

# **LÉKY POUŽÍVANÉ PŘI PORUCHÁCH SRÁŽLIVOSTI KRVE**

**PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.**

# Krev a hemokoagulace

Antikoagulancia

Fibrinolytika (antitrombotika)

Antiagregancia/protidestičkové látky

---

Antifibrinolytika

Hemostatika

Krevní produkty

# Krev a hemokoagulace

Konečná **společná cesta** obou systémů zahrnuje **aktivaci faktoru X** a konverzi rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin.

**Nedostatek i pouhého jediného srážecího faktoru** v koagulační kaskádě může mít za následek **nedostatečnou hemostázu!**

# 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
- 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

## **Nepřímá**

- perorální antikoagulancia

# PŘÍMÁ ANTIKOAGULANCIA

## 1. NEPŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU (FIIa)

- heparin (nefrakcionovaný) UFH
- nízkomolekulární hepariny LMWH
- *středněmolekulární heparin*
- heparinoidy
- pentasacharidy

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

## 2. PŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU (FIIa)

- hirudiny
- gatrany \*

Přímo inhibují TROMBIN (FIIa)

## 3. PŘÍMÉ INHIBITORY FXa

- xabany \*

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

---

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

# Antikoagulancia - heparin a jeho antikoagulační deriváty

## MECHANISMUS ÚČINKU

- vazba heparinu na aktivní místo antitrombinu III a obnažuje aktivní místo pro rychlou reakci s proteázami (urychluje reakci cca 1000x)
- antikoagulační aktivita heparinu je závislá na přítomnosti specifických inaktivátorů trombinu, jmenovitě na antitrombinu III, který ireverzibilně inhibuje aktivitu trombinu a některých dalších koagulačních faktorů (např. faktoru Xa)
- **heparin zrychluje a podporuje interakce antitrombinu III**  
= inaktivace faktorů IIa a Xa

- ! Účinek heparinu závisí na přítomnosti antitrombinu III ⇒  
⇒ vhodné jeho hladinu při delší léčbě *monitorovat*.

# Antikoagulancia - heparin

- produkován žírnými buňkami a vyplavován z nich hlavně v játrech, plicích a střevě
- fyziologická funkce není známa, vyplavován společně s histaminem
- in vitro prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT)
- snižuje vyplavování destičkového růstového faktoru i adhezivitu trombocytů
- **účinný in vitro** i in vivo narozdíl od perorálních antikoagulancií
- eliminační poločas je úměrný podané dávce

# Antikoagulancia - heparin

## Indikace:

- udržení fluidity krve při mimotělním oběhu, prevence a léčba arteriálního a venózního trombembolismu
- hemodialýza
- diseminovaná koagulopatie

## NÚ:

- **krvácivé stavy** zejména krvácení do moči, tráv. trubice a nadledvin
- trombocytopenie – 2 typy
  - časná lehčí
  - **HIT** = heparinem indukovaná trombocytopenie
    - pozdější těžší forma
- hypersenzitivní reakce



# Antikoagulancia - heparin

**KI:** aktivní krvácení

stav po čerstvém chirurgickém zákroku

maligní hypertenze

trombocytopenie

hrozící potrat

**Protamin sulfát = specifický antagonist heparinu**

– při předávkování 1mg/100j heparinu

– bazický protein s afinitou k negativně nabitému heparinu a tvoří inertní komplex

# Antikoagulancia - LMWH

## Nízkomolekulární hepariny

- vznikají degradací standardního heparinu
- mol. hmotnost cca 4-6 kDa
- MU: proti faktoru **Xa**
- aplikace subkutánní
- **menší riziko krvácení a indukce trombocytopenie**

## Výhody LMWH oproti UFH:

- pacienti si ho mohou aplikovat sami (**s.c.**)
- **snížené riziko** výskytu **HIT**
  
- nadroparin
- enoxaparin
- dalteparin
- bemiparin

# Antikoagulancia

## Heparinoidy

- polysírové estery sacharidů např. heparansulfát
- topické použití
- dají se použít jako substituce za heparin při rozvoji trombocytopenie
- **heparansulfát**, dermatansulfát

## Sulfonovaný pentasacharid

- nejmenší fragment heparinu s antikoagulační aktivitou
- aplikace s.c.
- účinek především na Xa
- **fondaparinux**

# Antikoagulancia

## **Přímé inhibitory trombinu**

- reagují s trombinem přímo bez účasti antitrombinu

## **Hirudiny**

- **náhrada za heparin u HIT**
- lepirudin, desirudin

## **Gatraný**

- vyvinuty pro perorální antikoagulační léčbu bez nutnosti monitoringu
- využití především v ortopedii

**dagibatran, melagatran x xymelagatran (proléčivo)**

## **antitrombin III**

- hlavně při vrozeném deficitu

# Antikoagulancia

## Xabany

- **přímá inhibice Xa** (obě cesty hemokoagulace)
- **perorální podání**
- bez vlivu na trombocyty nebo trombin
- bez nutnosti monitoringu
- 1x denně
- KI – hepatopatie
  
- **rivaroxaban**
- apixaban
- betrixaban

# Antikoagulancia

## ANTIDOTA pro NOAC

- **idarucizumab**
  - pro dabigatran
  - monoklonální protilátka, afinita pro dabigatran 350x vyšší než pro trombin
  - i.v. 4g, registrován
- andexanet-alfa
  - pro xabany, modifikovaný Xa
  - i.v. 400 mg, II. fáze klinického hodnocení
- aripazin
  - univerzální antidotum pro NOAC
  - váže se ke xabanům a gatránům pomocí vodíkových můstků
  - II. fáze klinického hodnocení

# Nepřímá antikoagulancia

- liposolubilní deriváty 4-hydroxykumarinu
- strukturou podobné vitamínu K

MÚ: **kompetitivní antagonismus vitamínu K**

= nefunkční hemokoagulační faktory (PIVKA)

- inhibice karboxylace proteinu C a jeho kofaktoru proteinu S což jsou fyziologicky účinné antikoagulační látky

- účinné pouze in vivo
- postupný nástup účinku (2-3 dny)
- účinnost ovlivněna dietou

# Nepřímá antikoagulancia

- výrazná vazba na plazm. bílkoviny (až 99%)
- metabolizace v játrech přes CYP450, exkrece žlučí i močí
- řada lékových interakcí

NÚ:

- krvácení v kůži a mukózních orgánech, GIT, ledvinách, mozku, atd.
- zřídka nekróza tenkého střeva nebo kůže

KI: gastrointestinální ulcerace  
trombocytopenie  
maligní hypertenze

- antikoagulační účinek může být přerušen podáním vitamínu K



# Nepřímá antikoagulancia

I: profylaxe trombebolických onemocnění  
hluboká žilní trombóza  
plicní embolie

- **přerušení účinku vit. K** iv v dávce 20-40mg

## warfarin

- po nebo iv aplikace
- antikoagulační aktivita i u jeho metabolitů
- cílová hodnota INR 2-3

D: 3-10mg

iniciační dávky 5-15mg s udržovací 5-7 mg

dikumarol

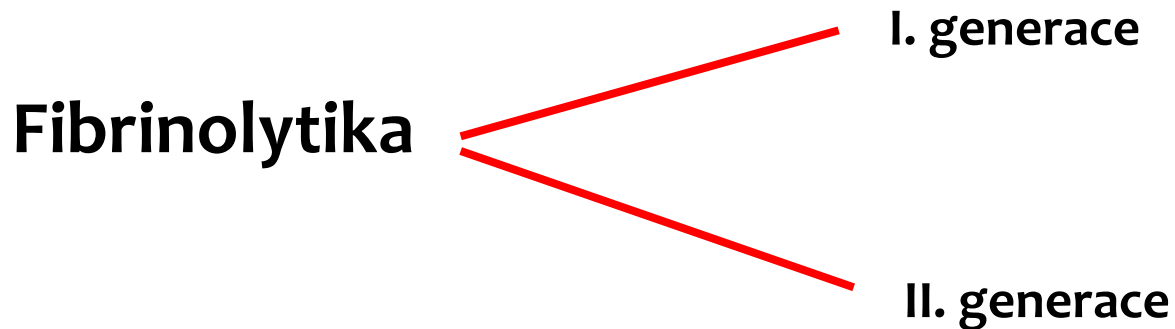
etylbiskumacetát

fenprokumon

# 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 (trombolytika)

## 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: altepláza  
retepláza  
tenektepláza
- anistreplasa

# 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

# Fibrinolytika (trombolytika)

## streptokináza

- neenzymatický protein izolovaný z  $\beta$ -hemolytického streptokoka
- nepřímo působící aktivátor plazminogenu
- parenterální podání může způsobit lýzu AKUTNÍHO trombu
- I: účinný lék při rekanalizaci po IM infuze 1.5 mil. j/h + AcSal  
u ostatních indikací: hluboká trombóza, plicní embolie, akutní uzávěr arterie se používá v nízkých dávkách dlouhodobě
- většinou trvá terapie 24-72h; maximálně 5 dní

# Fibrinolytika (trombolytika)

## urokináza

- humánní původ
- přímý aktivátor plazminogenu
- není antigení
- slabší účinky než streptokináza

## tPA

- vysoká vazebná afinita pro fibrin
- terapeut. koncentrace 1000x vyšší než fyziologické
- po i.v. podání působí selektivně na sraženině
- krátký  $t_{1/2}$  = riziko reokluze
- retepláza a tenektepláza

# Fibrinolytika (trombolytika)

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



# Antiagregační (protidestičkové) 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

## Mechanismy účinku

- 1. inhibice tvorby tromboxanu A<sub>2</sub>** - inhibice COX  
AcSal, indobufen, sulfinpyrazon
- 2. inhibice tvorby tromboxanu A<sub>2</sub> zvýšením hladiny cAMP v trombocytu**
  - inhibice fosfodiesterázy – dipyridamol, pentoxifylin, cilostazol
  - stimulace adenylátcyklázy – prostacyklin a analogy
- 3. inhibice tvorby fibrinogenových můstků** mezi trombocyty
  - inhibice receptoru pro ADP v membráně trombocytu - tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor
  - inhibice receptoru pro fibrinogen v membráně trombocytu (IIb/IIIa) – tirofiban, lamifiban, monoklonální protilátky – abciximab)

# Antiagregační (protidestičkové) látky

## Indikace:

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

# Antiagregační (protidestičkové) látky

## kyselina 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**

# Antiagregační (protidestičkové) látky

## **indobufen**

- COX **reverzibilní** inhibice
- 99% vaba na pl. proteiny, po konjugaci renální exkrece
- 2x200mg, drahý

## **dipyridamol**

- neovlivňuje agregaci in vitro
- snižuje adhezivitu k poškozenému endotelu
- zesiluje účinky PGI<sub>2</sub> = stimulace adenylát cyklázy
- D:75mg3x/day

## **cilostazol**

- PDE<sub>3</sub> inhibice, TAG (-10%) HDL CHOL (+10%)
- 100 mg 2x/den
- intermitentní klaudikace

# Antiagregační (protidestičkové) látky

## **epoprostenol - PGI<sub>2</sub>**

- antiagregační a vazodilatační aktivita
- zvyšuje aktivitu adenylát cyklázy = pokles intracelulárních hladin Ca<sup>2+</sup>
- parenterálně – i.v. infuze
- t<sub>1/2</sub> 3-6 min
- plicní hypertenze, hemodialýza u pacientů s KI heparinu

## **iloprost**

- syntet. analog PGI<sub>2</sub>
- inhalačně, plicní hypertenze
- odstraněn z organismu během 0,5-1 hodiny

## **treprostilin**

## **selexipag**

- analog PGI<sub>2</sub> agonista IP receptoru

# Antiagregační (protidestičkové) látky

## Antagonisté P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>

- MÚ: **ireverzibilní** inhibice vazby ADP k receptoru na povrchu destiček = blok stimulace receptoru IIb/IIIa a tvorby fibrinových mŕstků

### **tiklopidin**

- nástup účinku během několika dnů a trvá 7-10 dnů
- D: 250-500 mg
- NÚ: závažné, průjmy, změny v krevním obraze

### **klopidogrel**

- více účinný a méně nežádoucích účinků
- v kombinaci s AcSal po implantaci stentů

### **prasugrel**

- podobný klopidogrelu

**ticagrelor, cangrelor – reverzibilní antagonisté**

# Antiagregační (protidestičkové) látky

## **sulfinpyrazon**

- inhibuje adhezi trombocytů a vyplavovací reakci
- prodlužuje životnost destiček v oběhu

## sulotroban, ditazol, dextransulfát

- antagonisté TXA<sub>2</sub>

## tirofiban, lamifiban; amidoximy, abciximab

- antagonisté IIb/IIIa R<sub>c</sub>
- zatím pouze při akutních ischemických stavech

## **pentoxifylin**

- zlepšuje deformabilitu erytrocytů
- inhibuje fosfodiesterázu a stimuluje syntézu PGI<sub>2</sub>
- snižuje hladinu fibrinogenu a viskozitu krve



# Hemostatika

Používají se pro zmírnění nebo zastavení krvácení při poraněních nebo po chirurgickém zákroku nebo při onemocněních, která se projevují nadměrným krvácením.

## **S vasokonstrikčním účinkem**

- etamsylát
- ornipressin
- terlipressin
- desmopressin

## **Bez vasokonstrikčního účinku**

- želatina
- želatinová houba
- kolagen

# Objemové náhrady

- typicky v terapii šoku

## Krystaloidy

- možnost difuze do intersticia
- pro kompenzace ztrát krve nutno 3-4x vyšší objem než je velikost nutné náhrady
- riziko otoků
- fyziologický roztok, Ringerův roztok, 7,5% NaCl

## Koloidy

- riziko anafylaktoidních reakcí a zhoršení koagulace
- plazmatické substituenty vs expandéry
- roztoky albuminu + dextransy

# Krevní náhrady

- u šokových stavů s krevní ztrátou > 30%
- erytrocytární koncentráty nebo plazmatické deriváty

## náhražky plazmy

- **roztoky lidského albuminu (5-20%)**

Albunorm<sup>®</sup>, Alburex<sup>®</sup>, Flexbumin<sup>®</sup>

- **čerstvě zmražená plazma**

## humánní koagulační faktory

Advate<sup>®</sup> rekombinantní antihemofilický faktor VIII

Benefix<sup>®</sup> rekombinantní koagulační faktor IX

Alprolix<sup>®</sup> rekombinantní koagulační faktor IX + Fc fúzní protein

Beriate<sup>®</sup> lidský koagulační faktor VIII z plazmy

Haemate P<sup>®</sup> lidský koagulační faktor VIII a lidský von Willebrandův faktor

Kanavit<sup>®</sup> vitamin K - injekční emulze nebo jako kapky

- Feiba<sup>®</sup> anti-inhibiční komplex koagulačních faktorů
- Novoseven<sup>®</sup> koagulační faktor FVIIa