

# Ovlivnění krevní srážlivosti

Červené krvinky (**erythrocyty**), bílé krvinky (**leukocyty** - lymfocyty B a T, monocyty-prekurzor makrofágu, NK buňky a granulocyty), **krevní destičky**(trombocyty) a plasma

## Plasma:

90% z vody, ze 7-8% z plazmatických proteinů (albuminy, globuliny, **fibrinogen**), zbytek jsou minerální soli, sacharidy, lipidy a aminokyseliny.

## Krevní faktory:

Zabezpečují **vybalancování** poměru tekutosti a srážlivosti krve - fyziologickou rovnováhu.

## Funkce krve:

- **TRANSPORTNÍ** - zahrnuje **transport** různých látek do celého těla a mezi jednotlivými orgány ( $O_2$ ,  $CO_2$ , živiny, zplodiny, hormony, vitamíny); krev transportuje i teplo.
- **HOMEOSTATICKÁ** - reguluje **acidobazickou** rovnováhu a umožňuje činnost **dalším homeostatickým** mechanismům (zachování stálého **objemu**, stálé **koncentrace** iontů a stálého **osmotického** tlaku).
- **OBRANNÁ, IMUNITNÍ** - zprostředkováno bílými krvinkami a plazmou;

**Hemostaza** - komplexní proces, který brání ztrátám krve při poškození krevních cév.

Skládá z několika dějů, které probíhají současně:

1. Reakce cév v místě poškození - jedná se o vazokonstrikci.
2. Činnost krevních destiček.
3. Srážení krve - hemokoagulace, je způsobená postupnou aktivací srážecích neboli koagulačních faktorů.

# Hemostatické mechanizmy

## Vaskulární fáze:

poranění - **expozice** krve organelám z poškozených buněk - **vyplavení** tkáňového tromboplastínu a ADP - vazokonstrikce hladkého svalstva. Je ovlivňována **tromboxanem A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)**, **serotoninem**, **adrenalinem** a **fibrinopeptidy**.

## Deštičková fáze:

agregace cirkulujících deštiček za přispění koagulačních faktorů (KF), endoperoxidů a TXA<sub>2</sub> (vznik **trombocytové zátky**).

**Koagulační fáze:** tvorba **fibrinu** - tvorba krevní sraženiny, **trombu**.

**Hemostáza** poranění **velkých** cév nedokáže zacelit, tam musí dojít ke **vnější** kompresi.

Koagulační fáze - srážení krve je řízeno dvěma mechanismy:

- systémem **v n ě j š í m** (extravazálním, exogenním)
- a systémem **v n i t ě r n í m** (intravazálním, endogenním)

**Oba systémy** - obsahují množství vzájemně spojených proteasových reakcí, které konvertují neaktivní **proenzymy** na **aktivní formy**.

**U obou systémů** - jsou aktivovány srážecí faktory, které jsou částečně obsaženy v **plazmě** a částečně v **trombocytech** (krevní deštička, bez jádra)

## Trombocyty.

- Uplatňují se při **hemostáze** - jednak v časně fázi při tvorbě tzv. **deštičkového** trombu, jednak ovlivněním koagulace (deštičkové fosfolipidy).
- **Adherují** k porušenému cévnímu povrchu
- **Agregují**, uvolňují řadu látek, které ovlivňují reakci cév a další procesy hemostázy.
- Obsahují **další látky** např. adrenalin, serotonin, tromboxan, fosfolipidy , ADP.
- Na povrchu jsou **receptory** (deštičkové glykoproteiny)

**Hemokoagulace** je jedním z dějů vedoucích k zástavě krvácení (hemostáza).

- Základním principem je vytvoření **fibrinové** sítě, která zachytává erythrocyty, leukocyty a trombocyty z krevního řečiště a tvoří definitivní **trombus**, nahrazující primární (bílý) trombus.
- Tento proces je řízen řadou **koagulačních** faktorů.
  - Přesný sled dějů vedoucích k hemokoagulaci se nazývá **koagulační** kaskáda.



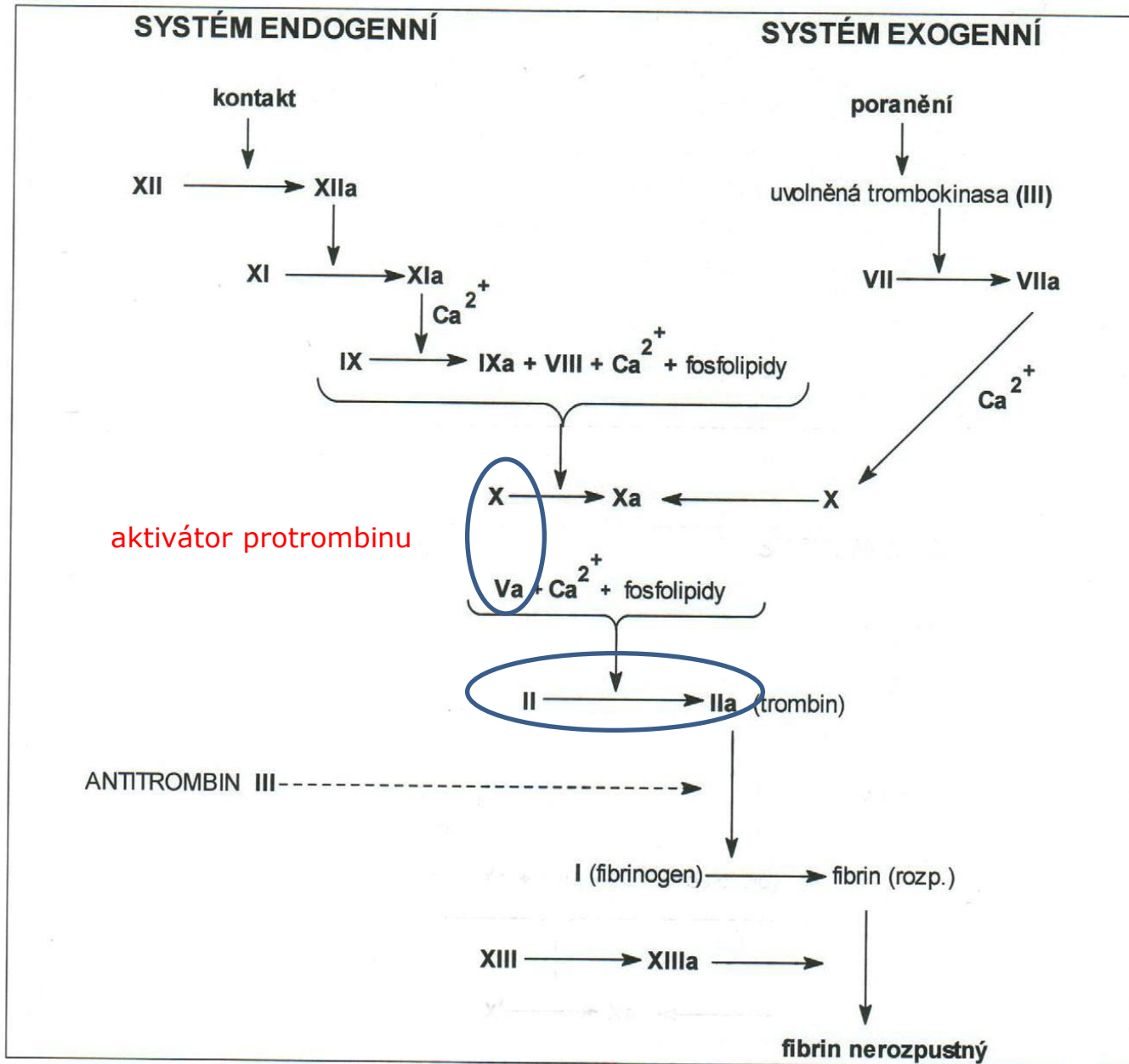
Existence **12 faktorů** - I až XIII (faktory V a VI jsou **totožné**).

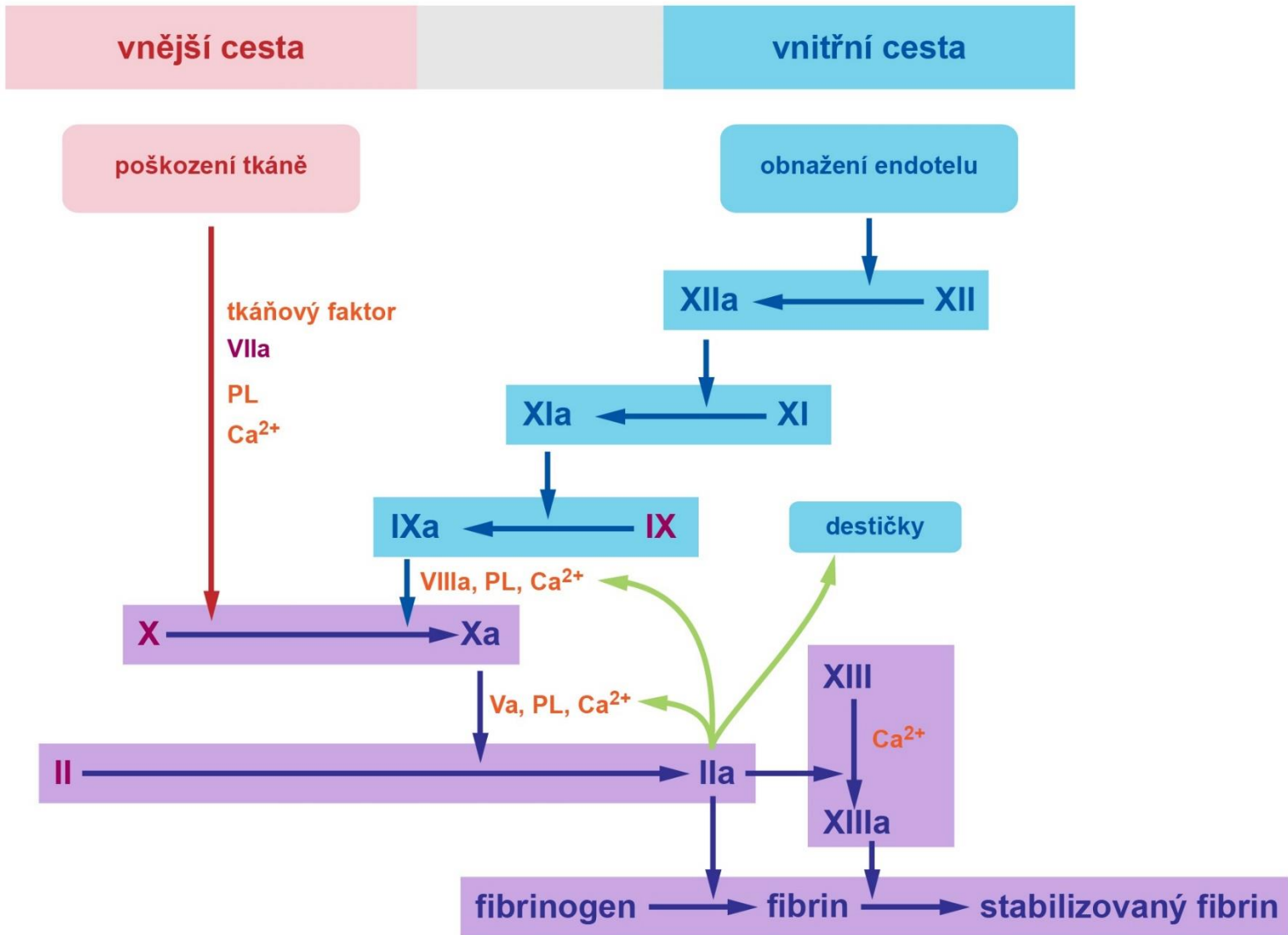
Jsou povahy **proteinů**, s výjimkou faktoru **IV -  $\text{Ca}^{2+}$**

Proces srážení zahajuje uvolněný tkáňový protrombinový aktivátor **trombokinasa (tromboplastin, faktor III)**.

Ten navozuje kaskádu reakcí, u nichž na sebe navazující **aktivované faktory** postupně iniciují následné reakce.

# Schéma procesu zrážení krve

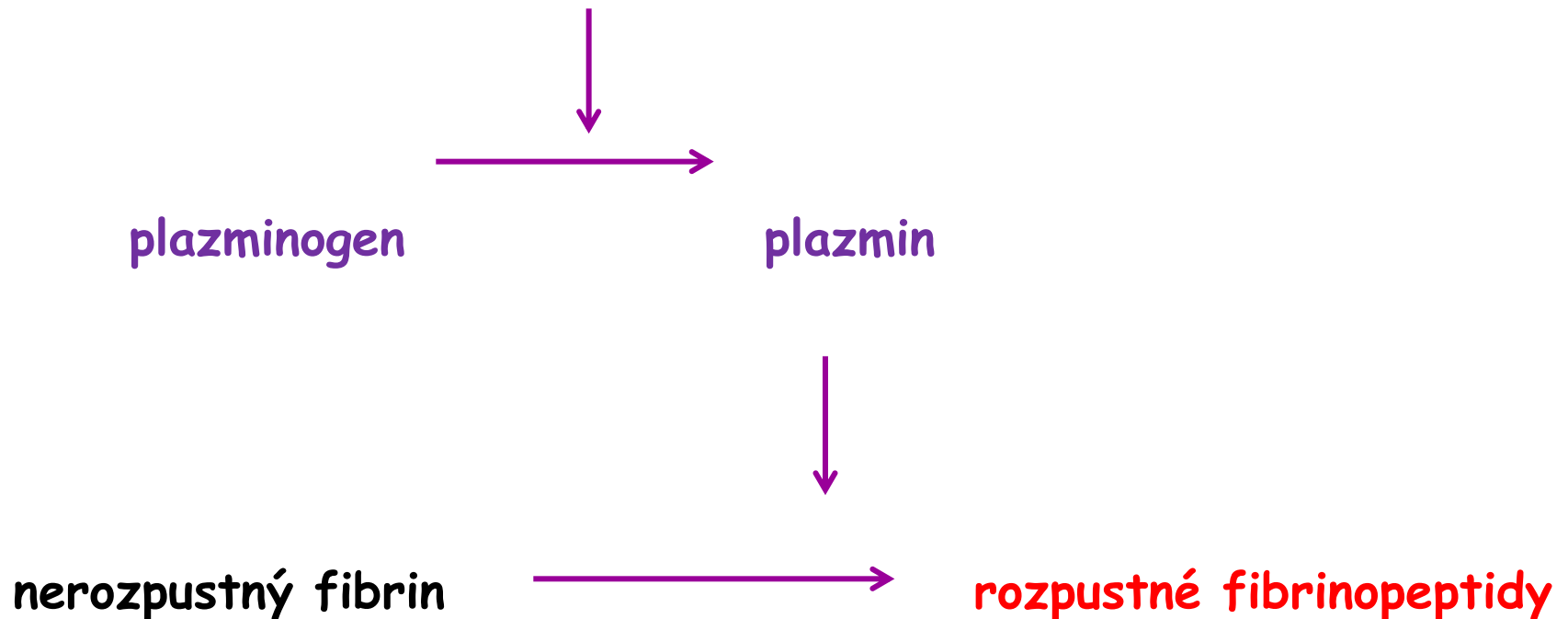




**Fibrinolýza** - rozpouštění vzniklé krevní sraženiny, fibrinolýza (trombolýza) - je řízena enzymaticky

## Aktivátory

- **vnější** (urokináza, tkáňový aktivátor plazminogenu a streptokináza)
- **vnitřní** (faktor XII, prekalkrein, vysokomolekulární kininogen)



## Fyziologické podmínky

- Proces **hemokoagulace** a **fibrinolýzy** probíhají po sobě
- Po poranění nerozpustný fibrin po splnění fyziologické funkce (zahojení poškozené cévní stěny) je **fibrinolýzou** odbourán
- **Porušení** jedné nebo druhé funkce jsou pro organizmus nežádoucí

## Zvýšená hemokoagulace

- Vznik krevní zátky, trombu - závažná **kardiovaskulární** onemocnění.
- **Ischemická** cévní **mozková** příhoda (ICMP- je nejčastější typ) - na podkladě **trombózy** (ateroskleróza) nebo **embolie** (utržením trombu v jiném místě cévního řečiště) - postižení **hybnosti** různých částí těla, je při **včasné** léčbě možná úprava neurologických potíží.
- **Hemoragická** cévní mozková příhoda (HCMP) je způsobena **prasknutím** (rupturou) cévy v dané oblasti - vysoký TK, **závažnější** následky, příznaky **nastupují** rychleji.

## Snížená schopnost srážení

- Riziko následkem **vykrváčení**.
- Tvorba **hematomu**, krvácení do kloubů a jiných orgánů s jejich následným poškozením.
- **Hemofilie**: vrozené onemocnění (většinou dědičné) se zvýšenou krvácivostí na základe **porušené** krevní srážlivosti, při **nedostatečné tvorbě** jednoho z **koagulačních faktorů**

(faktoru **VIII** hemofilie A, faktorů **IX** hemofilie B, hypoprotrombinemie - **snížení** hladiny **protrombinu**, hypofibrinogenemie - **deficit** fibrinogenu).

**1. Hemostatika** - léčiva stavů zvýšené krvácivosti při poraněních nebo po chirurgickém zákroku nebo při onemocněních, která se projevují nadměrným krvácením.

- **koagulancia** - příčinou krvácení je nedostatečná srážlivost krve,
- **antifibrinolytika** - krvácení je vyvoláno zvýšenou fibrinolýzou,
- **lokální hemostatika** - pro místní poúrazové nebo pooperační krvácení.



## 2. Léčiva u patologicky zvýšené srážlivosti - zvýšená hemokoagulace

- **antikoagulancia** - tento chorobný proces brzdí,
- **fibrinolytika (trombolytika)** - rozpouští již vzniklé **tromby**.

# 1. Hemostatika - koagulancia

**Symptomy:** chorobná krvácivost - krevní výrony do svalů či kloubů a omezená schopnost organismu zastavit krvácení

## Koagulační faktory

**Hemofilie A** - nejtěžší typ, deficit **KF VIII**.

Je připravovaný z lidské nebo zvířecí (prasečí) krve, je k dispozici i **genovou** technologií připravovaný čistý rekombinantní lidský antihemofilní faktor VIII

**Hemofilie B** - deficit **KF IX**.

Je připravovaný z lidské krve, který se podává jako takový, nebo častěji v komplexu s faktorem X.

Z dalších koagulačních faktorů, jejichž nedostatek může být  
příčinou krvácení

**KF VII**

**KF XIII** (fibrin stabilizující faktor)

**Trombin** (koagulační faktor IIa) - **klíčový** enzym koagulační kaskády -  
u silného krvácení při chirurgických zákrocích.

**Fibrinogen** (KF I) - u krvácení z deficitu fibrinogenu u vrozených  
hypo- a afibrinogenemií, jeho hladinu doplňuje z lidské krve izolovaný KF

## Nedostatek vitamínu K

### Nedostatek vitamínu K:

- vitamín K se **přijímá** potravou (v zelenině, v rostlinných tucích), **vytvářejí** i střevní bakterie,
- při nedostatečné resorpci na základě **chybění** žluči,
- při **chybění** mikrobů syntetizujících vitamín K ve střevě (častý nežádoucí účinek **antibiotik** se širokým spektrem účinku, fyziologicky u novorozenců před osídlením střeva mikroby).

## Indikace vitamínu K:

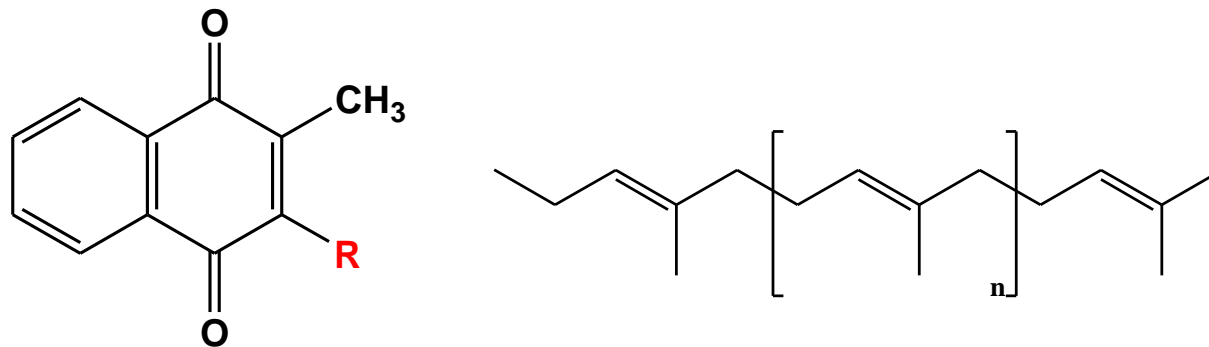
- **onemocnění** jater a žlučových cest - nedostatečná resorpce přirozených **v tuku rozpustných vitamínu K**,
- **nedostatečná syntéza** KF (protrombin - faktor II a faktory VII, IX a X vyžadují ke své aktivaci vitamin K a vápníkové ionty),
- **hypoprotrombinemie** novorozenců,
- používání **antibiotiky** se širokým spektrem účinku,
- funkční střevní **poruchy**,
- a k odstranění **nežádoucích** účinků farmak (**salicyláty** blokují syntézu KF, tromboxanu - blokují COX ).

## Skupina vitaminu K

1929 Dam -srážení krve - antihemoragický vitamin  
(Koagulations-vitamin)

Deriváty menadionu (2-methyl-1,4-naftochinonu) - liší se charakterem  
substituce na  $C_{(3)}$ .

Menadion  $K_3$  (syntetický derivát,  $R=H$ ),



**MÚ:**

Zasahují do procesu **srážení** krve, ve formě **dihydrovitaminů** jako koenzymů katalyzujících v játrech **tvorbu** protrombinu (**faktor II**) a **dalších** faktorů koagulace (**KF VII, IX a X**).

Funguje jako **kofaktor**, který katalyzuje **karboxylaci** kyseliny glutamové na gama-karboxyglutamovou (**GLA**)

pokračování

GLA je zásadní pro vazbu vápníku koagulačními faktory, které využívají  $\text{Ca}^{2+}$  jako kofaktor (II, VII, IX, X).

GLA má zásadní význam pro vazbu koagulačních faktorů na fosfolipidy a tím je aktivuje a dále pro syntézu protisrážlivých proteinů C a S.

Podílí se ale i na funkci dalších bílkovin interagujících s kalcium, např. osteokalcinem.

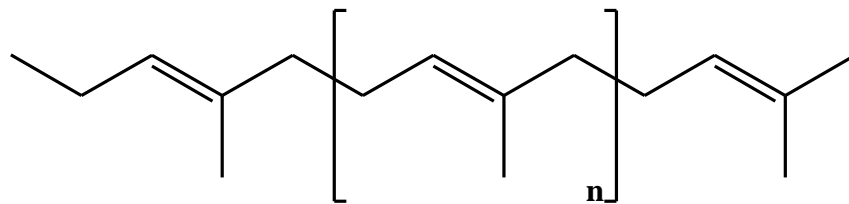
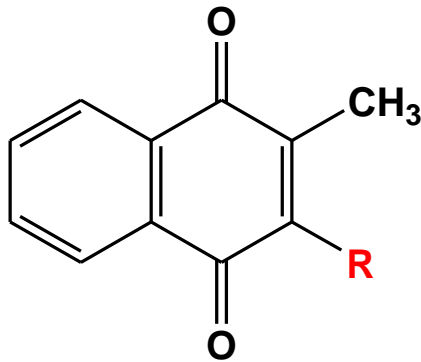
Funkci vitamínu K potlačuje warfarin.



## Vitamins K<sub>2</sub> (MK-n) Menachinony

**n = 4** Menatetrenon (je produkován přeměnou vitamínu K<sub>1</sub>, potraviny živočišného původu - maso, vaječný žloutek, některé sýry, **malé** množství vytvoří **střevní** bakterie)

**n = 7** Menachinon (malé množství střevní bakterie, ale i některé potraviny)

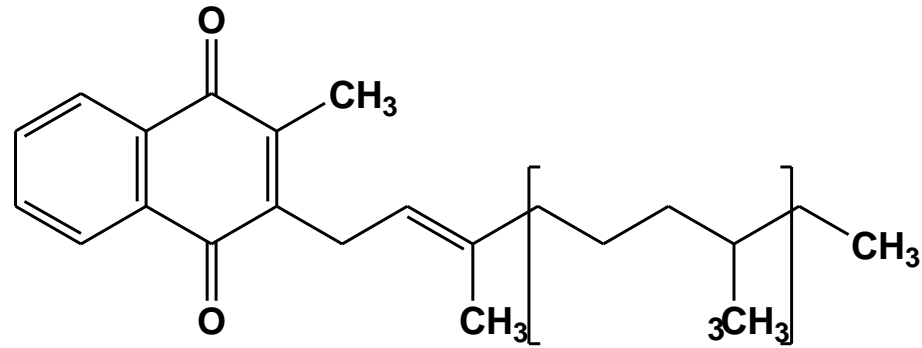


# Menachinony

## Indikace:

- hemostatikum - **zastavení** krvácení,
- nedostatek vitamínu K<sub>2</sub> souvisí s **řidnutím kostí** (osteoporózou) u žen po menopauze a mužů po andropauze
- proces mineralizace kostí, buněčného růstu, metabolismu proteinů cévní stěny, a posiluje srdce.

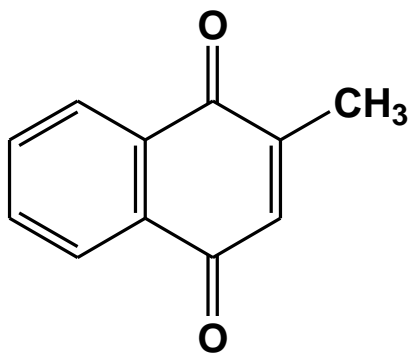
## Fytomenadion, syn. fylochinon(vitamin K<sub>1</sub>) - rostlinný derivát



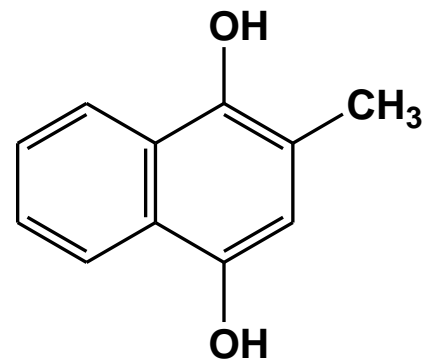
### Indikace:

- prevence a terapie **krvácení** u hypovitaminózy a avitaminózy K,
- **hemoragické** komplikace při léčbě antikoagulancii typu antagonistů vitamínu K
- a dále u **hemoragií** novorozenců.

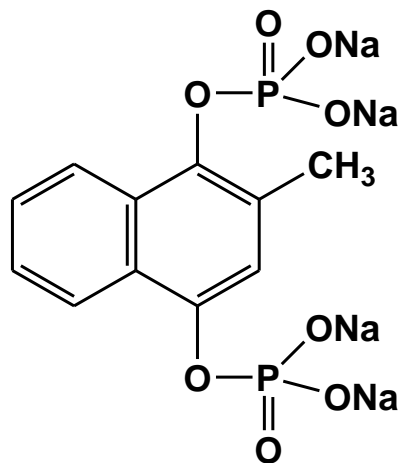
**Menadion** (vitamin K<sub>3</sub> – je zakázán)



**Menadiol** (vitamin K<sub>4</sub>)



**Menadiol-difosfát**



**Indikace:** u krvácení vyvolaných hypovitaminózou K.

# Hemostatika - antifibrinolytika

Zvýšená fibrinolýza - zvýšené odbourávání fibrinogenu a fibrinu - dochází k nadměrnému krvácení.

## Příčiny:

- chorobné stavy (šok, operace v genitální oblasti, zhoubné bujení, cirhóza apod.),
- ve zvýšené míře je uvolňována urokinasa jako aktivátor přeměny plazminogenu na plazmin,
- a hyperfibrinolýza při předávkování fibrinolytik.

**Antifibrinolytika** - brzdí **aktivaci** plazminogenu nebo **účinky** plazminu - **potlačují** riziko zvýšeného krvácení.

**Aprotinin** - polypeptid tvořený řetězcem **58 aminokyselin**, ve zvýšené míře se vyskytuje v některých **živočišných** tkáních (slinivka, plíce).

**MÚ:** neselektivní **inhibitor proteas**, ve vyšších dávkách účinkuje antifibrinolyticky **blokádou** produkce a působení plazminu.

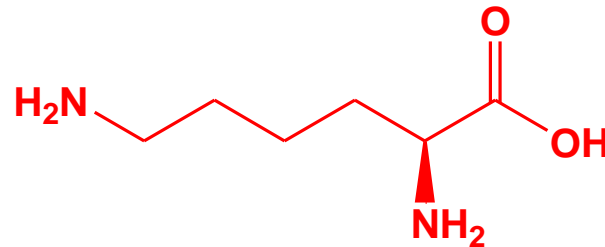
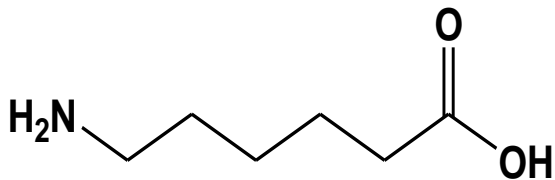
**Indikace:** je účinný po **injekčním** podání, u krvácení vyvolaného hyperfibrinolýzou, včetně terapií trombolitiky, jako prevence krvácení u **operací** (prostaty, uteru), u **šokových** stavů, po **porodu** - zvýšená fibrinolýza - krvácení

# Analoga lyzinu

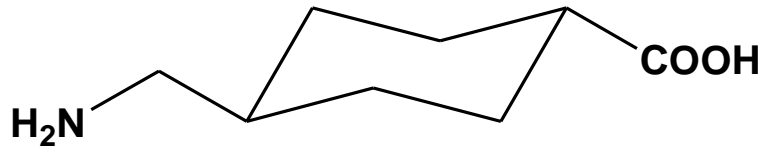
**MÚ:** kyseliny se vážou na **aktivní centrum plazminu**, které obsahuje vazebné místo pro **lyzinový zbytek fibrinu** - **inhibují** schopnost plazminu **štěpit** fibrin.

**Kyselina ε-aminokapronová** - **inhibice** aktivace plazminogenu a jen v menší míře nekompetitivní inhibice plazminu.

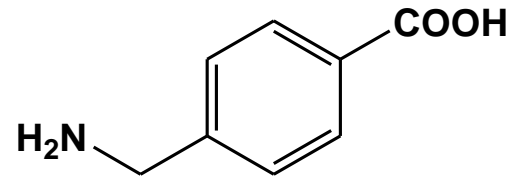
**Indikace:** u krvácení z hyperfibrinolýzy, včetně vyvolané fibrinolytiky.



## Kyselina tranexamová



## Kyselina 4-aminomethylbenzoová



**MÚ:** **kompetitivní** inhibice aktivace plazminogenu, teprve ve vyšších dávkách i nekompetitivní **inhibice** plazminu.

**Indikace:** účinkují **parenterálně** (i.v. nebo i.m.) i **perorálně**, a jsou indikovány u krvácení v důsledku **zvýšené** hyperfibrinolýzy a jako **antidota** při předávkování trombolýtik.



**Hemostatika - lokální hemostatika** - používají se u krvácení z nosu, hemoroidů, v zubním lékařství, krvácení po operacích aj.

## **Přírodní hemostatika**

- **fibrinogen, trombin (KF)** - topické přípravky
- **kolagen** - patří spolu s keratinem do skupiny **skleroproteinů**, je jednotkou kůže, pojivových tkání aj., způsobuje **agregaci** trombocytů, **podporuje** proces srážení fibrinu
- **želatina** - denaturovaný **parciálně** hydrolyzovaný produkt kolagenu
- **celulosa** - v praxi jako hemostatikum se používá **karboxycelulosa** - mechanické působení - glukosové jednotky jsou částečně **nahrazeny** kyselinou D-glukuronovou

## 2. Léciva u patologicky zvýšené srážlivosti - Antikoagulancia

- Snižují normální nebo patologicky zvýšenou srážlivost krve
- Sloučeniny přírodního, polosyntetického nebo syntetického původu

### Látky vázající kalciové ionty

- Potlačení krevního srážení - každá reakce, která způsobí deionizaci kalcia
- Citronan sodný,  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  a šťavelan sodný
- Metoda vhodná *in vitro*
- Snížení koncentrace kalciových iontů *in vivo* (v krvi) - tetanie - zvýšená nervosvalová dráždivost - nedobrovolná kontrakce svalů - brnění prstů, jazyka, bolestivé svalové křeče.

## Hepariny, heparinoidy a antidota

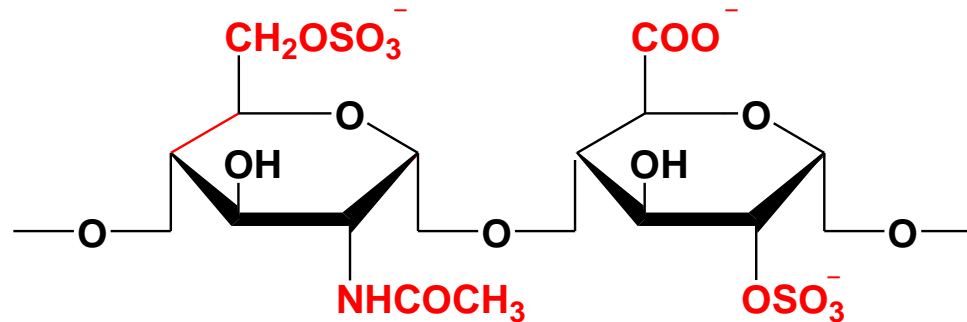
**Heparin** – je látka tělu vlastní, spolu s histaminem ve **vysoké** koncentraci se vyskytuje v **žírných** buňkách, dále v **játrech**, v **plicích** a ve **střevní** sliznici.

Karboxyly a především sulfoskupiny způsobují, že heparin je jednou z **nejsilnějších kyselin** živočišného organismu.

Získává se ze sliznice **vepřových** střev a z **hovězích** plic.

# Základní jednotka

**Struktura:** glukosaminoglykan (mukopolysacharid) - polymerní látka.



## Základní jednotka:

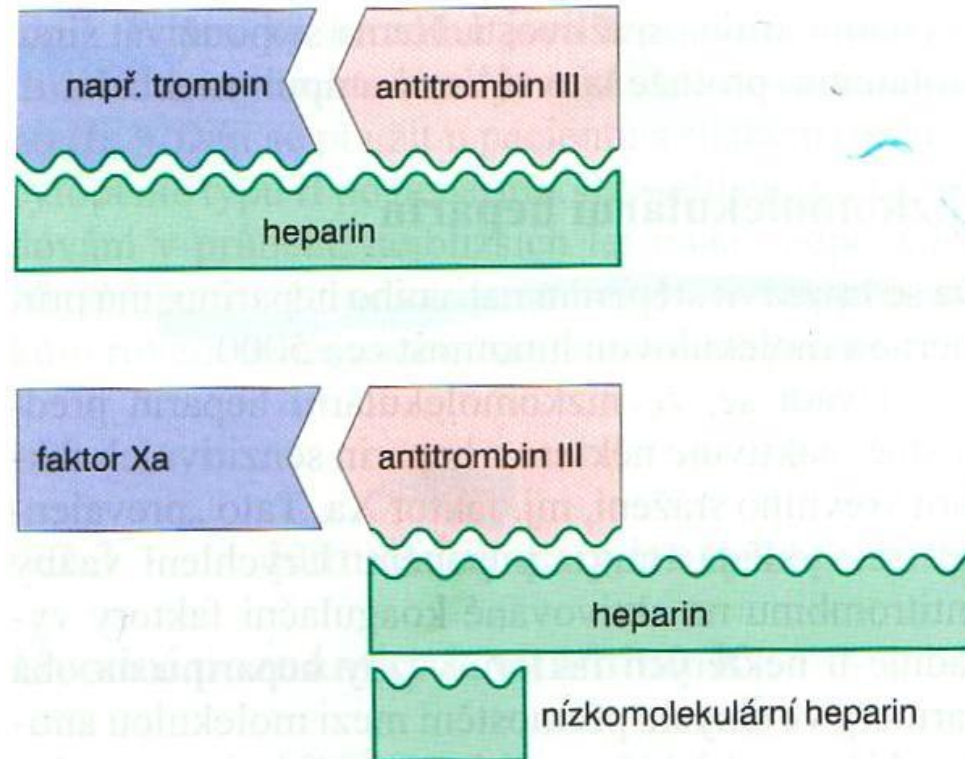
- ve formě disacharidů z jednoho aminocukru a jedné uronové kyseliny
- 2-aminocukry (**D-glukosamin**, 2-D-galaktosamin),
- kyseliny hexuronové (**kyselina L-iduronová** a kyselina D-glukuronová)

**MÚ** - heparin se váže na **pozitivně nabitě lyzinové skupiny**

**antitrombinu III**, který aktivují.

- Přímá blokáda některých stupňů koagulačního systému krve - vznik komplexu s antitrombinem III - zabraňuje přeměně fibrinogenu na fibrin
- Tvorbu trombinu potlačuje inhibicí dalších faktorů (IXa, Xa, XIIa)
- Inhibuje agregaci trombocytů a aktivuje i fibrinolýzu.
- **Antitrombin III** - je glykoprotein, endogenní faktor, kt. inaktivuje trombin tím, že s ním vytváří neúčinný komplex a tím blokuje tvorbu fibrinu a vlastní koagulaci.

# Zvýšení účinku antitrombinu heparinem ovlivněním faktorů krevního srážení



K inaktivaci faktoru Xa – pentasacharid

Pro inhibici jiných faktorů je nutná vazba na koagulační faktor (IXa, XIIa)

Protein C (heparinový kofaktor II) aktivaci antitrombinu je schopen inhibovat trombin. K aktivaci potřebuje kofaktor S.

# METABOLIZMUS

- Je odbouráván enzymem heparinasou na renálně vylučované fragmenty (urohepariny).
- Perorálně je neúčinný, podává se parenterálně (subkutánně) opakovaně v odstupu několika hodin.
- Účinek je ukončen biotransformací v játrech a exkrecí v ledvinách.

## INDIKACE

- Terapie a profylaxe tromboembolických onemocnění (tromboflebitidy, infarkt myokardu, trombická embolie), arteriální a venózní trombózy apod.
  - Má **rychlý** a silný počáteční antikoagulační efekt.
  - Při předávkování **antidotem** je **protamin (bazický protein)**
  - **Bazické** látky (antihistaminika, fenothiaziny, tetracykliny aj.) jsou inkompatabilní s vysoce kyselým heparinem.
- NÚ:** rezistence na léčbu, krvácivé projevy, zvýšení transamináz, hypersenzitivita a osteoporóza



**NÍZKOMOLEKULÁRNÍ** neboli frakcionované hepariny - vznikají chemickou nebo enzymatickou **depolymerizaci** standardního prasečího heparinu

**MÚ:** tvorbu trombinu ↓ **především** blokadou faktoru Xa

## **INDIKACE**

- V účinku **převyšují** heparin v prevenci venózních trombóz u ortopedických chirurgických zákrocích - **nevyvolávají** zvýšené krvácení.
- Používají se ve formě sodných **solí**, výjimečně vápenatých

Nadroparin, Enoxaparin, Dalteparin, Darnaparin, Reviparin,  
Sulodexid

- Molekulová hmotnosť od 2000 do 9000 daltonů
- Heparin - 15 000-20000 daltonů

## HEPARINOIDY - syntetické analoga heparinu

Podmínkou účinku je **řetězové** uspořádání struktur sacharidového charakteru s větším počtem **esterově** vázaných sulfoskupin a určitá hmotnost.

**Polysacharidy:** celuloza (1,4-gl.v.) a hemiceluloza, dextrans (1,6-gl.v.) nebo chitin (polysacharid složený z molekul *N*-acetyl-D-glukosaminu)

**Polyuronidy:** pektin (polysacharid kyseliny galakturonové) a kyselina alginová (uronové kyseliny)

**HEPARINOID S** - polosyntetický, připravuje se sulfonací nízkojednotkového odpadu frakcionace heparinu (z hovězích plic, nebo hovězí či prasečí střevní sliznice).

## **INDIKACE**

- Jsou **slabšími** antikoagulancii než heparin, účinkují i mírně fibrinolyticky.
- Jsou relativně **špatně** snášeny a mají **úzkou** terapeutickou šíři.
- Jako antikoagulancia se používají **výhradně zevně**.

## ANTIDOTA HEPARINU

**Protamin** - silně bazický polypeptid o hmotnosti 4-5 kD a s vysokým obsahem argininu (až 90%), je obsažen ve spermatu nebo jiker ryb, nejčastěji lososů.

**Indikace:** **předávkování** heparinu, **antidotum** na potlačení antikoagulačního efektu a zastavení krvácení.

**Účinek používaného sulfátu nebo chloridu**, nastupuje velmi rychle (při i.v. aplikaci během 5 min.).

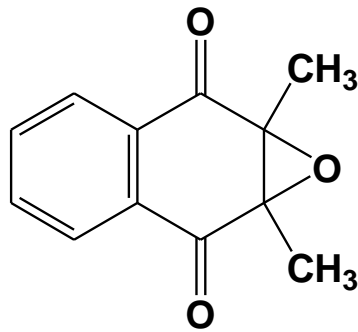
**MÚ:** je dán reakcí **kationtu** protaminu s **aniontovou** formou heparinu. Vzniká **inaktivní** komplex, stabilní sůl obou složek.

# Antagonisté vitamínu K

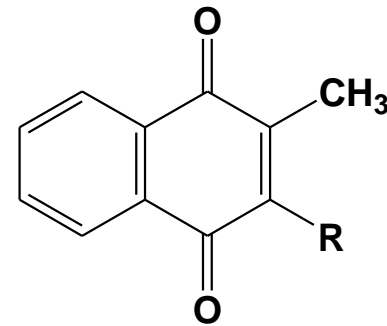
MÚ:

- **Blokáda** biosyntézy faktorů hemokoagulace - **kompetitivní inhibice vitamínu K** - **nezbytná** složka biosyntézy K-vitamin dependentních **faktorů** II ,VII, IX a X.
- Antagonisté vitamínu K **inaktivací** enzymu **vitamin-K-epoxid-reduktasy** zabraňují **regeneraci** vitamin-K-hydrochinonu, bez něhož neproběhne závěrečná fáze biosyntézy faktorů.
- Vitamíny K figurují jako **prostetická** skupina (kofaktor) enzymového systému potřebného k syntéze KF.

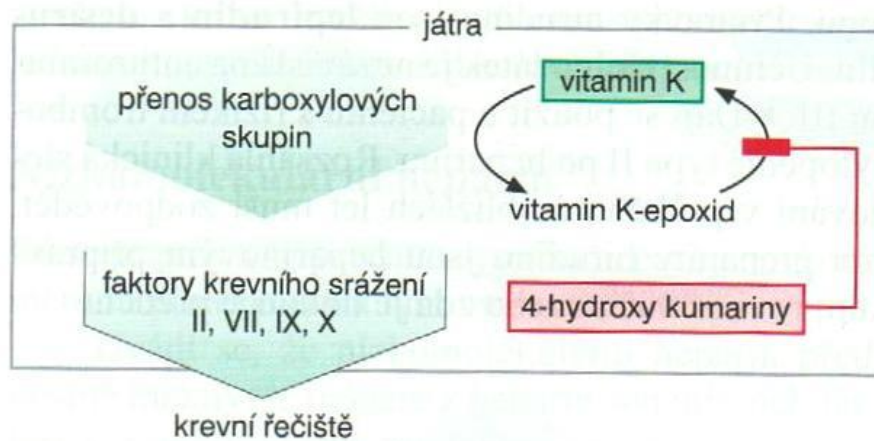
# Antagonisté vitamínu K



vitamin K-epoxid  
(prekursor)



vitamin K-hydrochinon  
(aktivní forma)



vitamin-K-epoxid-  
reduktasa

## Účinek antagonistů vitamínu K

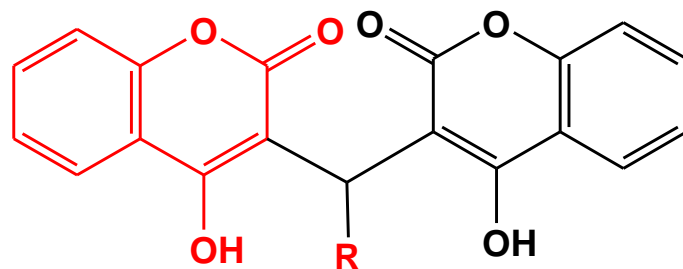
- Nastupuje s určitým **opožděním** - **zásoby** protrombinu a K-vitamin dependentních faktorů.
- Nejsou vhodná pro **akutní případy**, dlouhodobá terapie, **perorální** i **parenterální** podávání, dlouhý účinek a dobrá snášenlivost.
- Účinkují pouze ***in vivo***.



## Kontraindikace a lékové interakce

- Jsou zásadně **kontraindikována** v přítomnosti gastrointestinálních ulcerací, při trombocytopenii (nedostatek krevních deštiček v krvi), závažných onemocnění jater, maligní hypertenzi, chronický alkoholismus a v těhotenství.
- Závažná jsou i lékové **kontraindikace** (např. kys. acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika - **účinek zvyšují** - inhibují agregaci trombocytů)

## Deriváty kumarinu

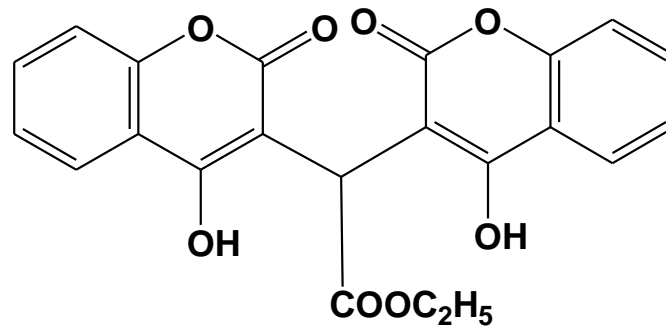


dikumarol

### Vztah struktury a účinku:

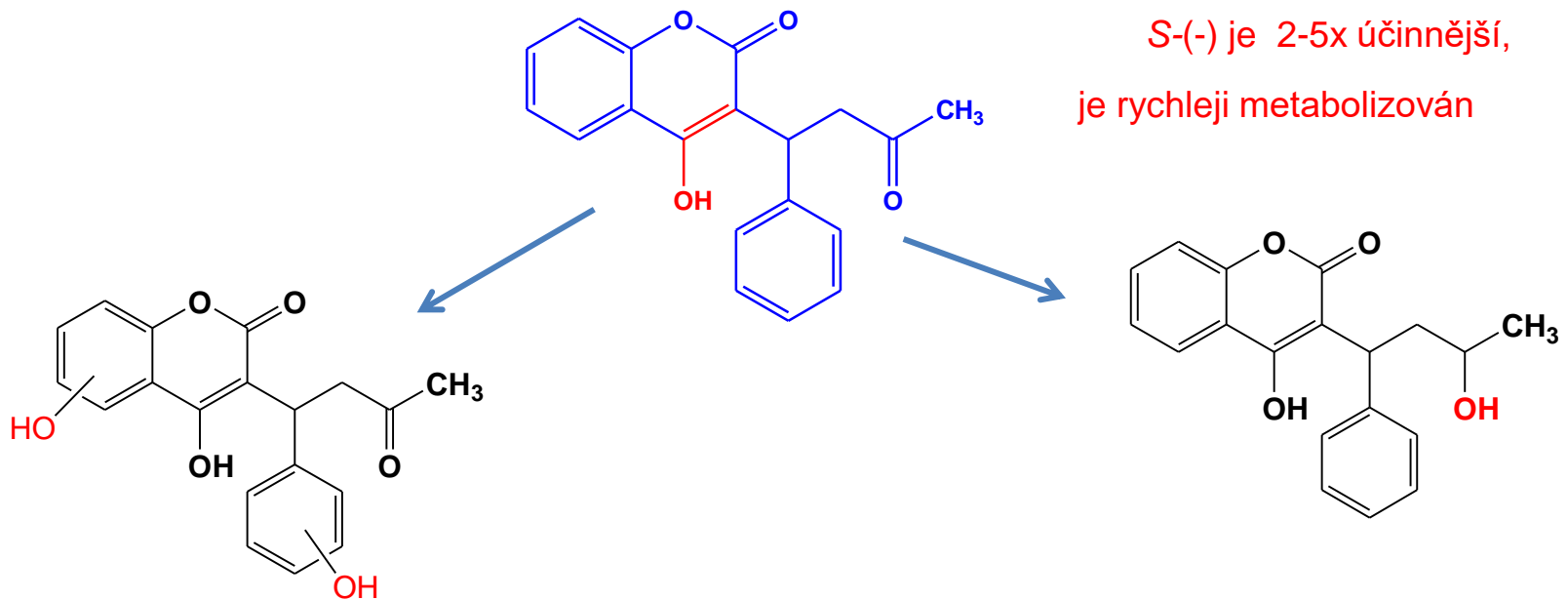
- Pro účinek je nutné **4-hydroxykumarinové** seskupení, etherifikace nebo odstranění C4-hydroxyly a substituce aromatického kruhu působí **dysterapeuticky**.
- Substituce **methylenového** můstku aktivitu **snižuje**, **esterifikace** **zvyšuje** aktivitu.
- **Symetrická** struktura dikumarolu není nutná, substituce na C3 **lipofilním** substituentem je pozitivní (warfarin)
- Enolický hydroxyl - **kyselí** charakter - tvorba solí (sodná sůl warfarinu).

**Ethylbiskumacetát** - krátkodobě účinný dosahuje maxima účinku po 24 h  
a působí přibližně 48 h



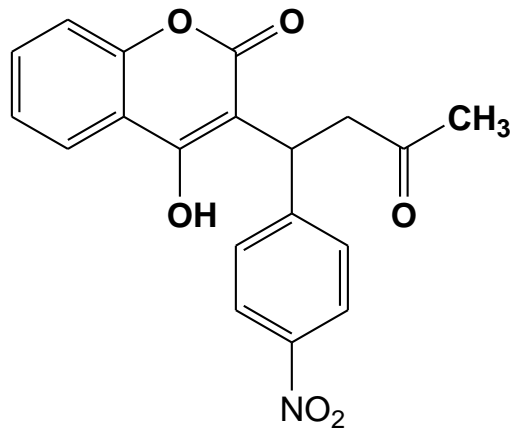
**Indikace:** profylaxe trombotických a tromboembolických onemocnění a jejich doléčení po skončené léčbě heparinem.

**Warfarin** - je **nejspolehlivější** a **finančně** nejdostupnější ze všech kumarinových antikoagulancií, účinek dosahuje maxima za 32 h a trvá 48-120 h

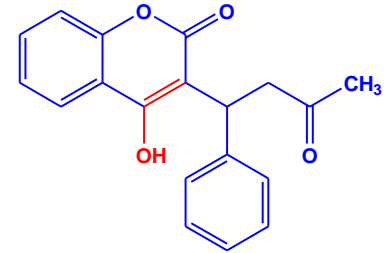
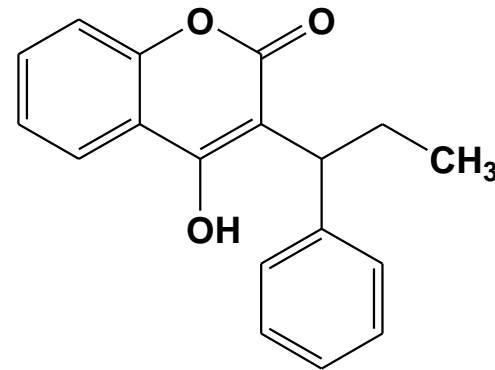


**Indikace:** profylaxe a terapie venózních trombóz a tromboembolických komplikací.

## Acenokumarol



## Fenprokumon



**Indikace:** profylaxe trombotických a tromboembolických onemocnění a jejich doléčení po skončené léčbě heparinem.

Fenprokumon dosahuje maxima účinku za 60 h, působí až 5 dní.

**Antiagregancia (protideštičkové sloučeniny)** - blokují shlukování krevních destiček, **zabraňují** tvorby krevní sraženiny - prevence a terapie tromboembolických onemocnění

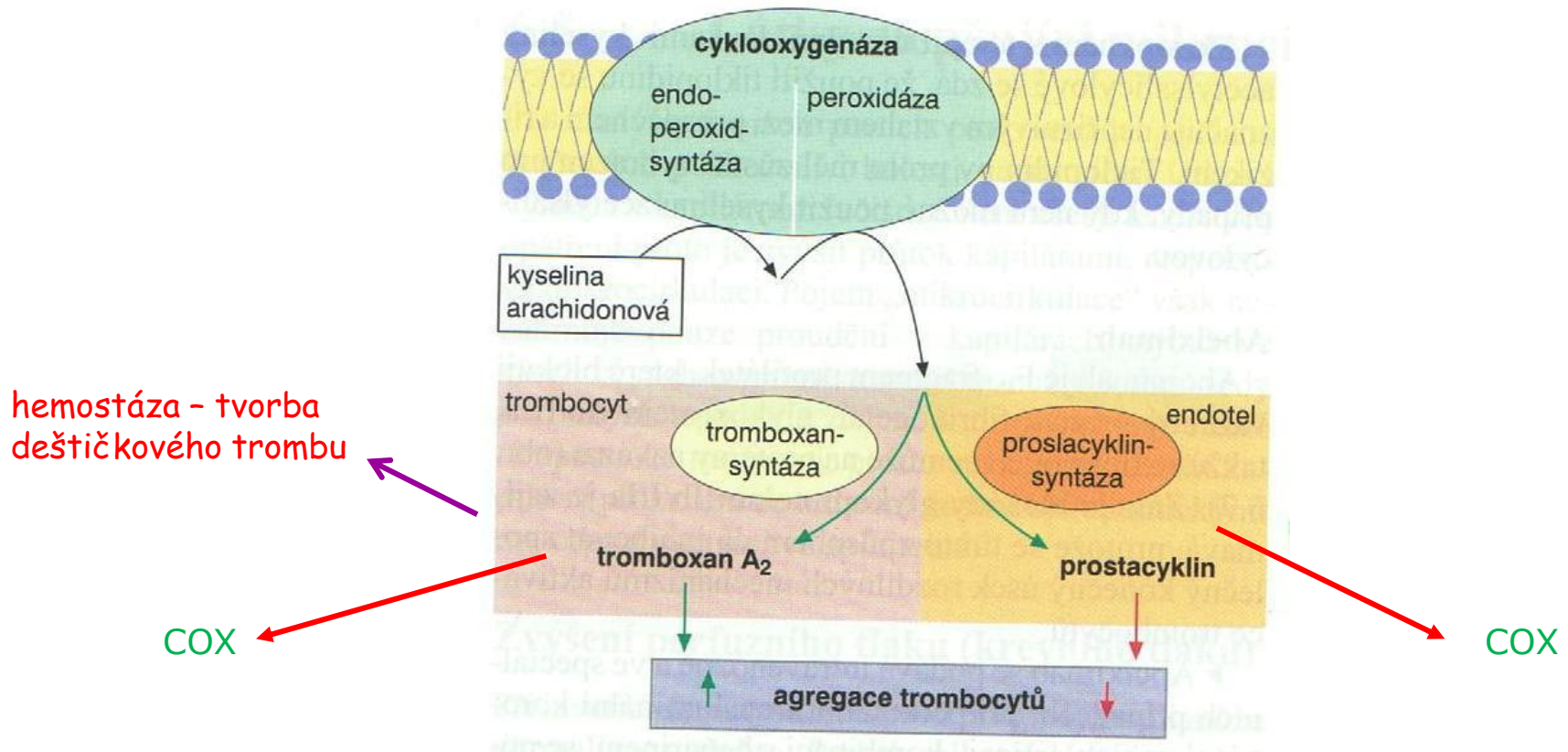
**Trombocyt:** krevní deštička.

Drobné tělíčko **bez** jádra, v krvi přežívá 8-10 dnů, uplatňují se při hemostáze při **tvorbě** tzv. deštičkového trombu.

Plní i **další** funkci např. při zánětu. Obsahují četné látky např. adrenalin, serotonin, **tromboxan** (TXA<sub>2</sub>) , fosfolipidy, ADP s výraznými biologickými vlastnostmi.

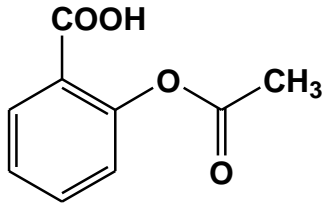
**Tromboxan**- tvoří se v trombocytech, má vazokonstrikční účinky a stimuluje agregaci deštiček.

## Regulace agregace trombocytů

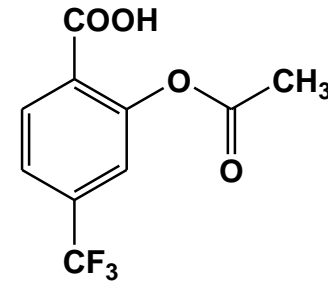


**Inhibitory COX** - léčiva s **přímým** vztahem k arachidonové kaskádě ze skupiny **analgetik-antipyretik, antiflogistik a urikosurik**.

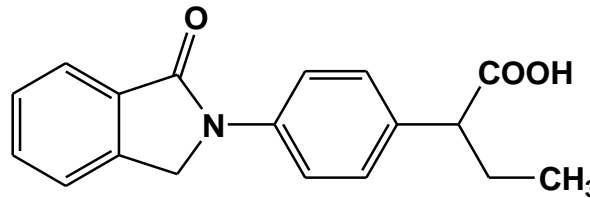
### Kyselina acetylsalicylová



### Triflusal



### Indobufen

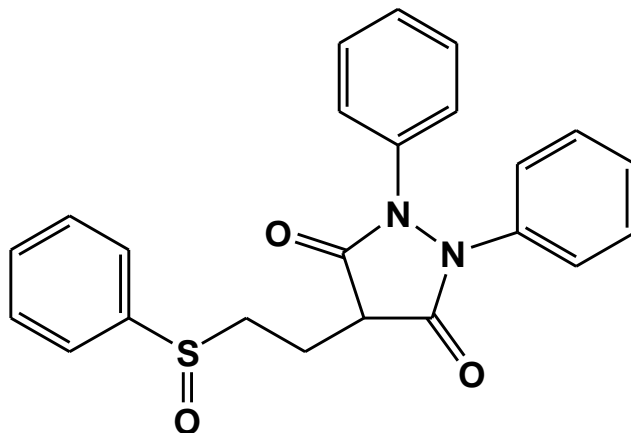


**Indikace:** **cévní** poruchy (ischemická choroba srdce a mozku ) a jako **profylaktikum** u tromboembolických komplikací po infarktu myokardu a u lokálních trombóz.

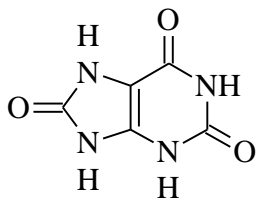


# Inhibitory COX

## Sulfinpyrazon



**Indikace:** v dávce 100 mg účinkuje **urikosuricky** (zvyšují vylučování kyseliny močové) a teprve ve 200 mg **antiagregačně**, je profylaktikem trombóz a reinfarktů.



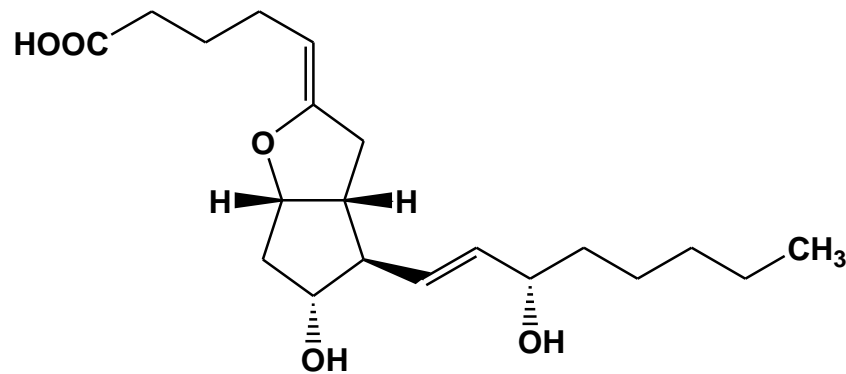
kyselina močová

**Inhibitory tromboxan-syntasy** - blokadou ↓ hladinu tromboxanu  $A_2$

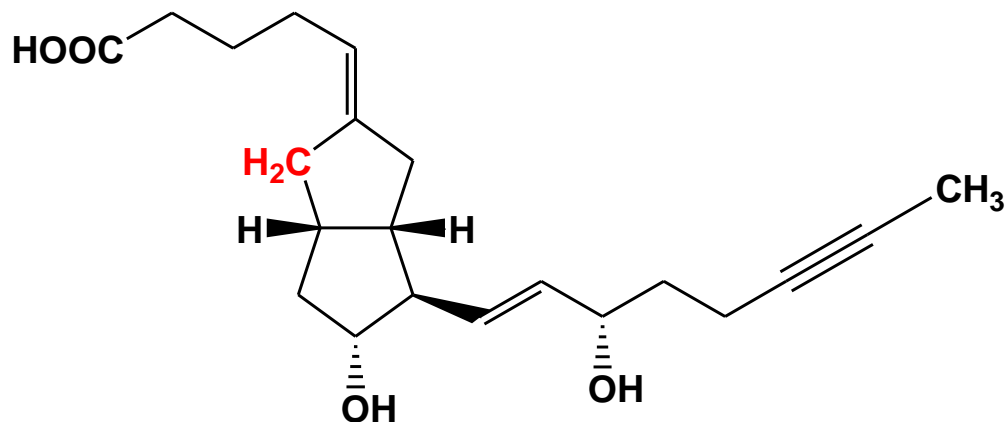
**Prostaglandiny** - účinkují vazodilatačně i **antiagregačně**

**MÚ:** způsobují **inhibici** tromboxan-syntázy a **aktivují** adenylátcyklasu -  
ATP na cAMP - je regulátorem buněčných procesů, mimo jiné  
modulátorem krevních deštiček.

**Epoprostenol (syn. prostacyklin)** – přirozený faktor inhibice agregace trombocytů na bázi aktivace adenylátcyklasy, limitujícím faktorem jeho použití je malá stabilita v roztocích.

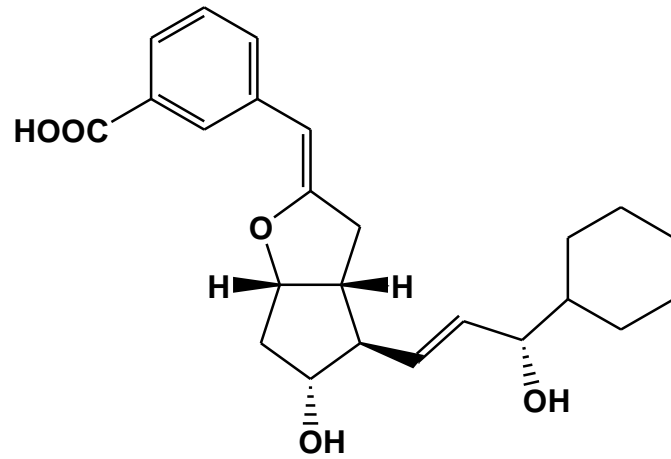


Iloprost – v nižších dávkách účinkuje **antiagregačně** a ve vyšších dávkách periferně vazodilatačně

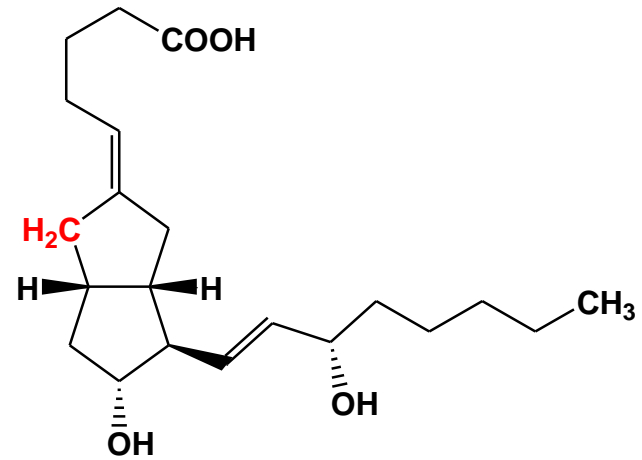


**Indikace:** pro **kombinovaný** antiagregační a periferně vazodilatační účinek je indikován u zánětlivého onemocnění tepen a žil (Buergerová choroba).

## Taprosten



## Ciprosten



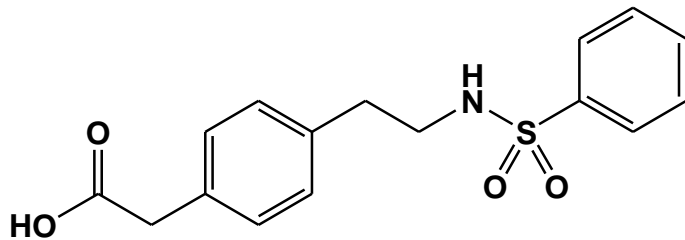
# Antagonisté receptoru tromboxanu $A_2$

**Nevýhodou** inhibitorů tromboxan-syntasy:

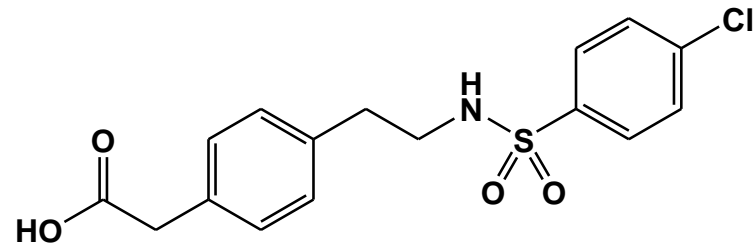
jejich podáním se **zvyšuje**

hladina prekurzoru  $TxA_2$ , kterým je rovněž částečně **agregačně**  
účinkující **endoperoxid**  $PGH_2$

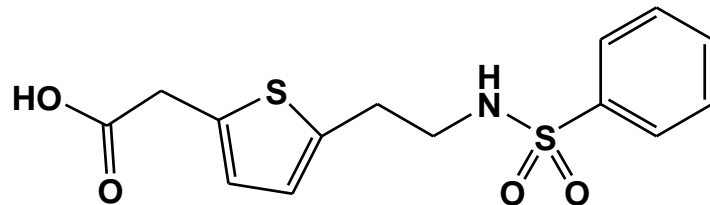
## Sulotroban



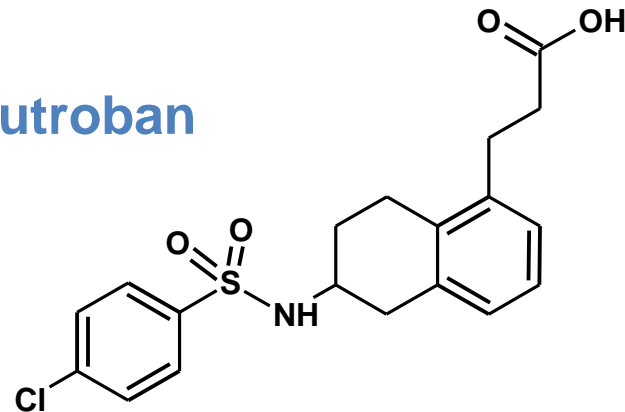
## Daltroban



## Linotroban



## Terutroban



## Antitrombika

Vývojově nejmladší skupina antikoagulancií, zabraňují vzniku krevní sraženiny interakcí s terminální fází koagulační kaskády

Jsou jimi jednak antagonisté fibrinogenu (prekurzor fibrinu), jednak inhibitory trombinu, který katalyzuje přeměnu fibrinogenu na fibrin a přímé inhibitory faktoru Xa (aktivátor protrombinu)

Možnost perorálního podání

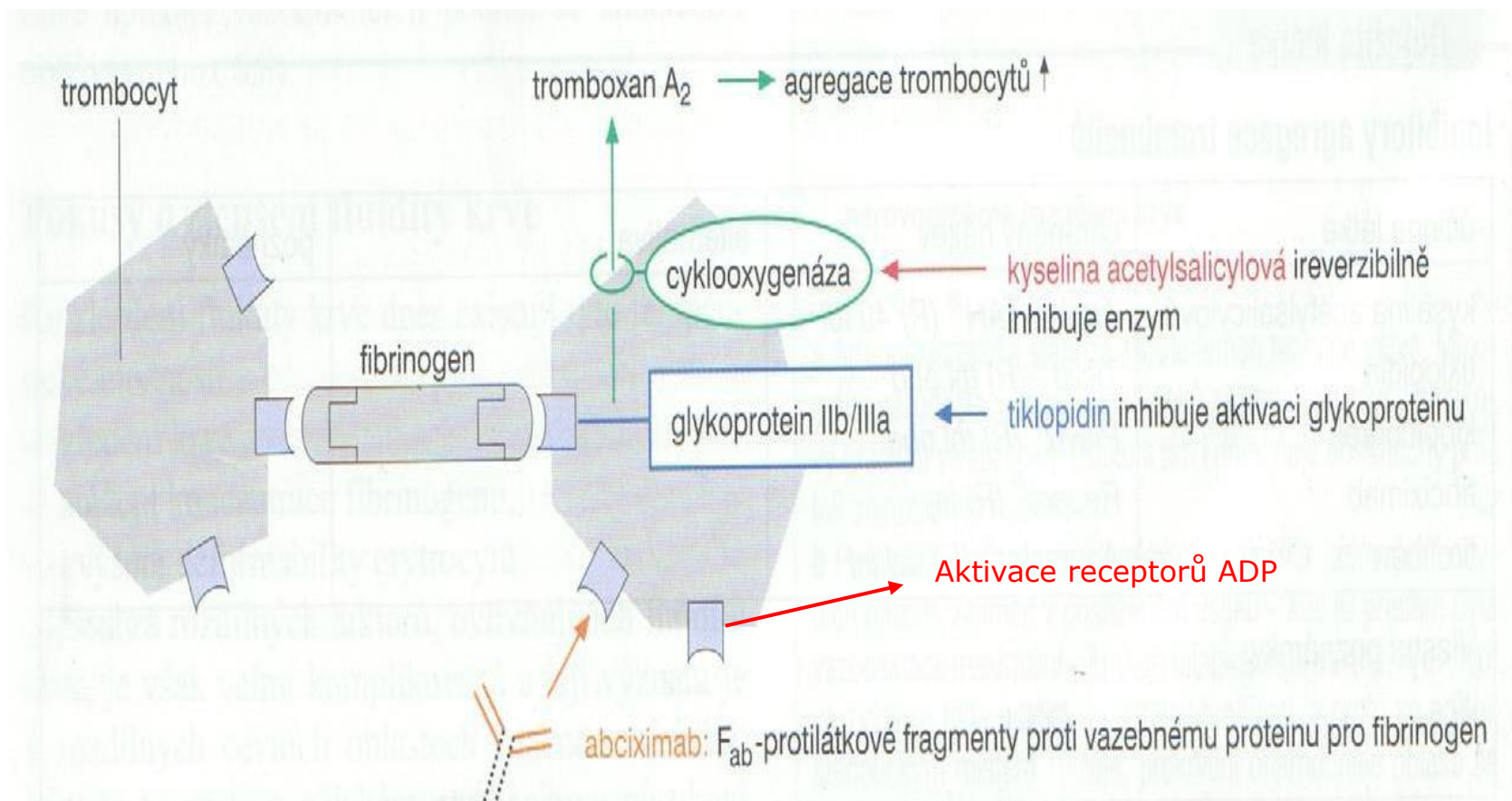
## 1) Antagonisté fibrinogenu (prekurzor fibrinu)

- **Blokují** adhezivní receptor membrány trombocytů, kterým je specifický **glykoprotein IIb/IIIa**.
- Zabrání **aktivaci** krevních deštiček, nedochází k jejich **agregaci** a **vzniku** trombu.
- Agregaci trombocytů **podporuje** mnoho faktorů (**ADP**, **TXA<sub>2</sub>** či **trombin** z koagulační kaskády).
- **Destičky** se vzájemně propojují prostřednictvím molekul **fibrinogenu** a **von Willebrandova faktoru**, jejichž receptory jsou **destičkové GP IIb/IIIa** (jejich exprese se zvyšuje během aktivace trombocytů).



# Základní možnosti inhibice agregace trombocytů

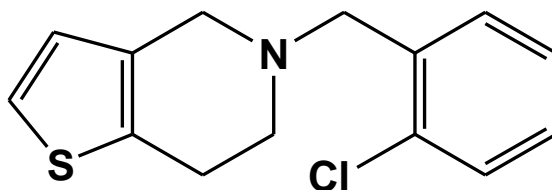
## Inhibitory glykoproteinových receptorů



Lüllmann, H. a kol. Farmakologie a toxikologie, Grada, 1999, překlad, str. 227

## Thienopyridinové blokátory destičkových receptorů pro ADP

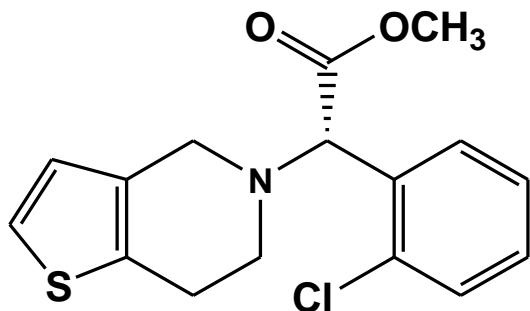
**Tiklopidin** (má vážné vedlejší účinky - neutropenie (pokles granulocytů) a trombotické mikroangiopatie (poškození drobných cév), jeho použití je omezené)



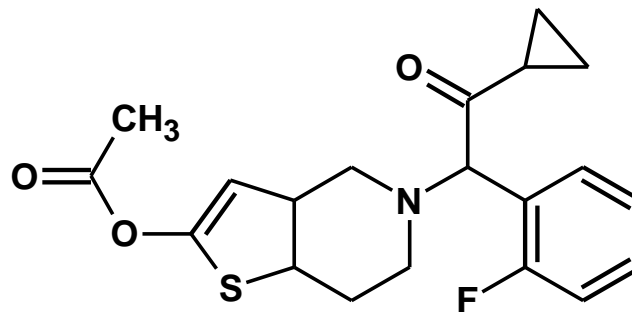
**MU:** metabolit blokuje složku P2Y<sub>12</sub> receptoru ADP na povrchu krevních destiček, bez ADP se fibrinogen neváže na povrch krevních destiček.

**Indikace:** profylaktikum tromboembolických komplikací při operacích a u stavů po infarktu myokardu u pacientů, kteří jsou přecitlivělí na kyselinu acetylsalicylovou.

## Klopitogrel (1998)



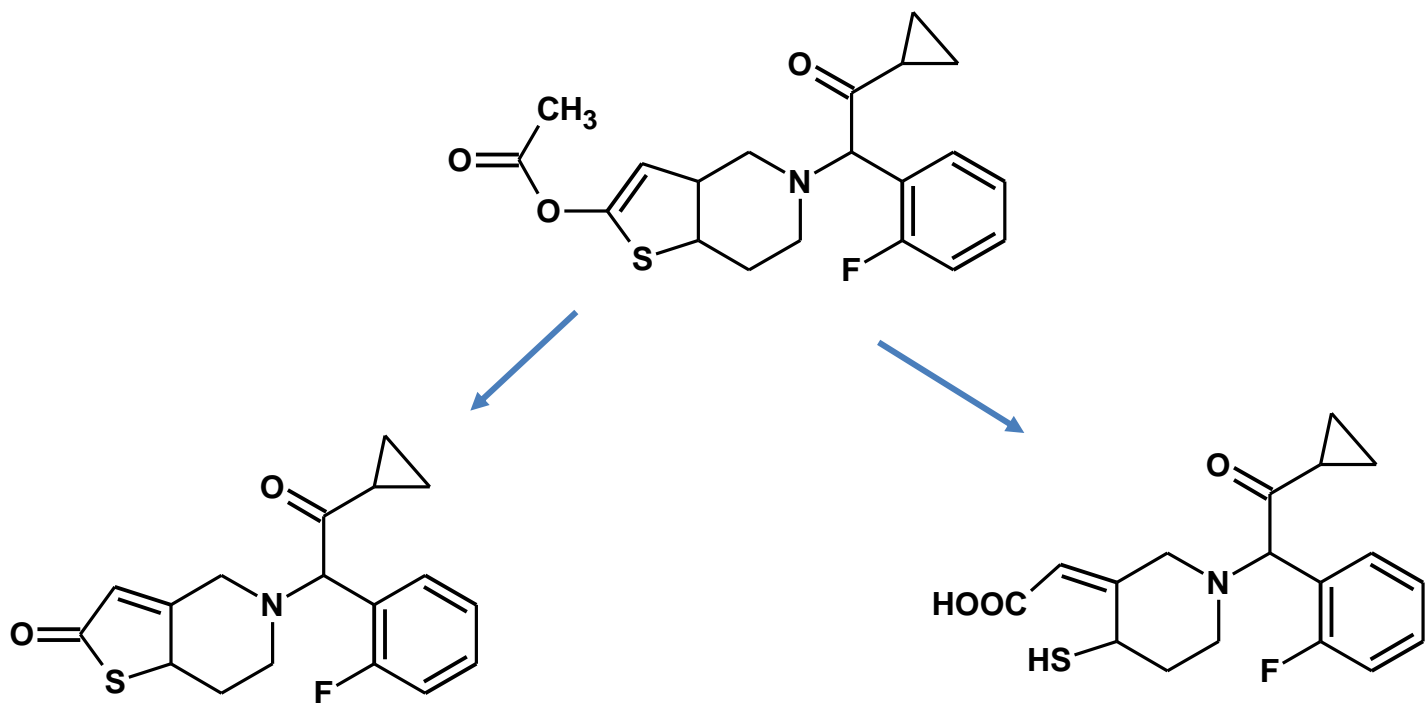
## Prasugrel



**Indikace:** k prevenci srdečního **infarktu** a cévní mozkové **příhody** u lidí s vysokým rizikem těchto příhod, včetně osob s **anamnézou** infarktu myokardu a jiných forem **akutního** koronárního syndromu.

Je na seznamu základních léčivých přípravků WHO (nejbezpečnější a nejúčinnější léky potřebné ve zdravotnickém systému).

## Prasugrel – metabolismus, podobně metabolizuje klopitogrel

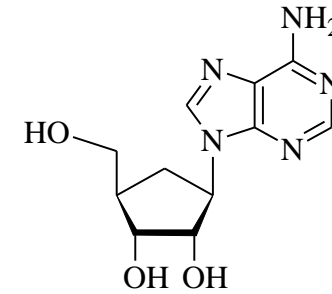
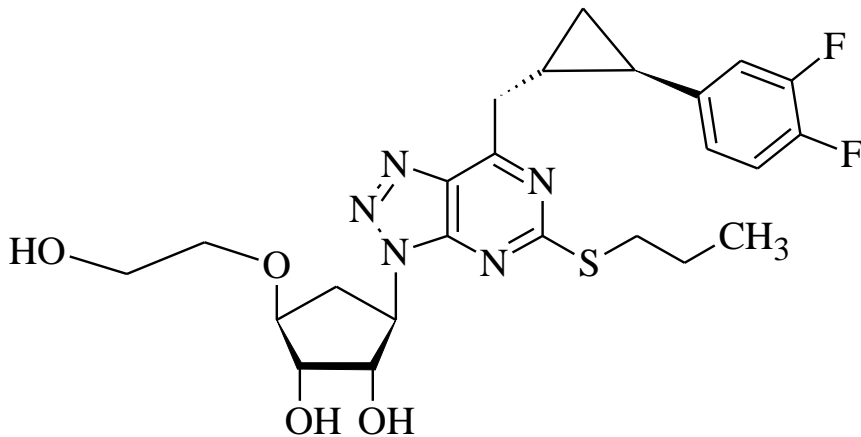


inaktivní thiolaktonový metabolit

aktivní metabolit

Aktivní metabolit působí tvorbou disulfidového můstku s destičkovým ADP receptorem.

## Tikagrelor.



adenosin

UM: blokuje adenosindifosfátové receptory (ADP) podtypu P2Y<sub>12</sub>

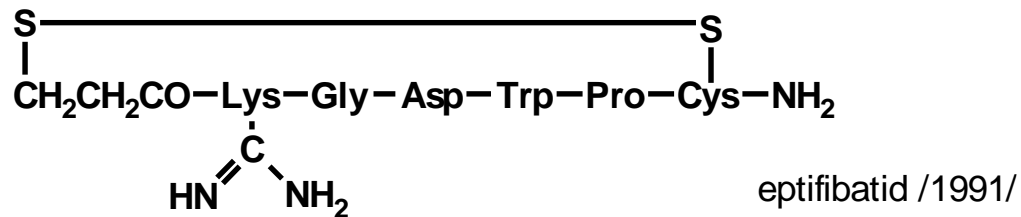
Indikace: k prevenci mrtvice , srdečního infarktu a dalších příhod u lidí s akutním koronárním syndromem , tedy problémy s prokrvením věnčitých tepen

**Abciximab** - biotechnologicky připravovaná monoklonální protilátka.

**Indikace:** s heparinem a kyselinou acetylsalicylovou u **angioplastických** zákroků s možným rizikem akutních kardiálních ischemických komplikací (**parenterální** aplikace).

**Fibany** - blokace glykoproteinového receptoru IIb/IIIa

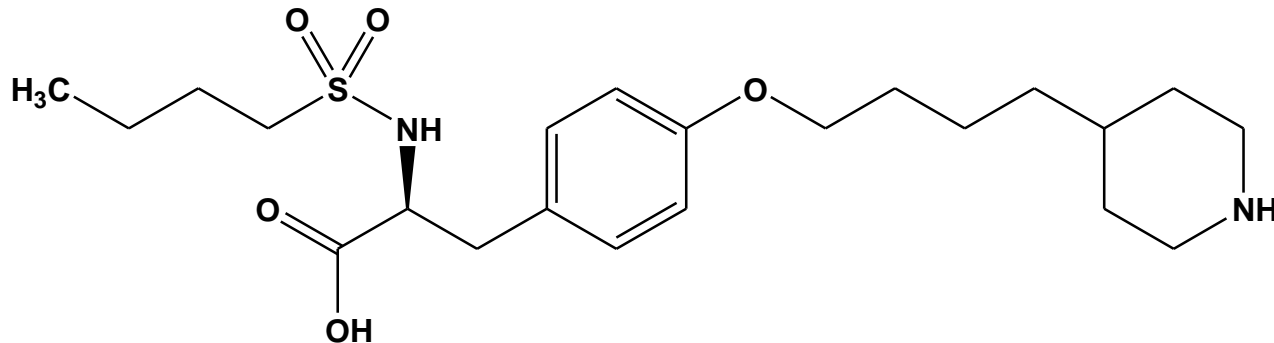
**Eptifibatid** - cyklický **heptapeptid** - odvozený z proteinu dezintegrinu,  
antiagregační složka jedu chřestýše



**Indikace:** prevence časného infarktu myokardu a nestabilní angina pectoris (**parenterální** aplikace)

**Fibany nepeptidové** - blokace glykoproteinového receptoru IIb/IIIa

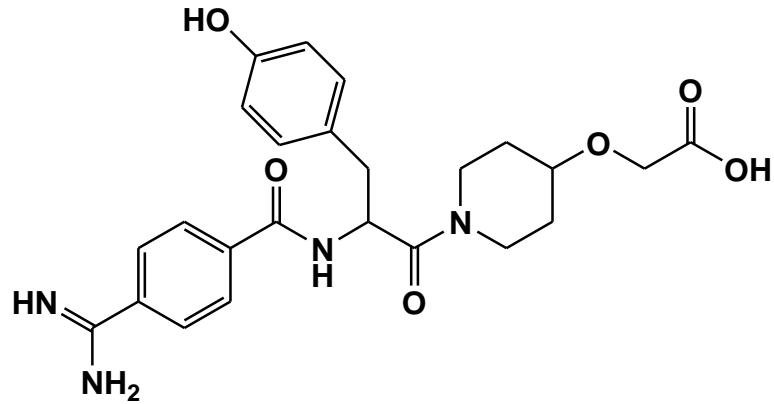
**Tirofiban** - inhibitor, blokuje glykoprotein IIb/IIIa - **parenterální** aplikace



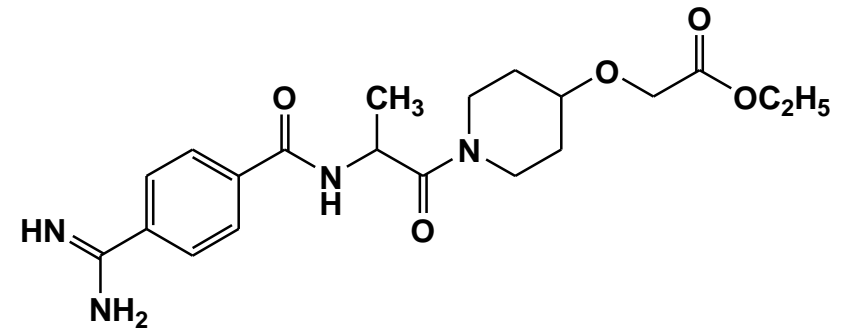
**Indikace:** v kombinace s heparinem u nestabilní anginy pectoris a čerstvého infarktu myokardu.



## Lamifiban



## Sibrafiban



**Indikace:** infarkt myokardu a nestabilní anginy pectoris

## 2) Inhibitory enzymu trombinu

- **Katalyzuje** přeměnu fibrinogenu na fibrin
- **Aktivuje KF XIII** (rozpustný fibrin na nerozpustný), který vzniklou sraženinu stabilizuje

**Antitrombin III** - plazmatický protein, organizmu **vlastní inaktivátor** trombinu

**Indikace:** podává se inj. spolu s **heparinem**, účinek zesiluje, u tromboembolických komplikací pacientům s jeho **dědičným** deficitem.

**Hirudin** (izolace 1884, str. 1957) - pijavice lékařská - obsahuje polypeptid **hirudin** - **inhibuje** trombin přímo bez **účasti** antitrombinu.

## Lepirudin

Je **rekombinantní** hirudin odvozený z buněk kvasinek. **Liší se** substitucí leucinu za izoleucin na N-terminálním konci molekuly a chybějící sulfoskupiny na tyrosinu v poloze 63.

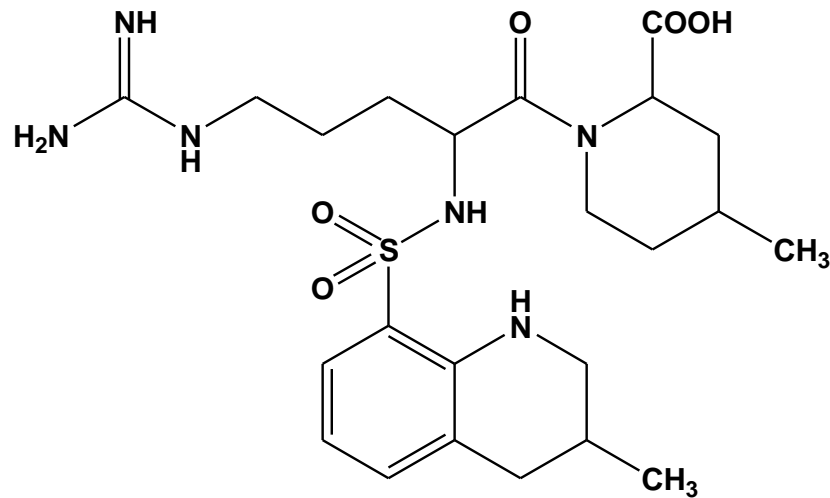
## Desirudin

Jednořetězcový polypeptid obsahující 65 aminokyselin se třemi disulfidickými můstky.

Je **produkován** kvasinkovými buňkami na základě DNA **rekombinantní** technologie.

Syntetické sloučeniny - dipeptidy resp. tripeptidy  
skupiny **gatranů**

Argatroban

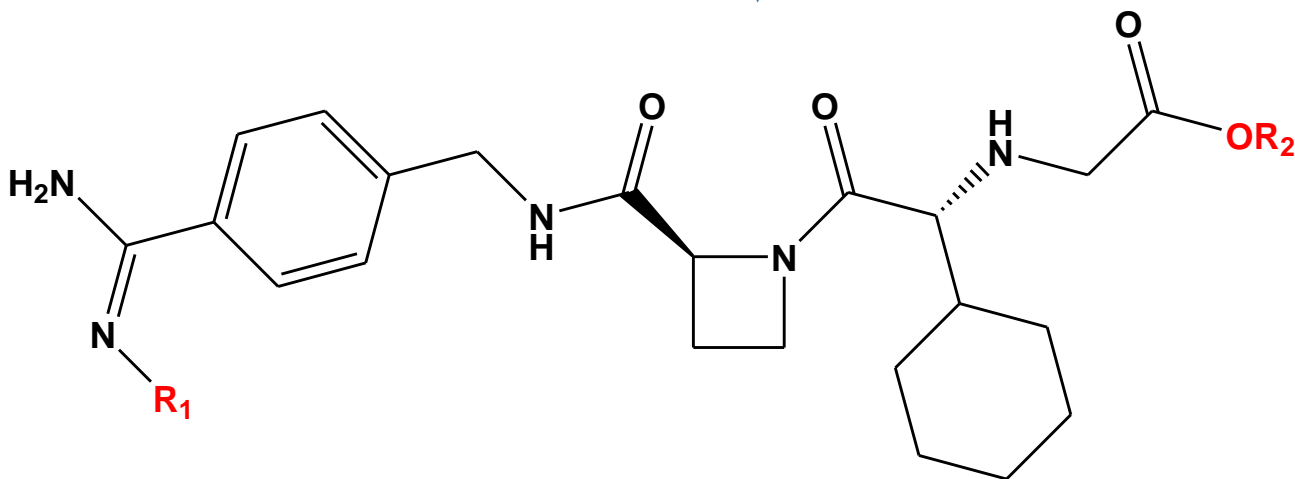


**Indikace:** antikoagulans, působí jako přímý inhibitor trombinu a je užíván pro prevenci či léčbu trombózy především u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií.

Ximelagatran  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$  **proléčivo**

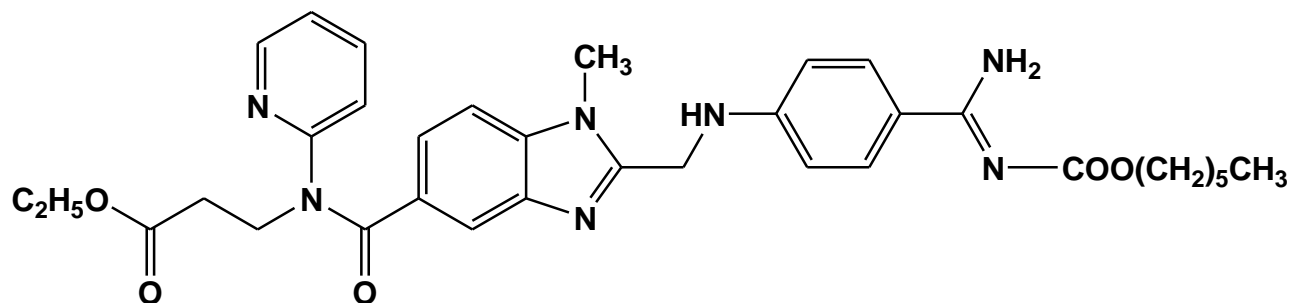
Melagatran  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$

**metabolit**



**Registrace pro hlášení hepatotoxicity (poškození jater) zrušena**

## Dabigatran - proléčivo - kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu

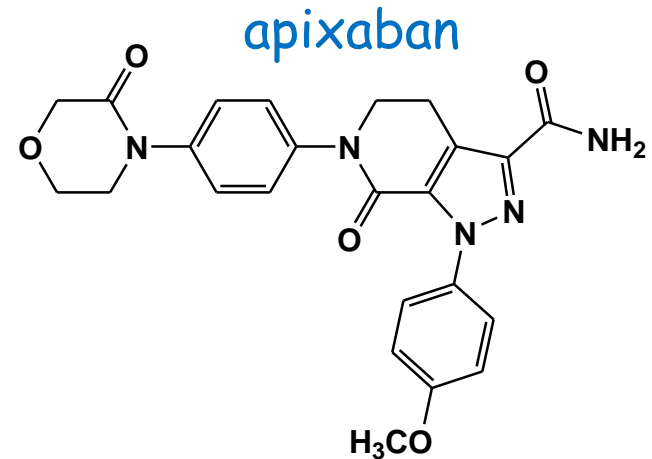
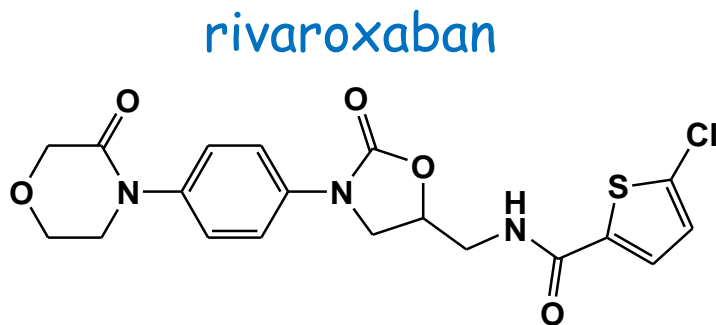


### Indikace:

- **alternativa** heparinů a pentasacharidů v krátkodobé i prodloužené profylaxi **tromboembolické** nemoci po velkých **ortopedických** operacích,
- výhoda možnost **perorální** aplikace, **absence** monitorování antikoagulačního efektu,
- a jeho nevýhodou je zejména **nedostupnost** specifického antidota.

### 3) Inhibitory KF Xa (xabany) – jsou podobné per os inhibitorům enzymu trombinu

- Per os aplikace
- **Rychlý** nástup a odeznění účinku
- Vykazují **méně** farmakokinetických interakcí
- Mají **selektivní** mechnizmus účinku



**Indikace:** profylaxe žilní tromboembolie při elektivní náhradě kyčelního či kolenního kloubu dospělých.

# Trombolytika

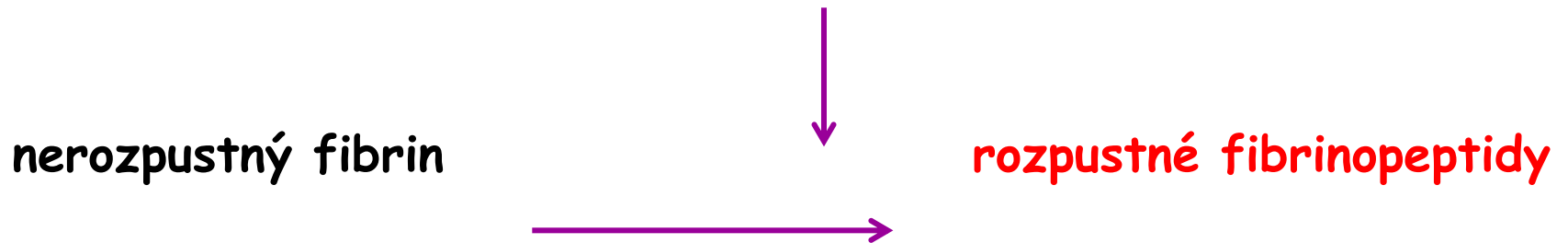
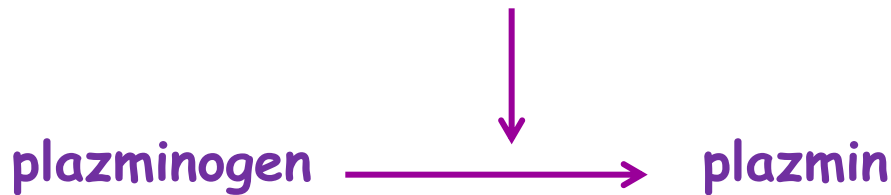
- **Antikoagulancia** brání vzniku krevní sraženiny **zášahem** na různých místech procesu její tvorby
- **Trombolytika** (fibrinolytika) působením na fibrinolytický systém již vytvořený trombus **rozpouštějí**.
- Proces zahajuje inaktivní polypeptid **plazminogen** (profibrinolysin), který krevními a tkáňovými aktivátory se štěpí na **aktivní plazmin** (fibrinolysin).
- **Štěpí** fibrin krevní sraženiny na **rozpuštěné** fibrinopeptidy.
- Za **fyziologických** podmínek **tvorba** fibrinu a jeho **lýza** jsou v rovnováze.
  - **Vychýlí-li** se rovnováha jedním nebo druhým směrem, buď se vytvoří **trombus**, nebo naopak dojde ke zvýšenému **krvácení**.



# Fibrinolýza

## Aktivátory

- vnější (urokináza, tkáňový aktivátor plazminogenu a streptokináza)
- vnitřní (faktor XII, prekalikrein)



Aktivní forma - enzym plazmin - vzniká rozštěpením peptidové vazby mezi Arg-560 a Val-561 působením vnitřních a vnějších aktivátorů

## Urokinasa

- Lidský **polypeptidový** serínový proteasový enzym syntetizovaný v ledvinách
- **Získává** se z buněčných kultur lidských ledvin
- V terapii je k dispozici jako suchý **prášek** v ampulích
- Je **účinnější** než heparin u velkých plicních embolů
- **Podává** se i.v. nebo u **čerstvých** infarktů myokardu i **intrakoronárně**

## Tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA, alteplasa)

- Vyskytuje se v krvi a **produkuje** jej endoteliální buňky.
- Získává se hlavně **genovou** technologií.
- Jeho aktivita je vysoká pouze v **kontaktu** s fibrinem.

**Indikace:** fibrinolytická terapie při **čerstvém** infarktu myokardu - **lepší výsledky** než po podání urokinasy nebo streptokinasy.

## Geneticky připravené varianty humánní t-PA

### Reteplasa

- Obsahuje pouze peptidovou **doménu** nutnou pro **vazbu** k fibrinu a pro proteasovou aktivitu
- Účinkuje **mohutněji** a nástup účinku je rychlejší
- Penetruje **hlouběji** do fibrinové sraženiny

### Tenecteplasa

- Má **delší** poločas než alteplasa, má **silnou** vazbu na fibrin
- Jeho výhoda oproti předcházejícím fibrinolytikům je podání formou **i.v. bolus** (jednorázová dávka podaná během krátké doby do žíly)

## Streptokinasa

- Extracelulární produkt b-hemolytického streptokoku.
  - Je proteinový enzym o hmotnosti circa 47 kDa.
- Získává se různými izolačními postupy z media kultur b-hemolytického streptokoku skupiny A.

**MÚ:** vznik komplexu plazminogen - streptokinasa, který aktivuje plazminogen na plazmin

**Indikace:** parenterálně, u čerstvých venózních trombů, u různých embolií a u čerstvého infarktu myokardu, nežádoucí vedlejší projevy (toxicita, pyrogenita)

## Anistreplasa

- Plazminogen - streptokinasový komplex - aktivní centrum je chráněno kyselinou anizovou
- Funguje jako proenzym, deacylací se uvolňuje biologicky aktivní komplex