

Účinky a toxicita warfarinu, heparinu, antitrombotik

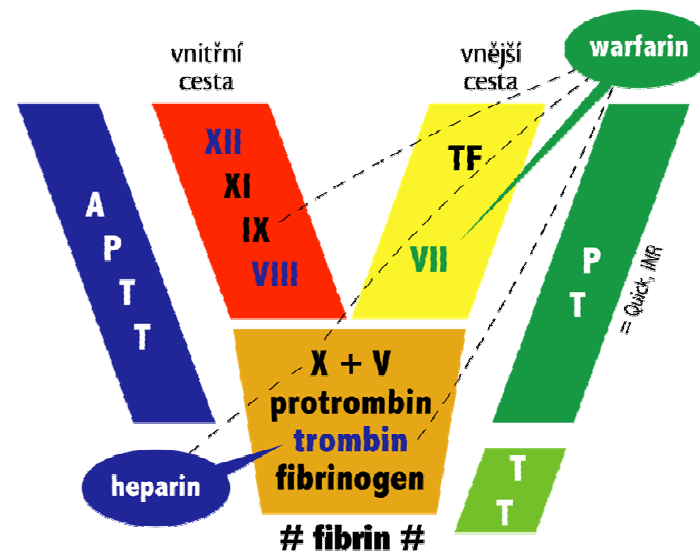
Martin Sihlovec, Dominika Rieglová

- **ANTITROMBOTIKA**

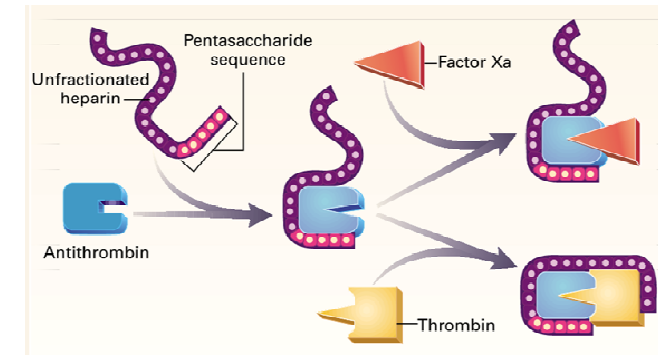
- **antikoagulancia - protidestičkové léky**
- **antiagregancia - nepřímá (heparin), přímá (warfarin)**
- **trombolytika - např. altepláza**

Laboratórne hodnotenie hemokoagulace

- aPTT (25–50 s) – hodnotenie vnútornej cesty
- PT = Quick test (14 s) – hodnotenie vonkajšej cesty →
- INR = *international normalized ratio* (0,8 – 1,2/80–120%)
- TT = Trombínový čas (11 – 19 s) – spoločná cesta



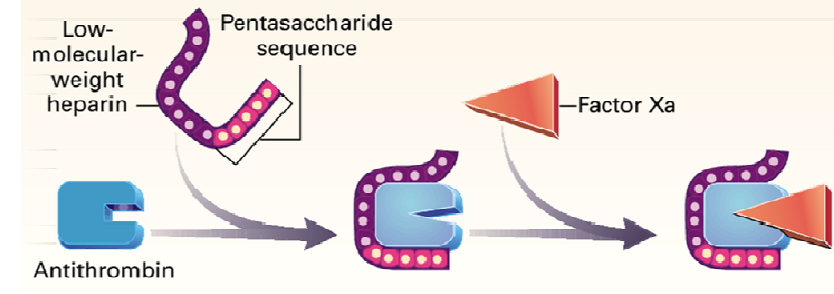
Heparin - nefrakcionovaný (UHF)



- fyziologicky zo žírnych bb, účinný in vivo/vitro, antilipidemický účinok (↓cholesterol)
- MÚ: Ternárny komplex: Heparin-AT III-Trombin
- účinok závisí od prítomnosti Antitrombinu III (AT III)
- FK: i.v.-bolus 3x/d, degradace jättry, exkrece ledvinami
- KI: Trombocytopenie, Hemofílie, Maligní hypertenze
- NÚ: heparinem indukovaná trombocytopenie typu II., krvácivé komplikace, Osteoporóza (tp.>1 mes.)
- Interakcie: léčivá potencujúce krvácivé účinky heparinu-
 - p.o. antikoagulancia, antiagregancia, trombolýtiká, ↑PNC+CFS

ANTIDOTUM: Protamin sulfát/chlorid (1mg/100U)

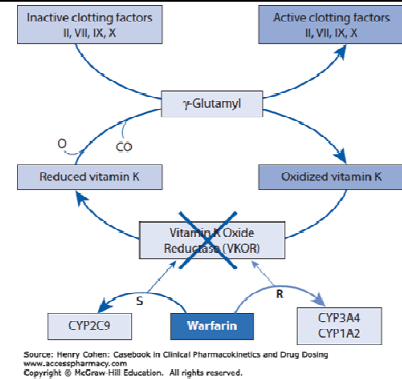
Heparin - nízkomolekulárny (LMWH)



- obecné viac inhibovaný F.Xa ako trombin
- nižšie riziko indukcie heparin. trombocytopenie
- MÚ: ako heparin + fybrinolytický účinok
- FK: s.c. 1x/d
- KI: viz. UHF
- NÚ: viz. UHF ale menej závažné
- Interakcie: viz. UHF

ANTIDOTUM: Protamin sulfát/chlorid (1mg/100U)

Warfarin



- MÚ: kompetitívny inhibítor vit. K-reduktázy (vit.K – dependetných faktorov – II, VII, IX, X + protein C a S), účinný in vivo
- KI: Jaterní insuficiencie, Stavby se zhoršenou compliance, Podávání NSAID, Krvácivé stavby – hemofílie, trombocytopenie, von Willebrandova nemoc a predispozice ke krváčení
- FK: monitorácia INR (2–3) – pozor na diety so zeleninou (\downarrow INR),

Antidotum: vit.K (kanavit), koagulační faktory, plazma

Warfarin

- Interakce: **obrovský interakční potenciál warfarinu!!!**
- metabolizace různými enzymy – CYP2C9 (S-warfarin), CYP3A4+1A2 (R-warfarin), VKORC1
 - potencie úč. – NSAIDS, cefalosporiny, makrolidy
 - inhibice úč. – léky indukující enzym P450 – rifampicin, antiepileptika
- FK vysoce individuální – polymorfismus genů pro CYP2C9 (DDD se velmi liší u různých alel pacientů)

Trombolytika = Fibrinolytika

- navozují fibrinolýzu - rozštěpení nerozpustné fibrinové sítě na rozpustné fibrin degradační produkty působením **PLAZMINU**
- **jsou to aktivátory PLAZMINOGENU**
- základem pro účinek je přítomnost sraženiny
- indikace: AIM, HŽT, PE
- KI: aktivní krvácení z traumatu, krvácení při vaskulárních poruchách
- nejužívanější zástupci - ALTEPLÁZA, RETEPLÁZA, TENEKTEPLÁZA

NÚ TROMBOLYTIK

- hemorrhagie, hypersenzitivita, GIT obtíže
- plazminogenový steal fenomén – platí u méně selektivních
 - čím menší selektivita k fibrinu, tím více se léčivo váže na plazminogen – nastává systémová fibrinolýza – ubývá plazminogenu v místě trombu – DOCHÁZÍ KE SNÍŽENÍ TROMBOLYTICKÉHO ÚČINKU
 - problém hlavně I. generace fibrinolytik – již neregistrováno

Další významné NÚ a toxicita antitrombotik

KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

- MÚ: inhibice COX (1 i 2)
- účinek je striktně závislý na dávce, nutné dobré zvážení a poučení pacientů
- NÚ dány inhibicí COX1 - žaludeční vředy, krvácení do žaludku, vzácně intrakraniální krvácení
- ANTIDOTUM neexistuje
- **KI: DĚTI DO 12 LET!!** (riziko Reyova sy. = encefalopatie)

TIENOPYRIDINY - 1. a 2. generace (tiklopidin, klopidogrel)

- MÚ: ireverzibilně blokují ADP cestu agregace trombocytů
- jaterní metabolizace přes CYP2C19 - lékové interakce OMEPRAZOLEM (= inhibitor CYP2C19)
- NÚ - TIKLOPIDIN: **těžká neutropenie!!!** agranulocytóza

Děkujeme za pozornost!