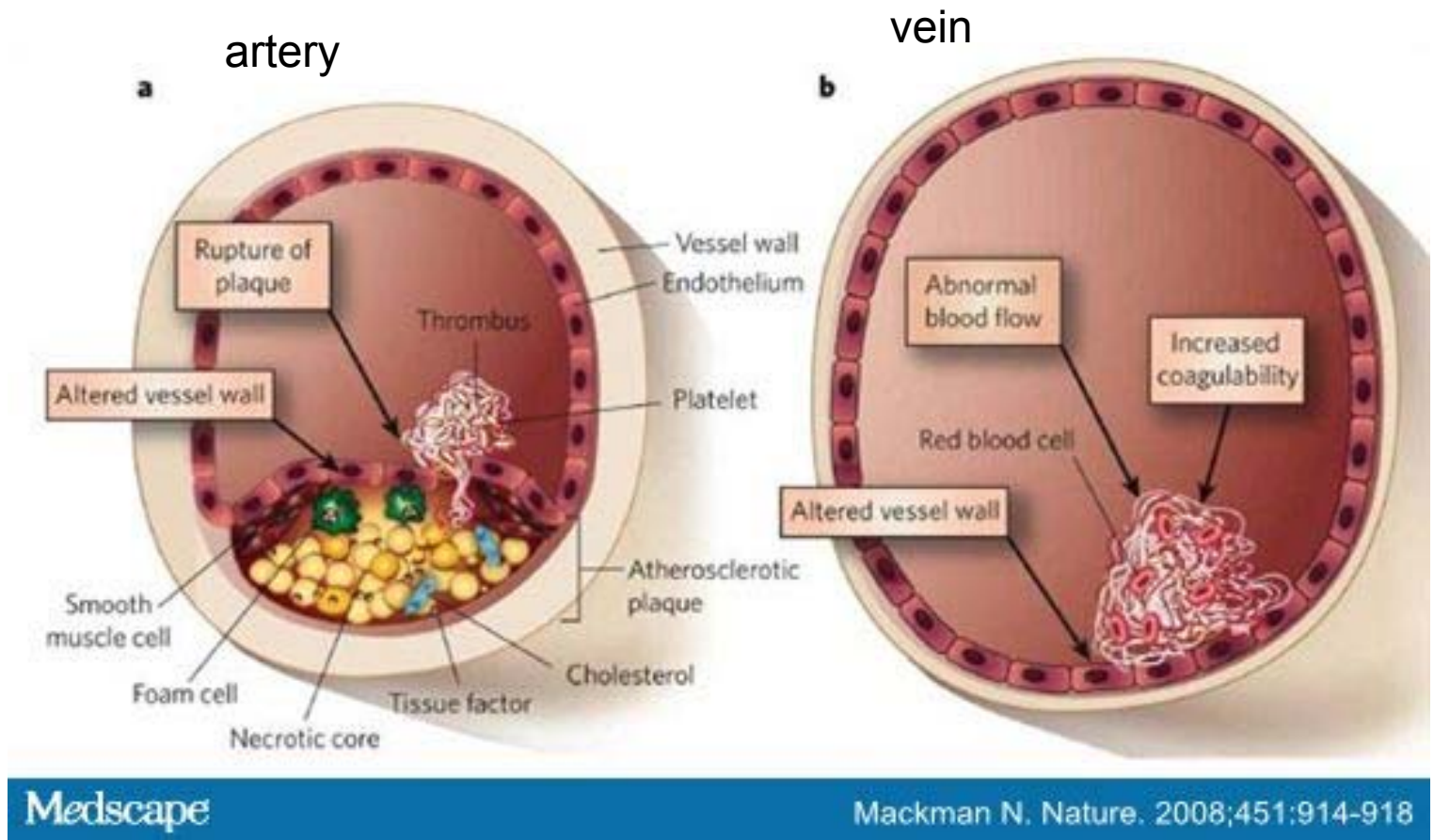


ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Δρ Δ. Λαγονίδης MD, FCCP

Δ/ντης ΜΕΘ Γ. Ν. Γιαννιτσών

Triggers of arterial thrombosis and venous thrombosis.

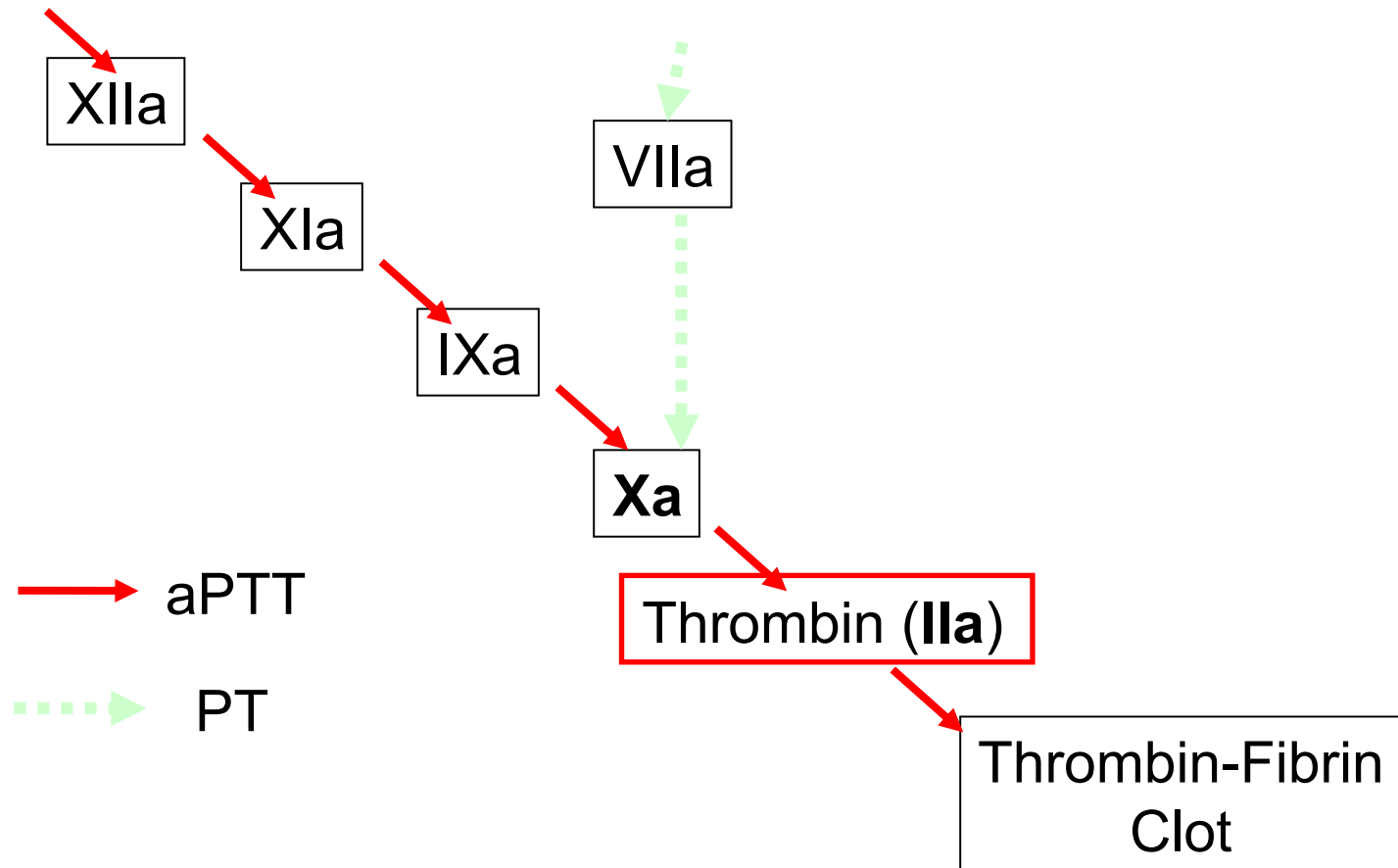


The cascade of coagulation

The old concept

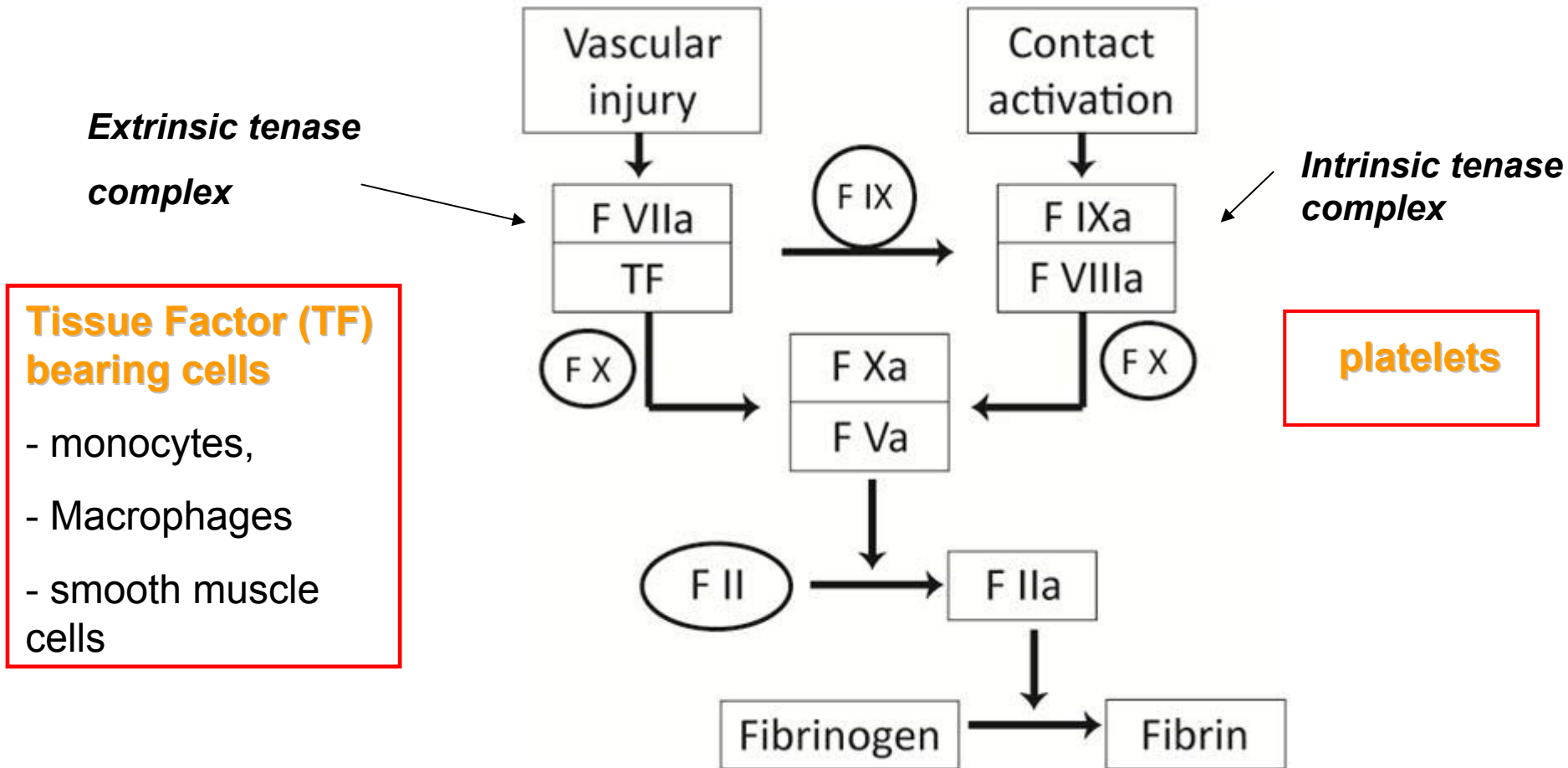
Intrinsic Pathway
(surface contact)

Extrinsic Pathway
(tissue factor)

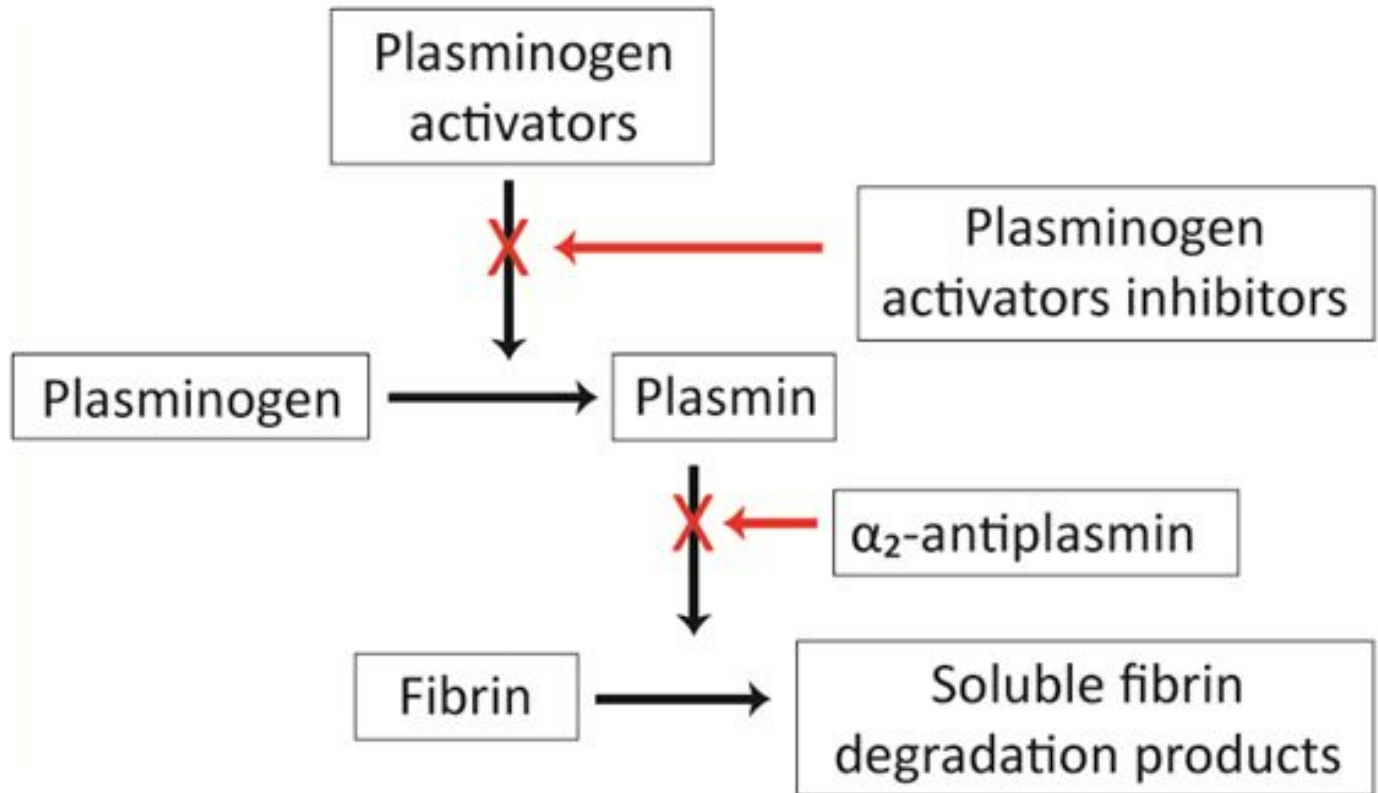


Overview of the coagulation cascade

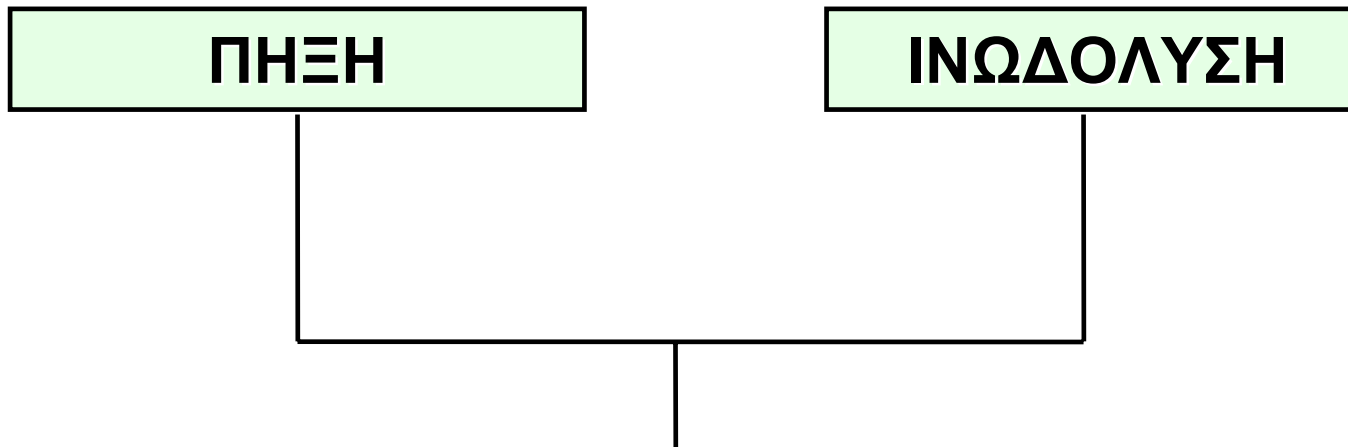
the cell-based model of coagulation



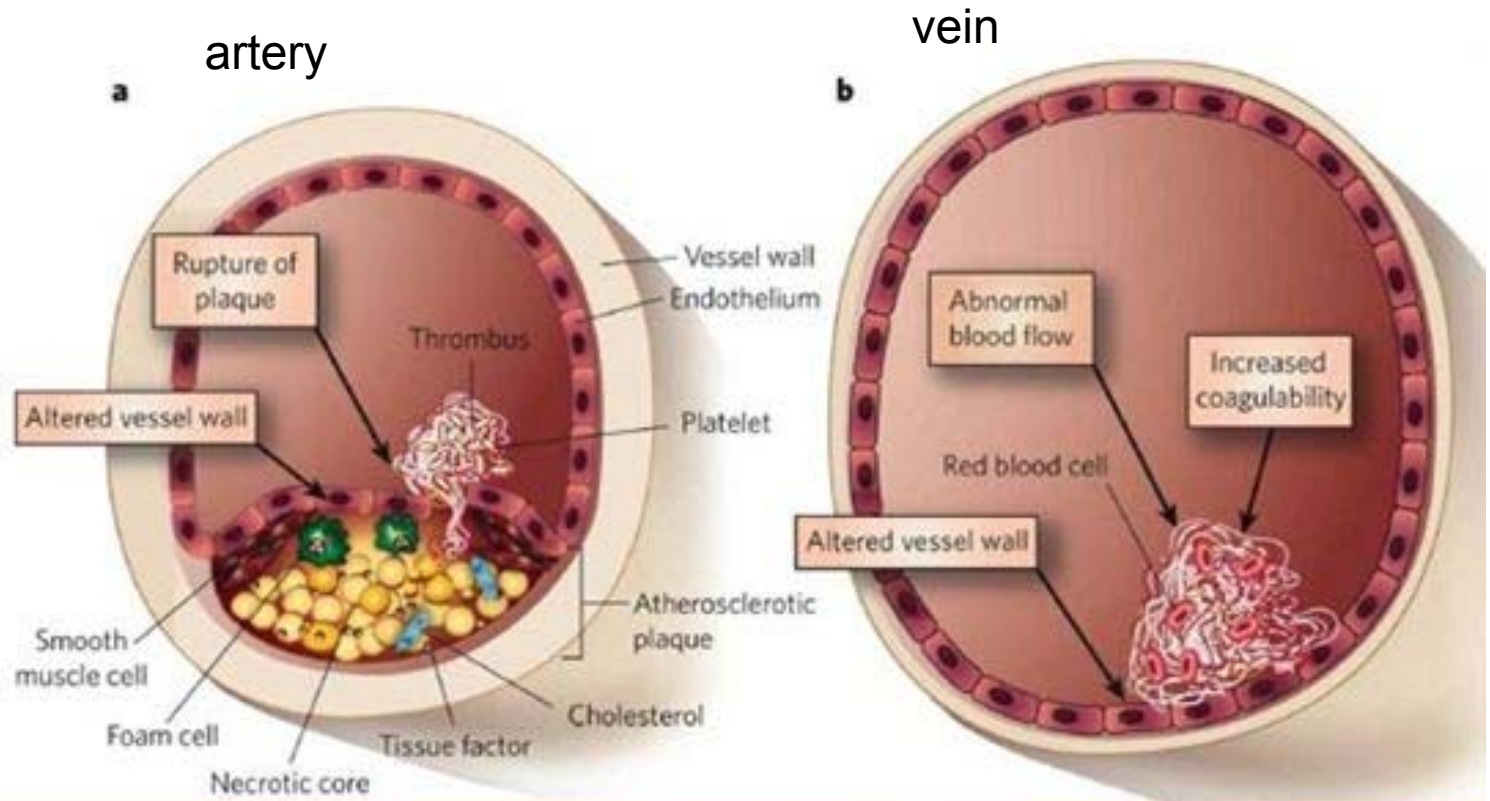
Ινωδόλυση



ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ



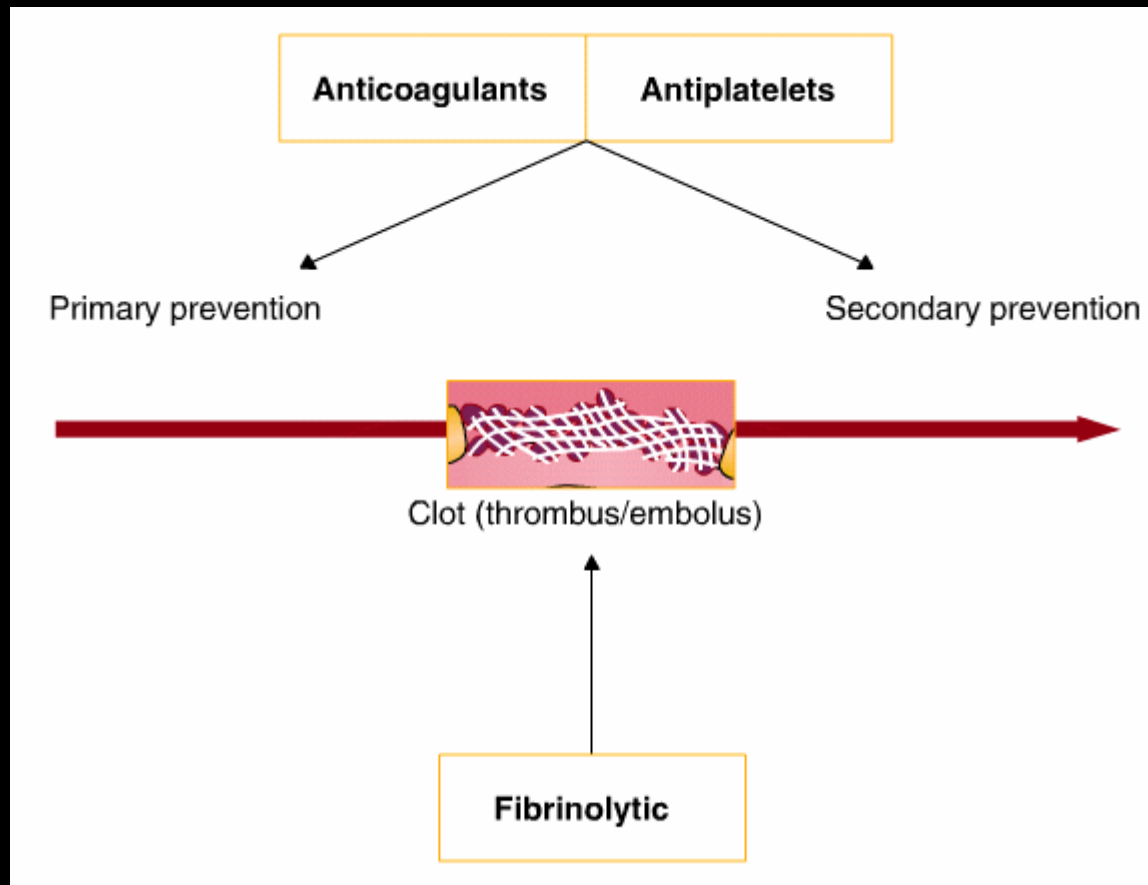
Triggers of arterial thrombosis and venous thrombosis.



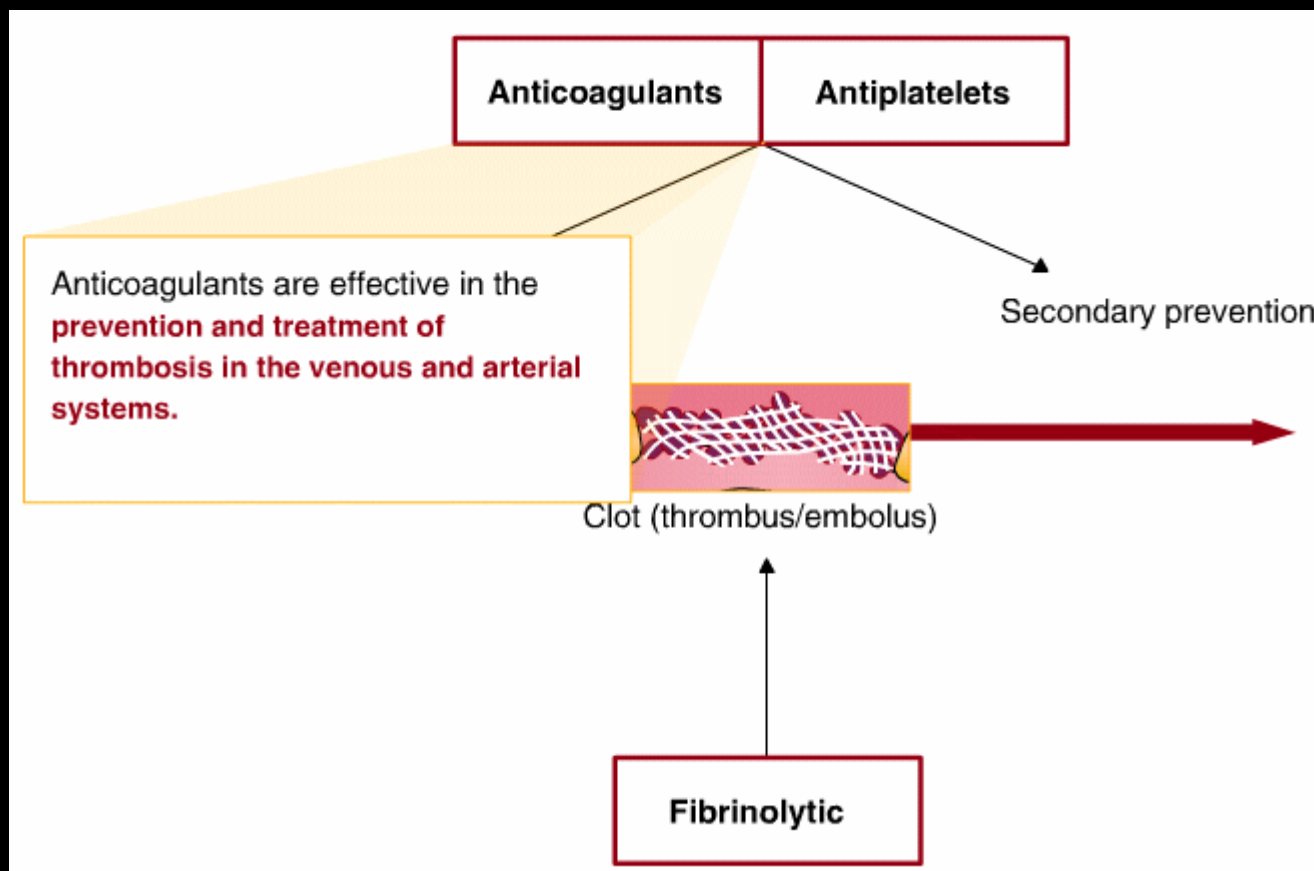
Η πραγματικότητα

- **Η αρτηριακή θρόμβωση** → οξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου
→ ΑΕΕ
- **Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (DVT , PE)**
 - 10%-40% των κατακεκλιμένων ασθενών εξ αιτίας παθολογικού νοσήματος ή μετά από χειρουργική επέμβαση,
 - 40%-60% των ασθενών μετά από μείζονα ορθοπεδική επέμβαση
Chest. 2008;133:381S-453S.
- Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος συσχετίζεται με αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνητότητα
- Η PE είναι η κύρια κατάσταση που μπορεί να προληφθεί σε παθολογικούς ασθενείς και σ εκείνους που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπεδική επέμβαση ή σε εκτεταμένη χειρ/κή επέμβαση για καρκίνο.
Chest. 2008;133:381S-453S

Αντιθρομβωτικά φάρμακα



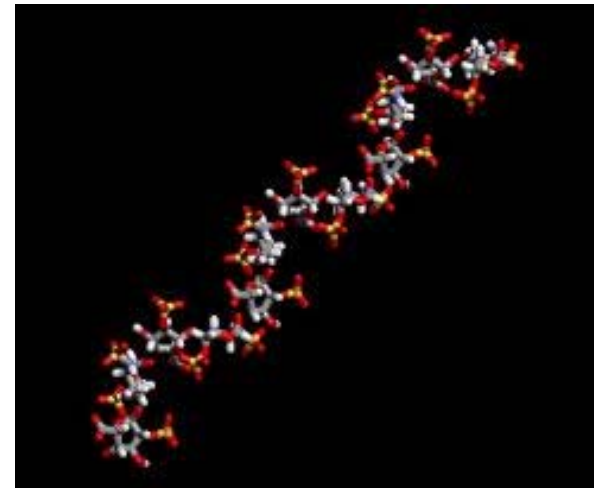
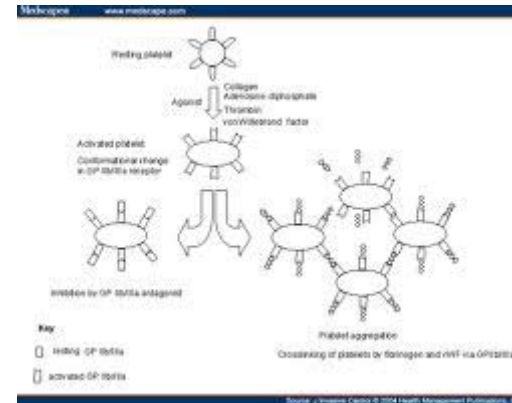
Αντιθρομβωτικά φάρμακα



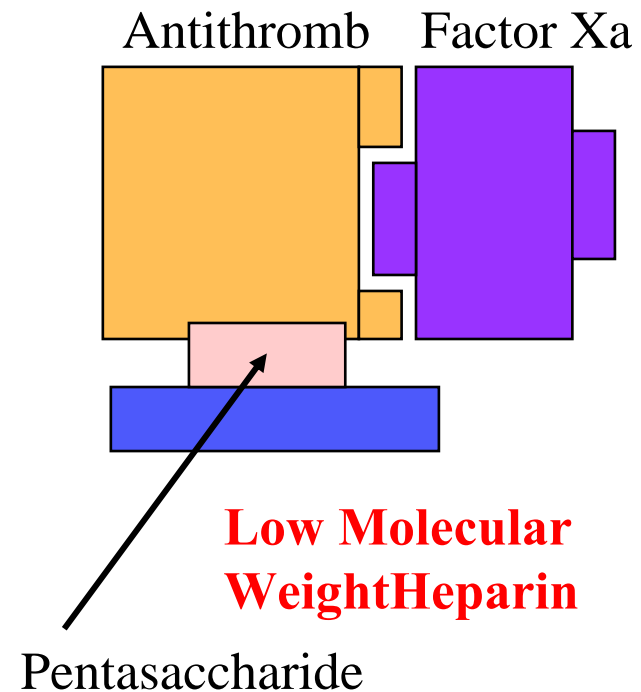
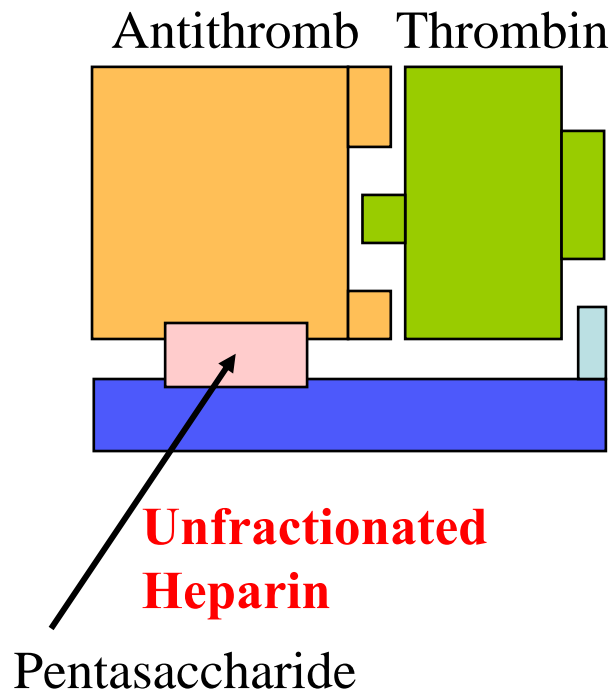
Μηχανισμοί δράσης UFH και LMWH

Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)

- UFH (mw 3k - 30k) είναι ετερογενές μείγμα πολυσακχαριδικών αλύσεων (glycosaminoglycans)
- LMWH (mw 5k) προέρχονται από την αλκαλική αποδόμηση του βενζυλικού εστέρα της ηπαρίνης
- Οι LMWH είναι πλούσιες σε βραχείες αλύσεις με \uparrow λόγο anti-Xa:IIa



Μηχανισμοί δράσης UFH - LMWH



Μηχανισμοί δράσης UH - LMWH

- Οι UH και LMWH έχουν αντιπηκτική δράση καταλύοντας την antithrombin (AT or AT III)
- κατόπιν η απενεργοποίηση της AT επιταχύνεται από τα ένζυμα thrombin (factor IIa) and factor Xa.
- Προκαλούν παράταση του aPTT

Σύγκριση σκευασμάτων LMWH

Σκεύασμα	Δραστική ουσία	Λόγος antiXa: IIa	Μοριακό Βάρος (D)
Heparin		1:1	11,400
Dalteparin	Fragmin	2,2:1	5819
Enoxaparin	Clexane	>4:1	4371
Nadroparin	Fraxiparine	2,5-4:1	4855
Tinzaparin	Innohep		4500
Bemiparin	Ivor	8:1	3600

Low Molecular Weight Heparin Πλεονεκτήματα

- **Πιο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση που δε χρειάζεται παρακολούθηση του aPTT**
 - UH είναι μείγμα μικρών και μεγάλων κλασμάτων
 - UH έχει ιδιόρρυθμο μεταβολισμό
 - Ταχεία απομάκρυνση βιολογικά αδρανών τμημάτων
 - Βραδύτερη απομάκρυνση μικρότερων βιολογικά ενεργών τμημάτων
 - LMWH έχουν ίδιο μέγεθος
 - LMWH έχουν βραδύ μεταβολισμό
- ∇ ↑ χρόνος ημίσειας ζωής



Low Molecular Weight Heparin Πλεονεκτήματα

- Ίδια συχνότητα για αιμορραγίες
- ∇ ↓ συχνότητα για θρομβοπενία
- ∇ ↓ συχνότητα για HIT (Heparine Induced Thrombocytopenia)
- ∇ ↓ Οστική απώλεια
- Ασφαλής για τις εγκύους
- Πιο πρακτική για μακροχρόνια χορήγηση, ακόμη και σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς
- Το κόστος εξισορροπείται από τις ωφέλειες



Fondaparinux (Arixtra)

- Arixtra
- Pentasacharide
- Έγκριση για πρόληψη και θεραπεία DVT και PE
- Σχεδόν μηδαμινός κίνδυνος για HIT



LMWH Monitoring Πότε?

- Trough – πριν την επόμενη δόση
- Ασθενείς που χρειάζονται παρακολούθηση
 - έγκυες
 - παιδιά
 - Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια
 - Παρατεταμένη θεραπεία
 - Ασθενείς σε κίνδυνο για αιμορραγία

Low Molecular Weight Heparin

Πως γίνεται η παρακολούθηση?

- UH έχει δράση έναντι της antithrombin (factor IIa) με αποτέλεσμα τη γραμμική αύξηση του PTT
 - Παρακολούθηση UFH με PTT
- LMWH έχει κυρίως αντι -Xa δράση, αλλά το PTT δεν είναι αρκετά ευαίσθητο για να ανιχνεύσει μεταβολές
- Παρακολούθηση LMWH με anti-Xa

Προβλήματα με την παρακολούθηση του PTT

- Ποικίλλει η ανταπόκριση κάθε ασθενούς
 - Συγκέντρωση Antithrombin
 - Συγκέντρωση Factor VIII
 - Λειτουργία ήπατος και νεφρών
 - Ηλικία του ασθενούς
- Ψευδής παράταση με το Lupus anticoagulant
- Μεγάλη ποικιλία (ευαισθησία στην ηπαρίνη) στα αντιδραστήρια για τη μέτρηση του PTT

Πρωτόκολλο προσαρμογής της δόσης της UFH με βάση το PTT

PTT

Μεταβολή δόσης

<35 s (,1.2 times control) 80 U/kg bolus;
35–45 s (1.2–1.5 times control) 40 U/kg bolus;

↑ δόσης κατά 4 U/kg/h
↑ δόσης κατά 2 U/kg/h

46–70 s (1.5–2.3 times control)

καμμία αλλαγή

71–90 s (2.3–3.0 times control)
90 s (.3.0 times control)

↓ δόσης κατά 2 U/kg/h
διακοπή έγχυσης για 1 h,
μετά ↓ δόσης κατά 3 U/kg/h

Υποδόρια σκευάσματα ΧΜΒΗ και Fondaparinux για τη Θεραπεία της ΠΕ

	Dose Interval
Enoxaparin	1.0 mg/kg Every 12 h or 1.5 mg/kg Once daily*
Tinzaparin	175 U/kg Once daily
Fondaparinux	5 mg (body weight ,50 kg) Once daily 7.5 mg (body weight 50–100 kg) 10 mg (body weight .100 kg)

Heparin Induced Thrombocytopenia-HIT

- ανοσολογική δράση
 - Heparin δρα ως συμπαράγοντας με PF4
 - Προκαλείται ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων
- Συχνότητα
 - Βόειος τύπος - 15%
 - Χοίρειος τύπος - 5%
- Type I – HIT
- Type II – HITT (with thrombosis)
 - Αρτηριακή θρόμβωση - 0.4%

Heparin Induced Thrombocytopenia- HIT

- Αρχίζει 3 - 15 days μετά την έναρξη της ηπαρίνης
- Επί προηγούμενης έκθεσης η θρομβοπενία μπορεί να συμβεί μέσα σε λίγες ώρες
- Τα αιμοπετάλια επανέρχονται σε 4 ημέρες από τη διακοπή της ηπαρίνης

Διάγνωση HIT

- Μέθοδος συσσώρευσης αιμοπεταλίων και απελευθέρωσης σεροτονίνης
- Ευαισθησία μεθόδου 65 - 80%
- Use normal donor “responder” platelets
- Ηπαρίνη + πλάσμα ασθενούς
- Εάν υπάρχουν αντισώματα θα προκαλέσουν συσσώρευση αιμοπεταλίων και απελευθέρωση σεροτονίνης

Heparin Induced Thrombocytopenia-HIT

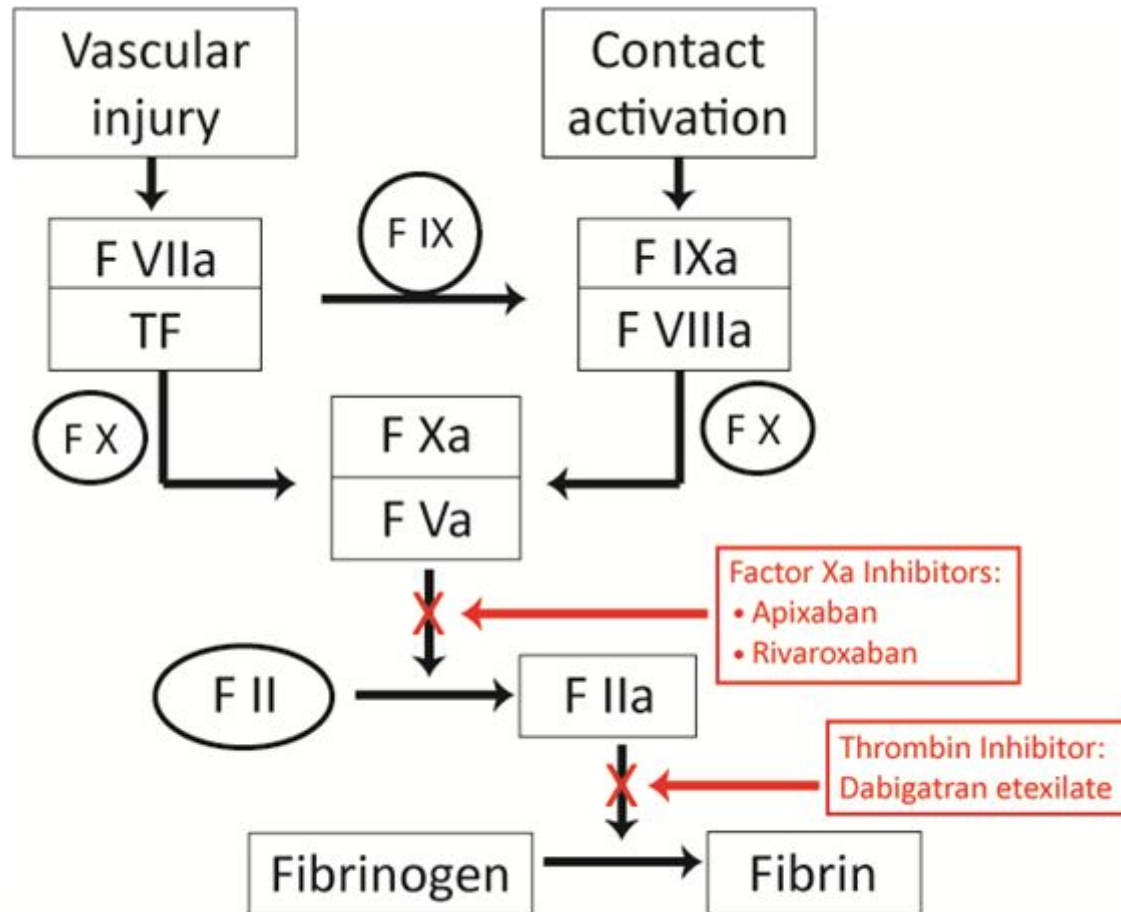
- Θεραπεία
 - Άμεση διακοπή της ή UFH LMWH
 - Έναρξη άλλων αντιπηκτικών (Hirudin)

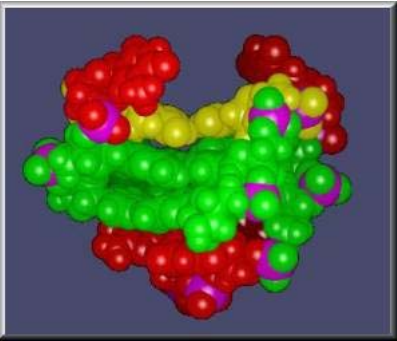
Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia
American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice
Guidelines (8th Edition)
Chest June 2008 133:381S-453S

Νεώτερα αντιπηκτικά

- Αναστολείς θρομβίνης
 - άμεσοι
 - έμμεσοι

New anticoagulants and their site of action





Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης

Lepirudin



- Πλεονεκτήματα
 - Εύκολη ανασταλτική δράση της θρομβίνης
 - Προβλέψιμη ανταπόκριση ασθενούς
 - Δεν αδρανοποιείται από τον παράοντα PF4
- Μειονεκτήματα
 - Σ περίπτωση αιμορραγίας δεν υπάρχει αντίδοτο
 - Υψηλό κόστος



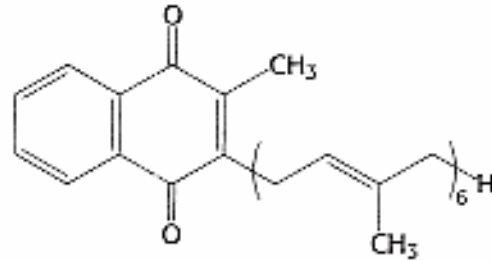
Άμεσοι και έμμεσοι αναστολείς θρομβίνης

dabigatran (pradaxa) → αναστολέας
θρομβίνης

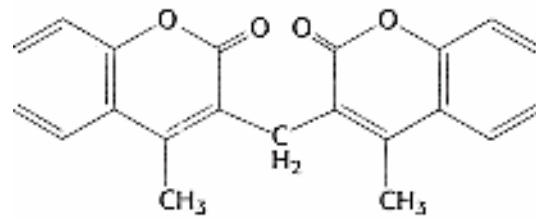
rivaroxaban (xarelto) → αναστολέας Χα

- Έλαβαν άδεια στην Ευρώπη και Καναδά για προφύλαξη έναντι DVT μετά από αρthroπλαστική γόνατος και ισχίου

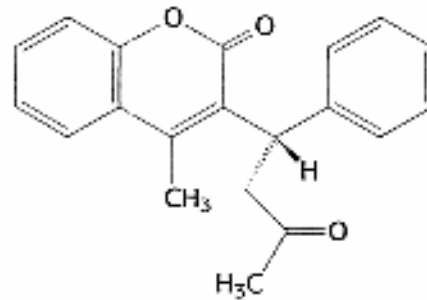
Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ



Vitamin K

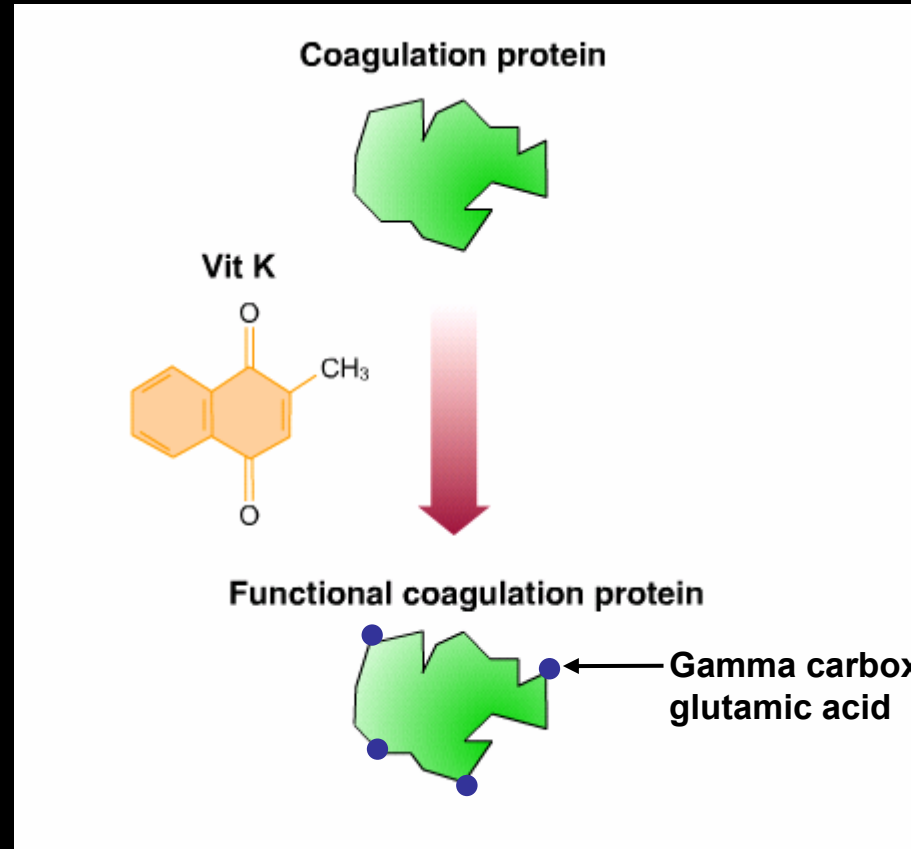


Dicoumarol

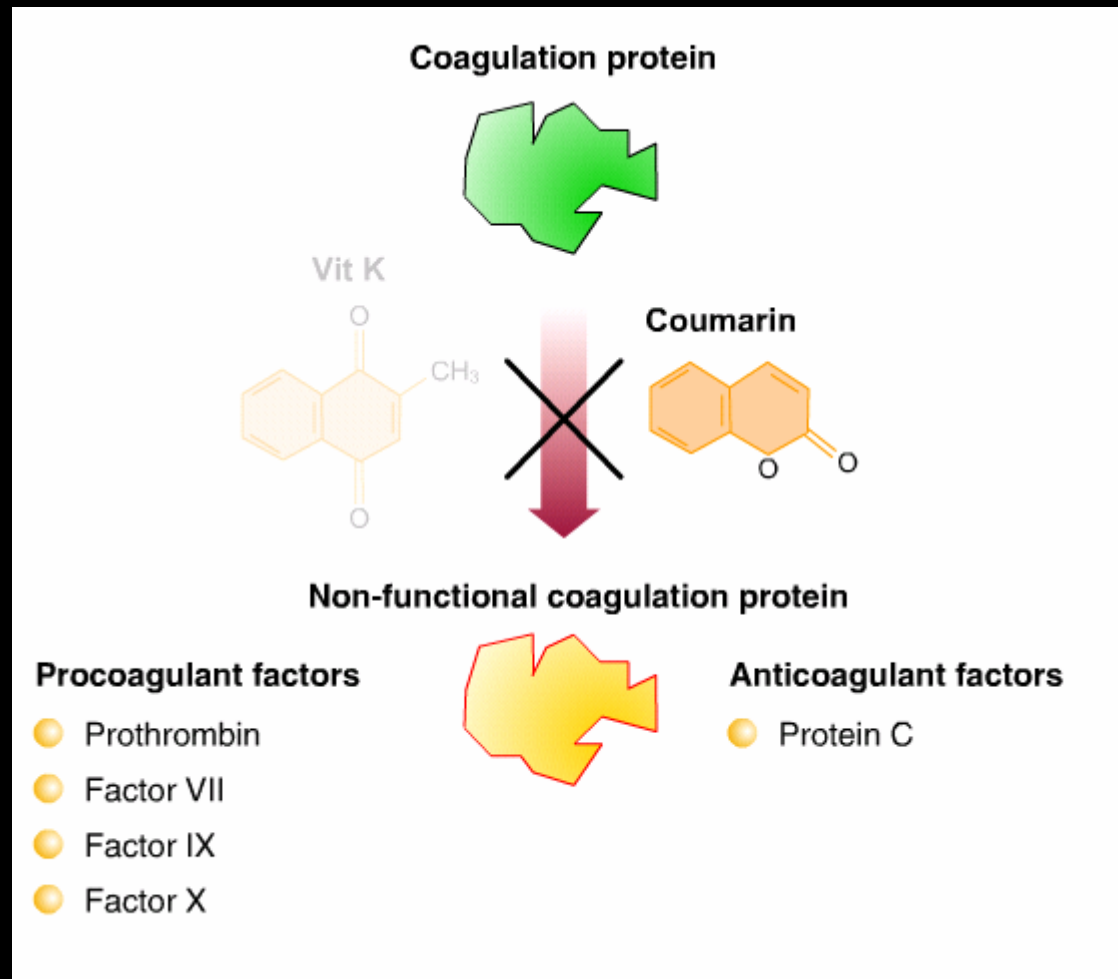


Warfarin

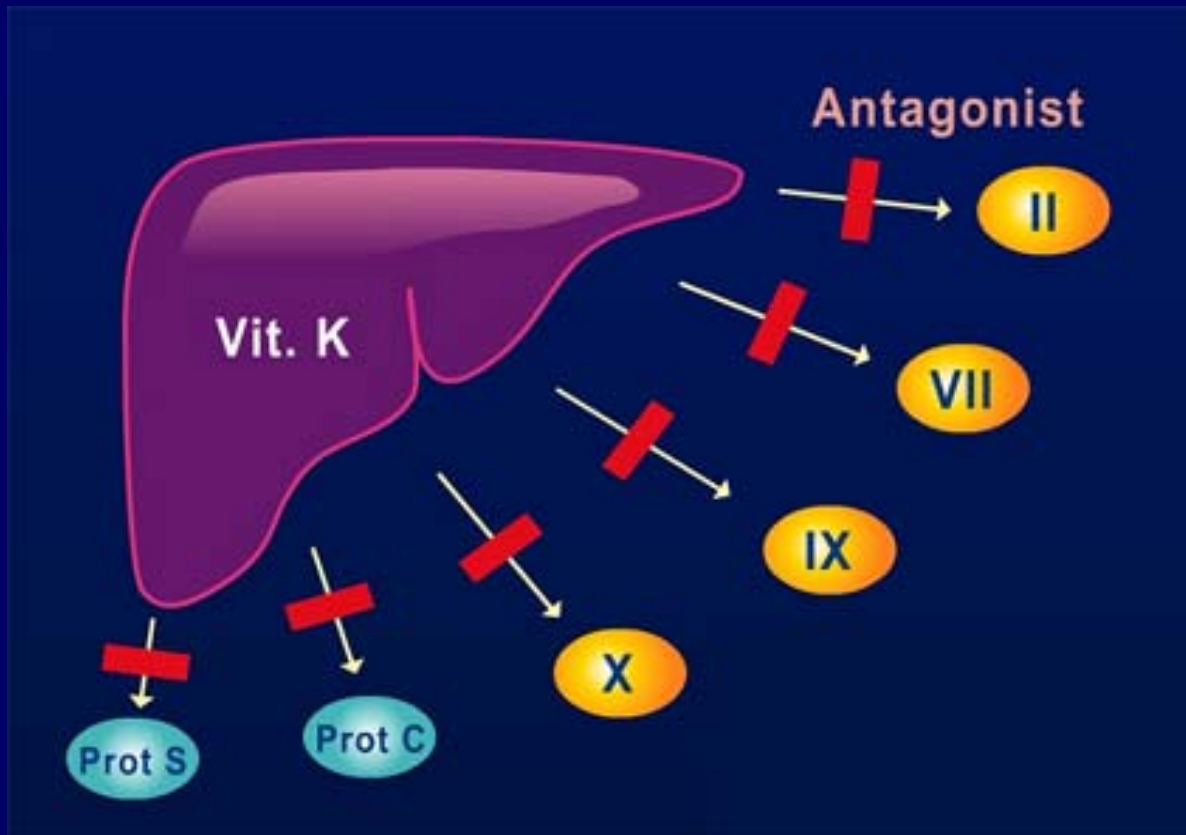
Ανταγωνιστές Vitamin K– μηχανισμός δράσης



Ανταγωνιστές Vitamin K– μηχανισμός δράσης



Παράγοντες πήξης που στηρίζονται στη Vitamin K



- Ποικίλων χρόνος ημίσειας ζωής (6-72 ώρες)
- Η αντιπηκτική τους δράση αρχίζει μετά από λίγες ημέρες

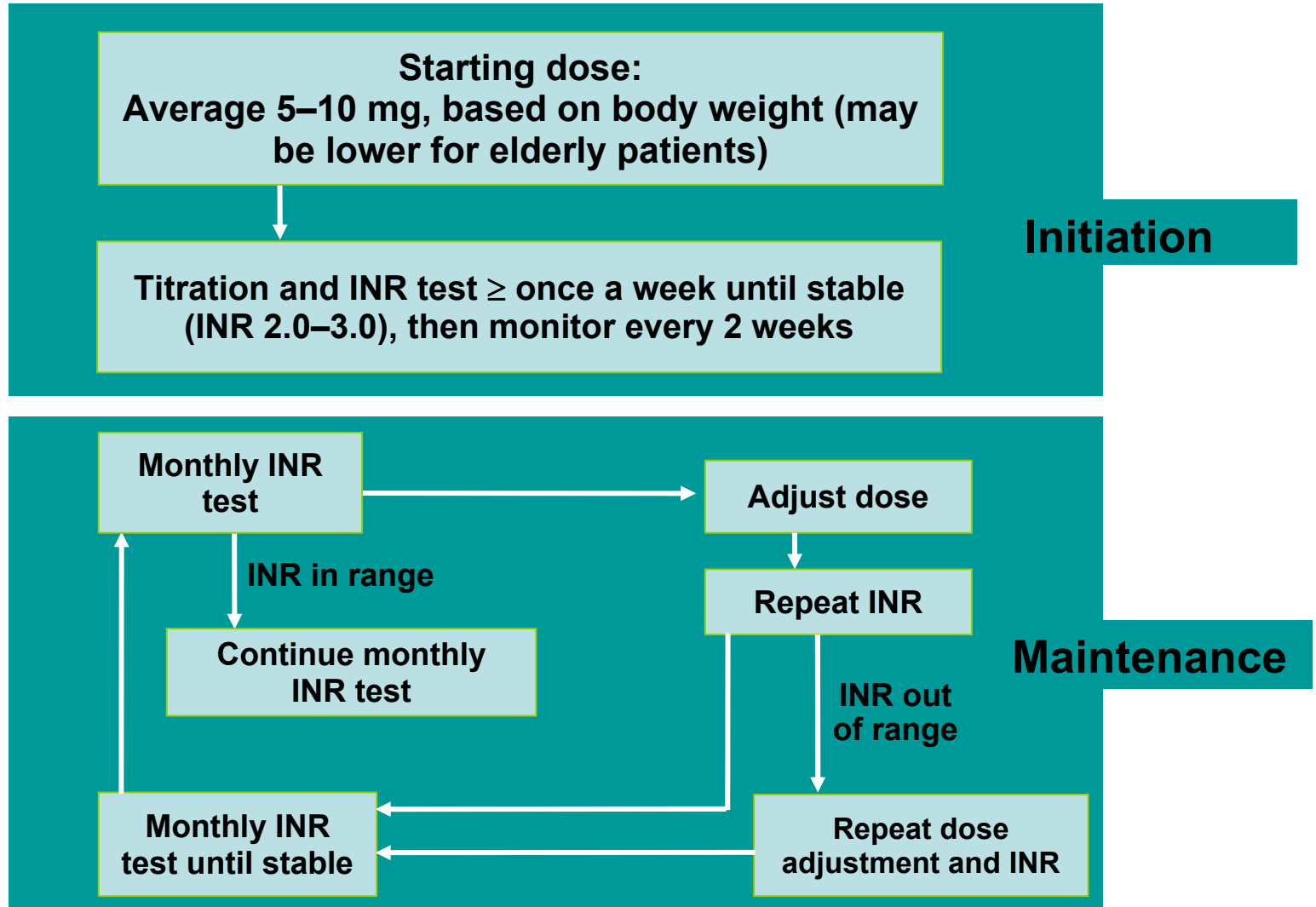
Ανταγωνιστές Vitamin K– Φαρμακοκινητική

- Βραδεία έναρξη δράσης → Βραδεία απομάκρυνση των παραγόντων πήξης
- Βραδεία λήξη της δράσης → βραδεία σύνθεση νέων παραγόντων
- Πρώιμη προ-θρομβωτική δράση λόγω της ταχύτερης αποβολής της πρωτεϊνης C .
- Η αρχική θεραπεία με ανταγ. Vit K πρέπει να συνοδεύεται πάντα από Ηπαρίνη
- Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή μπορούν να χορηγηθούν FFP και παράγοντες πήξης. Η χορήγηση Vitamin K αργεί να δράσει

Ανταγωνιστές Βιτ. Κ – Μειονεκτήματα

- Ποικίλη και μη προβλέψιμη δράση, απαιτείται συχνή παρακολούθηση ΡΤ και προσαρμογή της δόσης
- Στενό παράθυρο μεταξύ αντιπηκτικού αποτελέσματος και αιμορραγίας, αυξημένος κίνδυνος για επιπλοκές...
- Βραδεία έναρξη δράσης και βραδεία λήξη της δράσης
- Ποικίλες αλληλεπιδράσεις με αλκοόλ, foods containing vitamin K, με τροφές και φάρμακα που μεταβολίζονται από το cytochrome P450 enzymes και με τροφές και φάρμακα που απηρεάζουν την απορρόφηση από το ΓΕΣ
- Η περίσκεψη για την ασφάλεια οδηγεί συχνά σε υποθεραπεία

Complex dosing regiment and frequent coagulation monitoring





W H. Geerts, D Bergqvist, G F. Pineo, J A. Heit, C M. Samama, M R. Lassen,
W. Colwell

**Prevention of Venous Thromboembolism: American
College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical
Practice Guidelines**

Chest June 2008 133:381S-453S

Classes of recommendations

Grade 1 strong recommendation

Grade 2 weak recommendation

Table : Levels of evidence

Level of evidence
A Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses

Level of evidence
B Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies

Level of evidence
C Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries



Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest June 2008 133:381S-453S

Medical Conditions

- For acutely ill medical patients admitted to hospital with congestive heart failure or **severe respiratory disease**, or who are confined to bed and have one or more additional risk factors, including **active cancer**, **previous VTE**, **sepsis**, **acute neurologic disease**, or inflammatory bowel disease, we recommend thromboprophylaxis with LMWH (**Grade 1A**), LDUH (**Grade 1A**), or fondaparinux (**Grade 1A**).
- For medical patients with risk factors for VTE, and for whom there is a **contraindication** to anticoagulant thromboprophylaxis, we recommend the optimal use of **mechanical thromboprophylaxis** with GCS or IPC (**Grade 1A**).



Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest June 2008 133:381S-453S

Renal Impairment and Anticoagulant Dosing

- We recommend that renal function be considered when making decisions about the use and/or the dose of LMWH, fondaparinux, and other antithrombotic drugs that are cleared by the kidneys, particularly in **elderly patients**, patients with **diabetes mellitus**, and those **at high risk for bleeding (Grade 1A)**.
- Depending on the circumstances, we recommend one of the following options in this situation: avoiding the use of an anticoagulant that bioaccumulates in the presence of renal impairment, using **a lower dose of the agent**, or **monitoring the drug level or its anticoagulant effect (Grade 1B)**.



Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest June 2008 133:381S-453S

Cancer Patients

- who are bedridden with an acute medical illness, we recommend routine thromboprophylaxis as for other high-risk medical patients **(Grade 1A)**.
- Refer to the recommendations in Section 6.0.
- with **indwelling central venous catheters**, we recommend that clinicians not use either prophylactic doses of LMWH **(Grade 1B)** or minidose warfarin **(Grade 1B)** to try to prevent catheter-related thrombosis.
- receiving **chemotherapy or hormonal therapy**, we recommend against the routine use of thromboprophylaxis for the primary prevention of VTE **(Grade 1C)**.
- we recommend against the routine use of primary thromboprophylaxis to try to improve survival **(Grade 1B)**.
-



Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest June 2008 133:381S-453S

Critical Care

- For patients admitted to a critical care unit, we recommend routine assessment for VTE risk and routine thromboprophylaxis in most **(Grade 1A)**.
- For critical care patients who are at moderate risk for VTE (eg, **medically ill** or postoperative general surgery patients), we recommend using LMWH or LDUH thromboprophylaxis **(Grade 1A)**.
- For critical care patients who are **at high risk for bleeding**, we recommend the optimal use of **mechanical thromboprophylaxis** with GCS and/or IPC at least until the bleeding risk decreases **(Grade 1A)**.
- When the high bleeding risk decreases, we recommend that pharmacologic thromboprophylaxis be substituted for or added to the mechanical thromboprophylaxis **(Grade 1C)**.



C Kearon, S R. Kahn, G Agnelli, S Goldhaber, G E. Raskob, A J. Comerota

Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest June 2008 133:454S-545S



Initial Treatment of PE

- For patients with **objectively confirmed PE**, we recommend short-term treatment with SC LMWH (**Grade 1A**), IV UFH (**Grade 1A**), monitored SC UFH (**Grade 1A**), fixed-dose SC UFH (**Grade 1A**), or SC fondaparinux (**Grade 1A**) rather than no such acute treatment. Patients with acute PE should also be routinely assessed for treatment with thrombolytic therapy
- For patients in whom there is a high clinical suspicion of PE, we recommend treatment with anticoagulants **while awaiting the outcome of diagnostic tests (Grade 1C)**.
- In patients with acute PE, we recommend initial treatment with LMWH, UFH or fondaparinux **for at least 5 days and until the INR is ≥ 2.0 for at least 24 h (Grade 1C)**.



Initial Treatment of PE

- In patients with acute PE, we recommend **initiation of VKA** together with LMWH, UFH, or fondaparinux **on the first treatment day** rather than delayed initiation of VKA **(Grade 1A)**.
- In patients with acute PE, **if IV UFH is chosen**, we recommend that after an initial IV bolus (80 U/kg or **5,000 U**), it be administered by **continuous infusion** (initially at dose of 18 U/kg/h or **1,300 U/h**) with dose adjustment to achieve and maintain an APTT prolongation that corresponds to plasma heparin levels of 0.3 to 0.7 IU/mL **anti-Xa activity** by the amidolytic assay rather than administration as IV boluses throughout treatment, or administration without coagulation monitoring **(Grade 1C)**.



Initial Treatment of PE

- In patients **with acute nonmassive PE**, we recommend initial treatment with LMWH over IV UFH (**Grade 1A**).
- In patients **with massive PE**, in other situations where there is concern about SC absorption, or in patients for whom thrombolytic therapy is being considered or planned, **we suggest IV UFH** over SC LMWH, SC fondaparinux, or SC UFH (**Grade 2C**).
- In patients with acute PE treated with LMWH, we recommend **against routine monitoring with anti-factor Xa level measurements** (**Grade 1A**).
- In patients with **acute PE and severe renal failure**, we suggest **UFH over LMWH** (**Grade 2C**).



Long-term Treatment of Acute PE

- For patients with PE secondary to a **transient (reversible) risk factor**, we recommend treatment with a VKA for **3 months** over treatment for shorter periods (**Grade 1A**).
- For patients with **unprovoked PE**, we recommend treatment with a VKA for **at least 3 months (Grade 1A)**. We recommend that after 3 months of anticoagulant therapy, all patients with unprovoked PE **should be evaluated for the risk-benefit ratio of long-term therapy (Grade 1C)**. For patients with a first unprovoked episode of VTE that is a PE, and in whom risk factors for bleeding are absent and for whom good anticoagulant monitoring is achievable, we recommend long-term treatment (**Grade 1A**).
- *For patients with a **second episode of unprovoked VTE**, we recommend long-term treatment (Grade 1A)*



Long-term Treatment of Acute PE

- For patients **with PE and cancer**, we recommend LMWH **for the first 3 to 6 months** of long-term anticoagulant therapy (**Grade 1A**). For these patients, we recommend subsequent anticoagulant therapy with VKA or LMWH **indefinitely or until the cancer is resolved (Grade 1C)**.
- In patients who receive long-term anticoagulant treatment, **the risk-benefit ratio** of continuing such treatment **should be reassessed** in the individual patient at periodic intervals (**Grade 1C**).

Long-term Treatment of Acute PE

- In patients with PE, we recommend that the dose of VKA be adjusted to maintain a target INR of 2.5 (INR range, 2.0 to 3.0) for all treatment durations (Grade 1A).
- For patients with unprovoked PE who have a strong preference for less frequent INR testing to monitor their therapy, after the first 3 months of conventional-intensity anticoagulation (INR range, 2.0 to 3.0), we recommend low-intensity therapy (INR range, 1.5 to 1.9) with less frequent INR monitoring over stopping treatment (Grade 1A).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ