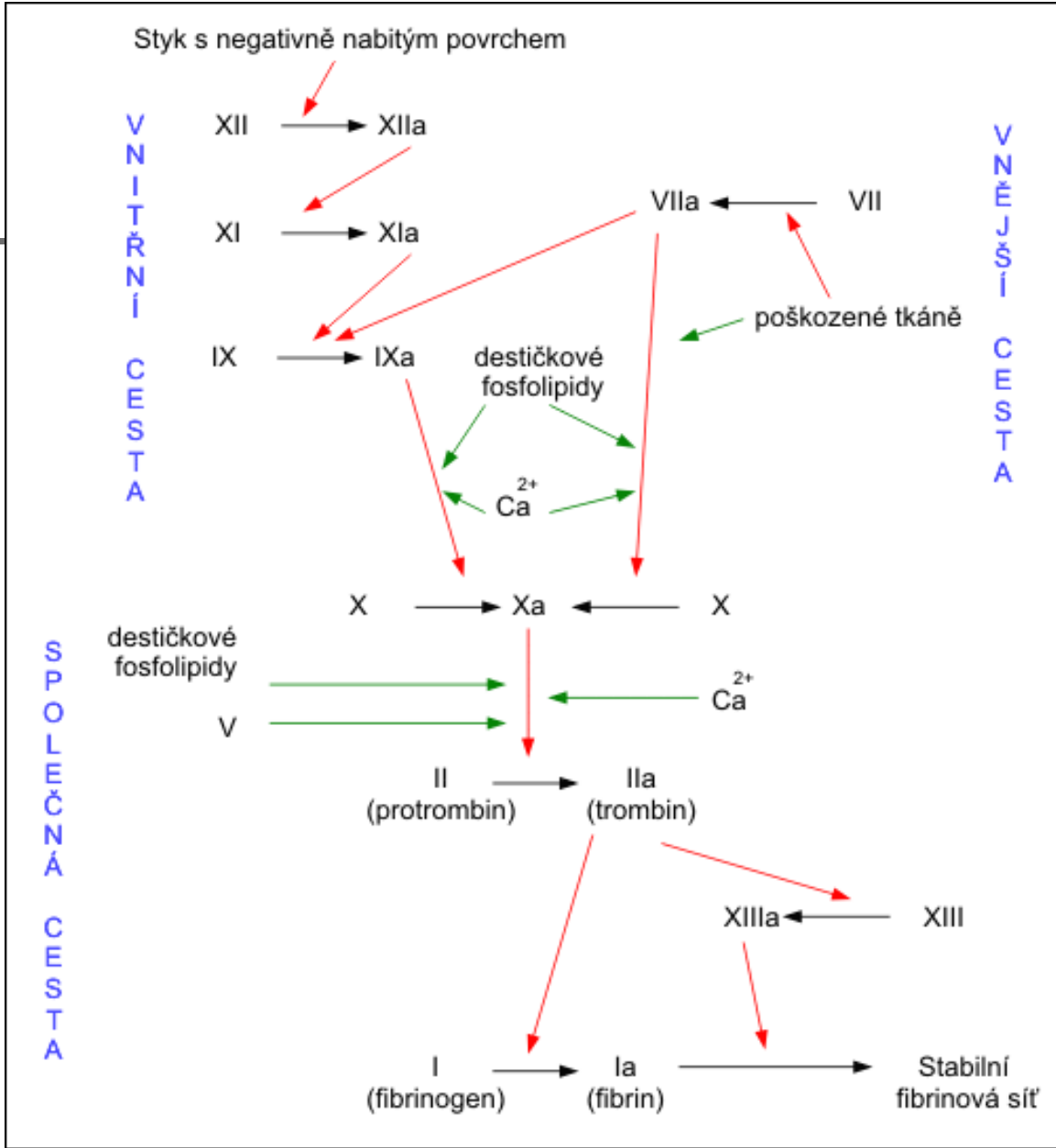
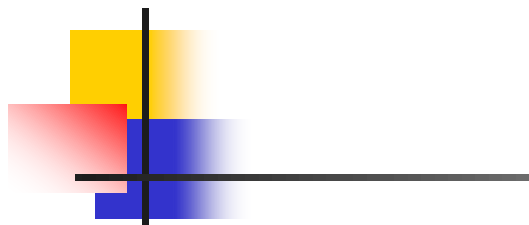


# KREV



---

OVLIVNĚNÍ KREVNÍ SRÁŽLIVOSTI





# ANTIKOAGULANCIA

---

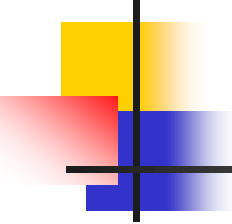
## LÁTKY VÁZAJÍCÍ KALCIOVÉ IONTY

Ionty vápníku pro srážení krve nutné. Jejich odstranění např. vazbou s citrátem nebo EDTA znemožní krevní srážení. Proveditelné pouze *in vitro* při odběrech krve

## HEPARINY

## HIRUDIN, ANKROD

## DERIVÁTY KUMARINU



# HEPARINUM CALCIUM, HEPARINUM NATRIUM (ČL 2017)

## Heparin vápenatá sůl, Heparin sodná sůl

---

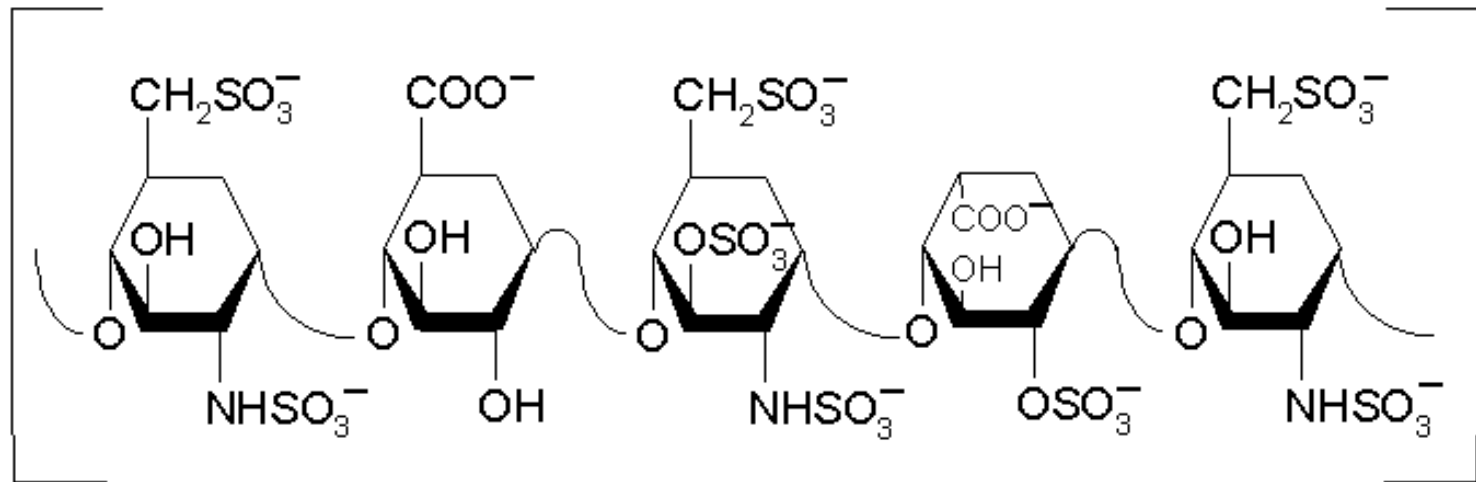
Sodná nebo vápenatá sůl sulfátovaného glukosaminoglykanu  
Mr 15.000-20.000

Zdroj: plíce skotu, nebo střevní sliznice skotu, prasat nebo ovcí.  
Téměř bílý mírně hygroskopický prášek, snadno rozpustný ve vodě

Hydrolýza:

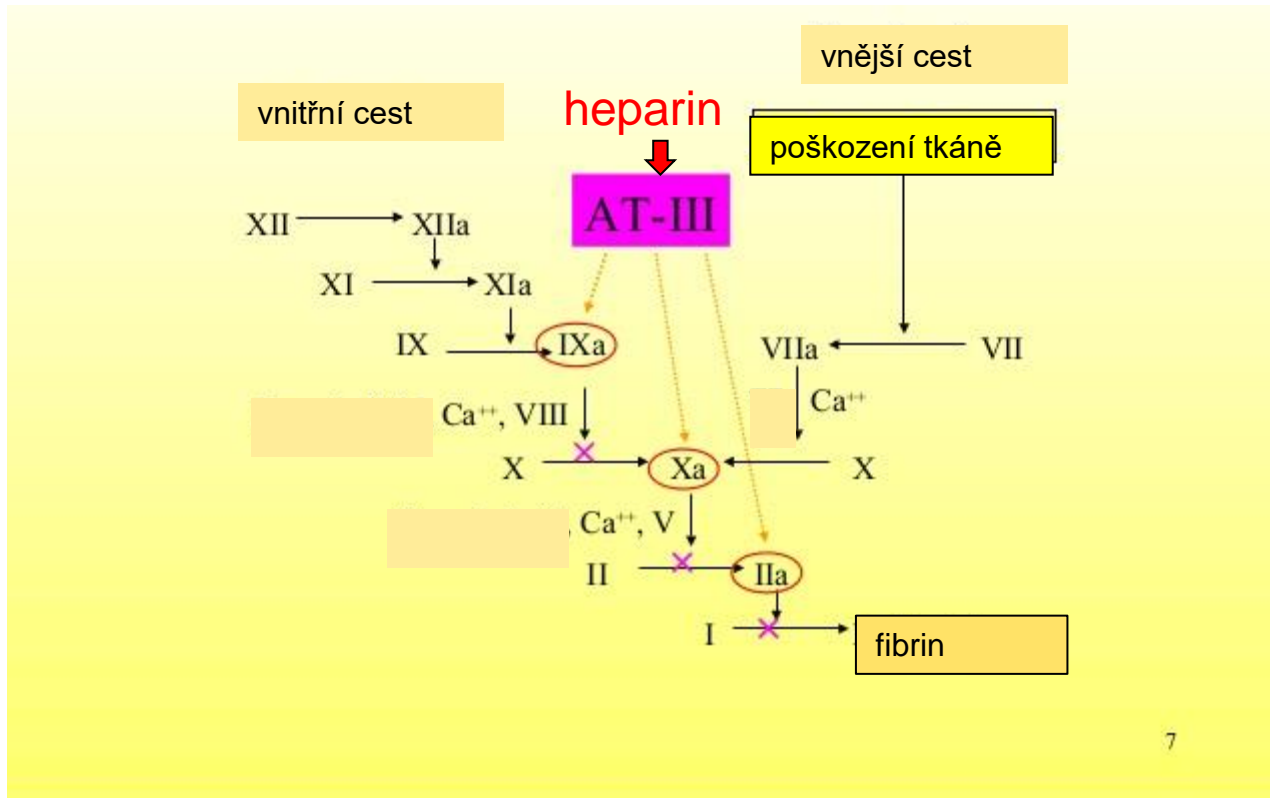
- D-glukosamin
- kyselina D-glukuronová
- kyselina L-iduronová (C-5 epimer kyseliny glukuronové)
- kyselina sírová
- kyselina octová

# STRUKTURA HEPARINU



# MECHANISMUS ÚČINKU

Mechanismus účinku: aktivace tělu vlastního glykoproteinu antitrombinu, snižuje adhezivitu destiček k endotelu cév





# POUŽITÍ HEPARINU

---

- Profylaxe trombóz
- Terapie trombóz, tj. zábrana dalšího růstu trombu
- Diseminovaná intravaskulární koagulace
- Plicní embolie
- Infarkt myokardu

Parenterální aplikace, v organismu se rychle rozkládá, proto se podává opakovaně

## Nežádoucí účinky:

- Krvácení při vyšších dávkách (antidotum protamin)
- Alergické reakce
- Trombocytopenie
- Osteoporóza, reverzibilní vypadávání vlasů (při dlouhodobé aplikaci)

# NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARIN

(fragmenty heparinu)

Připravuje se štěpením nativního heparinu heparinasou nebo kyselinou dusičnou  
Mr cca 5000 - 7000

Použití: hluboké venózní trombózy, plicní embolie (dlouhodobější účinek)

## Nežádoucí účinky:

- Krvácení
- Trombocytopenie vzácné
- Protaminem se antagonizuje obtížněji

ČL 2017

Tinzaparinum natricum (tinzaparin), Dalteparinum natricum (dalteparin),  
Nadroparinum calcicum (nadroparin)





# HEPARINOIDY

Polyestery sacharidů s kyselinou sírovou, snižující srážlivost  
Mr cca 7000

Zdroj: nízkomolekulární zbytky po výrobě heparinu nebo přírodní polysacharidy  
(dextrany, xylany, celulóza, škrob, pektin, chitin)

Antikoagulační účinek v porovnání s heparinem slabší, jsou toxičtější

Použití: lokální v mastech při zánětlivých onemocněních, hematomech. Podporují  
hojení zánětů žil, urychlují vstřebávání krevních výronů,  
snižují tvorbu otoků



# HIRUDIN



Zdroj: *Hirudo medicinalis* L., pijavice lékařská; obojetný červ z podtřídy kroužkovců. Hirudin je protein o Mr cca 16 000, přítomný v ústních žlázách

Hirudin reaguje přímo s trombinem, bez účasti antitrombinu III, inaktivuje jej a tak zabraňuje srážení krve

Z pijavic těžko dostupný - velmi drahý;  
lze připravit rekombinantní lepirudin

Použití: u pacientů s rizikem trombocytopenie



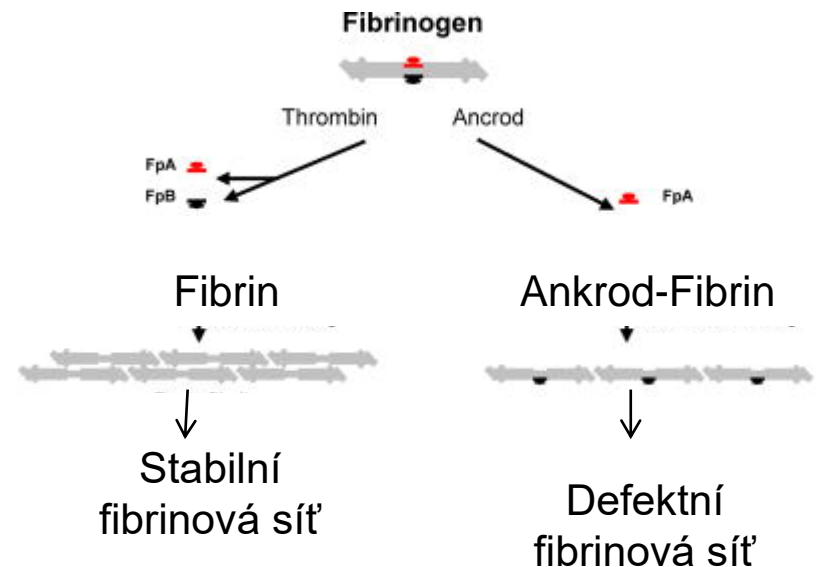
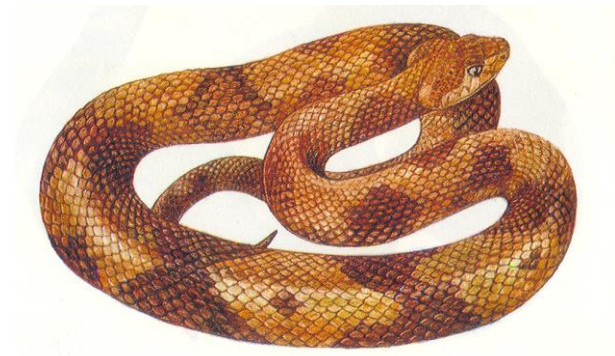
# ANKROD - VIPRINEX

Frakce z jedu malajského chřestýše  
*Agkistrodon rhodostoma*, ploskolebec  
plantážní

Glykoprotein Mr cca 38 000

Snižuje hladinu fibrinogenu v krvi  
(deaktivuje jej), čím se snižuje nejen  
viskozita krve, ale i krevní srážlivost.  
Inhibuje agregaci trombocytů

Použití: infarkt myokardu, venosní  
trombózy, cévní mozkové příhody

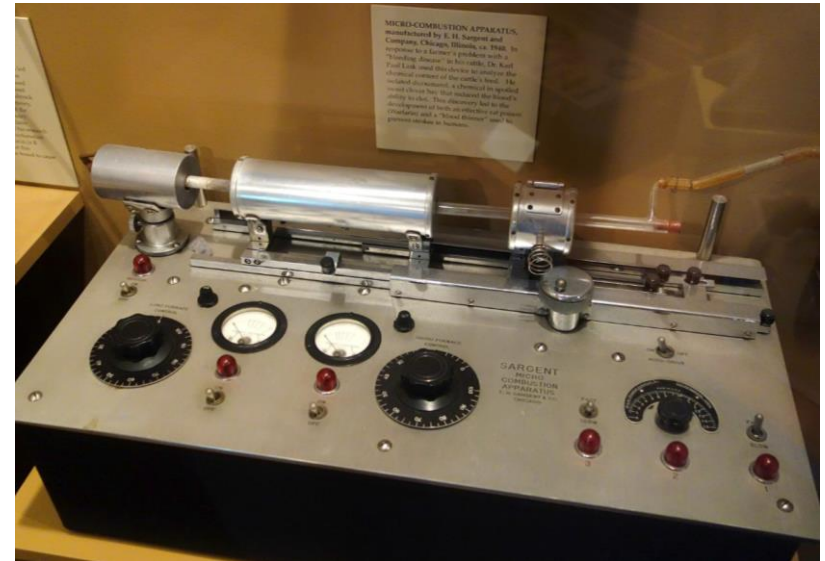


# KUMARINY

Dobytěk krmený zapařeným senem s vysokým obsahem komonice trpěl zvýšenou krvácivostí

**Dr. Paul Link**

– účinek vyvolán dikumarolem (z kumarinů)

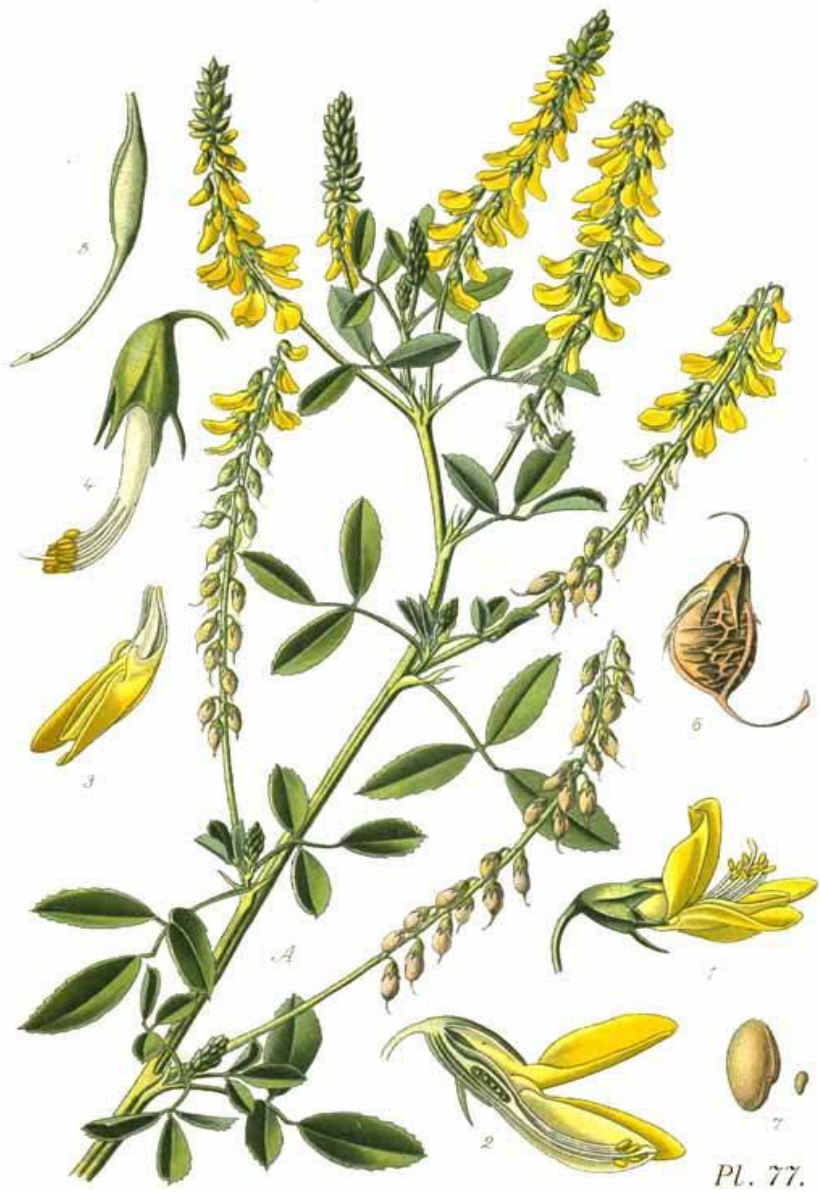


Zdroj: Meliloti herba (ČL 2017) – Komonicová nať

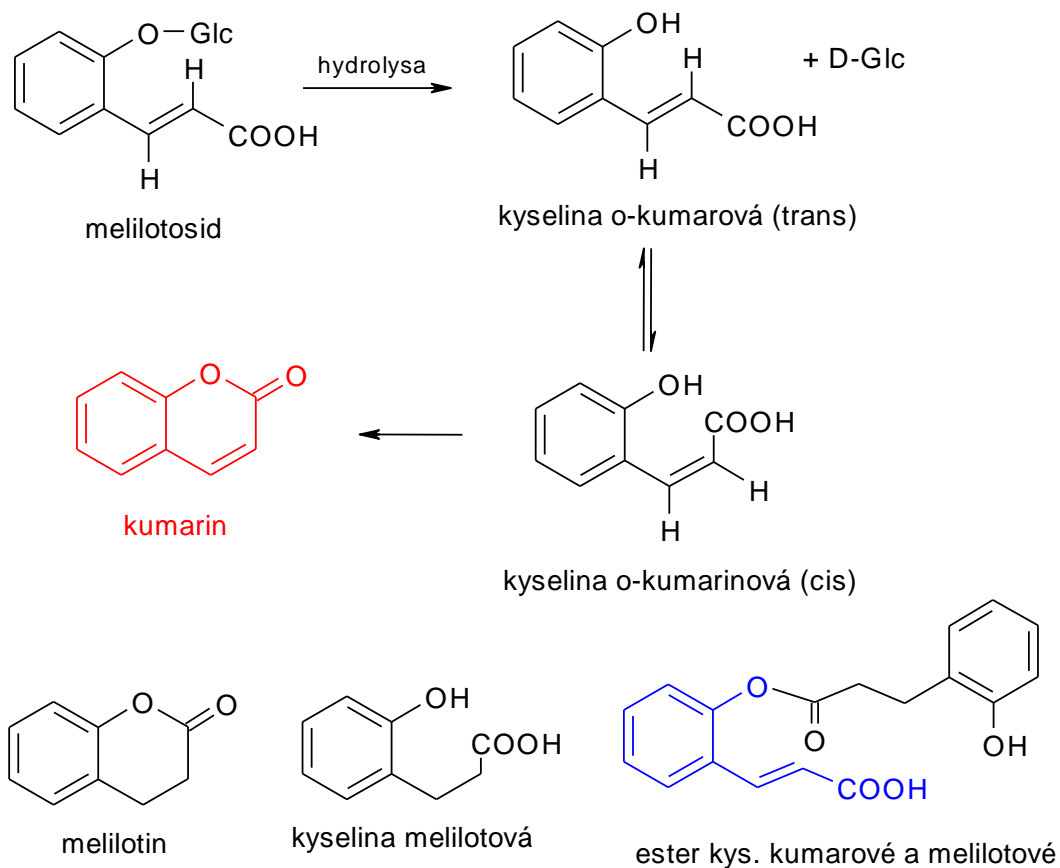
*Melilotus officinalis* (L.) Pallas – komonice lékařská (Fabaceae)

Musí obsahovat minimálně 0,3 % kumarinů. Odvar lokálně na zlepšení hojení ran



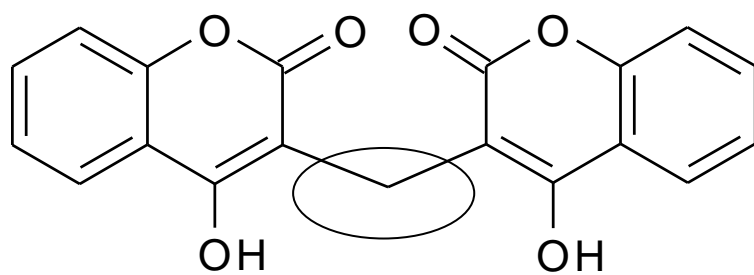


# TVORBA KUMARINU V *MELILOTUS OFFICINALIS*

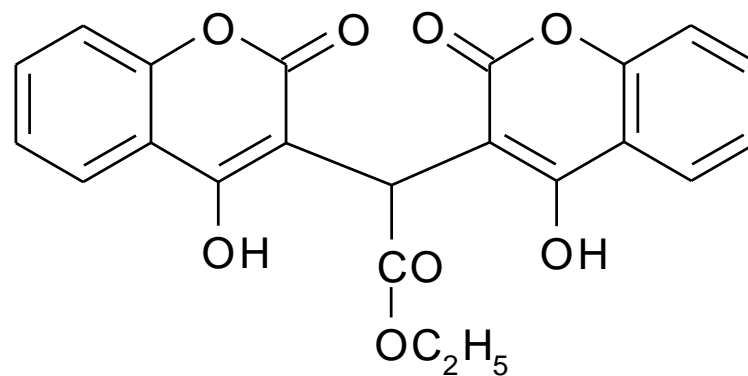


# DIKUMAROL, PELENTAN

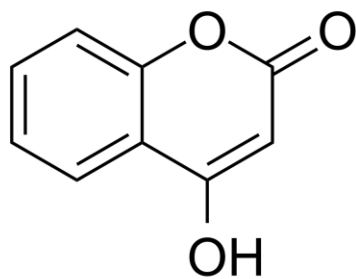
Dikumarol zaveden do praxe – podnět pro syntézu → Pelentan



dikumarol

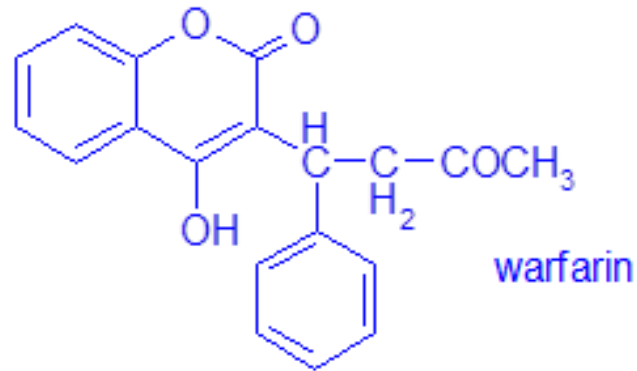


Pelentan



4-hydroxykumarin

# WARFARIN

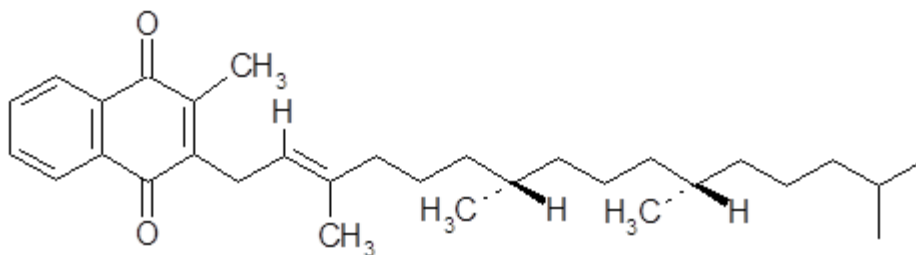


Dávkování warfarinu je velmi individuální, četné lékové a dietní interakce, úzké terapeutické okno, dlouhý biologický poločas, vazba na plazmatické bílkoviny

Použití: léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie

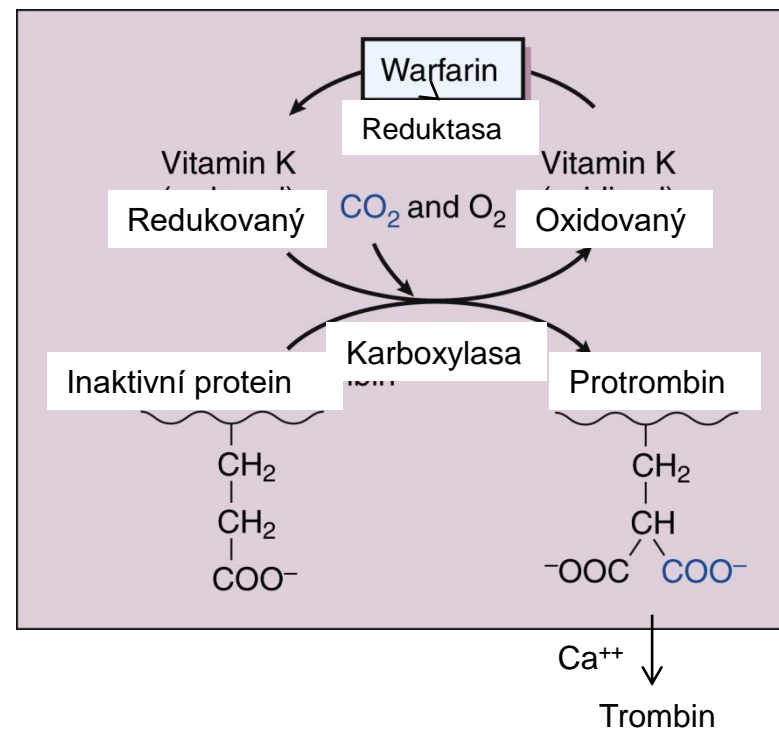


# KUMARINY – MECHANISMUS ÚČINKU



vitamin K<sub>1</sub>, fytomenadion  
2-methyl-3-fytyl-1,4-naftochinon

## Mechanismus účinku





# FIBRINOLYTIKA

---

- Rozpouštějí čerstvé tromby
- Podporují přeměnu tělu vlastního plazminogenu na plazmin, který jakožto proteáza štěpí fibrin na rozpustné štěpné produkty

Použití: infarkt myokardu, plicní embolie, hluboké venózní trombózy

**Z mechanismu účinku plyne možnost zvýšení krvácivosti**

Antidotum při krvácení: inhibitory plazminu, antifibrinolytika, např. kyselina p-aminometylbenzoová (PAMBA)



# STREPTOKINASI SOLUTIO AD PRAEPARATIONEM (ČL 2017)

## Streptokinasa koncentrovaný roztok

---

Bílkovina získaná z filtrátů kultury hemolytických streptokoků skupiny C; Mr 47000, není enzym

Účinek: váže se na plazminogen a teprve tento komplex převádí další volné molekuly plazminogenu na plazmin, který působí fibrinolyticky

Aplikace intravenózní

Nežádoucí účinky: reakce nesnášenlivosti - třesavka, bolest hlavy, kloubů, pocit slabosti. Nepodávat opakovaně, aby se nevyvinula alergie



# UROKINASUM (ČL 2017)

## Urokinasa

---

Enzym získaný z lidské moči, z imunologického hlediska lepší než streptokinasa

Izolace: z buněčných kultur lidských ledvin, bílý amorfní prášek

Podporuje přeměnu plazminogenu na plazmin

Neselektivní, indukuje systémovou fibrinolýzu, vede k depleci plazminogenu v místě trombu, což má za důsledek snížení účinku

Fyziologický význam:

- Rozpouštění fibrinových sraženin vzniklých ve vývodových močových cestách
- Setrvání menstruační krve v tekutém stavu

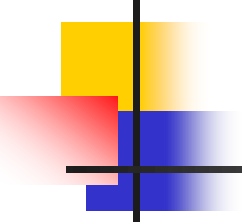
# Fybrinolytika II. a III. generace

- t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu (alteplasa, ČL 2017 – připravena rekombinantní technologií)
- reteplasa – geneticky modifikovaný přirozený t-PA – prodloužený poločas (20 min)

Selektivně působí v místě trombu

Použití: akutní infarkt myokardu





# STREPTOKINASA + STREPTODORNASA pro lokální aplikaci

---

Zdroj: hemolytické streptokoky

Streptodornáza (enzym) štěpí nukleoproteiny na purinové báze a pyrimidinové nukleosidy → zkapalnění hnisu

Použití:

- Rozpouštění fibrinózních nebo purulentních exsudátů v tělních dutinách a v nekrotických ranách
- Aplikace výlučně lokální, např. do pleurální dutiny, do lumbálního prostoru, do kloubních dutin, na povrchové rány

# LOKÁLNÍ FIBRINOLYTIKA



---

## Peptidhydrolasy

- Chymotrypsinum (ČL 2017)
- Trypsinum (ČL 2017)

Štěpí bílkoviny na určitých místech uprostřed řetězce. Reaktivní skupinou aktivního centra je u obou hydroxylová skupina serinu

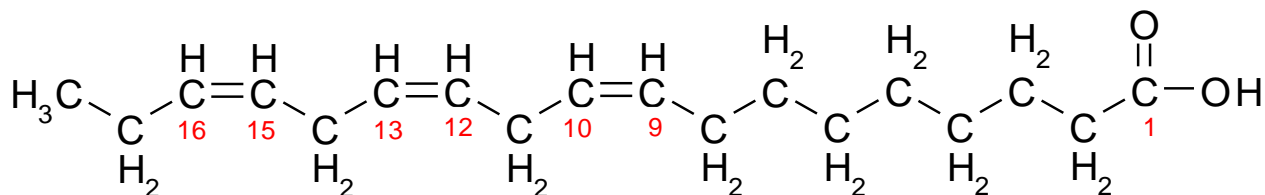
Chymotrypsin přednostně vazby karboxylových skupin Phe, Tyr, Trp

Trypsin štěpí lyzylové a arginylové vazby peptidů, pokud nenásleduje prolin

Vyčištění nekrotických ran a abscesů

# ANTIAGREGANCIA

## KYSELINA $\alpha$ -LINOLENOVÁ



Živina, esenciální mastná kyselina (jako triglycerid ve většině vysýchavých olejů)

Výskyt:

Rapae oleum raffinatum ČL 2017 – řepkový olej čištěný získávaný ze semen *Brassica napus* L. – kapusta řepka olejka (Brassicaceae)

Lini oleum virginale ČL 2017 – lněný olej panenský získaný ze semen *Linum usitatissimum* L. – len setý (Linaceae). Lisuje se za studena

Snižují zvýšenou adhezivitu trombocytů, uplatňují se v prevenci vzniku trombu





# LÁTKY SNIŽUJÍCÍ ZVÝŠENOU KRVÁCIVOST

---

Krevní faktory srážení

- Protrombin, trombin
- Fibrinogen, fibrin

Vitaminy K

Antifibrinolytika

- Aprotinin

Protaminsulfát (při předávkování heparinu)

Ostatní, působící lokálně:

- Vasokonstrikcí
- Adstringentním účinkem
- Absorbovatelná želatinová houba



# PROTHROMBINUM MULTIPLEX HUMANUM (ČL 2017) Protrombinový komplex lidský

---

Lyofilizovaná frakce plazmatických bílkovin obsahující koagulační faktor IX společně s kolísajícím množstvím koagulačních faktorů II, VII a X

Získává se z lidské plazmy frakcivací

Použití: substituční terapie



# THROMBINUM HUMANUM

## Trombin lidský

---

Enzymový přípravek, který mění lidský fibrinogen na fibrin

- Získává se z tekuté lidské plazmy srážením vhodnými solemi a organickými rozpouštědly za kontroly pH a teploty

Použití:

- Krvácení z otevřených ran, které se nedají šít
- K zastavení kapilárního krvácení

Aplikace výlučně místní nebo povrchová

Nikdy parenterálně!!



# FIBRINOGENUM HUMANUM (ČL 2017)

## Fibrinogen lidský

---

Bílkovina lidské plazmy, nezbytná pro proces srážení krve.  
Získá se etanolovou frakcionací a lyofilizací z lidské plazmy

### Použití:

- Při poruchách krevní srážlivosti v důsledku chybění, nízkého obsahu nebo afunkčnosti fibrinogenu v plazmě

# FIBRINI GLUTINUM (ČL 2017)

## Fibrinové lepidlo

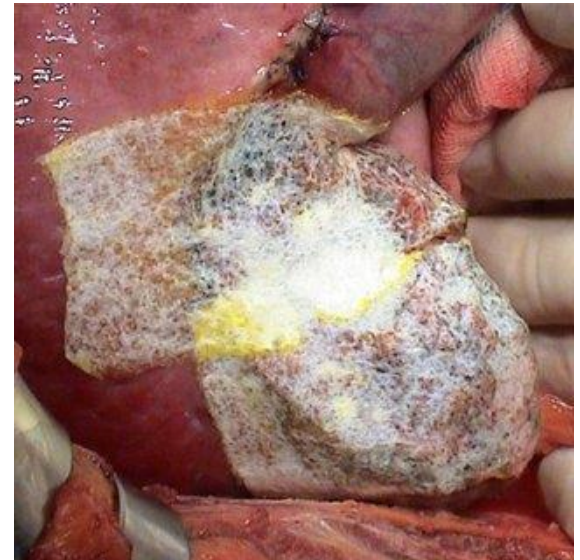
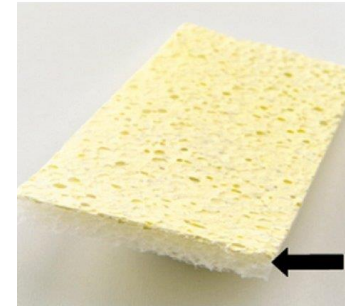
Složené ze dvou komponent

1. Fibrinogenový koncentrát
2. Lidský trombin

Fibrinová sraženina se vytvoří po smíchání rozmražených nebo rekonstituovaných složek

Kolagenová matrix pro fibrinové lepidlo, vzniklá fibrinová síť ukotví kolagen k rány

Použití: krvácení z parenchymatických orgánů, při operacích v dutinách, lepení tkání, cévní chirurgii, přikládá se na rány





## SKUPINA VITAMINU K

---

- Přírodní deriváty naftochinonu
- Syntetické deriváty naftochinony

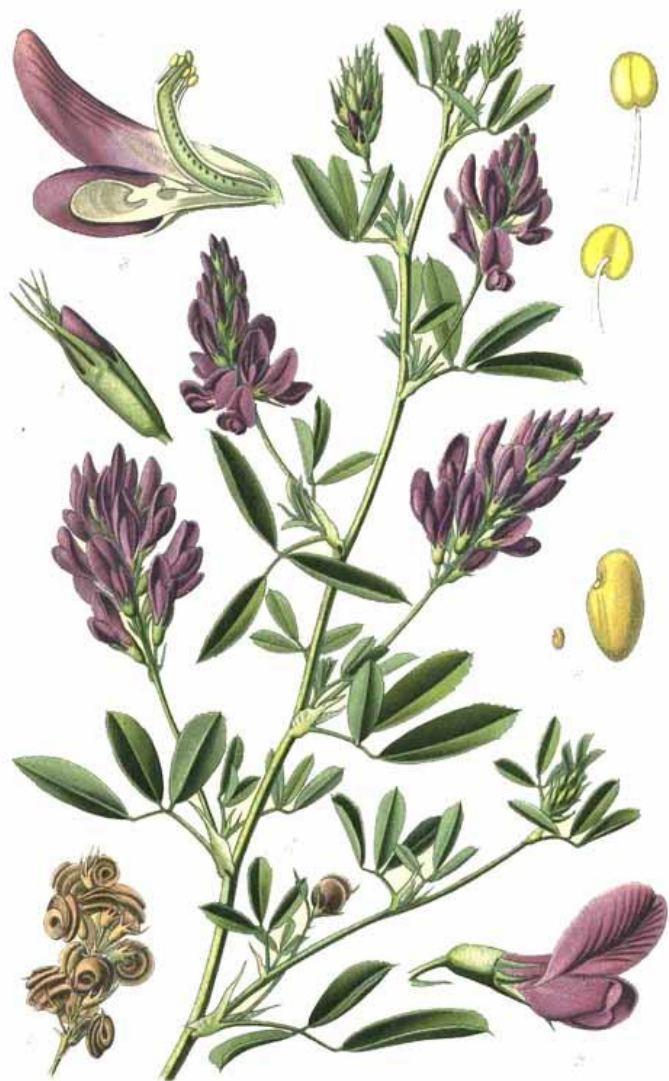
Významné pro syntézu koagulačních faktorů protrombinu (faktor II) a faktorů VII, IX a X.

Biogenní látky = vitamin K<sub>1</sub> (v zelených rostlinách), vitamin K<sub>2</sub> – menachinon, (syntetizován mnoha bakteriemi včetně střevních)

Phytomenadionum – Fytomenadion (ČL 2017)

Zdroj: *Medicago sativa* L., tolice vojtěška (Fabaceae)

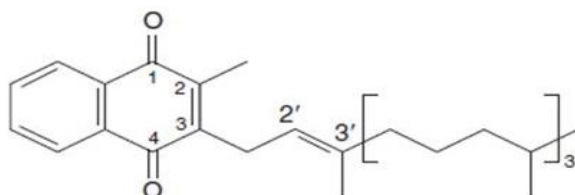
Použití: při nedostatku přirozeného vitamínu K (onemocnění jater a žlučových cest, u novorozenců, po zničení střevní mikroflóry antibiotiky se širokým spektrem, funkční střevní poruchy, předávkování warfarinem)



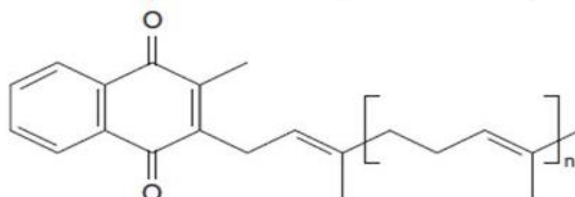
Pl. 75. Luzerne cultivée. *Medicago sativa* L.

# SKUPINA VITAMINU K

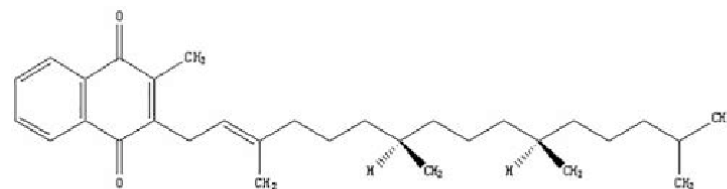
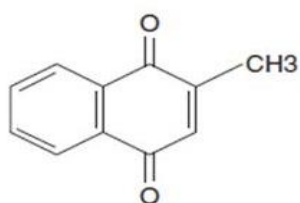
Vitamin K1



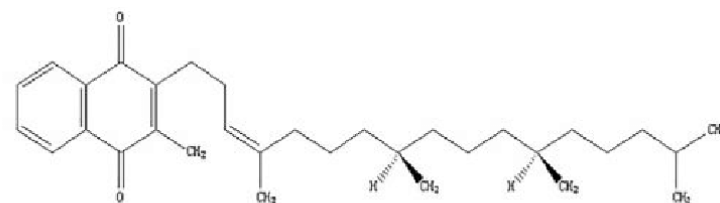
Vitamin K2



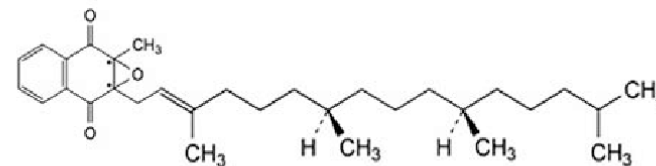
Vitamin K3



*trans*-fytomenadion (75 %)



*cis*-fytomenadion



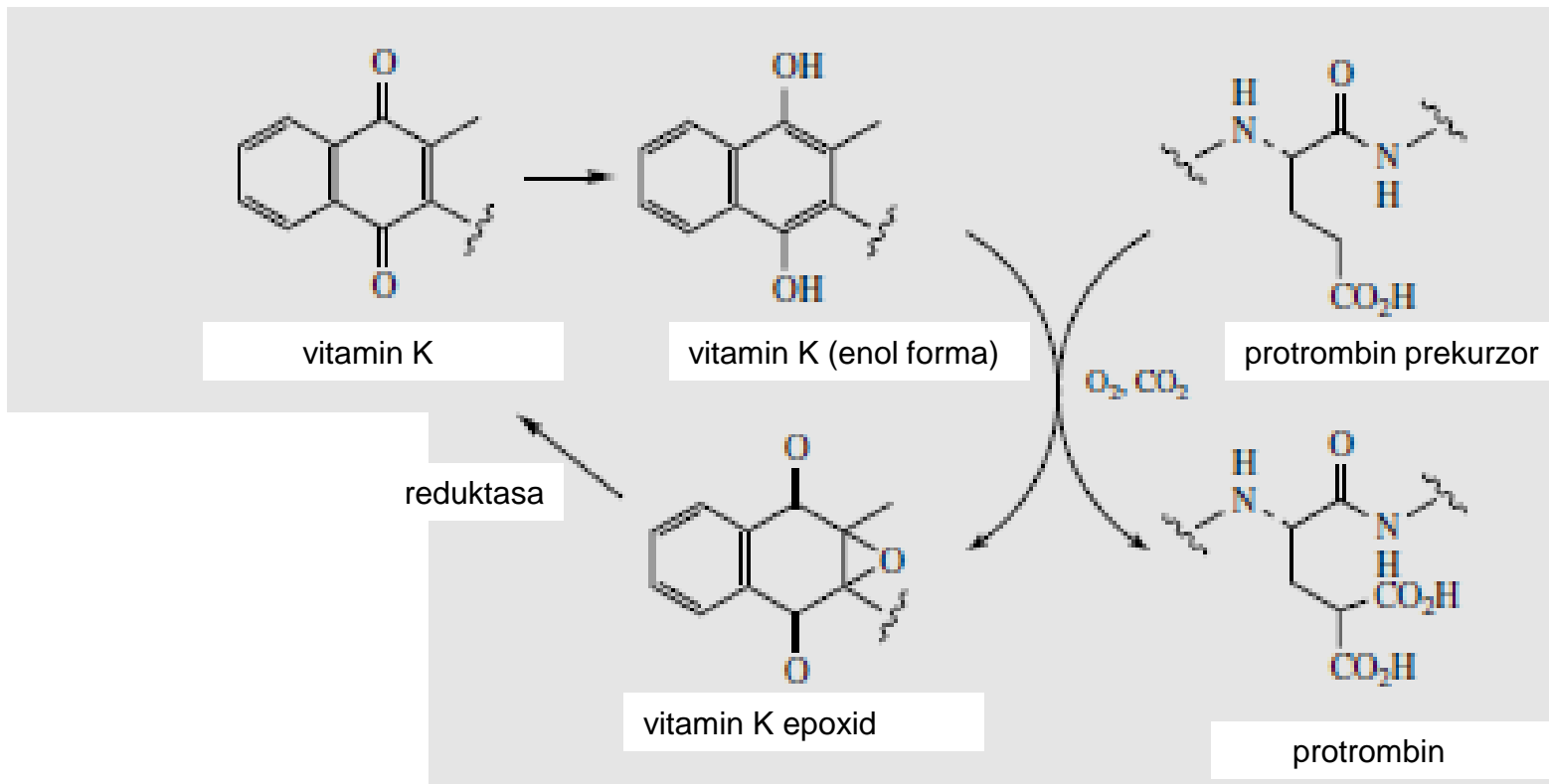
*trans*-2,3-epoxyfytomenadion

- vitamin K<sub>1</sub>            4 isoprenové jednotky (fytyl-)
- vitamin K<sub>2</sub>            n = 0-12
- vitamin K<sub>3</sub>            (2-methyl-1,4-naftochinon)

vitamin K1



# CYKLUS VITAMINU K





# ANTIFIBRINOLYTIKA

---

Látky bránící nadměrné fibrinolýze v důsledku zvýšené aktivity plazminu

- Aprotininum – inhibitor plazminu

# APROTININUM (ČL 2017)

## Aprotinin

### APROTININI SOLUTIO CONCENTRATA (ČL 2017)

#### Aprotinin koncentrovaný roztok

---

- Bazický polypeptid Mr 6511
- Tvořený 58 aminokyselinami
- Obsahuje 3 disulfidické můstky

Polyvalentní inhibitor proteolytických enzymů, např. chymotrypsinu, kalikreinu, plasminu a trypsinu. Má silný antifibrinolytický efekt

Zdroj: hovězí plíce

SÚKL: lze používat pouze v indikacích, kdy lékař s plnou odpovědností vyhodnotí očekávaný přínos podání aprotininu jako převyšující nad současnými známými riziky. Jeho hlavní indikací je preventivní podání pacientům s vysokým rizikem krvácení při velkých kardiochirurgických výkonech, zejména při mimotělním oběhu

Použití: hyperfibrinolytické krvácení v chirurgii – riziko alergie

# PROTAMINI SULFAS (ČL 2017)

## Protamin-sulfát

---

Směs síranů bazických peptidů

Zdrojem sperma nebo jikry ryb (obvykle druhů z čeledi *Salmonidae* a *Clupeidae*)

Nejčastěji z mlíčí sled'ů (*Clupea pallasii*). Mlíčí – párový podlouhlý útvar nehnědlé barvy. Po naříznutí břišní dutiny samců se vybírá a konzervuje zmražením. Izoluje se extrakcí roztoky kyselin.

Použití: antidotum heparinu. V roztoku se s ním váže, čímž inhibuje jeho protisrážlivý účinek

Lze připravit rekombinantní technologií



# LOKÁLNÍ HEMOSTATIKA

---

Při krvácení z ohraničeného prostoru tkání nebo orgánů  
Poranění, radikální terapie, fyziologický pochod (poporodní krvácení)

## Látky

- Interferující s mechanismem krevní srážlivosti (fibrinová pěna)
- Působící mechanicky (adsorbenty, celuloza, želatina, kolagen)
- Účinkující jako adstringencia (tanin a jiné třísloviny)

Poporodní krvácení – viz uterotonika, sympatolytika

# ADSRINGENCIA V ČL 2017

- Tanninum – Směs esterů glukosy s kyselinou gallovou a kyselinou 3-galloylgallovou  
Hamamelidis folium, cortex – *Hamamelis virginiana*, vilín viržinský (Hamamelidaceae)  
Quercus cortex – *Quercus robur*, dub letní, *Q. petraea*, d. zimní (Fagaceae)  
Agrimoniae herba – *Agrimonia eupatoria*, řepík lékařský (Rosaceae)  
Ratanhiae radix – *Krameria triandra*, kramerie trojmužná (Krameriaceae)  
Tormentillae rhizoma – *Potentilla erecta* (*P. tormentilla*), mochna nátržník (Rosaceae)  
Bistortae rhizoma – *Polygonum bistorta*, rdesno hadí (Polygonaceae)  
Alchemillae herba – *Alchemilla vulgaris*, kontryhel obecný (Rosaceae)  
Sanguisorbae radix – *Sanguisorba officinalis*, krvavec toten (Rosaceae)  
Lythri herba – *Lythrum salicaria*, kyprej vrbice (Lythraceae)





# TRANSFUZNÍ TEKUTINY

---

Používají se při snížení objemu a poruchách složení obíhající tekutiny

- Krev - Sanquis
- Plazma – Plasma humanum ad separationem (ČL 2017) – tekutá část lidské krve po oddělení buněčných elementů  
Z ní se získají: fibrinogen,  $\gamma$ -globulin,  $\beta$ -globuliny,  $\alpha$ -globuliny, albumin
- Albumin – Albumini humani solutio (ČL 2017)  
Má největší podíl na koloidně osmotickém tlaku krevní plazmy, plní transportní funkce, transportuje bilirubin, hem, steroidní látky, vytváří proteinovou rezervu organismu a slouží jako zdroj aminokyselin



# TĚLU CIZÍ NÁHRAŽKY PLAZMY DEXTRANY

---

- Nesmí opouštět rychle krevní řečiště
- Koloidně osmotickými vlastnostmi jsou schopné vázat vodu a v ní rozpuštěné soli
- Musí úplně se eliminovat a vyloučit z organismu

Dextrany – vysokomolekulární polysacharidy slizovité konzistence. Stavební jednotkou je  $\alpha$ -D-glukopyranosa, spojená vzájemně glykosidicky převážně v poloze 1→6, méně 1→3 a 1→4

Sacharóza + enzymy na povrchu bakterií *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-15, nebo příbuzné poddruhy. Hydrolýza a kondenzace glukózy. Dvoudenní kultivace, vysrážení dextranu metanolem za snížené teploty, promytí a hydrolýza kyselinou chlorovodíkovou při 100-105 °C, neutralizace a izolace frakce s požadovanou molekulovou hmotností



# DEXTRANY

- Dextranum 40 infusio ČL 2017  
Průměrná relativní molekulová hmotnost je asi 40 000
- Dextranum 70 infusio ČL 2017  
Průměrná relativní molekulová hmotnost je asi 70 000

Použití: infuze se specifickým vlivem na kapilární cirkulaci, hemodiluce

