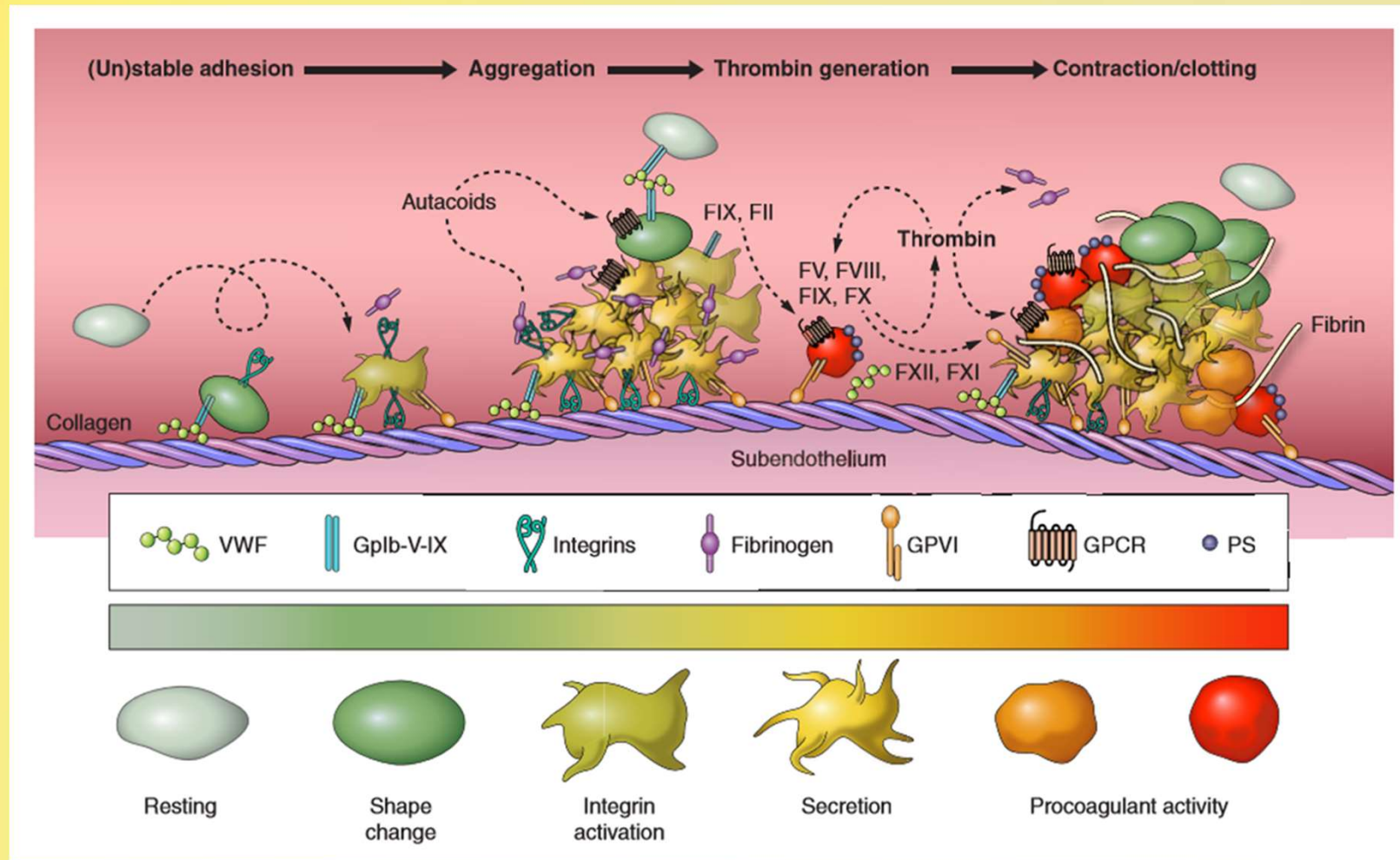
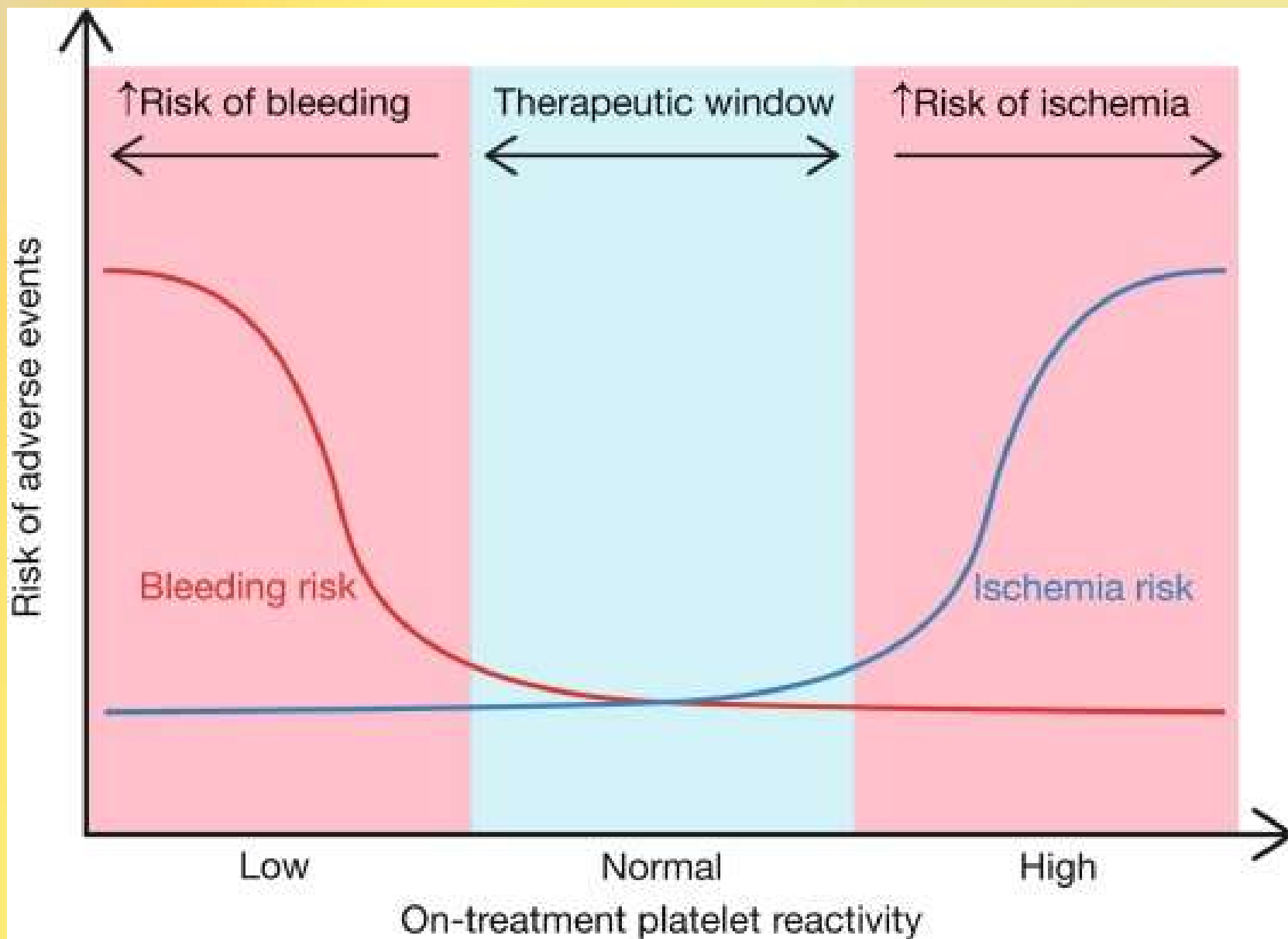


Farmakologie krve a krevetvorby.  
Farmakologie reprodukčního  
systému.

# Antitrombotika

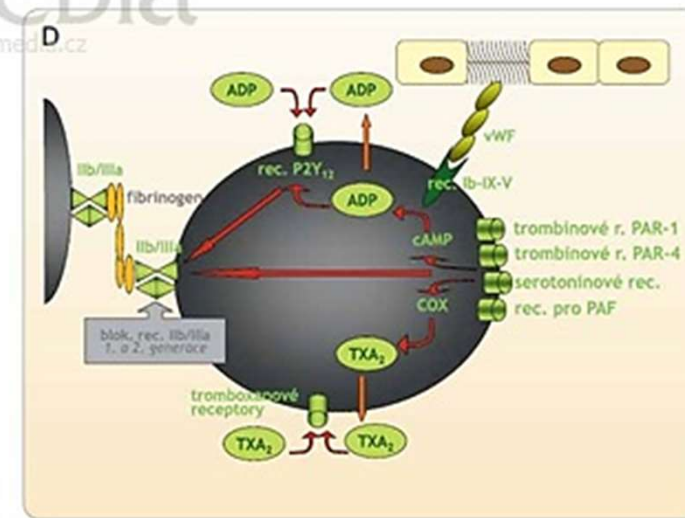
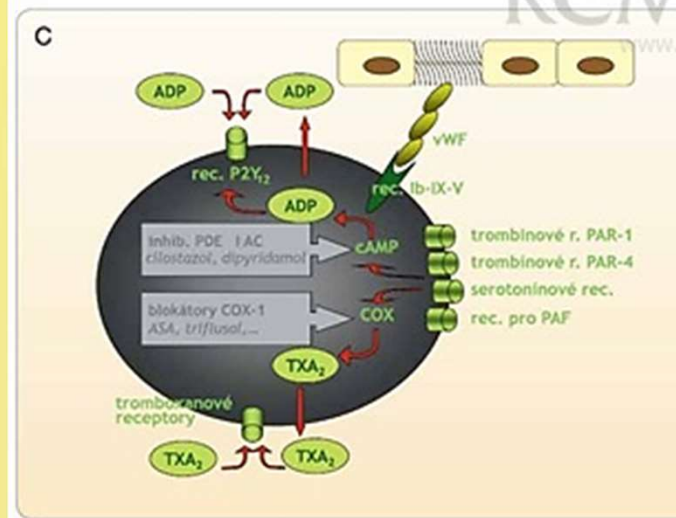
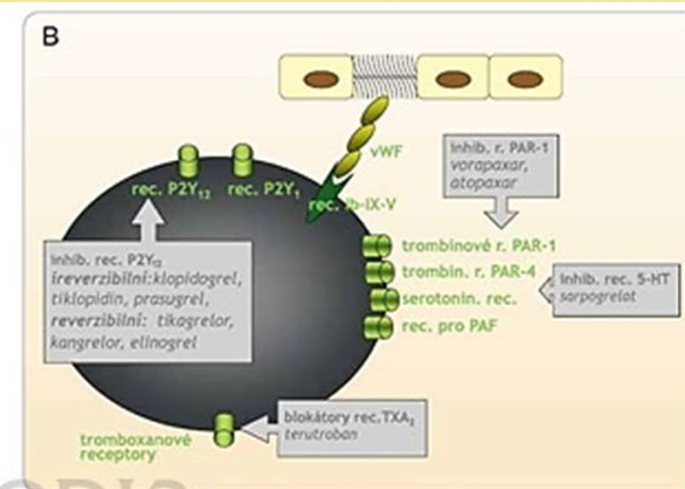
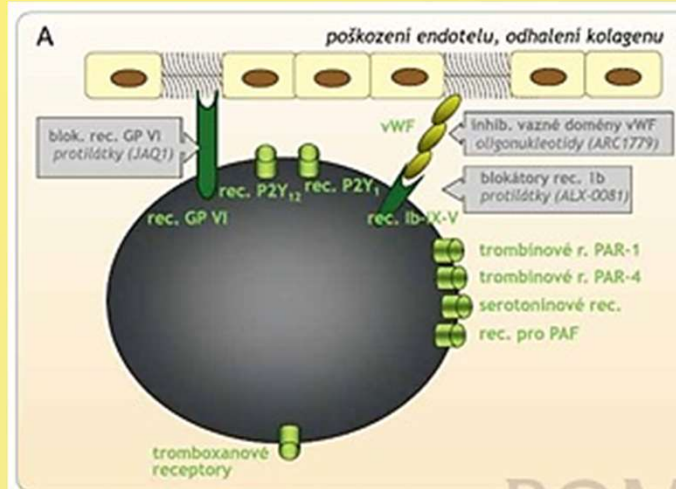
- Trombóza – aterotrombóza
- Primární versus sekundární hemostáza





# Protidestičková léčiva - antiagregancia

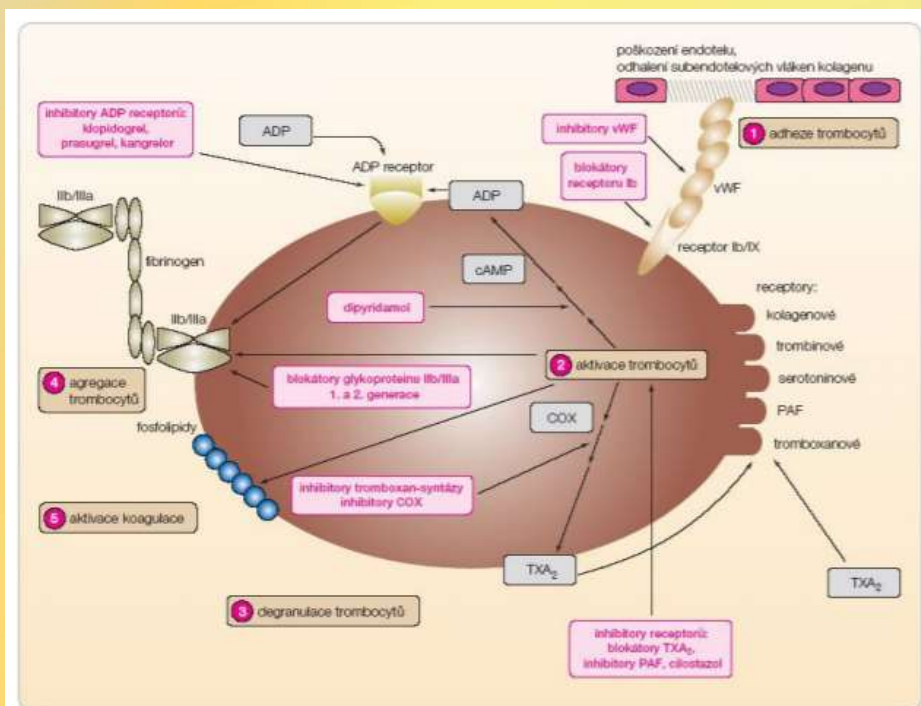
- Adheze
- Aktivace a degranulace
- Agregace



REMEDIA  
www.remedia.cz

# Protidestičková léčiva - antiagregancia

- Aktivační a stabilizační receptory



Obr. 2 Schematické znázornění primární (trombocyty) hemostázy a farmakologických možností jejího ovlivnění. vWF – von Willebrandův faktor; PAF – faktor aktivující destičky; TXA<sub>2</sub> – tromboxan A<sub>2</sub>; COX – cyklooxygenáza; cAMP – cyklický adenosinmonofosfát; ADP – adenosindifosfát

Tab. 1 PŘEHLED AKTIVAČNÍCH A STABILIZAČNÍCH DESTIČKOVÝCH RECEPTORŮ, JEJICH LIGANDŮ A INHIBITORŮ

aktivační receptory	induktor (ligand)	inhibitor
tromboxanové	TXA <sub>2</sub>	terutroban, ev. blokáda syntézy TXA <sub>2</sub> (ASA, trifusal)
ADP typu P2Y <sub>12</sub>	ADP	reverzibilní (tikagrelor, kangrelor, elinogrel aj.), ireverzibilní (klopidogrel, tiklopidin, prasugrel)
ADP typu P2Y <sub>1</sub>	ADP	MRS2500
trombinové typu PAR-1	trombin	vorapaxar, atopaxar
trombinové typu PAR-4	trombin	?
serotoninové (5-HT)	serotonin	sarpogrelat, ev. slabě naldifodurfyl
α-adrenergní	noradrenalin	
PAF receptor	PAF	rupatadin, lexipafant
kolagenové typu IIb-IX-V	vWF	ARC1779, ARC15105, ALX-0081
kolagenové typu GP VI	kolagen	JAQ1
stabilizační receptory	induktor (ligand)	inhibitor
adenosinové typu A <sub>2</sub> (zvýšení nabídky cAMP)	adenosin, inhib. PDE 3 (cilostazol), aktivátory aderylácyklázy (dipyridamol)	methyloxantiny (kofein, aminofylin aj.)
β <sub>2</sub> -adrenergní	adrenalin	
prostacyklínové	prostacyklín (PGI <sub>2</sub> ), iloprost, treprostinil, epoprostenol	
prostaglandinové typu PGE <sub>2</sub>	PGE <sub>2</sub> , alprostadil	

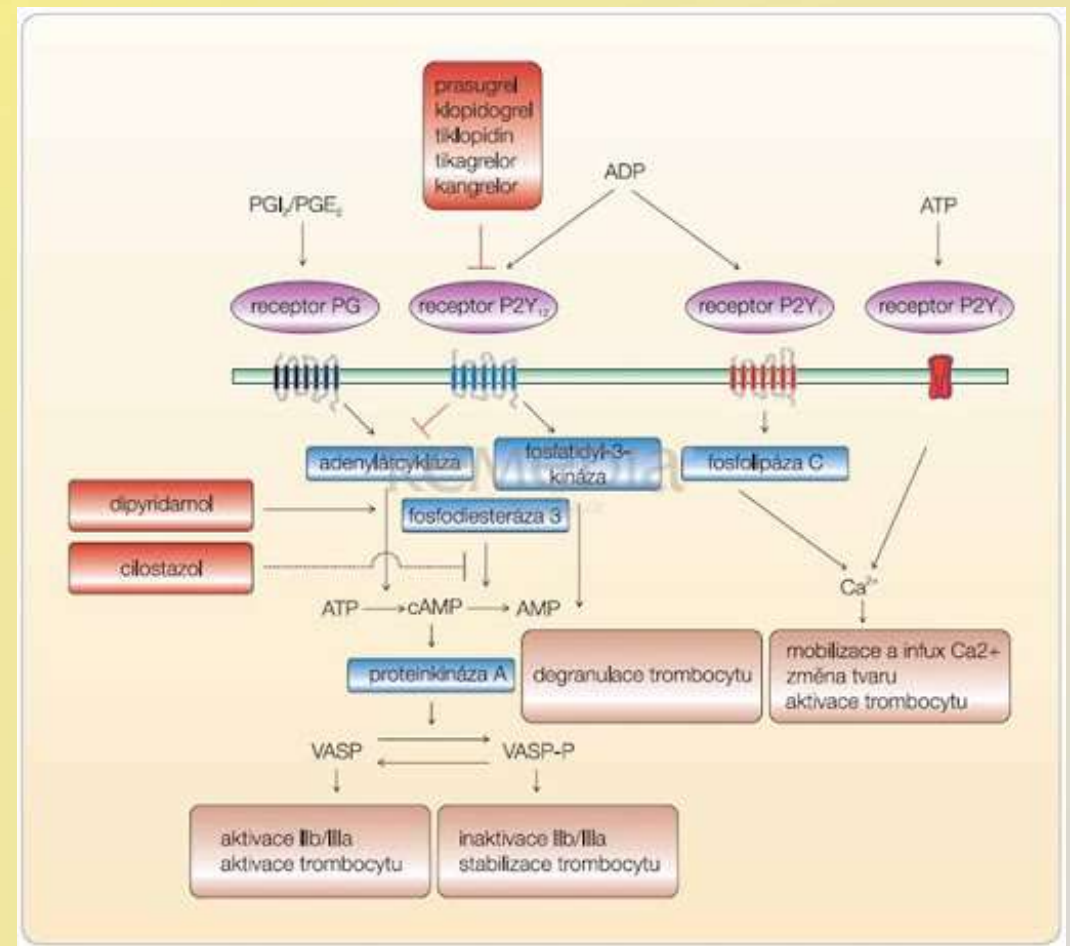
ADP – adenosindifosfát, ASA – kyselina acetylsalicylová, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, PAF – platelet activating factor, PDE 3 – fosfodiesteráza 3, TXA<sub>2</sub> – tromboxan A<sub>2</sub>, vWF – von Willebrandův faktor

# Blokáda tromboxanové cesty

- Inhibitory cyklooxygenázy – kyselina acetylsalicylová (ASA)
  - MÚ: snížení syntézy tromboxanu A<sub>2</sub>, snížení aktivity COX-1/COX-2
  - Farmakokinetika: problematická vzhledem k pH žaludku, za fyziologických podmínek nástup za cca 20 min
  - NÚ: zvýšené riziko krvácení, rizikové faktory – vyšší věk, užívání dalších nesteroidních antiflogistik, hypertenze; GIT potíže, alergické reakce
  - I: zvýšené riziko krvácení při kombinaci s jinými antiagregancii, IPP, hypoglykemické stavy u antidiabetik
  - P: snížení rizika aterotrombotické příhody, spolu s ADP blokátory aditivní efekt, 80 – 100 mg denně
  - Další: triflusal, indobufen
- Blokátory tromboxan/prostacyklinového receptoru  $\beta$ 
  - Terutroban (USA)

# Ovlivnění purinergní cesty aktivace trombocytu

- ATP/ADP/adenosin
- P2Y1, P2X1 – uvolnění iontů vápníku, aktivace kontraktilního aparátu
- P2Y12 – inhibice adenylátcyklázy, vystavení receptorů IIb/IIIa = vlastní agregace trombocytů pomocí bivalentních proteinů
- Adenozinový receptor A2B – blokáda ENT-1 a zvýšení nabídky adenozinu v plazmě



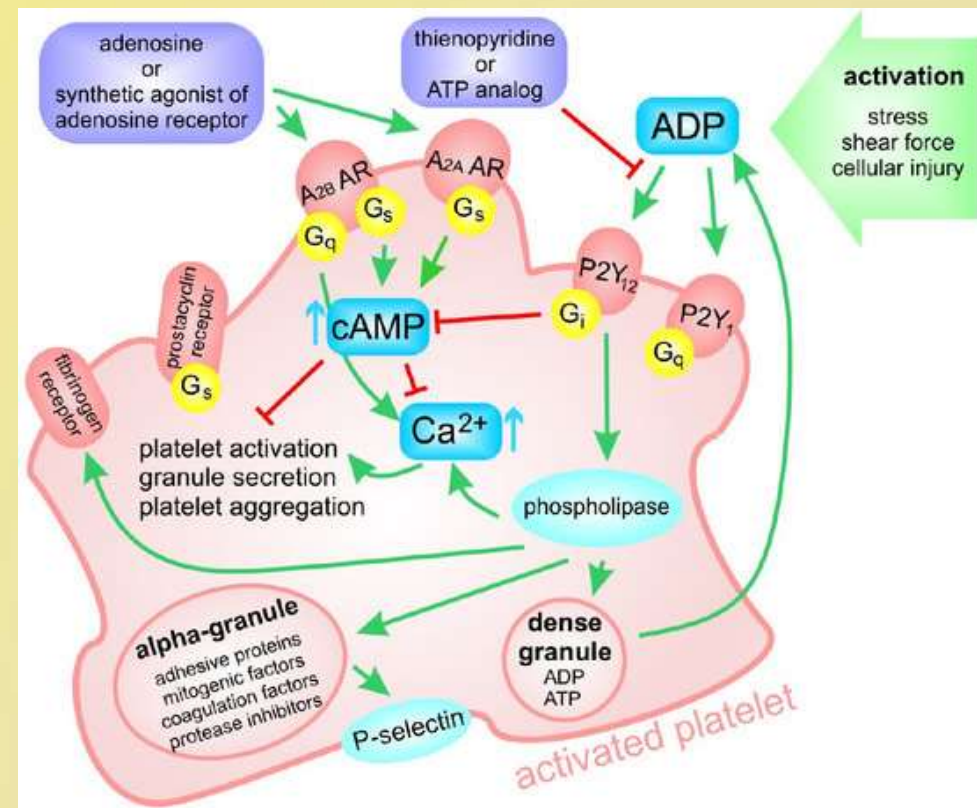
# Blokátory ADP receptorů P2Y12

- Tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, kangrelor
  - MÚ: reverzibilní nebo ireverzibilní blokáda P2Y12 s následným snížením cAMP
  - Fkinetika: významné odlišnosti jednotlivých blokátorů, nejspolehlivější jsou prasugrel a tikagrelor, dále rychlý nástup účinku (u kangreloru prakticky ihned, u dvou výše uvedených do 60 min)
  - NÚ: krvácení (nejvyšší u klopidogrelu, kde je srovnatelná s ASA), specifické nežádoucí účinky – leukopenie, trombocytopenie, dušnost
  - I: potenciace antitrombotického účinku s jinými protidestičkovými léčivy, PPI
  - P: profylaxe aterotrombotických příhod (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor – po akutní koronární příhodě, kangrelor – rychlá a krátkodobá koronární intervence)



# Léčiva způsobující aktivaci A2 receptorů

- Dipyridamol, cilostazol
  - MÚ: zvýšení plazmatické hladiny adenosinu inhibicí transportéru ENT-1
  - Profylaxe CMP (dipyridamol)
  - Vazoprotektivum, ischemická choroba dolních končetin (cilostazol)

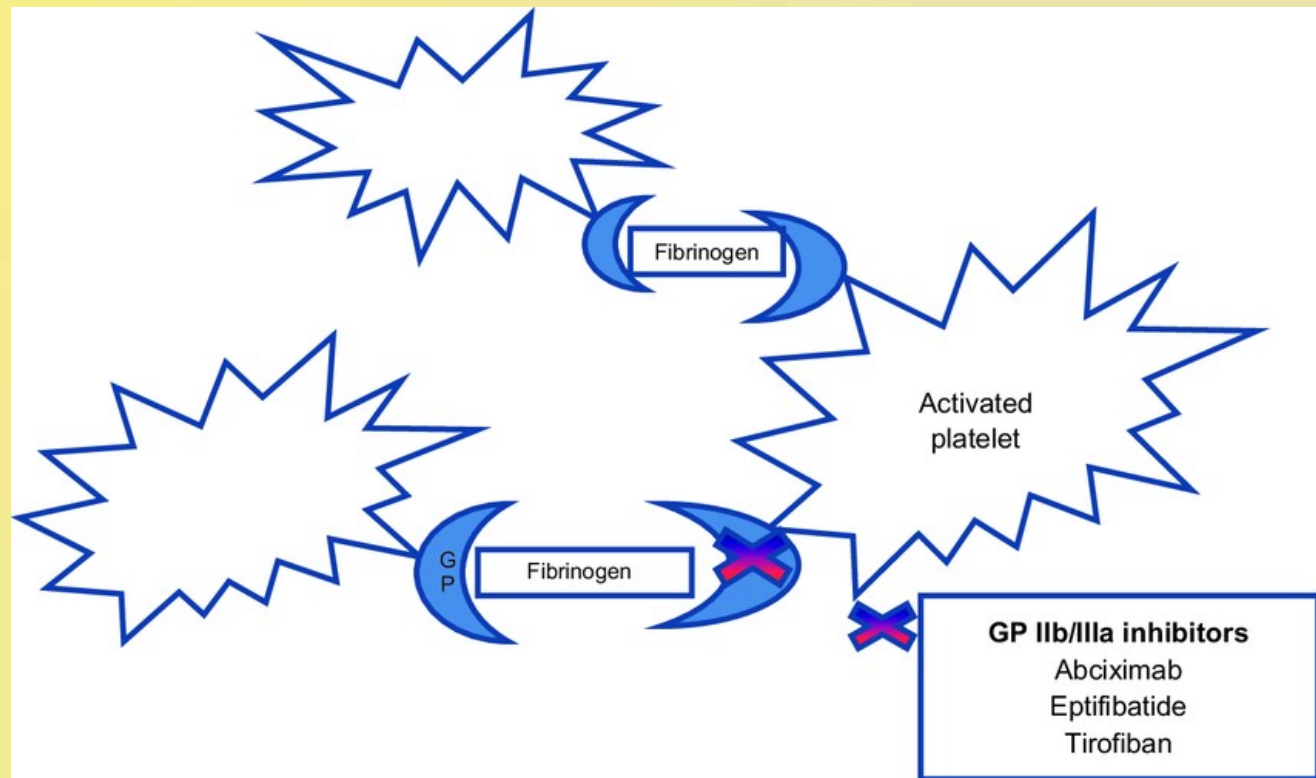


# Ovlivnění trombinové a serotoninové cesty

- Blokáda PAR-1
- Vorapaxar
  - Kompetitivní blokátor PAR-1
  - Dlouhý čas eliminace (až 10 dní)
  - V ČR nedostupný
- Blokáda 5-HT<sub>2A</sub>
- Naftidrofutryl s vazodilatačním a vazoprotektivním účinkem
- Sarpogrelát – v ČR nedostupný

# Ovlivnění agregace blokádou IIb/IIIa

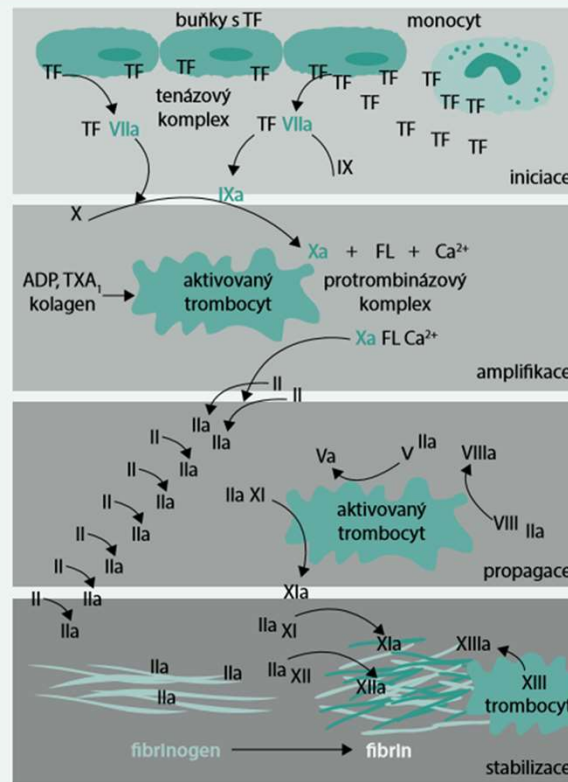
- Abciximab, eptifibatid
- Léčba akutních trombotických komplikací v průběhu koronární intervence
- Pozn. Ukončení protidestičkového efektu
  - Fragment protilátek (ve vývoji)



# Antikoagulancia

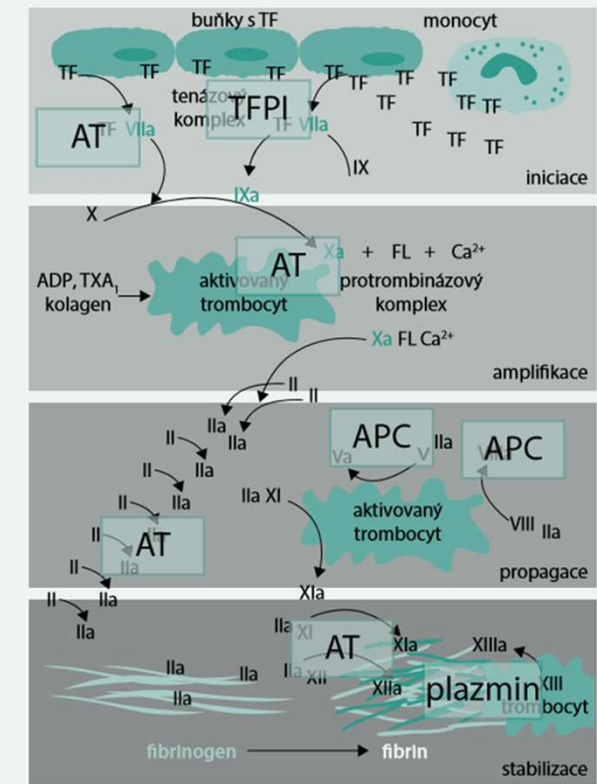
- Sekundární hemostáza
- Klíčové postavení trombinu

Obr. 1. Modifikované schéma koagulační kaskády podle současně platných názorů



TF – tkáňový faktor ADP – adenosindifosfát FL – fosfolipidy TX – tromboxan

Obr. 2. Hlavní možnosti blokády koagulační kaskády



TF – tkáňový faktor ADP – adenosindifosfát FL – fosfolipidy TX – tromboxan AT – antitrombin TFPI – inhibitor cesty tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor) APC – aktivovaný protein C



# Nepřímé inhibitory trombinu a faktoru Xa

- Heparin
  - MÚ: Vazba k antitrombinu a odkrytí místa pro inhibici koagulačního faktoru
  - Fkinetika: i.v. aplikace, krátký poločas eliminace s interindividuálními rozdíly, vazba na plazmatické bílkoviny
  - NÚ: riziko krvácení, heparinem-indukovaná trombocytopenie (HIT)
  - I: protidestičková léčiva
  - P: krátkodobá antikoagulační léčba u akutních stavů (infarkt myokardu)
- Nízkomolekulární hepariny, pentasacharid fondaparinux
  - MÚ: aktivace antitrombinu s inhibicí Xa, efekt klesá se zkracující se délkou molekuly
  - FK: vysoká biodostupnost po podkožním podání (nad 90 %) s nástupem účinku 1 – 2 hodiny, resp. 20 min
  - NÚ: Nižší míra rizika krvácení
  - I: ostatní léčiva skupiny
  - P: krátkodobá profylaxe trombotických příhod
- Sulodexid
  - Směs molekul odvozených od heparinu a dermatan sulfátu

# Nepřímé inhibitory trombinu a faktoru Xa

**Tab. 1 PŘEHLED NÍZKOMOLEKULÁRNÍCH HEPARINŮ**

generický název	originální název přípravku	výrobce
tinzaparin	Inohep, Logiparin	Leo, Novo Nordisk
parnaparin	Fluxum	Alfa Wassermann
dalteparin	Fragmin	Pfizer
nadroparin	Fraxiparin	GSK
enoxaparin	Clexane (Lovenox)	sanofi-aventis
bemiparin	Zibor	Berlin-Chemie
reviparin	Clivarin	Abbott
certoparin	Troparin, Sandoparin	Biochemie GmbH, Novartis

**Tab. 2 NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY (LMWH), JEJICH MOLEKULOVÁ HMOTNOST, POMĚRY ANTI II<sub>a</sub>/ANTI X<sub>a</sub> A POLOČAS AKTIVITY**

generický název	molekulová hmotnost (daltony)	poměr anti II <sub>a</sub> /anti X <sub>a</sub>	poločas aktivity anti X <sub>a</sub> (h)
dalteparin	5000	1 : 2,7	2,3–2,8
enoxaparin	4200	1 : 3,8	4,0–4,4
nadroparin	4300	1 : 3,2	3,7
bemiparin	3600	1 : 8,0	5,2–5,4
tinzaparin	4500	1 : 1,9	3,0
reviparin	4150	1 : 3,5	2,5–4,3
certoparin	7500	1 : 2	4,2
parnaparin	5000	1 : 4,0	3,0

# Přímé inhibitory trombinu

- Kompetitivní obsazení aktivního místa trombinu
- Spolehlivost účinku, inhibice trombinu vázaného na fibrinová vlákna
- Hirudin
  - Polypeptid
  - Přímý selektivní inhibitor trombinu
  - Bivalirudin – analog hirudinu, výhodnější farmakokinetické vlastnosti, u nemocných se závažnou trombocytopenií nebo pro prevenci trombotických příhod u pacientů podstupujících koronární intervenci



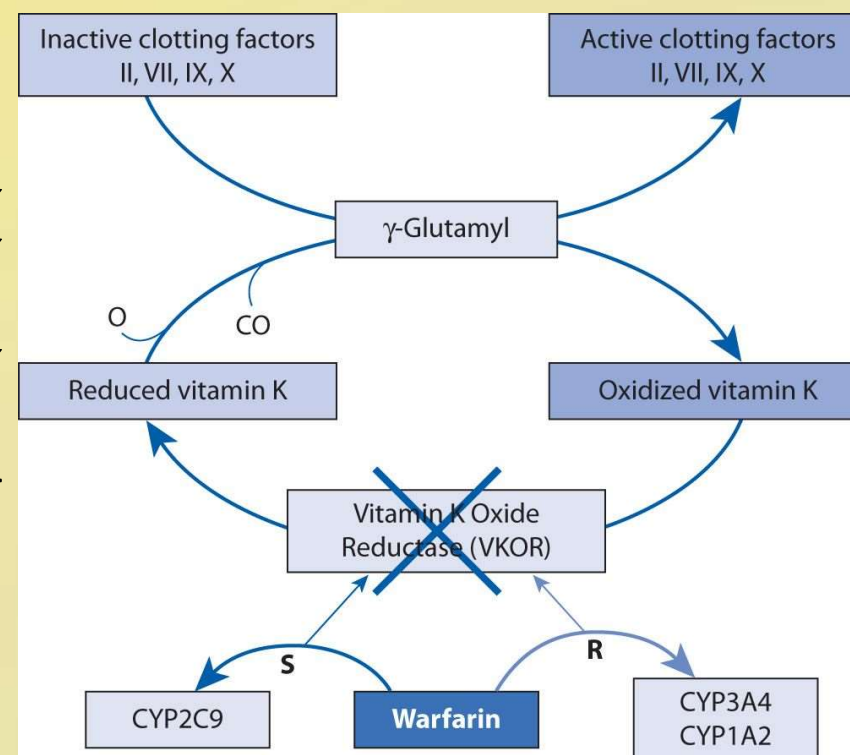
# Gatransy a Xabany

- Gatransy – p.o. účinné přímé inhibitory trombinu
  - Dabigatran
  - Kompetitivní inhibice aktivního místa trombinu
  - Mírné ovlivnění dalších faktorů (V, VIII, IX)
  - FK: proléčivo, rychlý nástup účinku (do 60 min), poločas eliminace cca 17 hod. Renální funkce!
  - NÚ: krvácení, dyspeptické potíže, kontraindikace – krvácení, gravidita, laktace
  - I. Na úrovni inhibitorů P-gp
  - P: profylaxe tromboembolizace u nemocných s fibrilací síní při vyšším riziku příhody, akutní léčba žilní trombózy, plicní embolie
- Xabany – p.o. přímé inhibitory faktoru Xa
  - Inhibice tvorby trombinu
  - Apixaban, edoxaban, rivaroxaban
  - FK: rychlý nástup účinku do 60 min, vysoká biologická dostupnost, vazba na transportní proteiny, nízká interindividuální variabilita
  - NÚ: krvácivé příhody
  - I: silné inhibitory P-gp a CYP3A4
  - P: profylaxe tromboembolizace

# Antivitamíny K - warfarin

## • Warfarin

- Blokáda reductázy vitamínu K (VKOR)
- Porucha syntézy proteinů C a S
- FK: velmi problematický, vysoká interindividuální variabilita počínaje VKOR, přes transportní systémy typu OATP, degradace CYP – CYP2C9
- NÚ: krvácení, zažívací obtíže, warfarinová kožní nekróza, nutnost sledovat INR
- I: úzké terapeutické okno = obrovský význam – lékové a potravinové interakce (amiodaron, propafenon, nesteroidní antiflogistika, přísun vitamínu K v potravě)
- P: profylaxe mozkové nebo systémové embolizace, tromboembolická nemoc

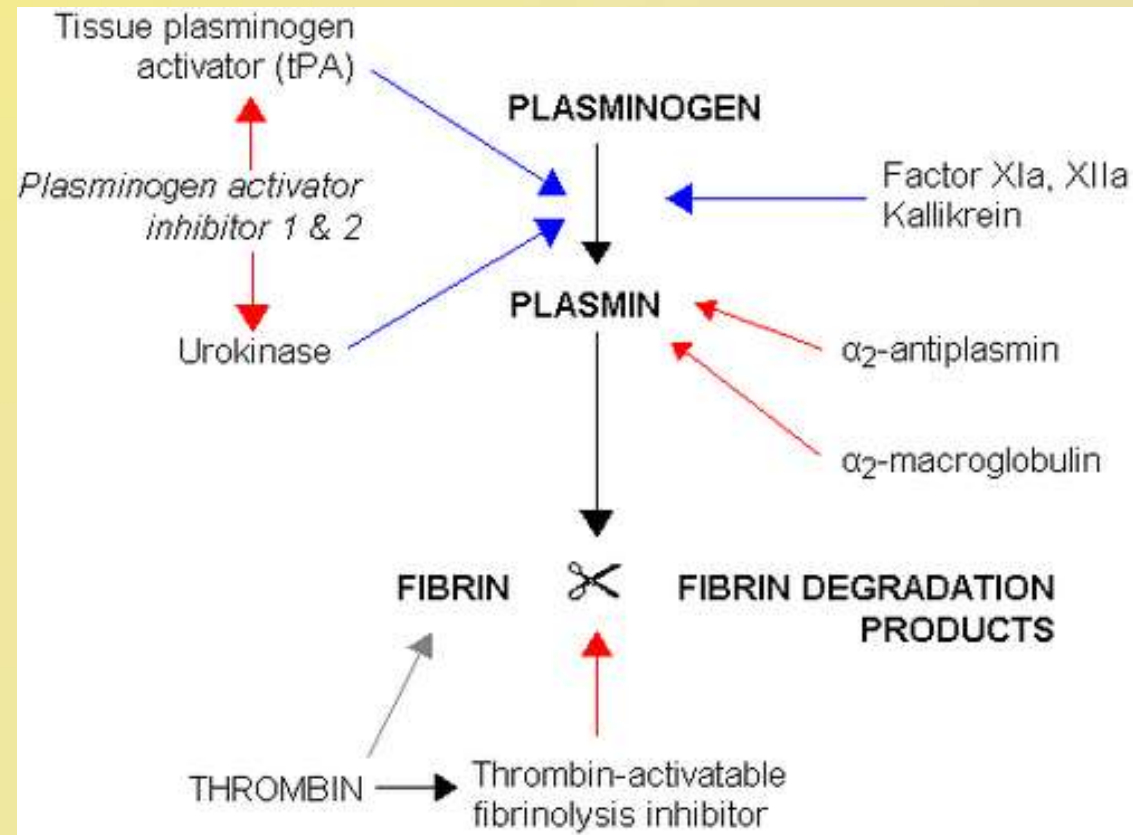


# Antidota antitrombotik

- Nutnost rychlé obnovy hemostázy
- Pouze u reverzibilní blokády
- Protamin
  - Vazba na hepariny a částečně i na frakcionované hepariny a vytvoření neaktivního komplexu
- Idarucizumab
  - Fragment monoklonální protilátky vázající se na dabigatran
- Andexanet  $\alpha$ 
  - Analog Xa bez vlastní aktivity
- Ciraparantag
  - Multifunkční antidotum, vazebný protein s vysokou afinitou k antikoagulantům (xabany i gatrany)
- Vitamín K1
  - Warfarin

# Fibrinolytika

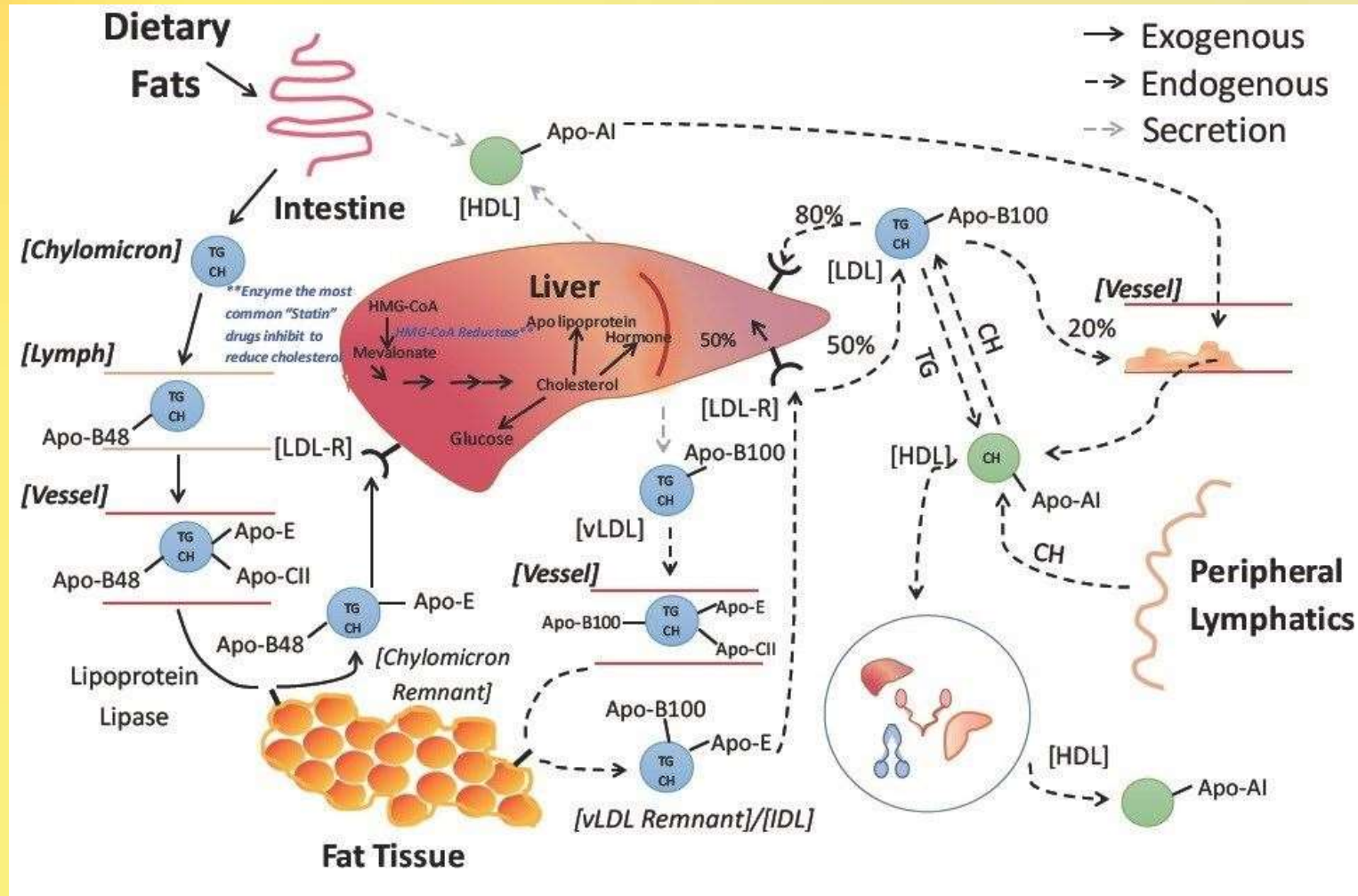
- Obnovení perfuze
- Selektivní – altepláza, retepláza, tenektepláza
- Neselektivní – streptokináza
- FK: aplikace do místa trombu, velmi krátký poločas
- NÚ: krvácení
- I: antikoagulační a protidestičková léčiva
- P: zprůchodnění trombotizovaných tepen
  
- Pozn. Antifibrinolytika – zástava krvácení navozeného fibrinolýzou
- Kyselina p-aminobenzoová, kys. tranexamová



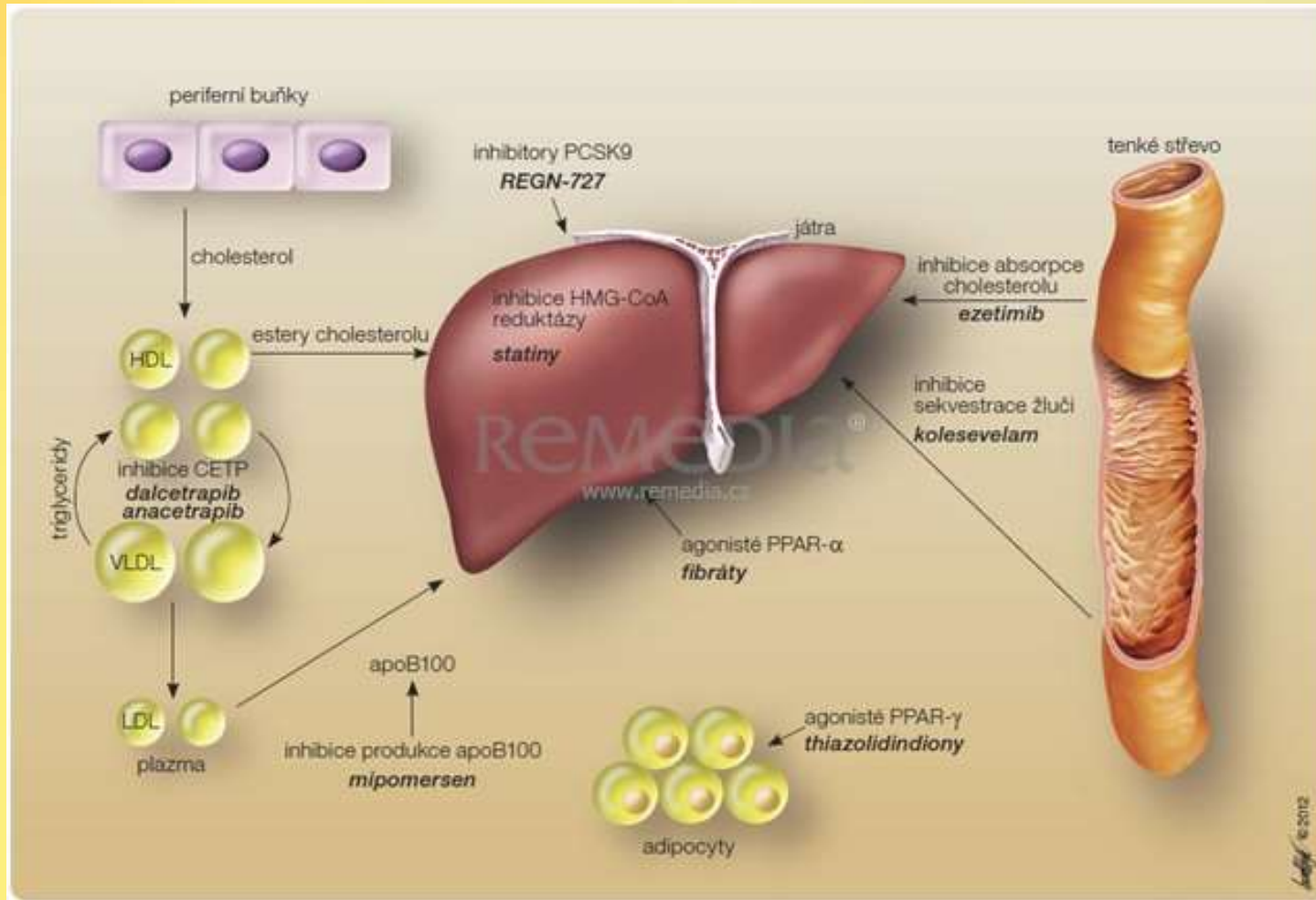
# Hypolipidemika

- Terapie dyslipidémie
- Strategie:
  - snížení LDL
    - Inhibitory HMG-CoA reductázy – rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin
    - Inhibitory izoenzymu PCSK9 – alirocumab, evolocumab
    - Inhibice enterální resorpce cholesterolu – ezetimib
    - Priskyřice vázající žlučové kyseliny - cholestyramin
  - snížení koncentrace triglyceridů
    - Fibráty – fenofibrát, ciprofibrát
  - zvýšení HDL

# Hypolipidemika



# Hypolipidemika



# Statiny

- Inhibice syntézy cholesterolového jádra inhibicí HMG-CoA reductázy
- Inhibice prenylace proteinů – význam ?
- Snížení LDL (až o 55 %), mírný vzestup HDL (do 10 %), variabilní pokles triglyceridemie (až o 25 %)
- Extralipidové účinky – zlepšení funkce endotelu, potenciace vazodilatace, regulace imunitní odpovědi atd.
- FK: hydrofilní (rosuvastatin) X lipofilní (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin), substráty P-gp a CYP3A4
- NÚ: myalgie a svalové křeče, myopatie, rhabdomyolýza, asymptomatický vzestup jaterních enzymů
- I: P-gp/CYP3A4
- P: léčiva první volby u nemocných se zvýšenou plazmatickou koncentrací LDL-C



# Inhibitory PCSK9

- PCSK9 – proproteinová konvertáza subtilisin/kexinového typu 9
- Regulace transportu cholesterolu do tkání a degradace LDL
- Monoklonální protilátky alirocumab a evolocumab
- Inklisiran – siRNA tlumící syntézu PCSK9
- FK: podkožní podání, dostupnost do 80 % s nástupem účinku do několika hodin a poločasem až 20 dní
- NÚ: lokální nežádoucí účinky
- I: nejsou prakticky známy
- P: snížení koncentrace LDL a proaterogenních lipidů – primární hypercholesterolemie (nevýhoda – vysoké finanční náklady)

# Inhibitory absorpce cholesterolu

- Smížení hladiny LDL-C i aterotrombotických příhod
- Snížení absorpce cholesterolu inhibicí NPC1L1 na enterocytech a v epitelu žlučových
- Ezetimib
- FK: 90% biologická dostupnost
- NÚ: velmi dobrá tolerance
- I: prakticky nejsou
- P: snížení kardiovaskulárního rizika při vysoké hladině LDL-C

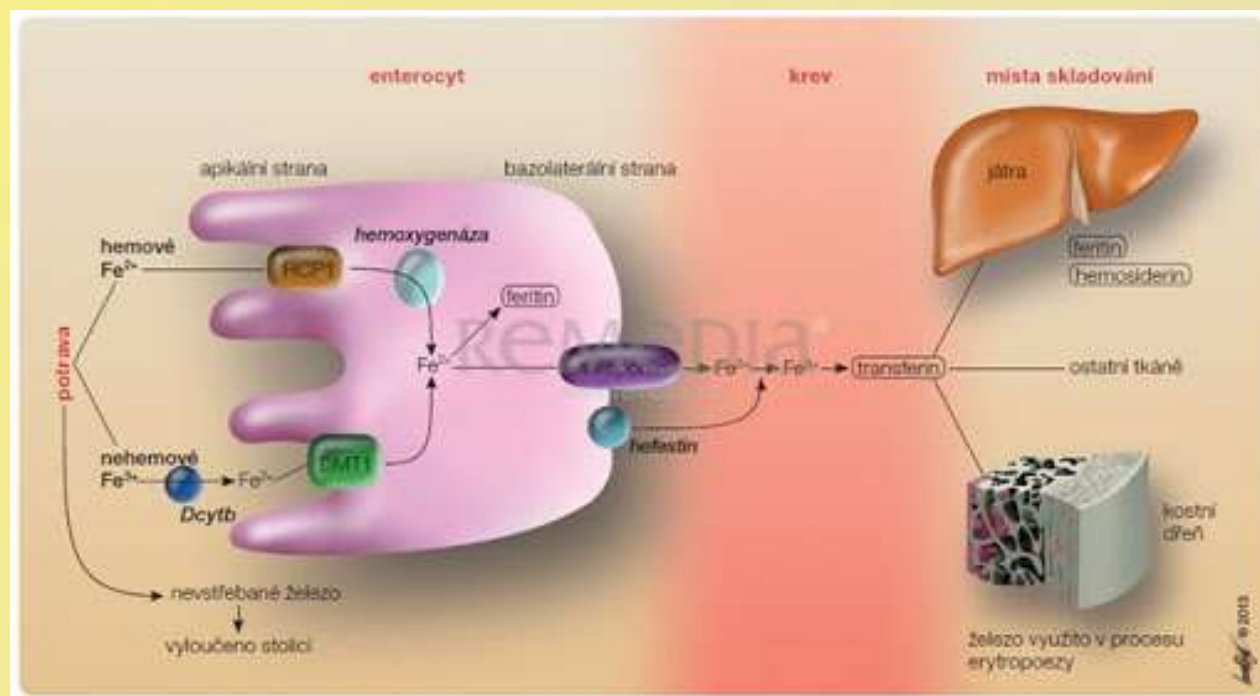
# Pryskyřice a fibráty

- Pryskyřice
  - Inhibice absorpce žlučových kyselin
  - Chybí potvrzení klinického efektu a malý pokles ischemických koronárních příhod
  - V maximálních dávkách pokles LDL-C asi o 20 %, ale vzestup koncentrace triglyceridů
  - Interakce s absorpcí léčiv
  - Cholestyramin
- Fibráty
  - Léčby hypertriglyceridemie
  - Některé zvyšují i HDL
  - MÚ: aktivace PPAR- $\alpha$  a aktivace lipolýzy, zvýšení koncentrace HDL, ale i ovlivnění metabolizace xenobiotik
  - Fenofibrát
  - FK: dobrá absorpce s poločasem do 6 hodin
  - NÚ: myalgie a zažívací potíže
  - I: induktor izoenzymů CYP
  - P: diskutabilní efekt, nemocní s rizikem pankreatitidy vyvolané hypertriglyceridemií
- Ostatní – omega-3 nenasycené MK, inhibitory CETP (anacetrapib)

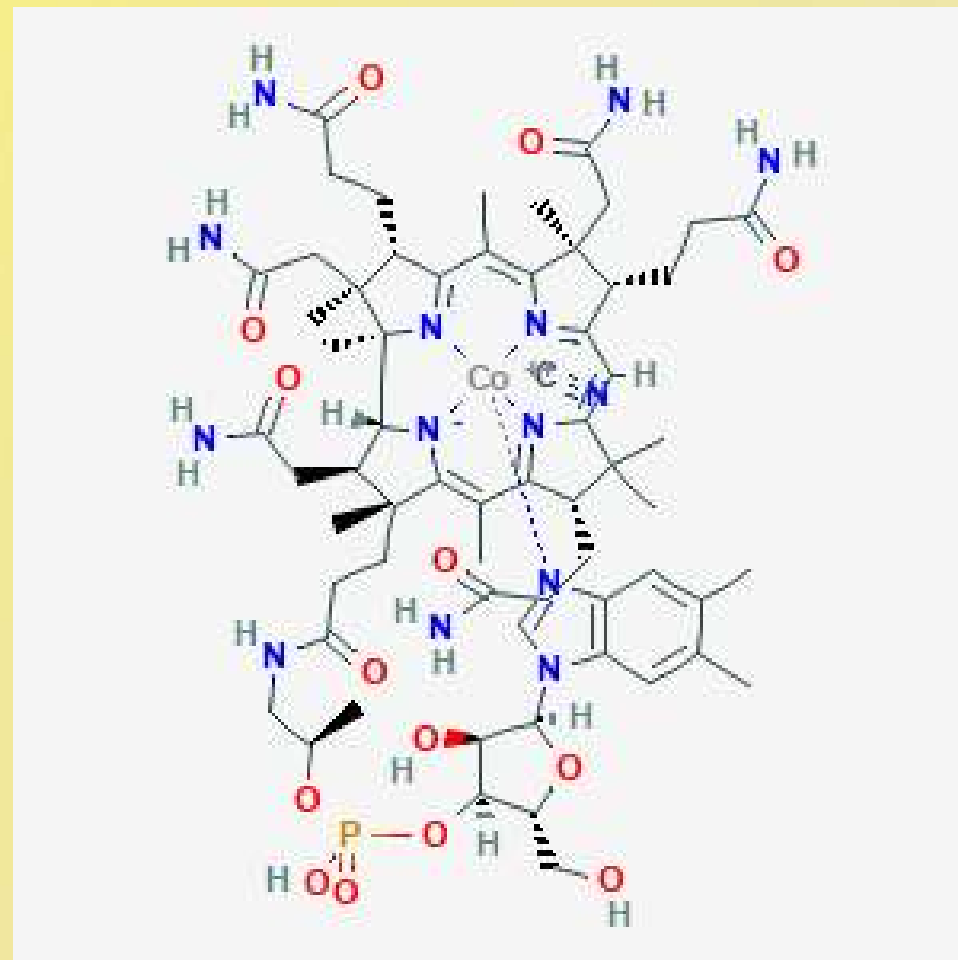
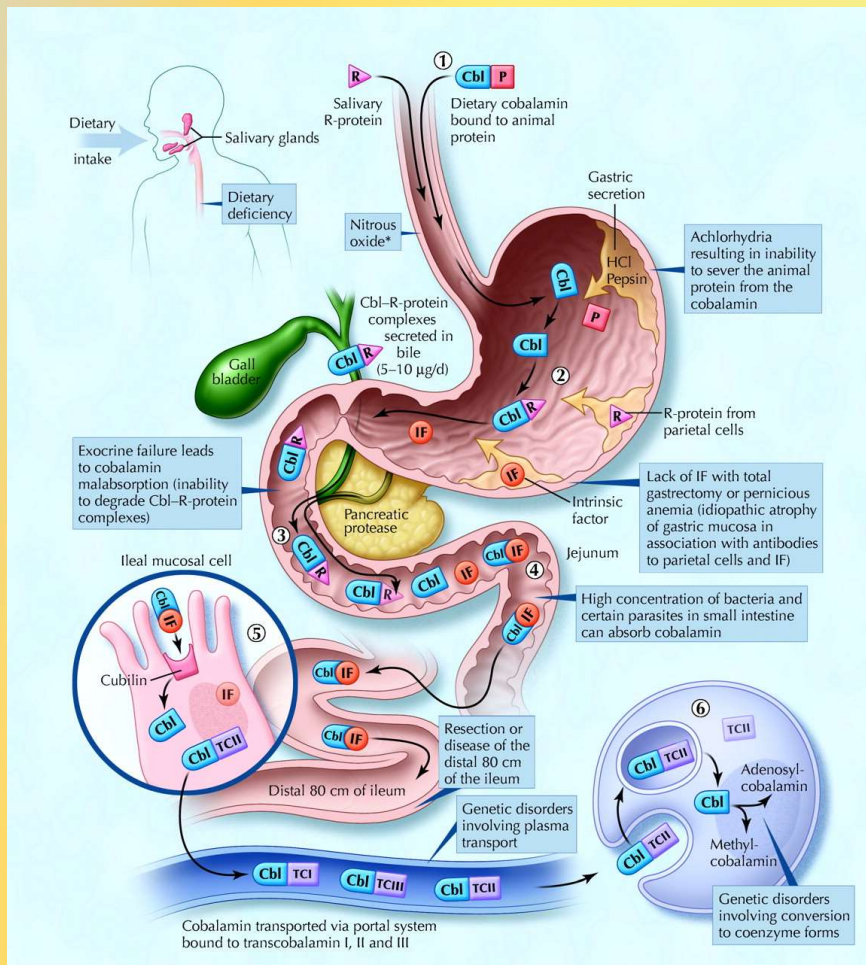
# Léčba anémie, leukocytopenie a trombocytopenie

- Antianemika

- Železo – síran, fumarát, glukonát, vázané s izomaltózou
- Vitamíny nutné k hematopoéze – kyselina listová, B12
- Hematopoetické faktory – erythropoetin a analoga (darbepoetin, pegapoetin)

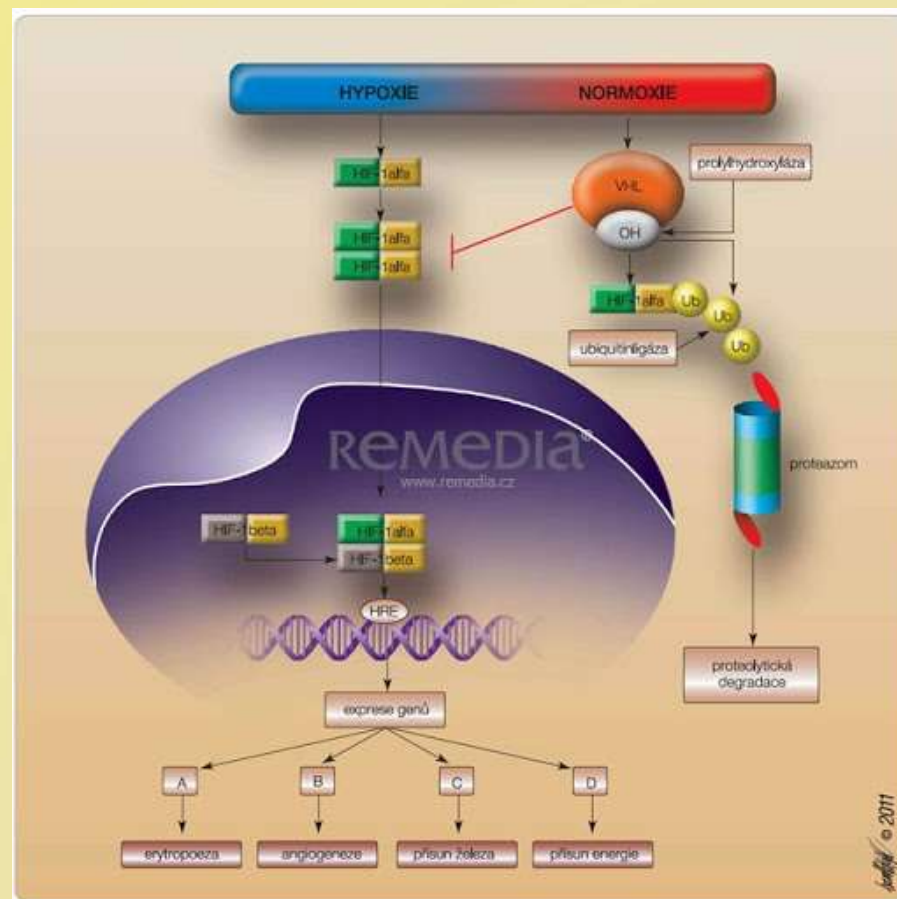
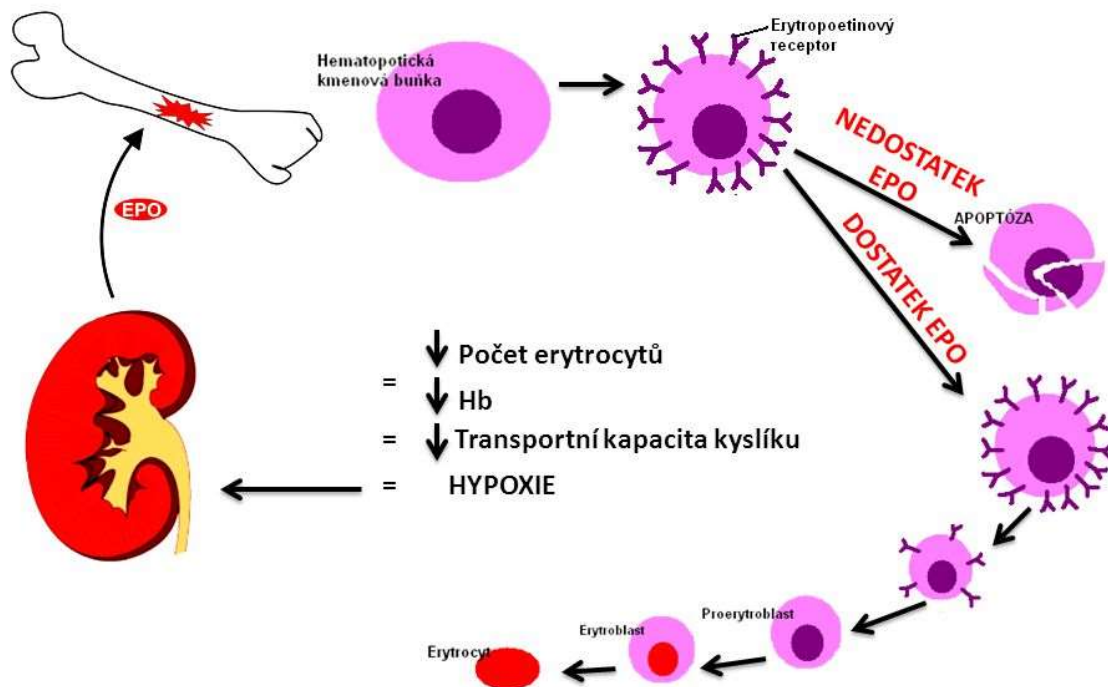


# Léčba anémie, leukocytopenie a trombocytopenie



# Léčba anémie, leukocytopenie a trombocytopenie

## Vztah Hb, erytropoetinu a erytropoezy



# Cytokiny stimulující myeloidní a trombopoetickou křvetvorbu

- Růstové faktory myeloidní řady
  - G-CSF – filgrastim, glykosylovaná a pegylovaná analoga
  - GM-CSF, M-CSF - sargamostim
- Růstové faktory trombocytární řady
  - Trombopoetin
  - IL-11