

# **FARMAKOLOGIE HEMOSTÁZY**

**Farmakologický ústav, LF MU Brno, podzimní semestr 2019**

**Doc. RNDr. Ladislava Bartošová, Ph.D.**

# Hemostáza

## FÁZE

- vaskulární
- destičková
- koagulační
- fibrinolytická

Reflexní vazokonstrikce

Adheze, aktivace a agregace destiček

Vlastní hemokoagulace

PRIMÁRNÍ H.

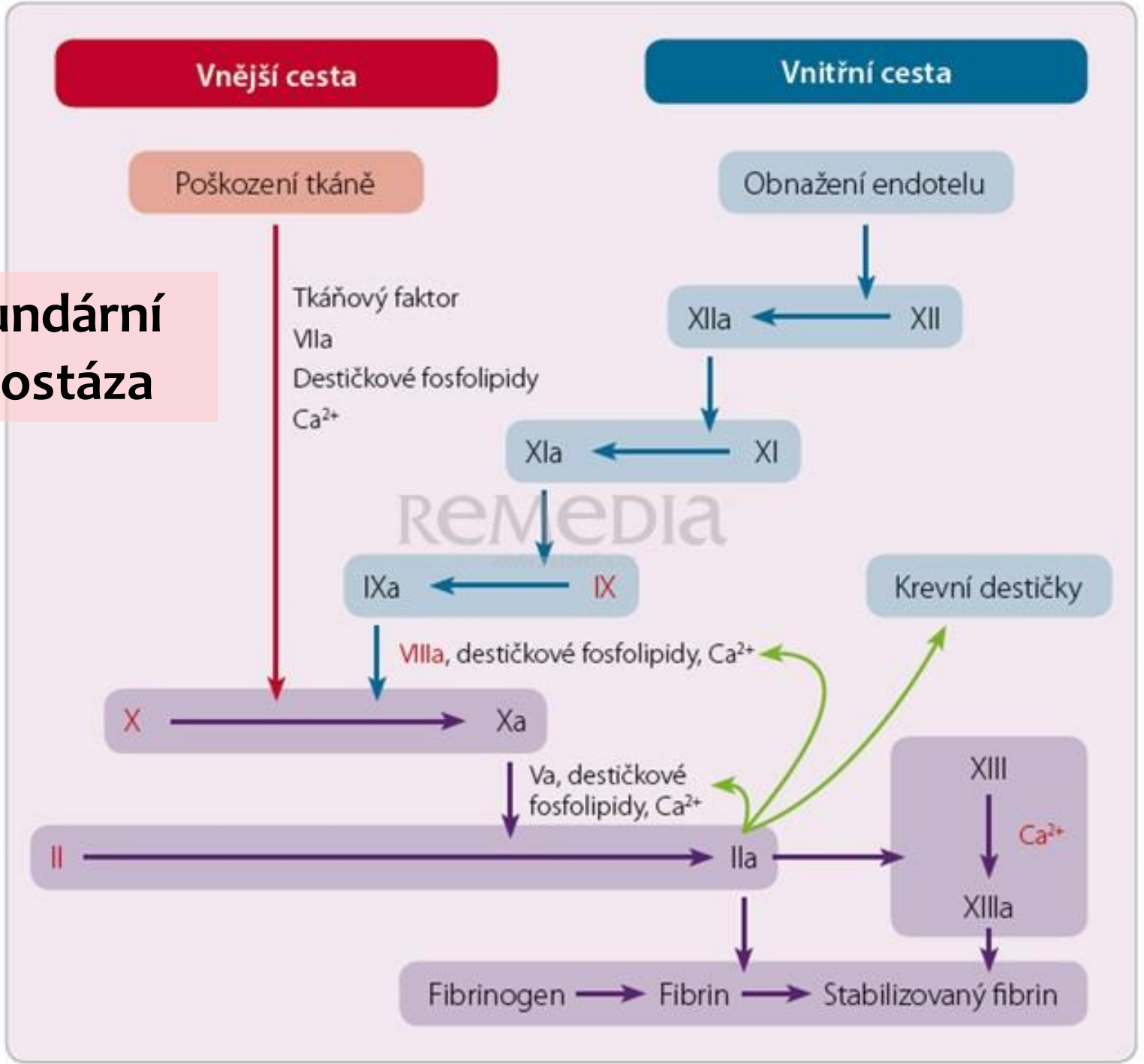
SEKUNDÁRNÍ H.

FIBRINOLÝZA  
(Trombolýza)

V procesu  
**FIBRINOLÝZY**  
je **FIBRIN** štěpen  
plazminem.

Cílem je přeměna rozpustné plazmatické bílkoviny **FIBRINOGENU** na nerozpustný **FIBRIN**. Přeměna je katalyzovaná enzymem trombinem. Fibrin následně vytváří fibrinovou síť.

# Sekundární hemostáza



# Pro správné fungování procesů HEMOSTÁZY vyžadován

- **SPRÁVNÝ TOK KRVE** (nedochází ke stagnaci v části řečiště)
- **NEPOŠKOZENÁ CÉVNÍ STĚNA** (zachovalý endotel a dostatečná produkce všech jeho mediátorů)
- **VYVÁŽENÁ REGULACE** mechanismů koagulačních a antikoagulačních f.



**DYSFUNKCE**

**\* PATOLOGIE**

✓ Krvácivé stavy

✓ Hyperkoagulační stavy

✓ Vrozené poruchy

✓ Získané poruchy

- Defekt primární hemostázy
- Defekt sekundární hemostázy



- Defekt fibrinolýzy
- Nedostatek antikoagulač.faktorů

Snížená aktivita → **KOAGULOPATIE**

Zvýšená aktivita → **TROMBOFÍLIE** ← Snížená aktivita

- žilní trombóza
- arteriální trombóza

# OVLIVNĚNÍ KREVNÍHO SRÁŽENÍ

**INHIBICE**

**ANTIKOAGULANCIA**

FIBRINOLYTIKA/  
TROMBOLYTIKA

**PROTIDESTIČKOVÉ LÉKY  
„ANTIAGREGANCIA“**

- Inhibující agregaci destiček
- Inhibující tvorbu fibrinogenových můstků mezi trombocyty

- Přímá
- Nepřímá

**PODPORA**

ANTIFIBRINOLYTIKA

HEMOSTATIKA

**= ANTITROMBOTIKA**



# ANTIKOAGULANCIA

Léčiva zabraňující hemokoagulaci, tj. zasahující do sekund. hemostázy



Zasahující o procesů koagulace PŘÍMO  
⇒ **PŘÍMÁ ANTIKOAGULANCIA**



Zasahující do metabolismu koagulačních faktorů ⇒ **NEPŘÍMÁ ANTIKOAGULANCIA**

## INDIKACE:

**Profylaxe** (zabránění tvorby trombů)

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

Zasahující o procesů koagulace PŘÍMO

⇒ **PŘÍMÁ ANTIKOAGULANCIA**

**HEPARIN je účinný také *in vitro***  
(potažení stěn zkumavek nebo  
stentů k zabránění srážení krve)

**heparin** (UFH – nefrakcionovaný heparin)

Aplikuje se intravenózně v infúzi nebo v bolusu 3x denně. Při jiných způsobech podání má nestandardní biologickou dostupnost

**enoxaparin, nadroparin** (LMWH – nízkomolekulární hepariny)

Aplikuje se subkutánně pouze 1x denně. Profylaxe těhotných žen s dědičnou predispozicí k trombofílii

### Mechanismus účinku:

Hepariny podporují a stimulují (až 1000x) inhibiční účinek **antitrombinu III** ⇒ ten pak inhibuje TROMBIN (FIIa).  
**Při nedostatku antitrombinu III heparin nefunguje.**

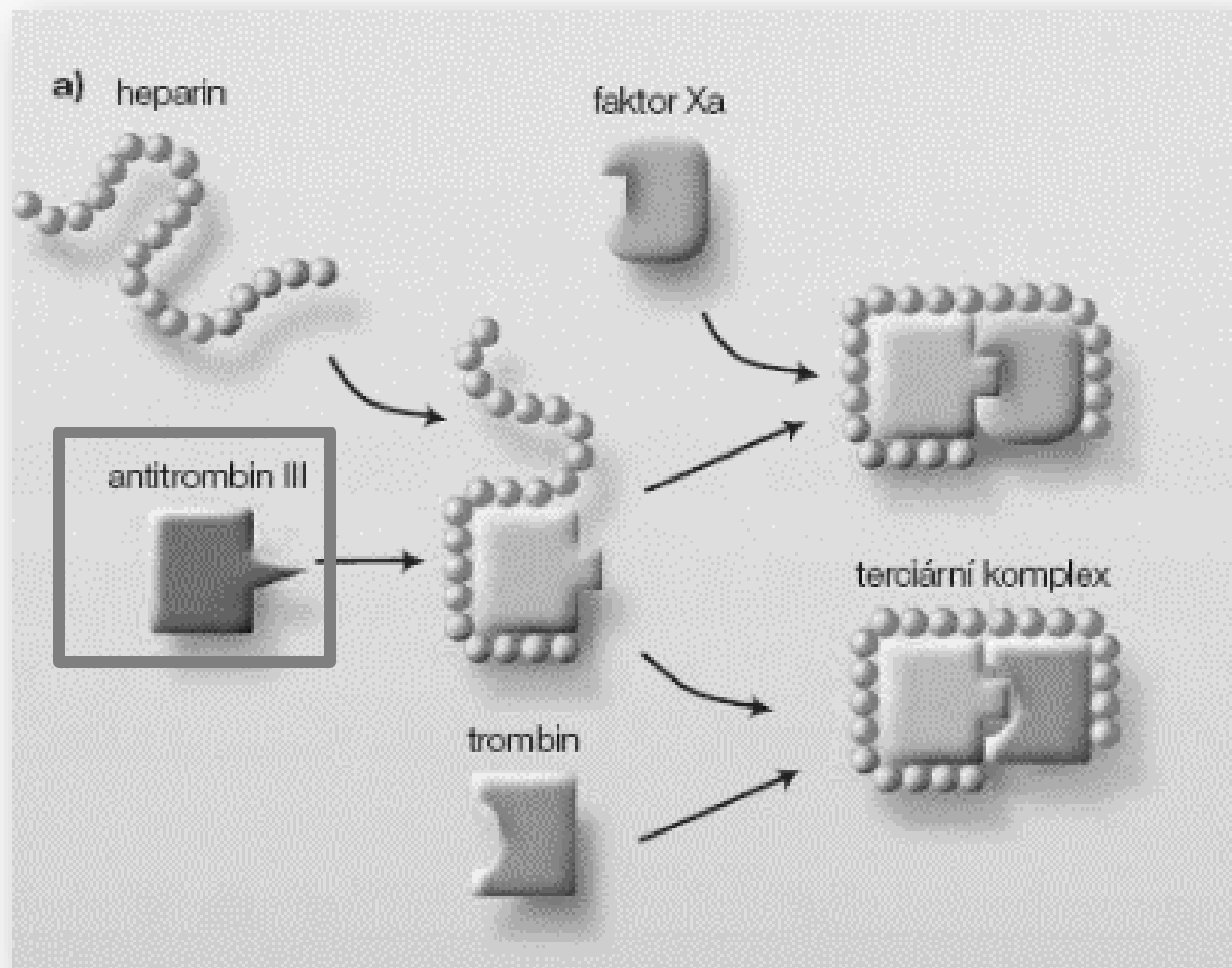
### Nežádoucí účinky:

- krvácivé komplikace
- heparinem indukovaná trombocytopenie typu II.
- osteoporóza při terapii delší než měsíc
- hypersenzitivní reakce



# 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**

## Zasahující o procesů koagulace PŘÍMO

⇒ **PŘÍMÁ ANTIKOAGULANCIA**

Vysoká korelace mezi plazmatickou koncentrací a stupněm antikoagulačního účinku ⇒ **není nutný monitoring**

### dabigatran (gatrany\*)

Podává se perorálně, 2x denně. Inhibuje i volný trombin ⇒ ovlivňuje také agregaci destiček.

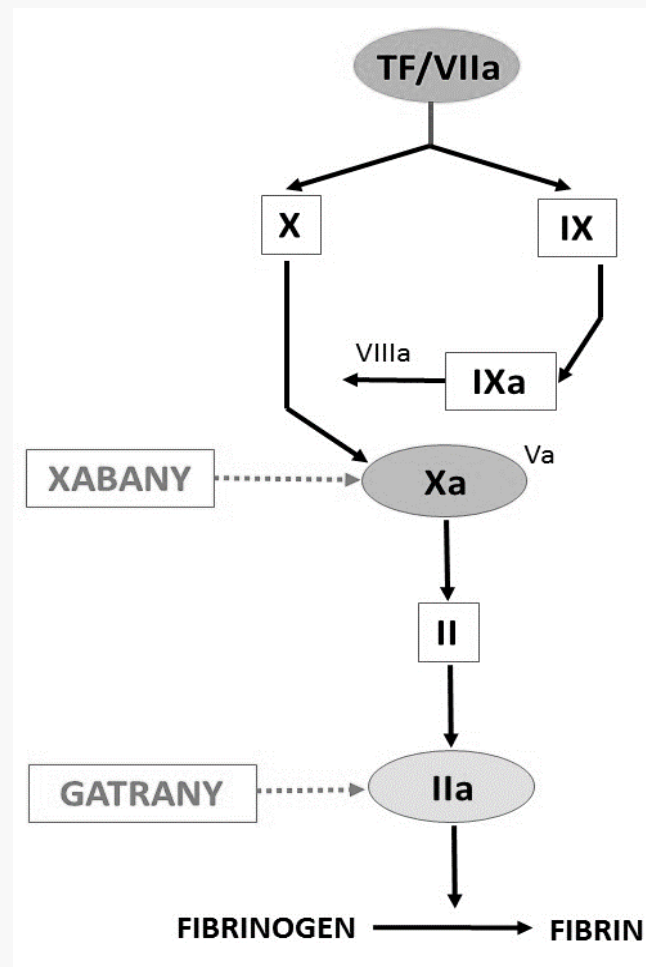
**MÚ:** Přímě inhibují TROMBIN (FIIa)

**apixaban (xabany\*)** Podává se perorálně, 1x denně.

**MÚ:** Přímě inhibují aktivovaný faktor Xa tedy „o patro výš“- Inhibují tak vnější i vnitřní cestu koagulace

## **INDIKACE:**

Profylaxe TEN v ortopedii a u fibrilace síní.



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

**GATRANY**

nebo

**XABANY** ??

Nejsou vhodné pro  
pacienty s jaterní  
insuficiencí  
(starší pacienti)

Zaznamenan  
zvýšený výskyt  
**GIT krvácení**

**Jaterní insuficience**

Je u xabanů kontraindikací  
(zvl. u rivaroxabanu)

**Renální insuficience**

**rivaroxaban** se nedoporučuje u pacientů s clearance  
kreatininu < 15 ml/min

**dabigatran** u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min

Nejsou vhodné u pacientů s gastritidou,  
ezofagitidou, gastroezofaryngeálním refluxem.

# Zasahující do metabolismu koagulačních faktorů ⇒ **NEPŘÍMÁ ANTIKOAGULANCIA**

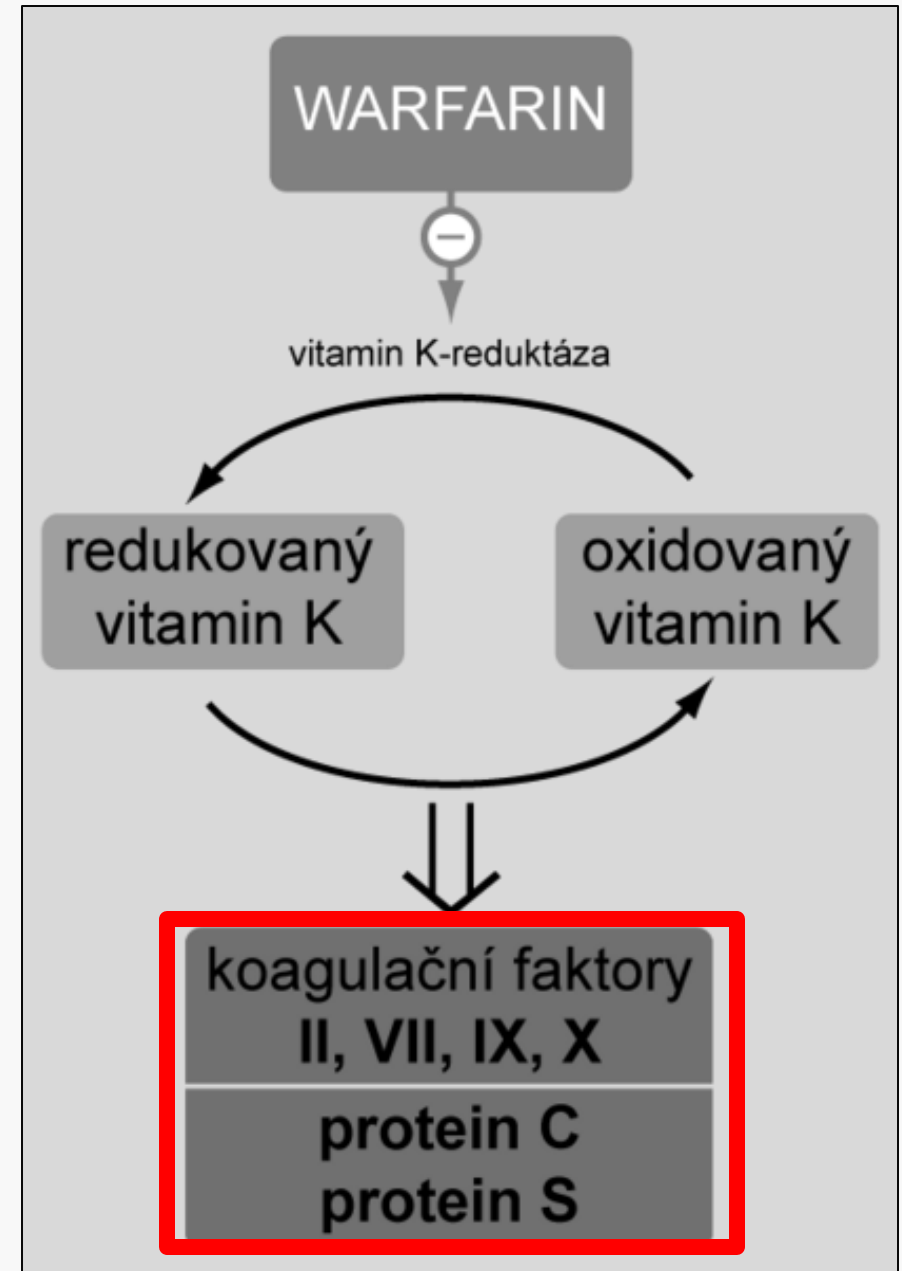
## **warfarin** (kumarinový derivát)

Podává se perorálně. Je účinný výhradně *in vivo* nástup antikoagulačního účinku je **pomalý a postupný** (několik dnů)

**MÚ:** Zasahuje do tvorby „vitamín K- dependentních“ koagulačních faktorů v játrech.

Je to kompetitivní inhibitor enzymu „vitamín K – reductáza“

**KI:** Nedoporučuje se užívání v 6.-12. týdnu těhotenství a překračovat dávku 5mg/den.

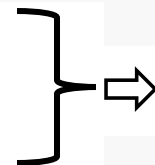


# warfarin (kumarinový derivát)

Podávání NSAID je kontraindikováno pro nadměrné zesílení účinku warfarinu

**FARMAKOKINETIKA** warfarinu je komplikovaná

- výrazná vazba na plazmatické bílkoviny (až 99%)
- metabolizace v játrech přes cytochromy P450
- FK je ovlivněna přítomností **POLYMORFISMŮ V GENECH PRO CYP2C9 A VKORC1**



**LÉKOVÉ INTERAKCE!**

Nezbytné je kontrolovat průběh terapie pomocí INR

- u zdravých lidí je INR 0,8 – 1,2
- u warfarinizovaného pacienta snaha docílit INR 2-3

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

## **INDIKACE:**

**Profylaxe TEN (HŽT, plicní embolie)**

Iniciační dávky 5-7mg (pod clonou heparinu!) Udržovací dávky 5-15mg (dle INR)

# 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

**RIZIKO  
KRVÁCENÍ**

## SNÍŽENÍ INR

- Snížený metabolismus
- Poškození ledvin
- Příjem většího množství stravy obsahující hodně vitamínu K



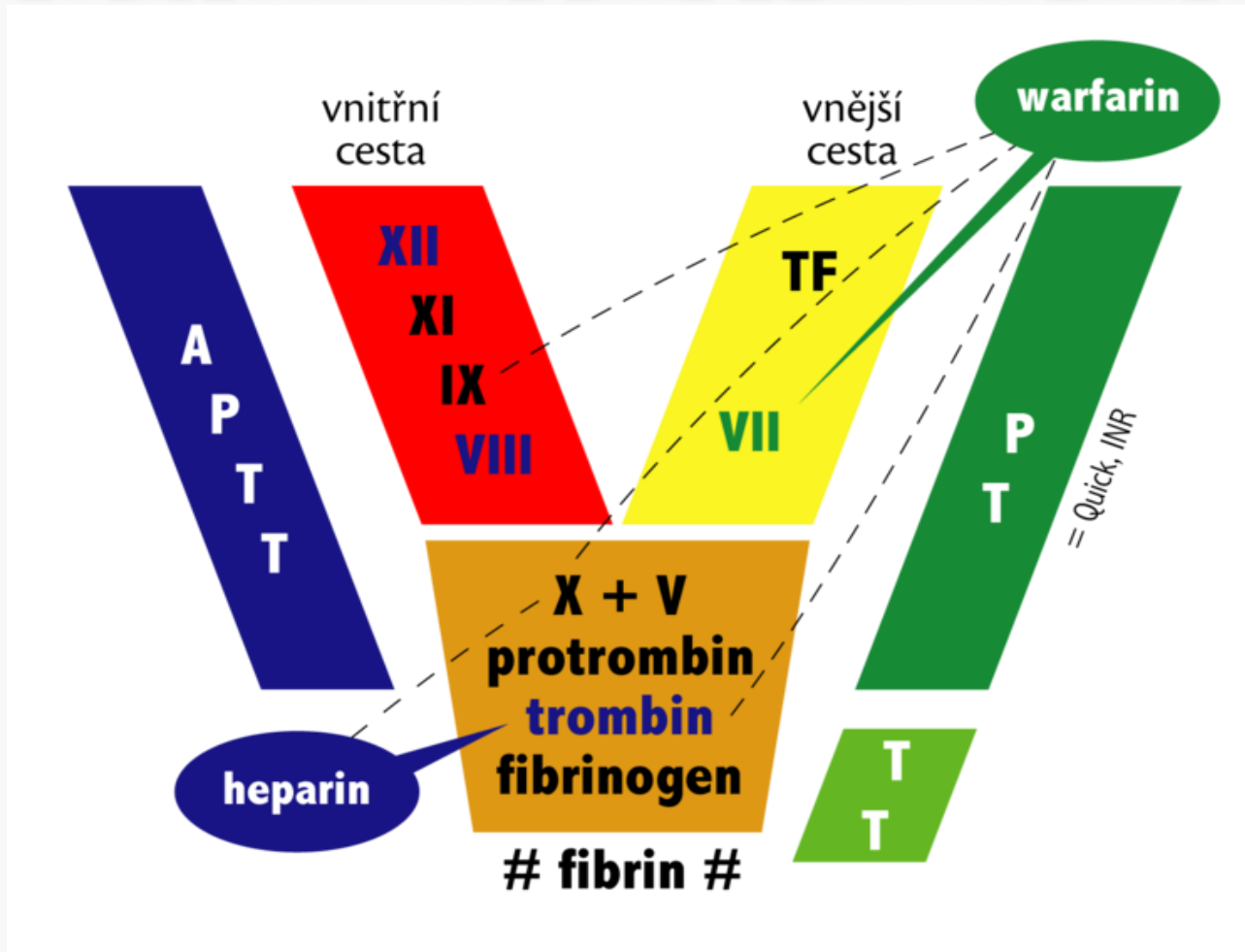
**kyselé zelí, brokolice,  
listová zelenina,  
kapusta, zelený čaj,  
petržel**

Snaha docílit  
INR 2-3  
**KONTROLOVAT!**



**RIZIKO neúčinnosti  
léčby a vzniku trombů**

# Laboratorní hodnocení hemokoagulace



## PROTROMBINOVÝ ČAS (PT):

Quick test (14s)

INR (0,8-1,2) 80-120%

Slouží k hodnocení vnější cesty aktivace koagulace

## TROMBINOVÝ ČAS (TT) (11-19s)

Slouží k hodnocení společné cesty v aktivaci koagulace

## AKTIVOVANÝ PARCIÁLNÍ TROMBOPLASTINOVÝ ČAS (aPTT) (26-50s)

Slouží k hodnocení vnitřní cesty aktivace koagulace.

**HEPARIN - aPTT**

**WARFARIN - INR**

**Máme u DOACů laboratorní marker, který by koreloval s jejich plazmatickou hladinou ?**

**GATRANY - dTT deluted thrombin time**

*V dávce nad 50 ng je lineární závislost mezi hodnotou dTT a plazmatickou hladinou dabigatranu v krvi*

**XABANY - antiXa (protilátky proti Xa)**



# ANTIDOTA ANTIKOAGULANCÍ

Existence antidota je velmi důležitá

- pokud se náhle objeví krvácivé komplikace ohrožující jeho život
- pokud musíme urgentně pacienta operovat

Heparin a  
nízkomolekulár.  
hepariny

**Protamin sulfát**

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

dabigatran

**Idarucizumab**

Humanizovaný  
fragment  
monoklonální  
protilátky, který má  
až **300x vyšší  
afinitu k  
dabigatranu** než  
má dabigatran k  
trombinu

apixaban

**Andexanet alfa**

Má vyšší afinitu k  
inhibitoru Fxa  
(xaban) než má  
přirozený FXa  
(„decoy receptor“)

warfarin

**Vitamín K**

Dojde k tvorbě  
funkčních  
koagulačních  
faktorů (chce to čas)  
**Rychle účinkuje:**

- Zmražená plazma
- Koncentrát  
koagulačních  
faktorů

# FIBRINOLYTIKA / TROMBOLYTIKA

Léčiva schopná navodit **FIBRINOLÝZU** ⇒ rozštěpit nerozpustnou fibrinovou síť na rozpustné fibrin degradační produkty (FDP) působením enzymu ***plazminu***.

## **INDIKACE:**

**neslouží k prevenci, ale rozpouští již vzniklý trombus**

- trombóza velkých žilních systémů nebo arteriální okluze
- embolie v systémovém i plicním řečišti
- akutní IM, reperfuze koronárních tepen

Podávají se *i.v.* (infúze nebo bolus, příp. dvojitý bolus)

**altepláza, retepláza, tenektepláza**

# ANTIFIBRINOLYTIKA

Zabraňují fibrinolýze inhibicí vazby plazminu na fibrin.

## INDIKACE:

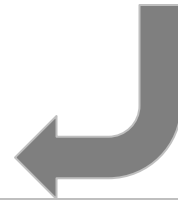
- Prevence a léčba krvácení v důsledku generalizované nebo lokální fibrinolýzy a hyperfibrinolýzy
- Stomatologické zákroky u hemofiliků...atd.

kys. tranexamová

kys. para-aminometylbenzoová PAMBA

# PROTIDESTIČKOVÉ LÁTKY (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

# PROTIDESTIČKOVÉ LÁTKY (antiagregancia)

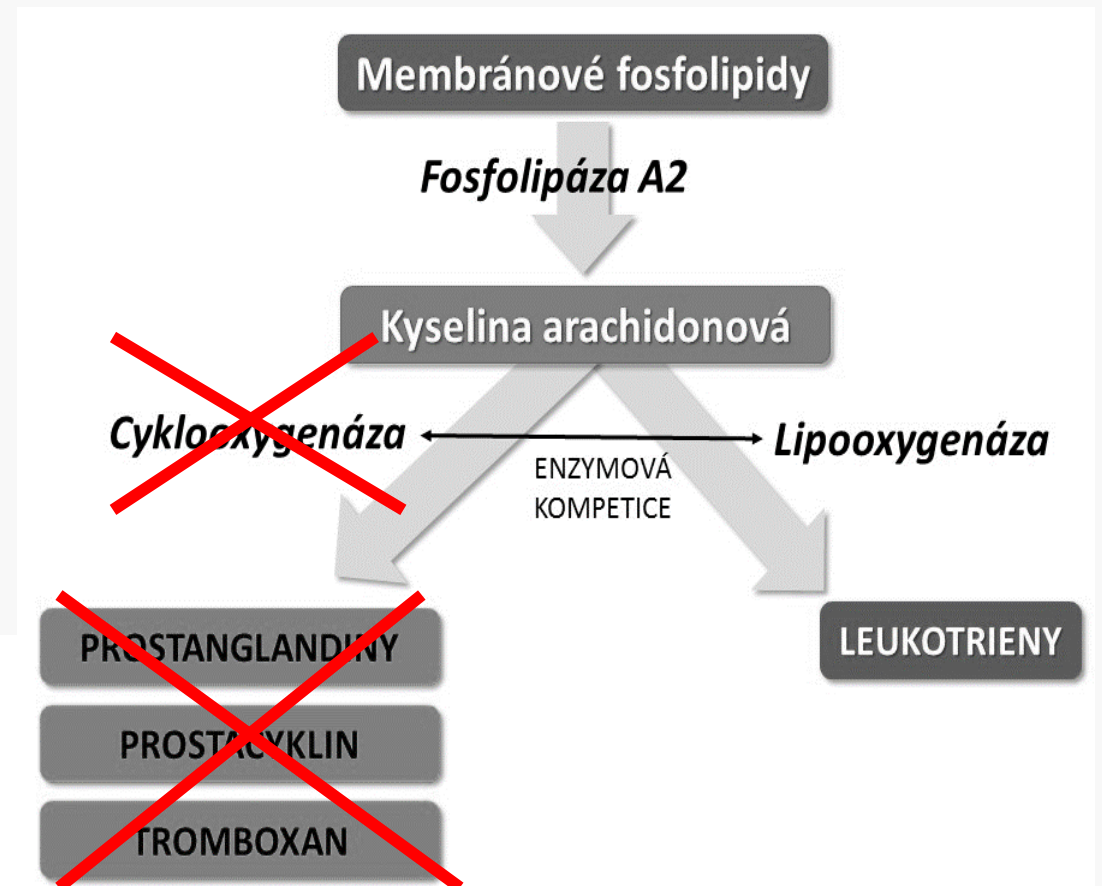
ASA ani kombinované přípravky s ní nepodávat dětem do 12 let (riziko Reyova syndromu)

## Kyselina acetylsalicylová

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

Životnost trombocytů je 7-10 dnů a COX je blokována po celou dobu jejich života.

**Klinické studie ukázaly, že i nízké dávky ASA snižují riziko vzniku IM a náhlé smrti u pacientů s anginou pectoris.**



# PROTIDESTIČKOVÉ LÁTKY (antiagregancia)

## klopidogrel (tienopyridiny)

Antiagregační účinek nastupuje pomaleji než u ASA.

Duální agregační terapie = **ASA + klopidogrel**.

Vhodná kombinace pro pacienty po implantaci stentů

**MÚ:** inhibuje tvorbu fibrinogenových můstků mezi trombocyty ireverzibilní bloádou rcp. P2Y12 pro ADP

## **ANTIDOTUM**

Neexistuje. Lze podávat hemostatika,  
antifibrinolytika nebo trombocytární koncentrát.

# PROTIDESTIČKOVÉ LÁTKY (antiagregancia)

## INDIKACE:

- **Ischemická choroba srdeční**
  - ✓ Terapie AIM (společně s antikoagulancii nebo heparinem).  
Nutno zahájit nejlépe do 1-2 hodin
  - ✓ Sekundární prevence IM
- **Onemocnění periferních tepen**
- **Ischemické cerebrovaskulární onemocnění**
- **Po perkutánní koronární intervenci (stenty)**

## ANTIDOTUM

Neexistuje.

Lze podávat hemostatika, antifibrinolytika nebo trombocytární koncentrát.



# HEMOSTATIKA

Zmírnění nebo zastavení krvácení při poraněních, chirurgickém zákroku nebo při onemocněních s nadměrným krvácením.

## Systemové působení

etamsylát  
terlipresin

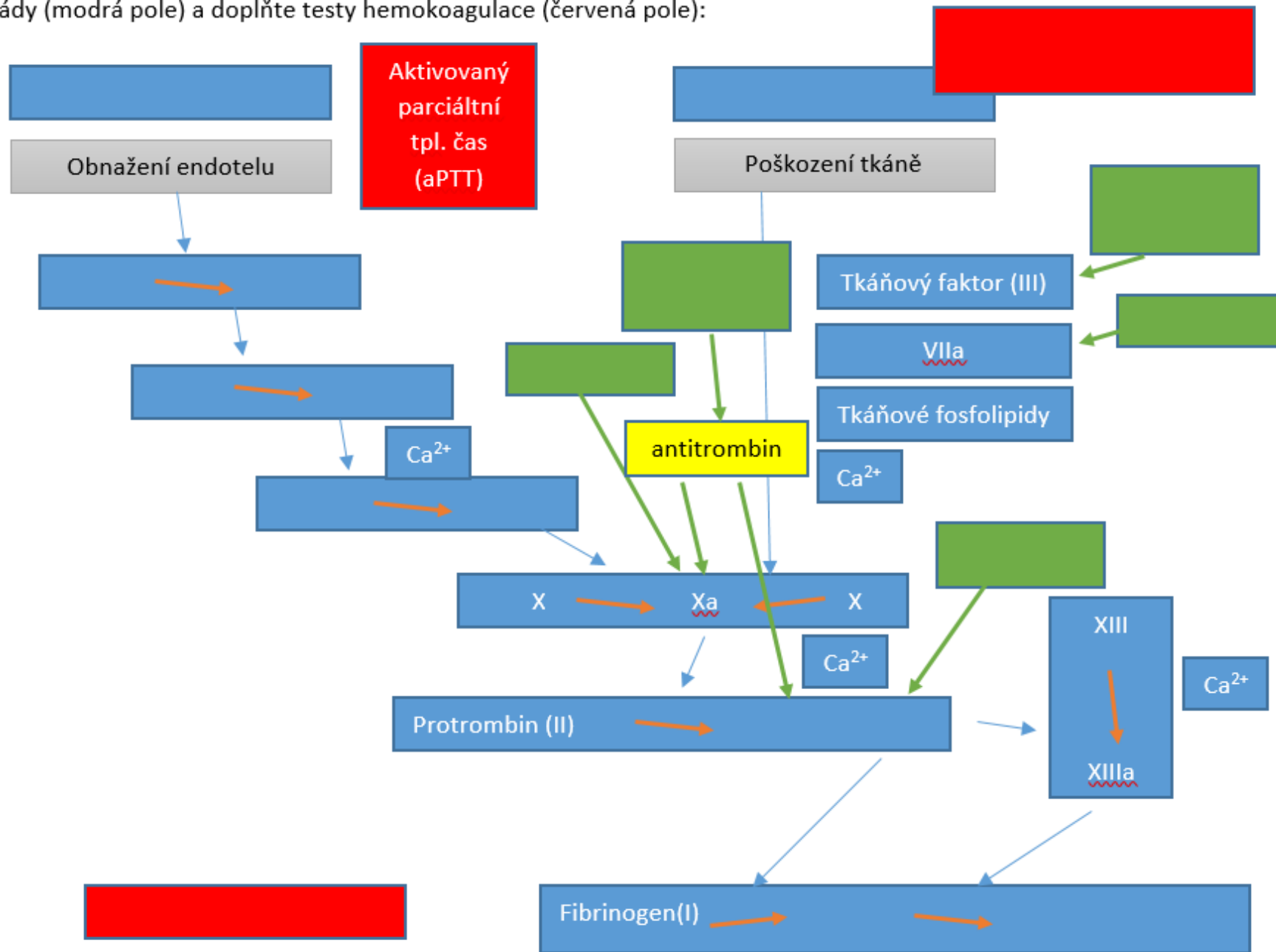
### **INDIKACE:**

Krvácení z trávicího a urogenitálního ústrojí (jícnové varixy, gastrické a duodenální vředy, při porodu, potratu apod. Při operacích v oblasti břicha a malé pánve.

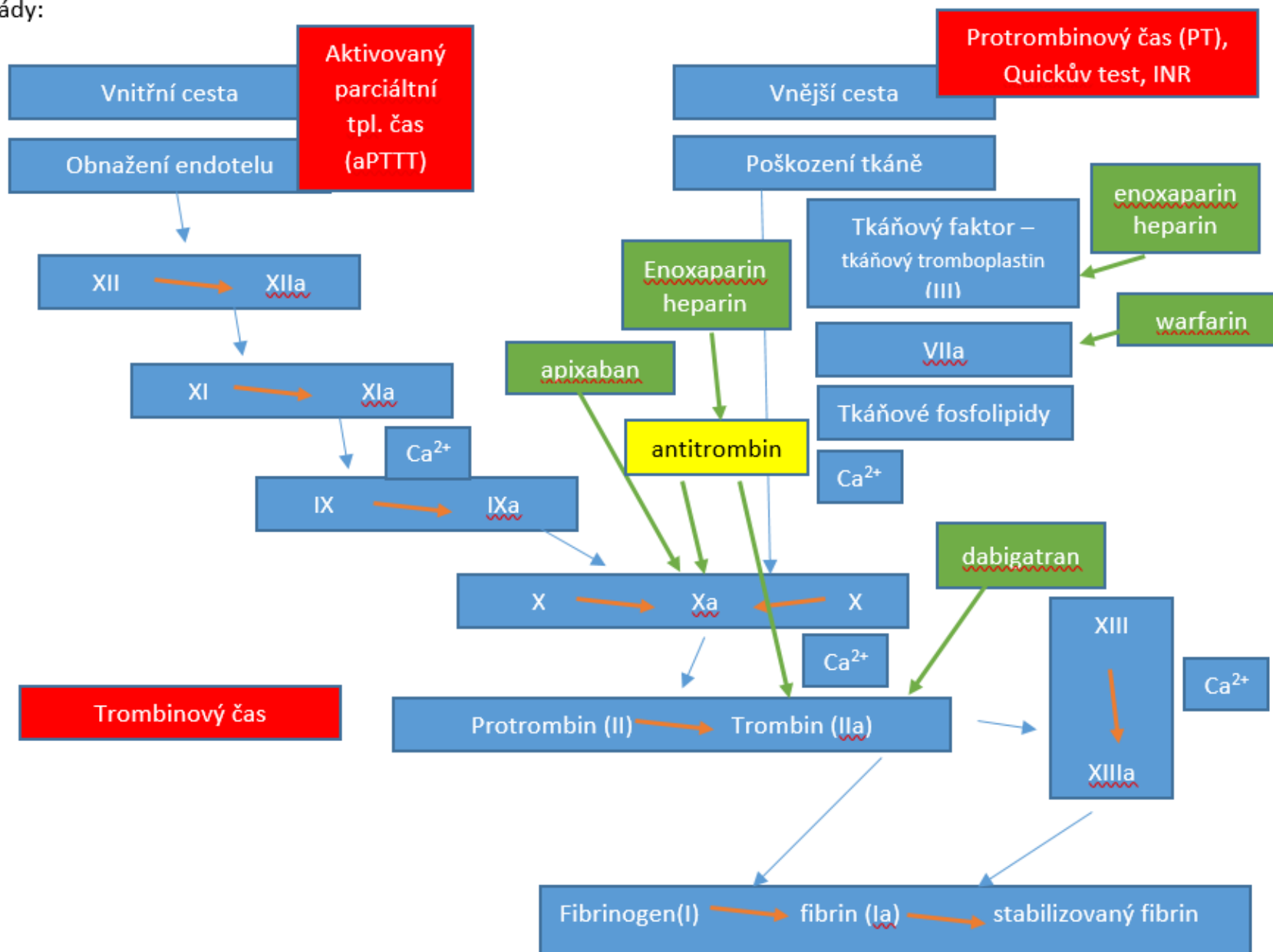
## Lokální působení HEMOSTYPTIKA

karboxycelulóza  
tkáňová lepidla  
fibrinový tmel (náplast)

kaskády (modrá pole) a doplňte testy hemokoagulace (červená pole):

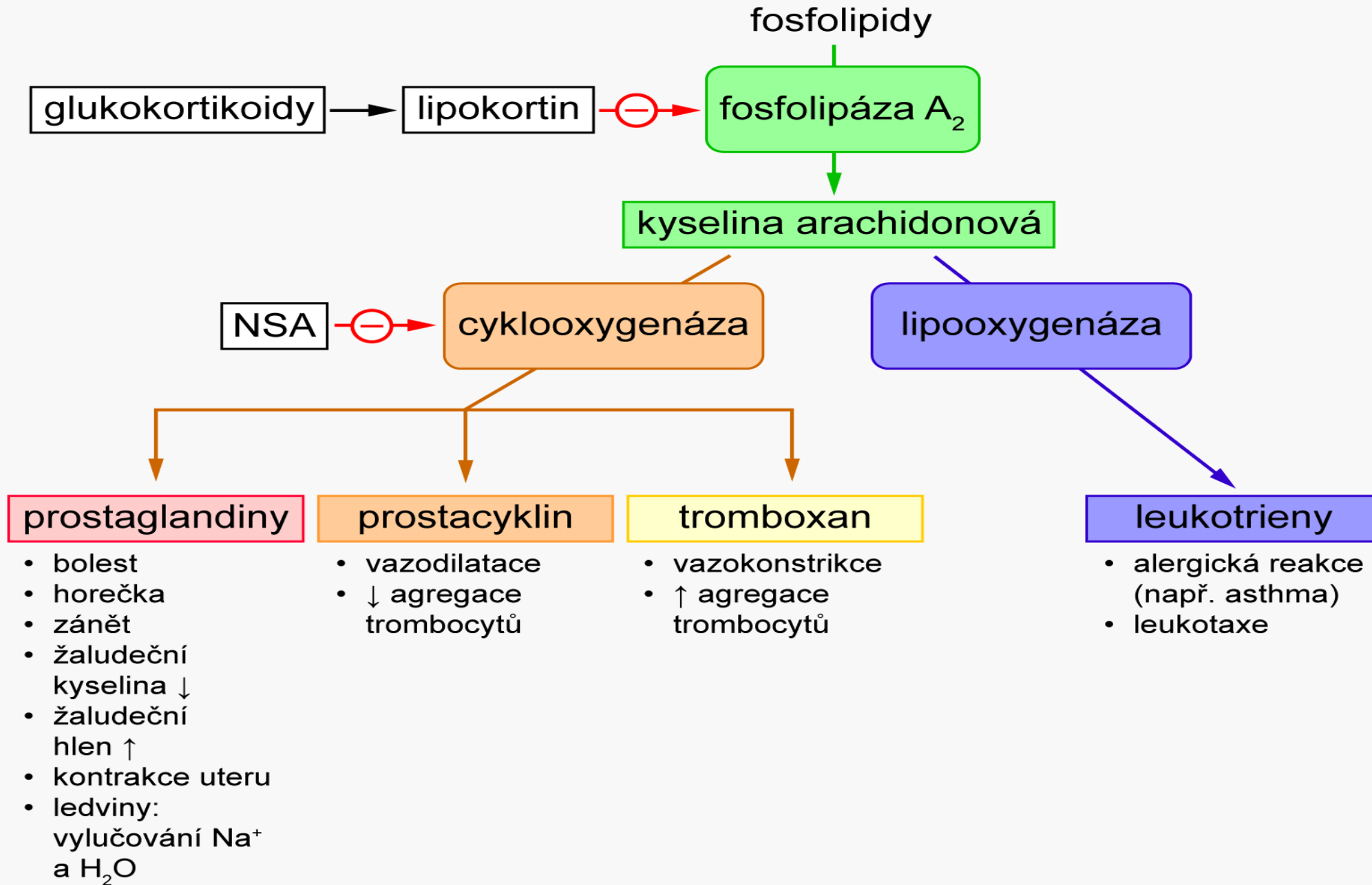


kaskády:



## Domácí úkol na 8. cvičení

- Nakreslete schéma syntézy 4 základních eikosanoidů z fosfolipidů včetně enzymů, které se účastní reakce.
- U jednotlivých eikosanoidů uveďte, jaké reakce v těle mohou vyvolat.
- Do schématu vyznačte místa působení kyseliny acetylsalicylové a ibuprofenu.
- Na základě vyznačeného mechanismu účinku kyseliny acetylsalicylové a ibuprofenu odvodte související nežádoucí účinky a zařadte je dle typu do kategorií A-E.
- Schéma syntézy 4 základních eikosanoidů z fosfolipidů včetně enzymů (úkol 1, 3) - inhibice cyklooxygenázy, vedoucí k útlumu biosyntézy prostanooidů prostaglandinu E<sub>2</sub>, prostacyklinu (prostaglandinu I<sub>2</sub>) a tromboxanu A<sub>2</sub>.



Tab. 2 Nežádoucí účinky u kys. acetylsalicylové a ibuprofenu dle jejich mechanismu účinku a jejich přiřazení dle typu A-E (úkol 4)

<b>Kyselina acetylsalicylová</b>	<b>Ibuprofen</b>	<b>Typ NÚ (A-E)</b>
Zvýšená krvácivost	Zvýšená krvácivost	A
Alergická reakce	Alergická reakce	B
Vředová choroba	Vředová choroba	C
Selhání ledvin	Selhání ledvin	C
Zvýšení krevního tlaku	Zvýšení krevního tlaku	A
Porucha krvetvorby	Porucha krvetvorby	A
Reyův syndrom		B
Farmakorezistence		F