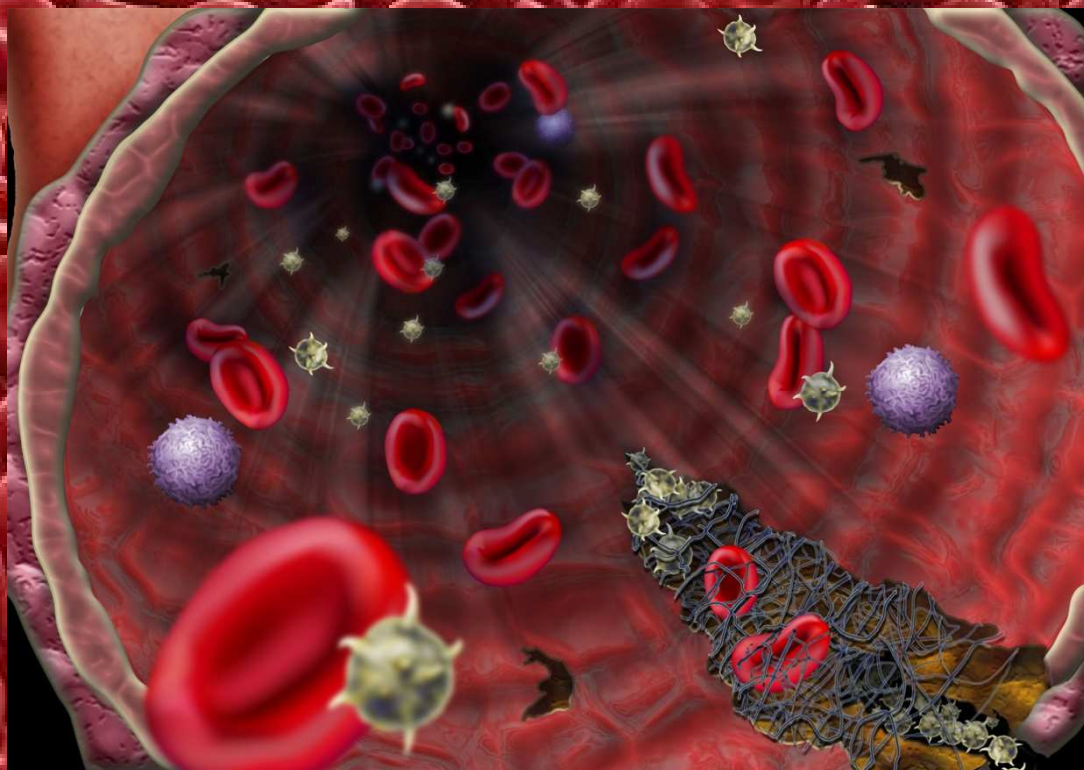


LÉKY POUŽÍVANÉ PŘI PORUCHÁCH SRÁŽLIVOSTI KRVE



Hemostáza

Je zástava krvácení z postižených cév a je nezbytná pro život

3 fáze:

- Cévní
- Destičková adheze a aktivace destiček
- Koagulace

→ už nyní se aktivují fibrinolytické mechanismy (prevence koagulace za místem poškození)

Koagulační kaskáda

- během poranění se uvolňuje ADP a TF
- TF - vysoce afinitní membránový receptor pro f.VII, normálně je uvnitř buněk, při poškození je vystaven na povrchu membrány
- taková akcelerující kaskáda musí být regulována inhibitory, nejdůležitější je antitrombin III

Koagulační kaskáda

- existují dvě cesty začátku koagulace –
 - *Intrinsická, vnitřní, aktivovaná kontaktem* (všechny komponenty jsou přítomny v krvi), aktivuje se kontaktem s umělým povrchem
 - *Extrinsická, vnější, aktivovaná tkáňovým faktorem* je důležitější, primární cestou, rychlejší



I nedostatek jediného faktoru může způsobit poruchu koagulace a nedostatečnou hemostázu!!!

Látky ovlivňující srážení krve

—

Antikoagulancia

**Fibrinolytika
(antitrombotika)**

Antiagregancia

**Látky zlepšující
deformabilitu Ery**

+

Antifibrinolytika

Hemostatika

Krevní produkty

Antikoagulancia

- látky zabraňující hemokoagulaci
- neúčinné vůči chronickým trombům
- **MU:** interakce na úrovni antitrombinu III a syntézy hemokoagulačních faktorů
- většinou nutný monitoring účinnosti -APTT nebo PT (INR)

- **Indikace:**

Hluboká žilní trombóza

Plicní embolizace

Arteriální embolizace

Prevence arteriálních embolů při postižení srdečních chlopní, fibrilaci síní a akutním infarktu myokardu

Přímá

- heparin a jeho deriváty + p.o. inhibitory trombinu

Nepřímá

- perorální antikoagulancia

Přímá antikoagulancia

HEPARIN

- injekčně podávané antikoagulans (iv nebo sc), používá se také in vitro k potažení stěn zkumavek, na dialýze apod.
- byl objeven 1916 studentem medicíny v druhém ročníku, který se při práci na prázdninovém projektu snažil extrahovat prokoagulační substance z různých tkání a náhodně objevil mohutné antikoagulans

Přímá antikoagulancia

HEPARIN

- fyziologická funkce není známa, v krvi má antikoagulační aktivitu heparansulfát na stěnách cév, možná antibakteriální ochrana v místě poranění, vyplavován společně s histaminem (možná ↓ vznik trombů ve vazodilatovaných cévách)
- produkován žírnými buňkami a basofily a vyplavován z nich hlavně v játrech (hepar), plicích a střevě
- komerčně se získává z hovězích plic nebo vepřových střev
- množství se udává v jednotkách aktivity místo objemu (pro představu – bolus 5000j, infuze 500-1000j/kg/den)



Přímá antikoagulancia

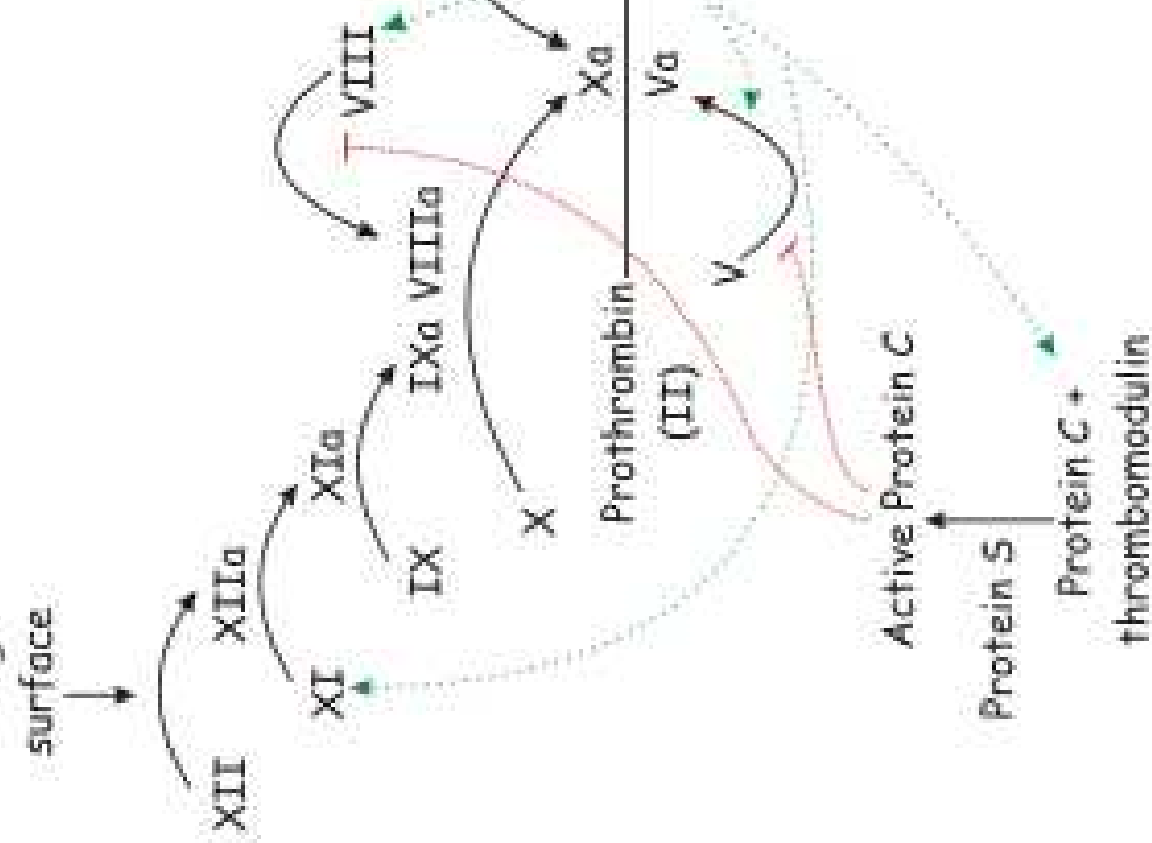
HEPARIN a jeho antikoagulační deriváty

MECHANISMUS ÚČINKU HEPARINU

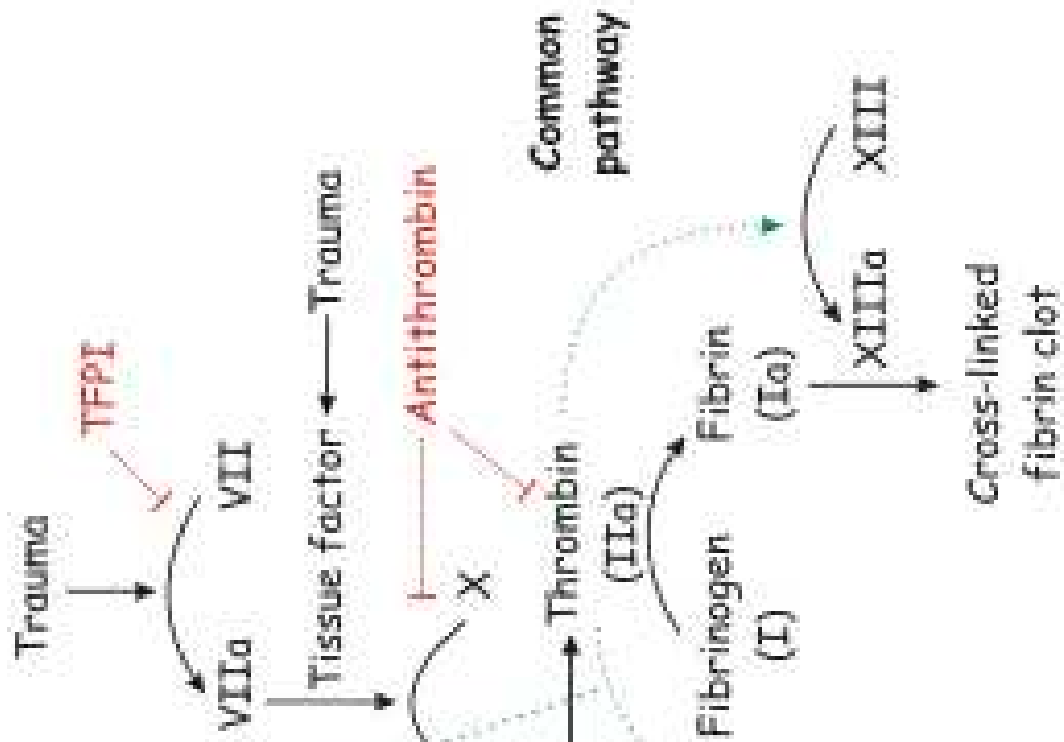
- antikoagulační aktivita heparinu je závislá na přítomnosti antitrombinu III, který ireverzibilně inhibuje aktivitu trombinu a některých dalších koagulačních faktorů (např. faktoru Xa)
- heparin asi 1000x zrychluje a podporuje interakce antitrombinu III. (obnažuje aktivní místo pro rychlou reakci s proteázami)

Contact activation (intrinsic) pathway

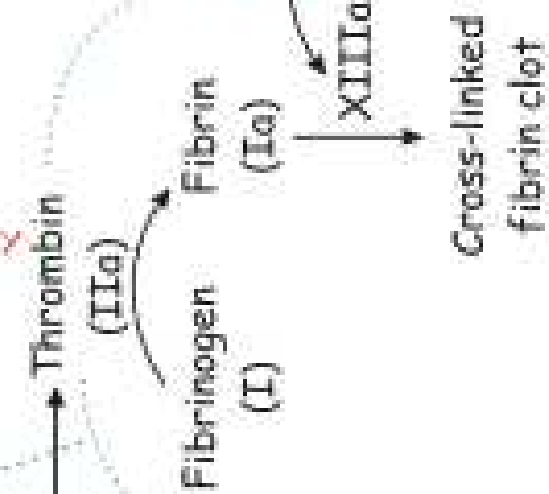
Damaged surface



Tissue factor (extrinsic) pathway



Common pathway



TFPI

Antithrombin



Přímá antikoagulancia HEPARIN

Indikace:

- Hluboká žilní trombóza a plicní embolie – léčba a profylaxe
- Nestabilní ateromový plát
-

Přímá antikoagulancia

HEPARIN

KI: krvácení
stav po velkém operačním zákroku
maligní hypertenze
trombocytopenie
hrozící potrat

NÚ: krvácení – GIT, močové cesty, nadledvinky
trombocytopenie HIT
hypersensitivita

Protamin sulfát = specifický antagonist
- basický protein s afinitou k negativně nabitému heparinu → komplex
- při předávkování 1 mg/100j heparinu



Přímá antikoagulancia

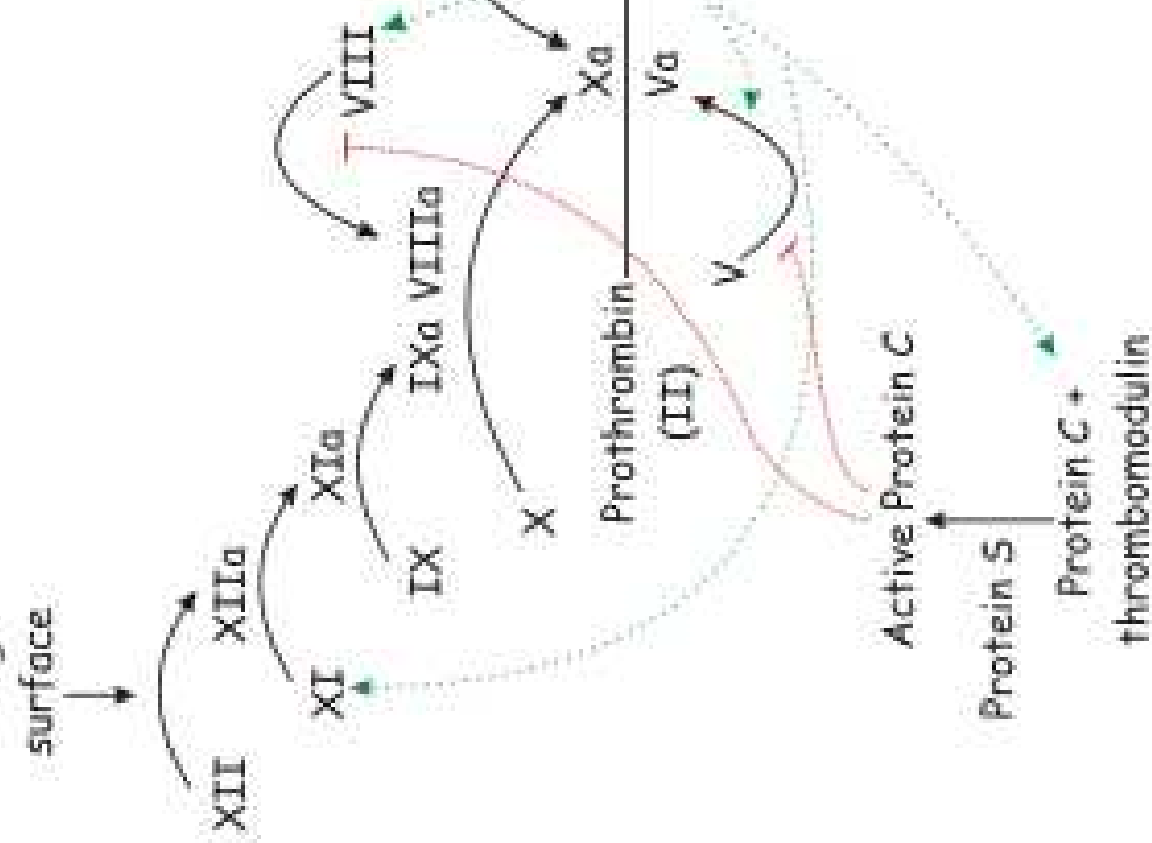
Nízkomolekulární hepariny LMWH

MU: dominantně proti faktoru Xa (časná fáze srážení), ale stále závislý na AT

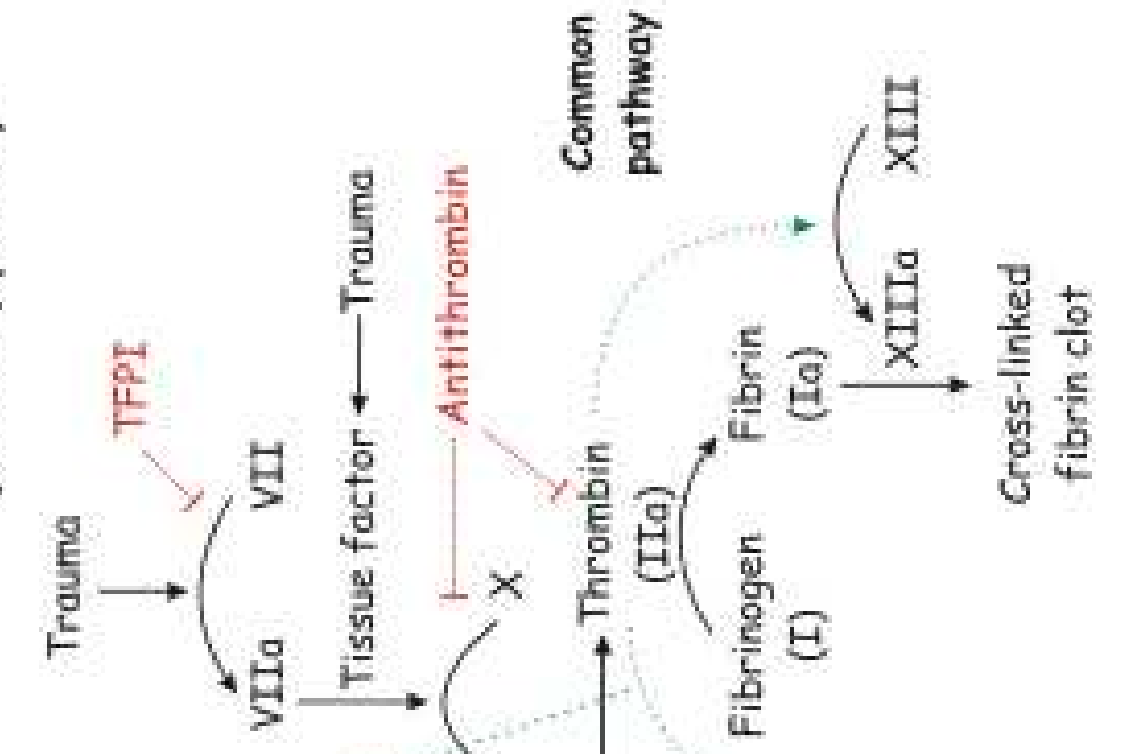
- dvojnásobný poločas (200 min) než nefrakcionovaný heparin, mnohem vyšší biologická dostupnost
- neovlivňují APTT, ale monitoring není tak nutný, protože se chovají dle kinetiky 1. řádu, eliminace játry, sledujeme trombocyty

Contact activation (intrinsic) pathway

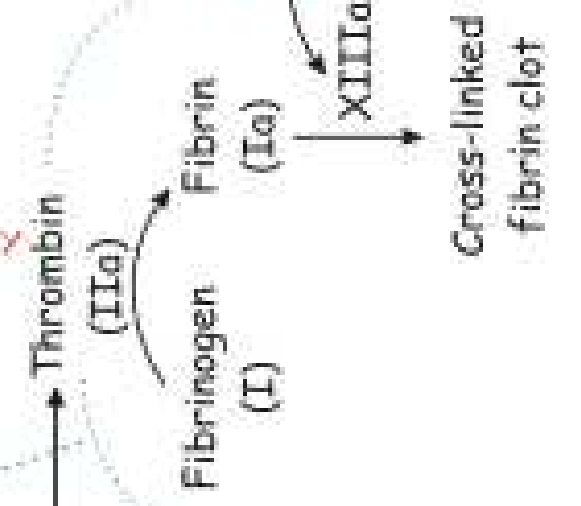
Damaged surface



Tissue factor (extrinsic) pathway



Common pathway



TFPI

Antithrombin



Přímá antikoagulancia

Nízkomolekulární hepariny LMWH

- vznikají degradací standardního heparinu

Nadroparin, enoxaparin, dalteparin

- mol. hmotnost cca 2 - 9 kDa (heparin 15 - 20)
- aplikace subkutánní (výjimečně iv.)
- menší riziko krvácení a indukce trombocytopenie, méně časté podávání
- pacienti si je mohou doma podávat sami (udržovací dávka 100j/kg/den)

Přímá antikoagulancia

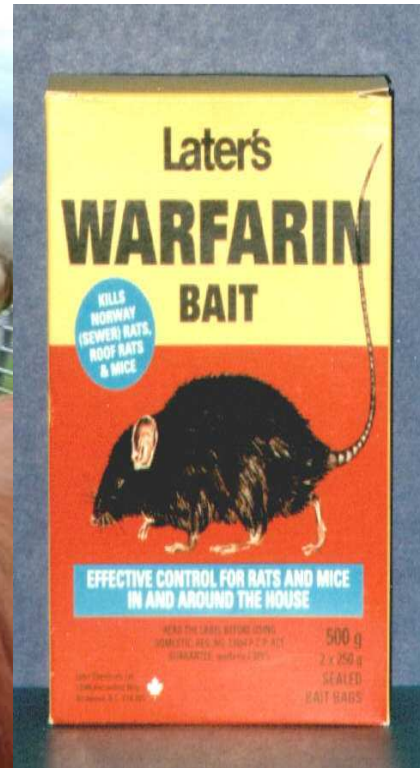
Inhibitory trombinu



Antitrombin III – u vrozeného deficitu

Ximelagatran (pro-drug) → melagatran, dabigatran (HVLP Pradaxa)

- vyvinuté pro perorální antikoagulační léčbu bez nutnosti monitoringu, ximelagatran stažen pro hepatopatie



Ve 20-tých letech v USA byla v krmivu pro dobytek nahrazena kukuřice vojtěškou a následovala epidemie smrtelných krvácivých stavů u dobytka. Ukázalo se, že to bylo zapříčiněno dihydroxykumarinem v zapařené vojtěšce, což vedlo k objevu warfarinu (pojmenován dle Wisconsin Alumni Research Foundation). Jedním z jeho prvních použití byla výroba jedu na hlodavce – a používá se v této indikaci dodnes.

Nepřímá antikoagulancia

- liposolubilní deriváty 4-hydroxykumarinu
- strukturou podobné vitaminu K (naftochinonu)
- MU: - **kompetitivní antagonisti vitamínu K**
 - vit K je nutný pro konverzi některých prekurzorů koagulačních faktorů (protrombin - II, VII, IX, X, protein C a S)
 - indukce tvorby strukturálně nekompletních srážecích faktorů PIVKA (proteins induced by vit K absence)
- účinné pouze in vivo
- postupný nástup účinku
- nejvíc vit K – kyselé zelí, listová kapusta, zelený čaj, petržel



Nepřímá antikoagulancia

- výrazná vazba na plazm. bílkoviny (až 99%)
- **metabolizace v játrech přes CYP450**
- kontrola terapie pomocí INR – Quick time (f II, V, VII, X)
- u zdravých lidí INR 0,8 – 1,2,
- u warfarinizovaného pacienta se snažíme docílit INR 2-3

- **NU:**
 - krvácení (7%) – předávkování, mutace CYP, f IX
 - zřídka nekróza tenkého střeva nebo kůže – defekt proteinu C
 - teratogenita

- **KI:**
 - gastrointestinální ulcerace
 - trombocytopenie
 - maligní hypertenze
 - těhotenství (teratogenní, riziko krvácení)
 - kojení (relativní)

Nepřímá antikoagulancia

- I: profylaxe trombembolických onemocnění
hluboká žilní trombóza
plicní embolie
- přerušeni účinku vitaminem K, rychle podáním
zmražené plazmy

Warfarin

- po aplikace
- iniciační dávky 5-7mg (pod clonou heparinu),
udržovací 5-15 mg (dle INR), často je potřeba terapii
upravovat dle diety, souběžných onemocnění apod.,
existují pomocné tabulky

Dikumarol

Etylbiskumacetát

Fenprokumon

Nepřímá antikoagulancia

Warfarin – četné interakce, převážně ↑ riziko krvácení (ale i indukce biotransformačních procesů – třezalka tečkovaná, fenobarbital, rifampicin)

- alkohol !!!, alopurinol, anabolické steroidy, některá ATB a chemoterapeutika, disulfiram, hormony štítné žlázy

- léky užívané v kardiologii – ASA, heparin, chinidin, amiodaron...

• Fibrinolytika (trombolytika)

- Fibrinolytika (trombolytika) jsou aktivátory plazminogenu (PA).
- Ideální trombolytikum by mělo být podáváno i.v. a mělo by působit selektivní trombolýzu na krevní sraženině bez aktivace plazminogenu na plazmin v plazmě.

• Fibrinolytika

• I. generace

• II. generace

• Fibrinolytika (trombolytika)

• Fibrinolytický systém

• plazminogen

• antifibrinolytikum
• ACA

• aktivace

• Aktivátor
• plazminogenu
• t-PA

• plazmin

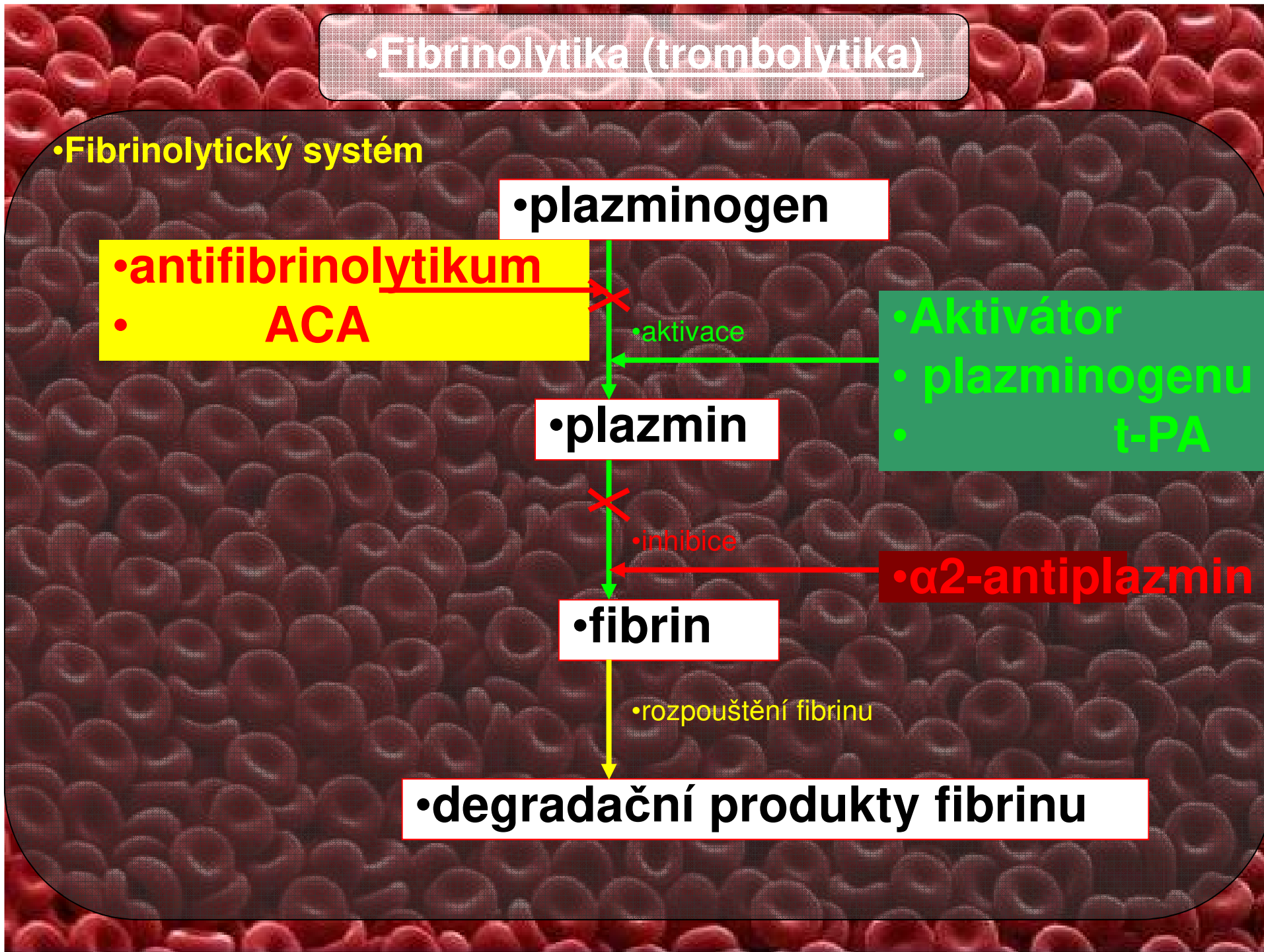
• inhibice

• α 2-antiplazmin

• fibrin

• rozpouštění fibrinu

• degradační produkty fibrinu



• I. generace

• Nejsou selektivní a úspěšná lýza sraženiny je doprovázena systémovou fibrinolýzou.

- streptokinasa
- urokinasa

• II. generace

• Vážou se na fibrin a působí selektivní fibrinolýzu na sraženině bez systémového ovlivnění.

- t-PA (alteplasa)
- anistreplasa
- saruplasa

• Fibrinolytika (trombolytika)

• **Klinické využití:**

- Závažná plicní embolizace
- Trombóza hlubokých žil
- Arteriální okluze
- Terapie infarktu myokardu

• **Nežádoucí účinky:**

- Krvácení

• Fibrinolytika (trombolytika)

• Kontraindikace

• Absolutní kontraindikace

- Aktivní krvácení z traumatu intrakraniálního a hrudního
- Krvácení při vaskulárních poruchách a při nádoru

• Relativní kontraindikace

- Hypertenze
- Jiná rizika krvácení

• Antifibrinolytika

- **zabraňují vazbě plazminu na fibrin**
- využívána jako **přídavné látky při náhradě koagulačních faktorů při krvácení po chirurgických zákrocích (např. po tonzilektomii)**
- **při stomatologických zákrocích u hemofiliků**
- **častým nežádoucím účinkem je nauzea**
- **kyselina ϵ -aminokapronová (EACA)**
- **kyselina tranexamová**
- **kyselina p -aminometylbenzoová (PAMBA)**
- **aprotinin**

• Antiagregační (protideštičkové) látky

- inhibují agregaci destiček, mohou být podávány pro specifickou **profylaxi arteriální trombózy** a mají své místo především v **sekundární prevenci infarktu myokardu**
- **antiagregační terapie** po infarktu musí být zahájena **co nejdříve** (do 2 hodin)
- tyto látky se používají obvykle **současně s heparinem** k udržení potřebné perfúze a omezení velikosti infarktu
- antiagregancia, které **nelze** využít pro jejich antiagregační aktivitu: hydrochlorochin, klofibrát, indometacin, fenylbutazon, některé prostaglandiny a neurotropní látky

• Antiagregační (protidestičkové) látky

• Indikace:

- ischemické cerebrovaskulární onemocnění
- ischemická choroba srdce
 - onemocnění periferních tepen
 - omezení trombogenních vlastností umělých materiálů

• Antiagregancia – **kys. acetylsalicylová**

- v organismu se deacetyluje a **ireverzibilně inhibuje COX**
- trombocyty narozdíl od endotelu nejsou schopny syntézy COX = **selektivní inhibice COX trombocytů** (životnost 7-10dní)
- na dávce závislý účinek
- nízké dávky AcSal až 50% snížení vzniku IM a náhlé smrti u pacientů s anginou pectoris
- i další NSAID (ibuprofen, naproxen) mají antiagregační vlastnosti, ale neinhibují COX ireverzibilně
- D: 75-325mg/den, většinou 50-100mg denně

• Antiagregancia – **indobufen**

- reverzibilní inibice COX
- účinek na trombocyty cca 12h a odeznívá do 24h

• Antiagregancia – **dipyridamol**

- neovlivňuje agregaci destiček in vitro
- snižuje adhezivitu destiček k poškozenému endotelu
- zesiluje účinky PGI₂, který inhibuje fosfodiesterázu
- D:75mg3x/den

• Antiagregancia – tiklopidin

- MU: **ireverzibilní inhibice vazby ADP na Rc** v membráně **trombocytu** = blok stimulace Rc, která je nutná pro aktivaci komplexu GpIIb/IIIa a blok navázání fibrinogenu
- účinek se rozvíjí v průběhu několika dní a trvá 7-10dní
- D: 250-500mg
- NU: těžké NU, průjmy a změny v krevním obraze

• Antiagregancia – klopidogrel

- účinnější a méně NU
- velmi vhodná kombinace s AcSal po implantaci stentů