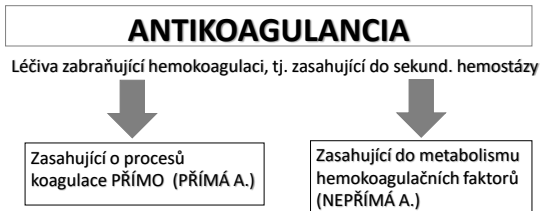


## Antikoagulancia a antiagregancia

Farmakologický ústav, LF MU Brno, jarní semestr 2019  
Doc. RNDr. Ladislava Bartošová, Ph.D.



### INDIKACE:

#### Profylaxe:

- hluboké žilní trombózy
- arteriální a plicní embolizace
- vzniku trombů při fibrilaci a flutteru síní, IM
- TEN po ortopedických operacích

### 1. NEPŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU (FIIa)

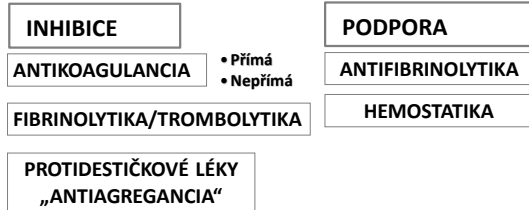
#### HEPARIN MECHANISMUS ÚČINKU

Jeho antikoagulační aktivita je dána tím, že **podporuje a stimuluje inhibiční účinek ANTITROMBINU III**. Je tzv. katalyzujícím kofaktorem.

Naváže se na jeho aktivní místo a až 1000 x urychluje reakci mezi trombinem (F IIa) a **ANTITROMBINEM III**. Vzniká tak tzv. ternární (terciární) komplex.

Je přirozeným inhibítoem nejen **TROMBINU** ale také dalších sérových proteáz FIXa, FXa a FXIa, se kterými vytváří ireverzibilní komplex.

## OVLIVNĚNÍ KREVNÍHO SRÁŽENÍ



### PŘÍMÁ ANTIKOAGULANCIA

#### 1. NEPŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU (FIIa)

- heparin (nefrakcionovaný) UFH
- nízkomolekulární hepariny LMWH
- „středněmolekulární“ heparin
- pentasacharidy

Podporují a stimuluji inhibiční účinek **antitrombinu III**, a ten inhibuje TROMBIN

#### 2. PŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU (FIIa)

- gatraný \*

Přímo inhibují TROMBIN (FIIa)

#### 3. PŘÍMÉ INHIBITORY FXa

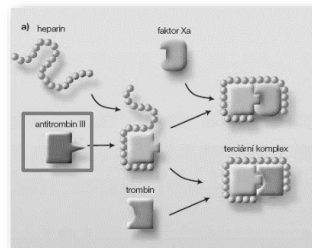
- xabaný \*

Inhibují FXa - „o patro výš“ ⇒ inhibují vnější i vnitřní cestu koagulace

\* Společně označovány jako tzv. **NOACs** = novel oral anticoagulans

#### 1. Vazba HEPARINU na ANTITROMBIN III ⇒

⇒ konformační změna ANTITROMBINU III



2. 1000x urychlení vazby **ANTITROMBINU III** na TROMBIN
3. Vzniká TERNÁRNÍ = terciární komplex **HEPARIN – ANTITROMBIN III - TROMBIN**

## FARMAKOKINETIKA

- **Podává se intravenózně**
- **V cirkulaci setrvává krátce** (váže se na buňky endotelu a makrofágy a proteiny akutní fáze)
- **Neprostupuje placentou ani do mateřského mléka**
- **Biotransformace v játrech** ⇒ vzniká neaktivní produkt
- **Exkrece ledvinami**
- **Eliminační poločas úměrný podané dávce**

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

HEPARIN

- **Krvácivé komplikace** (močový a trávicí trakt, nadledviny)
- **Heparinem indukovaná trombocytopenie typu II. (HIT II)**  
*Tvorba protilátek proti komplexu heparin-PF4 vyvolává agregaci trombocytů a cévní uzávěry. Může být fatální, důležitá je včasná diagnóza (protilátky kolují v krvi 50-80 dní po podání heparinu). Klinický obraz je kombinací trombocytopenie a trombózy*
- **Osteoporóza při terapii delší než měsíc**  
*Signifikantní snížení hustoty kostí až u 30 % pacientů (u 2-3 % pacientů fraktury obratlů)*
- **Hypersenzitivní reakce**

## ANTIDOTUM Protamin

= bazický protein s afinitou k negativně nabitému heparinu ⇒ **inertní komplex**.

## INDIKACE

- **Zabránění tvorby trombů a narůstání již vzniklých**  
Prevence a léčba TEN, HŽT, plicní embolie, arteriální embolizace
- **Kardiochirurgie**
- **Arteriální a žilní katetry**
- **Udržení fluidity krve při mimotělním oběhu**  
Hemodialýza, hemofiltrace, kardiopulmonální bypass
- **Zabránění srážení krve *in vitro***  
Potažení stěn zkumavek, stentů

1. NEPŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU (FIIa)

## Nízkomolekulární HEPARINY -LMWH

LMWH selektivněji inhibují **více Fxa než FIIa**

### ZÁSTUPCI

DALTEPARIN  
ENOXAPARIN

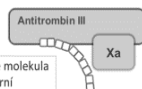
### VÝHODY

- Menší riziko indukce heparinové trombocytopenie HIT
- Pacienti si je mohou aplikovat sami

## MECHANISMUS ÚČINKU

LMWH

Principiálně stejný jako u nefrakcionovaného heparinu tj. stimulace inhibičního účinku antitrombinu III.  
Molekula LMWH má však polysacharidové řetězce s malou MH a ty se hůře vážou na trombin (F IIa).



Faktoru Xa nezáleží jak dlouhá je molekula heparinu, aktivní terciární/ternární komplex vzniká i v případě LMWH

Selektivněji **VÍCE** je inhibován **F Xa** než **F IIa**.

## FARMAKOKINETIKA

Na rozdíl od nefrakcionovaného heparinu (UFH) mají **nízkomolekulární hepariny (LMWH):**

- Stablní a dobrá biologická dostupnost ze s.c. podání ⇒ **není nutné aplikovat intravenózně**
- Déle drží v cirkulaci (méně se vážou na proteiny akutní fáze, nízká afinita k buňkám endotelu) ⇒  **lze podávat jednou denně**
- Chovají se dle kinetiky 1. řádu ⇒ **není nutný monitoring**
- Biologický (plazmatický) poločas není závislý na dávce, ale na renální clearance ⇒ při renální insuficienci je prodloužen

**INDIKACE** - obdobné jako u heparinu

**KONTRAINDIKACE** - obdobné jako u heparinu

**NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY** - obdobné jako u heparinu

Nižší riziko heparinem indukované trombocytopenie - 0,1-1% oproti 3% u UFH.

**ANTIDOTUM:**

Protamin. Neutralizuje LMWH (na rozdíl od UFH je efekt slabší)

**FARMAKOKINETIKA:**

- Vysoká korelace mezi plazmatickou koncentrací a stupněm antikoagulačního účinku ⇒ **není nutný monitoring**
- Jsou substrátem P-glykoproteinové pumpy ⇒ **LÉKOVÉ INTERAKCE** (verapamil)

**NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:**

- Krvácivé komplikace (enteroragie, hematurie, melena)

**FARMAKOKINETIKA:**

- perorální podání
- vysoká korelace mezi plazmat. konc. a stupněm antikoagulač. úč. ⇒ **není nutný monitoring**
- Rychlý nástup účinku

**INDIKACE:**

- hluboká žilní trombóza (HŽT)
- akutní koronární syndrom (ACS)
- prevence CMP u pacientů s fibrilací síní (FS)
- ortopedické indikace

**NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:**

- Krvácivé komplikace

## GATRANY

**PŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU (FIIa)**

**MECHANISMUS ÚČINKU:**

Vyvinuty pro perorální antikoagulační léčbu. Pro svůj antikoagulační účinek nepotřebují antitrombin III - přímo inhibují FIIa.

**ZÁSTUPCI:**

- DABIGATRAN

- Inhibuje nejen trombin vázaný na fibrin, ale také **volný trombin**.
- Inhibuje **agregaci trombocytů** navozenou trombinem

**INDIKACE:**

Profylaxe TEN především v ortopedii (TEP kyčle, kolene,...), fibrilace síní, HŽT

## XABANY

**PŘÍMÉ INHIBITORY FXa**

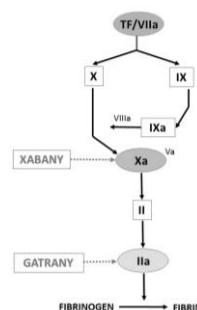
**MECHANISMUS ÚČINKU:**

Blokují signální kaskádu ještě o patro výš než gatrany ⇒ **blokádou FXa inhibují vnější i vnitřní cestu.**

- Neovlivňují **volný trombin**
- Nemají vliv **na destičky**

**ZÁSTUPCI:**

- RIVAROXABAN
- APIXABAN
- EDOXABAN



## NEPŘÍMÁ ANTIKOAGULANCIA

### WARFARIN

Kumarinový derivát. Zasahuje do tvorby „vitamin K- dependentních“ koagulačních faktorů v játrech

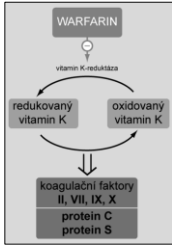
**II (protrombin) VII, IX, X a proteiny C a S**

**INDIKACE:**

Profylaxe TEN (HŽT, plicní embolie)  
Iničiační dávky 5-7mg (pod clonou heparinu!)  
Udržovací dávky 5-15mg (dle INR)

- je účinný výhradně *in vivo*
- nástup antikoagulačního účinku je **pomalý a postupný** (několik dnů)

WARFARIN

**MECHANISMUS ÚČINKU:****Kompetitivní inhibice** enzymu **VITAMIN K REDUKTÁZY**

Vitamin K je kofaktorem karboxylace kys. glutamové na  $\gamma$ -karboxyglutamovou. **Ta je zásadní pro vazbu vápníku** na tyto koagulační faktory.

Redukovaný vitamin K je v této reakci oxidován  $\Rightarrow$  musí být zpětně zregenerován (zredukován), reakcii katalyzuje **VITAMÍN K-REDUKTÁZA**.

Její Inhibice  $\Rightarrow$  \* strukturálně nekompletní faktory **PIVKA** (proteins induced by vitamin K absence)

**FARMAKOKINETIKA:**

- Dobrá resorbce z GIT, biol. poločas cca 90 minut
  - Výrazná vazba na plazmatické bílkoviny (až 99%)
  - Metabolizace v játrech přes cytochromy P450
- $\Rightarrow$  **LÉKOVÉ INTERAKCE !**

Farmakokinetika je vysoce individuální **TAKÉ** vzhledem k přítomnosti **POLYMORFISMŮ V GENECH PRO CYP2C9 A VKORC1**

- Nezbytné je kontrolovat průběh terapie pomocí **INR**
- u zdravých lidí je INR 0,8 – 1,2
  - u warfarinovaného pacienta snaha docílit INR 2-3

DDD (denní doporučená dávka) pro dosažení cílového INR se může velmi výrazně lišit

**LÉKOVÉ INTERAKCE** dány:

WARFARIN

- ❖ **silnou vazbou na plazmatické bílkoviny (až 99%)**  
 $\Rightarrow$  vytěsnění z této vazby
- ❖ **metabolizací v játrech přes CYP enzymy**  
 $\Rightarrow$  ovlivnění vlastního metabolismu induktory/inhibitory  
 $\Rightarrow$  ovlivnění metabolismu jiných léčiv metabolizovaných stejnými izoenzymy

**Nebezpečné je především zvýšení rizika krvácivých komplikací**

**R-warfarin** – metabolizován CYP3A4 a CYP1A2

**S-warfarin** - metabolizován CYP2C9

R-warfarin má pouze 30% účinnost S izomeru, ale je ho v plazmě více, což kompenzuje jeho nižší účinnost  $\Rightarrow$  proto svou roli mohou hrát i silné inhibitory CYP3A4 nebo CYP1A2 (ciprofloxacín).

**DALŠÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ INR****ZVÝŠENÍ INR**

- Zvýšený metabolismus (tyreotoxikóza, horečka, infekce)
- Malaabsorpční stavy s nedostatkem vitamínu K
- Jaterní insuficience
- Terapie ATB a potlačení střevní mikroflory

**SNÍŽENÍ INR**

- Snížený metabolismus
- Urémie
- Příjem většího množství stravy obsahující hodně vitamínu K

**NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

- **Krvácivé komplikace**
- **GIT poruchy** (nauzea, zvracení, průjem)
- **Kumarinová nekróza** - otok a tmavé kožní léze na dolních končetinách a hýždích od 3. dne léčby. Častější u žen. Etiologie souvisí s relativním nedostatkem proteinu C a S
- **Syndrom purpurových prstů** – hemorrhagie do ateromatózních plátů vedou k mikroembolizaci  $\Rightarrow$  objevují se symetrické purpurové bolestivé léze na kůži prstů a chodidel. Výskyt u mužů s aterosklerózou.
- **Teratogenita**

**„ANTIDOTUM“** (fyziologický antg., protihrač)

**Při předávkování nebo nutnosti přerušení účinku:**

- Podání vitamínu K (Kanavit®)
- zmražené plazmy nebo
- koncentráty koagulačních faktorů

**Pozor na podání vyšší dávky vit. K než 5mg/den, problematičké je pak znovunastavení dávky warfarinu.**

## PROTIDESTIČKOVÉ LÉKY (Antiagregancia)

Inhibují PRIMÁRNÍ HEMOSTÁZU

1. Vazokonstrikce
2. Adheze destiček k cévní stěně
3. Aktivace destiček, degranulace a uvolnění působků
4. Agregace a změna tvaru destiček, tvorba bílého trombu

### ANTIAGREGANCIA inhibující COX-1

#### MECHANISMUS ÚČINKU:

Ireverzibilní blokáda COX-1 ⇒ INHIBICE syntézy TROMBOXANU A<sub>2</sub>

#### ZÁSTUPCI:

- Kyselina acetylsalicylová



I další NSAIDs (ibuprofen, naproxen) mají antiagregační vlastnosti.

#### INDIKACE ANTIAGREGANCÍ:

- Ischemická choroba srdeční
  - ✓ Terapie AIM
  - ✓ Sekundární prevence IM
- Onemocnění periferních tepen
- Ischemické cerebrovaskulární onemocnění
- Po perkutánní koronární intervenci (stenty)

#### NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:

Za nejdůležitější NÚ je zodpovědná inhibice COX-1.

Objevují se asi u 20% pacientů.

- Iritace GIT,
- Žaludeční vředy
- Krvácení do žaludku
- Intrakraniální krvácení (velmi vzácná komplikace).

### ANTIAGREGANCIA inhibující tvorbu fibrinogenových můstků mezi trombocyty

⇒ Blokádu rcp. P2Y12 pro ADP

#### TIENOPYRIDINY

tiklopidin  
klopidogrel  
prasugrel

#### NON-TIENOPYRIDINY

tikagrelor, kangrelor

⇒ Blokádu rcp. GP IIb/IIIa pro fibrinogen

eptifibatid  
abciximab

#### INDIKACE:

akutní ischemické stavy, perkutánní koronární intervence (PCI), vysoce rizikovní pacienti

#### TIENOPYRIDINY

##### ❖ klopidogrel

**MŮ:** IREVERZIBILNÍ blokáda vazby ADP na P2Y12 rcp na membráně trombocytu. Účinek nastupuje až v průběhu několika dnů a trvá po dobu životnosti trombocytu (7-10 dnů)

#### FARMAKOKINETIKA:

Prodrug léčiva ⇒ metabolizace v játrech enzymy CYP2C19 na účinnou látku.

lékové interakce klopidogrelu s  
omeprazole (IPP) = inhibitor CYP2C19