



# Primární hemostáza a role krevních destiček v klinice

**Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc**

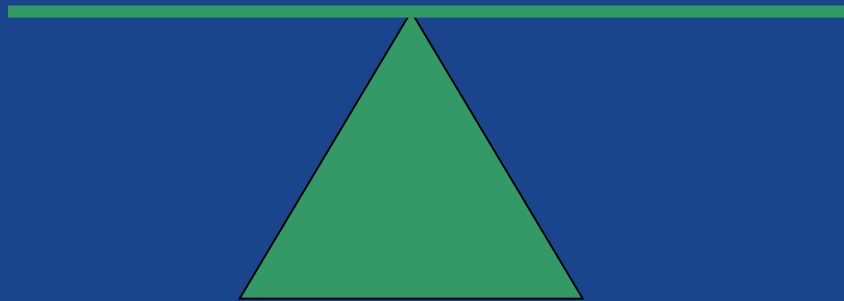
**1.Interní klinika 1.LF UK Praha**

# Fyziologická hemostáza má být v rovnováze

Patologie se projeví buď krvácením, nebo trombogenezou

Krvácení

Trombogeneze

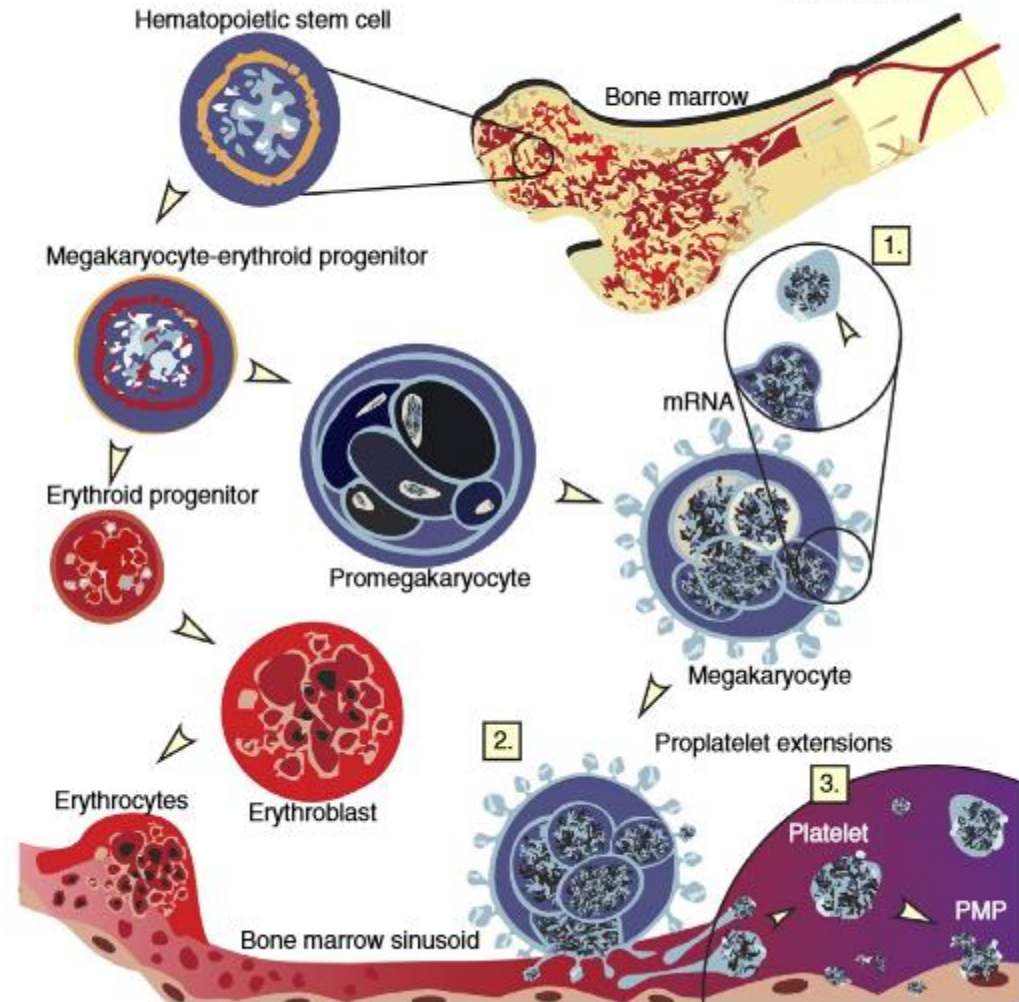


# Fyziologická hemostáza

**Cévní stěna**

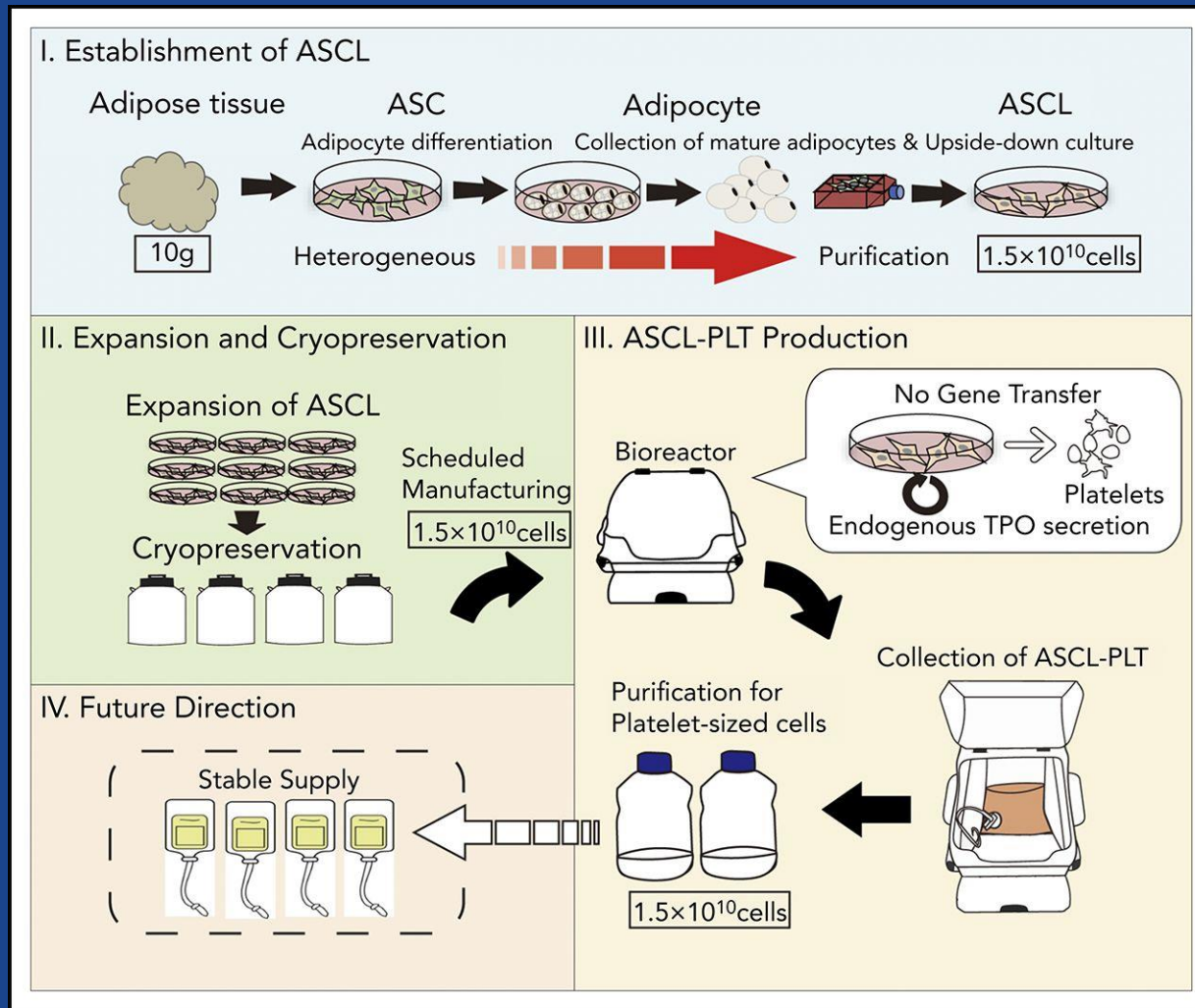
**Krevní destičky**

**Hemokoagulace**



**FIGURE 1** Megakaryopoiesis and the role of mRNA at various stages of thrombopoiesis. Simplified cartoon depicting megakaryopoiesis and thrombopoiesis with 1. mRNA being sorted into proplatelets 2. mRNA transferred to platelets released into circulation and 3. platelet microparticle (PMP) interaction with endothelial cells and release into circulation

©2019 by American Society of Hematology – trombocyty se dají ze vypěstovat i kmenových buněk získaných z tukové tkáně-



Keiichi Tozawa et al. Blood 2019;133:633-643

## **Funkce trombocytů**

**Adheze (s vWF, kolagenem)**

**Agregace (GPIIb/IIIa + FBG)**

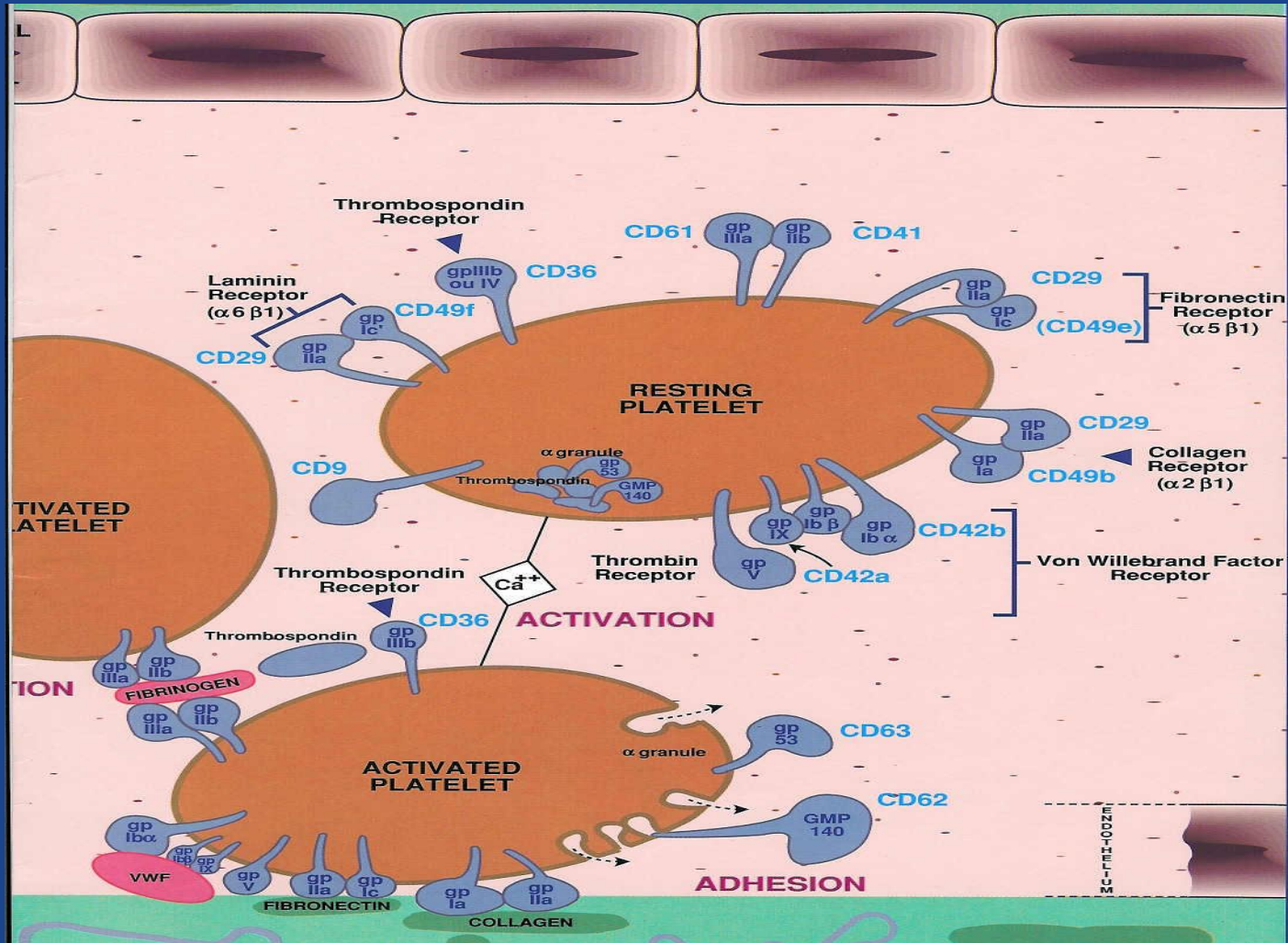
**Sekrece a uvolnění- ADP, TXA<sub>2</sub>,  
PAF aj.**

**Amplifikace a propagace tvorby  
trombinu**

**Nově – imunotrombogeneze –  
prim.imunita**

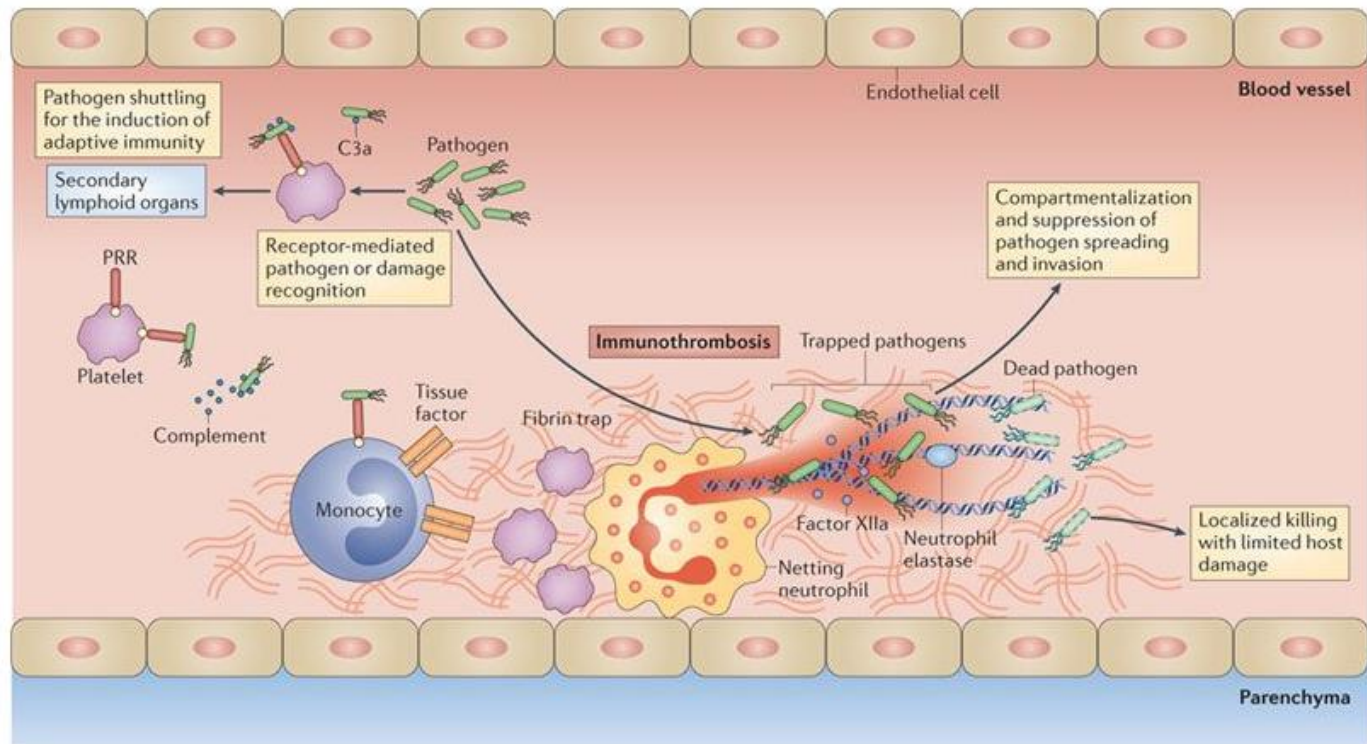


# Destičky a jejich receptory



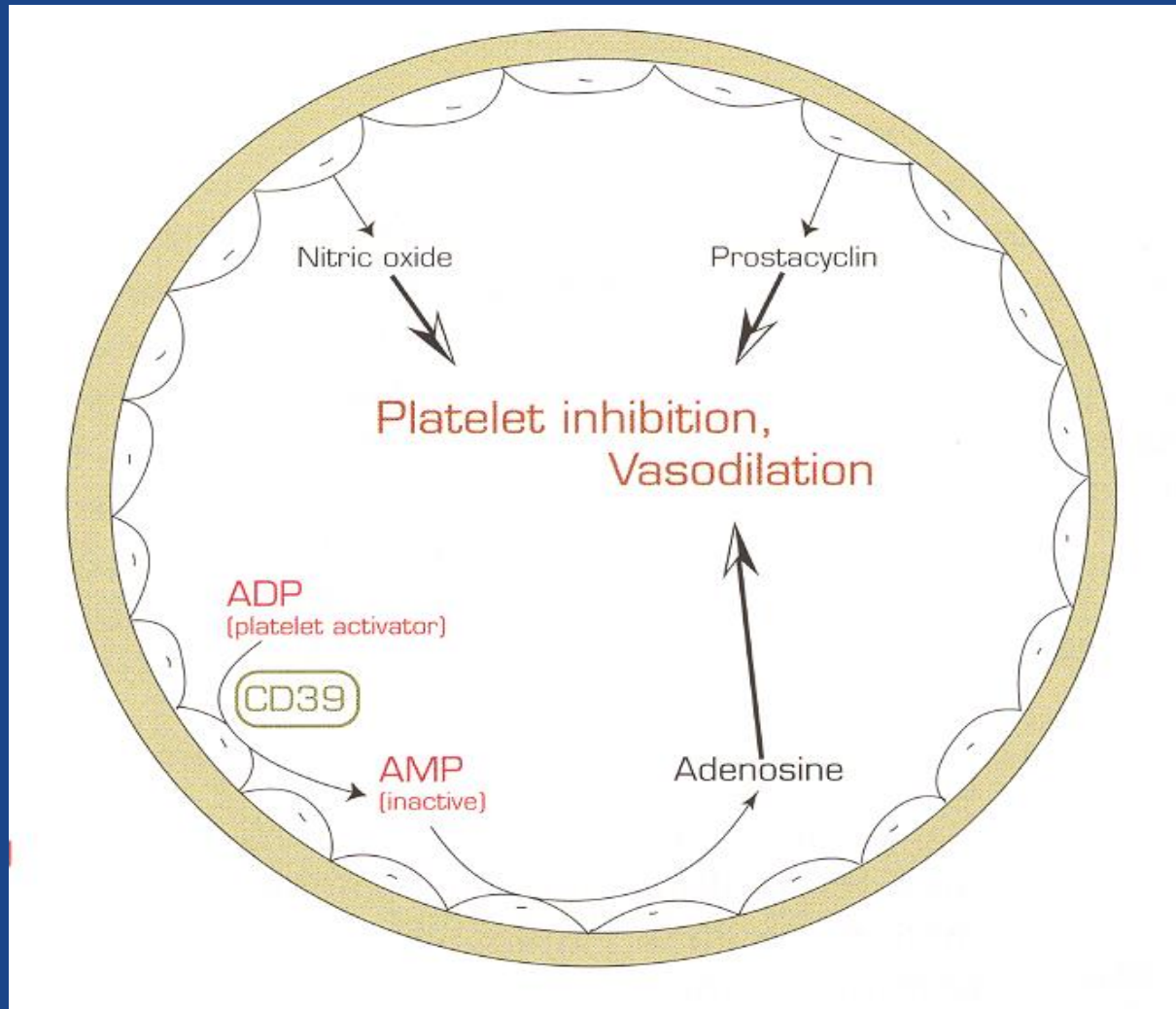
# Imunotrombogeneze – aktivované destičky a neutrofilová extracelulární past ( NET )

From: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity

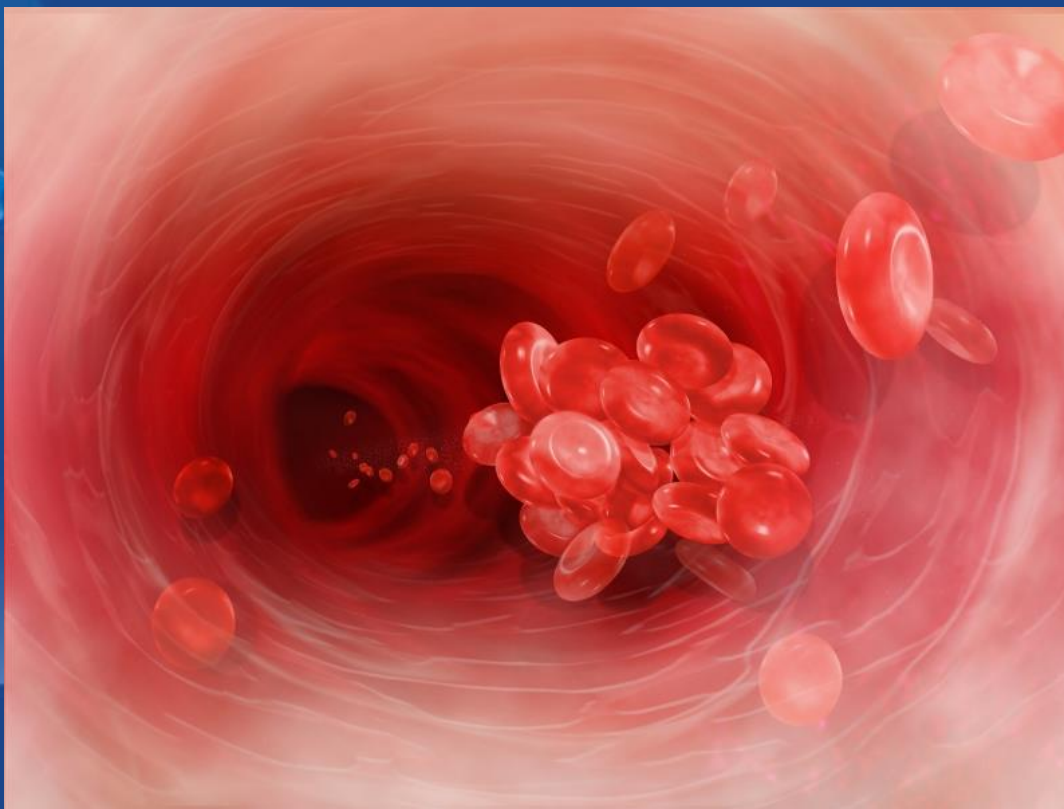




# Přirozené inhibitory spontánní agregace destiček



## Krvácivé stavy při poruše primární hemostázy



# Krvácivé stavy z destičkových příčin

Nedostatek nebo porucha funkce destiček

KO: kožní a slizniční krvácení- epistaxe, metrorrhagie, (hematurie)

Dělení:

- Trombocytopenie
- Trombocytopatie
- Kombinace



**PURPURA FULMINANS**

# Trombocytopenie

**Pokles počtu destiček pod hodnotu dolní meze normálního rozmezí**

**Normální počet destiček  $150-300 \times 10^9/l$**

**Při počtu nad  $50 \times 10^9/l$  obvykle bez krvácivých projevů**

**Dg: KO, + Dukův test**

**T: zástava krvácení (hemostiptika, trombokoncentráty),  
ovlivnění primární příčiny, u imunitně podmíněných  
imunopresivní th.,**

**Dělení:**

- **Z nedostatečné tvorby**
- **Z nadměrného zániku, spotřeby, ztráty**



# Trombocytopenie se sníženou tvorbou trombocytů

## Amegakaryocytová trombocytopenie-

- Postižení celé myeloidní řady (aplastická anémie, myelodysplastický syndrom, myelofibróza) x izolované
- Virové infekce, záření, toxické, léky,
- infiltrace dřeně nádorovými bb., nebo leukemií,
- vzácně vrozené
- **Dg.: vyš. kostní dřeně**

# Trombocytopenie se zvýšeným zánikem a obratem trombocytů –imunitně podmíněná

## ■ ITP- idiopatická trombocytopenická purpura

- Autoimunní onemocnění, autoprotilátky proti trombo.,
- Akutní (obvykle po virové infekci), chronická forma (při SLE)
- Dg. KO, průkaz autoprotilátek, počet megakaryocytů v dřeni normální nebo kompenzatorně zvýšen
- T: imunosuprese –prednison 60 mg , rituximab, imunoglobuliny IgG, agonisté receptoru pro trombopoietin –romiplostin(Nplate®) nebo eltrombopag (Promacta®), splenektomie.

# ITP - výsev petechií



*The photograph shows purpura (bruises) and petechiae (red and purple dots) on the skin.*

# Trombocytopenie se zvýšeným zánikem a obratem trombocytů

- **HIT- heparinem indukovaná trombocytopenie**
  - Zejména po UFH, méně po LMWH
  - 5 -15. den heparinizace
  - Vazba heparinu na destičkový faktor 4, na komplex heparin-destička se váží protilátky a aktivují trombocyty
  - Trombotické i krvácivé projevy

# Kdy mít podezření na HIT?

U pacientů, kteří dostávají heparin nebo dostávali heparin v posledních 2 týdnech, je doporučeno pátrat po diagnóze HIT, pokud počet destiček klesne o  $\geq 50\%$ ,

nebo se objeví trombóza mezi 5.–14. dnem (včetně) po zahájení podávání heparinu,

a to i pokud trombóza nebo trombocytopenie vznikne v době, kdy již pacient heparin nedostává

4T<sub>s</sub> score : [www.mdcalc.com/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia](http://www.mdcalc.com/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia),

*Místo heparinu (LMWH) použít Argatroban, nebo fondaparinux*



# Diagnostika HIT

**PF4/heparin EIA**

**(Elisa immuno assay)**

•

**metody sloupcové aglutinace**

**ID-HPF4 (Diamed)**

•

**PIFA Heparin/platelet Faktor 4**

**Rapid assay – test typu Bed-side**

**Průtoková cytometrie**

# Trombocytopenie se zvýšeným zánikem a obratem trombocytů

## Neimunně podmíněné

- Konzumpční
  - DIC
  - Trombotická trombocytopenická purpura (syndrom Moschcowitzové), není aktivována koagulační kaskáda, tvorba destičkových mikrotrombů s konzumpcí trombocytů,
  - Hemolyticko-uremický syndrom – v dětství, hemolytická anémie, trombocytopenie, akutní ledvinné selhání
- Hemorhagická
- Zvýšená sekvestrace (redistribuce mimo cirkulující krev)
  - Hypersplenismus (splenomegalie různé etiologie)

# Trombocytopatie

## Kvalitativní porucha trombocytů

### Defektní funkce trombo.

- Poruchy adheze
- Poruchy agregace
- skladovací a sekreční fce

KO: Petechie, purpura

Dg: prodloužená krvácivost (Duke), při normálním počtu trombo., agregometrie

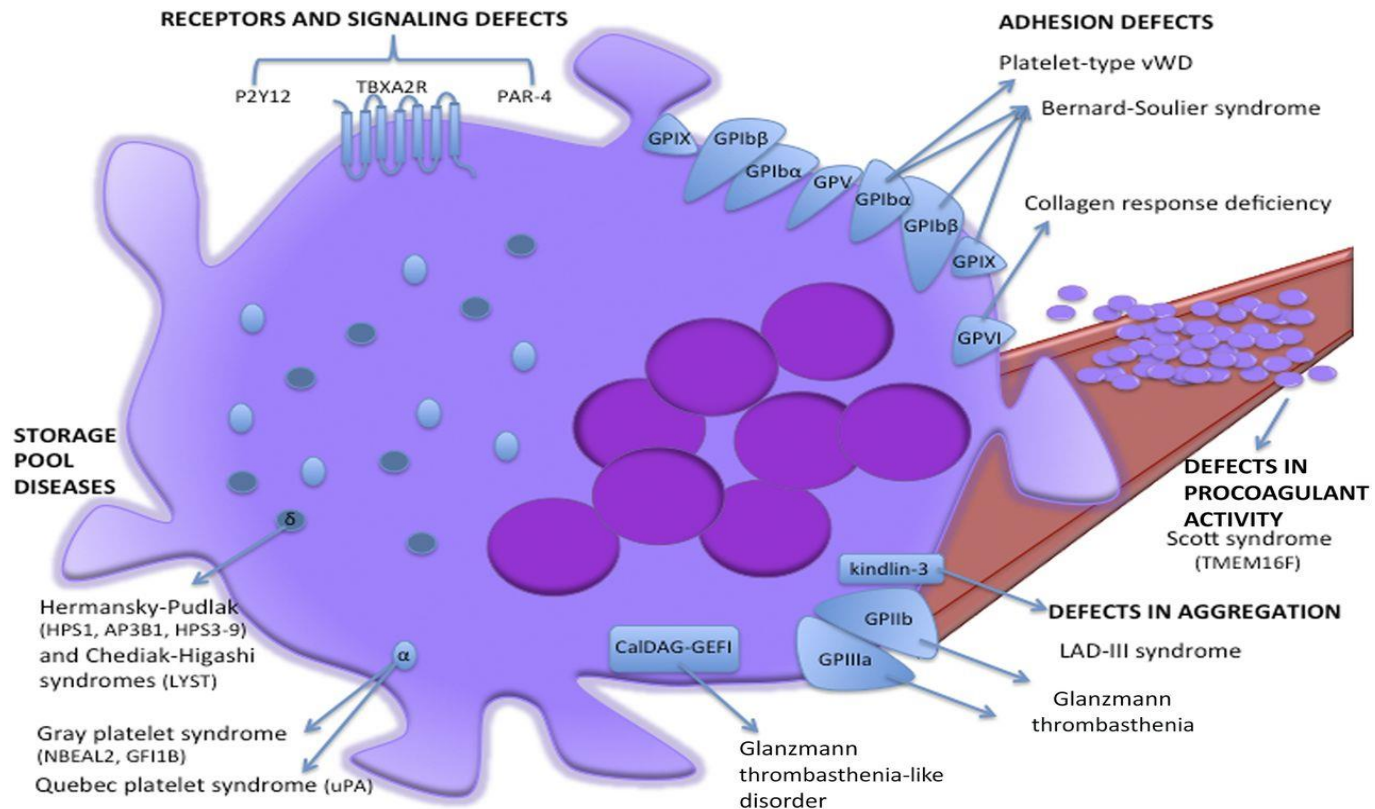
### Dělení

- Dědičné
- Získané

# Krvácivé stavy-rozdělení

## Krvácivé stavy z vrožených destičkových příčin

Schematic cartoon representing the proteins mutated in inherited platelet function disorders.



Elisa Bianchi et al. *Blood* 2016;127:1249-1259

# Vrozená porucha agregace a adheze

## Bernardův-Soulierův syndrom

- Defekt adheze
- Defekt povrchové membrány (gp Ib-IX)
- AR dědičnost
- LAB: snížený počet abnormně velkých trombo., patol. agregace po ristocetinu

## Glanzmannova trombastenie

- AR dědičnost
- Chybí schopnost agregace
- Defekt povrchové membrány (GP IIb-IIIa)
- LAB: defekt agregace, defekt retrakce koagula

## Von Willebrandova choroba

- Porucha adheze trombo. je sekundární v důsledku defektu vWf



# Vrozené poruchy skladovací a sekreční funkce

## Heřmanského-Pudlákův syndrom

- Okulokutánní albinismus, abnormní pigment v RES

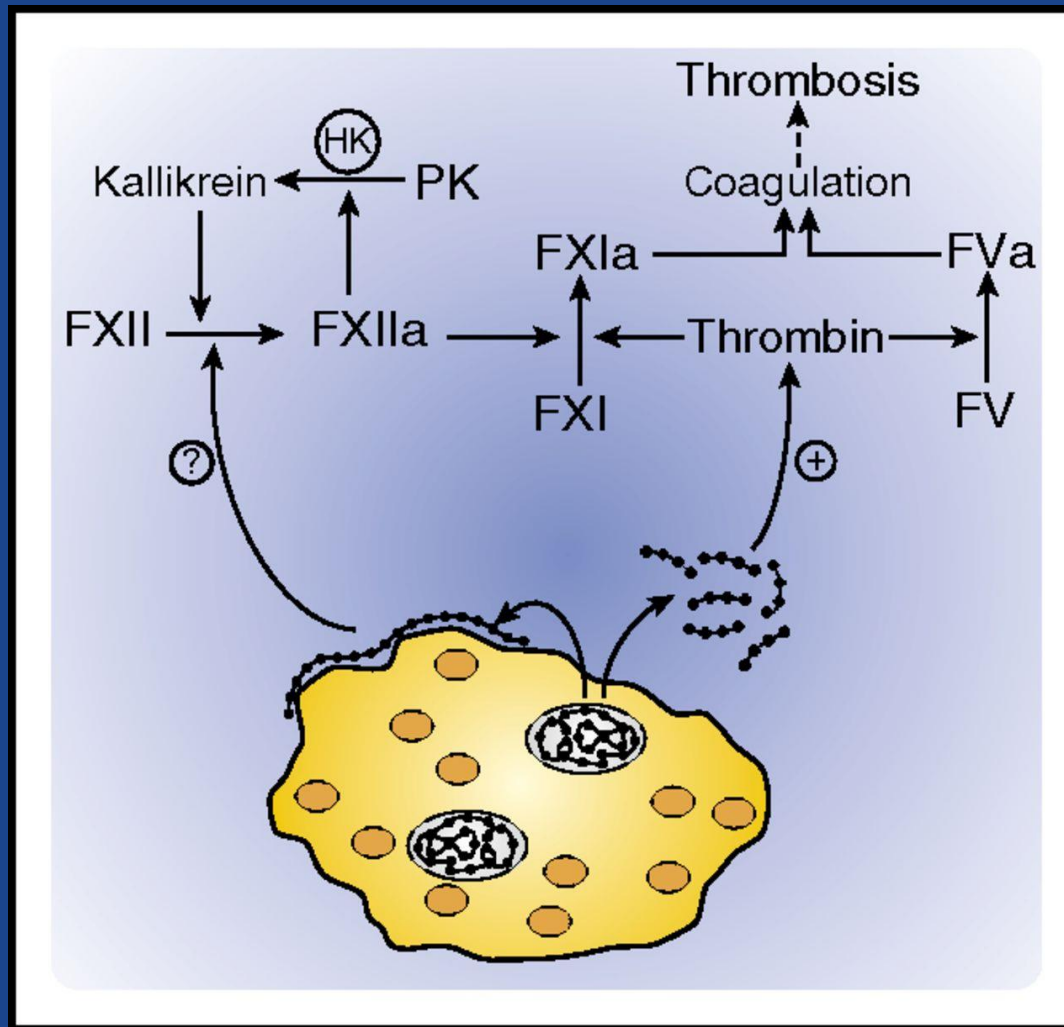
## Trombocytopatie s defektem skladovacích granulo-storage pool disease

- Snížení nebo absence denzních granul obsahující polyfosfáty, ADP

## „Aspirínový“ typ

- Defekt agregace, sekrece
- Defekt v metabolismu kyseliny arachidonové

## Activation of coagulation by platelet polyphosphate.



Jeffrey I. Weitz, and James C. Fredenburgh *Blood*  
2017;129:1574-1575

# Prof. MUDr. František Heřmanský, DrSc.

(\* 22. 2. 1916 Praha † 8. 12. 1980 Praha)

Jeden z nejvýznamnějších českých hematologů, profesor vnitřního lékařství na fakultě všeobecného lékařství v Praze ( dnes 1.LF UK )



1950 – asistent přednosta I. interní kliniky prof. Netouška

1957 – vědecký pracovník Laboratoře pro patofyziologii krvetvorby a jater při I. interní klinice

1962 – docent pro obor vnitřní lékařství ( téma habilitace : Antitrombin )

1969 – jmenován profesorem vnitřního lékařství

1972 – jmenován přednostou I. interní kliniky

V roce 1959 spolu s profesorem Pavlem Pudlákem publikoval slavnou práci, ve které popsali do té doby neznámý dědičný krvácivý stav související s albinismem, tzv. *Heřmanského - Pudlákův syndrom - Blood 1959; 14(2): 162-169.*

Celkový počet citací dle WOS (září 2016): 784

## Získané trombocytopatie

Myeloproliferativní onemocnění,  
myelodysplastický syndrom

Chronická ledvinná onemocnění s  
urémií

Jaterní choroby

Léky navozené – **ASA**, jiné  
protidestičkové léky, nesteroidní  
antiflogistika, dextransy ...

# Terapie trombocytopatií / spotřební trombocytopenie s krvácením / nebo sek.trombocytopenie při selhání normální krvetvorby

Léčba vyvolávající příčiny

Hemostyptika k zástavě krvácení

Převody destiček-

- Koncentráty ze separátorů
  - 1 koncentrát  $1-3 \times 10^{11}$  destiček, zvýší počet trombocytů o  $10-30 \times 10^9/l$
- Cíl-  $20-80 \times 10^9/l$



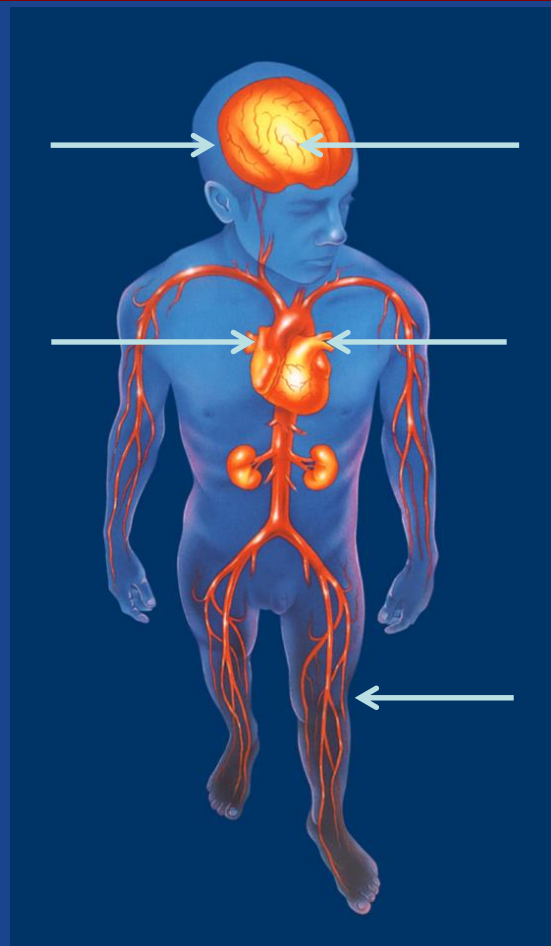
**Patofyziologie  
aterotrombózy a nutnost  
její komplexní léčby**

**Zejména léky  
inhibující funkci  
destiček**

# Hlavní cévní manifestace aterosklerózy

**Ischemická  
mrtvice**

**Infarkt  
myokardu**



**Přechodná ischemická  
příhoda (TIA)**

**Angina pectoris:**

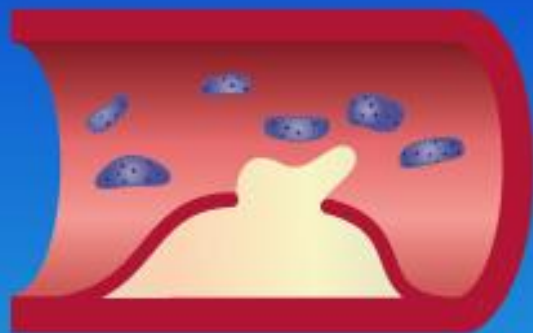
- Stabilní
- Nestabilní

**Ischemická choroba dolních  
končetin:**

- klaudikace
- bolest lýtek
- gangréna
- nekróza

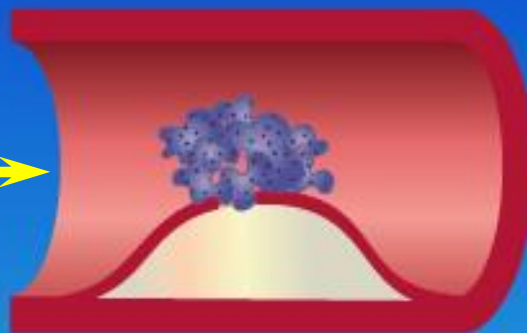


**ruptura plátu**



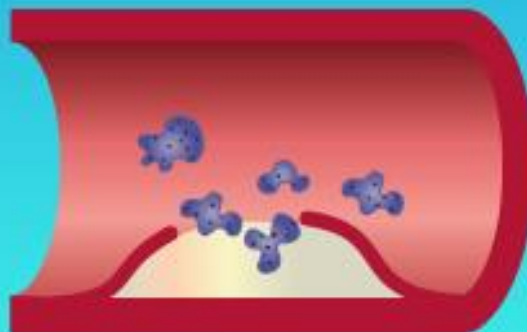
Aterosklerotický plát

**Aktivace destiček**



**inhibice tr (ASA)**

**Potlačení primární hemostázy**



**Generace trombu a tvorba koagula**



**antikoagulancia**

**linhibice sekundární hemostázy**

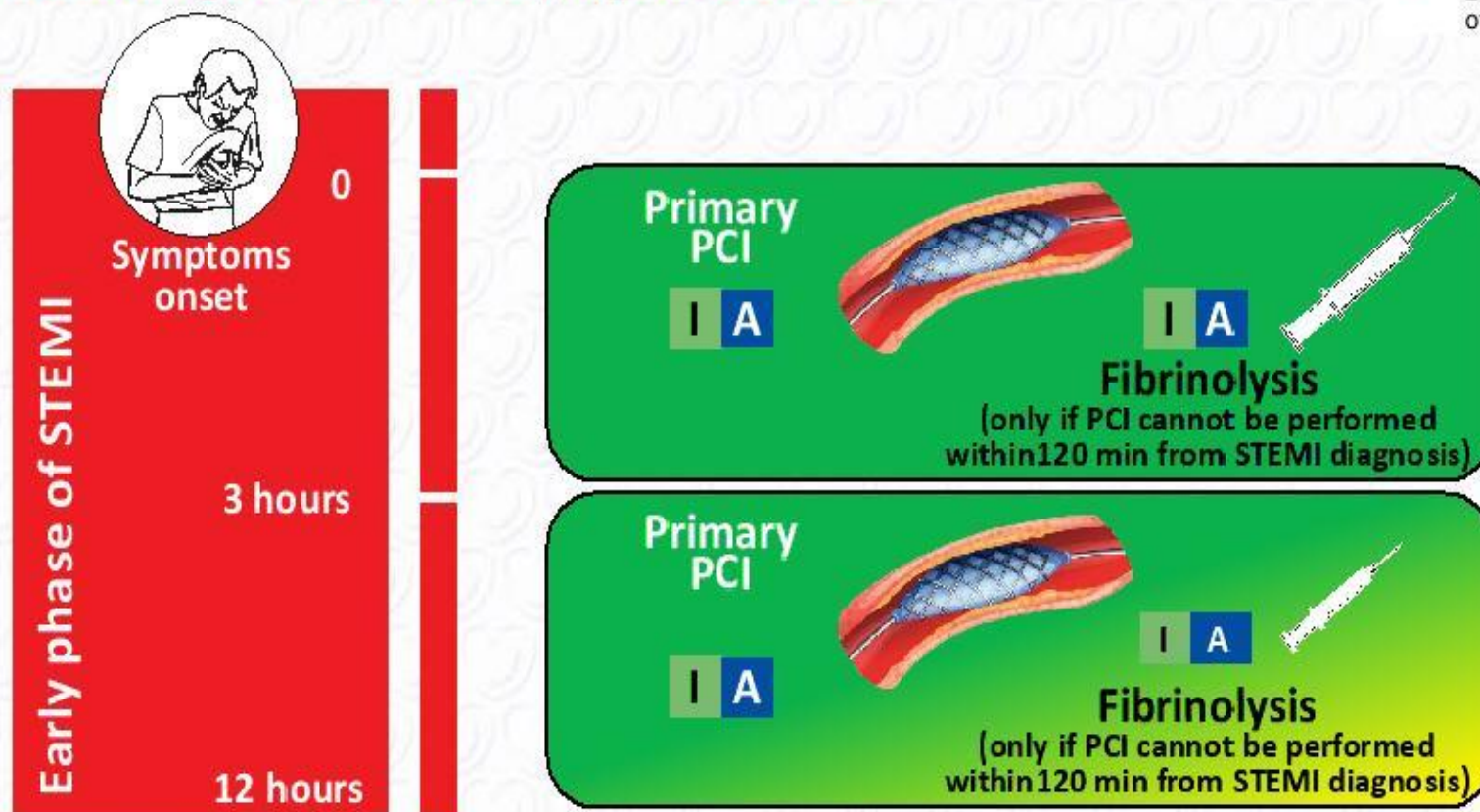


“White clots”





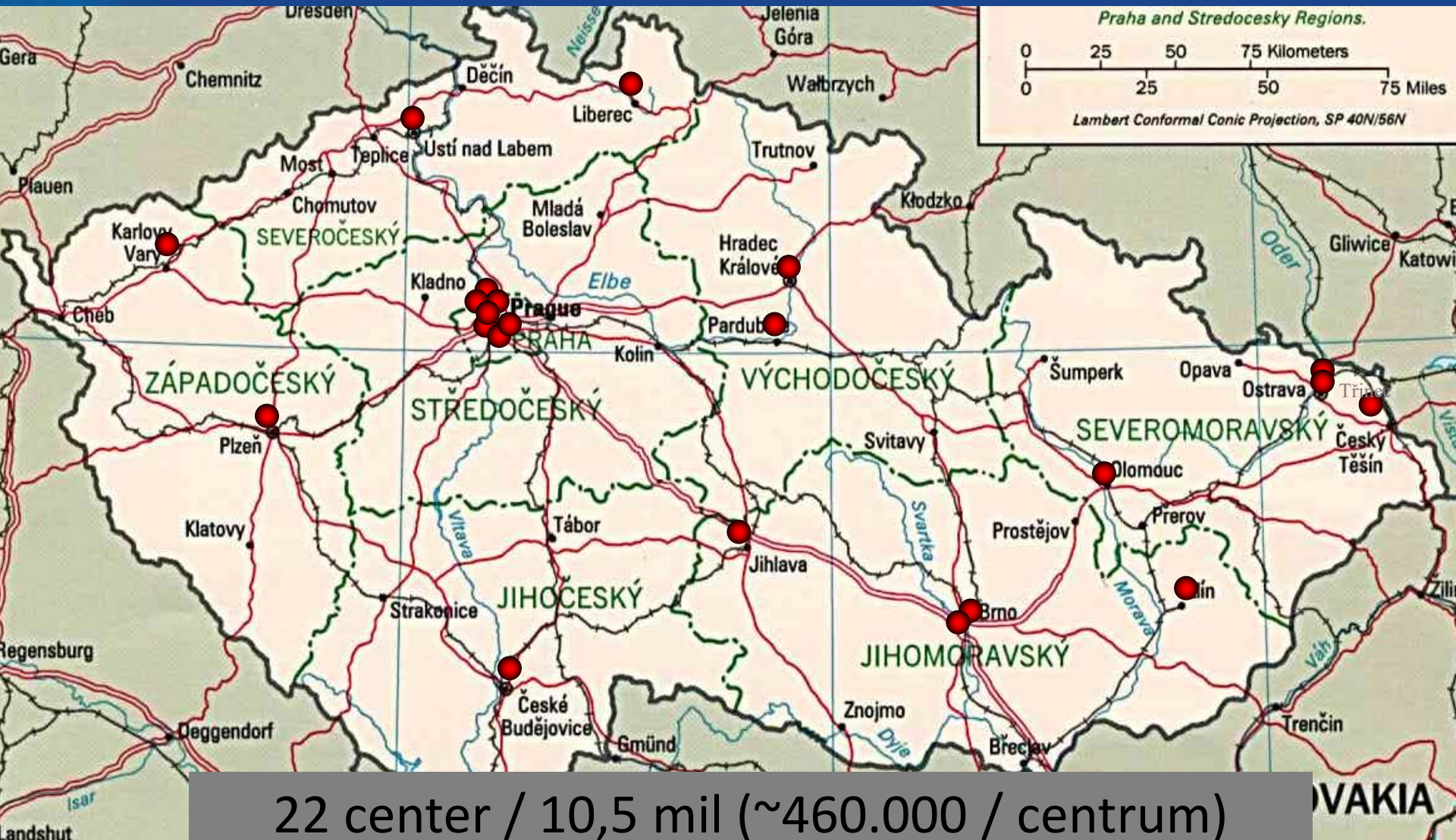
# Reperfusion strategies in the infarct-related artery according to time from symptoms onset





# Non-stop (24/7) PCI centra v ČR

„Fáze plateau“ v počtu pPCI od r. 2003, Fibrinolýza <1%



# Protidestičkové léky

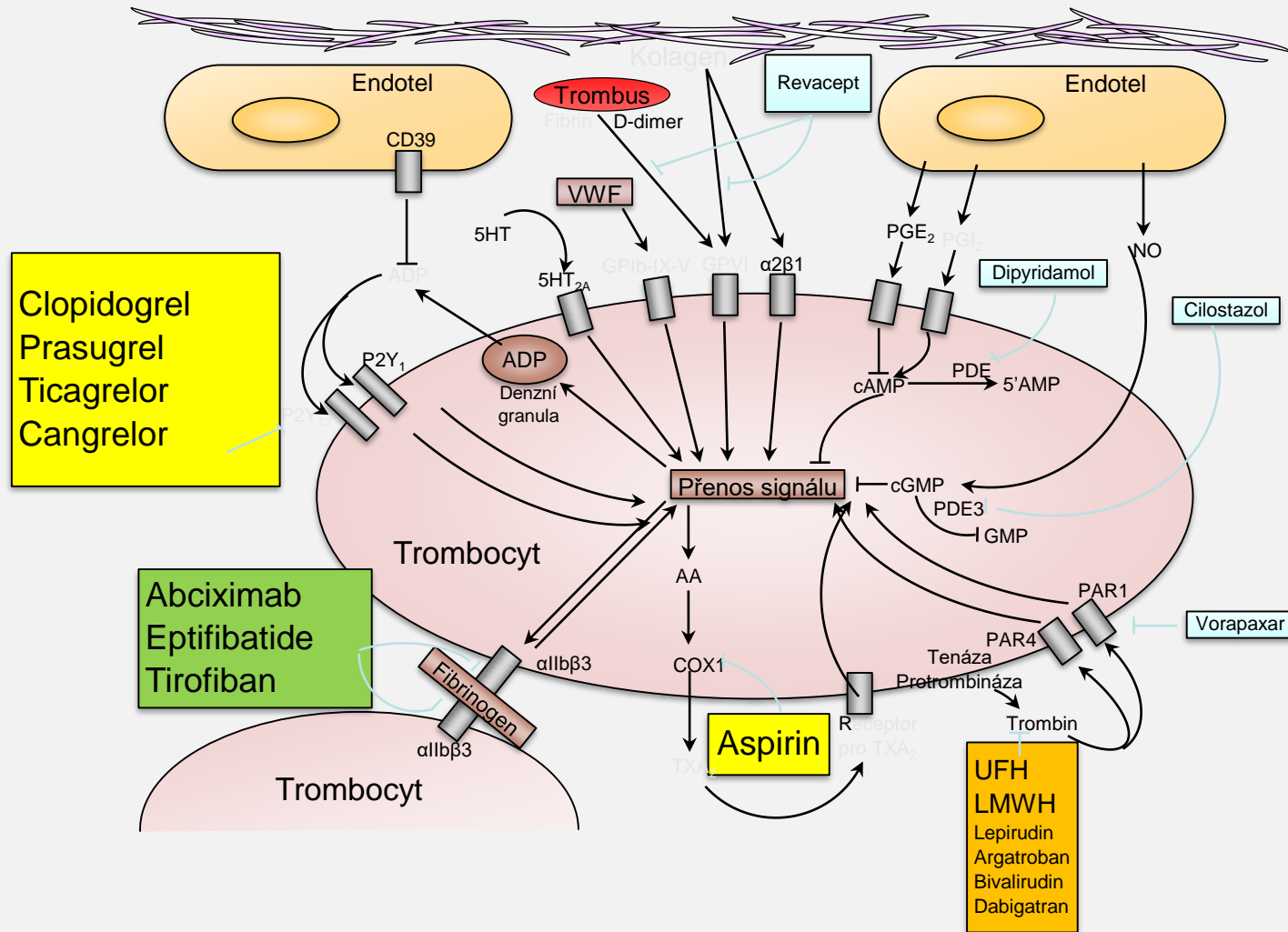
**Mechanismus trombotického uzávěru tepny lze ovlivnit léky, které snižují schopnost destiček vázat se mezi sebou (agregovat) – antiagregační / protidestičkové léky**

**Existují tři základní skupiny antiagregačních léků**

- a) Blokátory COX-1 (ASA)**
- b) Blokátory receptoru pro ADP P2Y<sub>12</sub> - thienopyridiny (clopidogrel, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, cangrelor)**
- c) Inhibitory GP IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatid)**



# Schema zásahu protidestičkových léků



# Kyseline acetylsalicylová

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Oral antiplatelet therapy		
Aspirin is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose <sup>d</sup> of 150–300 mg (in aspirin-naive patients) and a maintenance dose of 75–100 mg/day long-term regardless of treatment strategy.	I	A

Non-enteric coated formulation (~~Aspirin Protect, Stacyl, Vasopyrin~~)  
75–150 mg intravenously (*Aspegic? Kardegic?*) if oral ingestion is not possible

**ASPIRIN BAYER ® – je v medicíně používán již 110 let**



**Aspirin byl vyroben  
v roce 1899 německým  
chemikem Felixem  
Hoffmanem,  
zaměstnancem firmy  
Bayer pro léčbu artritické  
bolesti jeho otce,  
jako lék byl firmou  
BAYER patentován 27.  
února 1900**

**průkaz irreversibilní inhibice cyklooxygenázy (COX) s ASA je však až v 1971 !**

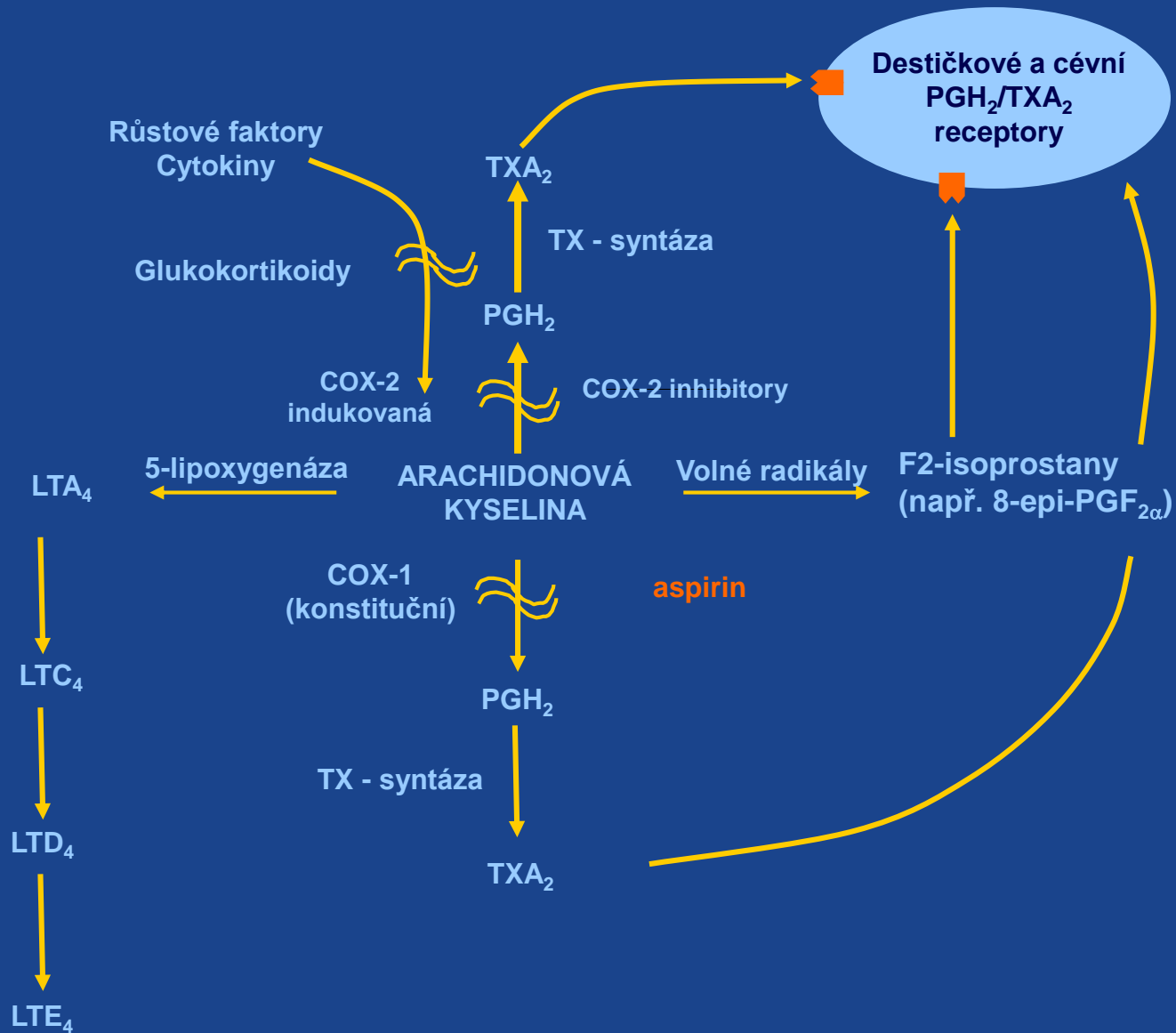
John Vane



**(29. 3.1927 -19.11.2004),  
anglický farmakolog a  
biochemik, který roku  
1982 získal Nobelovu  
cenu za fyziologii a  
lékařství**

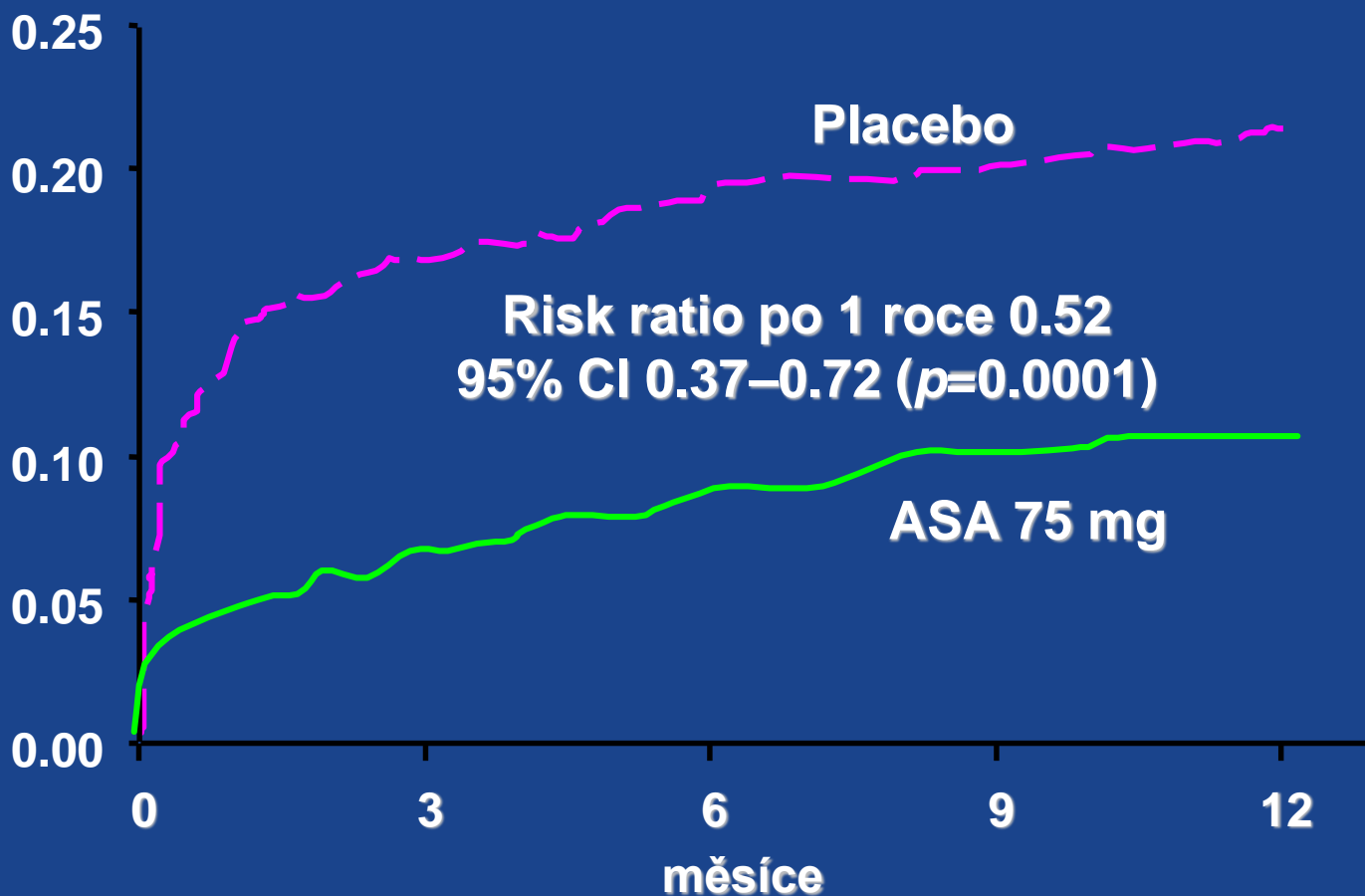
**Objevil také další  
inhibitor destiček  
prostacyklin ( 1976 )**

# Metabolismus kyseliny arachidonové



# Protideštičková léčba s ASA redukuje počet úmrtí či IM u nemocných po IM o 36-38 osob z 1000

Pravděpodobnost úmrtí či MI



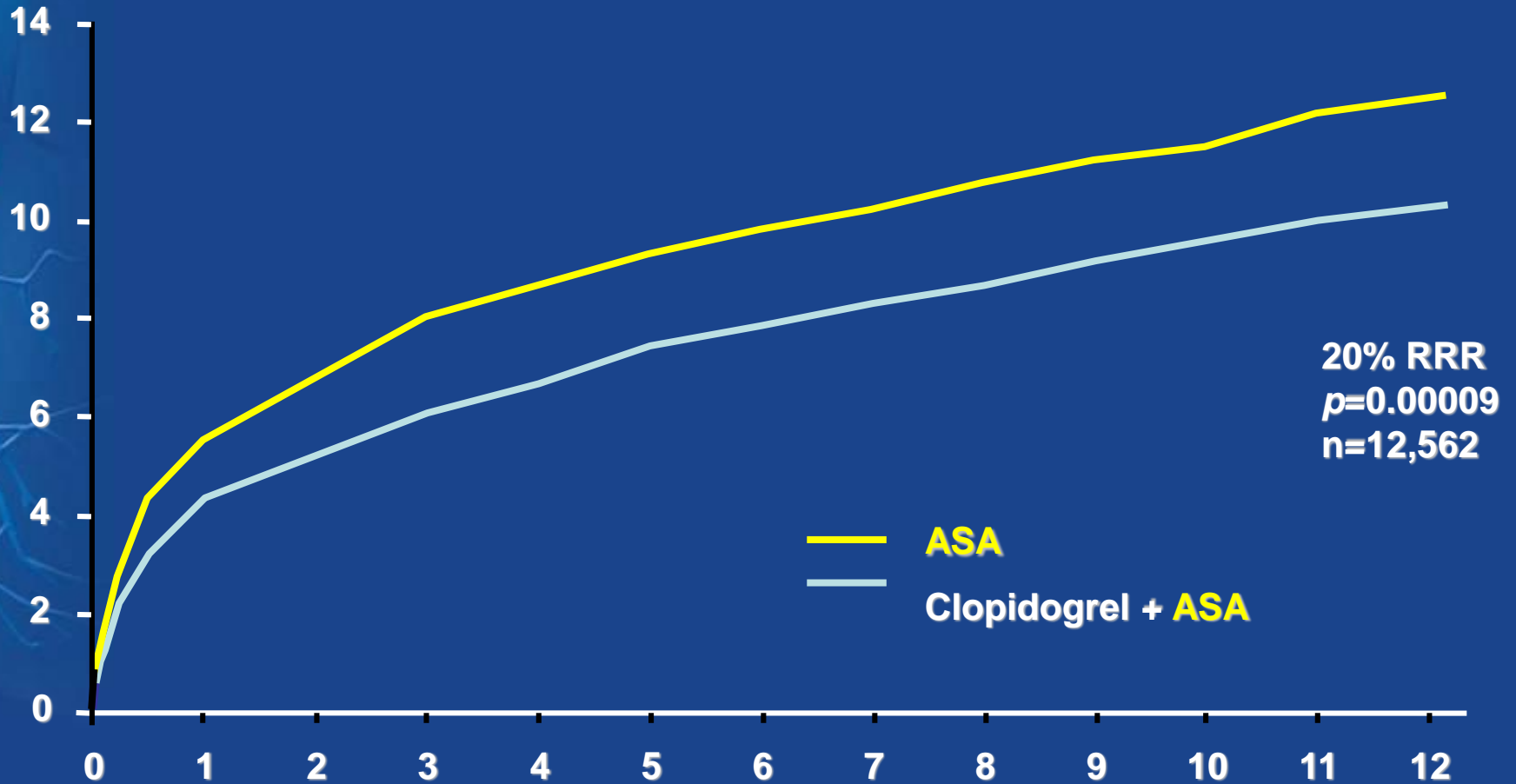


# **Zvyšování účinnosti protideštičkové léčby**

**Duální protideštičková léčba :  
ASA + inhibitor ADP-  
receptoru P2Y<sub>12</sub>**

# CURE – Primary endpoint

% of patients with recurrent ischemic event\*

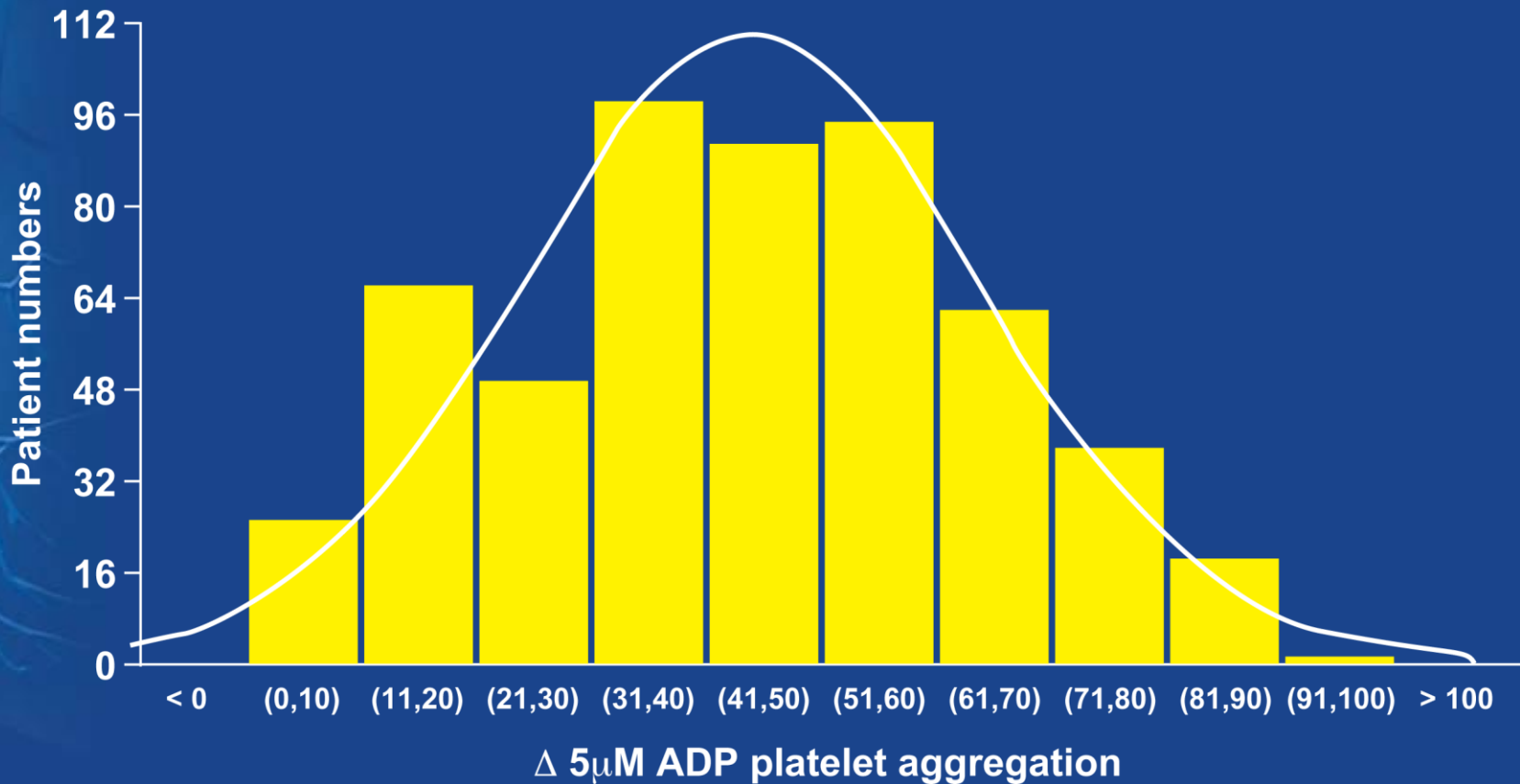


\*cardiovascular death, MI, or stroke

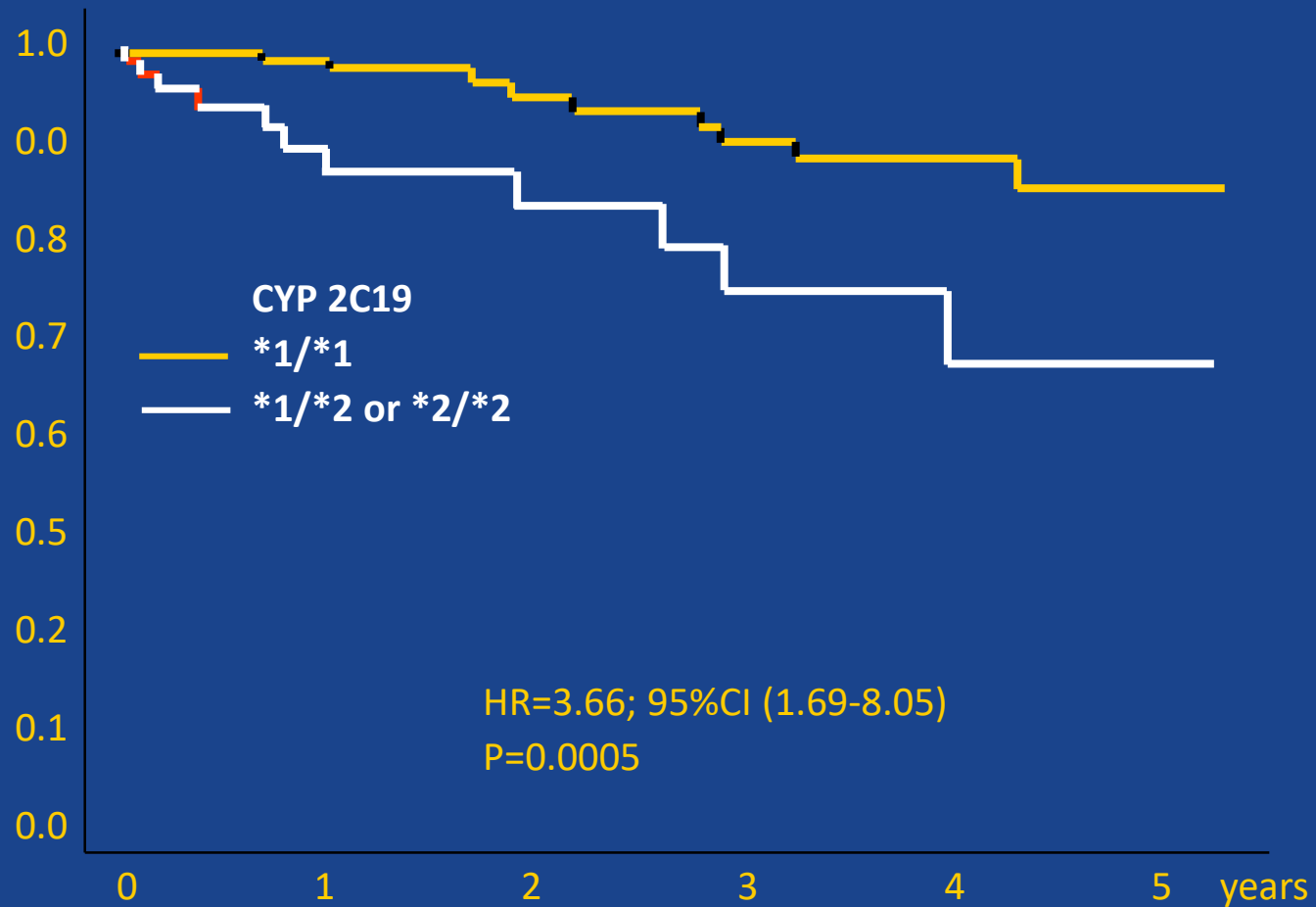
Months of follow-up

*N Eng J Med* August 2001

# Variabilita odpovědi na clopidogrel v populaci ( n 544 )



# úmrtí/ nefatální MI /urgentní revaskularizace



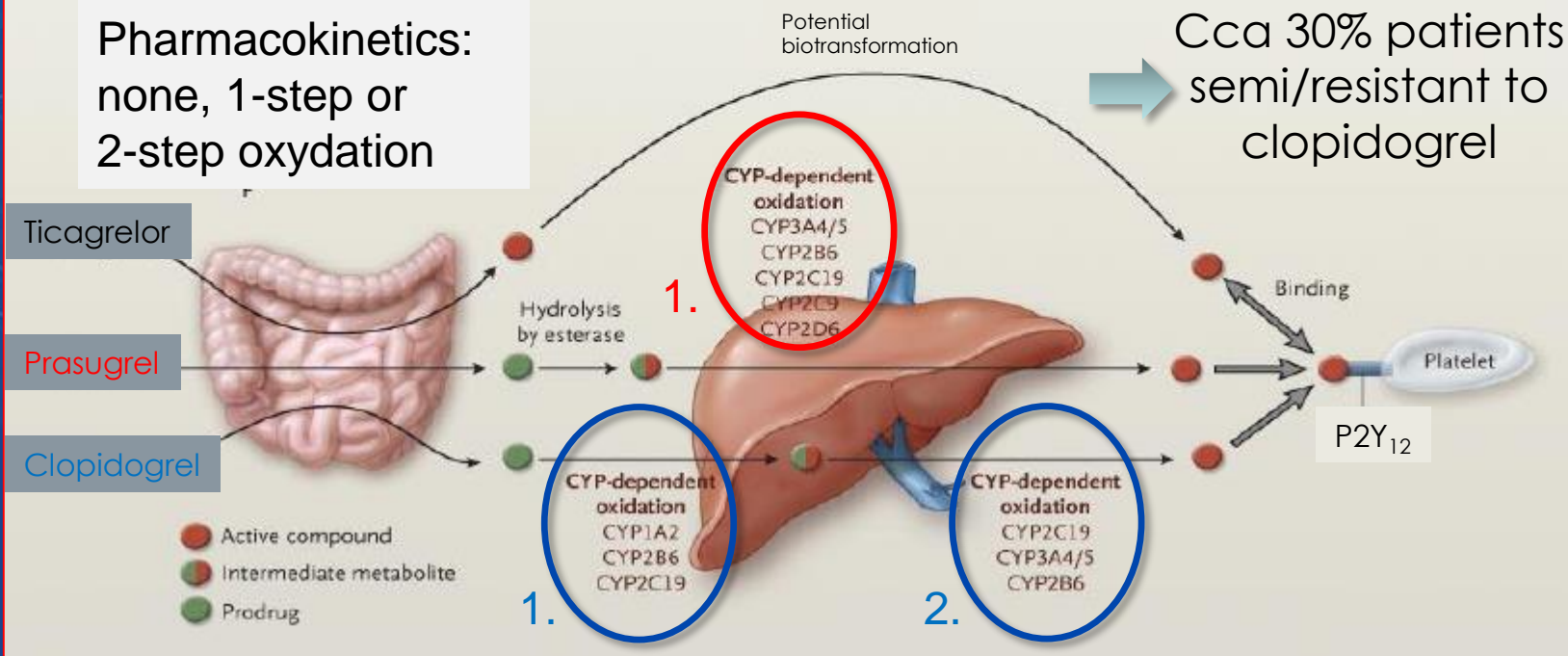


# 2. P2Y12 inhibitors: Farmakokinetika a farmakodynamika

Drug	Administration	Activation (CYP dependant)	Receptor binding	Onset of action	Offset of action	Loading dose	Maintenance dose
<b>Clopidogrel</b>	oral	sensitive to inhibition	irreversible	2-8 hrs	7-10 days	600mg	1x75mg
<b>Prasugrel</b>	oral	<b>resistant to inhibition</b>	irreversible	<b>0,5-4 hrs</b>	7-10 days	60mg	1x10mg (5mg)
<b>Ticagrelor</b>	oral	<b>not needed</b>	reversible	<b>0,5-2 hrs</b>	3-5 days	180mg	2x90mg

Pharmacokinetics:  
none, 1-step or  
2-step oxydation

Cca 30% patients  
semi/resistant to  
clopidogrel



# Cytochrom P450 CYP2C19

genotyp	prevalence v ČR dárci krve (n 1450)	u nemocných se stabilní AP (n 696)
<b>*1/*1</b>	<b>74,48%</b>	<b>72,41%</b>
<b>*1/*2</b>	<b>22,83%</b>	<b>25,14%</b>
<b>*1/*3</b>	<b>0,14%</b>	<b>0,14%</b>
<b>*2/*2</b>	<b>2,28%</b>	<b>1,87%</b>
<b>*3/*3</b>	<b>0,00%</b>	<b>0,00%</b>
<b>*2/*3</b>	<b>0,00%</b>	<b>0,00%</b>



**Řešení : Clopidogrel je pro nižší účinnost nyní indikován u akutního koronárního sy jen při nedostatku prasugrelu, nebo ticagrelu**

# Doporučení ČKS

**Tabulka 12 – Periprocedurální antitrombotická terapie během primární PCI**

Antiagregační terapie	Třída	Úroveň
Kyselina acetylsalicylová perorálně nebo i.v. (pokud není pacient schopen polykat) je doporučena.	I	B
Blokátor receptorů ADP je doporučen spolu s kyselinou acetylsalicylovou. Možnostmi jsou:	I	A
▫ Prasugrel u pacientů nepředlčených clopidogrelem, pokud nemají anamnézu předchozí CMP/TIA a je jim < 75 let.	I	B
▫ Ticagrelor	I	B
▫ Clopidogrel (pokud jsou prasugrel nebo ticagrelor buď nedostupné, nebo kontraindikované).	I	C
Inhibitory GP IIb/IIIa by měly být zváženy jako nouzová terapie, pokud existuje angiografický důkaz masivního trombu, slow- nebo no-reflow fenoménu nebo trombotických komplikací	IIa	C

**Délka podávání duální  
protidestičkové léčby  
( doporučená 12 měsíců a déle ) se  
řídí i výpočtem rizika krvácení**

# Risk scores validated for dual antiplatelet therapy duration decision-making

	<b>PRECISE-DAPT score</b>	<b>DAPT score</b>	
Time of use	At the time of coronary stenting	After 12 months of an eventful DAPT	
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)	
Score calculation	<p>HB <math>\geq 2</math> 11-5 11 10-5 <math>\leq 10</math></p> <p>WBC <math>\leq 5</math> 8 10 12 14 16 18 <math>\geq 20</math></p> <p>Age <math>\leq 50</math> 60 70 80 <math>\geq 90</math></p> <p>CrCl <math>\geq 100</math> 80 60 40 20 0</p> <p>Prior Bleeding No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/></p> <p>Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Age <math>\geq 75</math> -2 pt</p> <p>65 to &lt;75 -1 pt</p> <p>&lt;65 0 pt</p> <p>Cigarette smoking +1 pt</p> <p>Diabetes mellitus +1 pt</p> <p>MI at presentation +1 pt</p> <p>Prior PCI or prior MI +1 pt</p> <p>Paclitaxel-eluting stent +1 pt</p> <p>Stent diameter &lt;3 mm +1 pt</p> <p>CHF or LVEF &lt;30% +2 pt</p> <p>Vein graft stent +2 pt</p>	
Score range	0 to 100 points	-2 to 10 points	
Decision making cut-off suggested	Score $\geq 25$ → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score $\geq 2$ → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT	
Calculator	<a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>	<a href="http://www.daptstudy.org">www.daptstudy.org</a>	

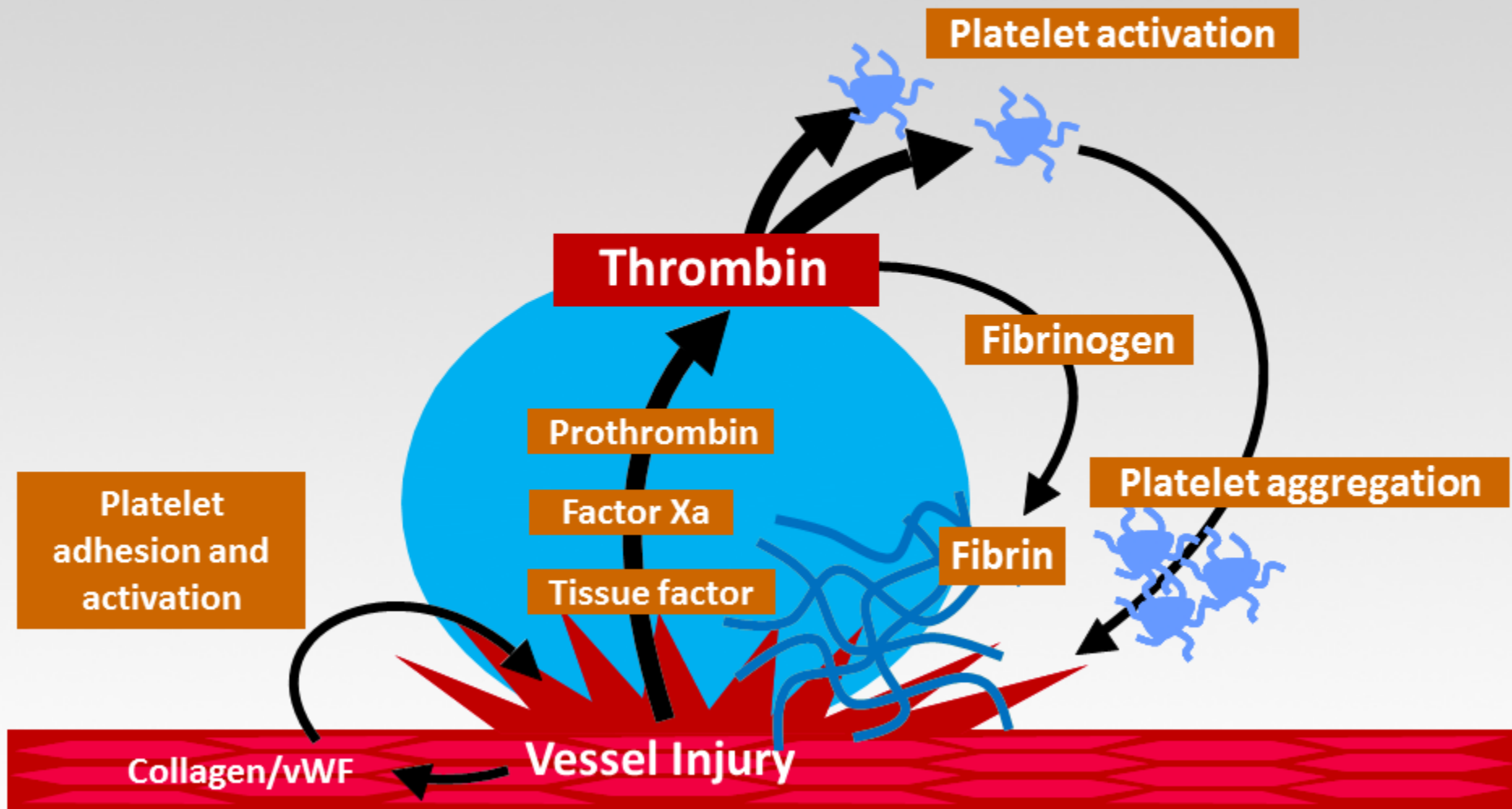


# Dual antiplatelet therapy duration in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention

Recommendations	Class	Level
In patients with ACS treated with coronary stent implantation, DAPT with a P2Y <sub>12</sub> inhibitor on top of aspirin is recommended for 12 months unless there are contra-indications such as excessive risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥25).	I	A
In patients with ACS and stent implantation who are at high-risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥25), discontinuation of P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy after 6 months should be considered.	IIa	B
In patients with ACS treated with bioresorbable vascular scaffolds, DAPT for at least 12 months should be considered.	IIa	C

# Critical Role of Thrombin in ACS

Thrombin is the link between vascular injury, coagulation, and platelet activation



Coughlin SR. *Nature*. 2000;407:258-264.

Monroe DM, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1381-1389.

the heart.org  
from WebMD

Medscape  
EDUCATION

# Kombinace protidestičkové a antikoagulační léčby u aterosklerotických chorobných stavů :

- **Akutní koronární sy ( PCI ) :**
  - UFH / LMWH 1x + DAPT při zahájení th.
  - RIVA 2,5 mg 2x D + DAPT
- **ICHDK(PAD):**
  - RIVA 2,5 mg 2x + ASA 100 mg 1x D
- **Akutní koronární sy a Fibrilace síní (1 z 5):**
- Warfarin + DAPT (triple therapy)
- ? NOAC (DABI,RIVA,API) + P2Y12 inhibitor



# Periprocedural and postprocedural antithrombotic therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention

Recommendations	Class	Level
<b>Anticoagulant therapy</b>		
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy during primary PCI.	I	C
Routine use of UFH is recommended.	I	C
In patients with heparin-induced thrombocytopenia, bivalirudin is recommended as the anticoagulant agent during primary PCI.	I	C
Routine use of enoxaparin i.v. should be considered.	IIa	A
Routine use of bivalirudin should be considered.	IIa	A
Fondaparinux is not recommended for primary PCI.	III	B

**Při indikaci protidestičkové léčby se musí stále kontrolovat i riziko krvácení, zejména při kombinaci s antikoagulancii !**



# Děkuji za pozornost

