



# Poruchy srážlivosti krve a jejich terapie

# Krev

- ▶ Tekutá tkáň, hlavní součást vnitřního prostředí organismu
- ▶ V těle 4-5 litrů
- ▶ Suspenze krevních elementů v plazmě (pH 7,4; hematokrit)
  - ▶ Erytrocyty
  - ▶ Trombocyty
  - ▶ Lymfocyty
- ▶ **Funkce:**
  - ▶ Transportní - , živiny, metabolické zplodiny, endogenní látky
  - ▶ Regulační – termoregulace, homeostáza
  - ▶ Ochranná – produkty imunitního systému

# Hemostáze

- ▶ zástava krvácení z poraněných cév
- ▶ tři fáze:
  - ▶ **1. vaskulární** (vyplavení tromboplastinu, ADP, vazokonstrikce)
  - ▶ **2. destičková** (agregace trombocytů, vyplavení koagulačních faktorů)
  - ▶ **3. koagulační** (proteázové reakce → postupní aktivace proenzymů)
    - ▶ vnitřní
    - ▶ vnější
- ▶ fibrinolytické fáze → zabraňuje koagulaci za místem vaskulárního poškození (prevence koagulace)

# Hemokoagulace

- ▶ kaskáda enzymových reakcí → podstatou je přeměna rozpustné bílkoviny fibrinogenu na nerozpustný fibrin
- ▶ účastní se jí:
  - ▶ koagulační kaskáda + koagulační faktory
  - ▶ Trombocyty
- ▶ koagulační faktory jsou přítomny v krvi (kromě III, V, VIII) ve formě inaktivních prekurzorů → aktivovány proteolýzou

# Koagulační systémy

- ▶ **Vnější – intrinsic**
- ▶ všechny srážecí faktory jsou uvnitř cévy  
→ v krvi
- ▶ pomalejší srážení (delší)
- ▶ aktivovaná kontaktem krve s negativně nabitým smáčivým povrchem

- ▶ **Vnitřní - extrinsic**
- ▶ iniciační faktor je vně krevních cév
- ▶ rychlejší srážení (v sekundách)
- ▶ aktivována tkáňovým faktorem = TF = tkáňový tromboplastin

**Aktivace společné cesty**



X → konverze fibrinogenu na **fibrin**

# Monitorování koagulace

## ▶ aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

- ▶ Test vnitřní a společné koagulační kaskády
- ▶ Fyziologické hodnoty: 8–40 s
- ▶ Monitorování efektivity léčby heparinem (1,5 – 2,5 násobek)

## ▶ PT – protrombinový čas (Quickův test)

- ▶ Test vnitřní a společné koagulační kaskády
- ▶ Fyziologické hodnoty: 0,8-1,2 INR (poměr testované plazmy k normálnímu času)
- ▶ U pacientů s warfarinem 2-3

# Možnosti farmakologického ovlivnění hemokoagulace



- ▶ Antikoagulancia
- ▶ Trombolytika
- ▶ Antiagregancia



- ▶ Hemostatika
- ▶ Antifibrinolytika
- ▶ Krevní produkty

# Antikoagulancia

- ▶ Látky narušující hemokoagulaci na různých místech → inhibice koagulačních faktorů
- ▶ Neúčinné vůči „starým“ trombům
- ▶ Látky vyžadující monitoring účinnosti (INR)
  
- ▶ Indikace:
  - ▶ Prevence a terapie akutních trombóz
  - ▶ Hluboká žilní trombóza
  - ▶ Plicní a arteriální embolizace (také prevence)
  - ▶ AIM



# Antikoagulancia

- ▶ **Přímá** - blokují funkci koagulačních faktorů
  - ▶ 1. **Látky vážící**
  - ▶ 2. **Hepariny** (Heparin, LMWH, heparinoidy, pentasacharidy)
  - ▶ 3. **Inhibitory faktoru**
  - ▶ 4. **Přímé inhibitory trombinu**
- ▶ **Nepřímá** – blokují syntézu koagulačních fa
  - ▶ **Warfarin**

# Přímá - 1. látky vážící

- ▶ MÚ: chelatace
- ▶ Využití in vitro ke stabilizaci odebrané krve
- ▶ Dlouhodobé a reverzibilní blokace
  
- ▶ **EDTA**
- ▶ **Citrát draselný**

# Přímá – 2. Hepariny

## Heparin

- ▶ Ve vysoké C v žírných buňkách – endogenní látka
- ▶ 4000 – 40000 Da
- ▶ Možné jen p. e. nebo lokální podání → p. o. nevstřebatelný
- ▶ Nepřechází placentou ani do mléka → možná terapie těhotných a kojících
  
- ▶ **MÚ: aktivátor antitrombinu III** → inhibice aktivace trombinu a faktoru (účinek závislý na přítomnosti antitrombinu III)
- ▶ **I:** terapie a profylaxe trombóz, koagulopatie, tromboembolie
- ▶ **NÚ:** krvácivé stavy, alergie, trombocytopenie
- ▶ Antidotum – **Protamin sulfát**

# Přímá – 2. Hepariny

## LMWH

- ▶ Degradální produkty heparinu s velikostí 2000 - 9000 Da
- ▶ MÚ: aktivace antitrombinu III (přednostní inaktivace )
- ▶ Bezpečnější a účinnější než heparin, nižší riziko krvácení a trombocytopenie
- ▶ Převážně antitrombotické
- ▶ Podávané s. c. 1 – 2x denně
- ▶ **Dalteparin, Nadroparin, Enoxaparin**
- ▶ Bez možnosti monitoringu a antidota

# Přímá – 2. Hepariny

## Heparinoidy

- ▶ Polysírové analogy heparinu
- ▶ Především k lokálnímu užití (antiflogistický účinek na kůži)
- ▶ I: tromboflebitidy, bércové vředy, hematomy
- ▶ **Heparan sulfát, Dermatan sulfát**

# Přímá – 2. Hepariny

## Pentasacharidy

- ▶ MÚ: aktivace antitrombinu III → specifická inhibice faktoru
- ▶ **Fondaparinux**

## Sulodexid

- ▶ Směs LMWH a dermatan sulfátu
- ▶ Výhodnější kinetika, možnost podávat p. o.
- ▶ Protektivní efekt na endotel

# Hepariny – shrnutí

- ▶ Heparin
- ▶ LMWH
- ▶ Heparinoidy
- ▶ Pentasacharidy
- ▶ Sulodexid

Obrázek rozdílů mechanismu účinku viz.

[http://www.wikiskripta.eu/index.php/Antikoagulancia#/image/Soubor:Antikoag\\_nizkomol.png](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Antikoagulancia#/image/Soubor:Antikoag_nizkomol.png)

# Přímá – 3. Inhibitory faktoru

- ▶ MÚ: přímé inhibitory fa
- ▶ „xabany“ – **Rivaroxaban, Apixaban**
- ▶ Nízká četnost NÚ: nevolnost krvácivé stavy
- ▶ Bez nutnosti monitoringu pacientov



# Přímá – 4. Inhibitory trombinu

- ▶ MÚ: specifická inhibice trombinu
- ▶ **Antitrombin III**
- ▶ **Hirudin** a jeho deriváty
- ▶ „gatrany“ – **Dabigatran**
  - ▶ Fixní p. o. dávky bez nutnosti monitoringu

# Nepřímá - perorální

- ▶ Kumariny – látky strukturně podobné vitaminu K
- ▶ Vitamin K důležitou součástí syntézy a aktivaci koagulačních faktorů (II, VII, IX, X)
- ▶ MÚ: zásah do syntézy koagulačních faktorů – antagonisté vitaminu K
  
- ▶ Ne akutní stavy
- ▶ Účinné jen in vivo

# Nepřímá - Warfarin

- ▶ I: profylaxe a terapie trombóz, embolií, AIM,
- ▶ NÚ: krvácení do dutých orgánů, podlitiny, krvácení z ran, zpomalené hojení, osteoporóza, teratogen (warfarinový syndrom)
- ▶ KI: GIT ulcerace, trombocytopenie, gravidita
  
- ▶ Dlouhý biologický poločas
- ▶ Vždy individuální dávkování na základe INR (monitoring!)
- ▶ Jako antidotum možné podat vitamin K a směs koagulačních faktorů

# Warfarin - Interakce

- ▶ Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny + metabolizace přes CYP450 → vysoký interakční potenciál (jak léčiva tak potraviny)
- ▶ Riziko selhání terapie vs. riziko předávkování pacienta
- ▶ Léčiva ↓ účinek: vitamin K, barbituráty, Hypericum perforatum, rifampicin, antiepileptiká
- ▶ Léčiva ↑ účinek: NSAIDs, heparin, makrolidová atb, grep, KS

# Trombolytika (fibrinolytika)

- ▶ Trombolytický systém – funkční protipól koagulačního systému
- ▶ Slouží k rozpuštění už vzniklého trombu
- ▶ **MÚ: aktivují přeměnu plazminogenu na plazmin → degradace fibrinové sítě**
- ▶ Přírodními aktivátory plazminogenu jsou t-PA a u-PA (endotel)

# Trombolytika (fibrinolytika)

- ▶ I: obnova tkáňové perfuze, embolie, hluboká žilní trombóza, uzávěry tepen, AIM
- ▶ NÚ: krvácení
- ▶ KI: akutní krvácení, KV poruchy,
  
- ▶ 1. generace: neselektivní - **Streptokináza, Urokináza**
- ▶ 2. generace: selektivní - **Altepláza, Retepláza, Tenektepláza**

# Selektivní trombolytika

- ▶ Selektivně aktivují konverzi plazminogenu vázaného na fibrin
- ▶ **Altepláza**
  - ▶ rekombinantní t-PA,
  - ▶ Účinnější než neselektivní, riziko krvácení ale porovnatelné se streptokinázou
  - ▶ Možnost reokluze – krátký poločas
- ▶ **Retepláza**
- ▶ **Tenektepláza**

# Agregace

- ▶ Narušení celistvosti cévy →  
odhalení subendotelového vaziva  
→ adherence trombocytů (vWf)  
→ agregace zahájena různými  
látkami (ADP, TXA, trombin)  
působícími jako agonisté  
specifických receptorů na  
povrchu trombocytů

→ tato aktivace vede k expresi  
IIb/IIIa glykoproteinového  
receptoru, který váže fibrinogen a  
zvyšuje agregaci



# Antiagregancia

- ▶ Látky inhibující agregaci trombocytů
- ▶ I: profylaxe AIM a arteriální trombózy, ischemické cerebrovaskulární onemocnění, ICHS, omezení trombogenních vlastností umělých materiálů
- ▶ Dělení:
  - ▶ 1. Inhibitory COX
  - ▶ 2. Antagonisté ADP receptorů
  - ▶ 3. Antagonisté IIb/IIIa glykoproteinového receptoru
  - ▶ 4. Hemoreologika

# Antiagregancia – 1. Inhibitory COX

- ▶ MÚ: inhibicí COX blokuje tvorbu tromboxanu
- ▶ Podávané ↓ **D** (PG)
- ▶ I: AIM, nestabilní AP, prevence AIM u rizikových osob (i v kombinaci s warfarinem)
- ▶ KI: GIT krvácení a ulcerace, alergie, hemokoagulační poruchy
  
- ▶ **ASA** – ireverzibilní inhibice COX, 50-100 mg denně
- ▶ **Indobufen** – reverzibilní inhibice COX

# Antiagregancia - 2. Antagonisté ADP receptorů

- ▶ MÚ: Antagonizují účinek ADP na jeho receptorech → nedochází k aktivaci GP receptorů IIb/IIIa na trombocytech → inhibice agregace
- ▶ Vhodné pro pacienty s nesnášenlivostí nebo rezistencí vůči ASA
- ▶ **Tiklopidin**
- ▶ **Klopidogrel**
- ▶ **Prasugrel**
- ▶ **Tikagrelor**

# Antiagregancia – 3. Antagonisté IIb/IIIa glykoproteinového receptoru

- ▶ IIb/IIIa glykoproteinový receptor pro fibrin – prostředek vazby mezi trombocyty
- ▶ Blok všech cest aktivace trombocytů
- ▶ **Abciximab**
  - ▶ Fragment MP, rizikovní pacienti
- ▶ **Eptifibatid**
  - ▶ Změna konformace rp
- ▶ **Tirofiban**
  - ▶ Kompetitivní inhibice rp
- ▶ NÚ: imunogenita, krvácení, rebound fenomén

# Antiagregancia – 4. Hemoreologika

- ▶ Zlepšují průtok krve na periférii, snižují viskozitu krve a deformabilitu erytrocytů
- ▶ Doprovodní terapie při prevenci CMP, aterosklerózy, DM
- ▶ **Pentoxifylin**
  - ▶ Komplexní MÚ
- ▶ **Dipyridamol**
  - ▶ MÚ: Stimulace cAMP → pokles intracelulárního                      a tvorby TXA
  - ▶ Kombinace s ASA
- ▶ (Flavonoidy+Dobesylát vápenatý)

# Antifibrinolytika

- ▶ MÚ: brání vazbě plazminu na fibrin trombu
- ▶ I: doplňková terapie při náhradě koagulačních faktorů (např. po tonsilektomii), stomatologické zákroky u hemofiliků
- ▶ **Kyselina tranexamová (TXA)**
- ▶ **Kyselina p-aminomethylbenzoová (PAMBA)**

# Hemostatika

- ▶ Látky aplikované pro zmírnění či zastavení krvácení
- ▶ I: poranění, chirurgické zákroky, hemofilie, von Willebrandova choroba
- ▶ **Lokální:** želatina, kolagen, fibrinové lepidlo, trombin
- ▶ **Systémová:** Etamsylát, analoga vasopresinu, krevní produkty, vitamin K
  
- ▶ **Etamsylát** – zvyšuje adhezivitu trombocytů k endotelu
- ▶ **Terlipresin** – vasokonstrikce, krvácení do GIT a UGT
- ▶ **Desmopresin** – diabetes insipidus centralis, hemofilie A, von Willebrandova choroba

**Děkuji za pozornost!**