

Prevenencia a liečba žilového tromboembolizmu nízkomolekulovými heparínmi

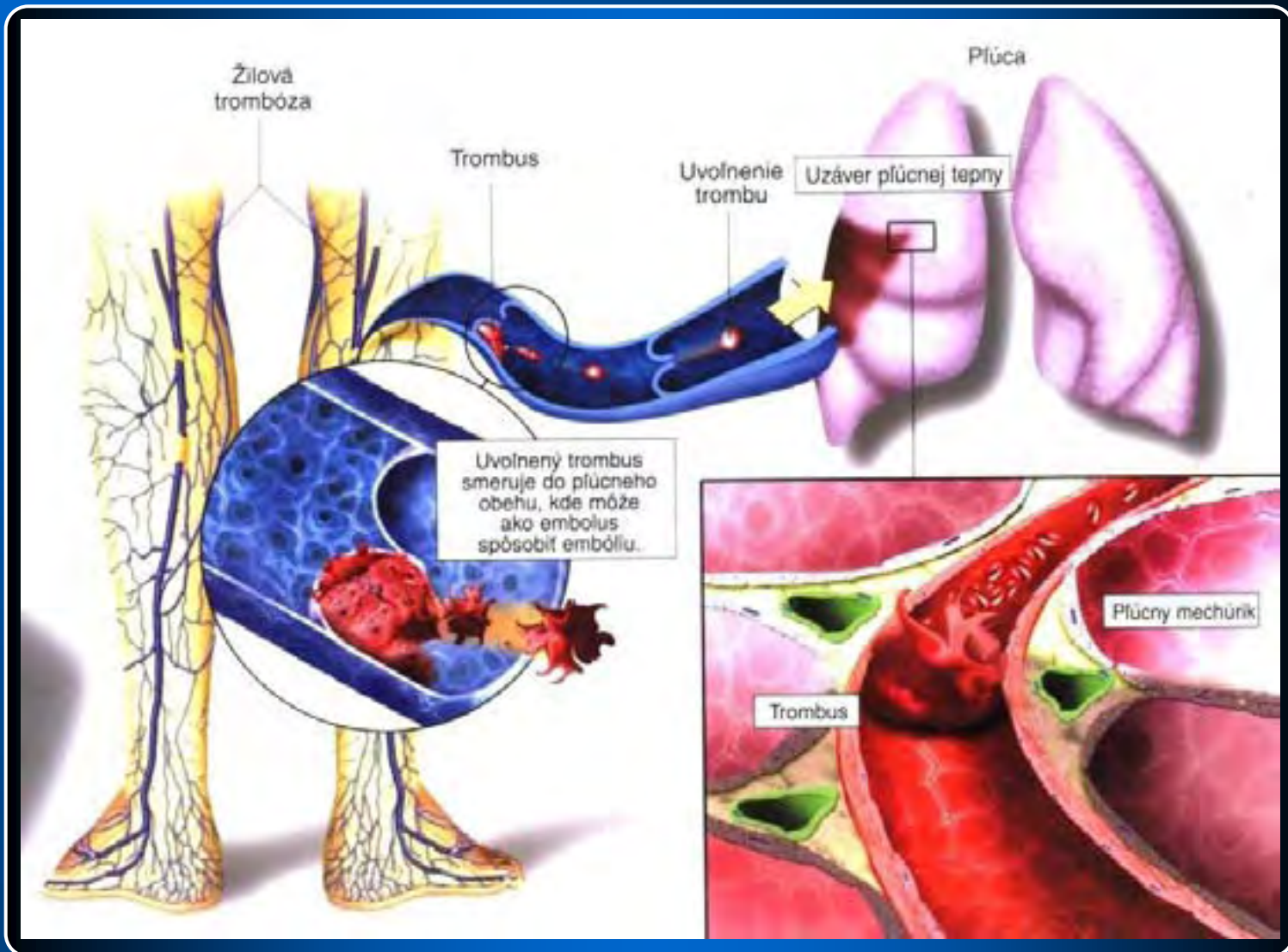
Hulíková, M.

Centrum hemostázy a trombózy
Košice – Prešov – Martin

TÉMY PREDNÁŠKY

- Čo je trombóza
- Čo je trombofília
- Akú úlohu majú LMWH v liečbe a prevencii TECH

VENÓZNY TROMBOEMBOLIZMUS



Etiológia a patogenéza

R. Virchow, 1856

1. Spomalenie toku krvi (žilová stáza)

- 1.) u imobilných pacientov (cievna príhoda, úrazy)
- 2.) u pacientov po chirurgických výkonoch
- 3.) u pacientov so sadrovým obvazom
- 4.) u pacientov s kardiálnou insuficienciou
- 5.) po dlhotrvajúcej ceste v dopravnom prostriedku

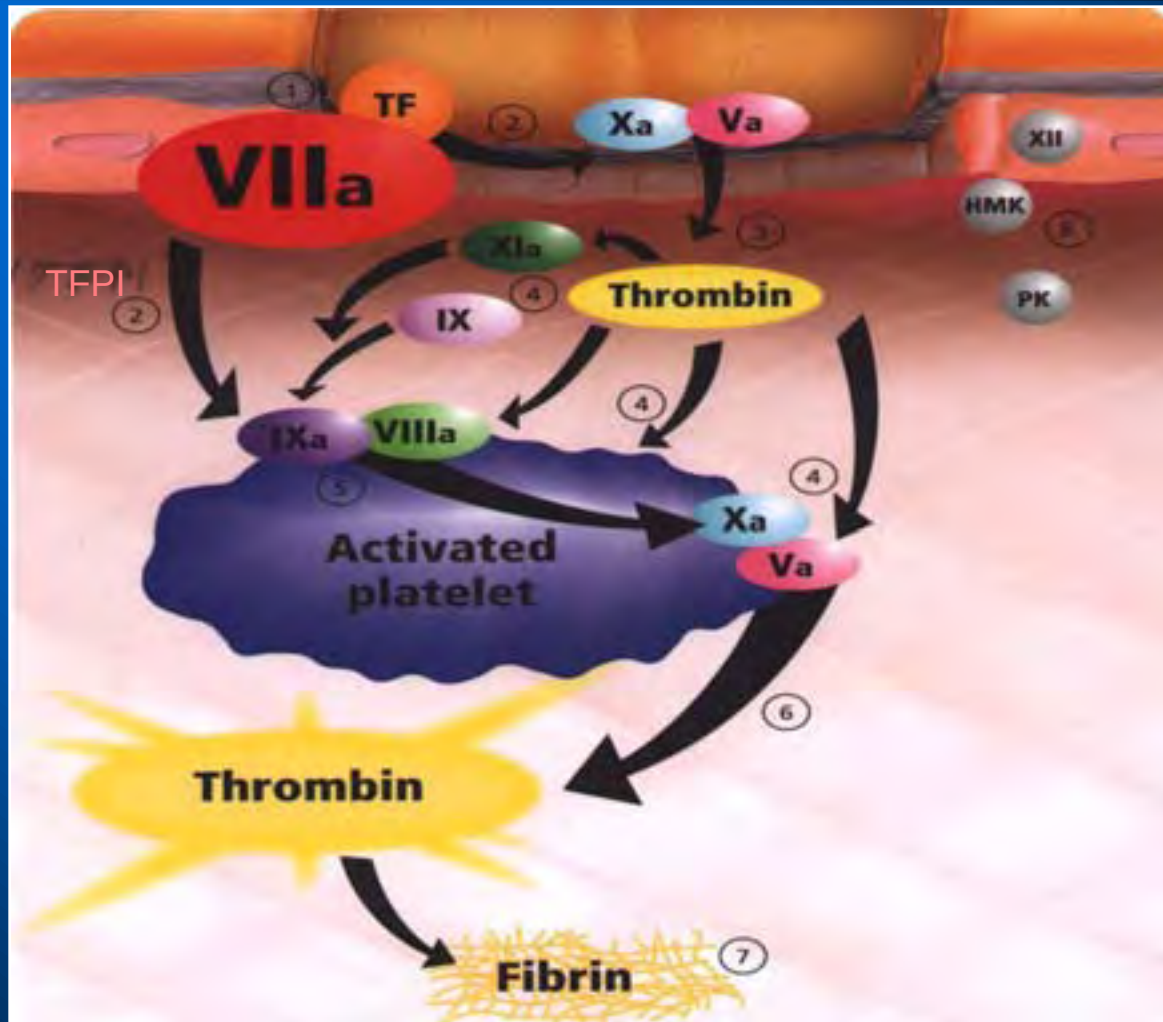
2. Hyperkoagulačný stav

- 1.) vrodený hyperkoagulačný stav
- 2.) získaný (antifosfolipidový syndróm)
- 3.) pri onkologických ochoreniach
- 4.) pri hormonálnej antikoncepcii a substitučnej liečbe

3. Poškodenie cievnej steny

- 1.) pri úrazoch
- 2.) pri chirurgických výkonoch
- 3.) pri odlúčení placenty

GENERÁCIA TROMBÍNU



BIOCHEMICKÉ RIZIKOVÉ FAKTORY

PORUCHY HEMOSTÁZY

VRODENÉ

- FV Leiden
- FII 20210 GA
- Deficit: AT, HCII, PC, PS
- Hyperhomocysteinémia
- Mutácia MTHFR

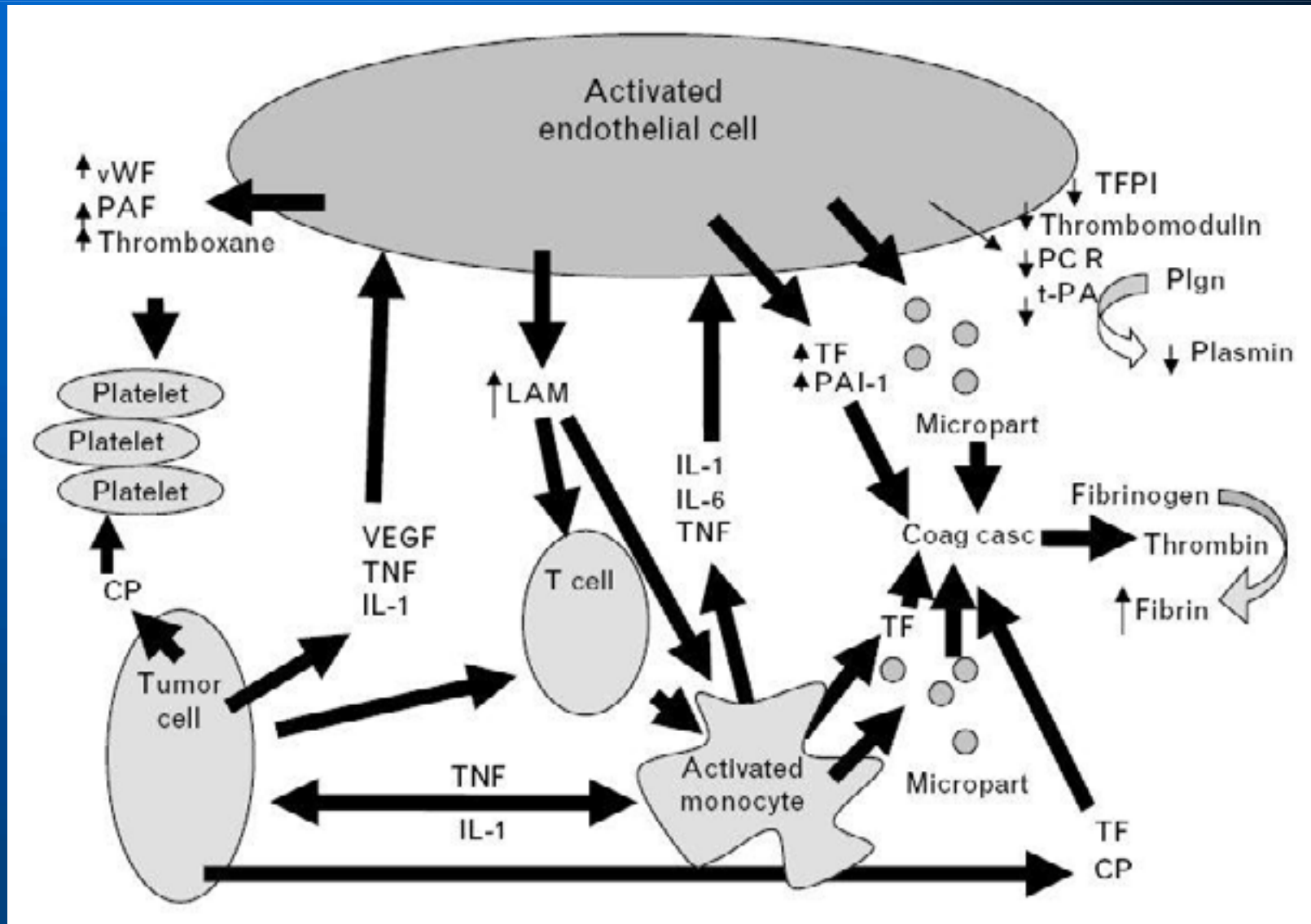
ZÍSKANÉ

- LA / APA
- Myeloproliferatívne ochorenia
- Hyperhomocysteinémia

Klinické rizikové faktory

- Znížená mobilita
- Vek
- Obezita
- Hormonálna liečba
- Operácia
- CVK
- TECH, HŽT v anamnéze
- Maligne ochorenie
- Zápalové ochorenie
- Akútne infekcie
- Zlyhanie srdca
- CMP
- Chronické ochorenie pľúc

NÁDOROVÉ BUNKY A ENDOTEL



ZÁPAL A TROMBÓZA

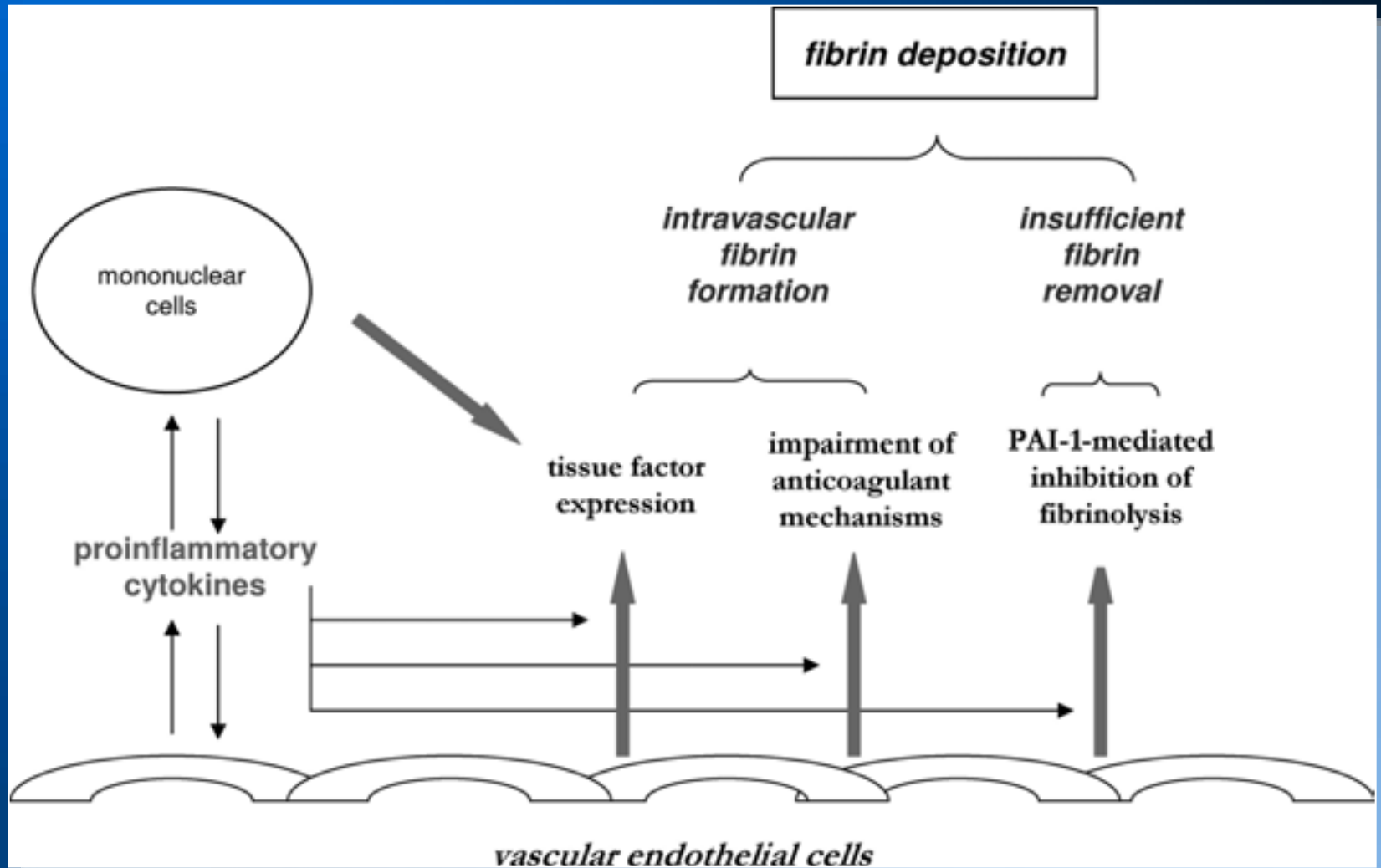
- ↑ expresia TF : IL-1, IL-6, TNF α
- ↓ expresia TM, EPCR : IL-1
- ↑ expresia PAI-1, ↓ expresia tPA : IL-1

Diabetes mellitus II typu

tPA, PAI-1, TM, PLT

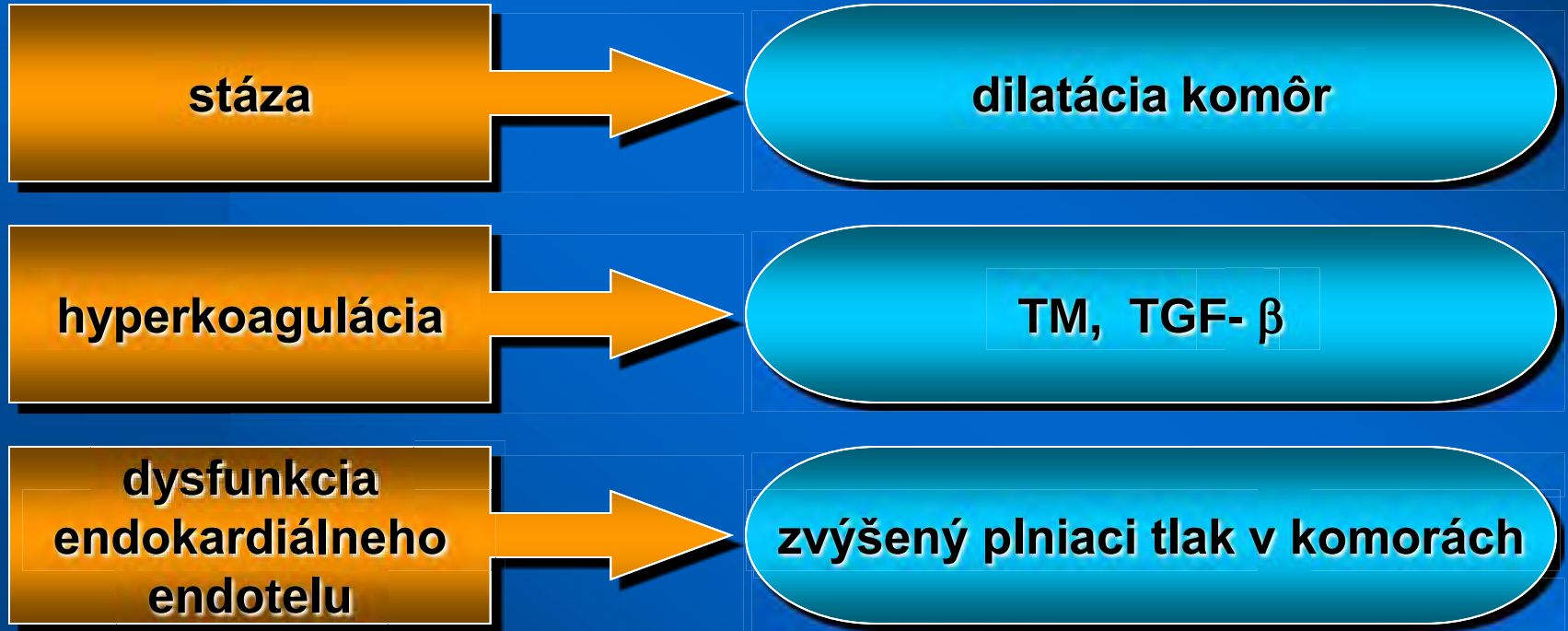
porucha fibrinolýzy, hyperkoagulácia

ÚLOHA ENDOTELU PRI DIK



Hemodynamická modulácia endokardiálnej trombo rezistencie

KARDIÁLNE ZLYHANIE → *zvýšené riziko tromboembolizmu*



MITOGÉNNY EFEKT TROMBÍNU NA GLOMERULOVÉ BUNKY



trombín indukuje proliferáciu glomerulových buniek



trombín reguluje syntézu tPA, uPA, PAI-I v glomerulových bunkách



trombín aktivuje PC



trombín zvyšuje intracelulárne kalcium v bunkách glomnerulov



glomerulové bunky exprimujú TR

HYPERKOAGULÁCIA V GRAVIDITE

R. Virchow, r. 1856

Gravidita

STÁZA

- ↑ venózný objem
- ↓ venózný prietok (mechanická obštrukcia
uterom)
- ↓ mobility, viskozity, vaskulárnej rezistencie
- ↑ erytrocytov

HYPERKOAGULÁCIA V GRAVIDITE

R. Virchow, r. 1856

Gravidita

HYPERKOAGULÁCIA

- ↑ fibrinogén, trombín, FV, VII, VIII, IX, X, XII, WFAg
- ↓ PS
- ↓ tPA
- ↑ PAI, TAFI

HYPERKOAGULÁCIA V GRAVIDITE

R. Virchow, r. 1856

Gravidita

POŠKODENIE CIEVNEJ
STENY

- odlúčenie placenty
- uvoľnenie tromboplastínu, TF

HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA



KONTRACEPTÍVA III. GENERÁCIE

(desogestrel, gestoden):

- signifikantne zvyšujú FII,
- znižujú PS
- získaná APC rezistencia



KONTRACEPTÍVA II.GENERÁCIE

(norgestrel, levonorgestrel):

- rušia protrombotický efekt estrogénov

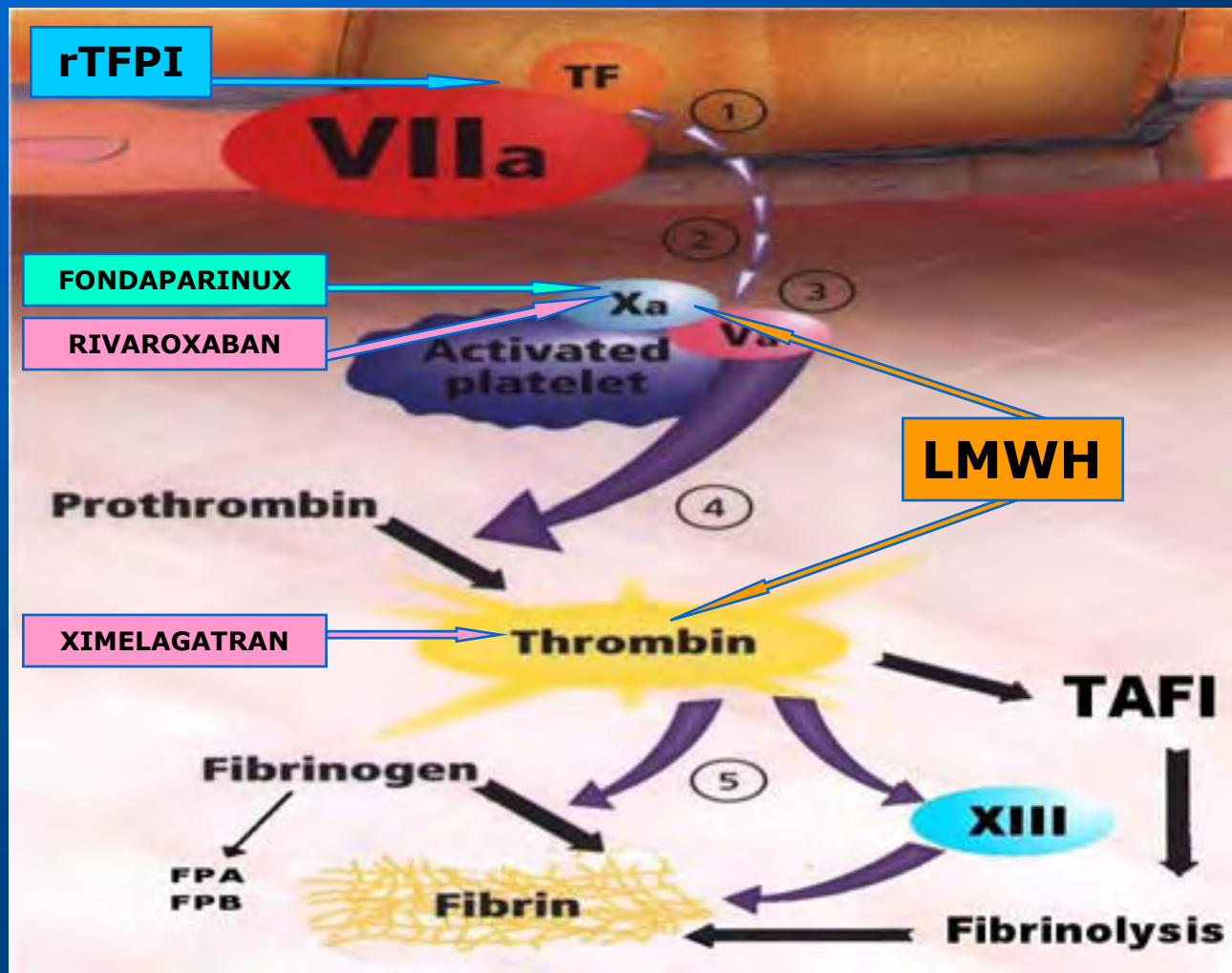
PRIEBEH VTE

- **spontánne rozpustenie**
- **rozšírenie do ďalších časti žilového systému**
- **embolizácia do pľúc**
(asymptomatická, symptomatická, fatálna)
- **rekanalizácia**
trvajúca niekoľko týždňov až mesiacov
- **potrombotický syndróm**
- **recidíva trombózy**

Princípy liečby VTE

- zabrániť rastu trombu a následne ho rozpustiť
- znížiť riziko PE
- predchádzať vzniku potrombotického sy

MIESTO PÔSOBENIA ANTIKOAGULANTOV



Biosimilárne látky – definícia

- zložitá molekula na rozdiel od bežných liekov s malou molekulou
- ide o biologické produkty
- sú citlivé na zmeny v procese výroby, ktorá je odlišná prípad od prípadu
- malé rozdiely v obsahu nečistôt a štiepnych produktov

Nízkomolekulové heparíny (LMWH)

- mukopolysacharidy, **priemerne 15 monosacharidových jednotiek**, $M_r = 3,6-5,0$ kDa
- syntetické lieky, **pripravované z porcínneho UFH chemickou alebo enzymatickou depolymerizáciou**
- v porovnaní s UFH
 - zachovaná **schopnosť väzby na FXa**, ale
 - **↓ vplyv na aktivitu FIIa** → mukopolysacharidy s reťazcom < 18 monosacharidových jednotiek (50-75% všetkých reťazcov podľa typu LMWH) nie sú schopné súčasne viazať AT a FIIa → **↓ anti-IIa aktivita**

Porovnanie LMWH výroba

<i>generikum</i>	<i>molekulová hmotnosť (Da)</i>	<i>princíp výroby</i>
heparín	5000-30000	<i>extrakcia z porcín. črevnej sliznice, purifikácia</i>
Enoxaparín	3200	<i>benzylácia, alkalická hydrolýza</i>
Nadroparín	3600	<i>frakcionácia, depolymerizác. s H_2NO_3</i>
Dalteparín	5000	<i>riadená depolymerizácia s H_2NO_3</i>

Fyzikálno - chemické vlastnosti

Vysokoafinitné molekuly



BCLM – below critical length molecules
5 – 17 monosacharidových jednotiek
< 5,4 kD
katalyzujú deaktiváciu FXa , ale nie FIIa



ACLM – above critical length molecules
>18 monosacharidových jednotiek
> 5,4 kD
katalyzujú deaktiváciu FXa, FIIa,
inhibujú tvorbu trombínu

Porovnanie LMWH anti-Xa a anti-FIIa aktivita

<i>generikum</i>	<i>firemný názov</i>	<i>molekulová hmotnosť (Da)</i>	<i>anti-Xa : anti-IIa</i>	<i>polčas anti-Xa (hod.)</i>
Enoxaparín	Clexane	3200	3,9 : 1	4,0 - 4,4
Nadroparín	Fraxiparin	3600	3,3 : 1	3,7
Dalteparín	Fragmin	5000	2,5 : 1	2,3 - 2,8
Tinzaparín	Innohep *	4800	1,6 : 1	3,3 - 3,5

* k 03/2008 nebol registrovaný v SR

Porovnanie LMWH

- rozdiely v procese výroby a chemickom zložení
- rozdielne zastúpenie reťazcov s počtom monosacharidových jednotiek $< 18 \rightarrow$ rozdiely v anti-Xa a anti-IIa aktivite



rozdiely v účinnosti ?
rozdiely v bezpečnosti ?

identické (voľne zameniteľné) lieky ?

Porovnanie LMWH

- jednotlivé **LMWH** sú z hľadiska ich **fyzikálnych, chemických a farmakologických** vlastností **odlišné látky**
- doteraz bolo vykonaných **málo klinických štúdií** zameraných na **priame porovnanie účinnosti** a bezpečnosti jednotlivých LMWH; ich výsledky však naznačujú, že:
 - **nie sú** jednoznačné dôkazy o **signifikantnom ↑ účinnosti** niektorého z LMWH v prevencii a liečbe VTE u onkologických pa-cientov
 - **sú odlišnosti v bezpečnosti** - pozorovaný ↓ výskyt krvácavých komplikácií u niektorých LMWH
 - **sú potrebné klinické štúdie priamo porovnávajúce LMWH**

Antikoagulačný účinok LMWH



aktivácia antitrombínu



deaktivácia FXa, FIIa

Výhody LMWH

- predvídateľný efekt
- znížená väzba na plazmatické bielkoviny, endotel, monocyty
- biologická dostupnosť > 90%
- 2 – 4 krát dlhší polčas
- forma aplikácie :s.c. , 1 – 2 / 24h
- eliminácia renálnou cestou
- ambulantná, domáca liečba
- znížená väzba na trombocyty
- znížená senzitivita voči PF4, ktorý má heparininhibičný efekt
- minimálne nežiadúce účinky: krvácanie, osteoporóza, HIT
- možné protinádorové pôsobenie, redukcia metastáz, angioneogenézy
- antiXA : antilla 3,6 : 1

Nevýhody LMWH

- neschopnosť inaktivovať trombín viazaný na fibrínovú sieť

Mechanizmus účinku LMWH

Duálny antitrombotický účinok LMWH

AT závislý

AT nezávislý

- $\uparrow$ TFPI, $\downarrow$ TF
- $\uparrow$ tPA, $\downarrow$ PAI
- protidoštičkový efekt
- $\downarrow$ trombínom indukovaná agregácia TRC
- $\downarrow$ fibrinogén
- reštitujú endotelovú dysfunkciu
- inhibujú prokoagulačnú aktivitu Le
- uvoľňujú metabolity prostacyklinu
- $\downarrow$ T helpery, T supresory, cytotoxické bunky
- bráni väzbe APA na fosfolipidy

LMWH

Multifaktoriálny účinok LMWH

- imunomodulačný
- antioxidačný
- proteolytický
- antiproliferatívny
- cytoprotektívny
- antitumorózny

Monitorovanie

- stanovenie **antiXa aktivita**
- terapeutický rozsah pri preventívnom podávaní: **0,2 – 0,5 IU/ml**
pri liečebnom podávaní: **0,5 - 1,2 IU/ml**
- čas odberu: **na vrchole hladiny 3 – 4h po injekcii**

Indikácie



Liečebné:

PE, HŽT, akútne tepenné uzávery, akútne koronárny sy, ischemická CMP, DIK, APS



Profylaktické:

profylaxia žilového tromboembolizmu v chirurgii, ortopedii, gynekologii, onkologii, dlhodobo immobilizovaných pacientov

Liečba VT a PE

ACCP 2008

1. Liečba SVT

profylaktické / stredné dávky LMWH: 2B alebo
stredné dávky UFH: 2B
aspoň 4 týždne
alternatíva: 5 dní LMWH /LDUFH + VKA 4 týždne

2. Iniciálna liečba HŽT dolnej končatiny alebo PE

terapeutické dávky LMWH, UFH , Fondaparinux : 1A
aspoň 5 dní:1C

3. Pacienti s HŽT alebo PE & cancer

LMWH prvých 3 – 6 mesiacov: 1A
následne LMWH alebo VKA: 1C

4. Liečba HŽT hornej končatiny

terapeutické dávky LMWH, UFH , Fondaparinux : 1C,
potom VKA

Aké sú odporúčania na medikamentóznú liečbu HŽT podľa ACCP 2008?

- u pacientov s potvrdenou HŽT sa má použiť na krátkodobú liečbu **LMWH** (1A) alebo UFH (1A) alebo fondaparín (1A)
- u pacientov s akútnou HŽT sa odporúča začať podávanie VKA súčasne s **LMWH** alebo UFH alebo fondaparínom na prvý deň (1A)

ACCP 2008

odporúčajú dĺžku liečby

- u pacientov s HŽT
liečba **VKA** po dobu 3 mesiacov (1A)
- u pacientov s HŽT a malignitou
liečba **LMWH** po dobu 3 – 6 mesiacov (1A)

Profylaxia u nechirurgických pacientov

ACCP 2008

1. akútne chorí pacienti s internými ochoreniami

LMWH, LDUFH, Fondaparinux: 1A
ak tieto lieky sú KI potom mechanické metódy: 1A

2. Onkologickí pacienti (nechirurgickí)

pripútaní na lôžko a akútne chorí: LMWH, LDUFH, Fondaparinux: 1A
ak tieto lieky sú KI potom mechanické metódy: 1A

3. Pacienti na JIS

mierne riziko VTE: LMWH, LDUFH: 1A
vysoké riziko VTE: LMWH 1A
pri vysokom riziku krvácania – mechanické metódy: 1A

4. Cestovanie na dlhé vzdialenosti

prevencia u pacientov s vysokým rizikom VTE: LMWH
v profylaktických dávkach pred cestou : 2C

Najlepšie výsledky v prevencii VTE sú dosahované podávaním LMWH

Podľa súčasných štúdií najlepšie výsledky v prevencii tromboembolizmu sú dosahované podávaním LMWH u rizikových pacientov:

- pri chirurgických výkonoch (všeobecná chirurgia, ortopédia)
- pri úrazoch
- u imobilizovaných pacientov
- u pacientov s internými chorobami
- pri hemodialýze
- dlhodobá (až 6 mesačná) prevencia u onkologických pacientov

Podľa odporúčaní ACCP 2008

Aspirín ako jediná tromboprofylaxia **sa neodporúča** u žiadnej zo skupín pacientov (1A). Nie je účinný na venóznou trombózu.

ACCP smernice odporúčajú nasledovnú dĺžku profylaxie LMWH:

- **Chirurgický pacient**

(všeobecná chirurgia)

- LMWH do 28 dní (2A)

- **Ortopedický pacient**

(úplná náhrada bedrového kĺba, kolenného kĺba)

- LMWH od 10 až do 35 dní (1A, 1C)

- **Traumatologický pacient**

(zlomeniny bedra)

- LMWH od 10 až do 35 dní (1C)

**Tu zohráva kľúčovú
úlohu
všeobecný lekár.**

Dôležité je pokračovať v
profylaxii po prepustení
pacienta z nemocnice !

LMWH

2. Prevencia

Prevencia žilového tromboembolizmu

Komu ?

Ako dlho ?

Akú dávku ?

Pacienti vyžadující dlouhodobú profylaxiu

Pretrvávající rizikové faktory:

- Chorobné stavy vyvolávající trombofíliu
- Rizikové faktory trombózy
- Vrodené, získané trombofílie

Z Á V E R

- LMWH sú zložené biologické produkty
- každý LMWH má vlastnú **štruktúru**, ktorá zodpovedá za jedinečné **biologické** a **farmakologické vlastnosti**, ktorými sa jednotlivé LMWH od seba navzájom líšia
- každý LMWH má **špecifické účinky**
- antikoagulačné účinky LMWH sa nevzťahujú len na inhibíciu FXa a trombínu, ale zahŕňajú aj **d'alšie antikoagulačné účinky**
- LMWH vykazujú aj množstvo **iných** ako antikoagulačných účinkov, ktorých mechanizmy nie sú zatiaľ presne objasnené
- rozdiely medzi jednotlivými LMWH sa môžu vzťahovať na ich klinickú **bezpečnosť/účinnosť** vrátane **liekových interakcií** a **imunogenicity**