

# Hemostáza II – plazmatická koagulace

MUDr. Jan Loužil  
ÚHKT Praha

# VÝUKA V TOMTO BLOKU

**1. Trombofilie – Prof. Kvasnička**

**1. týden čtvrtek**

**2. Hemostáza I – destičkové poruchy Prof. Kvasnička**

**1. týden pátek**

**3. Poruchy hemostázy Dr Konířová**

**2. týden pondělí**

**4. Hemostáza II – plazmatická koagulace Dr Loužil**

**2. týden pondělí**

# Etiologie

- Poruchy cévní stěny
- Trombocytopenie + patie
- Koagulační faktory
- Vrozené versus Získané poruchy

# Postup při vyšetřování pacienta s anamnézou krvácení nebo patologickými výsledky

- **Důležitá osobní anamnéza**
  - spontánní krvácení významné
  - krvácení po chirurgických zákrocích, trauma, průběh porodu, menstruační krvácení, extrakce zubů
- **Rodinná anamnéza**
  - důležitá zejména u vrozených poruch
- **Fyzikální vyšetření**
  - krvácivé příznaky, hepato event. splenomegalie

# Fyzikální vyšetření - kůže

**Henoch-  
Schönleinova  
purpura**



**Senile purpura**



# Koagulační poruchy s deficitem faktorů

Hemartros u hemofilika A



Ekchymosy – např. u získaného inhibitoru F VIII



# Krvácení do CNS

- **Neurologická symptomatologie**
- Například u těžké hemofilie A, předávkování warfarinem
- Při podezření u hemofilika nejdříve substituce chybějícího faktoru až poté odeslat na zobrazovací vyšetření
- ŽOK – velká krevní ztráta, ale i malé zakrvácení ve vitálně důležitém orgánu



INITIATION

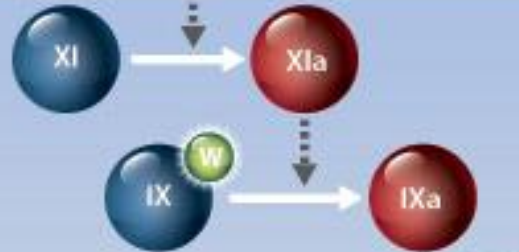
DAMAGED SURFACE



TRAUMA



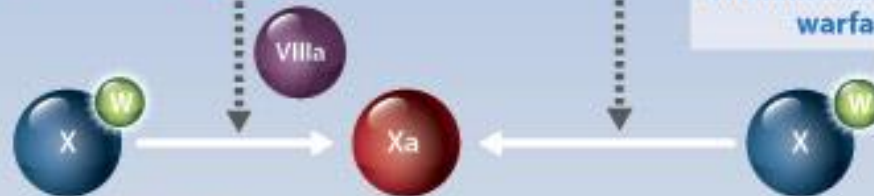
PROPAGATION



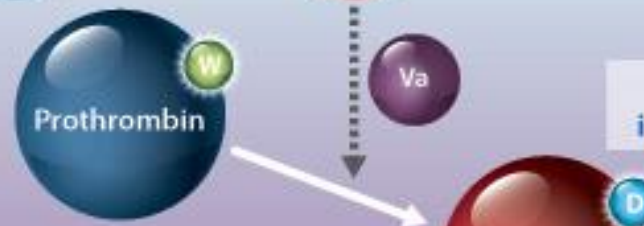
TRAUMA

Tissue Factor

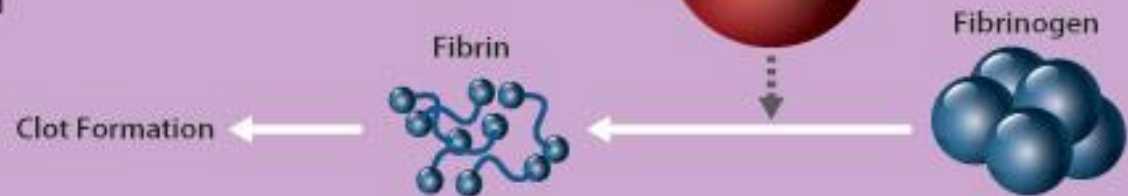
Vitamin K antagonist:  
warfarin



Direct thrombin  
inhibitor: dabigatran



FIBRIN FORMATION





# Skupiny koagulačních faktorů:

- (I, V, VIII, XIII)

spotřebovávají se koagulačním procesem, zvyšují se v průběhu zánětu, V a VIII se zvyšují v průběhu těhotenství

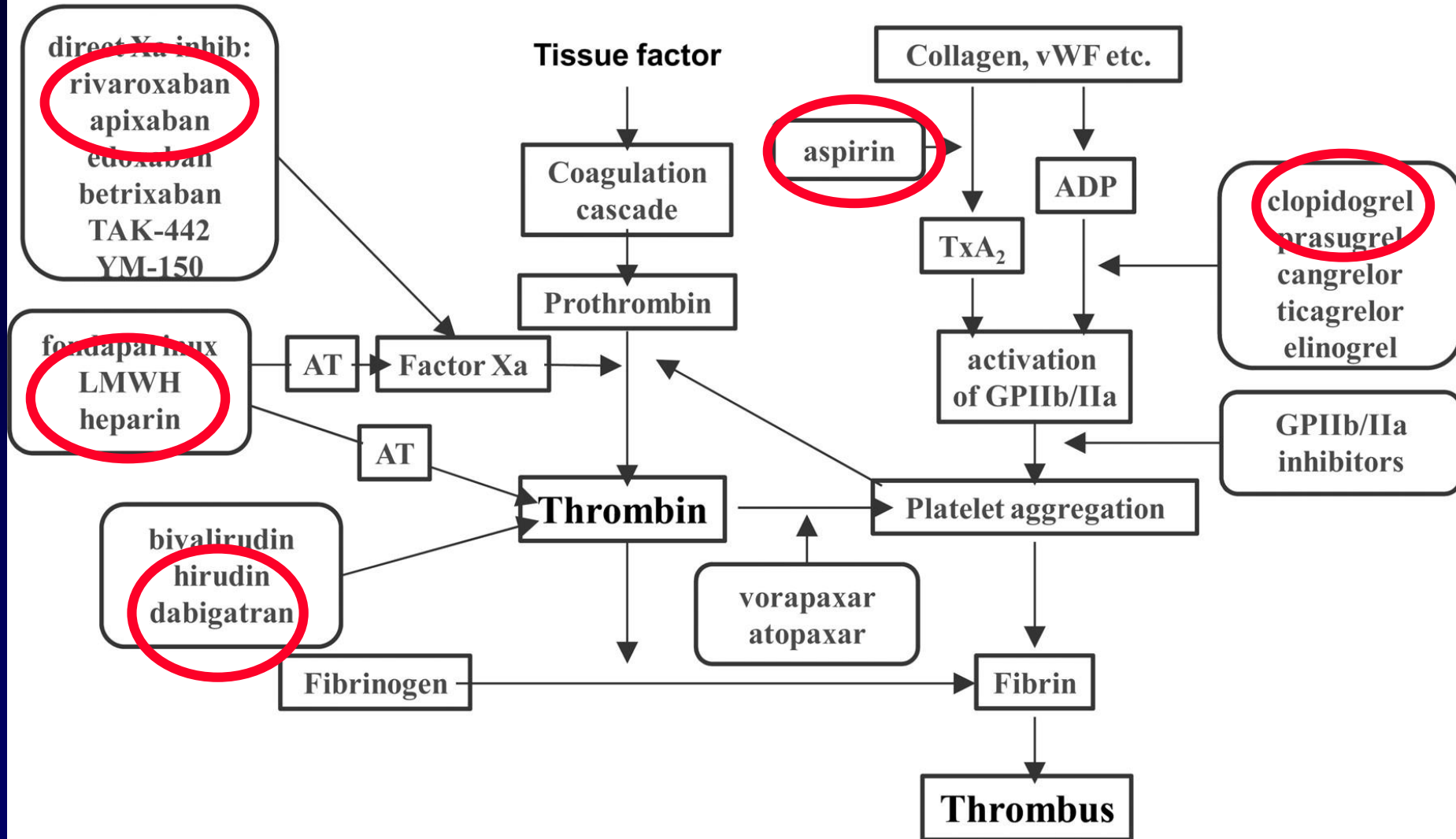
- (II, VII, IX, X)

spotřebovávají se koagulačním procesem, závislí na vitamínu K, inhibovány Warfarinem

- kontaktní (XI, XII, Prekallikrein-Fletchers, HMWK-Fitzgerald)

nespotřebovávají se koagulačním procesem

# Targets of Antithrombotic Agents



# Laboratorní zhodnocení koagulační kaskády

Partial thromboplastin time  
(PTT)

Surface activating agent  
(Ellagic acid, kaolin)  
Phospholipid  
Calcium

Prothrombin time  
(PT)

Thromboplastin  
Tissue factor  
Phospholipid  
Calcium

Vnitřní cesta

Vnější cesta

Thrombin time

Thrombin

Společná cesta

*Fibrin clot*

# Laboratorní vyšetření

<b>Trombocyty</b>	<b>150-350 x 10<sup>9</sup>/l</b>
<b>APTT</b>	<b>28-40 sec</b>
<b>PT (INR)</b>	<b>10-15 sec, 0.8-1.2</b>
<b>TT</b>	<b>&lt;18 sec</b>
<b>Fbg</b>	<b>2-4g/l</b>
<b>D-dimers</b>	<b>0-180</b>
<b>ATIII</b>	<b>70-140%</b>
<b>PFA 100 epinefrin</b>	<b>84-160s</b>
<b>PFA 100 ADP</b>	<b>68-121s</b>
<b>Konzumpce protrombinu</b>	<b>&gt;40s</b>
<b>Čas krvácivosti</b>	<b>3-5 min</b>
<b>Trombelastografie</b>	<b>Více parametrů</b>

# How many is needed

- **Tooth extraction : simple  $\geq 30 \times 10^9/l$ , complicated  $\geq 50 \times 10^9/l$**
- **Small surgery:  $\geq 50 \times 10^9/l$**
- **Big surgery:  $\geq 70 \times 10^9/l$**
- **Neurosurgery:  $\geq 100 \times 10^9/l$**
- **Spontaneous delivery:  $\geq 50 \times 10^9/l$**
- **C-section + epidural anesthesia :  $\geq 70 \times 10^9/l$**
- **Needle biopsy:  $\geq 50 \times 10^9/l$**
- **Bronchoscopy, endoscopy:  $\geq 50 \times 10^9/l$**
- **CVC:  $\geq 30 \times 10^9/l$  – depends on skills and localization**
- **Patient can be released from hospital:  $\geq 10-20 \times 10^9/l$**

# Kazuistika

- Pacient 38 let.
- Krvácení do CNS
- Normální KO
- Prodloužené APTT – 162 s (normal 28-40s)
- PT, TT, Fbg, DD, ATIII normal
- Směsné testy se korigují po dodání normální plazmy
- Factor VIII 0,6% (normal 80-160%)

# 1. Otázka

Nejběžnější příčina prodloužení APTT u asymptomatického pacienta?

1. Hemofile A



2. Deficit F XII nebo LA



3. Získaná hemofilie



4. DIC



# Hemofilie A a B

Hemofilie A	Hemofilie B
<b>Deficitn faktor</b> Factor VIII	Factor IX
<b>Dědičnost</b> X-vázaná recesivní	X-vázaná recesivní
<b>Incidence</b> 1/10,000 muži	1/50,000 muži

## Tíže onemocnění

Podle hladiny faktoru

<1% - těžká - spontánní krvácení

1-5% - středně těžká – krvácení u nepatrného poranění

nad 5% - lehká – krvácení při operacích či traumatu



# Hemofilie A

**Klinická manifestace (hemofilie A & B nerozpoznatelná)**

**Hemarthrosis (nejčastější)**

- zejména kolena > lokty > kotníky

**Krvácení do měkkých tkání (např. svalů, pozor na krvácení do anatomicky uzavřených prostorů – např m. iliopsoas; kompartment sy)**

**Svalová atrofie**

**Zkrácení šlach**

**Jiná místa krvácení**

**Močový trakt**

**CNS (život ohrožující, při podezření léčbu zahajujeme dříve než máme výsledek zobrazovacího vyšetření)**

# Substituce F VIII a IX u pacientů s těžkou hemofilií

## 2 typy situací

1. Spontánní krvácení – nejčastěji klouby – dávka závisí na velikosti a lokalizaci krvácení

Cílové dávky a udržovací dávky

100% cílová dávka – krvácení do CNS, retroperitonea, retropharynx

Antifibrinolytika – epistaxe, extrakce zubů, GIT krvácení

1. Plánované a akutní chirurgické výkony

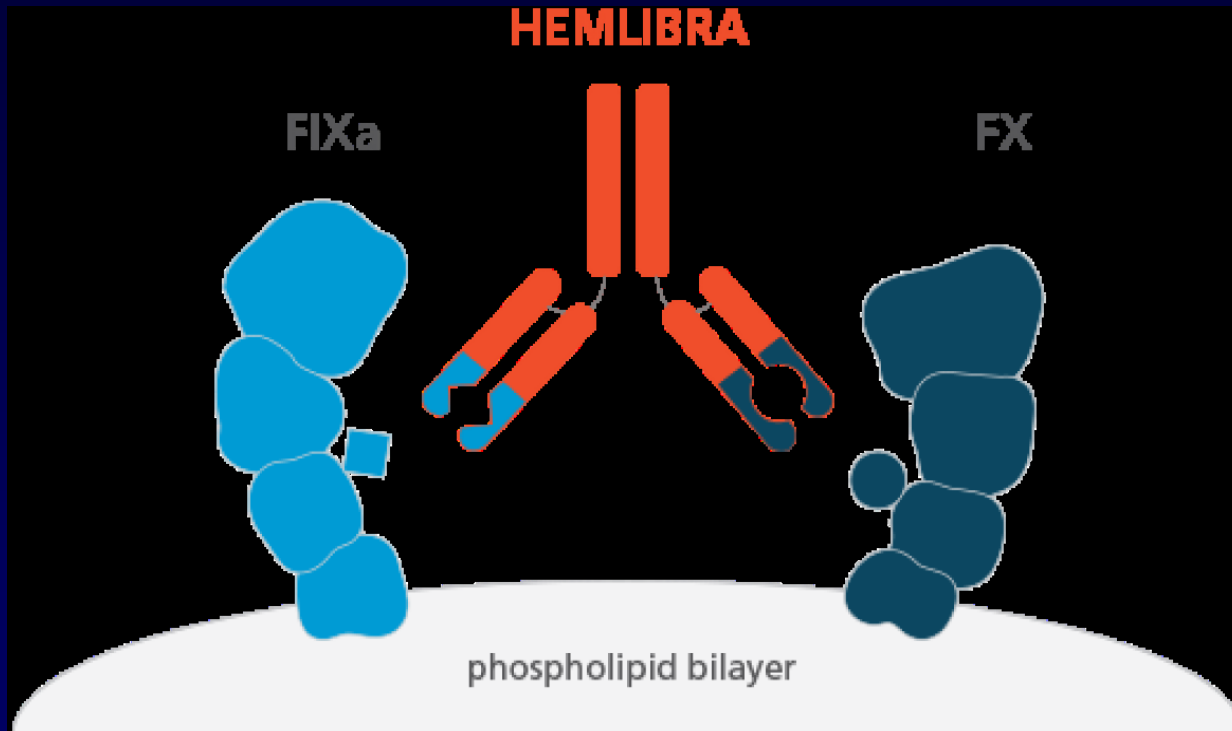
Velký operační zákrok, ortopedická operace – cílová dávka 100%, udržovací dávka 50%

Extrakce zubů – cílová dávka 80%, antifibrinolytika - pokračovat 6-8 dní po extrakci

# Léčba

- plazmatické vs. rekombinantní preparáty (výskyt inhibitoru obdobný)
- **plazmatické preparáty – získávají se od dárců – přetrvává nízké riziko přenosu infekcí**
- **rekombinantní preparáty – výroba rekombinantní technikou**
  - v současnosti i preparáty s prodlouženým účinkem (vazbou na albumin, Fc fragment, PEG)
  - nadějná novinky – emicizumab (Hemlibra) (váže aktivovaný FIXa a FX) – využití hemofilie s inhibitorem, výhledově i hemofilie bez inhibitoru, s.c. podání
  - concizumab (TFPI), s.c. podání, možnost podání u i u hemofilie B s inhibitorem
  - genová terapie – jednotky pacientů – zejména hemofilie B

# Emicizumab



# Hemofilie A a B

- největší komplikace léčby – vznik inhibitoru mnohem častěji u FVIII (jak medicínský problém, tak ekonomický – doposud jediná možná léčba rFVIIa nebo aPCC, změna s novými léky)
  - vzniká většinou v dětství, může vymizet spontánně, nebo pomocí léčby - ITI (Bonn, Malmö protokol)
  - 10-15% pacientů, zejména s těžkou hemofilií A
  - Další komplikace – HIV infekce, Hepatitis B a C
- 1 IU FVIII zvedne hladinu o 2%
- 1 IU F IX zvedne hladinu o 1%

# von Willebrandova choroba

- von Willebrandův faktor
  - Vznik v endoteliích a megakaryocytech, následně tvorba multimerů
  - Nosič f VIII
  - Ukotvuje destičky k subendotheliu
  - Tvoří přemostění mezi destičkami
- Dědičnost - autosomálně dominantní (typ 1,2)
  - autosomálně recesivní (typ 3)
- Incidence - 1/10,000
- Typ krvácení – do kůže a sliznic, velmi variabilní dle typu onemocnění

# Laboratorní nález u jednotlivých podtypů VW choroby

Test	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2M	Type 2N	Type 3
VWF:Ag	↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N	0
VWF:RCO	↓	↓↓↓	↓ ou ↓↓	↓↓	N	0
Agglut. high dose	N or ↓	↓↓↓	N	decreased	N	0
low dose	0	0	++	0	0	0
F VIII	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	↓↓	↓↓↓
Multimers	N	IMW & HMW absent	HMW absent	N or ↓	N	0
VWF:CB	↓	↓↓	↓↓	N or ↓	N	0

# Léčba vWch

- **DDAVP – demopresin, dá se podávat intranasálně**
- **- u vWD typu 2B kontraindikován**
- **Substituční terapie: Plazmatické koncentráty vWF/FVIII**
- **- pozor na záměnu lehké hemofilie A a vWch typ Normandy (vyšetřit vazbu vWFnaFVIII)**
- **- preparáty se liší poměrem zastoupení vWF a FVIII např. 1:1, 2,4:1**
- **Antifibrinolytika**
- **Estogeny - u žen – upraví menstruační cyklus**



# **Získaný inhibitor F VIII**

## **(u nemocných bez hemofilie)**

- Incidence 1/1 000 000 obyvatel – 22% mortalita
- Většinou u lidí nad 60let, ale může být i mladých pacientů (ženy po porodu)
- Až u 38% pacientů může dojít ke spontánnímu vymizení
- 50% idiopatických
- Klinika: kožní, slizniční a intramuskulární krvácení, GIT, urogenitální trakt a CNS
- Dg: nekorigují se směsné testy, nízký FVIII, průkaz specifického inhibitoru
- Léčba: 1. základní onemocnění, 2. terapie krvácení (rFVII, pFVIII, aPCC) + antifibrinolytika, 3. kombinovaná imunosuprese – nejčastěji KS+cyclophosphamide; event. záměna CFA za CSA; IVIG; imunoabsorbce
- Vzácně může být i získaný inhibitor proti vWF i jiným koagulačním faktorům, často sekundární

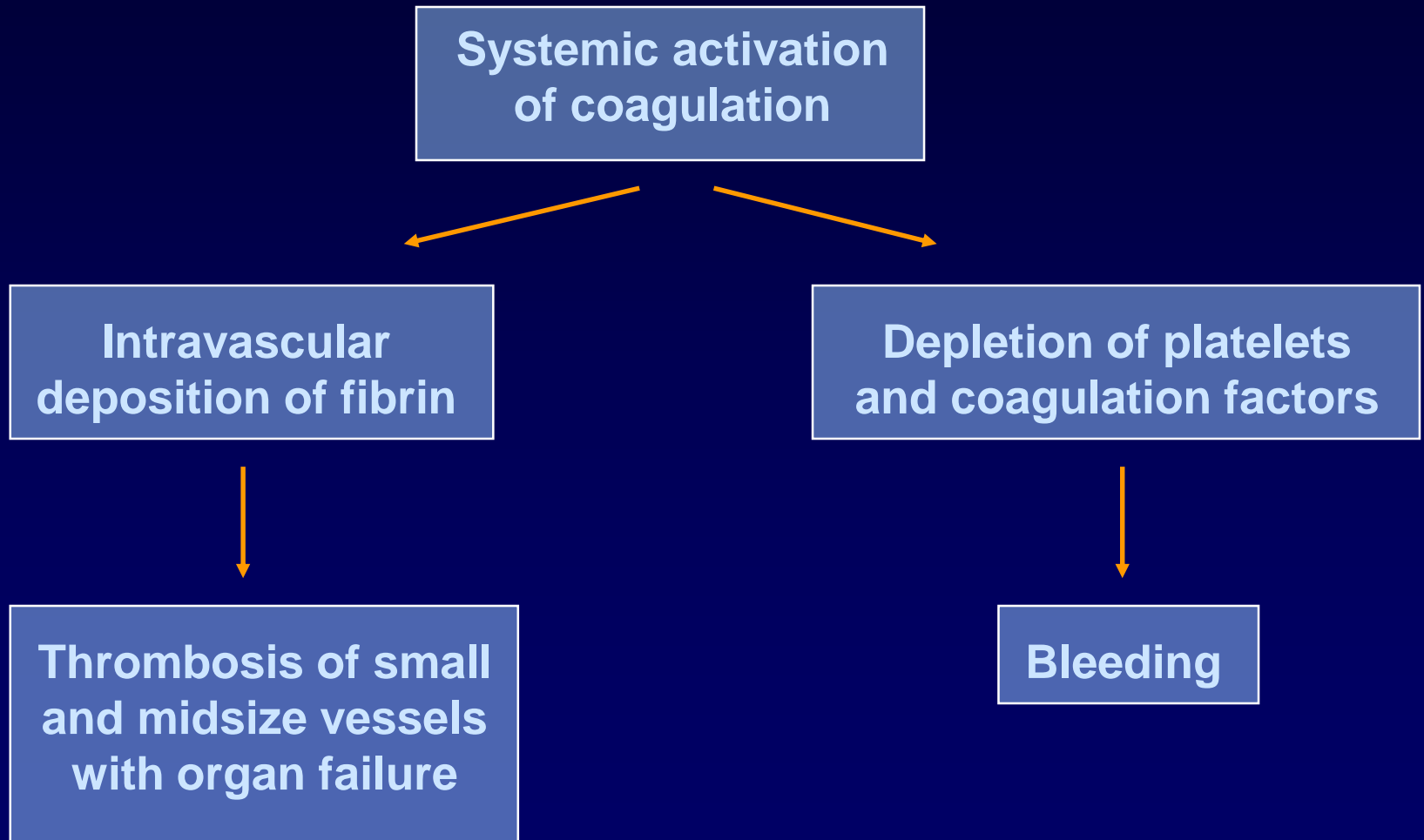
# Jaterní onemocnění

- Snížená syntéza F II, V, VII, IX, X, XI, a fibrinogenu
- Prolongovaný PT, aPTT and TT
- Často komplikováno gastritidou, jícnovými varixy, DIC

Léčba:

Čerstvě znražená plazma (okamžitý, ale dočasný efekt)  
Vitamín K (zpravidla neefektivní)

# Diseminovaná intravaskulární koagulace(DIK) Mechanismus



# Vitamin K deficiency due to warfarin overdose

## *Managing high INR values*

Clinical situation	Guidelines
INR therapeutic-5	Lower or omit next dose; Resume therapy when INR is therapeutic
INR 5-9; no bleeding	Lower or omit next dose; Resume therapy when INR is therapeutic  Omit dose and give vitamin K (1-2.5mg po)  Rapid reversal: vitamin K 2-4 mg po (repeat)
INR >9; no bleeding	Omit dose; vitamin K 3-5 mg po; repeat as necessary Resume therapy at lower dose when INR therapeutic

# Vitamin K deficiency due to warfarin overdose

## *Managing high INR values in bleeding patients*

Clinical situation

Guidelines

---

INR > 20; serious bleeding  
Any life-threatening bleeding

Omit warfarin  
Vitamin K 10 mg slow IV infusion  
FFP ± factor rhVIIa (depending on urgency)  
Repeat vitamin K injections every 12 hrs as needed

---

# Laboratorní vyšetření

Leuko  $7 \times 10^9/l$

Hb 68g/l

Schisto 40 promile

Trombo  $5 \times 10^9/l$

LDH 20,2 ukat/l

Bili 22,6 mmol/l

ADAMTS 13 aktivita <1%

Množství inhibitoru 130,9 U/ml

Koagulační vyšetření v mezích normy,  
pouze vyšší DDimery

# Otázka č. 2

Na jaké onemocnění by jste pomýšleli při tomto laboratorním nálezů.?

1. DIC



2. Získaný inhibitor



3. TTP



4. Chybný odběr



# Otázka č. 3

Co je stále největší komplikací léčby hemofilie.

1. HIV infekce



2. Hepatitida B



3. Hepatitis C



4. Vznik inhibitoru





# Vzácné deficity i jiných koagulačních faktorů

1. **Dysfibrinogenémie a hypofibrinogenémie**
2. **Vrozený deficit FVII**
3. **Vrozený deficit FXI – hemofile C**
4. **Vrozený deficit FXIII**
5. **Vrozené kombinované deficity koagulačních faktorů**

## Otázka č. 4

### Co neuvidíme příliš často u hemofilického pacienta?

1. Spontánní krvácení do kloubů – zejména u těžké hemofilie



2. Koubní deformity zejména u starších pacientů



3. Epistaxe a silné menstruační krvácení



4. Positivita hepatitis C zejména u starších ročníků

