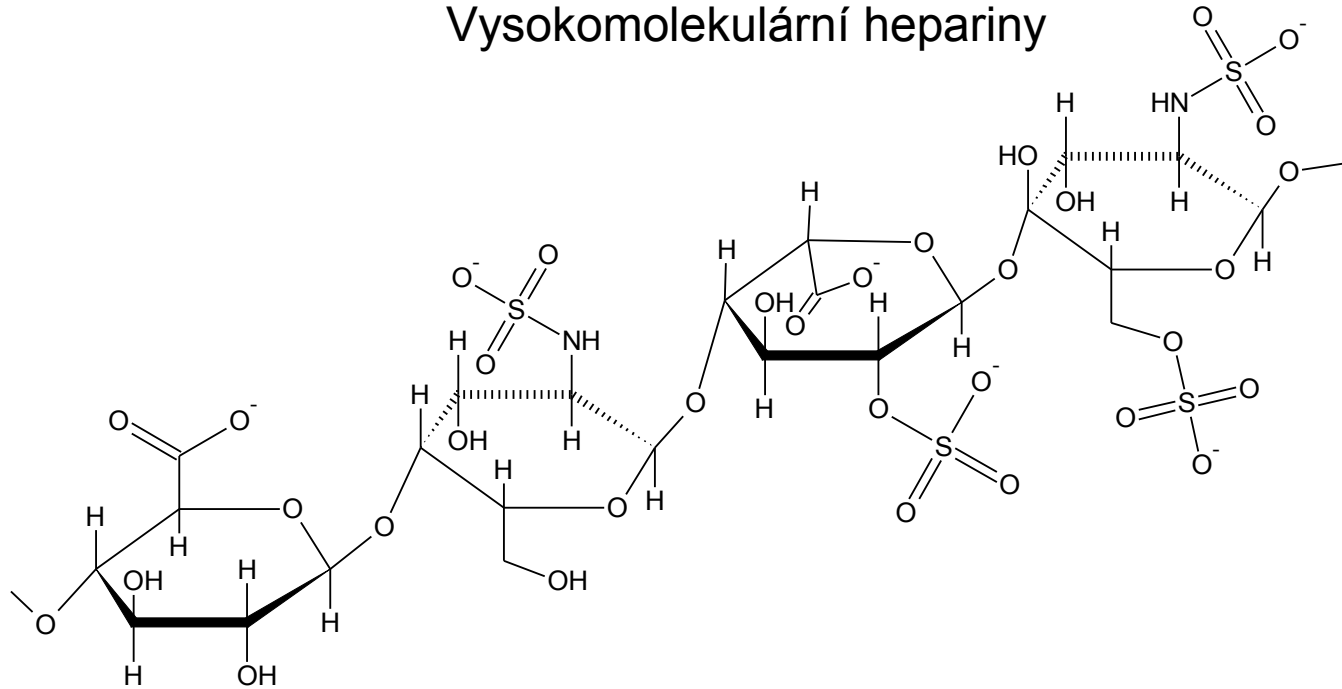


Látky působící proti srážení krve

Antikoagulancia Hepariny

Hepariny

Vysokomolekulární hepariny



β - D-glukuronová kys.

(α -D-galaktosamin)

(α -L-iduronová kys.)

(α -D-glukosamin)

Fragment řetězce heparinu

• $6\ 000 < M_r < 20\ 000$

• $< 30\ %$ glukuronové kys.

• $< 70\ %$ iduronové kys.

• *Heparinum natricum*, *Heparinum calcicum* ČL 2009; Heparin Forte Léčiva[®]

• MÚ: aktivuje α_2 -globulin antitrombin (AT III); heparin-antitrombinový komplex

blokuje faktory krevního srážení a zabraňuje tvorbě trombinu

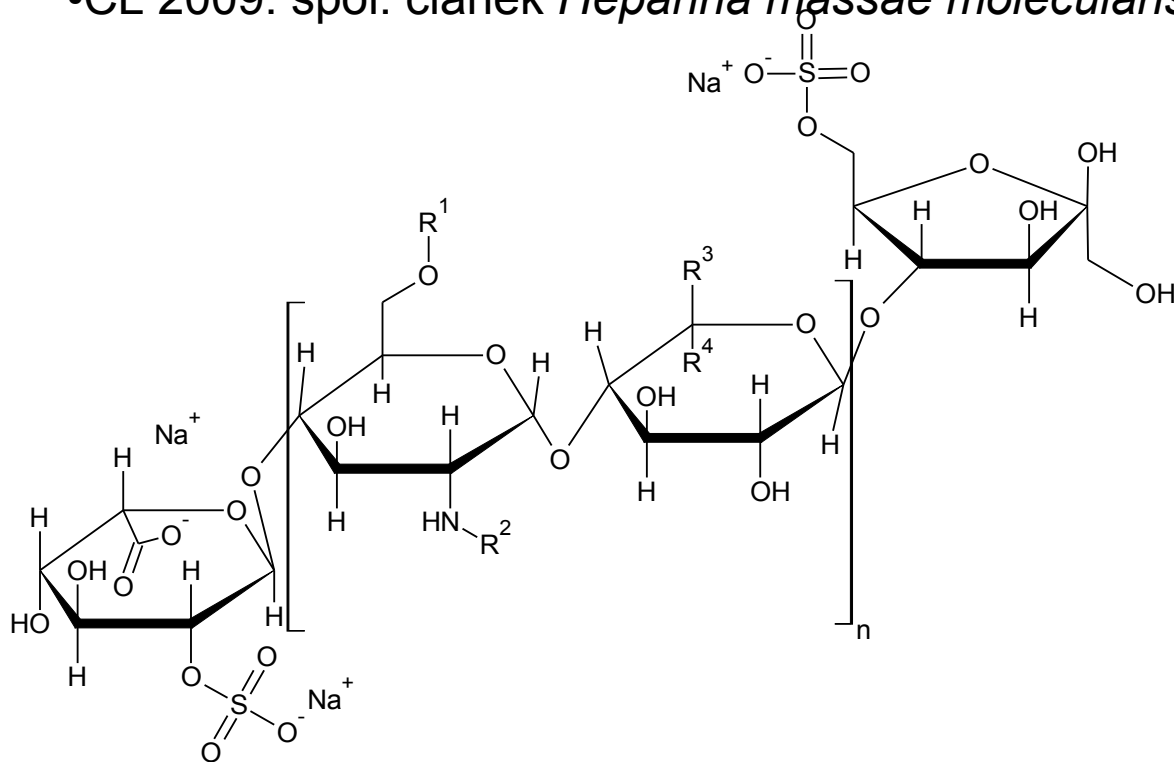
• funguje jako „povrchový katalyzátor“

• k vazbě na ATIII stačí 5 sacharidových jednotek, vazba dalších jednotek komplex stabilizuje

• výroba z plic skotu nebo ze střevních sliznic skotu, prasat nebo ovcí

Nízkomolekulární hepariny

- ČL 2009: spol. článek *Heparina massae molecularis minoris*



dalteparin sodná sůl

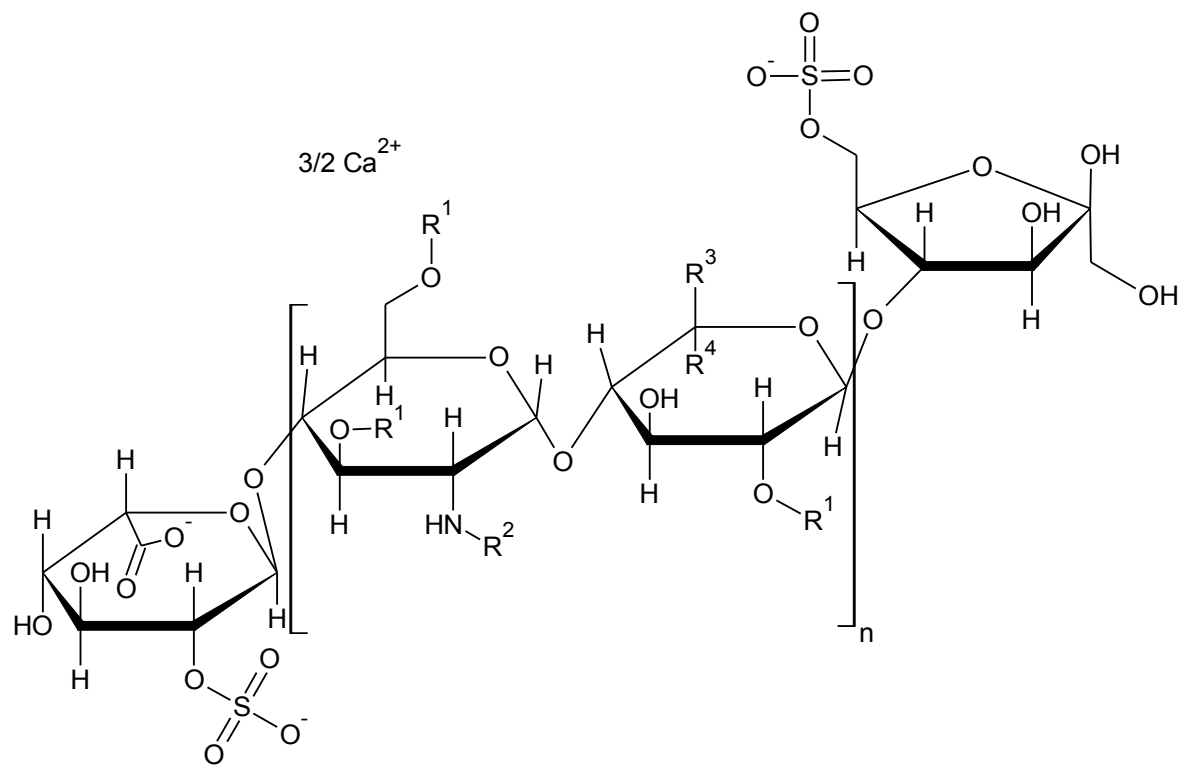
Dalteparinum natricum ČL 2009

$2 < n < 21$, $R^1 = \text{H}$ nebo SO_3Na , $R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ nebo COCH_3 , $R^3 = \text{H}$ a $R^4 = \text{COONa}$ nebo $R^3 =$

COONa a $R^4 = \text{H}$

Fragmin[®] inj. sol. (s.c.)

•léčba akutní trombózy hlubokých žil a plicní embolie, prevence srážení krve v mimotělním systému při hemodialýze a hemofiltraci v souvislosti s akutním renálním selháním nebo s chronickou renální nedostatečností, profylaxe trombembolie v souvislosti s chirurgickým výkonem, léčba nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu



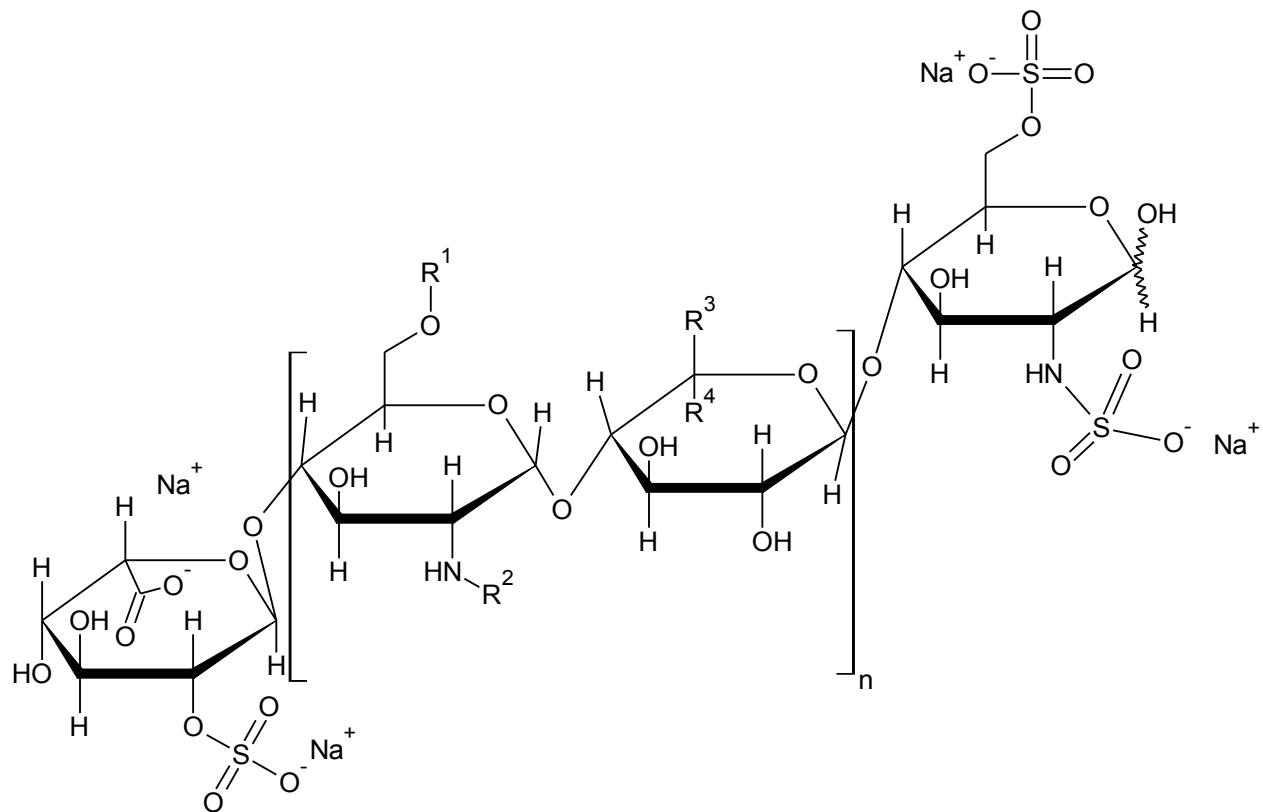
nadroparin vápenatá sůl

Nadroparinum natricum ČL 2009

$R^1 = \text{H}$ nebo $\text{SO}_3(1/2\text{Ca})$, $R^2 = \text{H}$ nebo $\text{SO}_3(1/2\text{Ca})$ nebo COCH_3

$R^3 = \text{H}$ a $R^4 = \text{COO}(1/2\text{Ca})$ nebo $R^3 = \text{COO}(1/2\text{Ca})$ a $R^4 = \text{H}$

Fraxiparin multi[®] inj. sol.



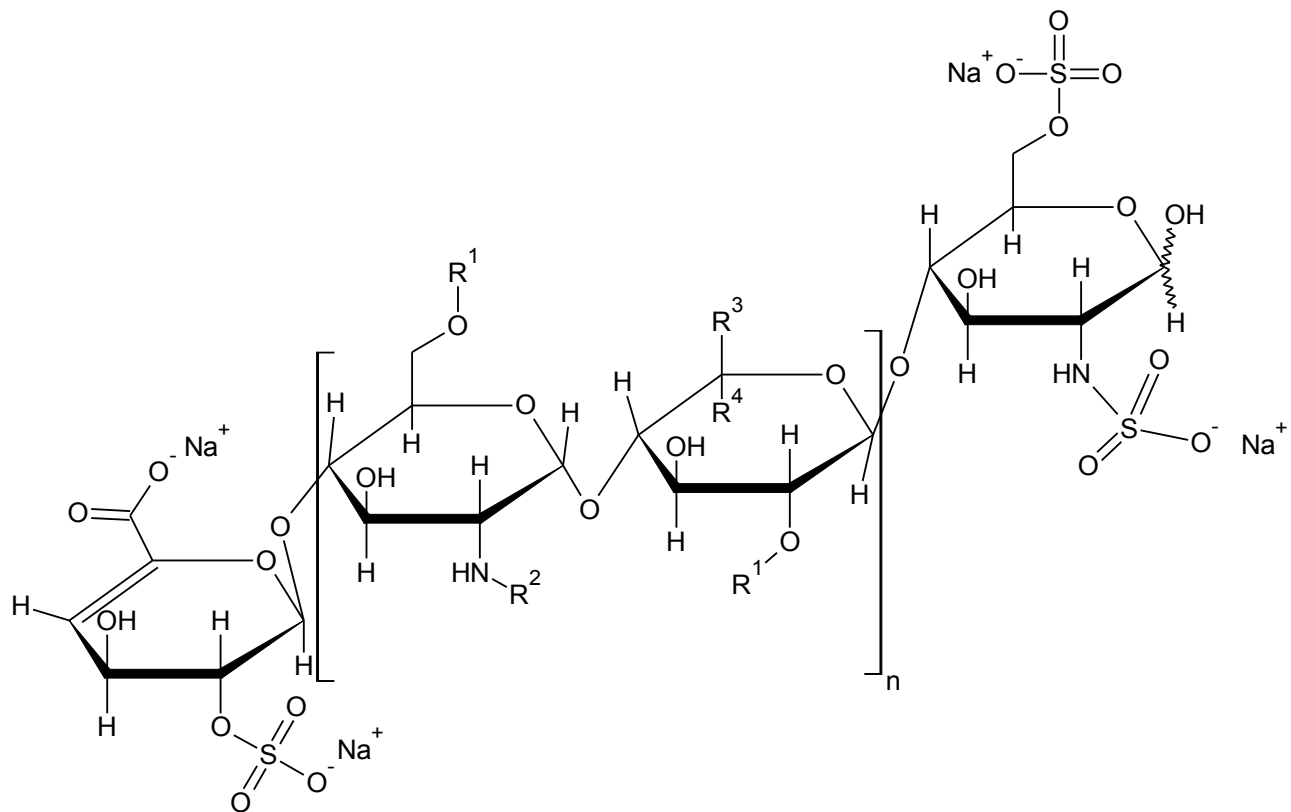
parnaparin sodná sůl

Parnaparinum natricum ČL 2009

$0 < n < 22$, $R^1 = \text{H}$ nebo SO_3Na , $R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ nebo COCH_3 , $R^3 = \text{H}$ a $R^4 = \text{COONa}$ nebo $R^3 =$

COONa a $R^4 = \text{H}$

Fluxum[®] inj. sol.



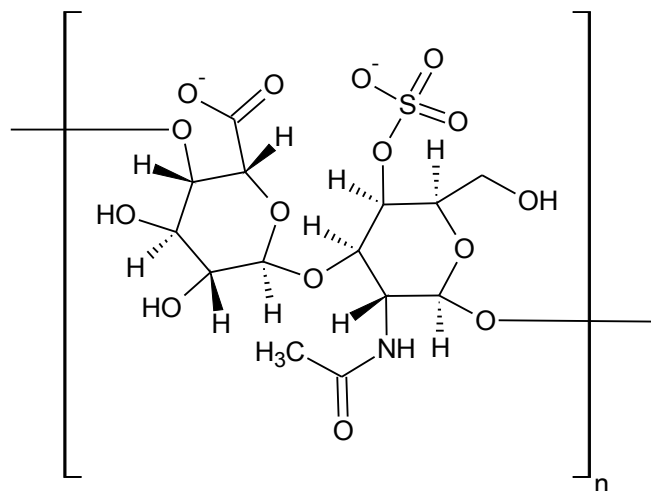
tinzaparin sodná sůl

Tinzaparinum natricum ČL 2009

$0 < n < 26$, R¹ = H nebo SO₃Na, R² = H nebo SO₃Na nebo COCH₃, R³ = H a R⁴ = COONa nebo R³ = COONa a R⁴ = H

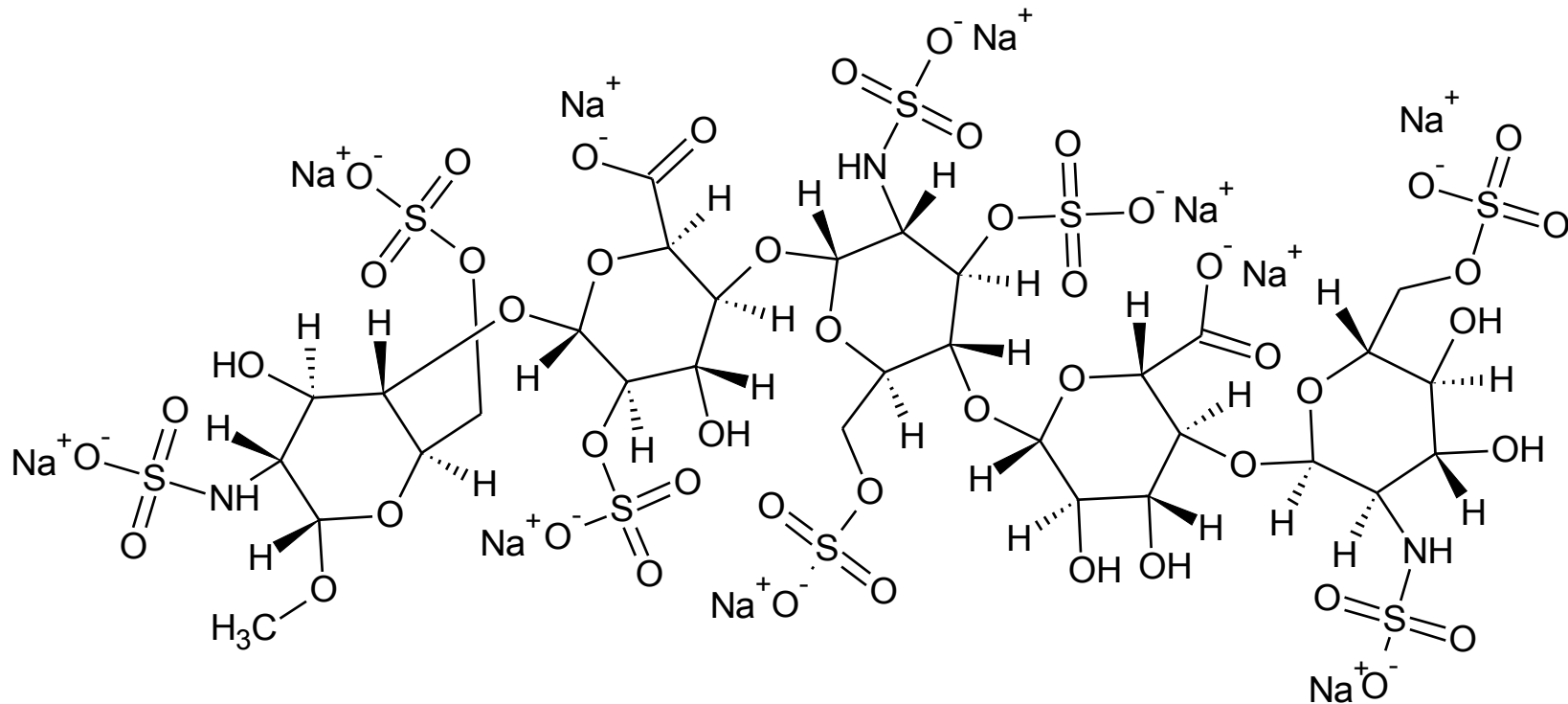
Sulodexid

- směs obsahující 80 % „heparinu rychlé mobility“ (fast mobility heparine, FMH) a 20 % dermatan sulfátu
- frakce FMH je definována elektroforetickou pohyblivostí (mobilitou)
- obě frakce mají nižší stupeň sulfatace než nefrakcionovaný heparin, a také nižší antikoagulační aktivitu
- připravují se ze sliznice střev prasat speciální technikou
- nižší $M_r \Rightarrow$ zvýšená absorpce z GIT \Rightarrow **možnost podání p.o.**
- po p.o. podání dochází též k uvolňování tPA a k růstu fibrinolytické aktivity
- delší $T_{1/2}$
- snížené riziko systémového poklesu srážlivosti a krvácení
- léčba různých vaskulárních onemocnění včetně prevence náhlé smrti po IM
- v klin. studiích ověřena účinnost v léčbě trombózy hlubokých žil, venózních vředů na nohou, snížení reperfuze poškození po IM aj.
- Vessel Due® - aktuálně používán
- Sulonex® - klinické zkoušky 3. diabetickou neuro- a nefropatií ukončeny, na retinopatii probíhají



dermatan sulfát

Syntetické heparinoidy s krátkým řetězcem

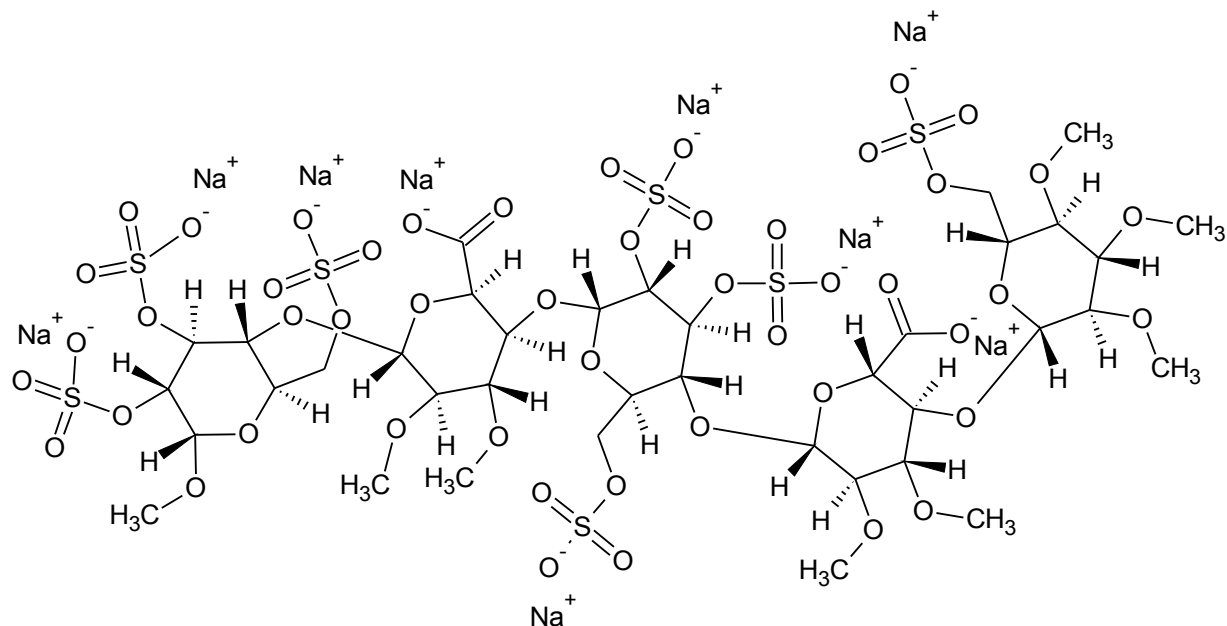


fondaparinux sodný

Arixtra[®]

- s.c.
- profylaxe hluboké žilní trombózy po zlomeninách, chir. zákrocích aj.

Syntetické heparinoidy s krátkým řetězcem



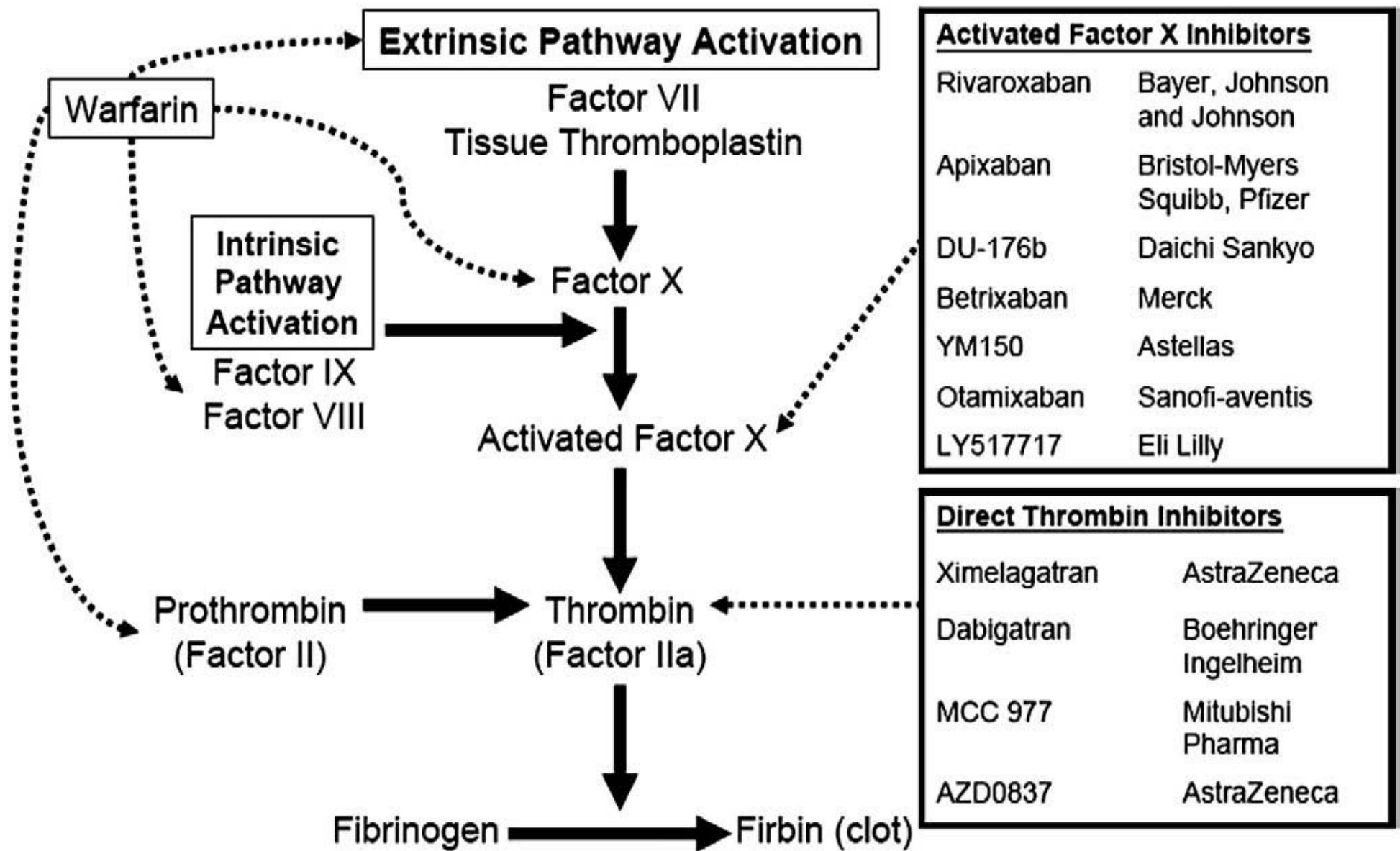
idraparinux sodný

syn. SR 34006

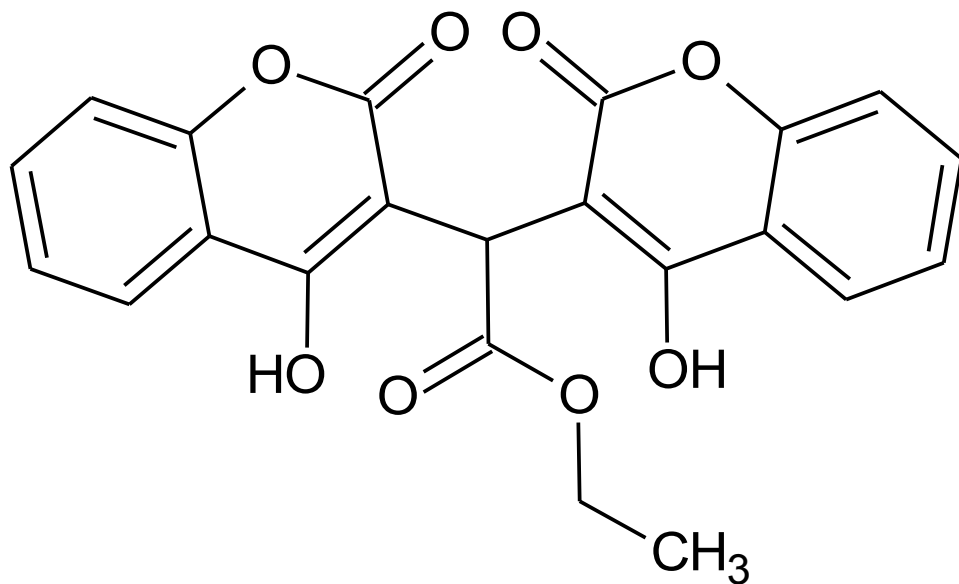
• k s.c. aplikaci 1x týdně

• 3. fáze klinického zkoušení při hluboké žilní trombóze nebo symptomatické plicní embolii

Perorální antikoagulancia



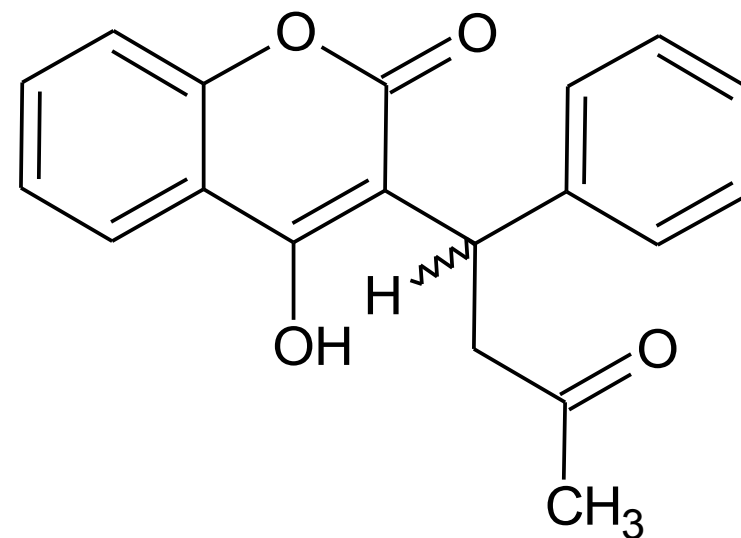
Perorální antikoagulantia
Antagonisté vitamínu K



ethylbiskumacetát

Pelentan[®]

- původní čs. preparát (1947)

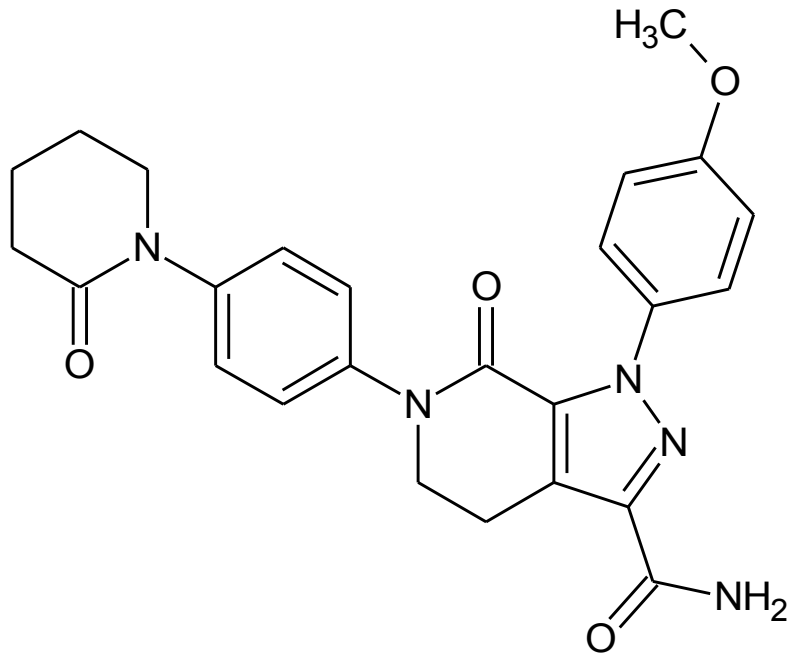


warfarin

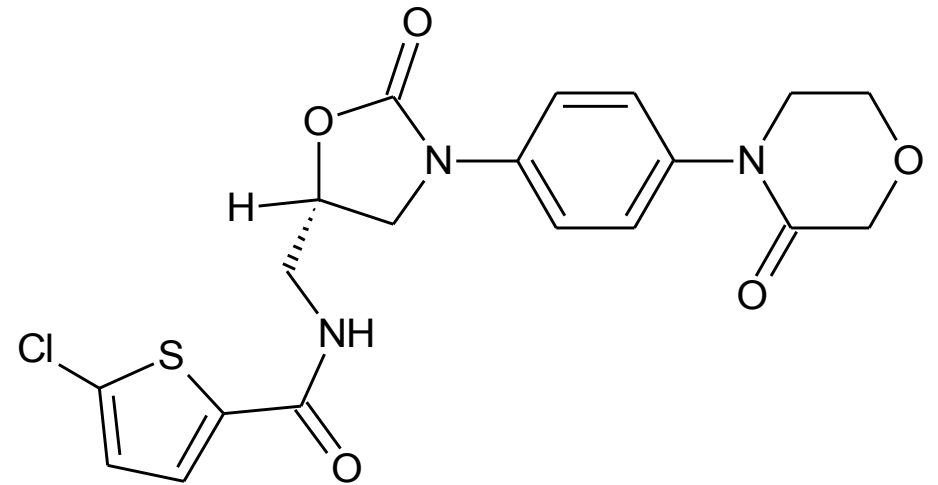
Lawarin[®], Warfarin Orion[®]

- nejběžnější
- MÚ: interakce s faktory II, VII, IX a X a proteiny C a S
- interakce s mnoha LČ, zejména induktory CYP450 ⇒ nutno sledovat protrombinový čas (Quickův test)

Inhibitory aktivovaného faktoru X



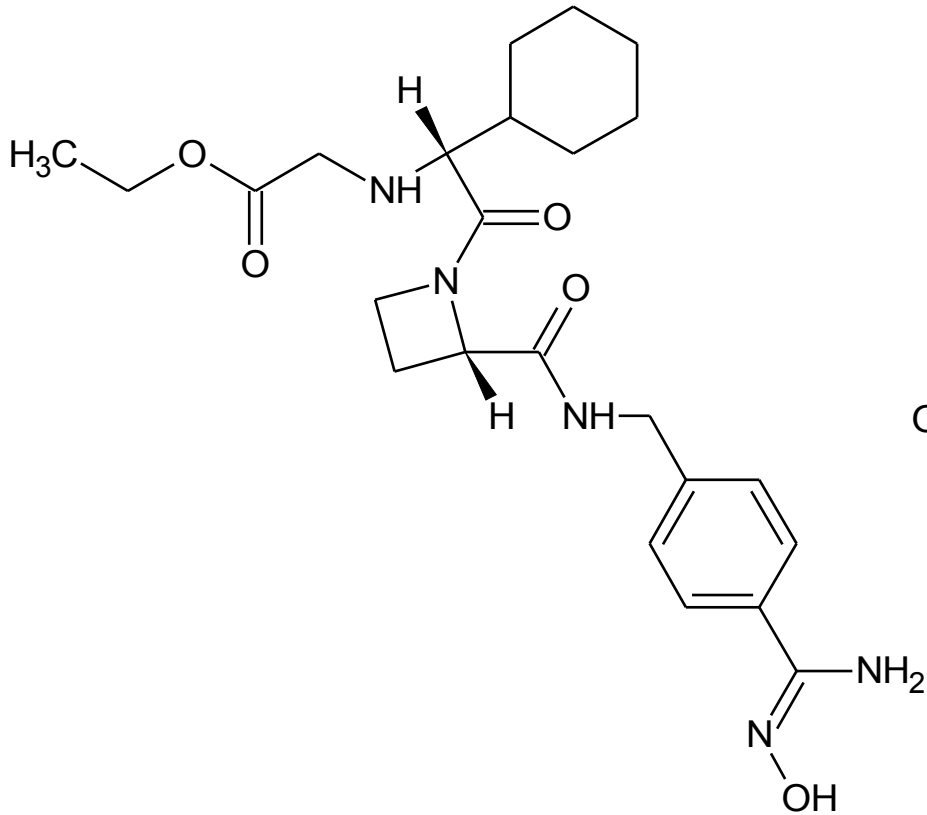
apixaban
Eliquis[®] tbl.



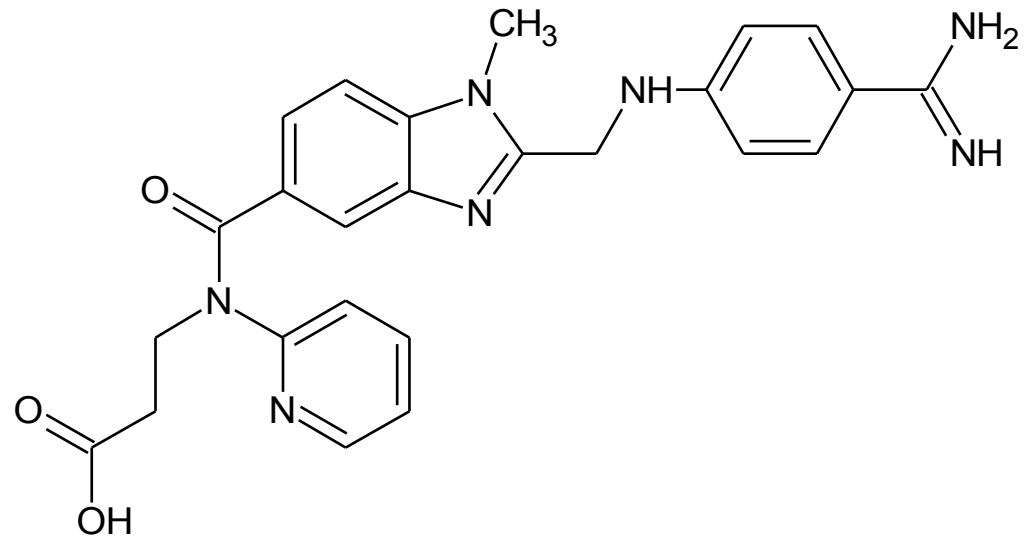
rivaroxaban
Xarelto[®] tbl.

- širší terapeutické rozmezí
- nižší potenciál k interakcím s jinými LČ

Přímé inhibitory trombinu



ximelagatran



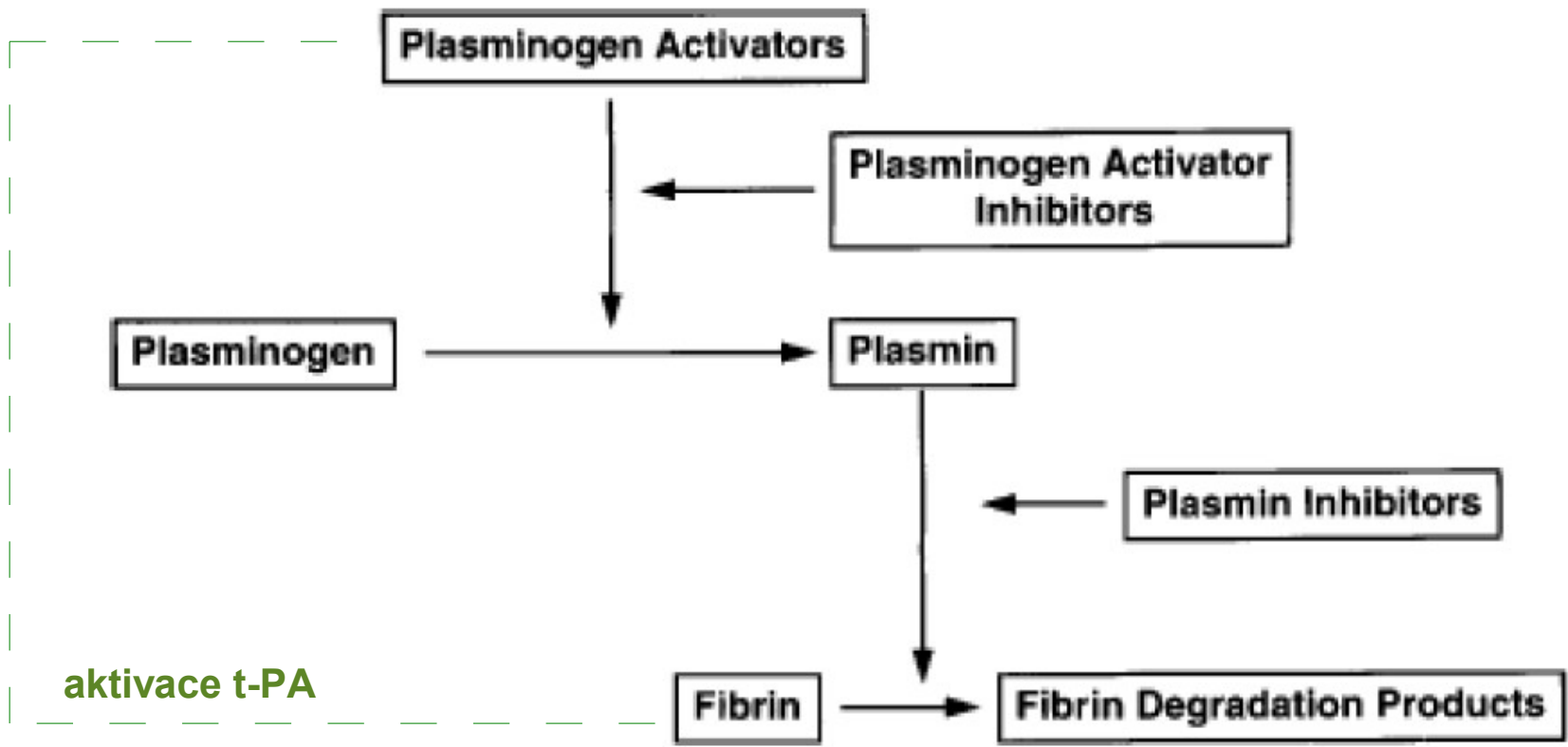
dabigatran
Pradaxa[®] cps.

- rychlejší nástup účinku
- lépe předvídatelný farmakologický profil
- méně interakcí s LČ a potravou (nejsou metabolizovány CYP450)
- není třeba sledovat koagulaci

Fibrinolytika

Aktivátory plasminogenu

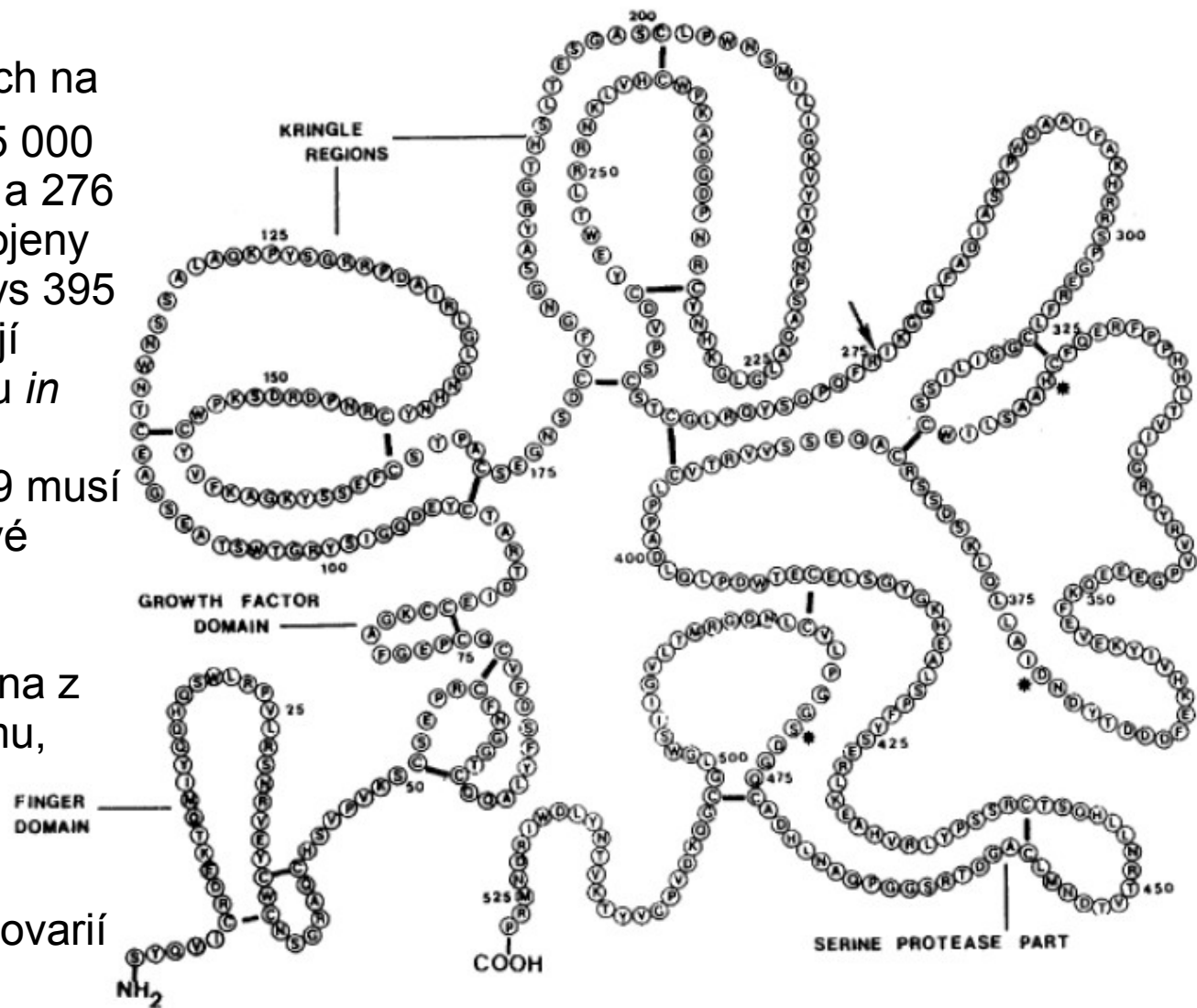
- katalyzují štěpení endogenního plasminogenu za vzniku plasminu, nespecifické proteinasy, která degraduje fibrinovou hmotu trombu



Alteplasa

- fibrinolytikum – tkáňový aktivátor plasminogenu (syn. tPA)
- serinová proteasa tvořená buňkami endotelu jako jedno- nebo dvořetězcová molekula
- váže se na fibrinová vlákna prostřednictvím vazebných míst na Lys a navázaná aktivuje plasminogen k rozpouštění fibrinu několiksetkrát rychleji, než volná v krevním řečišti
- 572 AK
- glykoprotein

- M_r : 59 050 bez sacharidů vázaných na Asn 117, 184 a 448, s cukry asi 65 000
- štěpena plasminem mezi AK 275 a 276 na řetězce A a B, jež zůstávají spojeny -S-S- můstkem mezi Cys 264 a Cys 395
- jedno- i dvouřetězcová forma mají srovnatelnou fibrinolytickou aktivitu *in vitro*
- Alteplasm ad iniectabile* ČL 2009 musí obsahovat min. 60 % dvořetězcové formy
- $pI = 7 - 8$
- příprava/výroba: původně izolována z buněčné kultury lidského melanomu, vyráběna biotechnologicky na rekombinantních buňkách; enzym produkovaný na savčích bb. má optimální glykosylaci; na buňkách ovaríí čínského křečka vzniká převážně jednořetězcová



Terapeutické využití

Actilyse[®] lyofilizát pro přípravu infuz. roztoku

- $T_{1/2} = 5 \text{ min}$
- trombolytická léčba akutního infarktu myokardu
- trombolytická léčba akutní masivní plicní embolie doprovázené hemodynamickou nestabilitou
- fibrinolytická léčba akutních ischemických cévních mozkových příhod

Reteplasa

- rekombinantní, produkovaná na *E. coli*
- kratší úsek t-PA z 355 AK (1 – 3 a 176 – 527)
- $M_r \sim 39\ 000$
- odstraněny 3 významné domény: N-terminální „prstová“, jež je spoluzodpovědná za vysokou afinitu k fibrinu, doména homologická s epidermální růstovým faktorem a doména „kringle 1“
- toto + snížení glykosylace \Rightarrow očekávány odlišné (vhodnější) farmakodyn. a farmakokin. charakteristiky
- $T_{1/2} = 14$ min
- vyšší fibrinolytická účinnost
- účinnost ve zprůchodňování koron. cév a snižování úmrtnosti na infarkt myokardu ale srovnatelná s alteplasou

Rapilysin[®] prášek pro přípravu roztoku nebo předplněná stříkačka

Terapeutické indikace

- trombolytická terapie suspektního akutního infarktu myokardu s přetrvávající elevací ST nebo nedávným blokem levého raménka během 12ti hodin od nástupu symptomů akutního infarktu myokardu

Tenekteplasa

- glykoprotein vyráběný rekombinantní technikou na kulturách buněk ovarií čínského křečka
- (T = Thr, N = Asn, K = Lys; analog alteplasy, kde Thr103 byl zaměněn za Asn, čímž vzniklo nové místo glykosylace, Asn117 byl zaměněn za Gln, čímž zaniklo mannosové místo, sekvence Lys296-His-Arg-Arg299 byla zaměněna za 4 Ala, čímž vzrostla aktivita a rezistence vůči inhibitoru plasminového aktivátoru 1 (PAI-1)
- $T_{1/2} = 20 - 24$ min

Metalyse[®] prášek pro přípr. inj. roztoku 6, 8, 10 .10³ m.j.

Terapeutické indikace

- trombolytická léčba suspektního infarktu myokardu s přetrvávající elevací ST nebo nově vzniklým blokem levého raménka v průběhu 6 hodin od začátku příznaků akutního infarktu myokardu (AMI)
- podání jako jednorázový intravenózní bolus přibližně během 10 sekund

Desmoteplasa

- syn. bat. PA, vPA, DSPA_{α1}
- sliny netopýra *Desmodus rotundus* obsahují 4 aktivátory plasminogenu (desmodus salivary plasminogen activators = DPSAs)
- nejvýznamnější DSPA_{α1} = desmoteplasa; nejdelší, největší (85%) homologie s lidským t-PA
- 477 AK
- prstová doména, doména EGF a jedna kringle, nemá druhou ani místo štěpení nezbytné pro přeměnu na dvouřetězcový PA ⇒ jediný PA, který existuje výhradně jako jednořetězcová molekula s plnou katalytickou aktivitou
- $T_{1/2} = 2,8$ h
- připravována rekombinantně
- 3. fáze klinického zkoušení

Streptokinasa

Streptokinasi solutio concentrata ČL 2009

- z filtrátu kultury β -hemolytických streptokoků skup. C
- jednořetězcový polypeptid, 414 AK, $M_r \sim 47\ 000$
- po spojení s lidským plasminogenem (komplex 1 : 1) tvoří aktivátor plasminogenu
- $T_{1/2} = 23$ min
- nyní používána hlavně rekombinantní, produkována na *E. coli*
- maximum aktivity při pH 7,5; pI = 4,7
- rozpouští též fibrinózní část exsudátu
- v Evropě nejpoužívanější

Terapeutické indikace

Streptase[®]

Celkové podání

- akutní transmurální infarkt myokardu (ne starší 12 hodin) s přetrvávajícím ST-zvýšením segmentu nebo současný blok levého raménka
- hluboká žilní trombóza, (ne starší než 14 dní)
- akutní, masivní plicní embolie,
- akutní nebo subakutní trombóza periferních tepen
- chronické okluzivní tepenné choroby (ne starší než 6 týdnů),

Lokální podání

- akutní infarkt myokardu k re-kanalizaci koronárních cév (ne starší než 12 hodin)
- akutní, subakutní a chronická trombóza; embolie periferních žil a periferních tepen

Anistreplasa

- syn. APSAC (Acylated plasminogen – streptokinase activator complex)
- komplex streptokinasy a aktivního místa humánního lyzinového plazminogenu, v němž byla aktivní proteolytická místa inaktivována acylací – zavedením zbytků kys. anisové
- $M_r \sim 131\ 000$
- k účinnosti nepotřebuje cirkulující plazminogen
- po injekci jsou acylové skupiny pomalu hydrolyzou odstraňovány, čímž se uvolňuje aktivátor, jenž převádí plasminogen na plasmin \Rightarrow fibrinolysa
- $T_{1/2} = 40 - 90$ min
- je-li léčba zahájena během 3 hodin, LČ ochrání tkáň myokardu a funkci levé komory a zvýší účinnost koronární tepny

Urokinasa

EC 3.4.21.73

Urokinasum ČL 2009

- enzym získaný z lidské moči, který aktivuje plasminogen
- směs nízkomolekulárních (Mr 33 000) a vysokomolekulárních (Mr 54 000) forem, přičemž vysokomolekulární forma převažuje v urokinase izolované z ledvin, zatímco nízkomolekulární u enzymu z tkáňových kultur buněk ledvin
- též rekombinantní, plně glykosylovaná, odvozená z myších nádorových buněk
- účinnost min. 70 000 m.j./mg bílkoviny
- $T_{1/2} = 16$ min

Rheotromb[®] lyofilizát pro přípravu infuzního roztoku, 500 000 m.j.

Terapeutické indikace

a) U dospělých:

Systémová fibrinolýza

- arteriální trombóza
- masivní embolizace pulmonálních artérií
- hluboká venózní trombóza

Lokální fibrinolýza

- arteriální trombóza
- uzávěr arteriovenózní píštěle

b) U novorozenců a dětí do 14 let:

- Arteriální uzávěr: primární nebo sekundární okluze arterie, centrální trombóza jako např.: trombóza aorty, femorální arterie, kompletní obstrukce plicní arterie, periferní trombóza.

- Venózní trombóza : např. trombóza ledvinné žíly, trombóza horní duté žíly, trombus předsíní, nitrocévní tromby vyvolané katetrem, jako manžetové fibrinové tromby, tromby na stěnách anebo tromby ucpávající žíly.

- Ucpané katetry

Ankrod

EC 3.4.21.74, dříve EC 3.4.21.28

syn. venombin A

- proteasa získaná z jedu malajského hada *Agkistrodon rhodostoma*
- glykoprotein
- selektivně štěpí vazy Arg
- 258 AK, $M_r = 29\ 145$
- schopen aktivovat přeměnu fibrinogenu na fibrin (prosrážlivý efekt), ale i degradaci fibrinu (fibrinolytický), výsledný efekt závisí na druhu (příjemce)
- v klinických studiích 3. fáze se účinnost na zlepšení přežívání po AIM statisticky nelišila od placeba