

XXIV. VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI, BRNO, 2016

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

TROMBOFILIE A TROMBOTICKÉ STAVY – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

T. Kvasnička, Praha



Morbidity and mortality associated with VTE

Morbidity

- **Without prolonged treatment after unprovoked VTE, recurrence may occur¹**
 - U 11% patients after 1 year
 - U 29.1% patients after 5 years
- **VTE is from a long-term perspective associated with clinically significant complications, including post-thrombotic syndrome and chronic thromboembolic pulmonary hypertension²**

Mortality

- **Approximately 550,000 deaths per year as a result of VTE in EU countries³**
- **PE may be responsible for 1 out of 10 hospital deaths⁴**

VTE: venous thromboembolism; PE: pulmonary embolism

1. Prandoni et al. *Haematologica* 2007;92:199–205; 2. Peng et al. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257–64;
3. Cohen et al. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764; 4. Geerts et al. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S–400S.

Definice trombofilie

synonymum: hyperkoagulační stav

- zvýšená dispozice k tvorbě trombů v cévním systému
- vrozená nebo získaná porucha hemostatického mechanismu (zvýšená tendence k trombóze)
- heterogenní skupina poruch
- mechanismus není vždy zcela jasný / jednoznačný

Klinická kritéria trombofílie

- žilní trombózy 45 < rokem věku
- opakované žilní trombózy, zvl. "idiopatické"
- tepenné trombózy 35 < rokem věku bez známek postižení arteriální stěny
- současný výskyt žilních a tepenných trombóz
- rodinná anamnéza trombembolismu (1. linie)
- nezvyklá lokalizace trombóz
- komplikace gravidity - SAB

Diagnostika

- anamnéza – výskyt VTE (OA, RA), nádorová onemocnění, vrozené anomálie, GA (těhotenství a šestinedělí), hormonální léčba (kontracepce, hormonální substituce)
- krevní obraz, základní koagulační vyš. (aPTT, PT, fibrinogen, D dim., TT, APC-R, aktivita antitrombinu, hladina FVIII)
- molekulárně genetické testy: faktor V Leiden a mutace protrombinu 20210A
- aktivita proteinu C a proteinu S
- screening na lupus antikoagulans (prodloužené aPTT, ↓ Tro, opak. SAB, onemocnění sdružené s výskytem APA)
- aktivita inhibitoru aktivátoru plazminogenu - PAI, tkáňový aktivátor plazminogenu - tPA
- faktory (XI, VII, X, IX) – vysoké hladiny; snížení hladiny F XII

Hlavní rizikové faktory VTE v populaci

Vrozené	Získané	Vrozené/získané
Deficit AT	Věk	Zvýšená hladina:
Deficit proteinu C	Imobilizace	– Faktoru VIII
Deficit proteinu S	Obezita	– Fibrinogenu
Faktor V Leiden	Nikotinismus	– Homocysteinu
Mutace genu pro protrombin G20210A	Operace	– Faktoru VII, IX, X, XI
Deficit fibrinogenu, plazminogenu	Nádor	Snížená hladina:
	Těhotenství/kojení	– Faktoru XII
	Hormonální léčba	
	Antifosfolipidový syndrom	

Vybrané genetické faktory

Faktor V (Leidenská mutace G1891A)	Rezistence proti APC
Protrombin (Mutace G20210A)	Zvýšená prokoagulační aktivita
Fibrinogen (Mutace β -řetězce -455G/A, 854 G/A a Bc/1, mutace α -řetězce Thr312Ala)	Zvýšená prokoagulační aktivita
TAFI (Mutace 1542C/G, Ala147Thr)	Snížená fibrinolytická aktivita
PAI (Mutace -6754G/5G)	Snížená fibrinolytická aktivita
GP IIIa (Mutace Leu33Pro)	Aktivace a agregace trombocytů
GP1b α (Mutace -5T/C)	Aktivace a agregace trombocytů
GP 6 (Mutace13254T/C)	Aktivace a agregace trombocytů
Nositelé krevních skupin A, B, AB	Zvýšená prokoagulační aktivita
<i>Mutace MTHFR (677, 1298)</i>	<i>NE</i>

Mutace protrombinu 20210 G-A

- porucha kontroly translace mRNA na produkovaný protein = **hladina FII > 130%**
- výskyt v populaci (ČR) 2,2 %, u VTE 6%
- riziko vzniku VTE se zvyšuje 2,5 x

mutace FV Leiden - rezistence na aktivovaný protein C

je způsobena mutací genu pro F V:

bodovou mutací FV Leiden se záměnou
argininu v pozici 506 za glutamin (F V R506Q)

- výskyt heterozygotů v populaci (ČR) 8,7 %
- homozygot 1:5000 (vysoké riziko VTE !)
- výskyt u osob s VTE 20 - 40 %
- riziko vzniku VTE zvyšuje 2 – 4 x

Zvýšení hladin prokoagulačních faktorů

FVIII	Fibrinogen	inhibitor aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1)
<p>> 150 %</p> <p>porucha kontroly translace mRNA</p> <p>vyšší věk, zánět, gravidita</p> <p>výskyt 11 % v populaci, u VTE 25 %</p> <p>riziko vzniku VTE se zvyšuje 6 x</p> <p>klinicky je významná rekurence VTE (27% po vysazení antikoagulancií /2 roky/)</p>	<p>> 4 g/l</p> <p>mutace G 455-A genu pro β řetězec</p> <p>vyšší věk, zánět, gravidita</p> <p>protein akutní fáze</p> <p>izoformy fibrinogenu $\gamma A/\gamma'$, která obsahuje přídavné vazebné místo pro trombin a F XIII, je pak rezistentní vůči fibrinolýze (normálně cca 15 % z celkového množství fibrinogenu)</p>	<p>Polymorfismus PAI-1: 4G/4G je spojen se ↑ hladiny PAI-1 a ↓fibrinolytické aktivity</p> <p>protein akutní fáze</p> <p>zvyšuje se v těhotenství, u obézních s DM2T</p>

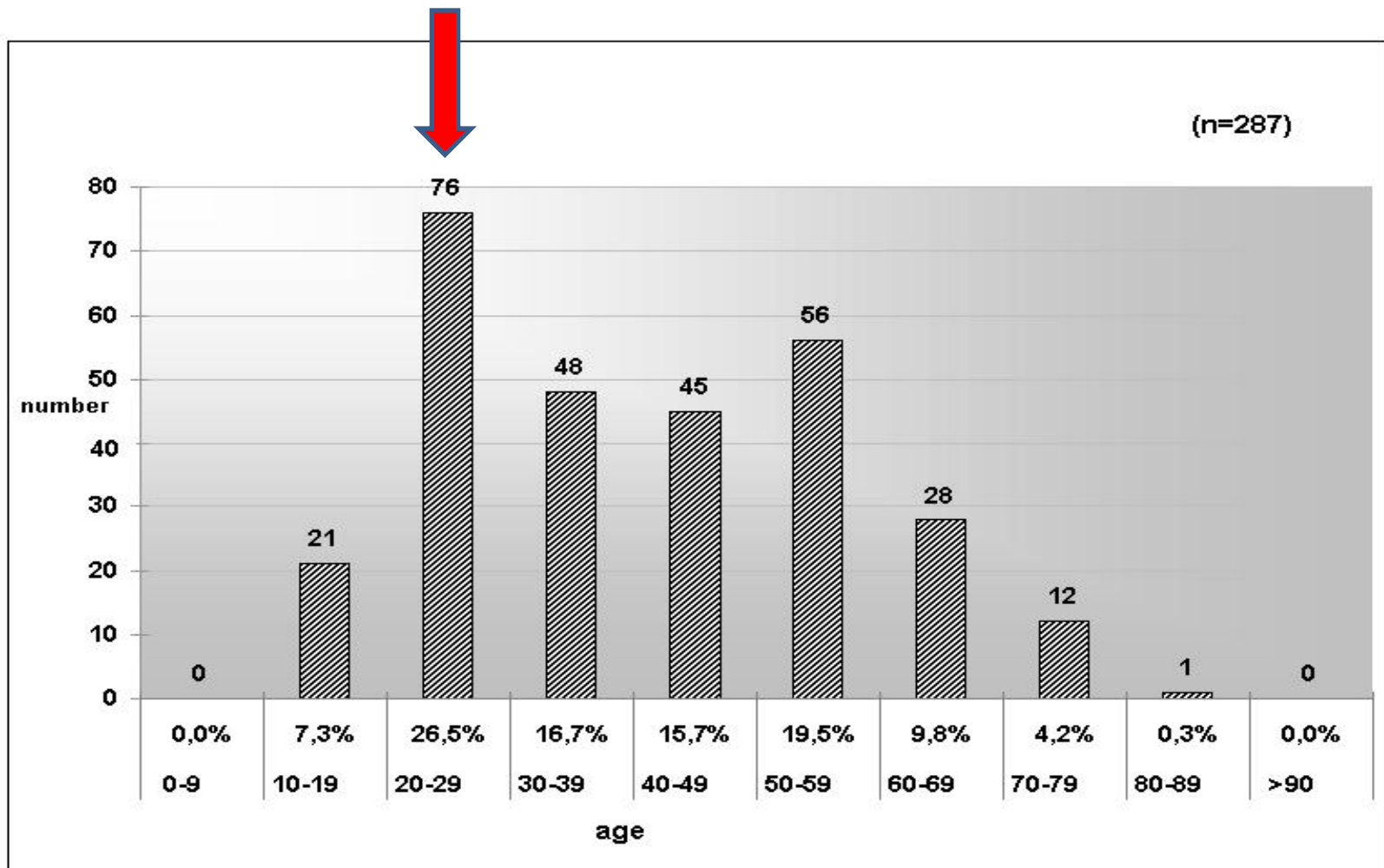
Deficit inhibitorů koagulace

Deficit antitrombinu (AT)	Deficit proteinu C (PC)	Deficit proteinu S (PS)
<p>riziko VTE : ↑ 10 x</p> <p>Výskyt: 0,02 % osob</p> <p>Snížení: v graviditě, OC, HRT (estrogeny), dysfunkce jater, nefrotickém syn., sepse</p> <p><i>zjištěno 92 různých mutací</i></p> <p>Pokles:</p> <p>< pod 50 % (trombofilie)</p> <p>< 80 % (gravidní)</p>	<p>riziko VTE : ↑ 10 x</p> <p>výskyt: 0,2 - 0,4 % osob</p> <p>výskyt u 4 % nemocných s VTE</p> <p>PC je závislý na vitamínu K</p>	<p>riziko VTE: ↑ 5 - 10 x</p> <p>Výskyt: 1 - 5 % osob</p> <p>PS je závislý na vitamínu K</p> <p>volný PS se snižuje: u zánětu (vázan na C4BP) po estrogenech (gravidita, OC)</p>

GWAS (CELOGENOMOVÉ ASOCIAČNÍ STUDIE)

- Pátrání po vrozených rizikových faktorech trombóz
- Kandidátní geny, jednonukl. polymorfismy (SNP) sdružené ve studiích s vyšším rizikem VTE
- [STAB2](#) (stabilin 2), [CYP4V2](#), [STXBP5](#) (Syntaxin-binding protein 5 – tomosyn), [HIVEP1](#) (HIV type I Enhancer Binding Protein 1), [TC2N](#) (Tandem C2 domains nuclear protein), [C4BPB/C4BPA](#).
- [ANGPTL4](#) angipoetin-like 4, mutace E40K, rs116843064
- [SVEP1](#) sushi, von Willebrand factor type A, EGF and pentraxin domain containing 1, mutace D2702G, rs111245230
- [LPA](#) lipoprotein, Lp(a), mutace I4399M, rs3798220 (již zavedeno)
- [LPL](#) lipoprotein lipase, mutace D36N, rs1801177
- [LPL](#) lipoprotein lipase, mutace S447X, rs328
- [PCSK9](#) proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, mutace R46L, rs11591147
- [ITGB3](#) integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa), rs3809865
- **Tyto nálezy zatím nejsou vhodné pro klinické využití a nedoporučuje se je vyšetřovat.**

Výskyt první VTE u žen s mutací faktor V Leiden



VTE (venózní tromboembolismus) v těhotenství

- u těhotných je incidence VTE 6 x vyšší než u netěhotných
- u těhotných (s anamnézou VTE) dochází často k opak. VTE
- po sectio C. (SC), 4 % operovaných má VTE
- pokud není VTE gravidních žen *lege artis* léčena končí až v 16 % plicní embolií

Management profylaxe/terapie: ACCP dop.

Léčiva používaná k perorální a parenterální antikoagulační terapii

Léčivo	Střední poločas	Cílový enzym	Antidotum
Antagonisté vitamínu K			
- Fenprocoumon	6 dní	Vitamin K- dependentní Y- karboxyláza	Vitamin K1(p.o., i.v.), protrombinový komplex PPSB
- Warfarin	35–45 h		
- Acenocoumarol	6,6 h		
Hepariny			
- Nefrakcionovaný heparin	30–60 min	Serinové proteázy	Protamin
- Nízkomolekulární hepariny	3–7 h		
- Fondaparinux	17–21 h		
Přímá perorální antikoagulancia			
Dabigatran	11–14 h	Trombin	Idarucizumab
Rivaroxaban	7–13 h	Faktor Xa	–*
Apixaban	8–18 h	Faktor Xa	–*

ů,

Prevence krátkodobých a dlouhodobých následků

Prevence propagace
trombu, vč. PE

Prevence

- Posttrombotického syndromu
- Chronické tromboembolické plicní hypertenze

Prevence rekurence

Warfarin

- Profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů
- s náhradou srdeční chlopně:
INR 2,5 - 3,5
- Ostatní indikace:
INR 2,5 +/- 0,5
- **INR** (International Normalized Ratio)
- - je poměr koagulačního času vyšetřovaného vzorku a koagulačního času kontrolní plazmy
- fyziologická hodnota se pohybuje v rozmezí 0,8–1,2
- <http://www.sukl.cz/modules/medication/warfarin>

LMWH

- Blokují aktivovaný FXa, méně FIIa a indukují více uvolnění inhibitoru tkáňového faktoru, fibrinolýzu, inhibují i aktivaci destiček způsobenou trombinem
- Mají delší poločas než UFH (8-12 hod), lepší subkutánní resorbci, snížení výskytu heparinem indukované trombocytopenie HIT, ***nevyžadují rutinní monitoring mimo kontroly počtu trombocytů***

Nadroparin (Fraxiparine)

Enoxaparin (Clexane)

Dalteparin (Fragmin)

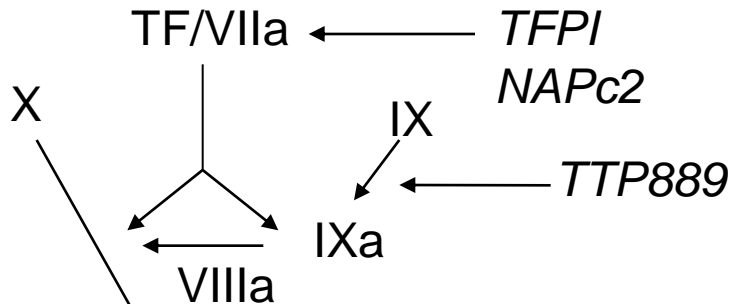
Bemiparin (Zibor)

Anti Xa: Profylaxe: 0,20 – 0,40 UI/ml
 Terapie: 0,60 – 1,20 UI/ml

NOAC = Non-vitamin K Oral Anti Coagulants

Koagulační kaskáda

Zahájení koagulace



Propagace

Apixaban (ELIQUIS)
Rivaroxaban (XARELTO)
Edoxaban (LIXIANA)

Účinek trombinu

Dabigatran (PRADAXA)

Fibrinogen → Fibrin

TF: Tkáňový faktor, TFPI: inhibitor TF

Rivaroxaban (Xarelto®) – indikace, dávkování

Indikace	Dávka rivaroxabanu	Délka léčby
VTEp - Ortopedie - prevence TEN (po TEP)	10 mg 1x denně	2 týdny (koleno)
		5 týdnů (kyčel)
SPAF - prevence CMP u fibrilace síní	20 mg 1x denně (<i>15 mg 1 x denně u CrCl 30-50 ml/min</i>)	Dlouhodobě
DVT a PE - léčba a sekundární prevence	15 mg 2x denně	První 3 týdny
	20 mg 1x denně (<i>15 mg 1 x denně, v případě zvýšení rizika krvácení</i>)	Dokud přetrvávají rizikové faktory
ACS – sekundární prevence	2,5 mg 2x denně	1-2 roky

Apixaban (Eliquis[®]) – indikace, dávkování

Indikace	Dávka apixabanu	Délka léčby
VTEp - Ortopedie - prevence TEN (po TEP)	2,5 mg 2 x denně	10 – 14 dní (koleno)
		32 – 38 dní (kyčel)
SPAF - prevence CMP u fibrilace síní	5 mg 2 x denně redukce dávky (2 x 2,5 mg): Min. 2 z RF: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo kreatinin v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l)	Dlouhodobě
DVT a PE - léčba a sekundární prevence	10 mg 2 x denně	Prvních 7 dní
	5 mg 2 x denně	12 týdnů až 6 měs.
	2,5 mg 2 x denně	prevence rekurence (po 6 měs. antikoagul. terapie)

Dabigatran (Pradaxa®) – indikace, dávkování

Indikace	Dávka dabigatranu	Délka léčby
VTEp - Ortopedie - prevence TEN (po TEP)	220 mg 1 x denně (150 mg /75 mg/ 1 x denně*)	10 dní (koleno)
		28 – 35 dní (kyčel)
SPAF - prevence CMP u fibrilace síní	150 mg 2 x denně (110 mg 2 x denně**)	Dlouhodobě
DVT a PE - léčba a sekundární prevence	150 mg 2 x denně (110 mg 2 x denně**)	Léčba navazující na ≥ 5 dní LMWH

* **Redukovaná dávka Pradaxa® 150 mg 1 x denně:** u pacientů ≥ 75 let, s CrCl 30-50 ml/min, nebo současně užívajících verapamil, amiodaron nebo chinidin

Redukovaná dávka Pradaxa® 75 mg 1 x denně: u pacientů s CrCl 30-50 ml/min a současně užívajících verapamil

** **Redukovaná dávka Pradaxa® 110 mg 2 x denně:** 1/ vždy u pacientů ≥ 80 let nebo při současné léčbě verapamilem, 2/ ke zvážení: věku 75 - 80 let, CrCl 30-50 ml/min, s gastritidou, ezofagitidou nebo s gastroezofageálním refluxem, nebo ostatní se zvýšeným rizikem krvácení

NOAC – doporučené koagulační testy

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání
Minimální („through“) koncentrace v plazmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
PT	Nevhodný	Nevhodný	Prodloužen +/- ; je nutná lokální kalibrace
INR	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
aPTT	>2x ULN při minimální („through“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
dTT (Hemoclot)	V minimu : >200 ng/ml nebo >65 s: zvýšené riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
Chromogenní metody stanovení anti-Xa	Nevhodné	Kvantitativní; v SPC data s anti FXa Rotachrom	Kvantitativní; data o hodnotách dle dávky jsou v SPC
ECT	>3x ULN při minimální („through“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nepoužívat	Nepoužívat

Doporučení České kardiologické společnosti. Souhrn - interpretace a výsledky koagulačních testů u pacientů léčených různými NOAC (Upraveno dle Čihák R , Haman L , Táborský M; Cor et Vasa 2013; 55: 1–16)

Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními anticoagulancii (NOACs):

dabigatran-etexilát (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™)



CSTH
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU
 ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ
 č. 1190

Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními anticoagulancii (NOACs):

dabigatran-etexilát (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™)

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz



www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

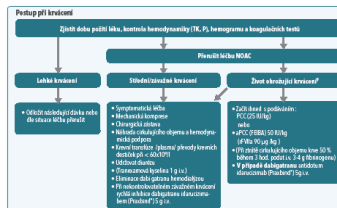
www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz

www.csth.cz



Průběh a postupy při krvácení u nemocných léčených NOACs. Průběh a postupy při krvácení u nemocných léčených NOACs. Průběh a postupy při krvácení u nemocných léčených NOACs.

CCI	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Průběh	Průběh	Průběh	Průběh	Průběh	Průběh
a10 mírně	a2h	a8h	a2h	a8h	a2h	a8h
10-10 mírně	a2h	a2h	a2h	a2h	a2h	a2h
10-10 mírně	a2h	a2h	a2h	a2h	a2h	a2h
11-10 mírně	nevládá	a2h	a2h	a2h	a2h	a2h
<11 mírně	nevládá	a2h	a2h	a2h	a2h	a2h



Průběh a postupy při krvácení u nemocných léčených NOACs. Průběh a postupy při krvácení u nemocných léčených NOACs. Průběh a postupy při krvácení u nemocných léčených NOACs.

V případě potřeby/nejasností volat: **Jméno:** **tel.:**

Hematolog/Trombotické centrum: **tel.:**

www.csth.cz



Děkuji za pozornost

Doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc

Trombotické centrum

ÚLBLD, VFN a 1. LF UK Praha
Karlovo nám. 32, Praha 2, 121 11
Tel.: +420224966787, 6236
<http://ulbld.lf1.cuni.cz>
e-mail: objednavkytc@vfn.cz