

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 degraadací 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 substitute 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

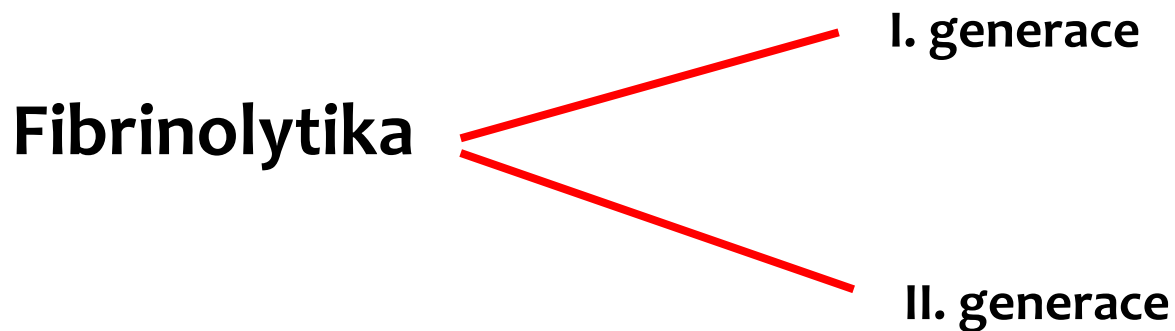
etylbiskumacetát

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 β -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 přídavné látky při náhradě koagulačních faktorů při krvácení po chirurgických zákrocích (např. po tonzilektomii)
- při stomatologických zákrocích u hemofiliků
- častým nežádoucím účinkem je nauzea
- **kyselina ϵ -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 A₂** - inhibice COX
AcSal, indobufen, sulfinpyrazon
- 2. inhibice tvorby tromboxanu A₂ 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, klopidoogrel, 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 PGI₂ = stimulace adenylát cyklázy
- D:75mg3x/day

cilostazol

- PDE₃ inhibice, TAG (-10%) HDL CHOL (+10%)
- 100 mg 2x/den
- intermitentní klaudikace

Antiagregační (protidestičkové) látky

epoprostenol - PGI₂

- antiagregační a vazodilatační aktivita
- zvyšuje aktivitu adenylát cyklázy = pokles intracelulárních hladin Ca²⁺
- parenterálně – i.v. infuze
- t_{1/2} 3-6 min
- plicní hypertenze, hemodialýza u pacientů s KI heparinu

iloprost

- syntet. analog PGI₂
- inhalačně, plicní hypertenze
- odstraněn z organismu během 0,5-1 hodiny

treprostilin

selexipag

- analog PGI₂ agonista IP receptoru

Antiagregační (protidestičkové) látky

Antagonisté P₂Y₁₂

- 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 TXA₂

tirofiban, lamifiban; amidoximy, abciximab

- antagonisté IIb/IIIa R_c
- zatím pouze při akutních ischemických stavech

pentoxifylin

- zlepšuje deformabilitu erytrocytů
- inhibuje fosfodiesterázu a stimuluje syntézu PGI₂
- 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[®], Alburex[®], Flexbumin[®]

- **čerstvě zmražená plazma**

humánní koagulační faktory

Advate[®] rekombinantní antihemofilický faktor VIII

Benefix[®] rekombinantní koagulační faktor IX

Alprolix[®] rekombinantní koagulační faktor IX + Fc fúzní protein

Beriate[®] lidský koagulační faktor VIII z plazmy

Haemate P[®] lidský koagulační faktor VIII a lidský von Willebrandův faktor

Kanavit[®] vitamin K - injekční emulze nebo jako kapky

- Feiba[®] anti-inhibiční komplex koagulačních faktorů
- Novoseven[®] koagulační faktor FVIIa