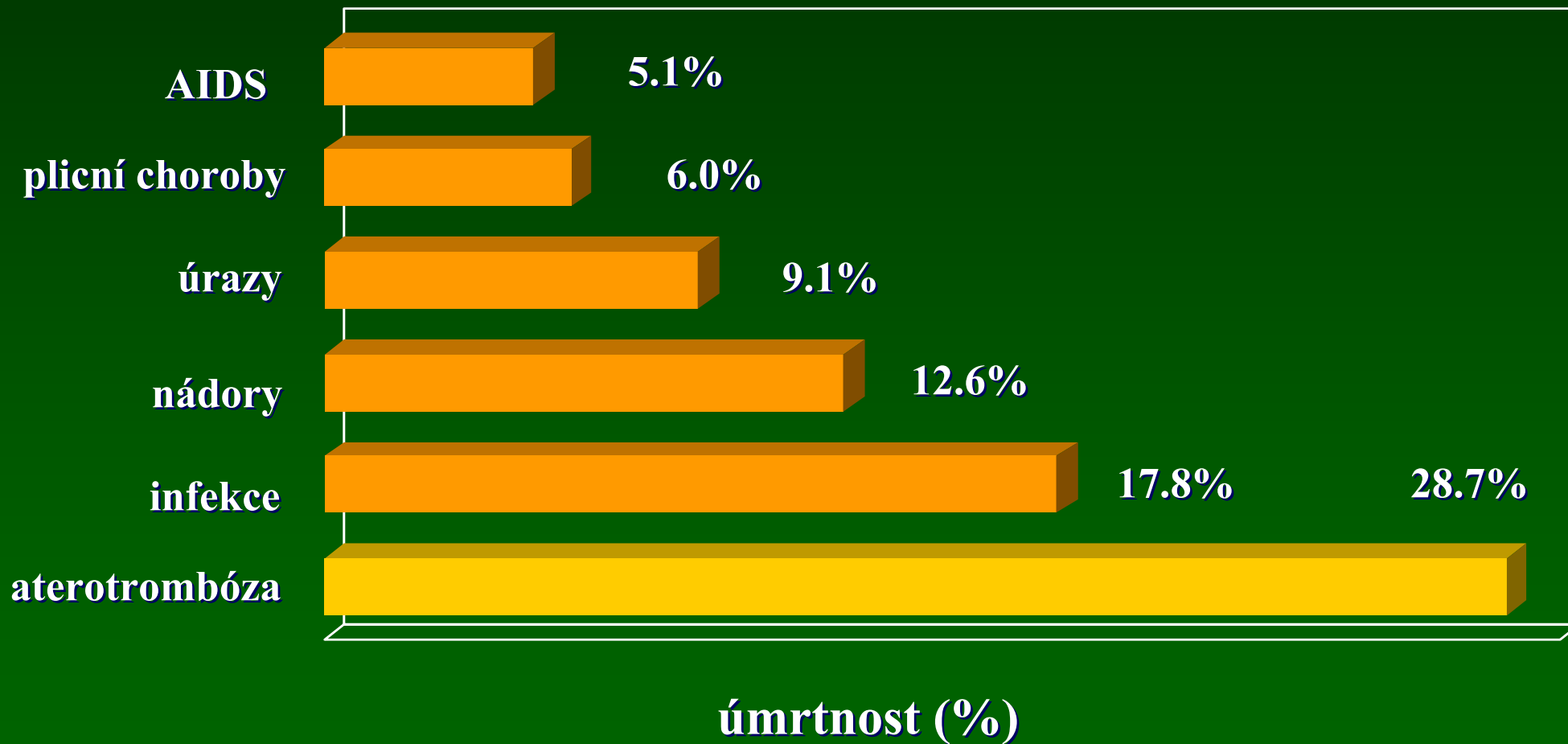


ANTITROMBOTIKA

- protideštičkové léky
- antikoagulancia
- fibrinolytika





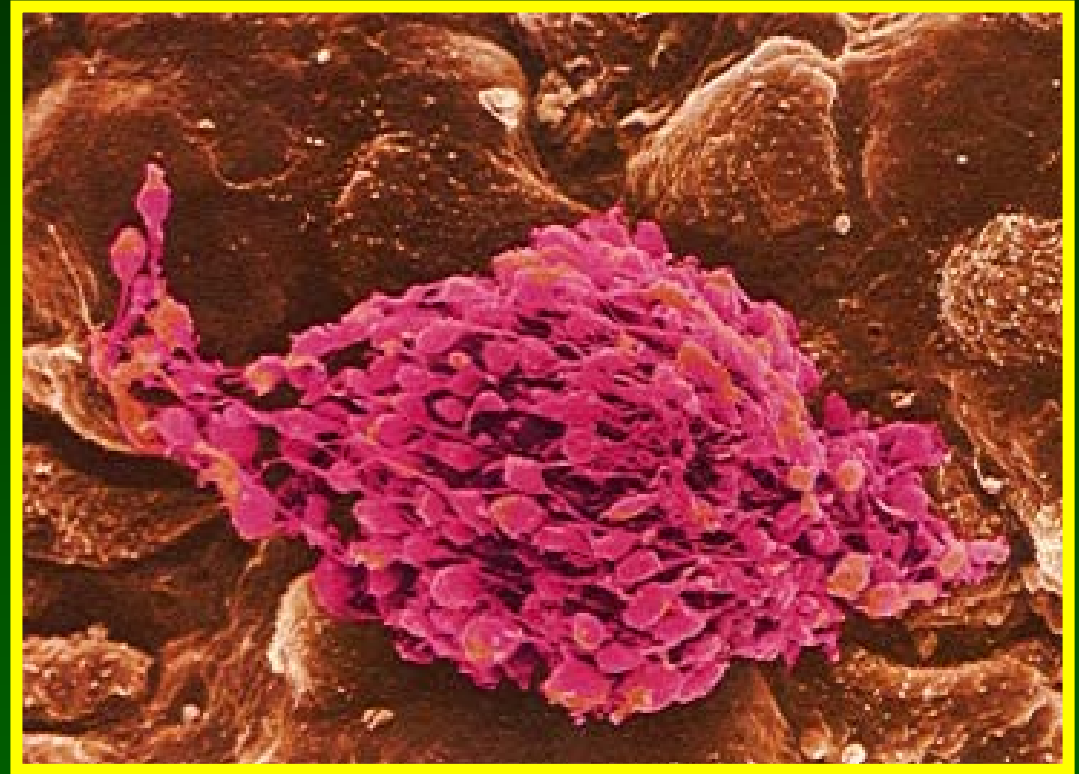
Okluzivní trombus nasedající na nestabilní plát



**Bez trombózy by
ateroskleróza byla
benigní chorobou**

Příčiny tepenné trombózy

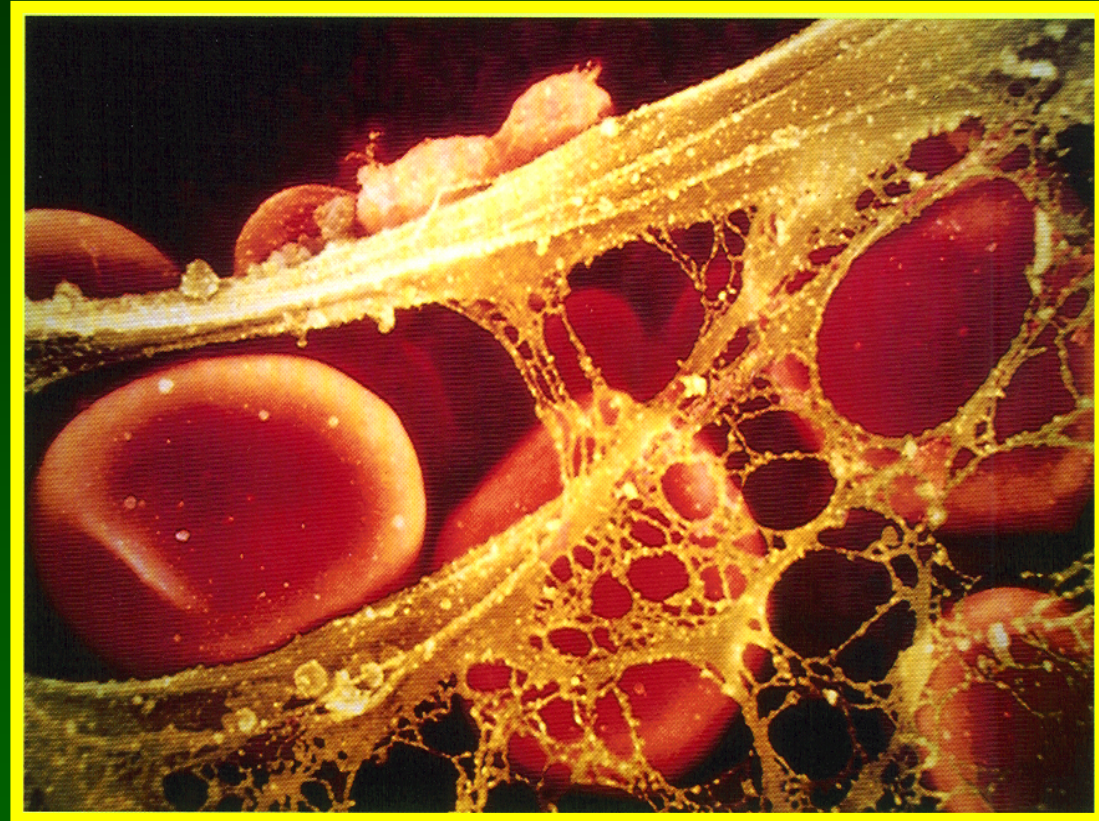
- a) nestabilní aterosklerotický plát
- b) endoteliální dysf.
- c) generalizovaný hyperkoagul. stav



- u tepenné trombózy je rozhodující aktivace primární, destičkové hemostázy

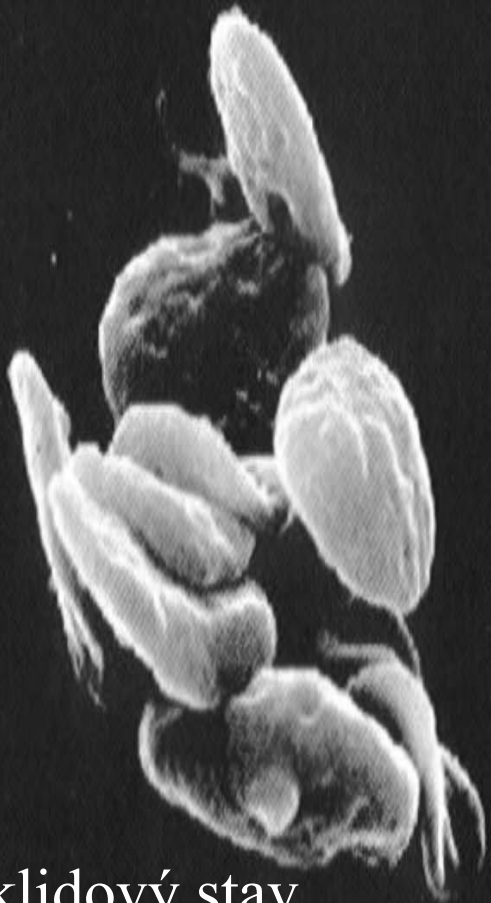
Příčiny žilní trombózy

- a) oblenění průtoku
- b) endoteliální dysfunkce
- c) generalizovaný hyperkoagulační stav

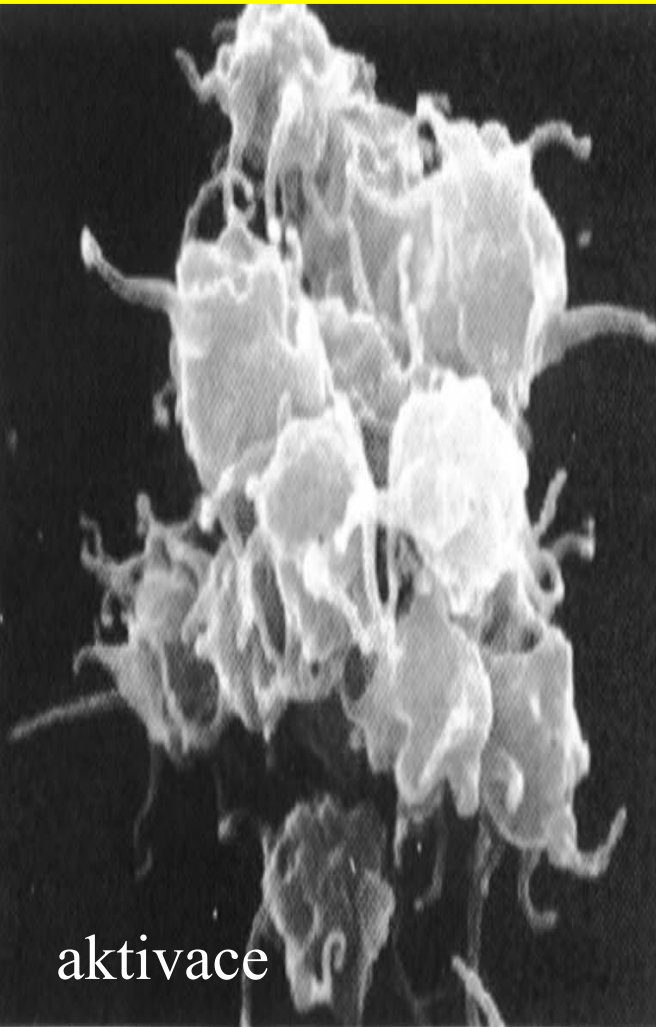


U žilní trombózy je rozhodující aktivace sek. hemostázy

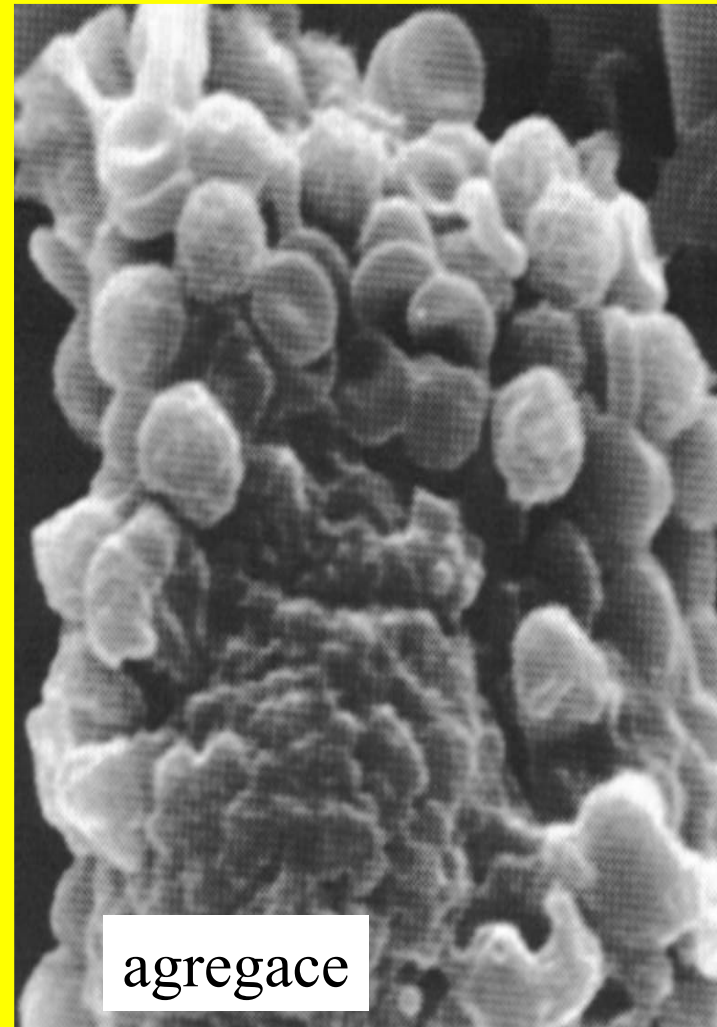
PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA



klidový stav



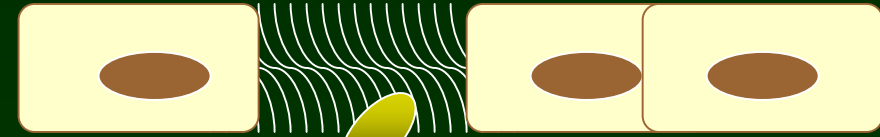
aktivace



agregace

Primární hemostáza

poškození endotelu, odhalení kolagenu



adheze

1

vWF

rec. Ib



aktivace

2

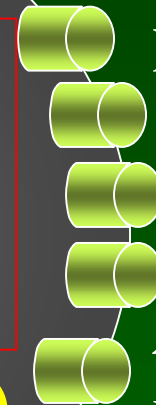
kolagenové

trombinové

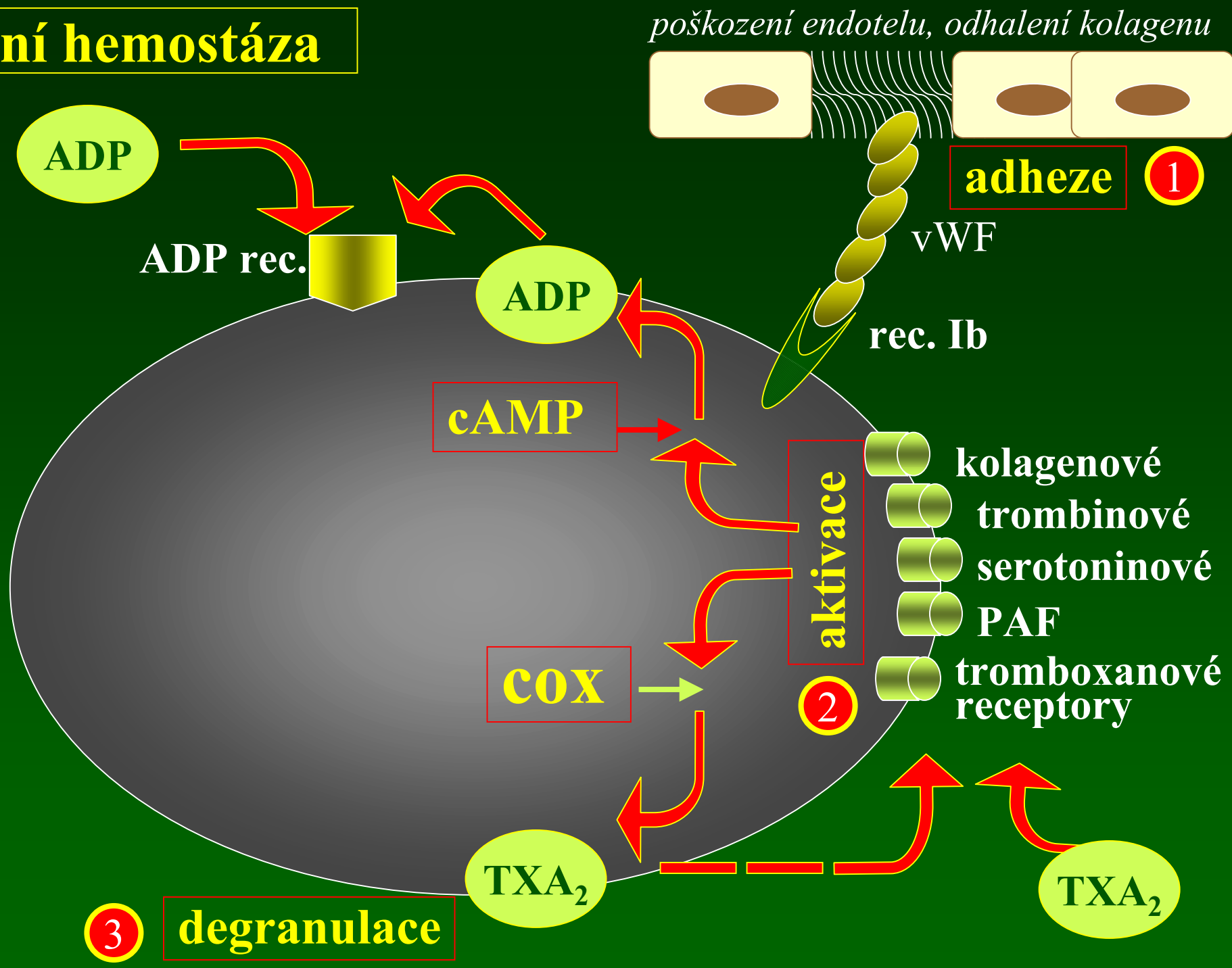
serotoninové

PAF

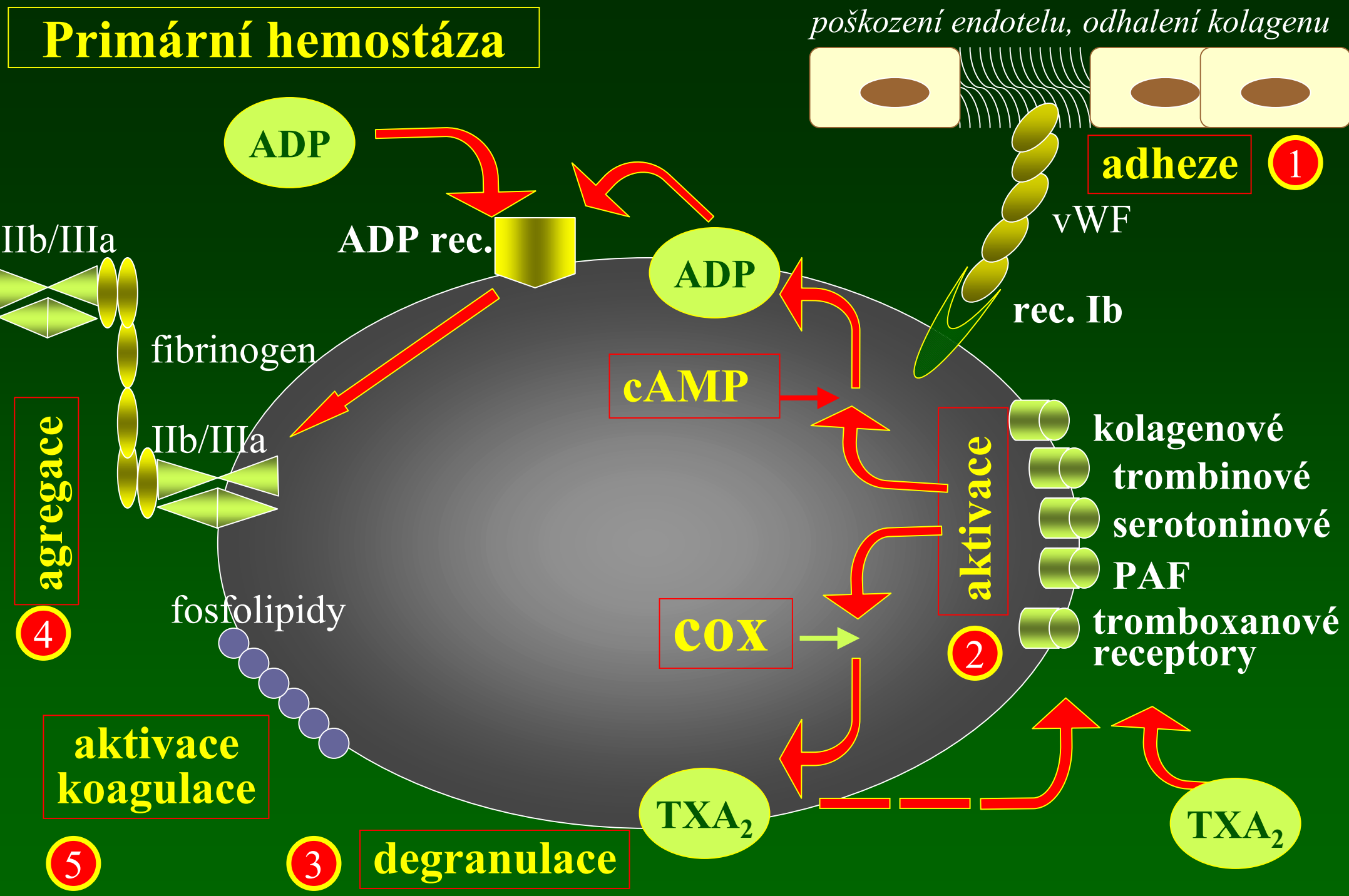
tromboxanové
receptory



Primární hemostáza

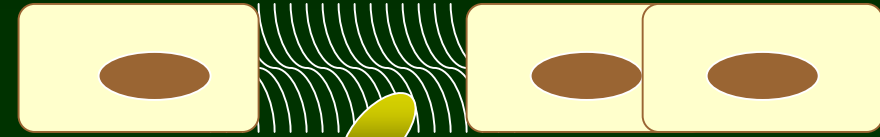


Primární hemostáza



Primární hemostáza

poškození endotelu, odhalení kolagenu



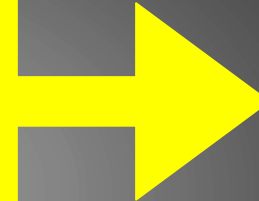
adheze

1

vWF

rec. Ib

**inhibitory
destičkových
receptorů
*blok. TXA₂***



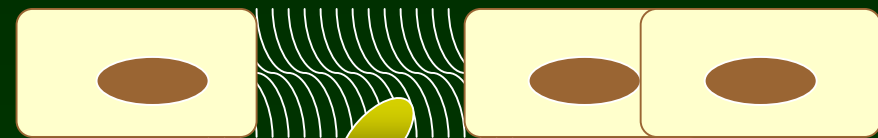
aktivace

2

kolagenové
trombinové
serotoninové
PAF
tromboxanové
receptory

Primární hemostáza

poškození endotelu, odhalení kolagenu



adheze

1

ADP

inhib. ADP r.
klopidogrel,
tiklopidin

ADP rec.

ADP

cAMP

vWF

rec. Ib

aktivace

kolagenové
trombinové
serotoninové
PAF
tromboxanové
receptory

COX

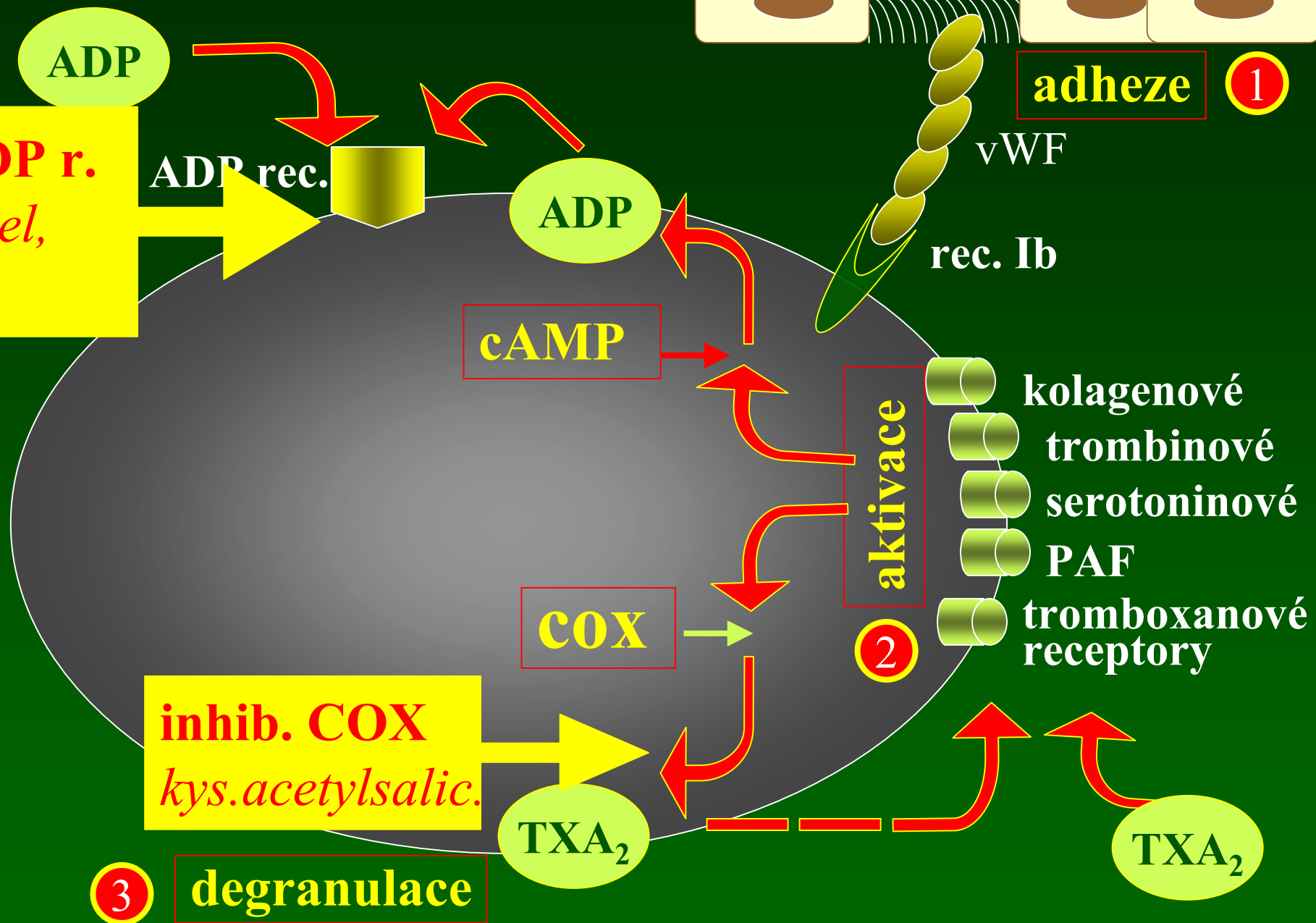
inhib. COX
kys. acetylsalic.

TXA₂

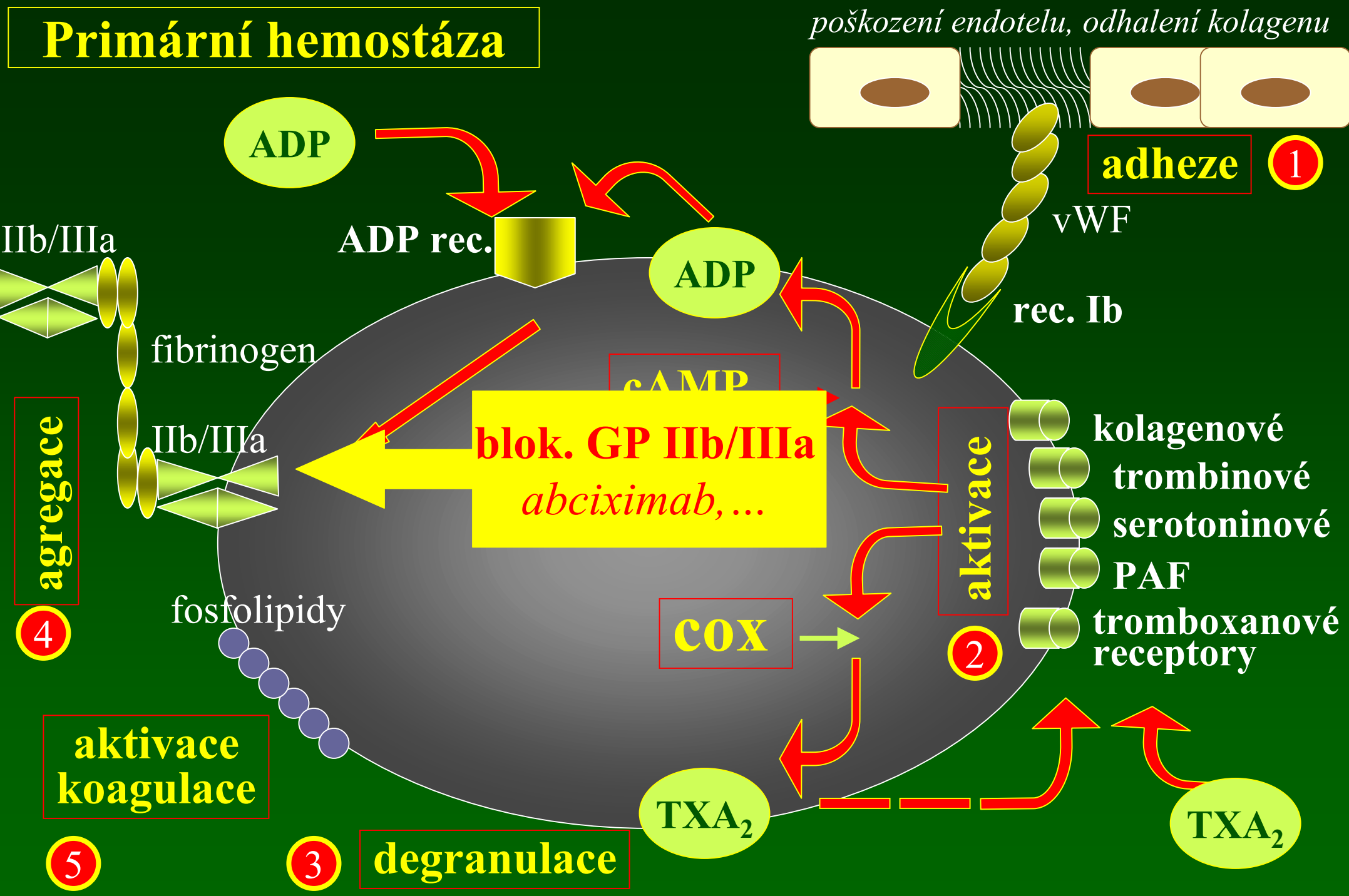
TXA₂

3

degranulace



Primární hemostáza



Možnosti zásahu protideštičkovou léčbou

- **inhib. aktivace**

- a) blokátory TX cesty aktivace:*

- blokátory COX:** *kys. acetylsalicyl.*

- b) blokátory ADP recept.: tiklopidin, klopidoogrel*

- **inhib. agregace:** antag. rec. GPIIb/IIIa:
abciximab, integrilin, eptifibatid

Inhibitory tromboxanové cesty aktivace

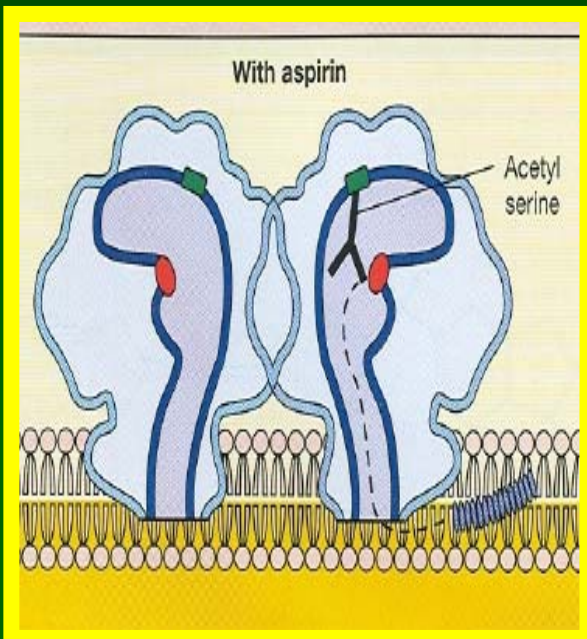
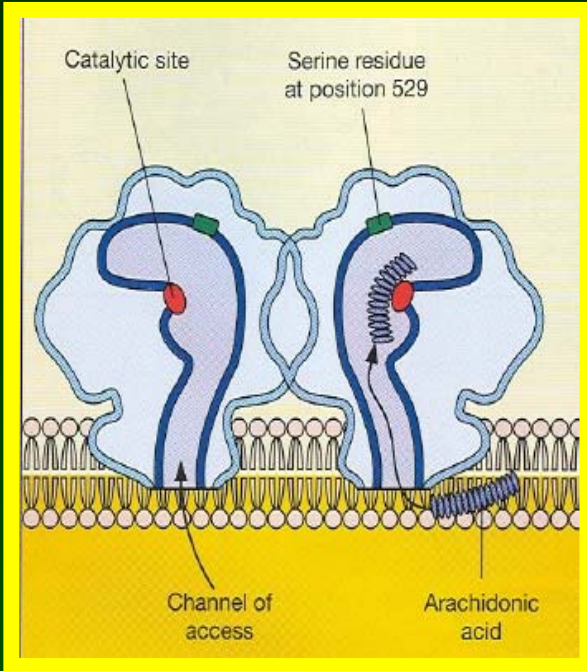
a) inhibice cyklooxygenázy (COX₁):

- ireversibilní blokáda: ASA**

- reversibilní blokáda: indobufen, NSA**

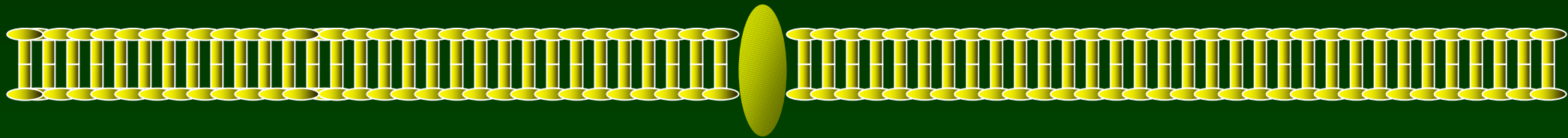
Acetylsalicylová kys.(ASA)

- ireverzibilní inaktivace cyklooxygenázy 1 (COX₁) acetylací serinu v enzymu (účinek 7 dnů, tj. po dobu cirkulace trombocytu)
- blokáda syntézy TXA₂ v trombocytu (irevers.) a PGI₂ v endotelii (revers.)
- po resorpce v žaludku a prox. část střeva (↓pH)
- rozhodující je okamžitá C_{max} - optim. krátké působení



Mechanismus působení ASA

PLA2



kys. arachidonová

trombocyt
endotelie

COX-1

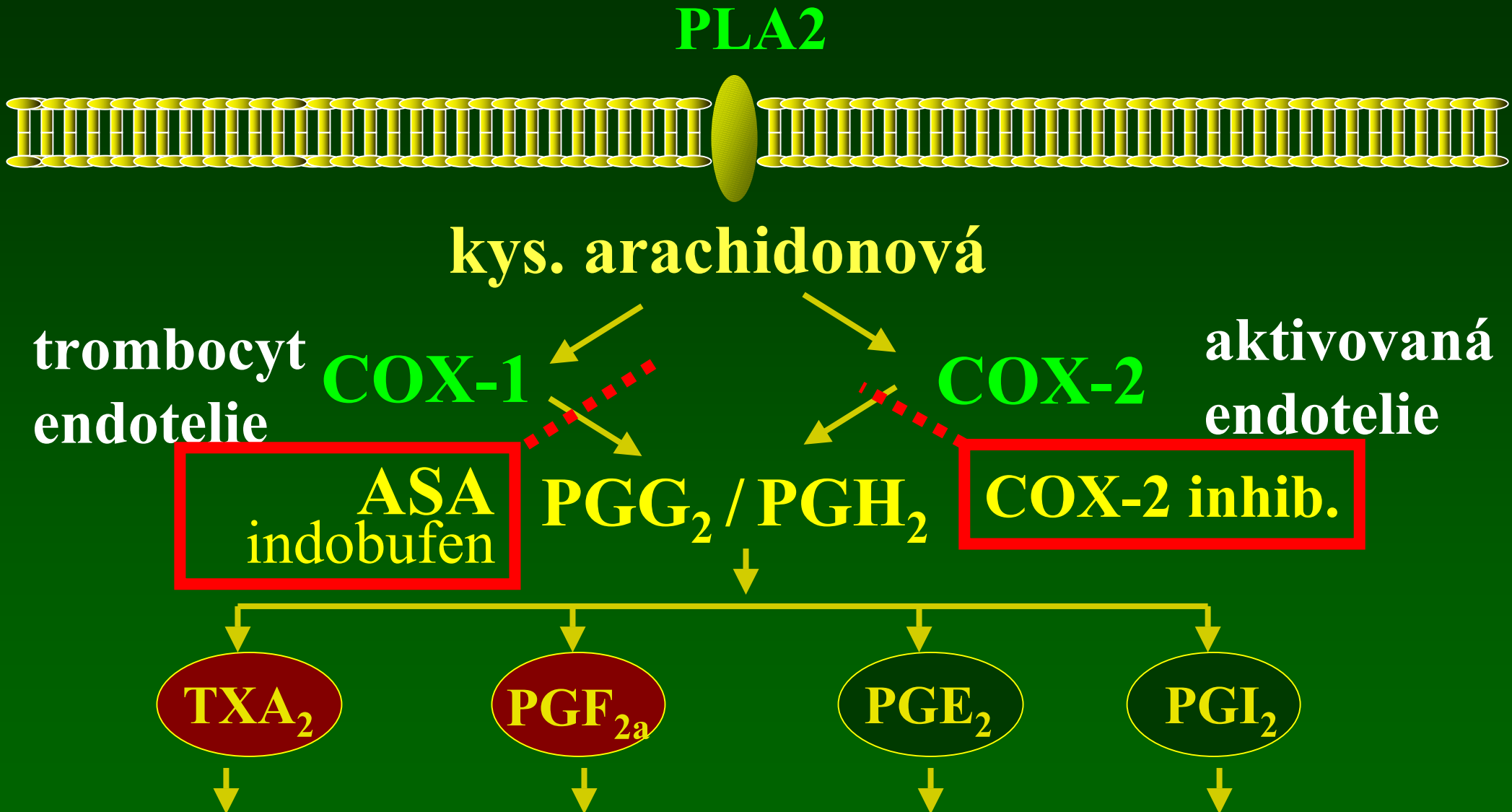
COX-2

aktivovaná
endotelie

PGG₂ / PGH₂

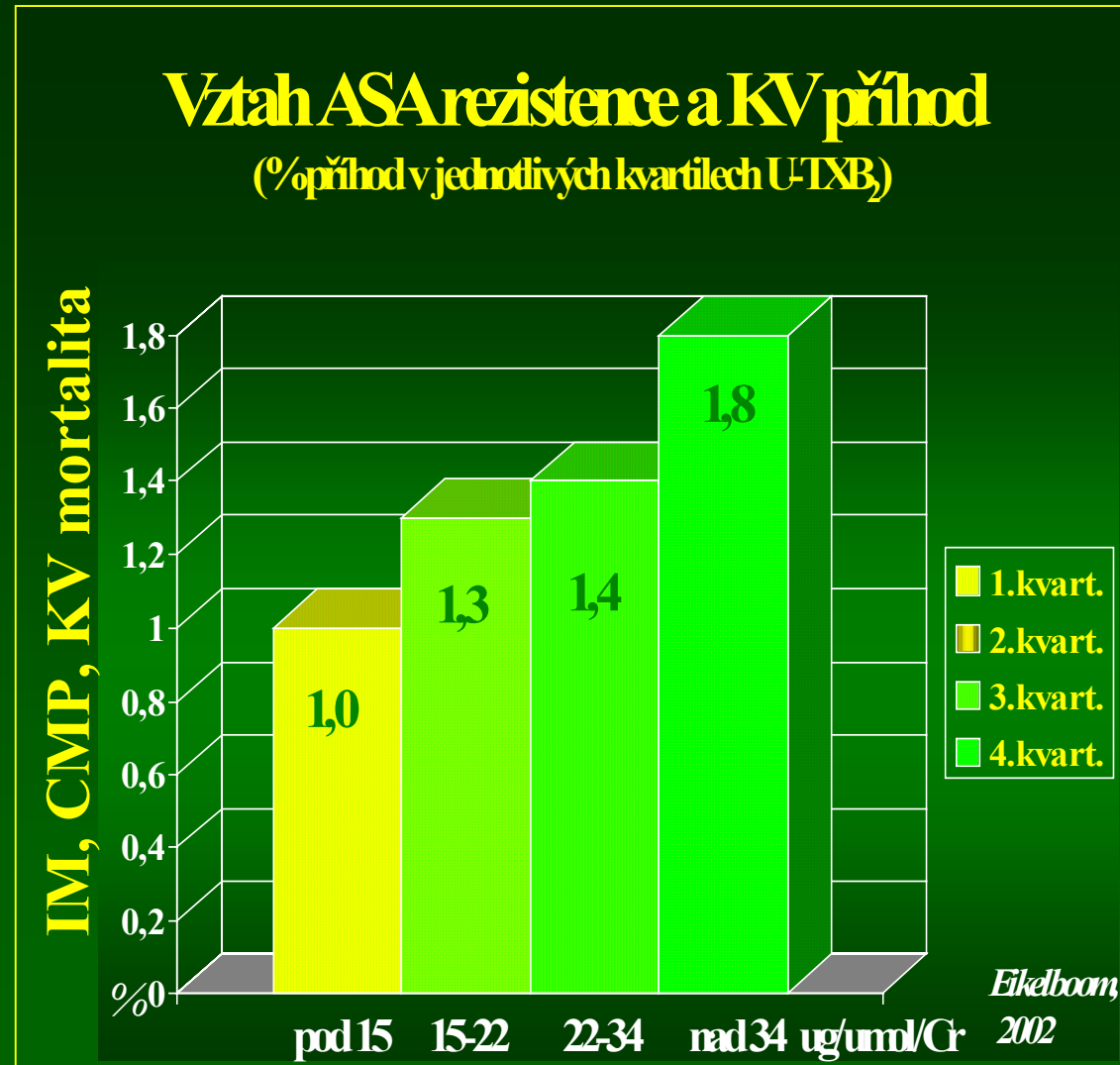


Mechanismus působení ASA



REZISTENCE NA ASA

- snížení antiagregační odpovědi na ASA
- multifaktor. etiologie
- spojena s vyšší incidencí trombot. příhod
- 5% non-responderi
- 20% semi-responderi
- řešení - zvýšení dávky či kombinace protideštičkových léků



Acetylsalicylová kyselina

INDIKACE

sekundární prevence:

- akut. koron. příhody (IM, nest.AP)
- chronické formy ICHS (AP, nemá ischem., stp. IM,)
- mozkové příhody (akutní i stavy po iktu, TIA)
- ICHDK (u klaudikací i po tepenných interv.)

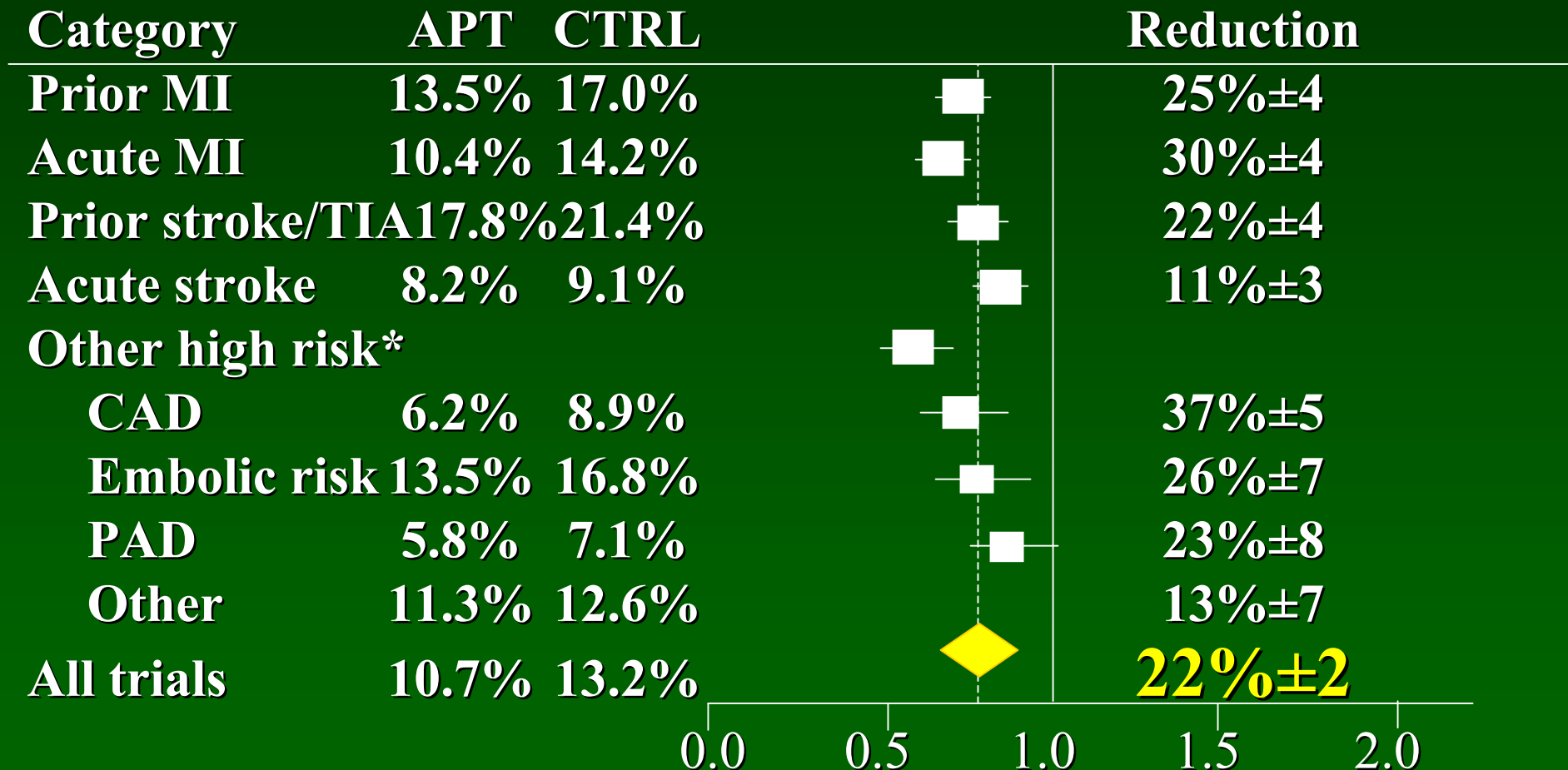
prim. prevence:

- u vysoce rizik. hypertoniků a diabetiků

udržení průchodnosti cévních spojek

Antithrombotic Trialists' Collaboration

Pokles výskytu KVpříhod při ASA



Acetylsalicylová kys.(ASA)

Protideštičkový efekt:

- **iniciační dávka u akut. koron. sy.**
160-400 mg
- **udržovací dávka 75 až 100 mg**
(event. do 400 mg) **denně či obden)**

Analget. a antiflog. efekt o řád vyšší



Acetylsalicylová kyselina (ASA)

nežádoucí účinky:

zažívací potíže (pyróza, nausea,...)

krvácení do GIT

navození astmat. záchvatu

kontraindikace:

vředová choroba, krvácivé stavy,

přecitlivělost na ASA

opatrně u astma bronchiale

ASA - riziko krvácení

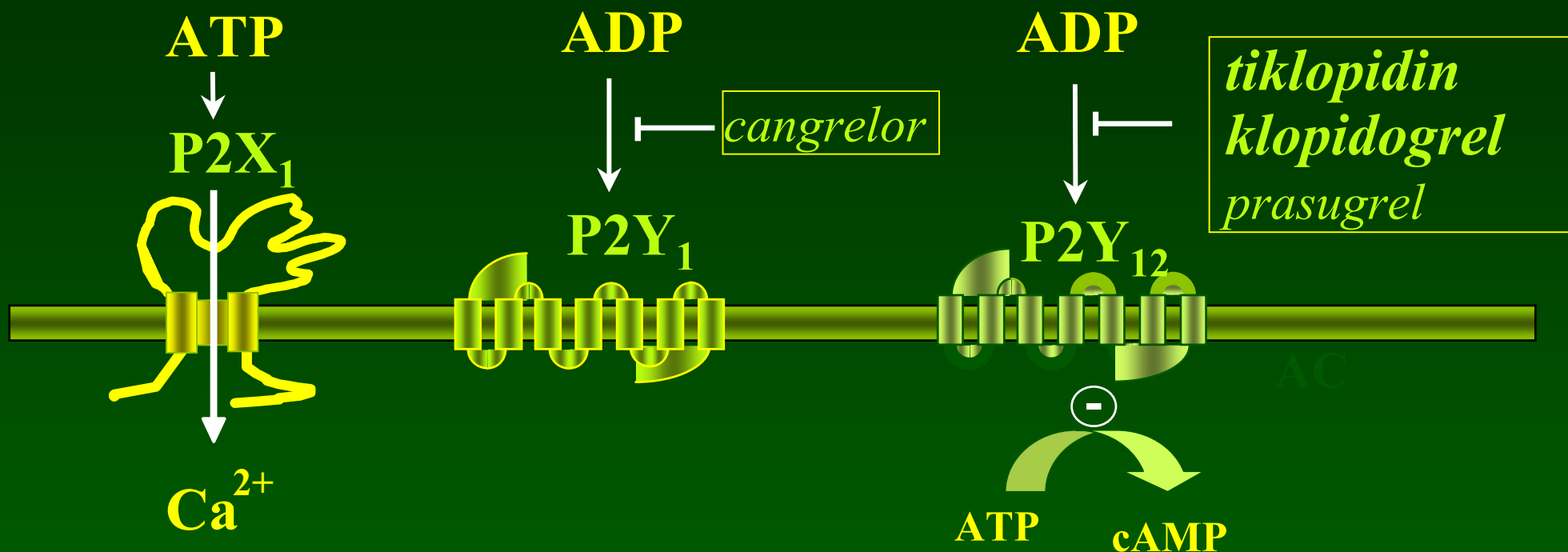
- riziko krvácení (zejm. z GIT) – 1% léčených/rok
- dvojnásobný vzestup rizika krvácení po ASA
- výskyt krvácení je ovlivněn:
 - vyšší dávky (*optim. 75 až 100 mg*)
 - délkou expozice (*1x denně či obden, rychle, krátce*)
 - komedikací (*zejm. NSA*)
 - věkem (*mírný vzestup rizika s věkem*)
- riziko krvácení do GIT je srovnatelné u všech protideštičkových léků

Reverzibilní blokátory COX-1

indobufen, sulfinpyrazon,...

- neprokázána ekviv. s ASA
- nedoporučováno jejich užití

Destičkové receptory ADP



receptor P2X₁

- změna tvaru
- agregace

receptor P2Y₁

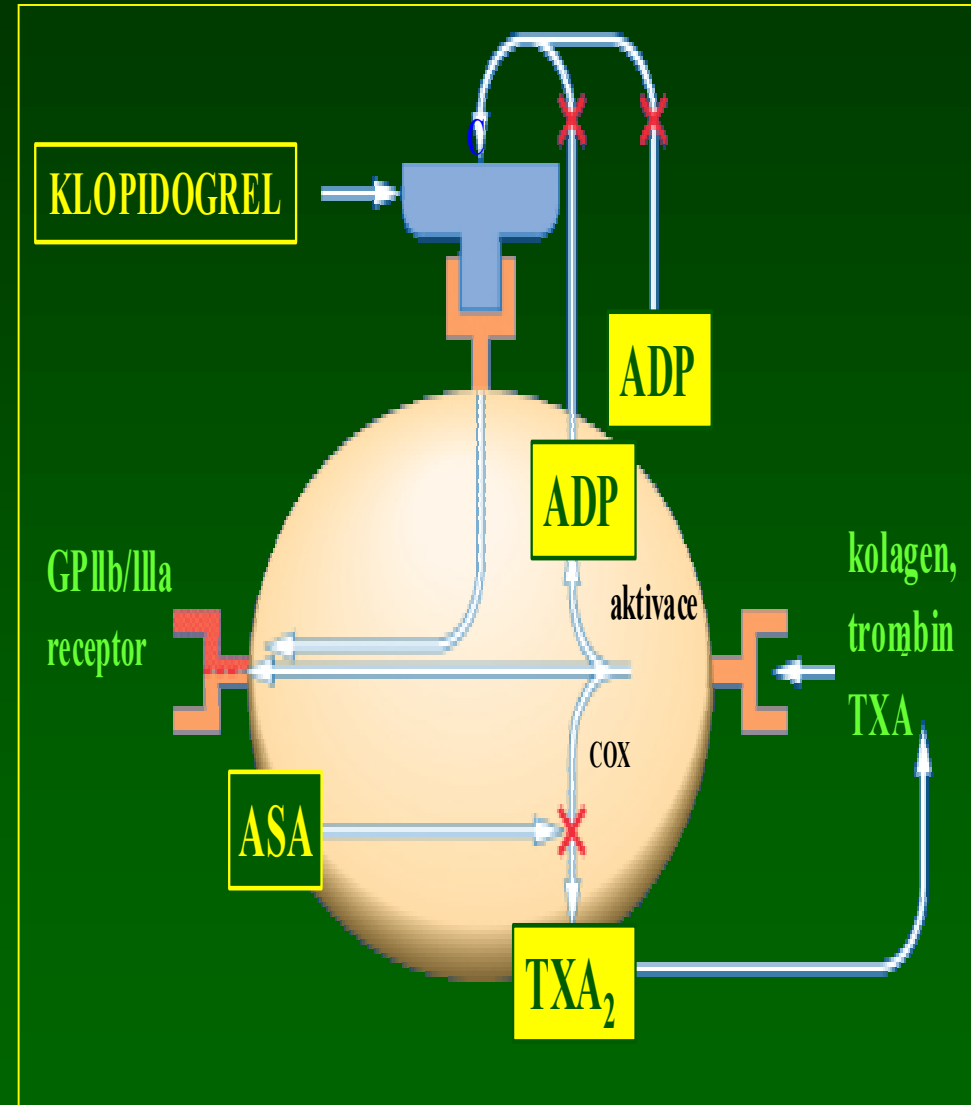
- změna tvaru
- agregace (krátkodobá)

receptor P2Y₁₂

- sekrece
- agregace (dlouhodobá)

KLOPIDOGREL, TIKLOPIDIN

- thienopyridiny
- ireverzibilní blokáda ADP receptoru
- efekt aktivním metabolitem
- potenciace efektu s ASA
- 20% populace rezistentní



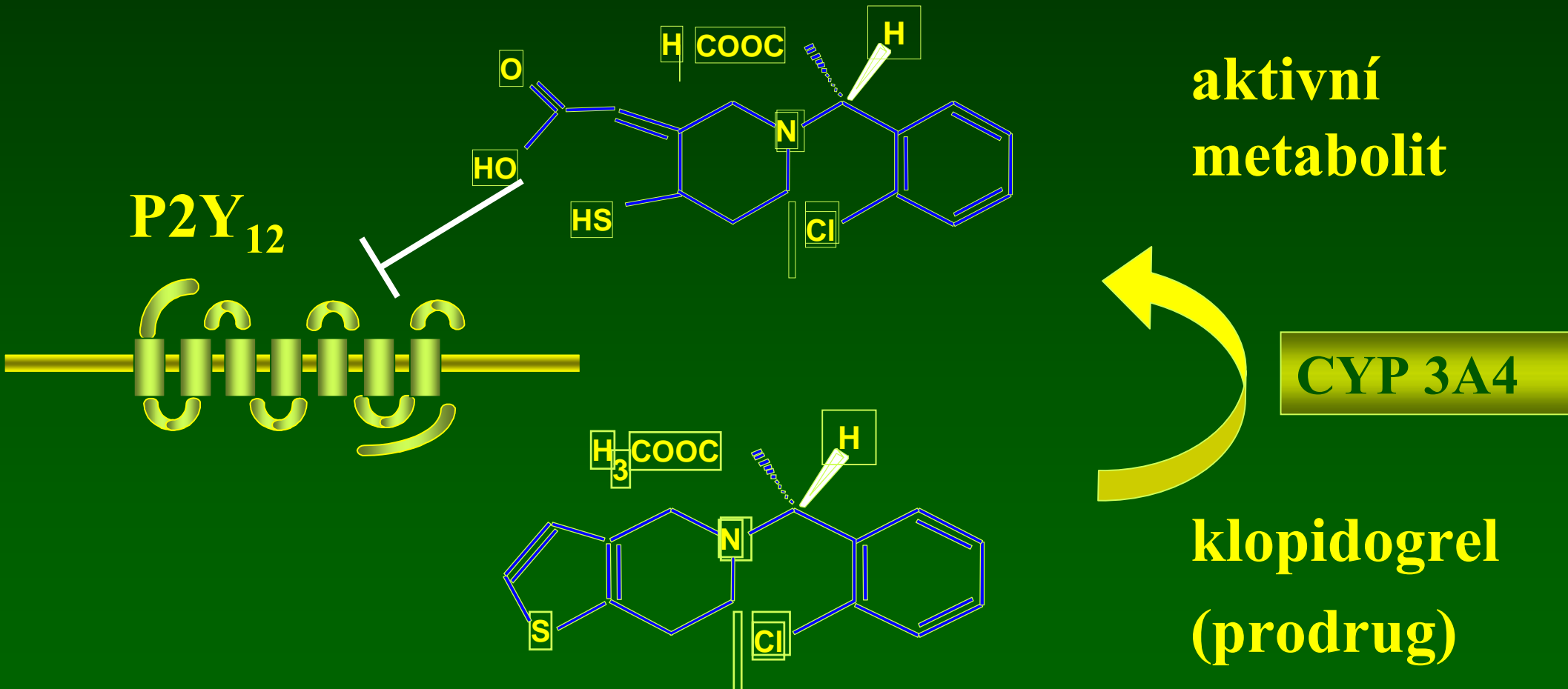
TIKLOPIDIN (Ticlid, Tagren,...)

- thienopyridinový derivát, pomalý nástup účinku, **plný efekt po 8-11 dnech**
- ireverzibilní vliv po dobu života trombocytu (vymizení efektu po 7-10 dnech)
- riziko **agranulocytózy** - nutné kontroly KO
- dávkování 2x250 mg
- **indikací je krátkodobá protidest. léčba (např. po PTCA s impl. stentu), stejný efekt jako klopidogrel**

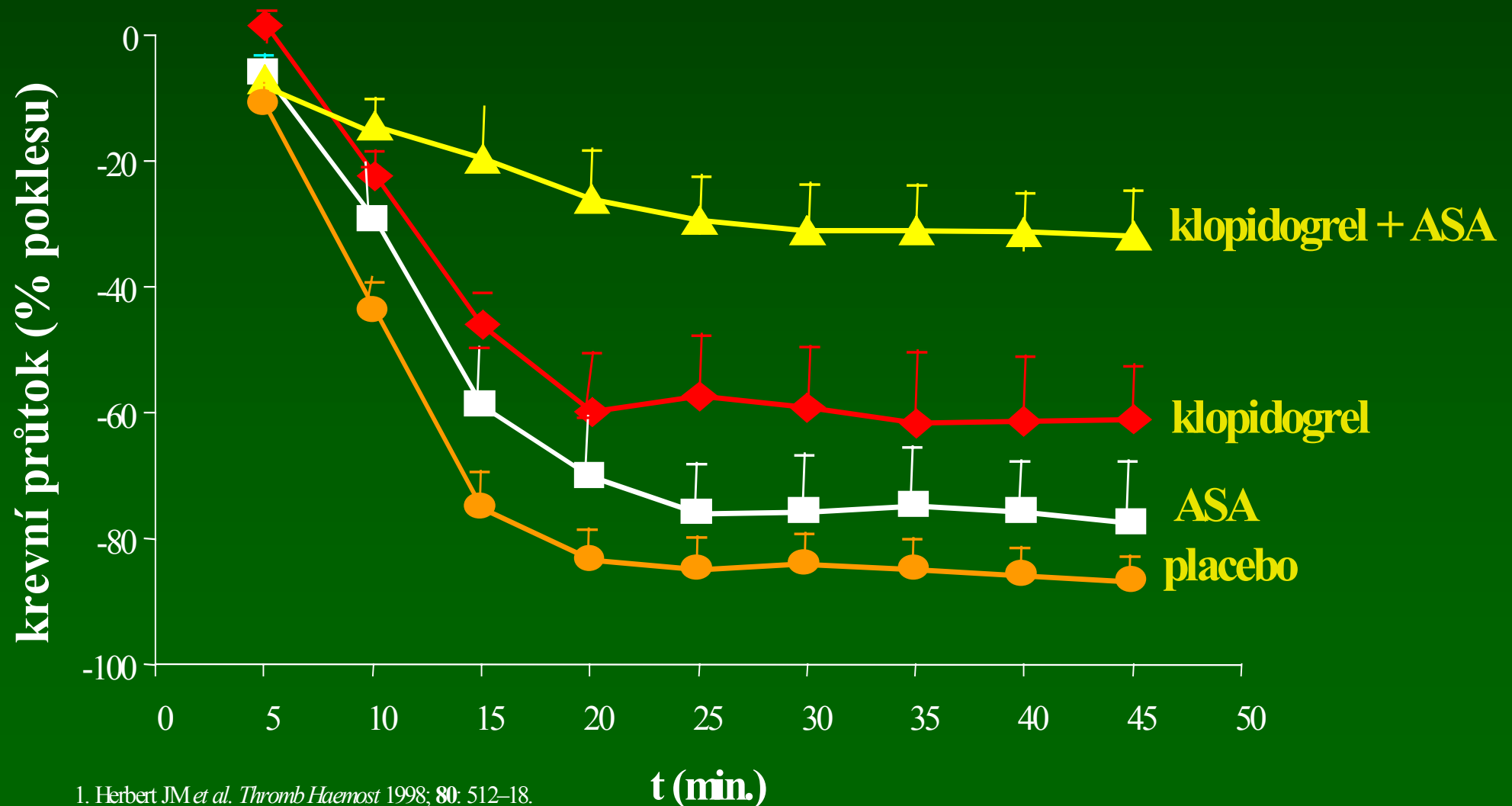
KLOPIDOGREL (Plavix)

- ireverzibilní blokáda aktivace destiček ADP recept.
- **rychlejší účinek** (nástup již po 4-6 hod.,
ustálení ef. po 3-7 dnech)
- **bezpečnější** (neutropenie vzácně)
- ekonom. **nákladný**
- **dávkování:** úvodní (saturační) dávka 600 mg,
udržovací 75 mg/24
- **indikace:** **akutní koronární sy.**
koronární intervence

Inhibice CYP3A4 snižuje efekt klopidoogrelu

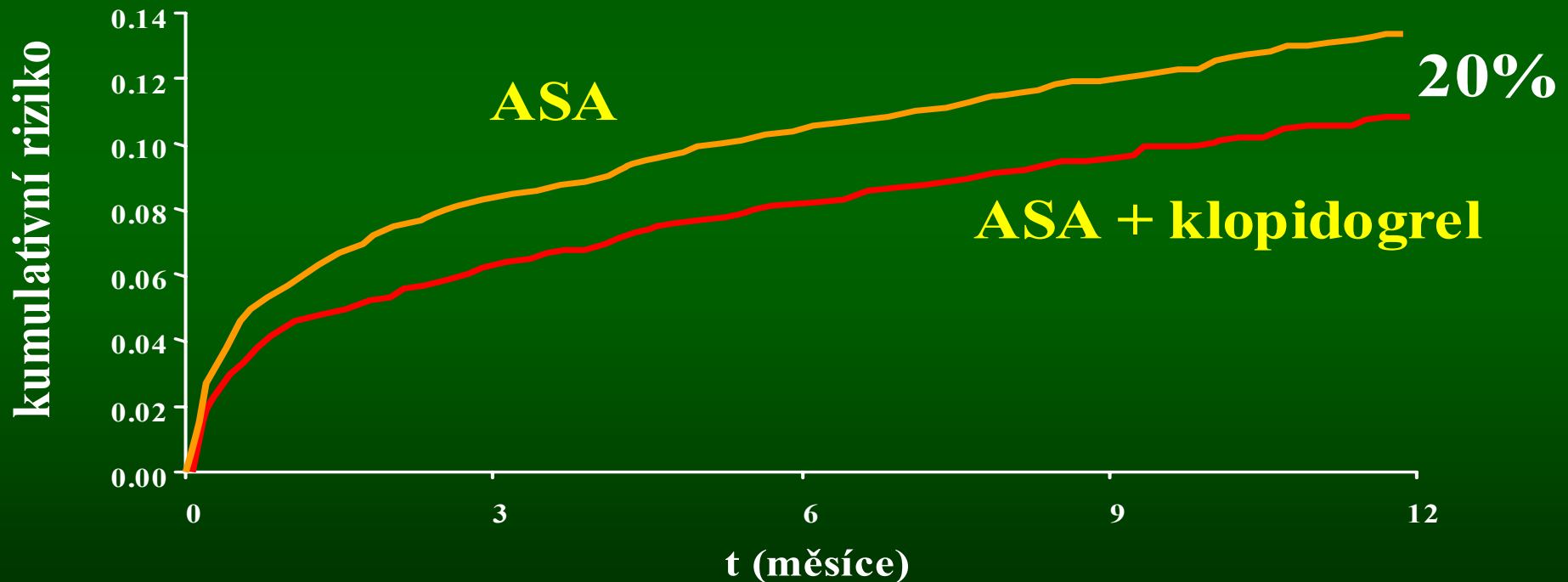


Potenciace účinku ASA a klopidoogrelu



1. Herbert JM *et al.* *Thromb Haemost* 1998; **80**: 512–18.

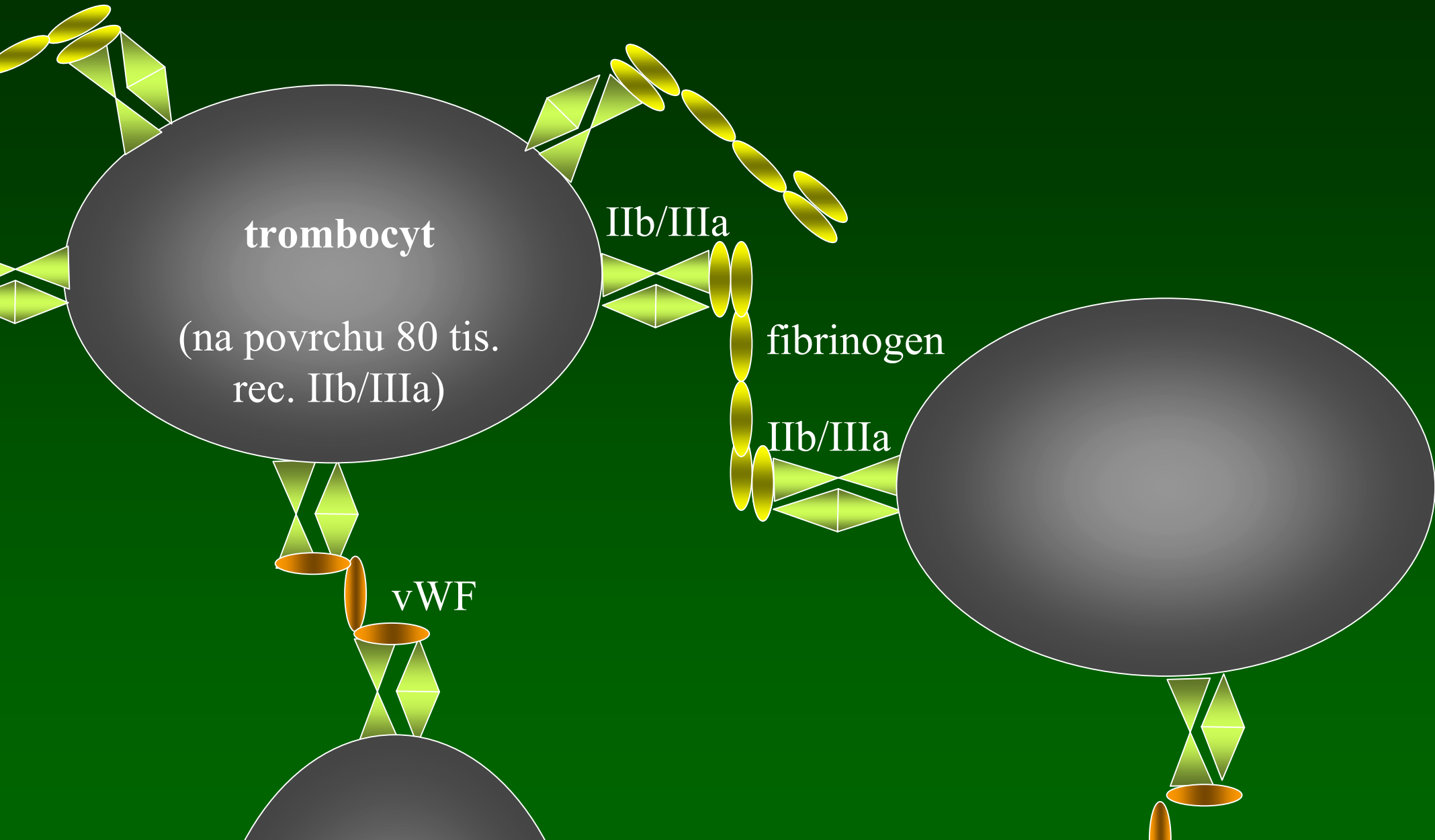
PERSPEKTIVOU JE KOMBINACE PROTIDESTIČKOVÝCH LÉKŮ



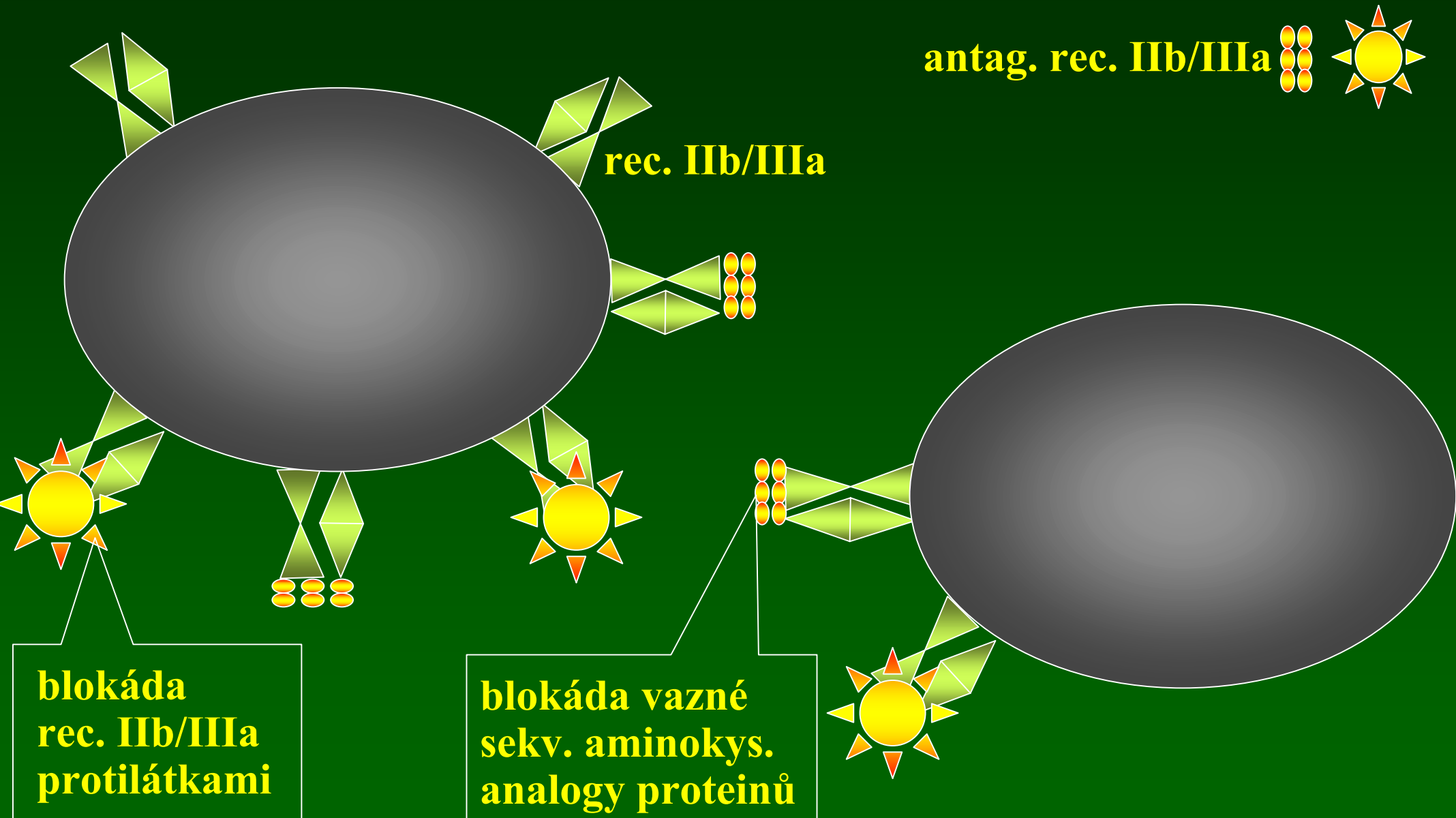
1. The CURE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; **345**: 494–502. 2. Data on file, 2002, p73 internal CSR-EFC 3307.

**Srovnání KV mortality/IM/iktu po kombinaci
klopidogrelu +ASA u nemocných s AKS (CURE st.)**

Úloha receptorů GPIIb/IIIa



Antagonisté receptorů GPIIb/IIIa

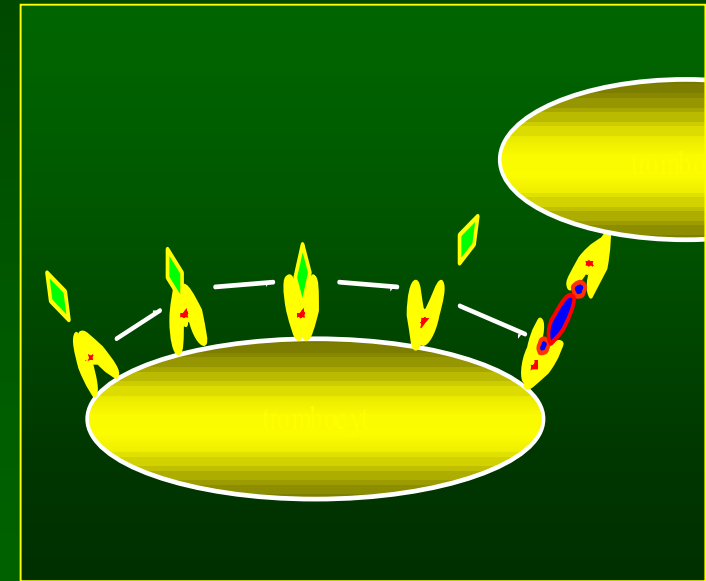


Blokátory GP IIb/IIIa

- **peptidové: abciximab, eptifibatid, tirofiban**
dobrý efekt u akutních trombóz věnčitých tepen

- **nepeptidové (fibany):**

neosvědčily se (*proagregační efekt po odeznění efektu*)



aktivace receptoru IIb/IIIa s navozením proagregačního efektu po uvolnění blokátoru z vlastní vazby na receptor

Abciximab (*ReoPro*)

- kombinace dvou fragmentů monoklonálních protilátek s vazbou na rec. IIb/IIIa
- dlouhá doba účinku (odeznívá až 14 dnů)
- vysoká afinita k receptoru
- optimální v prevenci a v léčbě trombotických komplikací v průběhu koronárních intervencí
- vysoká cena

Peptidové blokátory IIb/IIIa tirofiban, eptifibatid

- malé peptidové molekuly
- napodobují sekvenci aminokyselin (arginin-glycin-aspartin) řetězu fibrinogenu
- proti abciximabu kratší doba účinku

tirofiban - *Aggrastat* (syntetický peptid)

eptifibatid - *Integrilin* (cyklický heptapeptid)

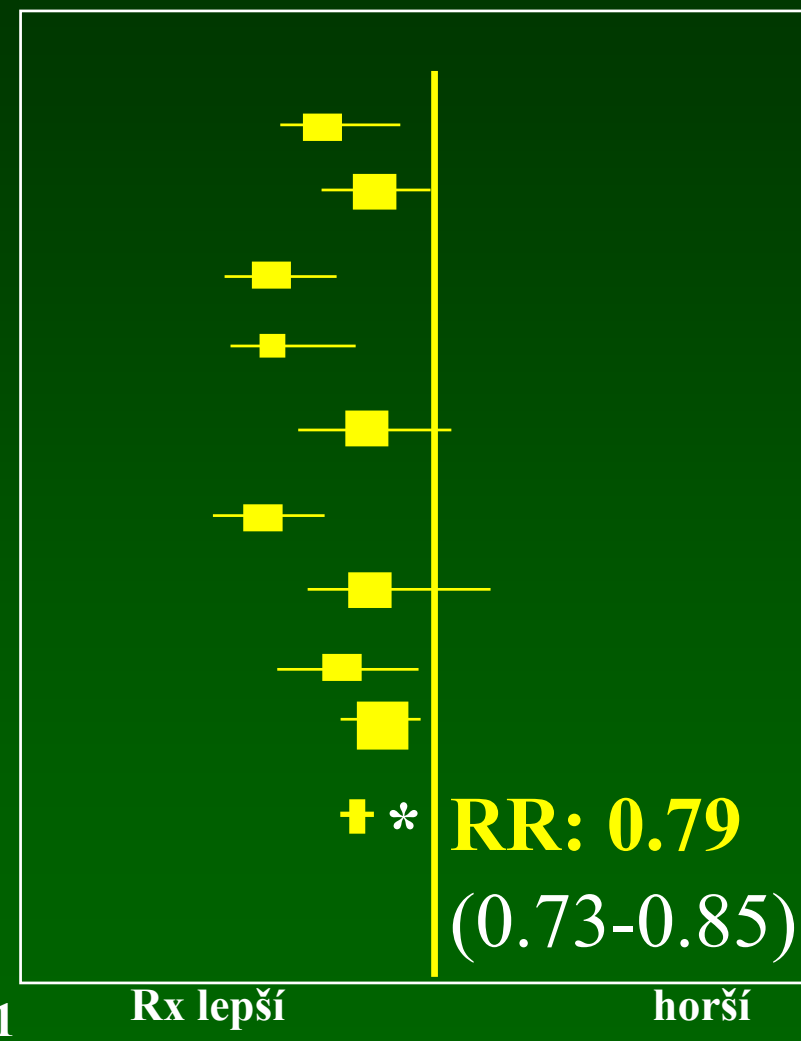
Hlavní indikace - akutní koronární příhody

(nonQ-IM) u rizikových osob

Přehled studií s IIb/IIIa (i.v.) u AKS

(30-denní mortalita/IM)

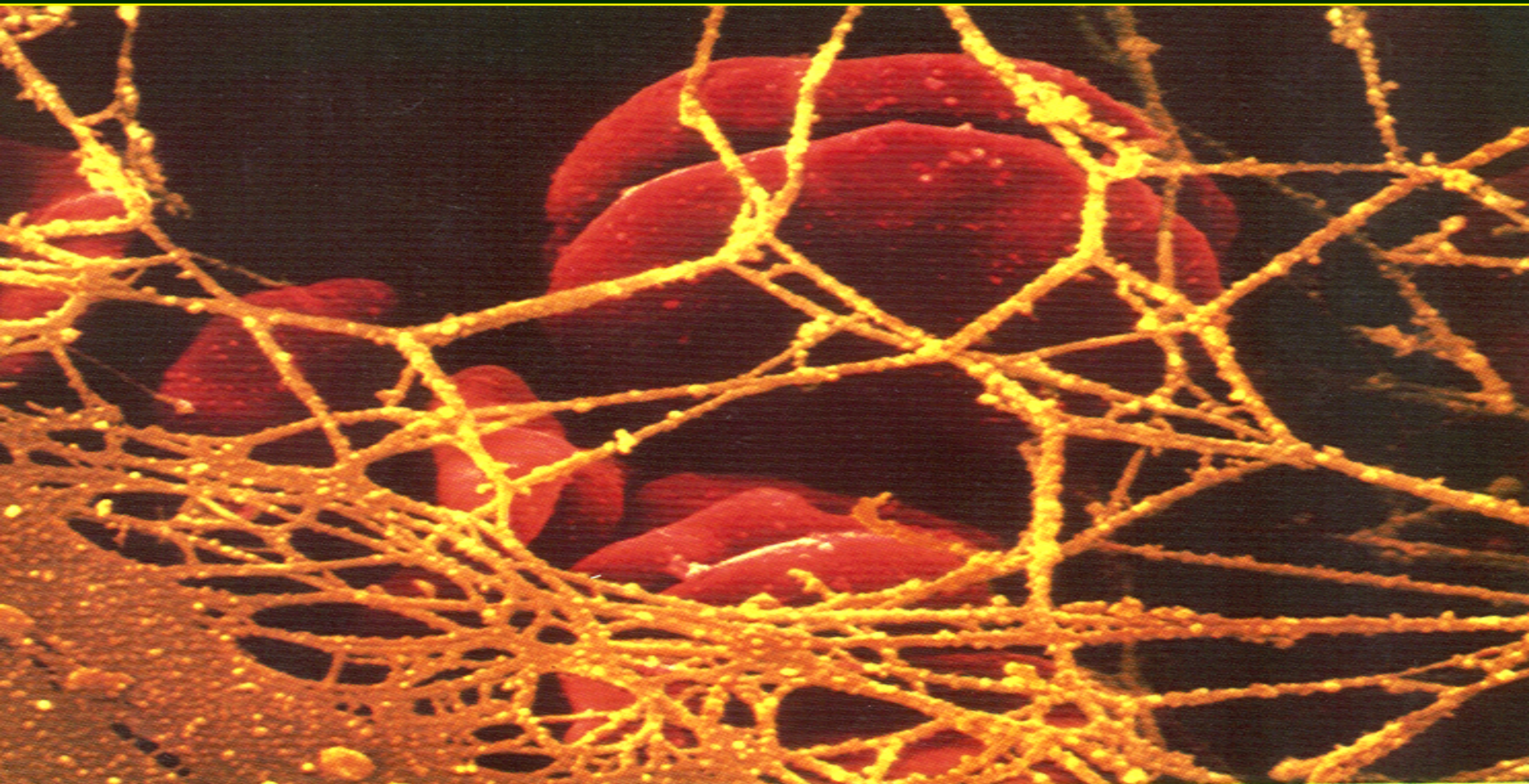
	<i>N</i>	<i>kontr.</i>	<i>IIb/IIIa</i>
EPIC (abcix.)	2,099	10.1%	7.0%
IMPACT-II (eptif.)	4,010	8.4%	7.1%
EPILOG (abcix.)	2,792	9.1%	4.0%
CAPTURE (abc.)	1,265	9.0%	4.8%
RESTORE (tirof.)	2,139	6.3%	5.1%
EPISTENT (abc.)	2,399	10.2%	5.2%
PRISM (tirofib.)	3,231	7.0%	5.7%
PRISM-Plus	1,570	11.9%	8.7%
PURSUIT (eptif.)	10,948	15.7%	14.2%
VŠECHNY	32,735	11.1%	9.0%



Racionální užití protideštičkové léčby:

- **v indikaci akutních forem ICHS** - *ASA, klopidogrel*
- **v sekund. prevenci** - po IM, iktu - *ASA, klopidogrel*
- **u stabilní anginy pectoris, ICHDK** - *ASA, klopidogrel,*
- **v rámci prim. prev. u rizikových osob** - *ASA*
- **po revaskularizaci (stent)** - *ASA, klopidogrel, tiklopidin,*
- **při fibrilaci síní (u kontraindik.antikoagulace)** – *ASA*

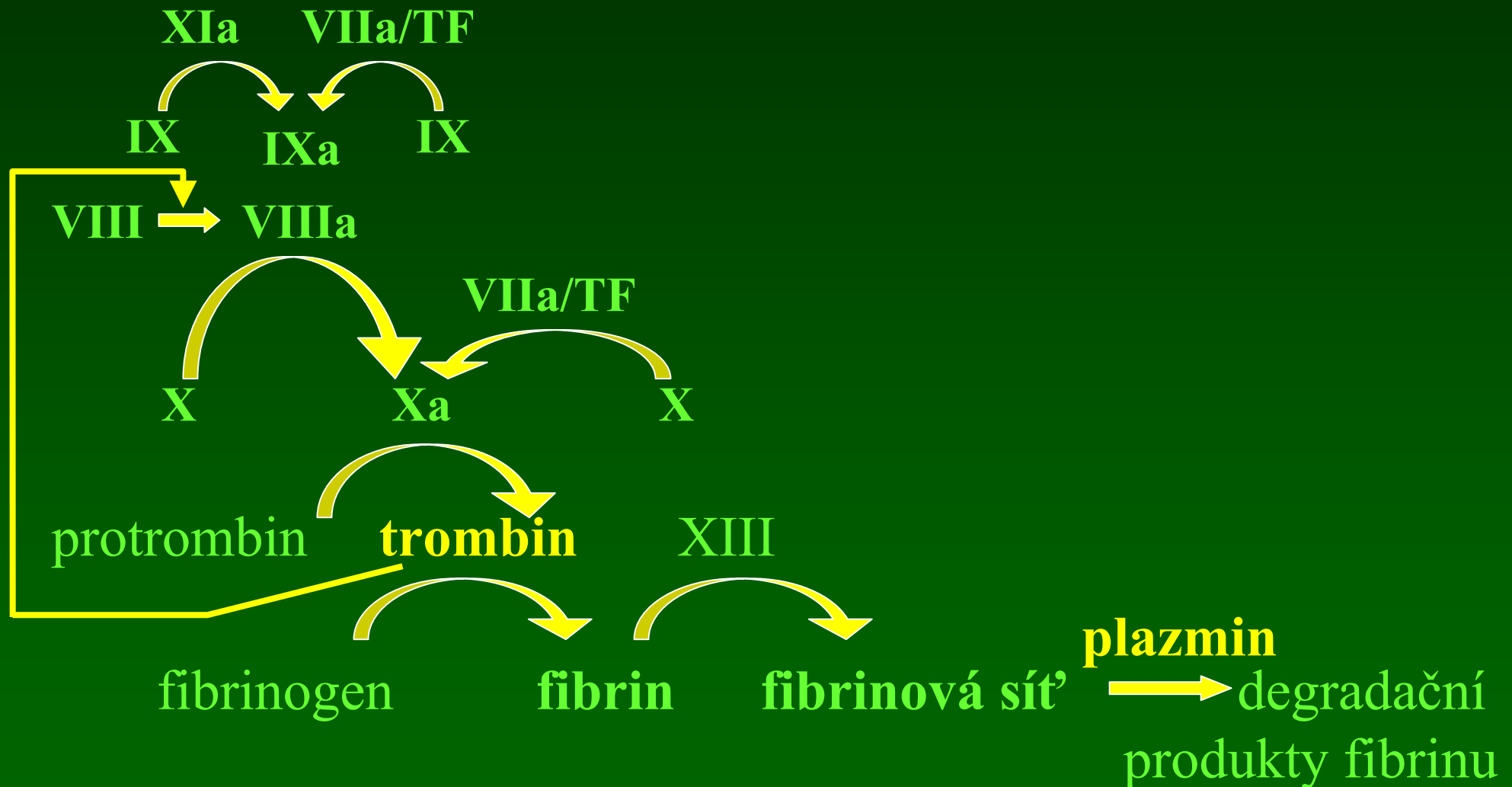
ANTIKOAGULANCIA



KOAGULAČNÍ SYSTÉM

vnitřní cesta

vnější cesta



KOAGULAČNÍ SYSTÉM

vnitřní cesta

vnější cesta

ANTI-KOAGULAČNÍ SYSTÉM

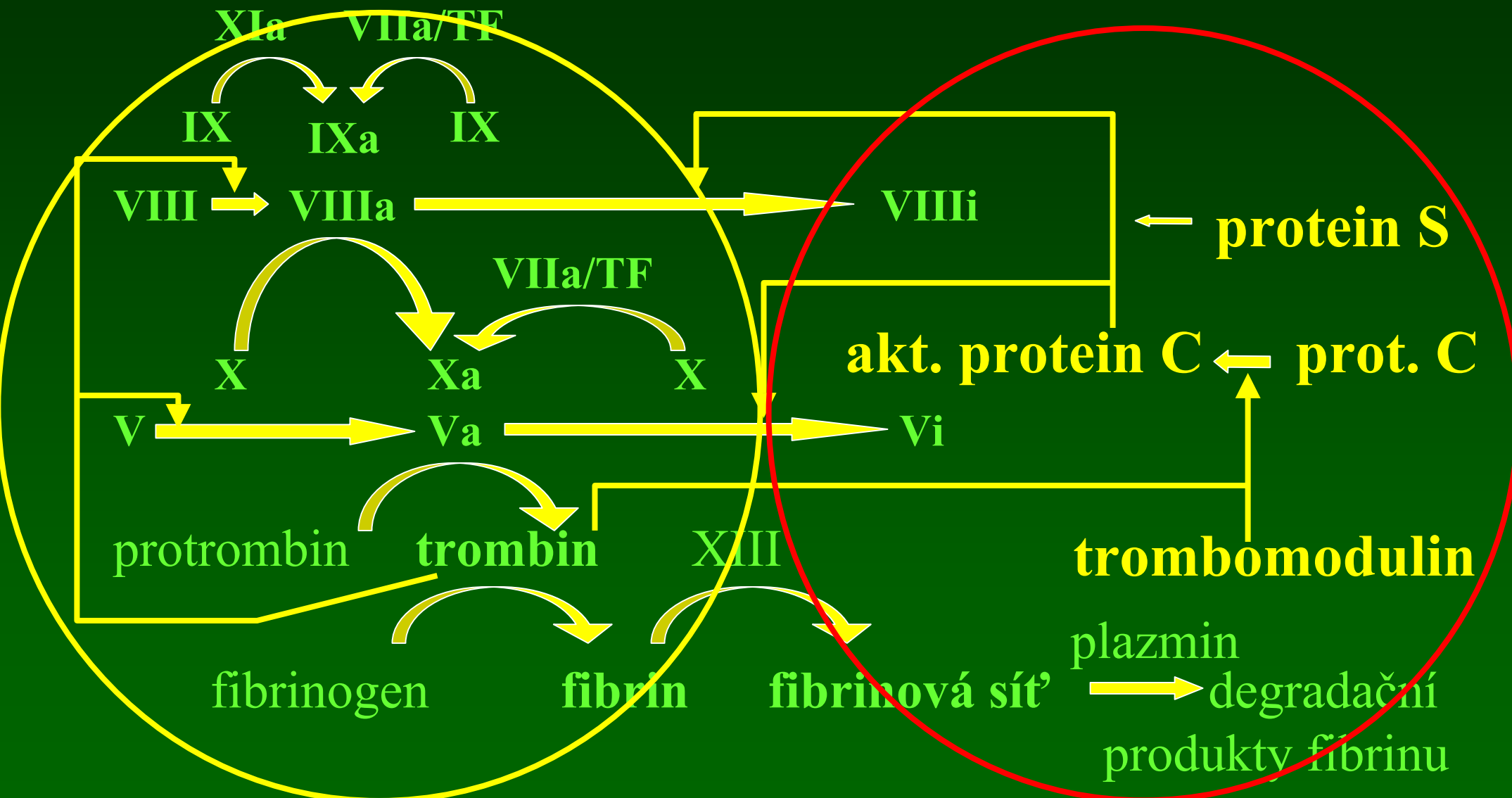
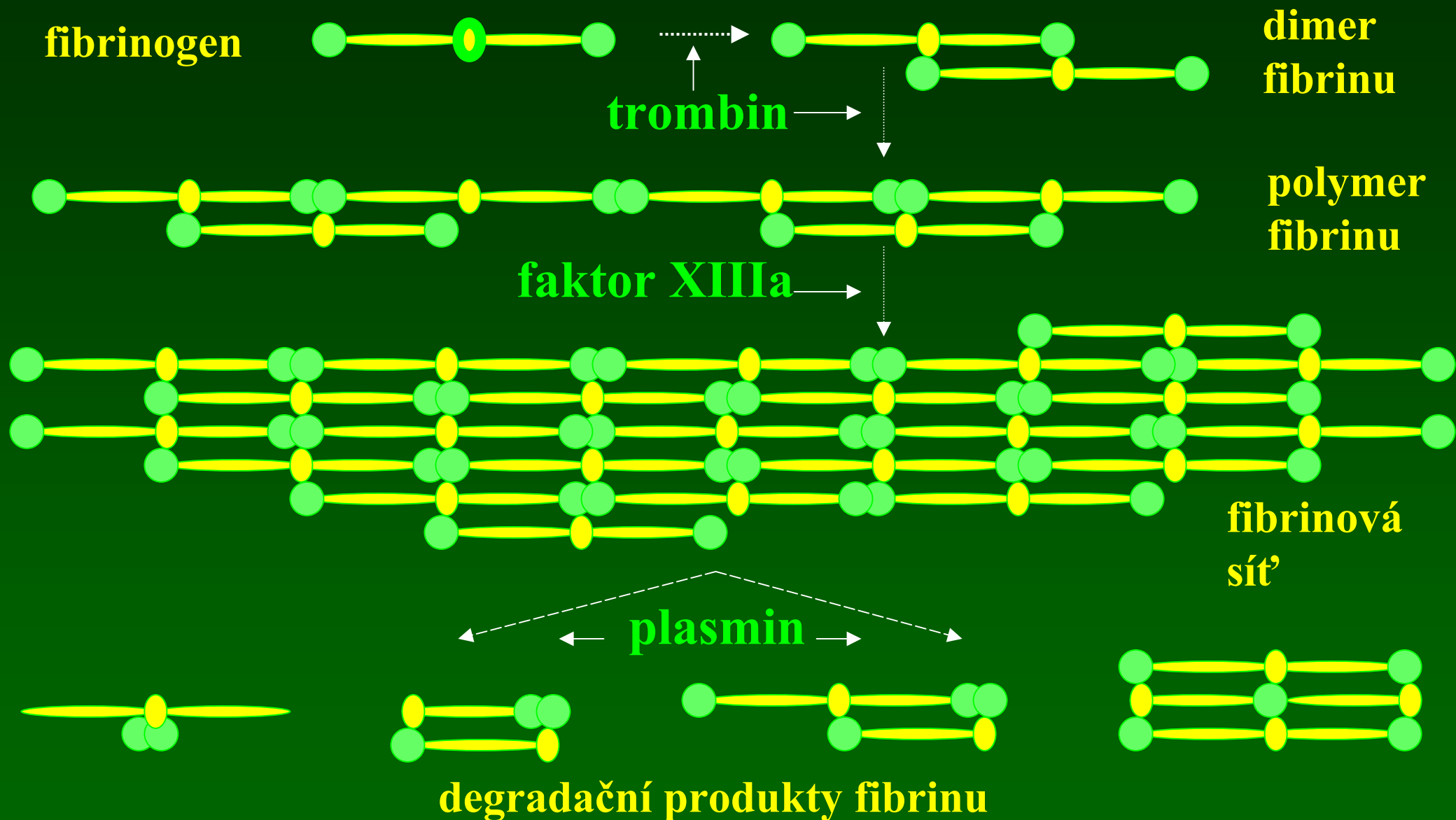


Schéma polymerizace fibrinu a fibrinolýzy



vnitřní cesta

vnější cesta

XIa

VIIa/TF

VIIIa

Xa

protrombin

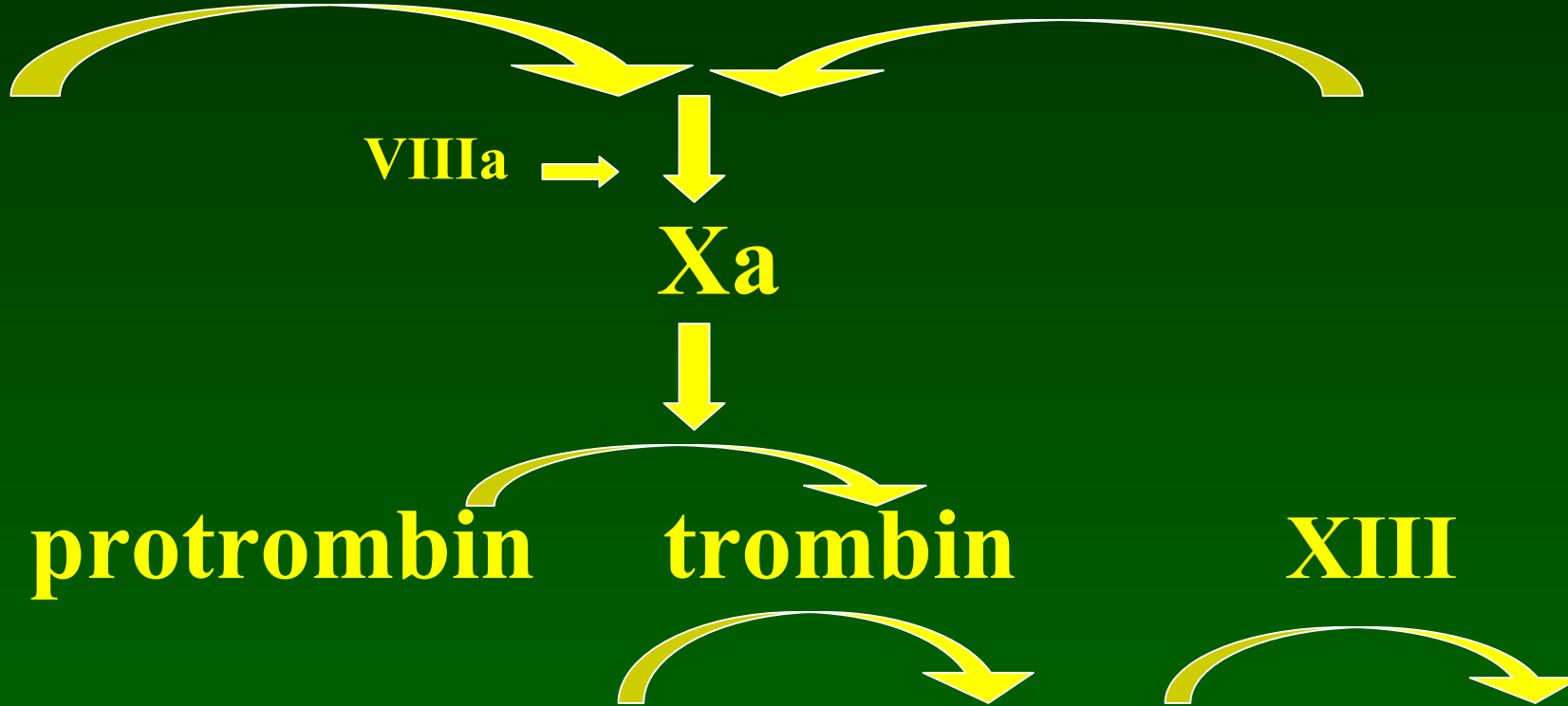
trombin

XIII

fibrinogen

fibrin

fibrinová síť





esta

vnější
VIIa/TF

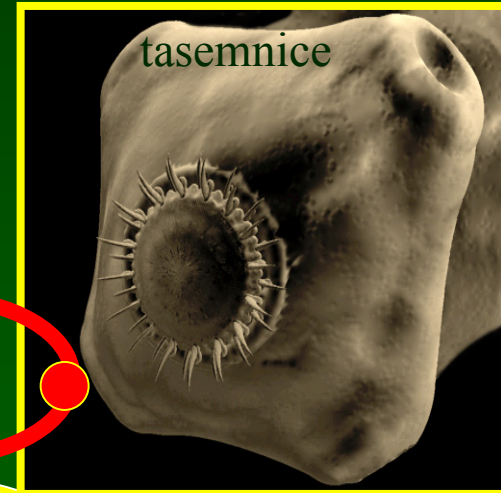


VIIIa

Xa



vampír



tasemnice

trombin

XIII



pijavice

fibrin

fibrinová síť

Možnosti zásahu antikoagulancii

- 1) inhib. trombinu - *přímé* (*hirudiny*)
- *nepřímé* (*heparin, LMWH*)
- 2) inhibitory f. Xa - *přímé* (ve vývoji)
- *nepřímé* (*heparin, LMWH, pentasacharidy-fondaparinux*)
- 3) inhibitory faktorů závislých na vitaminu K
(*antag. vitaminu K*)

NEPŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU



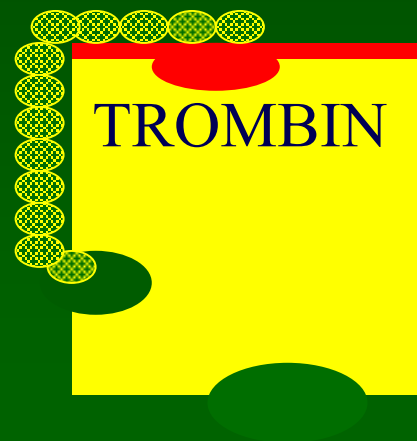
LMWH, UFH
blokáda katalatického
místa zprostředkována
aktivací ATIII hepariny

PŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU

PŘÍMÉ BLOK.
reversibilní blokáda
katalytického místa
(ve vývoji)



HIRUDIN
reversibilní blokáda
katalytického místa
a vazného místa
fibrinu



DUÁLNÍ PŮSOBENÍ TROMBINU

aktivace vnitřní
cesty koagulace

aktivace antikoag.
proteinů C a S

polymerizace
fibrinu

potenciace
fibrinolýzy



prokoagulační
efekt

antikoagulační
efekt



úzké terapeut. spektrum inhib. trombinu

INHIBITORY ÚČINKU TROMBINU

a) nepřímé (heparin, LMWH)

- neinhibují trombin vázaný fibrinem či f.Xa

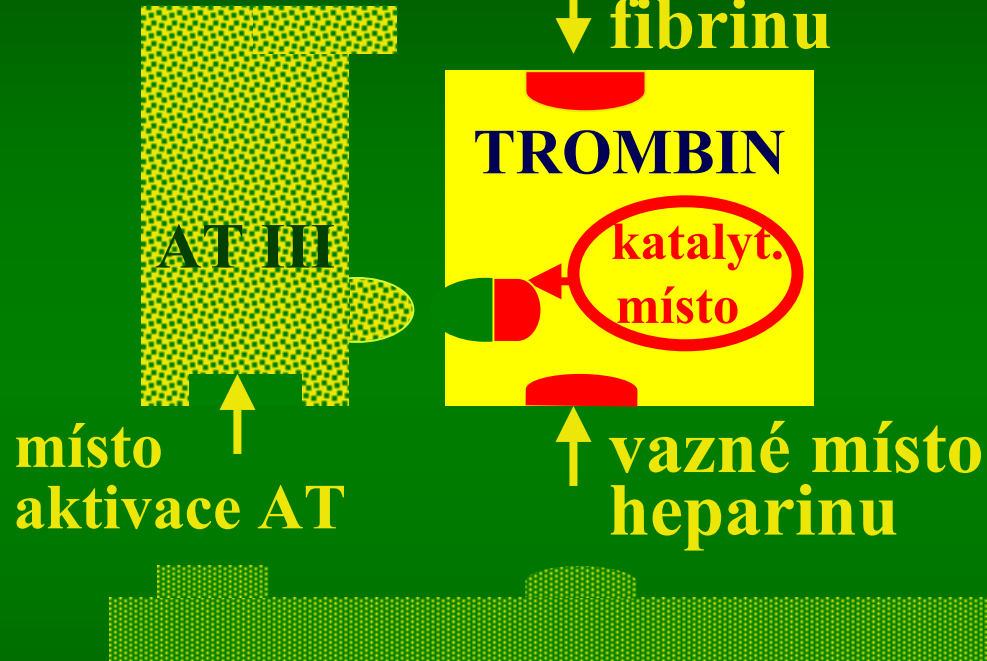
b) přímé (hirudiny)

- spolehlivější antitrombot. efekt, nákladné

ANTITROMBIN

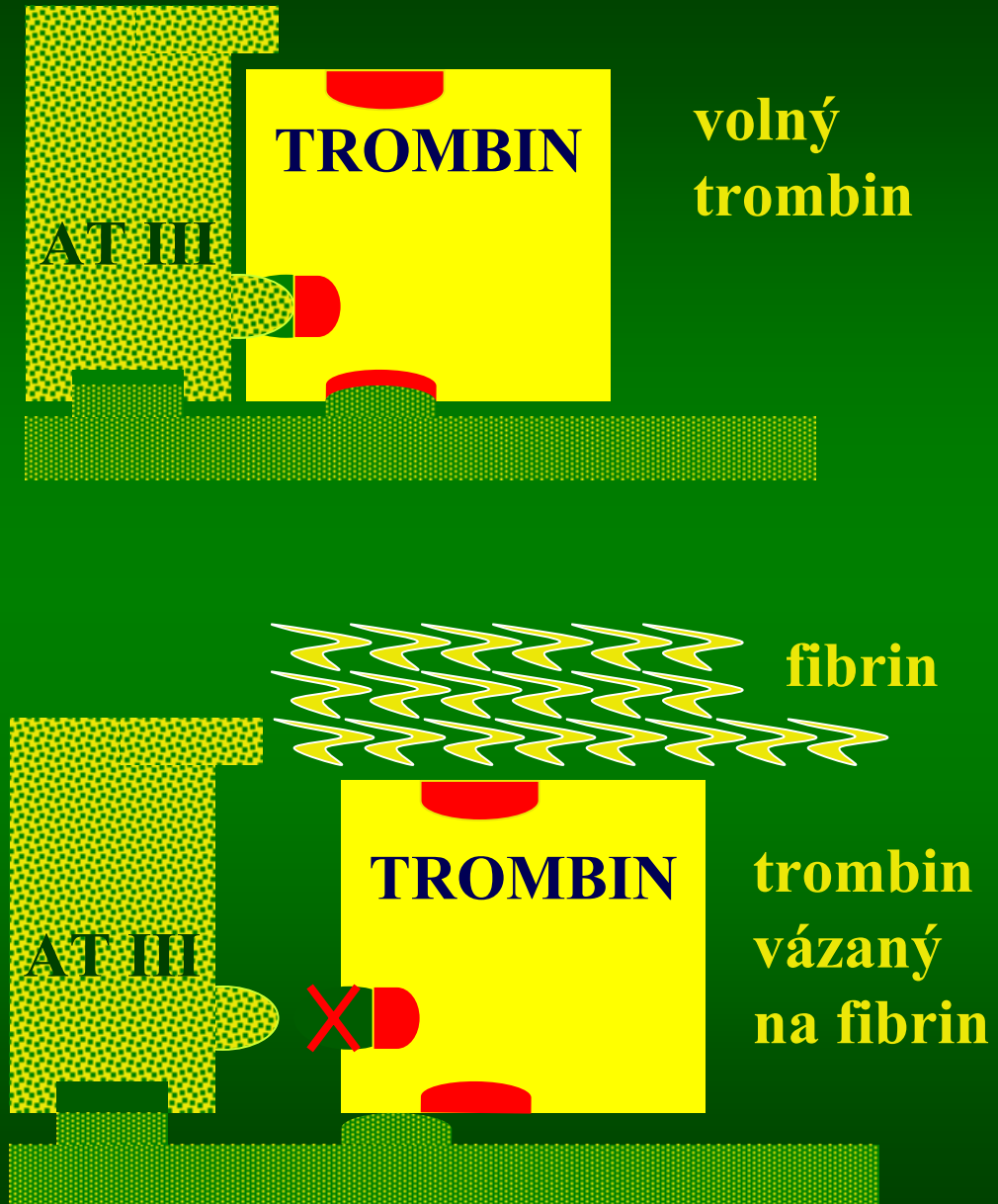
blokáda katalatického
místa TROMBINU po
aktivaci hepariny

vazné místo
↓
fibrinu



LMWH, UFH

blokáda katalatického
místa zprostředkována
aktivací ATIII hepariny



HEPARIN (nefrakcionovaný - UFH)

- přirozeně se vyskytující nepřímý inhib. trombinu
- působí druhotně, tj. aktivací antitrombinu
- glykosaminoglykan (polysacahridový řetězec hexóz)
- po nitrožilní aplikaci efekt asi 2 hod
- k zajištění efektu kontinuální infuze
- monitorace účinku dvojnás. prodloužením aPTT (aktivovaný parc. tromboplast. čas)
- neprochází placentární bariérou, možno podat v graviditě

HEPARIN (nefrakcionovaný - UFH)

VÝHODY

- nízká cena
- neutralizace protaminem

NEVÝHODY

- neschopnost inaktivovat trombin již vázaný na fibrin
- nemožnost predikce antikoagul. odpovědi
(nestandardní farmakokinetika, vazba na proteiny plazmy a krevní elementy)
- vznik trombocytopenie (HIT), krvácení
- nutnost kontinuální infuze (sc. aplikace nespolehlivá)

Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

- depolymerizace heparinu (prům. 15 sachadid. j.)
- inhibují více fXa a méně trombin (LMWH s delším řetězcem inhibují více trombin)
- delší doba účinku (aplikace 1-2x denně)
- předvidatelný efekt
- lepší s.c. resorpce
- snížená indukce trombocytopenie (HIT)
- jen neúplně neutralizovány protaminem
- neschopny inaktivovat trombin vázaný na fibrin

LMWH - odlišný efekt anti-Xa/anti-IIa - neplatí „class effect“

		střední mol.hmotnost	anti-Xa/anti-IIa
UFH heparin	Heparin	12 – 15 000	1,0
dalteparin	Fragmin	6 000	2,7
enoxaparin	Clexane	4 200	3,8
nadroparin	Fraxiparin	4 500	3,6
parnaparin	Fluxu	5 000	3,7
reviparin	Clivarin	4 000	3,5
tinzaparin	Logiparin	6 000	1,9

**v kardiologických indikacích jsou doklady o
největším efektu enoxaparinu**

Indikace, KI a NÚ heparinu a LMWH

Indikace:

- prevence a léčba trombóz a trombembolií v různých lokalizacích (flebotrombózy, perioperační stavy, ...)
- akutní koronární syndromy

KI:

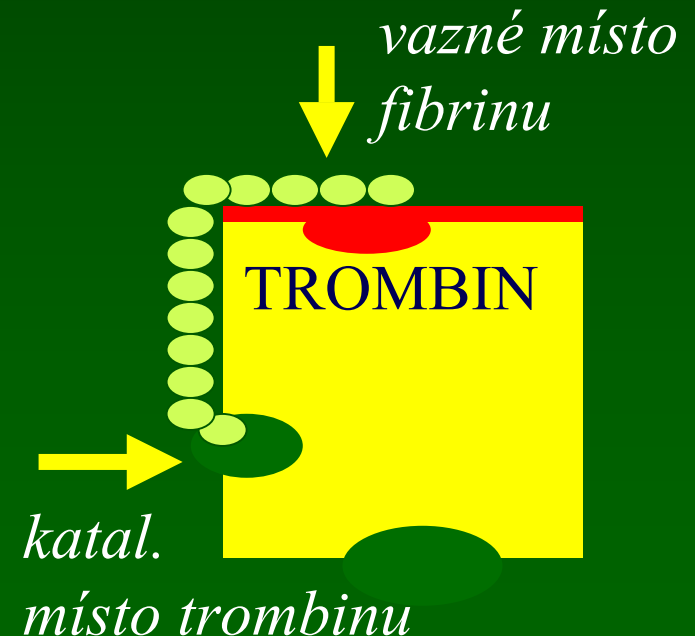
- krvácivé stavy, zvýš. riziko krvácení (vřed. choroba,..)
- přecitlivělost

NÚ:

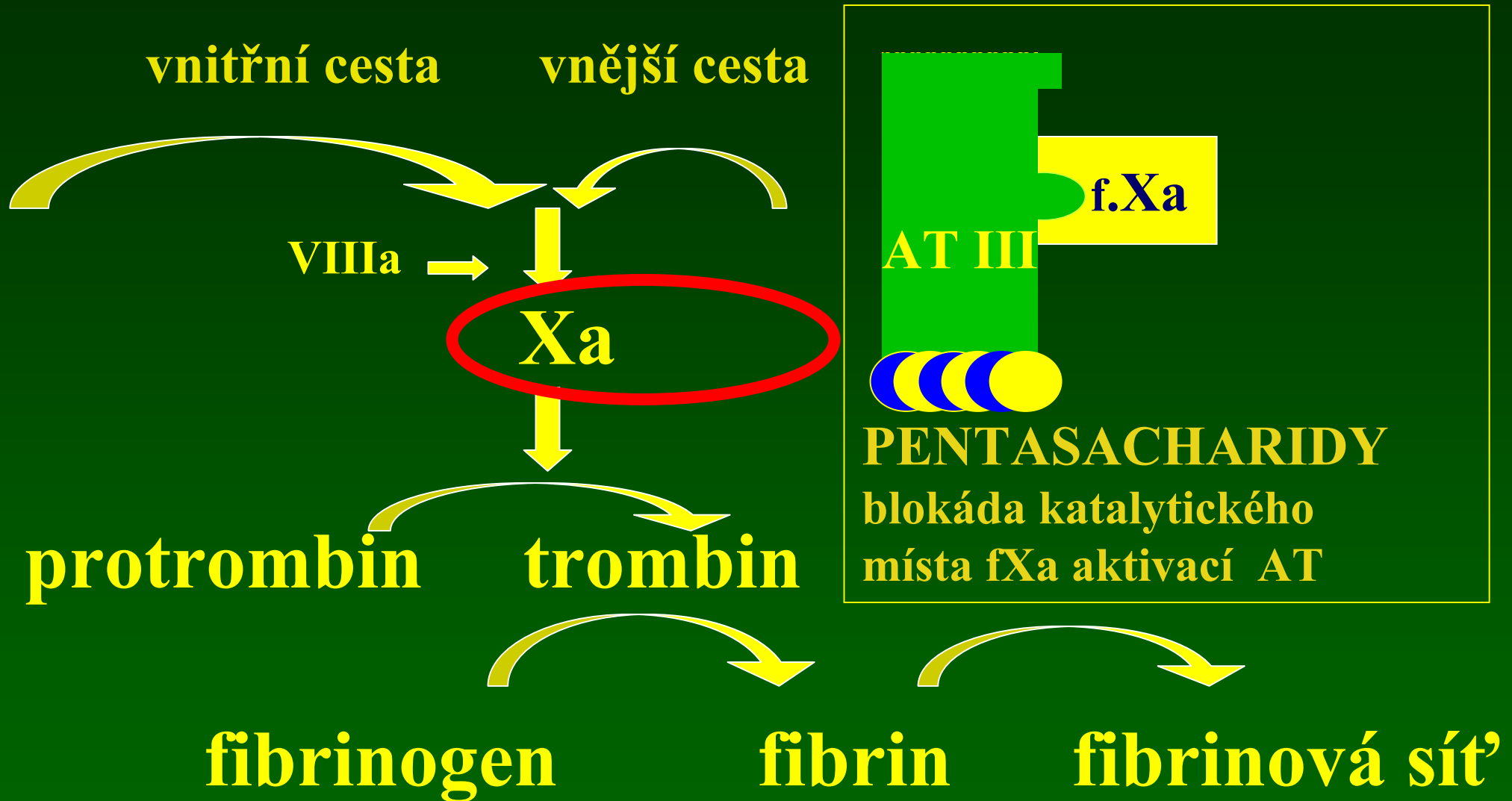
- krvácení v různých lokalizacích, obávané je do CNS
- krvácení v místě vpichu (LMWH)
- trombocytopenie - HIT (heparin)

Hirudiny (bivalirudin, lepirudin, desirudin)

- **přímé trombinové inhibitory**
- **reversibilní blokáda katalytického místa a vazného místa fibrinu**
- **proteiny, parenterální aplikace**
- **relat. kratší doba účinku (30-150 min)**
- **indikace: heparinem indukovaná trombocytopenie - HIT**
(protilátky proti kompl. heparin a PF4)
AKS, intervence (PTCA,..)



Nepřímé inhib. f.Xa - pentasacharidy



Pentasacharidy

- blokují selektivně faktor Xa, analoga pentasacharidové sekvence heparinu, aktivují ATIII
- **výhody:** jednoduché dávkování, dlouhý efekt, předvidatelný efekt
- **nevýhoda:** neznalost antidota, parent. apl.



fondaparinux /Arixtra/:

- prevence a léčba perioperačních TEN a léčba AKS
- proti LMWH výhodnější v profylaxi DVT
- léčba flebotrombózy a profylaxe embolizace v ortopedii

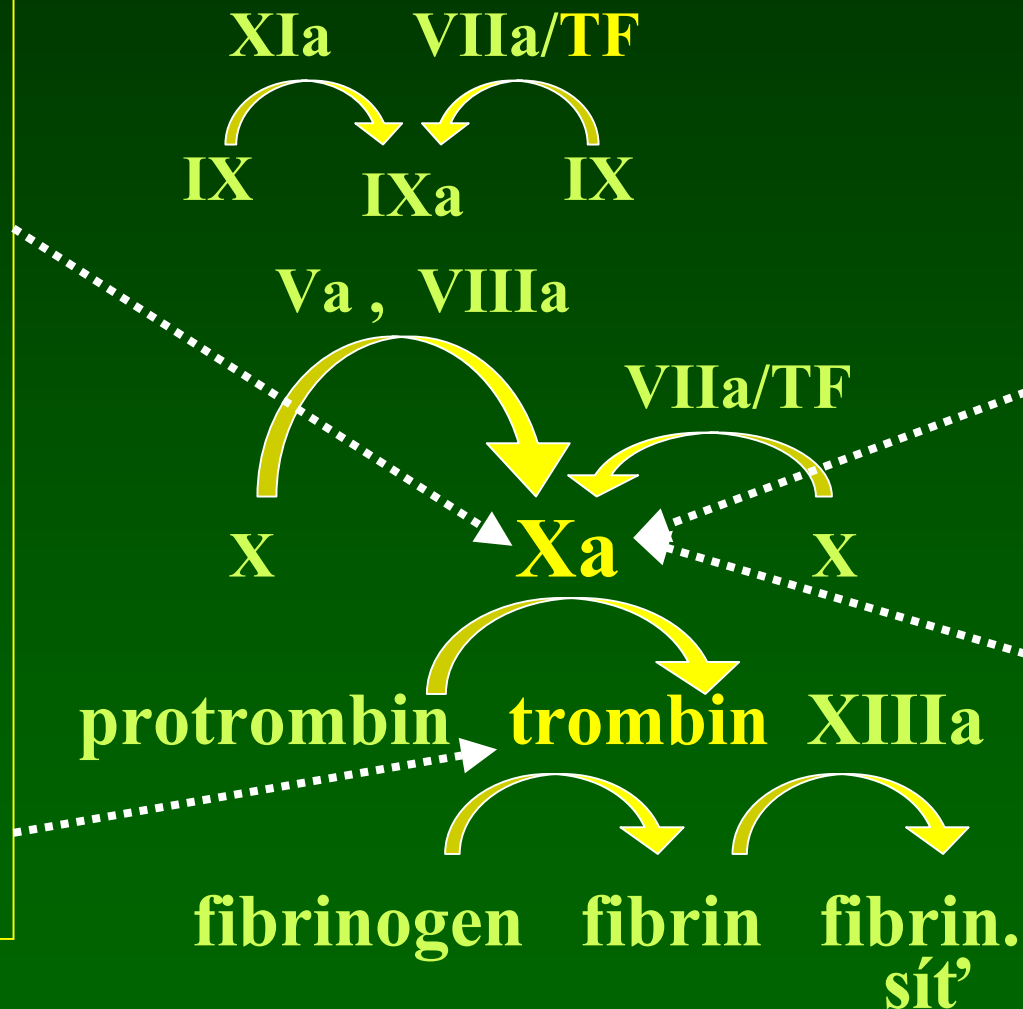
indaparinux: aplikace 1x týdně

Kudy spěje vývoj?

perorální

přímé inhib. fXa
rivaroxaban
apixaban

přímé inhib. fIIa
dabigatran



parenterální

PENTASACHARIDY
idraparinux

přímé inhib. fXa
otamaxaban

Antagonisté vitamínu K - WARFARIN

- t.č. jediné registrované perorálně účinné antikoagulans
- dobrá dostupnost, vazba na plazmat. proteiny
- velká interindivid. variabilita efektu - monitorace
- inhibice syntézy „vitamin K depend.“ faktorů (koagul. i antikoagul.)
- v první fázi léčby prokoagul. efekt (inhibicí syntézy antikoagul. faktorů - proteinu C a S

Warfarin a regenerace vitaminu K

warfarin



vitamin K reductáza (VKORC1)

**oxidovaný
vitamin K**

**redukovaný
vitamin K**



**afunkční
f. II, VII, IX a X
proteiny C a S**

**funkční
f. II, VII, IX a X
proteiny C a S**



Příčiny velké intra- i interindividuální variability účinku warfarinu

intraindividuální variabilita:

- kolísá příjem vitamínu v potravě
- významné lékové interakce s warfarinem (zejm. NSA, amiodaron)

intraindividuální variabilita:

- polymorfismus metabolismu (CYP2C9)
- polymorfismus cílového enzymu (reduktázy vit. K)

Warfarin – mechanismus interakcí

- **ovlivnění absorpce (pryskyřice)**
- **vytěsnění z vazby na albumin (fenylbutazon)**
- **indukce či inhibice hepat. enzymů CYP2C9**
 - **indukce:** barbituráty, rifampicin
 - **inhibice:** amiodaron, fluvastatin, klopidoogrel,
NSA (bezpečný je pouze paracetamol!)
- **příjem vit. K v potravě**

Polymorfizmus CYP2C9

- cestou CYP2C9 metabol. 15-20% léků
- polymorfizmus: pomalý
střední
rychlý metabolizátor
- pomalý metabolizátor výrazné zpomalení
degradace warfarinu (5-27x ↓ clearance),
↑ rizika krvácení

CYP 2C9

substráty

warfarin

sartany

antirevmatika

PAD

inhibitory

amiodaron

klopidogrel

fluvastatin

antirevmatika

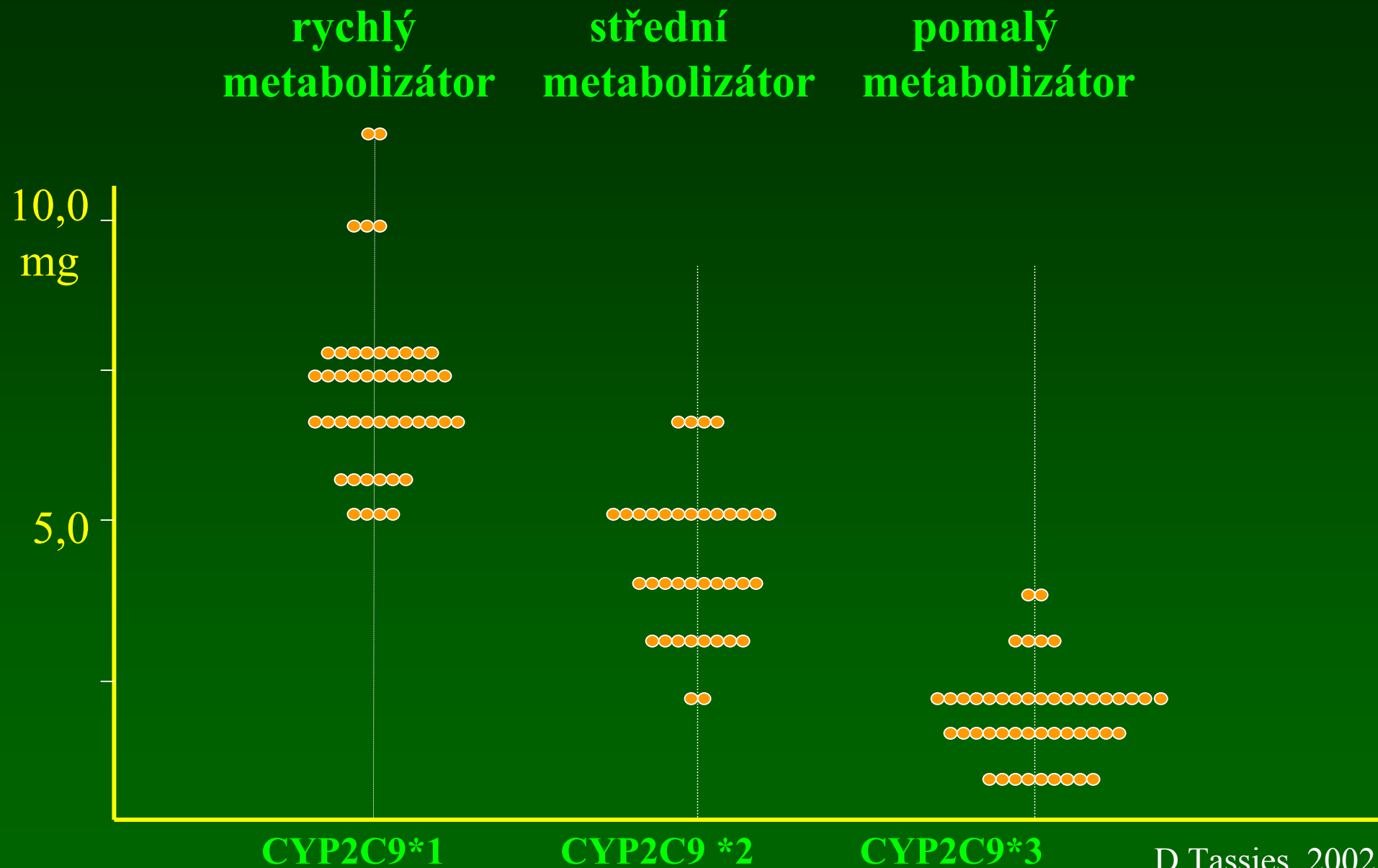
induktory

třezalka

**Častá komedikace warfarinu s amiodaronem,
s fluvastatinem a antirevmatiky.**

**Nutnost častých kontrol INR při nasazení či změně
dávky inhibitorů.**

Vliv polymorfizmu CYP2C9 na dávkování warfarinu

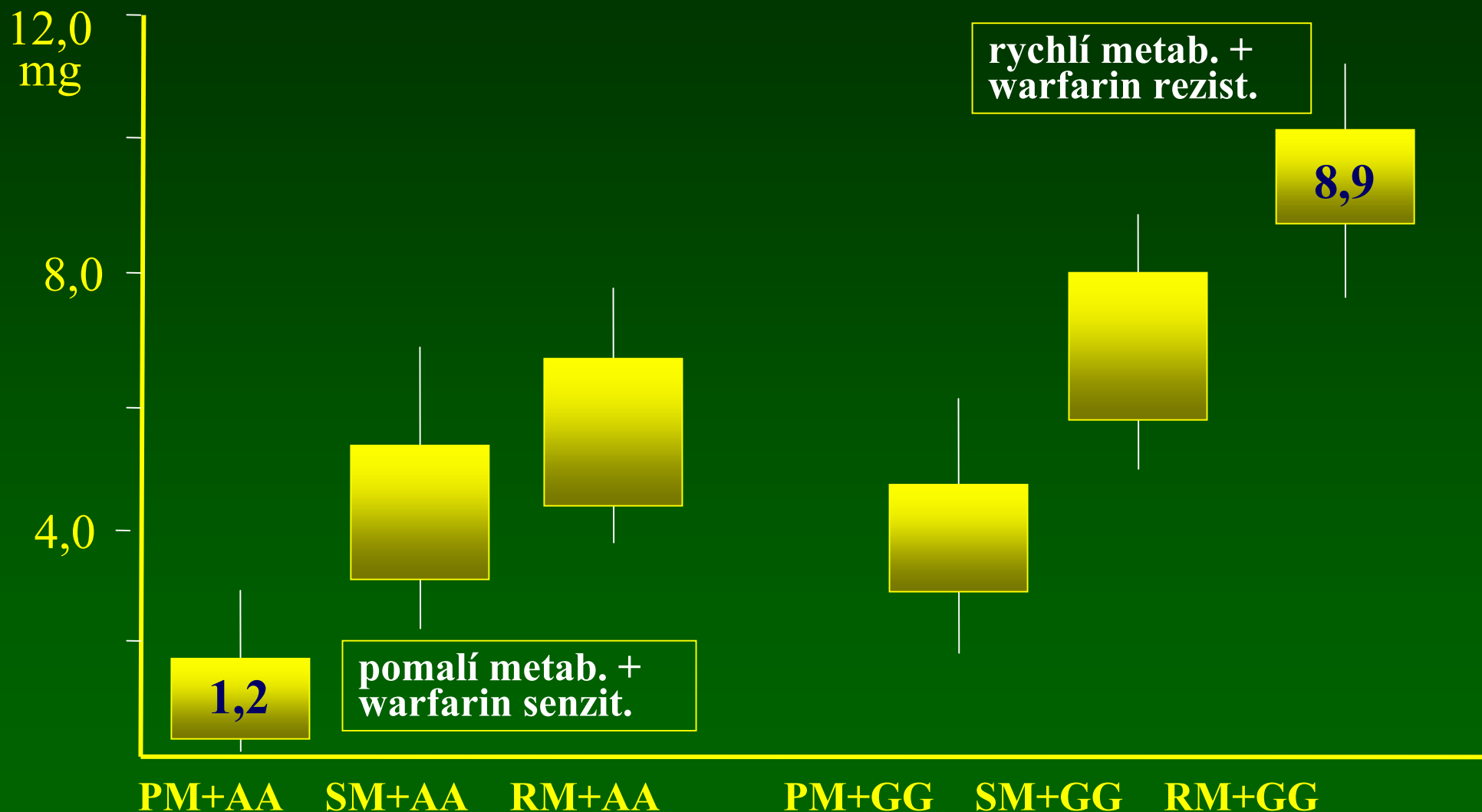


Polymorfismus vit. K reduktázy

3 funkčně významné polymorfizmy:

- **genotyp GG** (20-30% populace)
velmi aktivní enzym - **rezistence na warfarin**
- **genotyp GA** (40-60% populace)
středně aktivní enzym, střední citlivost
- **genotyp AA** (20-30% populace)
málo aktivní enzym - **↑ citlivost na warfarin**

Polymorfismus vit. K reduktázy, CYP2C9 a dávkování warfarinu



Možnosti stanovení polymorf. CYP2C9

- dostupné v odd. klinické farmakologie
- hrazeno z prostředků veřejného pojištění
- mělo by být indikováno u nemocných s vyšším rizikem krvácení či trombofilie před zahájením léčby či při komedikaci s léky zasahujícími do metabolismu warfarinu

Kontrola efektu warfarinu



- **periodické stanovení INR**
(International Normalised Ratio),
poměr protrombinového indexu
vyšetřené plazmy a standardu
- dříve užívaný Quickův test opuštěn
- **účinné rozmezí INR mezi 2-3,**
event. u rizikových stavů (chlopenních
náhrad) do 3,5
- při hodnotách pod 2,0 antikoagulace
nedostatečná, při hodnotách nad 4 riziko
krvácení
- **domácí monitorování INR**

Indikace warfarinu

- prevence embolizace u fibrilace síní
- prevence embolizace u chlopenních protéz
- prevence embolizace při flebotrombózách
- prevence embolizace při aneurysmatu LK
- prevence recidivy embolizace do plicnice
- trombofilní stavy

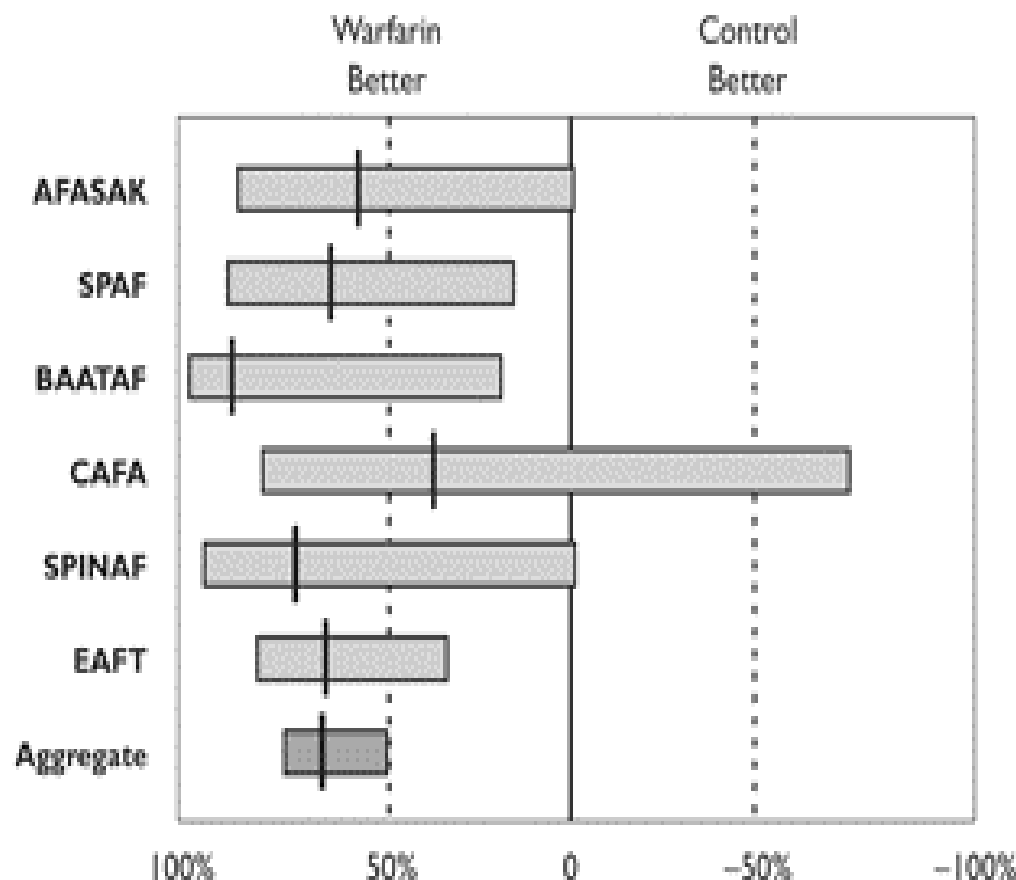
Kontraindikace warfarinu

- krvácivé stavy (floridní)
- stavy s vysokým rizikem krvácení (vřed. ch., kolitis, Crohnova ch., nekontrolovaná hypertenze,...)
- gravidita

Antikoagulační léčba u fibrilace síní

- přednostně antikoagulační léčba, pouze při kontraindikaci ASA
- indikována i u parox. fibrilace či flutteru síní

Figure 1. Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Stroke Risk Reductions



Dávkování warfarinu

- iniciace dávkou 5 mg denně, kontroly INR á 3-5 dnů do stabilizace účinné hodnoty INR
- u pomalých metabolizátorů iniciace dávkou 3 mg
- korekce dávky podle INR (nejméně á 4 týdny)
- zajistit minim. kolísání příjmu vit. K v potravě (stejně dávky zeleniny)

Antidota warfarinu

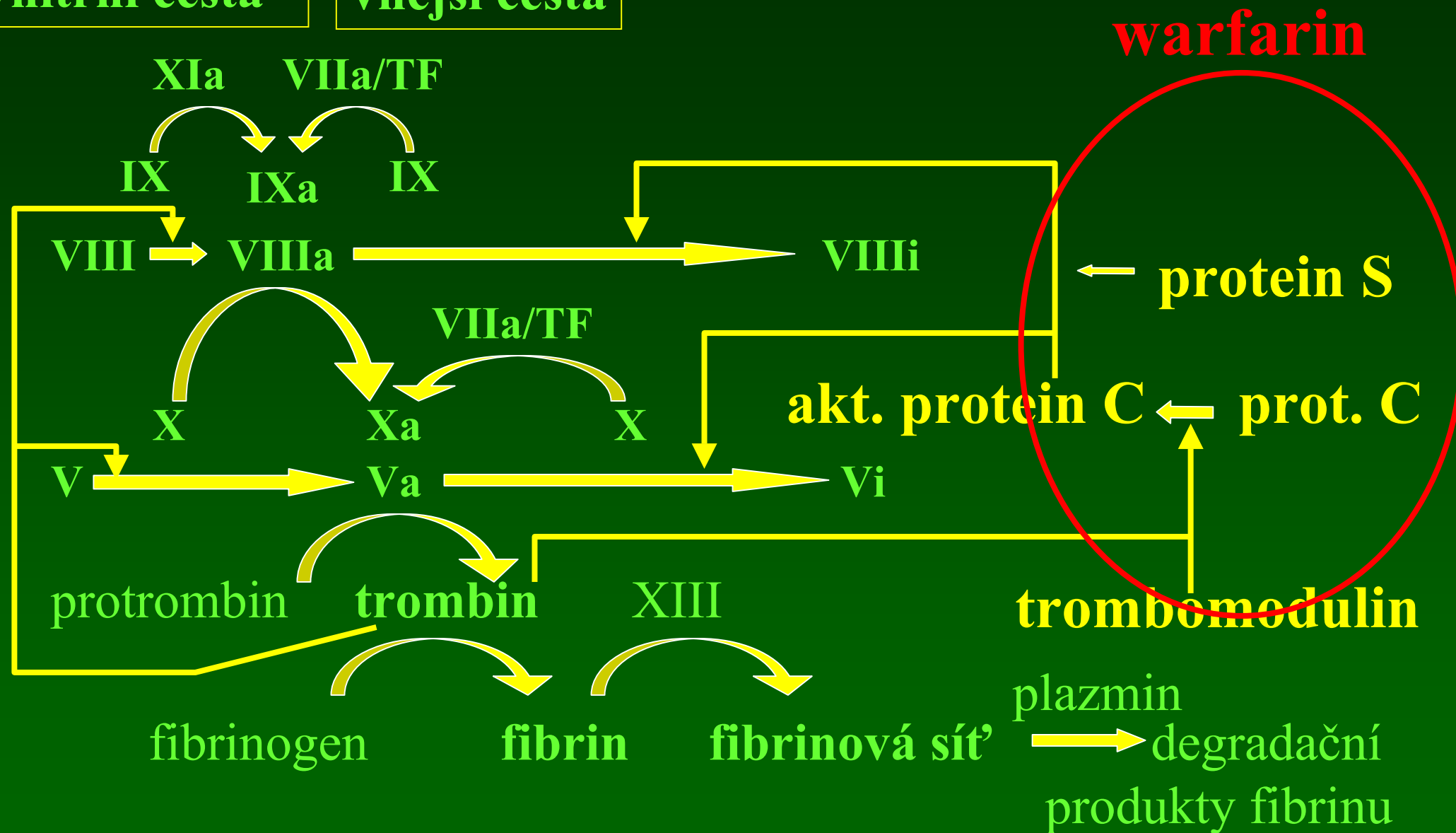
- rychlé ukončení – čerstvě mražená plazma
- pomalejší – vitamin K

KOAGULAČNÍ SYSTÉM

vnitřní cesta

vnější cesta

ANTI-KOAGULAČNÍ SYSTÉM



KOAGULAČNÍ SYSTÉM

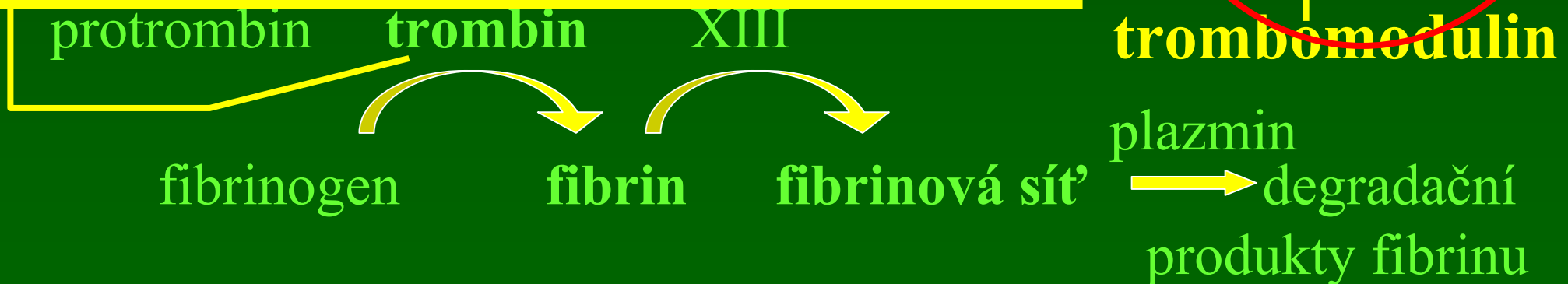
ANTI-KOAGULAČNÍ SYSTÉM

vnitřní cesta

vnější cesta

- inhibice antitrombot. systému po nasazení warfarinu (krátký $t_{1/2}$ proteinu C a S)

- nutnost překrýt iniciaci LMWH



Léčba tepenné trombózy - aktivace fibrinolýzy

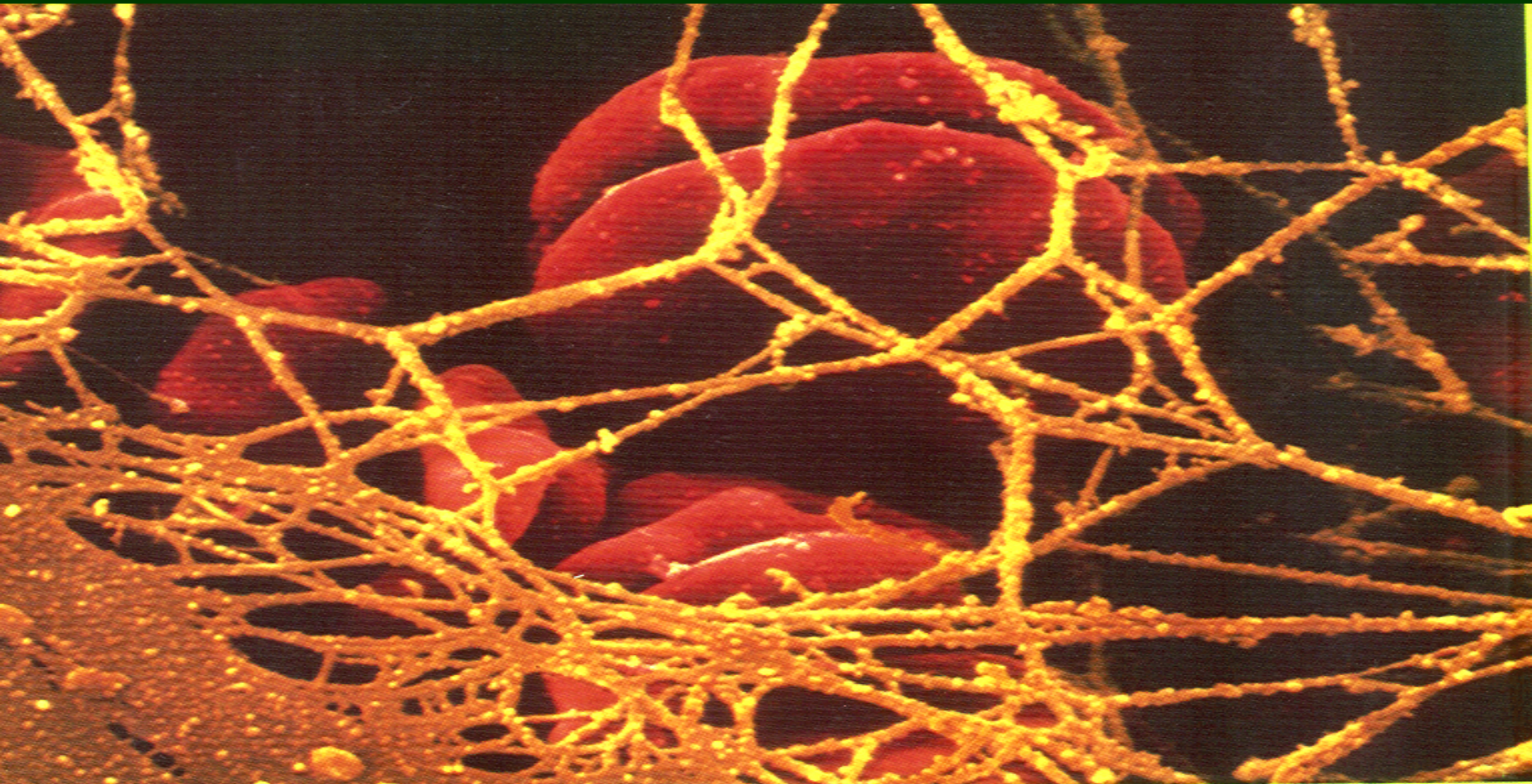


SCHÉMA FIBRINOLÝZY

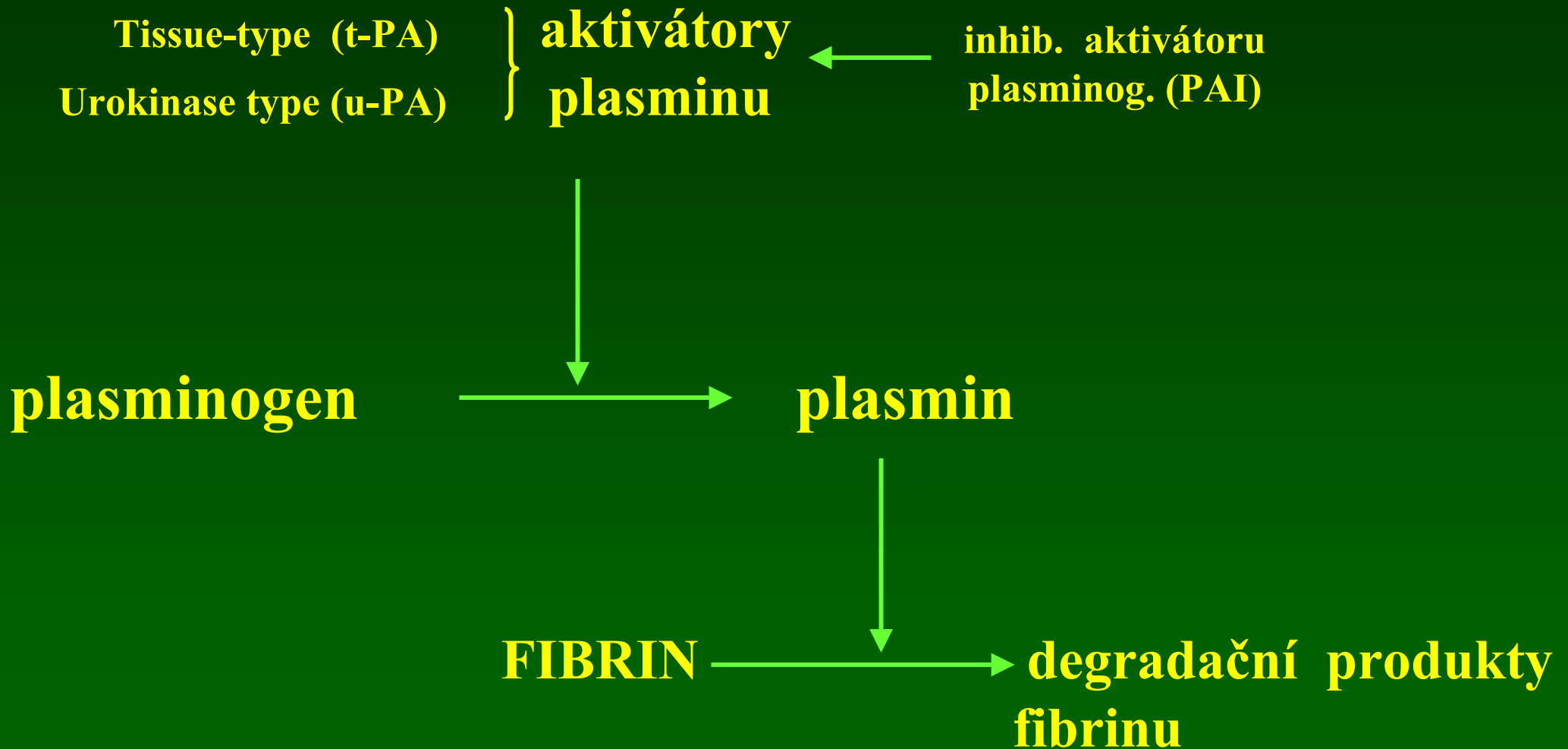
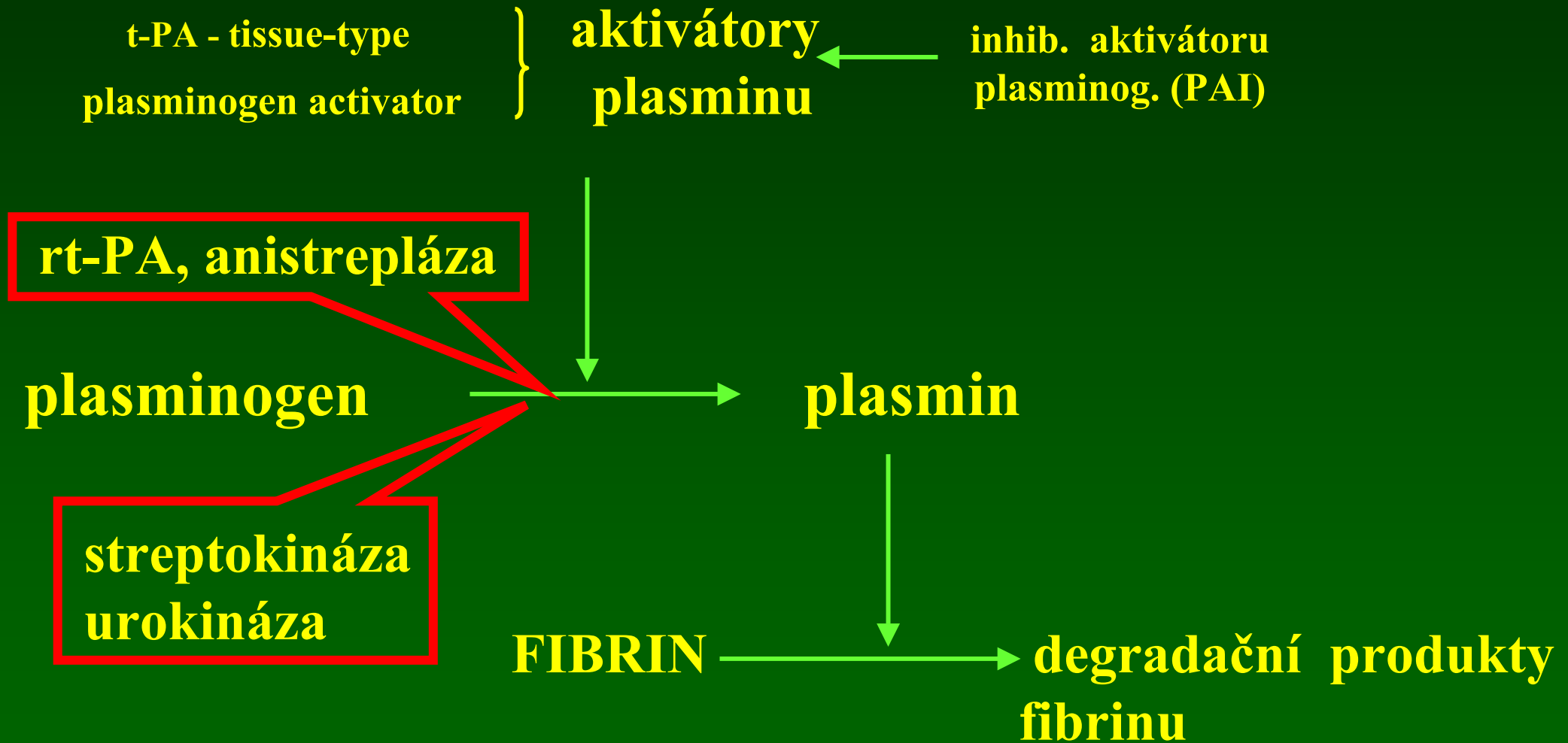


SCHÉMA FIBRINOLÝZY



Rozdělení fibrinolytik

- **I. generace (neselektivní)** – méně selektivní, tj. vedle vlastní lýzy trombu navodí, díky aktivaci plazmatického plazminu i systémovou fibrinolýzu (*streptokináza a urokináza*)
- **II. generace (selektivní)** – specifická vazba na fibrin bez aktivace plazmatického plazminu (*rt-PA, anistrepláza*)

Výhody a nevýhody zákl. fibrinolytik

streptokináza: účinná, ekonomicky výhodná,
antigenní, hypotenzní

urokináza: účinná, bolus, neantigenní, nákladná

r-tPA: vysoce a rychle účinný, neantigenní, selekt.
krátkodobě účinný, velmi nákladný

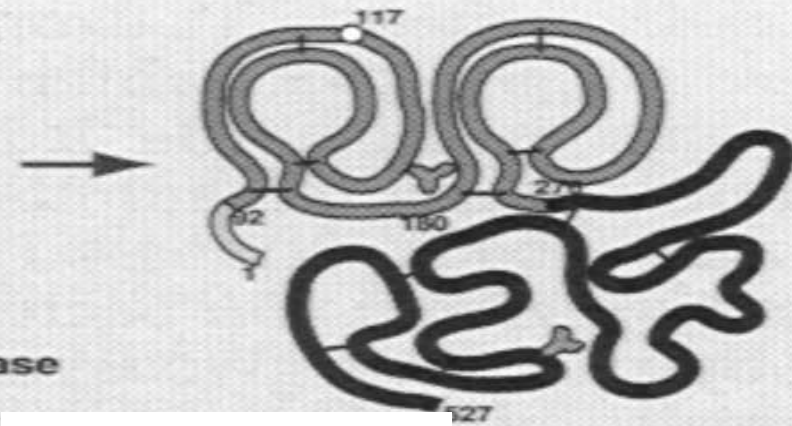
anistrepláza: rychle účinná (bolus), dlouhodobá,
(APSAC) antigenní, středně nákladná

Fibrinolytika odvozená z t-PA

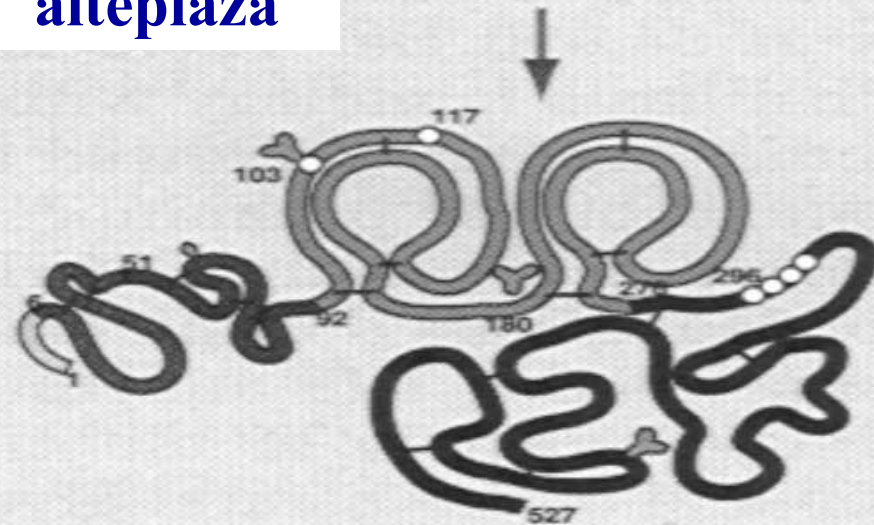
(delší účinek, vyšší specifita k fibrinu)



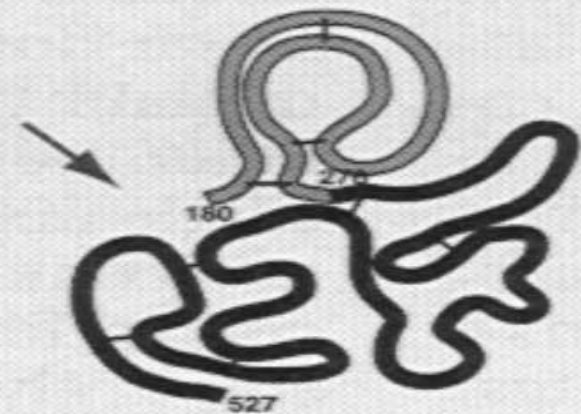
altepláza



lanotepláza



TNK



retepláza

Indikace fibrinolytik

obnovení tkáňové perfuze u akut. trombot. stavů

- plicní embolizace (významná)
- tepenné trombózy a embolie v syst. řečišti
- flebotrombózy v obl. velkých žilních systémů
- akutní koronární trombózy, tj. akut. IM

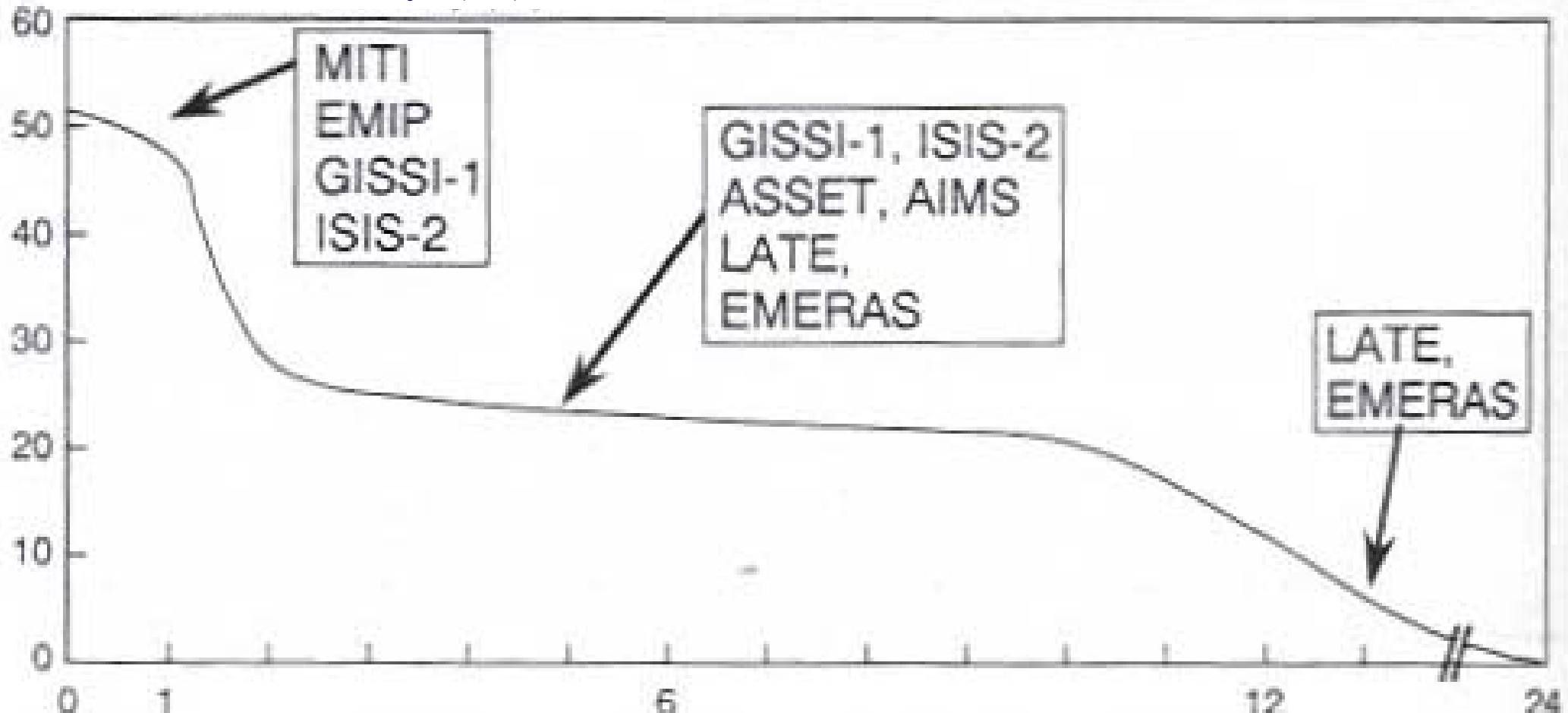
Kontraindikace fibrinolytik

krvácivé stavy či riziko krvácení

- recentní operace, punkce tepny či trauma
- vředová ch., recentní iktus, nádorové onem.

Závislost efektu trombolýzy na časovém intervalu od vzniku IM

Pokles mortality (%)



DĚKUJI ZA POZORNOST

