

XXIV. VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI, BRNO, 2016

KOAGULACE - edukační workshop České společnosti pro trombózu
a hemostázu ČLS JEP pro PS Kardio 35

KRVÁCIVÉ STAVY - DIAGNOSTIKA A LÉČBA

M. Penka, Brno



Poruchy krevního srážení

- Stavy, kdy se v důsledku chybění nebo nedostatečné (nadbytečné) funkce některé z látek potřebných pro krevní srážení objevuje sklon ke krvácivým nebo trombotickým příhodám



Porucha krevního srážení

S krvácivou diatézou

S trombotickou diatézou

Porucha primární hemostázy

Porucha plazmatické koagulace

Vrozená

Získaná

Ze snížené tvorby
komponent systémů
krevního srážení

Ze zvýšené ztráty či
zvýšeného obratu
komponent systémů
krevního srážení



Vrozené krvácivé stavy

- *cévní stěna* (Ehlers-Danlos, Rendu-Osler)
- *primární hemostáza, tj. trombocyto-*
 - *penie* (TAR, Wiskot-Aldrich, Grey platelet sy)
 - *patie* (sy Glanzmann-Naegeli, Bernard-Soulier)
- *poruchy plazmatické koagulace*
 - hemofilie
 - von Willebrandova choroba
 - defekty ostatních koagulačních faktorů
 - α 2-antiplazmin, PAI-1, protein Z ?



Krvácivé projevy

Nález	Defekt primární hemostázy	Defekt plazmatické koagulace
Petechie	typické	vzácné
Ekchymózy	malé a mnohočetné	velké a solitární
Slizniční krvácení	typické	vzácné
Hluboké hematomy	vzácné	typické
Kloubní krvácení	vzácné	typické (hemofilie)
Krvácení z ran	časté	netypické
Vznik krvácení	časně	pozdně



Krvácení – laboratorní dg

- Počet trombocytů, aPTT, PT, fibrinogen, (TT, ReT)
- PFA-100, vWF:Act, vWF:Ag, RIPA
- ověření počtu a morfologie trombocytů
- specifické vyšetření jednotlivých faktorů či trombocytárních funkcí
- viskoelastometrické metody - tromboelastografie
- (trombin generační test – TGA)



Frekvence hereditárních (AR) defektů koagulačních faktorů - homozygoti

<i>faktor</i>	<i>odhadovaná prevalence v populaci</i>
• Fibrinogen	1 : 1 000 000
• FII	1 : 2 000 000
• FV	1 : 1 000 000
• FVII	1 : 300 000 – 500 000
• FV+VIII	1 : 2 000 000
• FVIII (XR)	50 – 80 : 1 000 000
• FIX (XR)	10 – 15 : 1 000 000
• FX	1 : 1 000 000
• FXI	1 : 1 000 000 (Ashkenazi 8% heterozygoti)
• FXIII	1 : 1 000 000
• MvW (AD)	100 – 1 000 : 1 000 000



Genetické změny vedoucí k hemofilii

U **těžké hemofilie A** se setkáváme s

- inverzí v intronu 22 (45 %)
- v intronu 1 (3–5 %)
- delecí části genu (5–8 %)
- bodovou mutací (45 %)
- inzercí nebo delecí několika nukleotidů.

U **středně těžkých a lehčích forem hemofilie A** převládají **bodové mutace**.

U **hemofilie B** nebyla nalezena žádná predominantní mutace, převažují **bodové mutace** (80%)



Hemofilie A, B - diagnostika

- **krvácení:**
 - 10% při porodu (ICH)
 - 50% do 1 roku (klouby, svaly)
 - 70% do 1,5 roku
- **aPTT (+ inhibitor FVIII)**
- **těžká** < 1% FVIII / FIX
 - časté spont. krvácení (1 x měs.)
- **středně těžká** 1 - 5% FVIII / FIX
 - spont. krvácení méně často
- **lehká** 5 - 40% FVIII / FIX
 - krvácení potraumatické



Léčba hemofilie

krvácení (operace)	FVIII (%) FIX (%)	min. hladina první týden (%)	intervaly podání	délka podávání
drobné kloubní a sval. krvácení	30 - 40 25 - 30		12 - 24 h. 24 - 48 h.	1-3 dávky 1-2 dávky
malé operace fraktury	50 - 60 40 - 50	30 - 50 30 - 40	12 h. 12 - 24 h.	6-10 dnů 6-10 dnů
pokročilé svalové krvác.	50 - 80 40 - 60	30 - 50 30 - 40	8 - 12 h. 12 - 24 h.	9 - 14 dnů 9-14 dnů
velké operace krvác. do CNS	70 - 100 60 - 80	50 - 70 40 - 60	4 - 12 h. 6 - 24 h.	14-21 dnů 14-21 dnů

Faktory ovlivňující vznik inhibitoru

- gen. defekt (velké delece > nonsense > inv. intron 22)
- HLA (B7 OR=4, A3, C7, DQA0102, DQB0602, DR15 OR=2-3)
- polymorfismus TNF alfa –308A/A OR = 4 (těžká HA OR = 19)
- pozitivní rodinná anamnéza **Astermark J., Blood 2006*
- černoši

- získané:

- **typ koncentráту FVIII** (pdFVIII, rFVIII)
- **první expozice FVIII**
- **způsob aplikace** (kont.inf. – on demand – profylaxe - peak)
- **imunologická stimulace** (infekce, vakcinace, IF α , kojení)

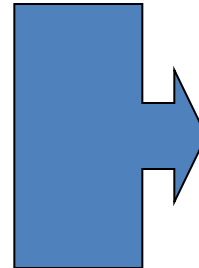


Imunotoleranční léčba (ITI - immune tolerance induction)

- **Bonnský protokol:**
 - 200 j / kg / den
 - Úspěšnost: **85 %**
- **Malmö:**
 - plazmaferéza s imunoadsorpcí IgG
 - imunosuprese cyklofosfamidem
 - substituce FVIII – vysycení inhibitoru
 - úspěšnost asi **50 %**
- **low dose protokol:**
 - < 50 j / kg / denně či 3x týdně
 - u LR
 - úspěšnost: **67 %**

Modifikované koncentráty FVIII / FIX

- ▶ Pegylované
- ▶ Pegylované lysozomální
- ▶ Fúzované s albuminem
- ▶ Vázané s Fc fragmentem
- ▶ Rezistentní k inaktivaci
- ▶ ↓ vazba na LRP



studie I. – III. fáze

Zlepšená funkční aktivita:

- ▶ ↑ aktivace
- ▶ ↑ specifická aktivita
- ▶ Hybridní FIX/FX

** Pipe SW. Textbook of Haemophilia 2010*

Stárnutí populace - nejčastější problémy

	Dávkování substituce	Nutná hladina FVIII/IX
Léčba ASA	FVIII 25-40 U/kg obden FIX 25-50 U/kg 2-3x týdně	> 5%
Duální antiagregace	FVIII 15 U/kg á 12 hod FIX 15 U/kg á 12 hod	> 30%
Plná heparinizace, trombolýza	FVIII 40 U/kg + 20 U/kg á 12 h FIX 80 U/kg + 30 U/kg á 12 h	> 80%
Antikoagulace kumariny	FVIII 15 U/kg á 12 hod FIX 15 U/kg á 12 hod	> 30%
Trombocytopenie < 30 000 / μ l	FVIII 10 U/kg denně FIX 20 U/kg obden	> 5%
Biopsie včetně JB	FVIII 50 U/kg, FIX 70 U/kg FVIII, FIX 25 U/kg á 12 h	na výkon >70% další 2 (4) dny > 50%

*

Demografie hemofilie v ČR

- Asi 898 HA, 133 HB v ČR
 - 4/5 dospělých
- Medián věku dospělých hemofiliků 40 let
 - 5% nad 65 let
- Hemofilici narození po roce 1997 jsou “zdraví”
 - Profylaxe, prevence krvácení

Shrnutí defektů plazmatické koagulace, projevy, nálezy a léčba

Faktor	Krvácení	Laboratorní nález	Minim. hemostat. hladina	Léčba
fbg	z pupečníku, CNS, měkké tkáně, klouby	PT, aPTT, TT	0,5 - 1 g / l	ČZP, fibrinogen
II	měkké tkáně	PT a aPTT	20 - 30 %	koncentrát PPC
V	z pupečníku, do kloubů, ekchymózy	PT a aPTT	15 - 20 %	ČZP
VII	<1% = hemofilické	PT	15 - 20 %	koncentrát FVII, PPC
VIII	kloubní, svalové	aPTT	40 - 50 %	koncentrát FVIII
vWCH	slizniční, kožní	aPTT a DK	40 - 50 %	koncentrát FVIII obsahující vWF
IX	kloubní, svalové	aPTT	40 - 50 %	koncentrát FIX
X	<1% = hemofilické	PT a aPTT	15 - 20 %	koncentrát PPC
XI	po poprodu, trhání zubů, prostatektomii	aPTT	30%	ČZP
XII	není	PT		nevyžaduje léčbu
XIII	z pupečníku, CNS, měkké tkáně, klouby	Norma	3 - 5 %	Koncentrát FXIII, ČZP
PK	není	aPTT		nevyžaduje léčbu
HMWK	není	aPTT		nevyžaduje léčbu
a2AP	hemofilické, do kostí	zkrácená EF	neurčeno	antifibrinolytika, ČZP
PAI-1	traumatické, pooperační	zkrácená EF	neurčeno	antifibrinolytika, ČZP

Defekt FXIII

- koagulogram v normě
- ↑ rozpustnost koagula v močovině
- **TEG – porucha stability koagula**
- krvácení z pupečníku, špatné hojení ran, potraty
- 1-3% (30-50%)
- koncentrát FXIII, MP
 - profylaxe á 4 - 5 týdnů (ICH)
 - á 3 týdny v graviditě při opak. abortech



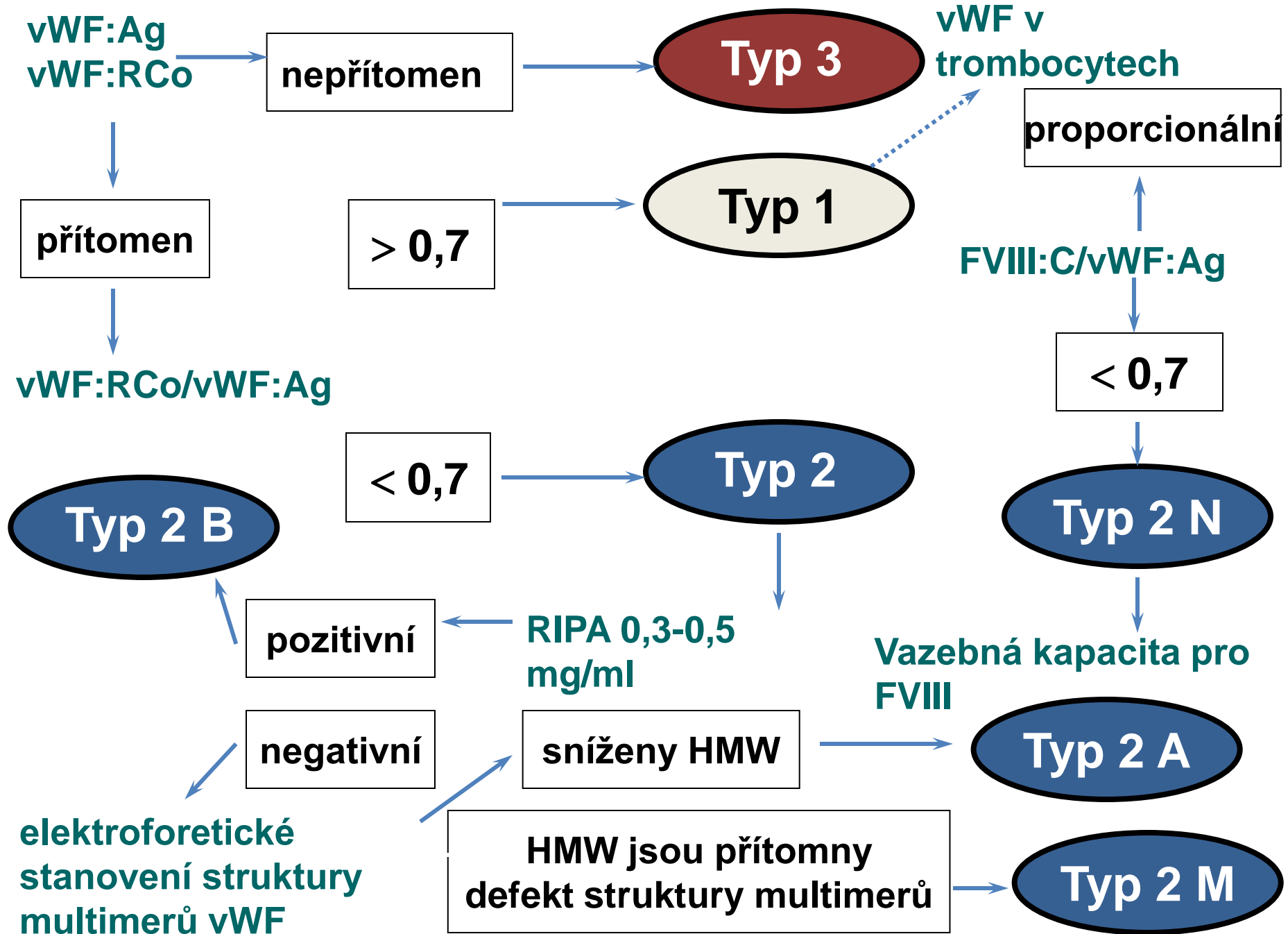
Klasifikace VWCH - 1994

- přítomnost defektu v genu pro vWF

Sadler JE, Thromb Haemost 1994; 71: 520-525 Sadler JE, J Thromb Haemost 2006; 4: 2103-2114.

- **typ 1** - parciální kvantitativní defekt, AD, 75%
- **typ 2** kvalitativní defekt VWF, AD i AR, 20%
 - 2A - pokles na VWF závislé adheze trombocytů, chybění HMW multimerů, 10-15%
 - 2B - zvýšená afinita ke GPIb
 - 2M - pokles na VWF závislé adheze trombocytů - zapříčiněn patologickou skladbou HMW multimerů
 - 2N - pokles afinity k FVIII, AR
- **typ 3** úplný nedostatek VWF (<5%), FVIII <10%, AR, <5%





Porovnání v ČR k léčbě VWCH doporučených koncentrátů FVIII / VWF

preparát	VWF:Act /FVIII	Recovery / IU / kg		t1/2 (hod.)	FVIII IU / 1 mg	VWF: Act IU / 1 mg
		Dávkování	Farmakokinetika			
Haemate P [®]	2,4	2%	1,9%	7	2 - 6	3 - 17
Fanhdi [®]	1,2	2%	1,9%	14	2,5 - 10	3 - 12
Wilate [®]	0,9	1,5 - 2%	1,5%	18 - 34	≥ 60	≥ 53
Willfact [®]	≥ 10	2%	2,1%	8 - 14		≥ 50

aPTT – příčiny prodloužení

- **deficit:**
 - FVIII, FIX, FXI, FXII
 - FII, FV, FX
- **lupus antikoagulans**
- **přítomnost heparinu** (↑ TČ ale normální reptilázový čas !!)
 - slouží k monitoraci léčby heparinem
- **špatná technika odběru** (z kanyly)
- **získaný inhibitor (většinou FVIII)**
- **vysoký hematokrit** (srdeční vady)
- **těžká hypofibrinogenemie**



PT – příčiny prodloužení

- deficit:
 - FVII a FII, FV, FX (vrozený či získaný – **deplece vitamínu K**)
- **léčba Warfarinem**
 - slouží k monitoraci léčby Warfarinem (**INR**)
- lupus antikoagulans
- vysoký hematokrit (srdeční vady)
- těžká hypofibrinogenemie
- extrémně vzácně získaný inhibitor
- špatná technika odběru



Krvácení po heparinu

agens	indikace	incidence krvácení	zdroj
UFH	VTE prevence	69/1992 - 3,5 %	Friedman et al. 2000
	VTE léčba	17/748 - 2.0 %	Mismetti et al. 2005
	ACS	386/8608 - 4.5 %	Petersen et al. 2004
enoxaparin	VTE prevence	63/3621 – 1,7 %	Turpie et al.
	VTE léčba	16/754 – 2,1 %	Mismetti et al. 2004
	ACS	381/8044 – 4,7 %	Petersen et al. 2004
dalteparin	VTE profylaxe	15/983 - 1,5 %	Hull et al. 2000
	ACS	34/1049 - 3,3 %	FRISC II Inves. 1999
tinzaparine	VTE léčba	6/304 - 2 %	Simonneau et al 1997

Komplikace léčby kumariny

- **krvácení** - v až 7%, fatální 0.5%
 - předávkování,
 - mutace propeptidu FIX,
 - mutace cytochromu P450CYP2C9)
- **selhávání léčby**
- warfarinem indukovaná **kožní nekróza**
- lékové a potravinové interakce
- **teratogenní účinek**

Antidota antitrombotik

AT	protiopatření	dávka	sledování	poznámky
UFH	protamin	1mg/100 j.	APTT	
LMWH	protamin	1mg/100 j. opak.	APTT, a-Xa	
kumariny	vitamin K	2,5 – 5 mg	PT - INR	
	FFP	15 ml/kg	PT - INR	
	APPC	25-100 j./kg	PT - INR	
	rFVIIa	10 - 90ug/kg	PT - INR	
Př. Xa inhibitory	rFVIIa	90 ug/kg	PT, TGA anti-Xa	
Př. IIa inhibitory	DDAVP	0,3 ug	APTT, dTT, (TT)	
	A/PCC	50/25 j./kg		
	Antifibrinolytika	10mg/kg		
	Idarucizumab	5 g		

Frekvence použití antidot

1877 pacientů

- krvácení 9,6 % → AD 14,4%
- závažné krvácení 2,5 % → AD 41%

- Vitamin K 1,2 %
- FFP 0,4 %
- Protamin 0,05 %

Haverkamp D et al., 2003



Závěr

- Krvácení je závažný medicínský problém
- Má širokou možnost diagnostiky od klinických po laboratorní a zobrazovací vyšetřovací metody
- Možnosti léčby se stále rozšiřují
- Péče se opírá o závěry založené na důkazech, o vytvořené doporučení postupy a také o mezioborovou spolupráci



Děkuji za pozornost