

Venofarmaka + léčiva ovlivňující
rheologické vlastnosti krve.

Antifibrinolytika

Náhrady plazmy

Krevní deriváty

Hematopoetické růstové faktory

Venofarmaka a léčiva ovlivňující rheologické vlastnosti krve

Venofarmaka =

**Léčiva pro terapii žilních nemocí, zejména
chronické žilní nedostatečnosti.**

Látky používané ke sklerotizaci varixů

Venofarmaka

Léčiva pro terapii žilních nemocí

Indikace: primární a sekundární žilní nedostatečnost

místní otoky dolních končetin

posttraumatického a lymfatického původu

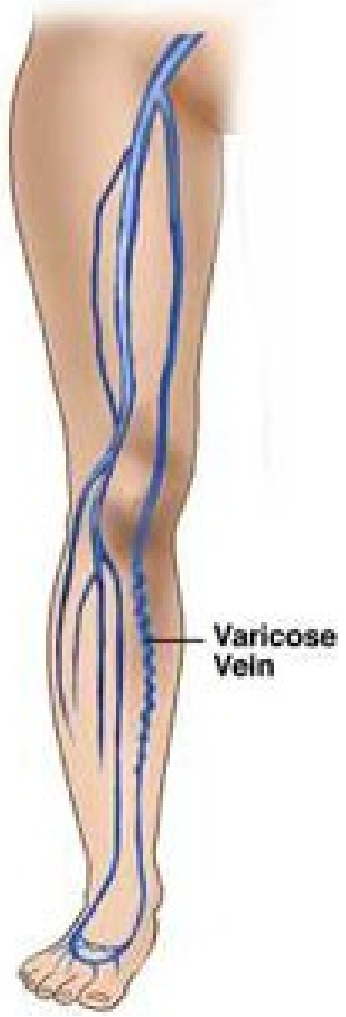
mikroangiopatie (např. diabetická)

stavy se zvýšenou fragilitou kapilár

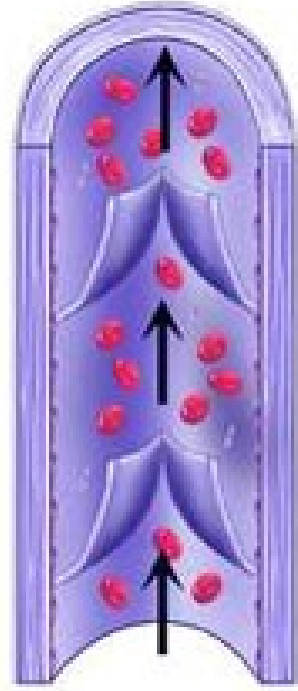
hemoroidy

Kontraindikace: gravidita a laktace ?

NÚ: alergické kožní reakce, mírné zažívací obtíže,
bolesti hlavy



Normal Vein



Varicose Vein



Venofarmaka

Léčiva pro terapii žilních nemocí

- varixy, žilní záněty, ateroskleróza, bércové vředy
- zvyšování tonu žilní stěny → zmenšení průsvitu postižených žil, urychlení odtoku krve (zpomalení krevního toku je jedním z hlavních mechanismů trombózy).
- zlepšují mikrocirkulaci, kde snižují permeabilitu a fragilitu kapilár a zlepšují lymfatickou drenáž. Brání vzniku otoku a zlepšují trofiku tkáně.

Venofarmaka

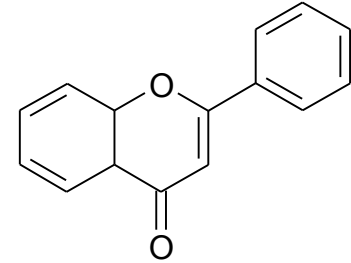
Léčiva pro terapii žilních nemocí

- protizánětlivý účinek (tribenosid, kalcium dobesilát)
- zlepšení látkové výměny
- k některým se přidávají dihydrované námelové alkaloidy (DH-ergokristin) - arteriolodilatační, venotonický a kapilarotonický účinek
- velmi často flavonoidy / flavonoidní frakce

Venofarmaka

Flavonoidy

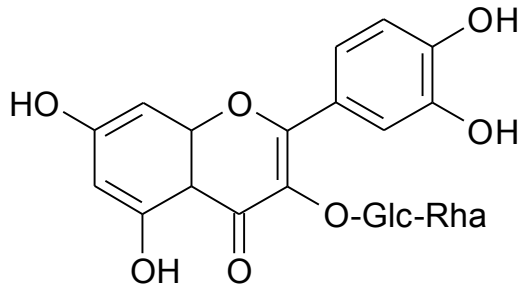
- V souč. známo přes 2000 flavonoidů
- 2- fenylobenzopyrenový kruh
- normalizují látkovou výměnu mezi krví a tkání
- inhibují hyaluronát lyasu = zpomalení degradace hyaluronidasy – štěpí proteoglykany mezibuněčného prostoru = urychlení vstřebávání edému, hematomu
- většina flavonoidů má také antioxidační vlastnosti



Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Rutin (rutosid) – *Ruta graveolens*, *Sophora Japonica*,
Fagopyrum vulg., *F. esculentum*

= glukorhamnosid kvercetinu



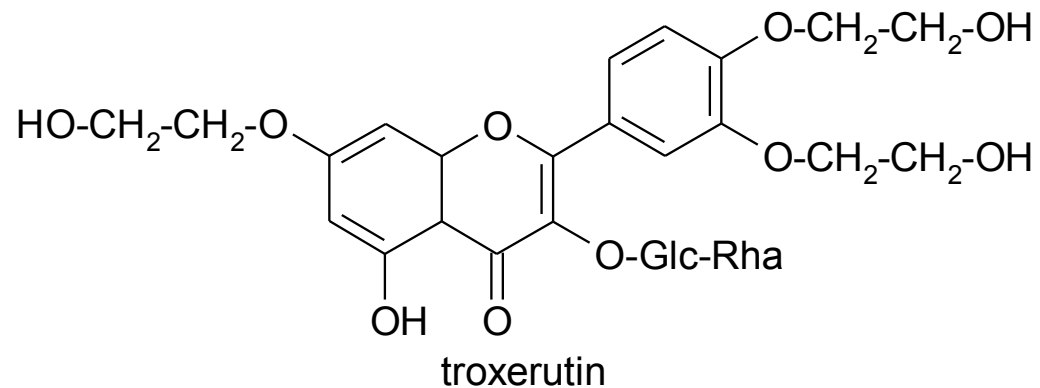
Venofarmaka- Léčiva pro

Rutin (rutosid) – *Ruta graveole*



Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Troxeerutin /Oxeerutin



MÚ:

- Snížení kapilární filtrace vody a mikrovaskulární permeability pro proteiny
- Zmenšení štěrbin mezi endoteliálními buňkami, modifikace interendoteliální matrix
- Zvýšená adheze endoteliálních buněk na mikrovaskulární stěnu.
- Inhibice agregace erytrocytů a zvýšení jejich deformability
- Zlepšení mikrovaskulární perfúze a obsahu kyslíku v kůži.
- Snížení edému

I: chronická venózní insuficience, idiopatický edém, jaterní cirhóza, diabetická retinopatie.

Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

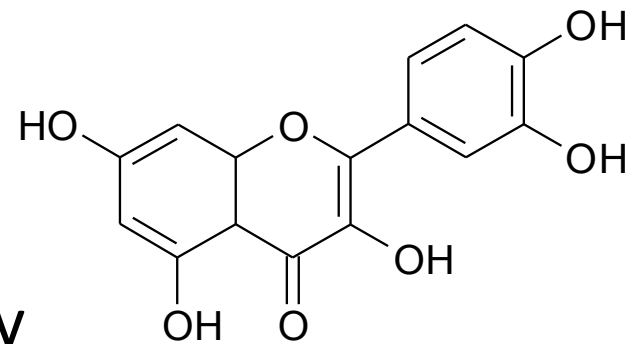
Kvercetin – aglykon rutosidu

Ruta graveolens, Sophora Japonica, Fagopyrum vulg.,
F. esculentum

antioxidant

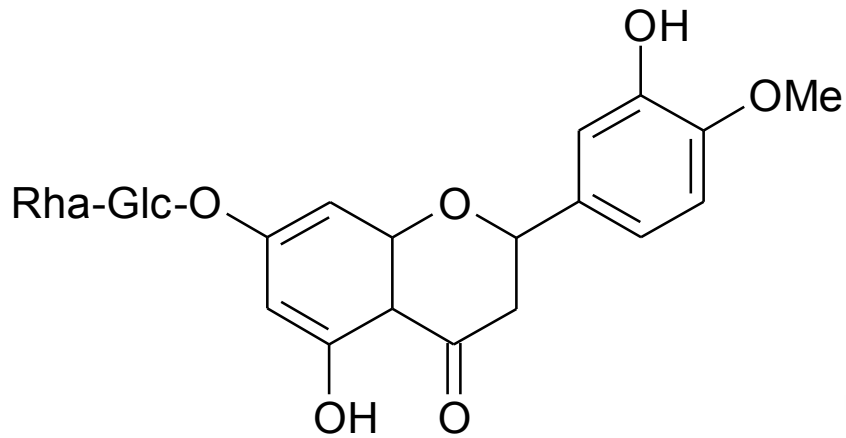
relaxace KVS hladké svaloviny

stimulace uvolnění adenosinu



Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

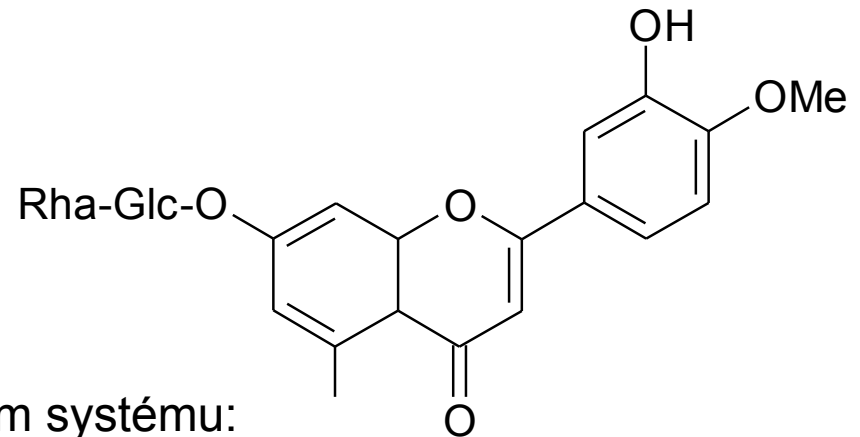
Hesperidin – pericarpium spp. Citrus



Venofarmaka- léčiva pro terapii žilních nemocí

Diosmin

flavonoid s protizánětlivým a venoprotektivním účinkem



Diosmin + Hesperidin

Zlepšují zpětný návrat krve ve vaskulárním systému:

- Na úrovni žil snižuje venózní distenzibilitu a redukuje venostázu,
- Normalizují kapilární permeabilitu a zvyšují kapilární rezistenci,
- Na lymfatické úrovni zvyšují lymfatický průtok
- Zvyšuje venózní tonus

Venofa

Diosmin

nemocí



Venofarmaka- léčiva pro terapii žilních nemocí

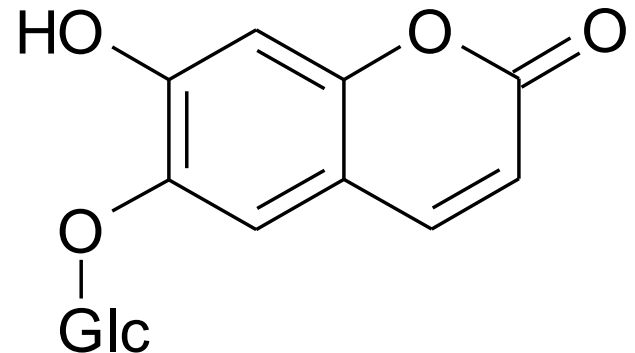
Aeskulin

Kumarinový derivát obsažený v semen hippocastani (kaštan koňský- Jírovec maďal)

snižuje permeabilitu kapilár

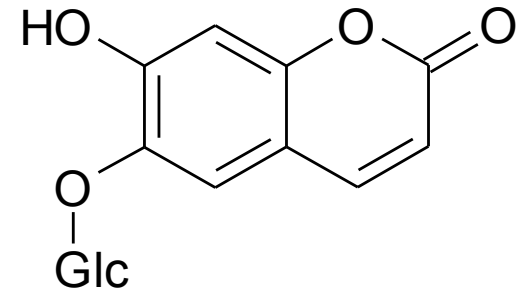
snižuje lomivost kapilár

protizánětlivý účinek



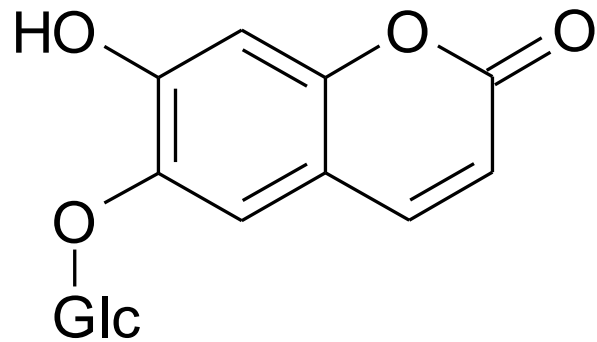
Venofarmaka- léčiva pro terapii žilních nemocí

Aeskulin



Venofarmaka- léčiva

Aeskulin



Venofarmaka- léčiva pro terapii žilních nemocí

Aescin

- amorfní, ve vodě rozpustná směs triterpenových saponinů, sapogeninových glykosidů

- Účinky: antiedematózní, protizánětlivé, venoprotektivní.

utěsňuje stěny kapilár, normalizuje jejich permeabilitu, omezuje transkapilární transudaci.

snižuje zánětlivou reakci omezením exsudační fáze zánětu.

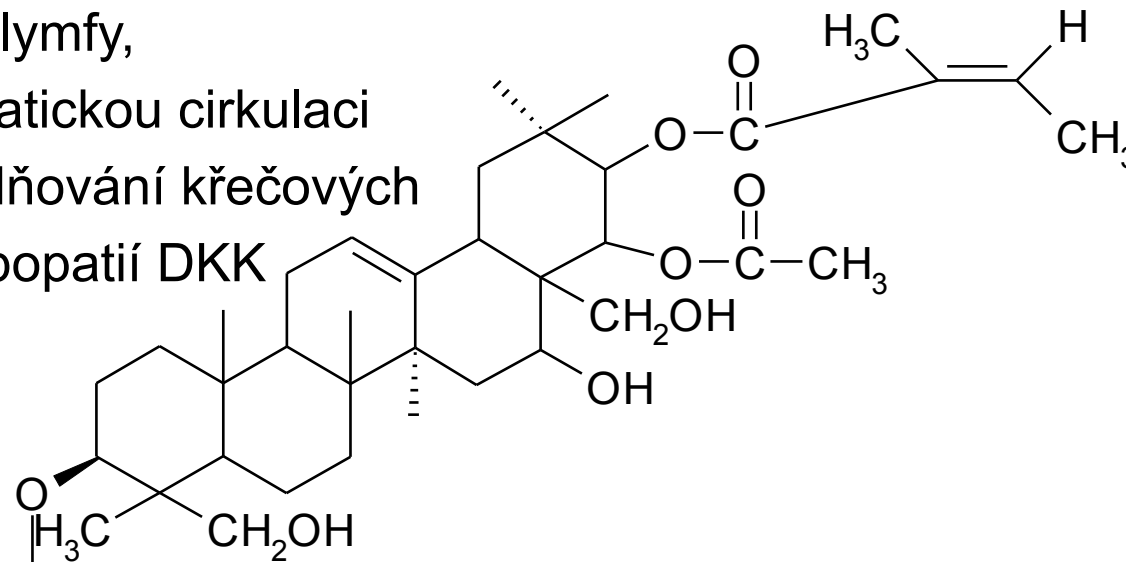
urychluje vstřebávání poúrazových hematomů

snižuje transudaci lymfy,

zlepšuje žilně-lymfatickou cirkulaci

usnadňuje vyprazdňování křečových

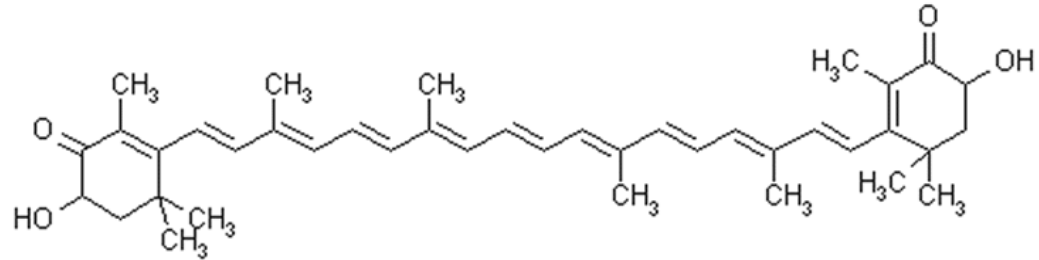
žil u pacientů s flebopatií DKK



Glc-Glc-Glukur. kyselina

Venofarmaka- léčiva pro terapii žilních nemocí

Astaxanthin



karotenoid,

<http://en.wikipedia.org/wiki/>

oranžovo-červený přírodní pigment

antioxidační, potenciálně venoprotektivní
působení

zlepšuje rheologické vl. krve

Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Herba droserae – Drosera rotundifolia (Droseraceae)

O.L. naftochinonové deriváty
flavonoidy
třísloviny

Obsahové látky se uvádějí jako
tradiční venorotektivně účinné



Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Ginkgo bilobae extractum siccum normatum

O.L. flavonoidní glykosidy, ginkoflavonové glukosidy, ginkgolidy, bilobalid

MÚ: různými mechanismy, nejsou dosud jednoznačně objasněny.

Vazoregulační, rheologické, antiedémové účinky a pozitivně působí na intracelulární metabolismus (nervová tkáň).

Zvýšení syntézy acetylcholinu a jeho uvolňování a zvýšení počtu cholinergních receptorů.



Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Ginkgo bilobae extractum siccum normatum

Vazodilatační působení

v oblasti arteriol (EDRF, event. též PGI_2), experimentálně snižuje arteriální spasmus a zvyšuje tonus venózní stěny.

Zvyšuje kapilární rezistenci a snižuje kapilární hyperpermeabilitu

Antiedémový účinek.

Vliv na intracelulární metabolismus: \uparrow ATP a na kortikální úrovni, utilizaci kyslíku a glukó inh. lipoperoxidaci buněčných membrán a produkci a přítomnost volných kyslíkových a hydroxylových radikálů.

Scavengerový efekt a stabilizace buněčných membrán



Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

DH ergokrystin – polosyntetický námelový alkaloid

Parciální α -agonista, antagonist 5-HT receptorů, na dělohu prakticky nepůsobí

**Zlepšení distribuce kyslíku, slabý vazodilatační účinek
(arterioly)**

Rozšiřuje arterioly a prekapilární sfinktery,

zvyšuje žilní tonus svým působením na hladké svalstvo
cív, zlepšuje přísun kyslíku do tkání.

NÚ: nasální kongesce, bolesti hlavy, metrorhagi

(Kombinace s rutosidem, aeskulinem= Anavenc

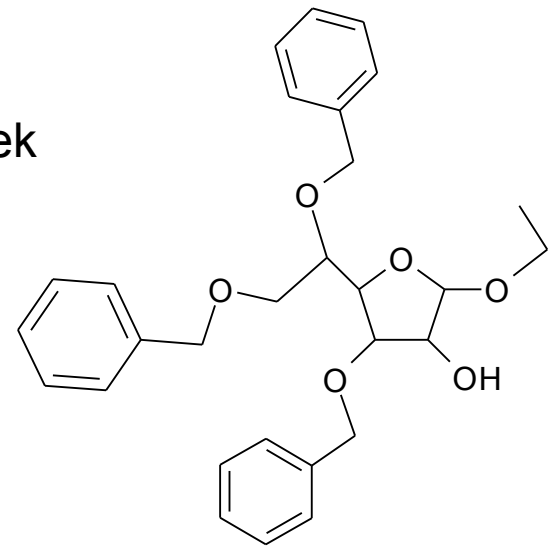


Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Tribenosid – semisyntetický cukerný derivát,
glukofuranosid

snižuje permeabilitu kapilár = antiedematózní účinek

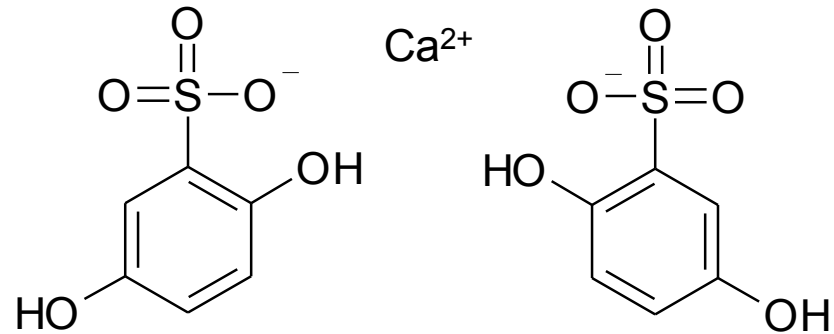
antagonizuje účinky různých
endogenních látek, které hrají
důležitou úlohu jako mediátory zánětlivých
procesů a v patogenezi bolesti.



Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Dobesilát vápenatý

reguluje porušenou



funkci kapilární stěny

snižuje její propustnost a zvyšuje její odolnost.

zmírňuje odbourávání kolagenu, snižuje viskozitu

krve a zvyšuje prokrvení tkání,

usnadňuje odtok lymfy a snižuje tvorbu otoků

Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

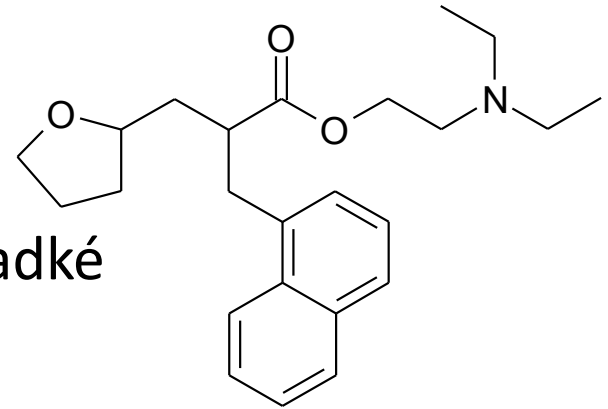
Pentoxifylin – polosyntetická látka, metylxantinový derivát

- relaxaci hladkého svalstva arteriol přímo, nebo prostřednictvím inhibice PDE
- snižuje krevní viskozitu převážně v oblasti mikrocirkulace
- zlepšení krevního průtoku a nasycení tkání kyslíkem
- Inhibuje agregabilitu a adhezivitu trombocytů
- ↑ ATP v erythrocytech při současném zvýšení nábojového potenciálu zlepšuje jejich elasticitu a formovatelnost
- protizánětlivý a cytoprotektivní účinek, působí inhibičně na tvorbu cytokinů (hlavně na tumor nekrotizující faktor - TNF)

Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Naftidrofuryl – syntetická látka

- muskulotropně spazmolytický účinek na hladké svalstvo artérií, snižuje tonus arterioli a periferní cévní odpor
- zlepšení prokrvení periferních tkání (zejména CNS), zmírňuje ischemické bolesti.
- antiserotoninové účinky vazodilatační a antiagregační
- antagonist nikotinu a bradykininu
- stimuluje energetický metabolismus neuronu a snižuje produkci algogenních látek (kyseliny mléčné)
- aktivuje tkáňovou sukcinyldehydrogenázu, zvyšuje nabídku kyslíku tkáním, zlepšuje utilizaci glukózy, zvyšuje tvorbu ATP



Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Sulodexid – glykosaminoglykan složený ze středněmolekulárního heparinu (80%) a dermatanové složky (20%).

- Antitrombotický účinek (inhibice faktoru Xa – aktivace antitrombinu III)
- Fibrinolytický účinek (stimulace tPA, inhibice PAI)
- Lipolytické účinky (aktivace lipoproteinové lipázy)

Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Sulodexid – glykosaminoglykan složený ze středněmolekulárního heparinu (80%) a dermatanové složky (20%).

- snížení viskozity plazmy
- protektivní a reparační působení na endotel, brání adhezi trombocytů, lymfocytů, monocytů a neutrofilů na cévní stěnu
- podporuje neoangiogenezi a zvyšuje přirozené antitrombotické vlastnosti endotelu

Venofarmaka- Léčiva pro terapii žilních nemocí

Limitace

Řada přípravků registrována před více než 30 lety

Účinky venofarmak jsou někdy považovány za sporné a v posledních letech došlo k vyřazení léčivých přípravků obsahující venofarmaka z úhrady VZP

Zhodnocení kvality důkazů o účinnosti venofarmak

Stupeň A – kalcium-dobesylát, mikronizovaná
purifikovaná flavonoidní frakce,
hydroxyetylrutosidy

Stupeň B – escin, Ruscus extr.

Stupeň C – troxerutin, Ginkgo biloba

Venofarmaka- Sklerotizující látky

- aplikovány injekčně do varikózně rozšířené žíly
- vedou k proliferaci vaziva a následně k obliteraci varixu.

KI: nitrotepenná aplikace; současné užívání p.o. kontraceptiv, v graviditě a laktaci.

NÚ: alergické kožní reakce, bolest v místě aplikace, po paravenózní aplikaci nekróza a bolestivost.

Venofarmaka- Sklerotizující látky

Polidokanol v 0,5-3% konc. (lauromakrogol 400)

- aplikace- komprese- pohyb
- opakování po cca 7 dnech

Tetradecylsulfát sodný

- po aplikaci vyvolává tvorbu trombu a fibrotické změny

Fibrinolýza

současně s koagulací se zahajuje – fibrinolýza (odstranění koagula)

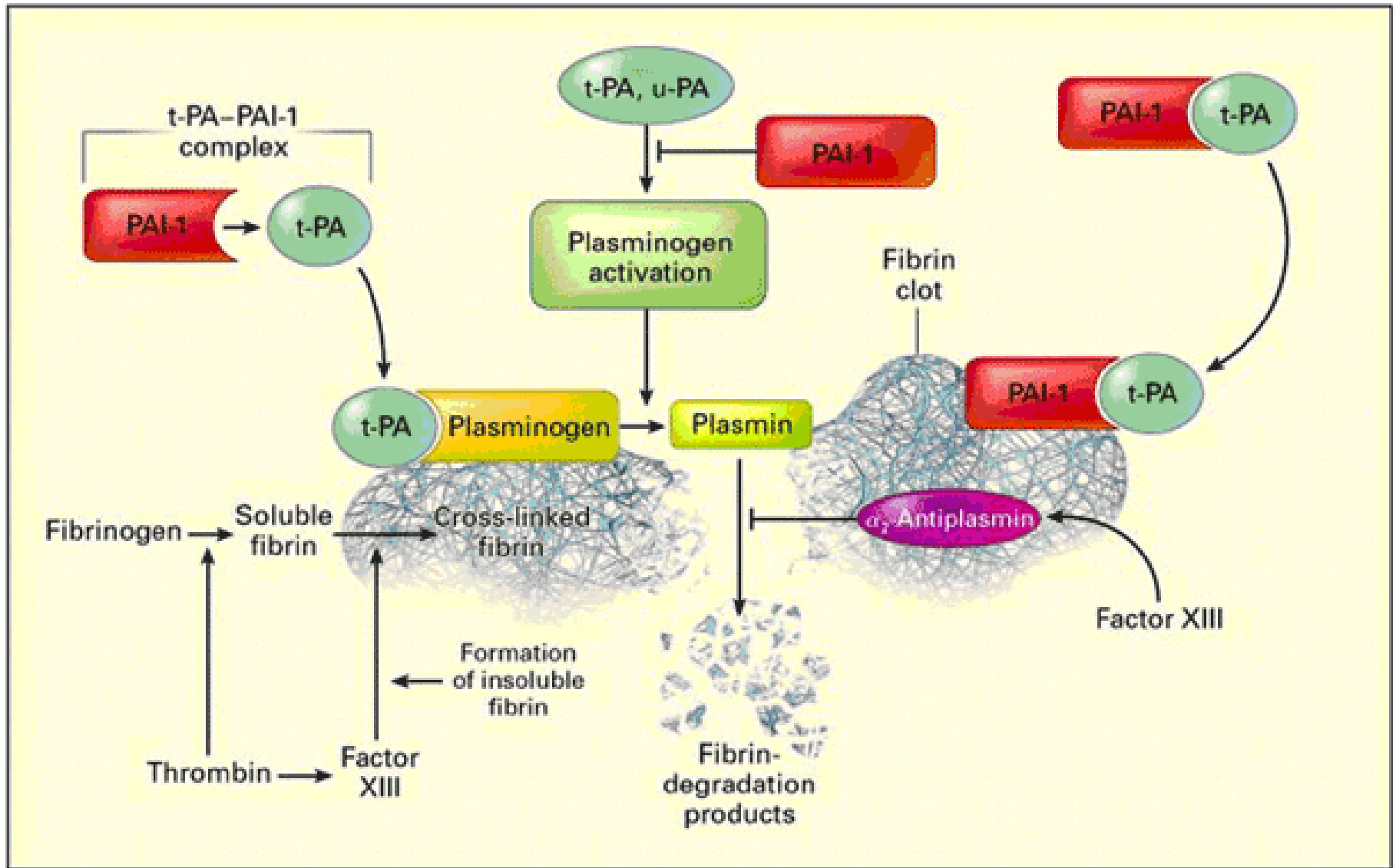
hlavním činitelem je plazmin, ten se nachází v neaktivní formě v plazmě a je zabudováván do vznikajícího koagula ve vazbě na fibrin

aby koagulum nebylo předčasně rozpuštěno, obsahuje zároveň navázaný inhibitor plasminu α_2 -antiplasmin

plasmin je v koagulu téměř úplně inhibován α_2 -antiplasminem

aktivace plasminu je možná dvěma aktivátory – t-PA produkovaný endotelem a u-PA (zdrojem jsou fibroblasty, epitel, pneumocyty, buňky placenty atd.)

Fibrinolýza

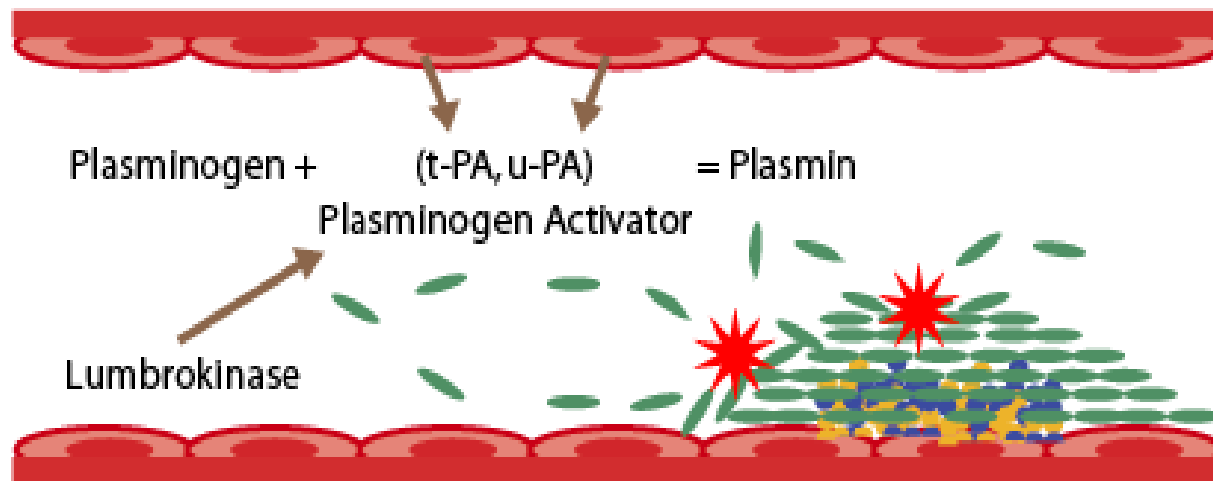


Fibrinolýza

hlavní úlohou t-PA je regulace iv trombů, u-PA se podílí na proteolytických pochodech jako remodelace tkání, invaze tumorů, oplodnění vajíčka, embryogenese...

metabolitem u-PA je urokináza – enzym zjištěný v moči se zachovalou aktivační funkcí

aktivace fibrinolýzy je pod kontrolou inhibitorů aktivátoru plasminogenu PAI 1-3 a nexinu



Fibrinolýza

fibrinolýza je nejmóvrazněji ovlivněna fibrinem - na jeho povrchu dochází ke vzniku komplexu t-PA + plasminogen + fibrin, aktivovaný plasmin je ale ihned inhibován α 2-antiplasminem

k lýze koagula dojde až po té, co se v endoteliích proti proudu uvolní t-PA v důsledku stáze

to vede k aktivaci malého množství plasminu, který naruší strukturu fibrinu a zvětší jeho povrch pro navázání dalšího plasminogenu

tak dojde k převážení aktivačních vlivů a lýsa koagula se začne zrychlovat

Fibrinolýza

fibrinolýza závisí na poměru PA/PAI, který je ovlivněn řadou větších faktorů:

cvičení, stres, strach, zlost, kouření

↑↑ hladina PAI je ráno, zároveň je ↓↓ t-PA

=> nejvíc infarktů je ráno

Antifibrinolytika

zabraňují vazbě plazminu na fibrin a tím rozpuštění koagula

využívána jako přídatné látky při náhradě koagulačních faktorů při krvácení po chirurgických zákrocích (např. po tonzilektomii); při stomatologických zákrocích u hemofiliků

NU: nauzea,

KI: DIC

kyselina ϵ -aminokapronová (EACA) ↓ aktivaci plazminogenu, p.o., i.v.

kyselina tranexamová, (HVLP Exacyl)

kyselina p-aminometylbenzoová (HVLP Pamba)

aprotinin – inhibitor proteáz – u krvácení při poruchách fibrinolýzy (antidotum při předávkování fibrinolytiky), kardiokirurgie, pankreatitida

Náhrady plazmy

= „plazma expandéry“

K přechodnému doplnění (zvětšení) objemu cirkulujících tekutin (po krvácení, šoku, obecně při hypovolémii)

- ne při hypoxii a nedostatku ERYS (náhrada plné krve, koncentrátu ERYS)

Požadavky: fyziologicky indiferentní
neutralita vůči ABR
dostatečná doba setrvání v organismu
schopné normální eliminace/exkrece
adekvátní koloidně-osmotický tlak
prevence infekce
cena

Objemová účinnost náhrad plazmy v kompartmentech

Glukóza



FR



Koloid



ECT 12 Lt



„Fluid management“

- náhrada objemu → náhrada intravaskulární tekutiny za účelem úpravy hemodynamiky (hlavně **koloidy**)
- náhrada tekutin → náhrada extracelulárního tekutinového deficitu na podkladě ztrát vody (**krystaloidy**)
- náhrada elektrolytů → kompenzace změn ve složení ICT i ECT (**balancované krystaloidy**)

Náhrady plazmy

krystaloidy

hypertonické krystaloidy

Koloidy a) syntetické

želatina
dextransy
albumin
škroby

b) humánní

albumin
plasma
krevní deriváty

Náhrady plazmy

Koloidní roztoky

- ovlivnění koagulace,
- riziko alergie a renální insuficience
- účinnější než krystaloidy
- skladovatelné, dostupné, levné
- ↓ riziko přenosu infekce
- zlepšují (nebo alespoň nemění) rheologické vlastnosti krve
- zlepšují mikrocirkulaci a tím i tkáňovou perfuzi
- snižují otok

Náhrady plazmy

ŽELATINA

- poprvé r.1915
- z hydrolyzovaného hovězího kolagenu
- GLY-PRO-hydroxyPRO
- štěpy 12-15 kDa, zesítovatění (polymery až 35 kDa)
- poločas oběhu cca 4 h
- ↑ obsah Ca (digitalisovaní pacienti !!!)
- zakázány FDA 1978 (alergické reakce)
- etické aspekty: vegetariánství, muslimové, hindu
- neprokázáno riziko BSE

Náhrady plazmy

DEXTRAN

- polysacharid (*Leuconostoc Mesenteroides*)
- cca 200 000 glukózových jednotek (1 →6) = 1 molekula dextranu
- hydrolýzou vznikají cca 60 kDa fragmenty
- účinnost cca 6 -8 h, vyloučen močí
- nízkomolekulární fragmenty zlepšují rheologické poměry (snížení agregability ERYs + trombocytů)
- Antigenní vlastnosti – lze řešit nízkomolekulárním dextranem (1kDa)
- Prodlužuje koagulaci, ↑ sedimentaci

Náhrady plazmy

ALBUMIN (humánní)

- 5%, 20 %
- méně antigenní než plasma
- m.w. 66500 Da
- vazba vody: 18 ml/g
- oblasti aplikace: punkce ascitu, neonatologie, plasmaferesa

Náhrady plazmy

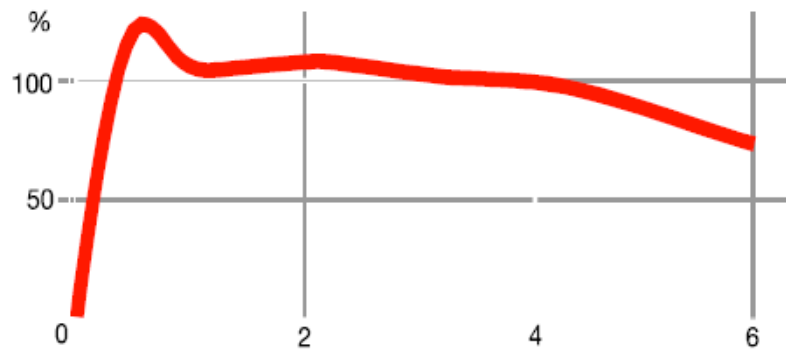
HES - hydroxyethyl škrob

- 1→4 glykosidické vazby
- M.W. 70 / 200/ 450 kDa
- původ: amylopektinová komponenta kukuřičného n. bramborového škrobu
- příbuznost s endogenním glykogenem, proto dobrá biokompatibilita
- hydroxyetylace: výměna H za hydroxyetylovou sk. (CH₃CH₂OH) → prodl. poločas volumového efektu + zvýšení rozpustnosti

Náhrady plazmy

HES

- fragmenty vylučovány močí po rozštěpení amylázami
- spolu s albuminem nejnižší riziko anafylaxe
- profil účinku



- zlepšení fluidity krve
- NÚ: svědění (akumulace RES), krvácivé komplikace

Krevní deriváty

= hromadně vyráběné léčebné přípravky z plazmy

- odebrané dárčům na TO.
- plazma je do konečné podoby krevních derivátů zpracovávána frakcionací ve specializovaných frakcionačních centrech mimo území ČR.
 - a) albumin
 - b) imunoglobuliny
 - c) koncentráty koagulačních faktorů
 - d) koncentráty inhibitorů

Krevní deriváty

- Frakcionace – dělení plazmy speciální metodou na jednotlivé složky
- Vstupní surovina – čerstvě zmrazená plazma
- Výstupní produkt – jednotlivé přípravky
- Testování plazmy – HBsAg, anti HCV, HIV
- Testování výsledného produktu – PCR test na HCV
- Antivirové ošetření – solvent detergent a tepelné ošetření

Albumin

- sterilní roztok obsahující 5% (250 ml, 100 ml, 50 ml) nebo 20% (100 ml, 50 ml) bílkovin
- název: Human Albumin 20%
- Human Albumin 5%
- indikace: - úprava objemu cirkulující krve
- - ztráta či nedostatečná tvorba albuminu

Dávkování:

- 100 ml 20% albuminu zvýší objem cirkulující krve o 400 ml

Imunoglobuliny

- monomerní a dimerické imunoglobuliny G
- balení: 2,5 g; 5,0 g; 10,0 g
- název: Flebogamma IV liquid
- *Kiovig*
- indikace: primární a sekundární protilátkový deficit, prevence a podpůrná léčba infekcí, léčebná odpověď
- u autoimunitních onemocnění (ITP...)

Prothrombinový komplex

- Koncentrát koagulačních faktorů II, VII, IX, X, příměs AT III, PC, PS
- balení: 200 I.U.; 600 I.U.; 1200 I.U.
- název: Prothromplex
- indikace: profylaxe a léčba u onemocnění provázených nedostatkem koagulačních faktorů (hepatopatie, DIC, nutnost rychlého zrušení antikoagulační léčby...)

Fibrinogen

- Koncentrát koagulačního faktoru I
- balení: 1000 mg, 2000 mg
- název: Fibrinogen Immuno
- Haemocompletan
- indikace: profylaxe a léčba vrozených a získaných deficitů koagulačního faktoru I,
- pokles pod 1,0 g/l – substituujeme při sepsi, invazivních výkonech...
- při poklesu pod 0,6 g/l – substituujeme i při nepřítomnosti krvácivých projevů

Antitrombin III

- Hlavní inhibitor trombinu a jiných aktivovaných koagulačních faktorů
- balení: 500 I.U.; 1000 I.U.
- název: Antitrombin III
- indikace: *vrozený nedostatek AT III* (prevence a léčba TEN při rizikových situacích - operace, úrazy, imobilizace...)
- *získaný nedostatek AT III* (hepatopatie, sepse, DIC, polékový deficit...)
- substituujeme při poklesu AT III pod 70%

Faktor VIII

- Vysoce čištěný koncentrát koagulačního faktoru VIII
- balení: 250 I.U.; 500 I.U.; 1000 I.U.
- název: Fanhdi
- Immunate Stim Plus
- indikace: profylaxe a léčba krvácení u hemofilie A

Faktor IX

- Vysoce čištěný koncentrát koagulačního faktoru IX
- balení: 200 I.U.; 600 I.U.; 1200 I.U.
- název: Immunine
- indikace: profylaxe a léčba krvácení u hemofilie B
- **Dávkování:** 1 I.U./kg zvýší hladinu f. IX o 0,8%
- **Výpočet dávky:** požadovaná hodnota x váha

Faktor VII

- Koncentrát koagulačního faktoru VII
- balení: 500 I.U.
- název: Faktor VII Baxter
- indikace: profylaxe a léčba krvácení
- u deficitu f.VII
- Cave: kvůli krátkému poločasu nutná častější aplikace

von Willebrandův faktor

- Koncentrát von Willebrandova faktoru
- balení: 500 I.U.; 1000 I.U.
- název: Haemate P
- indikace: von Willebrandova choroba, hemofilie A

Faktor VIIa

- Rekombinantní aktivovaný faktor VII
- balení: 60 kl.U. (1,2 mg)
- 120 kl.U. (2,4 mg)
- 240 kl.U. (4,8 mg)
- název: NovoSeven
- indikace: krvácení u hemofilie s inhibítorem, porucha tvorby trombinu z různých příčin s neztišitelným krvácením

LÁTKY POUŽÍVANÉ PŘI PORUCHÁCH TVORBY KRVE

Anémie - *různá kritéria dělení*

- z nedostatku železa
- z nedostatku vitamínu B12
- z nedostatku kyseliny listové, popř. obou
- z nedostatku pyridoxinu

...

Anemie z hlediska středního objemu krvinky (mean corpuscular volume, MCV)

Mikrocytární $MCV \leq 80$ fL

Normocytární $MCV = 80-100$ fL

Makrocytární (megaloblastické) $MCV \geq 100$ fL

Fyziologické hodnoty červené krevní složky

	Muži		Ženy
Hemoglobin (g/l)	135 - 175		120 - 160
Hematokrit (l/l)	0,40 - 0,50		0,36 - 0,46
Ery x 10¹²/l	4,5 - 5,9		3,9 - 5,1
MCV (fl)		80 - 100	
MCH (pg)		27 - 32	
MCHC (g/l)		320 - 370	
RDW (%)		12 - 14	

Megaloblastické anemie

Anemie perniciozní

(cca 80 % megaloblastických anemií)

- Může být i poléková! (např. azathioprin, trimetoprim, PPI)
- Nejdůležitější cíl léčby
 - úprava zásob chybějícího vitamínu
- Dvě formy vitamínu B₁₂
 - kyanokobalamin
 - hydroxokobalamin
 - dostupnější pro buňky
 - iniciální retence vitamínu je lepší

Vitamíny v léčbě megaloblastické anemie

K.listová

Vitamin B₁₂

Denní potřeba

200 ug

5 ug

Zásoby v těle

5-10.000 ug

3.000 ug

Zásoba (dnů)

25-50 dnů

600 dnů

Vitamin B₁₂ u perniciozní anemie

- Dávka 1 ug/den parenterálně indukuje kompletní hematologickou remisi
 - terapeutický test (nemá efekt u deficitu folátu)
- Parenterální režim (2000 ug/6 týdnů)

Perorální terapie perniciozní anemie vitaminem B₁₂

- ⇒ nemocní odmítající injekce
- ⇒ nemocní s hypersenzitivitou
- ⇒ porucha hemostázy

- 1 % B₁₂ vstřebáno nezávisle na vnitřním faktoru
- jednotlivá dávka 300-1000 ug
- nutnost pečlivějšího sledování nemocných

Léčba kyselinou listovou

- Acidum folicum tablety po 10 mg
- Tablety 1 mg by byly dostačující
- Toxicita minimální
- Kontraindikace: neléčený deficit vitamínu B12
- Deficit B₁₂ se může vyvinout v průběhu léčby folátem
 - neurologická symptomatologie

Anemie sideropenická
= důsledek negativní bilance Fe

Perorální léčba železem

- **jednodušší, bezpečnější než parenterální léčba**
- **je bezpečnější než parenterální**
 - nižší riziko předávkování
 - není riziko anafylaktické reakce
 - potenciální možnost otravy při zneužití
- **dlouhodobá potřeba substituce**

Perorální preparáty železa

- **dvojmocné Fe⁺⁺**
 - Fe-sulfát
 - Fe-fumarát
 - Fe-glukonát
 - Fe-chlorid
- **trojmocné Fe⁺⁺⁺**
 - **hydroxid železitý**
 - komplex Fe⁺⁺⁺ hydroxid + polymaltóza

Preparáty Fe^{+++} pro p.o. léčbu

- **Fe^{+++} hydroxid**

- Maltofer tabl. 100 mg Fe
 - komplex Fe^{+++} hydroxid + polymaltóza
- Maltofer kapky 50 mg Fe / 1 ml
- Maltofer sirup

- **Kombinované preparáty Fe^{+++}**

- Maltofer Fol 100 mg Fe + 350 ug k.listové/1 tbl.

Kombinované p.o.preparáty Fe

- Fe + folát (Tardyferon-Fol)
- Fe + ac.follicum + B12 (Aktiferrin compositum kapsle, Ferro-Folgamma)
- Fe fumarát + k. listová (Ferretab)
- Fe polymaltosa + ac. Folicum (Maltofer fol)

Biologická dostupnost Fe při perorální léčbě

- při deficitu se vstřebává max. 15 % podaného Fe
- tento podíl se snižuje po úpravě deficitu
- předávkování hrozí jen u
 - hemochromatózy
 - i u asymptomatických heterozygotů

Perorální preparáty Fe⁺⁺

- kapsle, sirup, suspenze, kapky, žvýkácí tablety
 - 35 mg Fe⁺⁺ sulfát/ dávka (100 mg Fe/ret. Formy)
- Vit. C zvyšuje dostupnost perorálně podaného Fe
- Vlákna, mléko, káva, třísloviny snižují dostupnost

Ovlivnění resorpce Fe z GIT

- Zvýšení resorpce
 - nalačno
 - spolu s kyselinou askorbovou (obecně org. kyseliny)
 - s pomerančovým džusem
- Snížení resorpce
 - s jídlem se snižuje až o 50%
 - zejména s čajem, mlékem nebo cereáliemi
 - spolu s antacidy
 - hydroxidy Al, Mg a soli Ca
 - s cholestyraminem
 - s tetracykliny

Nežádoucí účinky perorálně podaného Fe

GIT: pyróza, nausea, bolesti břicha, až křeče
průjem

u starších pacientů spíše zácpa

Výskyt obtíží

– Cca $\frac{1}{4}$ pacientů

Dávkování perorálních preparátů Fe

- Optimální úvodní dávka 200 mg Fe / den
 - vede k maximální regeneraci Hb
 - resorpce až 15% u nemocného se sideropenií
 - resorpce klesá po úpravě deficitu Fe
 - resorpce je vyšší u preparátů s modifikovaným uvolňováním
- Udržovací dávka je nižší (individuální)
- V případě intolerance tablet zkusit formu suspenze nebo jinou sůl Fe

Toxicita Fe

- Náhodně požitá Fe
 - letální dávka u dětí 3-10 g
 - slizniční ulcerace, krvácení do GIT
- Průběh intoxikace Fe
 - I. stadium zvracení, průjem, meléna, šok
 - II.st. přechodné zlepšení za 6-24 h.
 - III.st. metabolická acidóza
 - IV.st. obstrukce střeva

Léčba intoxikace Fe

- vždy výplach žaludku 1% bikarbonátem
- deferoxamin 3-5 g / 50 ml desilované vody do žaludku sondou
- Systémově deferoxamin 1 g i.v. / i.m.
 - opakovat po 4-6 hodinách
 - nebo sc. / iv. infuze do max.dávky 6 g / den

Léčba parenterálním Fe⁺⁺⁺

Indikace: selhání perorální léčby

pacient netoleruje Fe perorálně

» včetně zánětu / ulcerace v žaludku

příliš rychlé ztráty Fe (nezjištěná příčina)

porucha resorpce v GIT

Nežádoucí účinky parenterální aplikace Fe

- Lokální
 - bolest v místě i.m. injekce
 - citlivost regionálních uzlin po i.m. podání
 - bolestivost žíly po i.v. aplikaci, flaš, kovová chuť v ústech
- Systémové : časné
 - anafylaktická reakce, hypotenze, slabost, bolest hlavy, nausea
- Systémové : pozdní
 - lymadenopatie, myalgie, arthralgie, horečka

Hemopoetické růstové faktory - erythropoetin

je produkován juxtakulárnými buňkami ledvin

rekombinantní humánní erythropoetin - epoetin α
- epoetin β

klinicky není rozdíl

stimuluje tvorbu erytrocytů

Farmakokinetika: podáván i.v., s.c. i.p.
nejrychlejší efekt po i.v., nejvýraznější po s.c

NÚ: flu-like syndrom

hypertenze – encefalopatie, bolest hlavy, dezorientace,
konvulze
deficit Fe

Zvýšení viskozity, hematokritu (\uparrow trombózy)

Hemopoetické růstové faktory - erythropoetin

Hlavní indikace:

- anémie doprovázející chronická onemocnění (např. nedostatečnost ledvin)
- anémie doprovázející chemoterapii nádorových onemocnění
- prevence anemie u předčasně narozených dětí
- chronické zánětlivé stavy
- anémie u pacientů s AIDS

Zvýšení množství ERYS před autologním dárčovstvím

Hemopoetické růstové faktory - CSF

= kolonie stimulující faktory

faktor stimulující granulocytové-makrofágové kolonie (GM-CSF)

faktor stimulující granulocytové kolonie (G-CSF)

faktor stimulující trombocyty (ve vývoji)

rekombinantní formy:

- filgrastim (G-CSF)

- lenograstim (G-CSF)

- molgrasmostim (GM-CSF) (monocyty+neutrofilní granulocyty)

Hemopoetické růstové faktory - CSF

CSF používány v onkologických centrech při chemoterapii nebo po ní, jako imunostimulans

podávají se za účelem stimulace vyplavení kmenových buněk do cirkulace

- konvenční protinádorová terapie
- intenzivní chemoterapie chemoterapie poškozující hematopoezu
- terapie navazující na transplantaci kostní dřeně

Neutropenie v pokročilé HIV infekci

Indukce tvorby progenitorových buněk ex vivo

Aplastická anemie

Hemopoetické růstové faktory - CSF

Podání: s.c., i.v.

Vcelku dobře tolerovány, přesto:

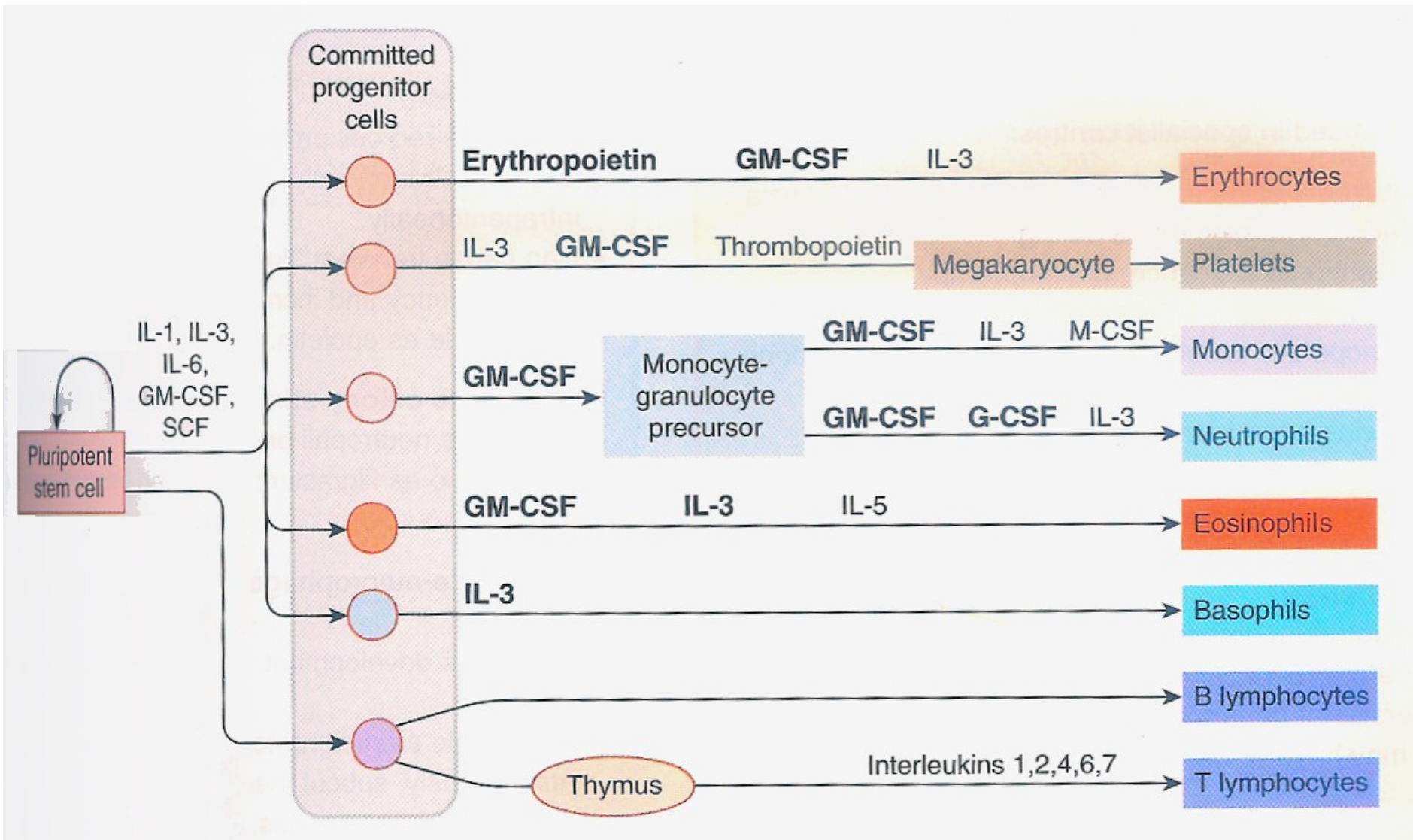
NÚ: horečka, bolesti kostí, svalů

letargie, bolest v místě podání

hypotenze, tachykardie, nauzea, zvracení, nedostatečná

saturace O₂

trombembolismus



Použité zdroje:

- Lincová, Farghalli: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén,
- Lullman, Mohr, Wehling: Farmakologie a Toxikologie, Avicenum
- Rang & Dale's Pharmacology, 7th ed.
- Farmakoterapeutické informace 6/2009, SÚKL
- Martínková, Mičuda, Cermanová Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Kardiovaskulární systém
- Miroslav Tomáška: Léčba Anemie Interní hematoonkologická klinika FN Brno
- Igor Sas: Možnosti objemové náhrady v intenzivní péči, KARIM, FN Brno
- Roman Gál: Využití želatiny v anesteziologii a intenzivní péči, evropská doporučení. KARIM, FN Brno
- Pavel Těšínský: Charakteristiky, indikace a použití substrátů pro objemovou terapii, II. interní klinika FNKV a 3. LF UK Praha
- www.sukl.cz
- Infopharm, AISLP