

Deset věcí, které bych měl vědět o hemokoagulaci

OA Dr. Stibor B.

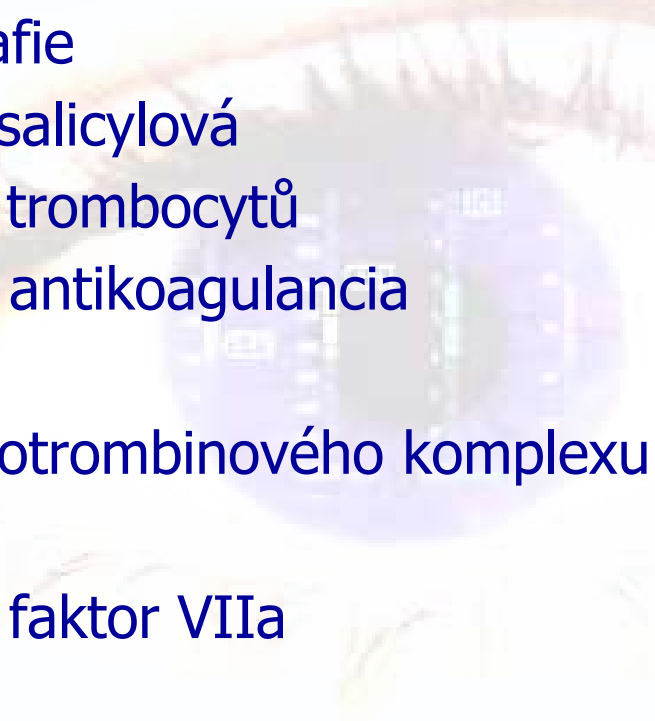
ICU, Landeskrankenhaus Baden bei Wien, Austria

no conflict of interest

OA Dr. Stibor B.

ICU, Landeskrankenhaus Baden bei Wien, Austria

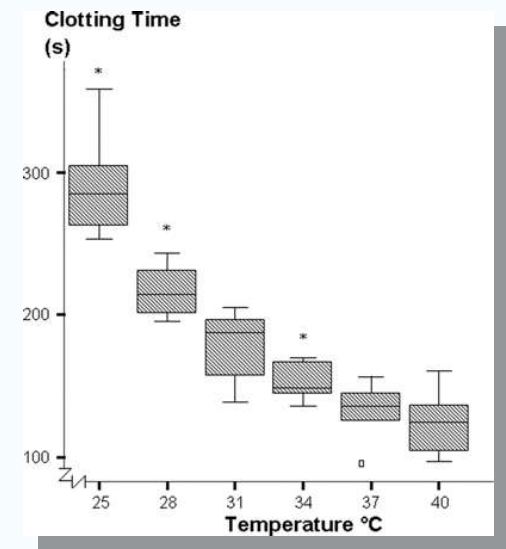
přehled

1. vliv tělesné teploty a pH na koagulaci
 2. trombelastografie
 3. kyselina acetylsalicylová
 4. měření funkce trombocytů
 5. nová perorální antikoagulancia
 6. kalcium
 7. koncentráty protrombinového komplexu
 8. fibrinogen
 9. rekombinantní faktor VIIa
 10. antitrombin
- 

***koagulace
a tělesná teplota***

hypotermie

- ✓ zejména při **< 35 °C**
- ✓ ***pooling* trombocytů** v játrech a slezině (reverzibilní)
- ✓ porucha funkce **koagulačních faktorů**
- ✓ porucha funkce **trombocytů**



CAVE: koagulační testy prováděny při 37 °C !

hypotermie

výsledky testů
neodpovídají
realitě !

je nutno
udržovat
normotermii !



***koagulace
a pH***

acidóza

- ✓ aktivita enzymů těsně vázána na pH
- ✓ příčiny:
 - metabolická acidóza
 - transfúzní terapie (CPDA-1)
 - iatrogenně (NaCl), ...
- ✓ acidóza ↑ **mortalitu** *per se* (trauma patients)
- ✓ vliv na účinek léků (rFVIIA)

acidóza

lethal triad:

hypothermie + acidosis + coagulopathie !

correction:

at pH > 7,20

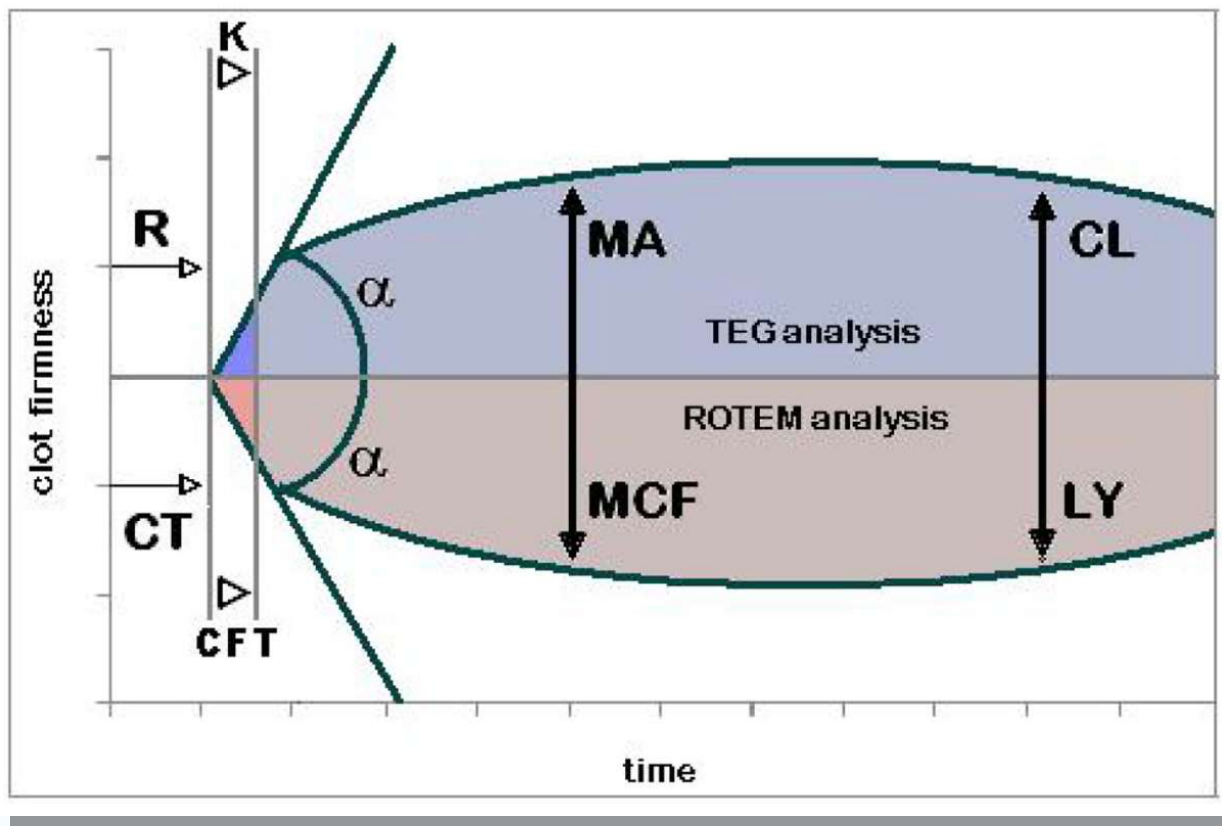
trombelastografie
a
trombelastometrie

princip

- ✓ kontinuální měření viskoelastických vlastností krevního koagula
- ✓ používána cca 60 let
- ✓ výhody:
 - komplexní vyšetření koagulace
 - dynamické vyšetření koagulace
 - *bed-side*, výsledky již za 3-30 min
 - možnost vyšetření i po aplikaci heparinu

ROTEM, TEG

- ✓ hodnotí **mechanické vlastnosti plné krve** (interakce koagul. faktorů, tromb, ery, fibrinogenu...)
- ✓ informace o **funkčním stavu koagula** v průběhu jeho tvorby a lýzy
- ✓ iniciační i propagační fáze srážení, maximální pevnost a stabilita koagula – závisí na nástupu a intenzitě **fibrinolýzy**



PROCEEDINGS

OPEN ACCESS

TEG[®] and ROTEM[®] in trauma: similar test but different results?

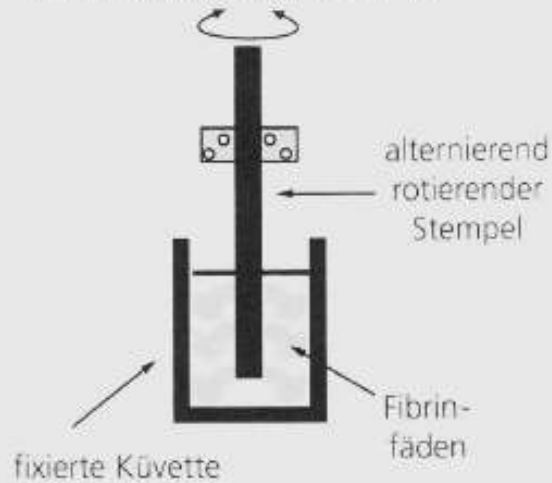
Ajith Sankarankutty, Bartolomeu Nascimento, Luis Teodoro da Luz and Sandro Rizoli 

ROTEM, TEG

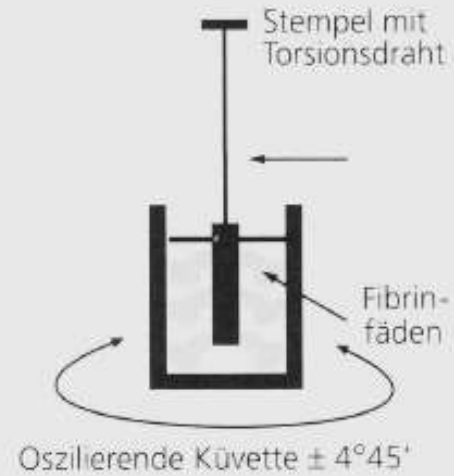
- ✓ používáním ROTEM, TEG se snížila četnost aplikace transfúzních přípravků, zejm. FFP (finanční úspora)
- ✓ **omezení:** nelze diagnostikovat poruchy primární hemostázy (von Willebrandova nemoc, Glanzmann trombastenienie apod.) a antiagregační terapii
- ✓ *PFA-100 (platelet function analyser)*

ROTEM

Oszillierender Stempel $\pm 4^{\circ}45'$



TEG



kyselina
acetylsalicylová

ASS

- ✓ *Aspirin[®], Acylpyrin[®], ThromboAss[®], Aspisol[®]...*
- ✓ ireverzibilní blokáce cyklooxygenázy Thr
- ✓ účinek: po 10-20 min, přetrvává po dobu života trombocytů
- ✓ 3 dny po vysazení ACC má 30-50% Thr normální funkci

ASS

- ✓ výrazná interindividuální variabilita
responders, nonresponders, hyperresponders
- ✓ účinek ↓ užíváním ibuprofenu
- ✓ ↑ riziko krvácení 1,4-2x; zřídka důvod transfúze
- ✓ účinek lze měřit!!
PFA-100, Multiplate, Chronolog, VerifyNow...

***měření funkce
trombocytů***



PFA-100®



Durchflusszytometrie



Born-Aggregation



Accumetrics®



VerifyNow[®]



P2Y12 inhibitors

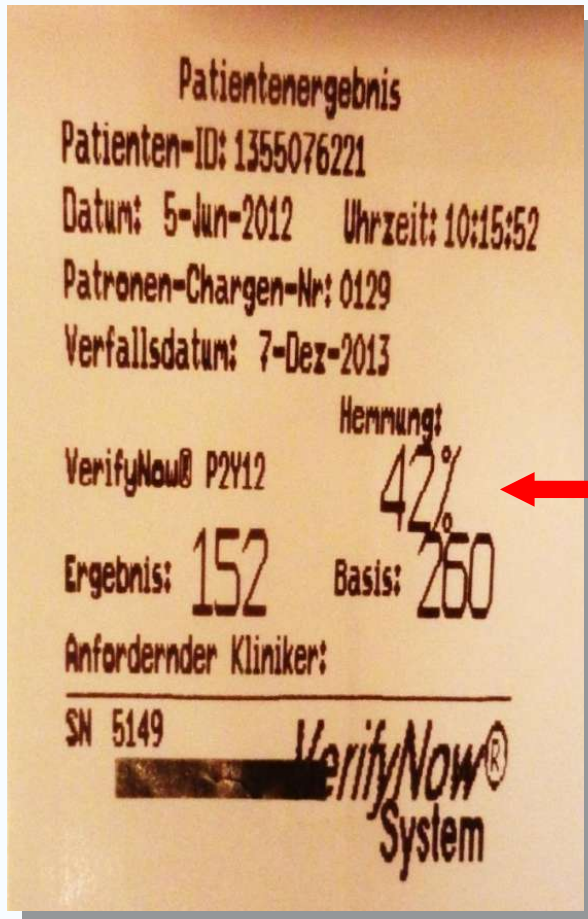
- ✓ *clopidogrel, prasugrel, ticagrelor...*
- ✓ často používaná antiagregační terapie (+ASS)
- ✓ indikace: ACS, PCI, iCMP...
- ✓ ireverzibilně blokuje *P2Y12* receptor trombocytů
- ✓ v játrech metabolizovány na aktivní látky

krvácení

trombóza

VerifyNow®

- ✓ krvácivý stav způsoben působením *P2Y12* inhibitorů?
- ✓ je možné provést svodnou či regionální anestézii?
- ✓ je pac. dostatečně inhibován?



***nová perorální
antikoagulancia***

NOAC new oral anticoagulants

„stará“ orální antikoagulancia

- antagonisté vitamínu K

„nová“ orální antikoagulancia

- přímé inhibitory trombinu
- inhibitory faktoru Xa

direct thrombin - inhibitors

dabigatran

Pradaxa[®]

argatroban*

Argatra[®]

bivaluridin*

Angiox[®]

Factor Xa - inhibitors

rivaroxaban

Xarelto[®]

apixaban

Eliquis[®]

edoxaban

Lixiana[®]

betrixaban

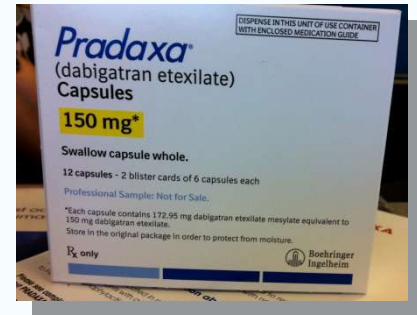
APEX study

eribaxaban

codename

	„stará“	„nová“
profylaxe CMP, PE, úmrtí	prokázaný účinek	účinek v.s. lepší
komplikace (krvácení)	dobře známé	v.s. nižší (ICH)
dávkování	variabilní	konstantní
onset/offset	pomalé	rychlé
bridging	zpravidla třeba	zpravidla netřeba
monitorace účinku	potřeba (snadná)	není třeba (velmi obtížná)
lékové interakce	vysoká	nízká
antidotum	vitamín K	není
dlouholeté zkušenosti	ano	nejsou
cena	+	++++

NOAC



- ✓ **velká výhoda:**
standardní účinek **bez** nutnosti monitorace
- ✓ **velká nevýhoda:**
nejsou standardní **monitorovací** testy
nejsou specifická **antidota**

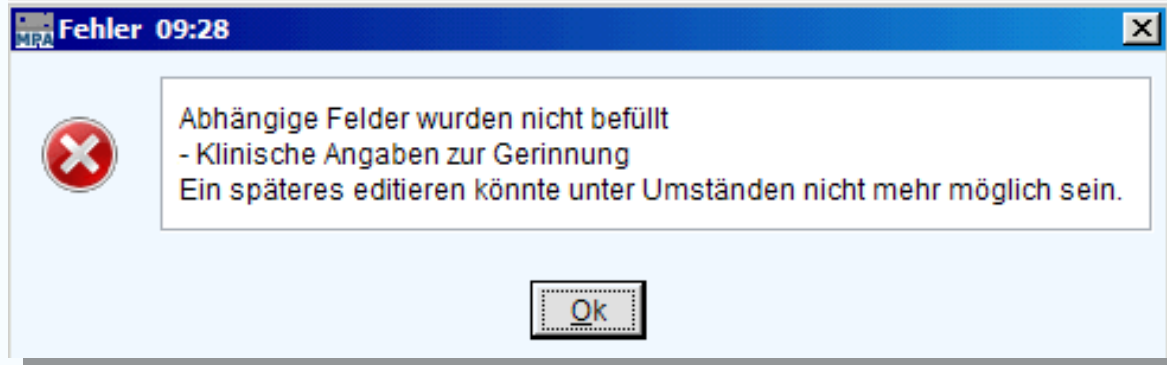
new oral anticoagulants

	Quick	INR	PTT	thrombin	fibrinogen
dabigatran	↓	↑	↑	↑↑↑	--
rivaroxaban	↓↓	↑↑	↑↑	--	--

odběry

- ✓ vždy uvádět **výšku, váhu** a pohlaví pacienta
- ✓ uvádět typ podávaných **antikoagulancií** !

<p>Citrat</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> PTZ <input type="checkbox"/> INR <input type="checkbox"/> D-Dimer</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> PTT <input type="checkbox"/> AT III <input checked="" type="checkbox"/> Fibrinogen <input checked="" type="checkbox"/> Anti-F Xa*</p> <p>Nativblut: *nur bei niedermol. Heparin</p> <p><input type="checkbox"/> ROTEM <input type="checkbox"/> HEPTEM</p>	<p>Klinische Angaben zur Gerinnung</p> <p><input type="checkbox"/> Keine Medikation</p> <p><input type="checkbox"/> Unfraktioniertes Heparin</p> <p><input type="checkbox"/> Niedermolekulares, fraktioniertes Heparin</p> <p><input type="checkbox"/> Marcoumar, Sintrom (Vitamin K - Antagonisten)</p> <p><input type="checkbox"/> Direkte Thrombininhibitoren (Pradaxa, Argatra)</p> <p><input type="checkbox"/> Direkte Faktor Xa - Inhibitoren (Xarelto)</p> <p><input type="checkbox"/> Lysetherapie</p> <p><input type="checkbox"/> Keine Angabe zur Medikation</p>
---	--





kalcium



kalciium

- ✓ faktor **IV**
- ✓ $i\text{Ca}^{2+}$ **1,1-1,3** mmol.l⁻¹
- ✓ vázáno protisrážlivým roztokem CPDA-1
- ✓ $<0,9$ mmol.l⁻¹ způsobuje koagulopatii a trombocytopatii
- ✓ u krvácivých stavů: $i\text{Ca}^{2+} > \mathbf{1,0}$ mmol.l⁻¹

kalcium

calcium
gluconicum

90 mg Ca
(2,2 mmol)

calcium
chloratum

183 mg Ca
(4,56 mmol)

***koncentráty
protrombinového
komplexu***

PCC

- ✓ *Prothrombin Complex Concentrate*
- ✓ obsahuje faktory protrombinového komplexu **F II, IX, X**, ev. **VII**
- ✓ fakult. protein C,S, antitrombin, heparin...
- ✓ hladiny cca **25x vyšší** než ve FFP
- ✓ preparáty standardizovány (kvantifikovány) na obsah **faktoru IX (IU)**
- ✓ ostatní faktory v různé koncentraci...

PCC vs. PPSB

	PPSB
Faktor II	P rothrombin
Faktor VII	P rokonvertin
Faktor X	S tuart-Prowerové faktor
Faktor IX	antihemofilický (Christmasův) faktor B

PPSB

factors II, VII, IX, X

proteins C,S

antithrombin

heparin

Cofact

-

-

-

Octaplex

+

-

+

Prothromplex

-

-

+

Beriplex

+

+

+

fibrinogen

fibrinogen



- ✓ faktor **I**
- ✓ traumata, peripartální krvácení
- ✓ cíl při masivním krvácení: **1,5-2 g.l⁻¹**
- ✓ úvodní dávka: min. 40 mg.kg⁻¹ t.hm. (**2-4 g**)!
- ✓ není-li k dispozici koncentrát, tak transfúzní přípravky se ↑obsahem Fibr (kryoprotein) a FFP

***rekombinantní
aktivovaný
faktor VII***

rFVIIa

- ✓ *Novoseven*[®]
- ✓ termostabilní 1,2,5,8 mg balení
- ✓ co nejdříve při selhání standardních postupů
- ✓ úvodní dávka **90-120** mg.kg⁻¹ t.hm.
- ✓ kromě hemofilie *off-label* indikace (*worldwide!*)



rFVIIa

Podmínky optimálního účinku

fibrinogen	> 0,5-1 g.l⁻¹
hemoglobin	> 60 g.l⁻¹
trombocyty	> 50-100 tis.
pH	> 7,20
normotermie	> 36,0 °C

antitrombin

antitrombin

- ✓ *antithrombin (AT)*; dříve AT III (do r. 1993)
- ✓ *Atenativ, Kybernin, Anbinex...*
- ✓ nejmocnější přirozený **inhibitor** koag. faktorů
- ✓ inhibuje serinové proteinázy
- ✓ inhibuje účinek **trombinu**
- ✓ bez antitrombinu je **heparin** neúčinný

má se substituovat u těžkého krvácení
při jeho při nízkých hladinách ?

antitrombin

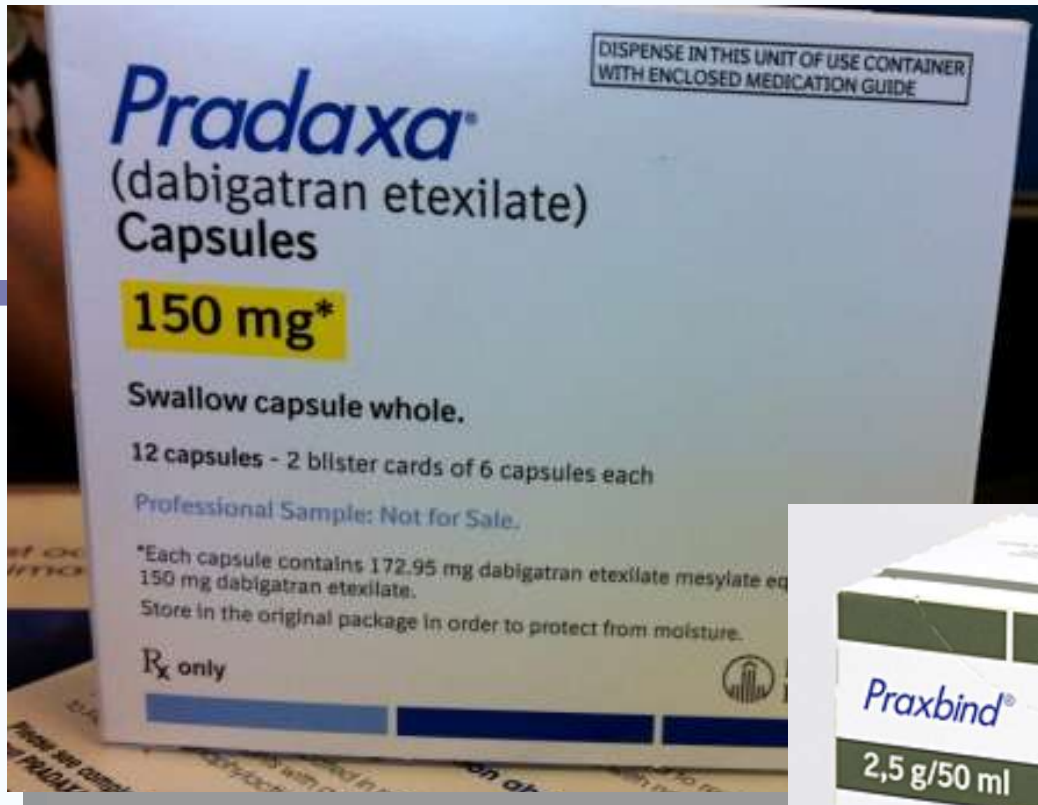
massive bleeding:

- aplikace **není** doporučována
- obava ze **zhoršení krvácení**

substituce FFP

- **1 ml FFP** obsahuje cca **1 IU AT !**

antidota



B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Peter
arm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D.,
er, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Frank W.
Bushu Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D.,

CONCLUSIONS

Idarucizumab completely reverse
dabigatran within minutes. (Fund
VERSE AD ClinicalTrials.gov nur



reversal agents

- **andexanet alfa**

- Fxa mimetic with high affinity binding for Xa inhibitors and LMWH
- randomized, double-blind, placebo-controlled phase 4 studies: ANNEXA™-A (with apixaban) and ANNEXA™-R (with rivaroxaban) finished

- **PER977**

- synthetic small molecule
- nonspecific binding to Xa inhibitors and thrombin inhibitors

08.01.2013

B | A-12 | 2012

ABC-Analyse

Buchungsdatum
IBT 01.01.2012 31.12.2012 IEQ 5510Werk
KostStellengruppeKostenstelle
IEQ 8012718111 B ISV Intensiv Anäst

Warengr

Analyse-Strategie: Kennzahlen (prozentual) Kostenstelle 8012718111
A-Segment: 70% B-Segment: 20% C-Segment: 10%

ABC	Kostenst.	Kostenstellenbez.	Materialbez.	MENGEABC	MEHABC	Betrag
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	SIMDAX INF-LSG KONZ DSTFL 2,5MG/ML 5ML	104,000	ST	70.683,60
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	ECALTA DSTFL 100MG PLV 30ML	190,000	ST	69.398,00
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	ZZSTR13 (21012613) HUMANALBUMIN-BEHRING INF-FL 20% 100ML	2.438,000	ST	57.868,18
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	DEXDOR AMP 100µG/ML 2ML 5ST	2.095,000	ST	44.387,77
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	MYCAMINE PLV HERST INFLSG 100MG	104,000	ST	38.433,50
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	TYGACIL PULVER 50MG INF-LSG DSTFL 10ST	732,000	ST	35.150,64
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	STARTONYL AMP 125MG/ML 8ML 5ST	1.145,000	ST	32.542,27
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	ZYVOXID INF-LSG 2MG/ML BEUTEL 300ML 10ST	550,000	ST	29.378,17
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	DORIBAX PULVER INF-LSG DSTFL 500MG 10ST	1.520,000	ST	25.056,29
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	HAEMOCOMPLETTAN-P DSTFL 1G	101,000	ST	24.745,00
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	PRISMOCITRATE LSG 18/0 5000ML 2ST	1.220,000	ST	23.312,78
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	FIBROGAMMIN P PLASMA TRSTAMP+IM 1250E	35,000	ST	20.580,00
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	TRIMIX NEPHRO 700ML 6ST	612,000	ST	20.331,87
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	PHOXILIUM HF-LÖSUNG 1,2MMOL/L PHOSPHAT 5L 2ST	1.520,000	ST	20.243,50
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	FERINJECT INJ-LSG 50MG/ML 10ML 5ST	130,000	ST	18.020,93
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	NOVOSEVEN PULV INJEL 250KIE 5MG	5,000	ST	16.706,26
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	OCTAPLEX PLV+LSGM INJLSG 500IE	168,000	ST	15.555,12
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	HESTR13 (21010523) COLISTIN-FOREST IR-STAMP+LSGM 60ST	480,000	ST	14.238,67
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	DIPEPTIVEN INF-LSG KONZ 100ML 10ST	550,000	ST	13.771,45
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	INVANZ 1G PULVER DSTFL 20ML	324,000	ST	13.679,08
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	SMOFKABIVEN ZENTRAL EMULSION ELEKTROLYTFREI 986ML 4ST	552,000	ST	13.551,08
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	NOVOSEVEN PULV INJFL 100KIE 2MG	10,000	ST	13.365,00
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	PENTAGLOBIN I.V. INF-FL 100ML	32,000	ST	10.559,53
A	8012718111	B ISV Intensiv Anäst	SELENASE STAMP 500MG 10ML 10ST	1.630,000	ST	9.541,46



...děkuji Vám za pozornost