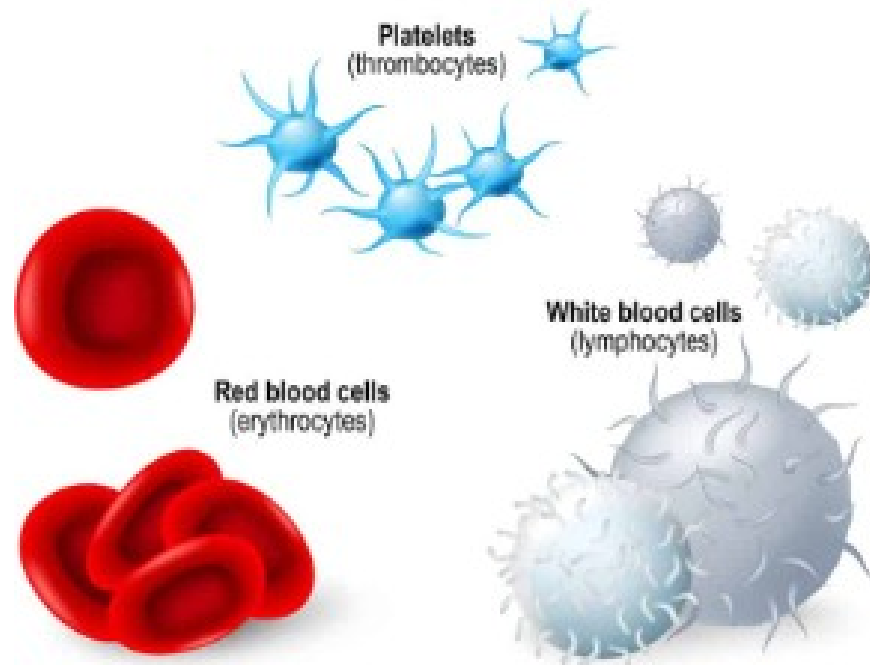


Protidestičková léčba, venofarmaka a léčiva ovlivňující srážlivost krve

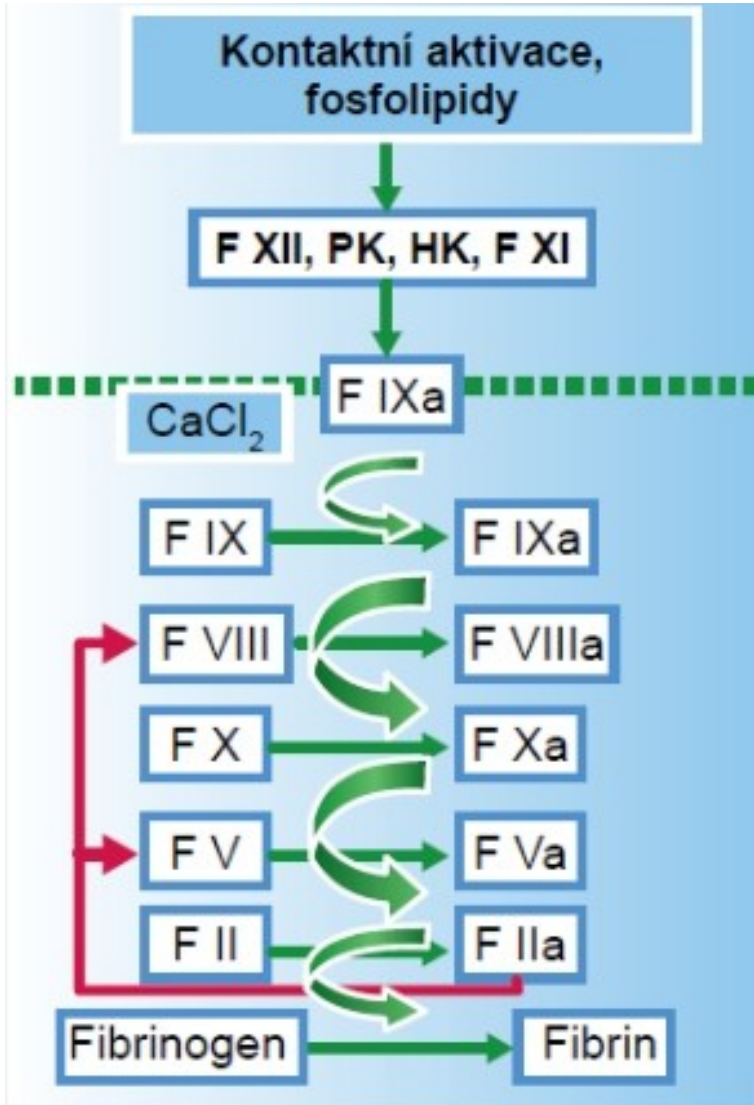
BLOOD CELLS



Protidestičková léčba, venofarmaka a léčiva ovlivňující srážlivost krve

- Lč ovlivňující proces srážení krve na úrovni koagulační kaskády i agregace (**antikoagulancia, antiagregancia**)
- Lč ovlivňující fibrinolýzu – odstranění fibrinové zátky (**fibrinolytika, antifibrinolytika**)
- Léčiva ovlivňující cévní stěnu a reologické vlastnosti krve (**venofarmaka**)

Koagulační kaskáda



- jednotlivé faktory účastnící se kaskády jsou označeny římskými číslicemi, aktivovaná forma je označena navíc malým písmenem „a“
- důležitou roli mají i další činitele nutně přítomní v plazmě pro správný průběh koagulace, jako jsou ionty Ca²⁺ nebo fosfolipidový záporně nabitý povrch
- centrální úlohu v průběhu koagulace hraje **faktor X**, celá kaskáda pak ústí v aktivaci trombinu (**faktor II**), který následně aktivuje fibrinogen na fibrin a způsobí jeho propojení (polymerizaci) do síťové struktury

I. Antikoagulancia

- Látky zabraňující **koagulaci**, případně zabraňují růstu již vzniklého trombu
- Dělení na :
 - 1) **nepřímá** (warfarin)
 - 2) **přímá** - přímo interagují s molekulami účastnícími se koagulační kaskády: trombin f.IIa (*dabigatran*) nebo FXa (*rivaroxaban* , *apixaban* , *edoxaban*) nebo oboje (*heparin*, *nízkomolekulární heparin - LMWH*)
- I: prevence a léčba tromboembolických stavů – HŽT, PE
- NÚ: krvácení

Heparin

- Nefrakcionovaný heparin -UFH – urychluje vazbu antitrombinu III (přirozené antikoagulans tvořící se v játrech) na faktor Xa a trombin
- I: terapie trombóz a tromboembolií; antikoagulační účinnost také in vitro, proto se používá např. pro heparinizaci odebrané krve, promývání katetrů nebo jako prevence trombóz při hemodialýze či umělé cirkulaci
- lokálně podávaný ve formě gelů a krémů má protizánětlivý a antiedematózní účinek a používá se u zánětu povrchových žil nebo drobných poranění.



- Antidotum – protamin sulfát



Heparin

- V ČR pouze **Heparin Léčiva** – 5 tis IU v 1 mL
- Standardní dávka: 5-10 tis IU bolusem iv + kontinuální infuze 1 tis IU/hod
- Další dávka dle aPTT* – stanovuje se po 6 hodinách
- NU: krvácení..., heparinem indukovaná trombocytopenie (HITT ** – viz dále)

Heparin

- aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
 - Test k vyšetření hemokoagulace
 - Výsledkem je **čas** za který dojde k sražení plazmy
 - Zdravý jedince 25-40 sec; prodloužení o 10 sec je považováno za patologické (hemofilici 150-200 sec)

LMWH

- Nízkomolekulární hepariny – vznik depolymerací standardního heparinu
 - lepší vlastnosti a méně NÚ než UFH
 - Velikost: 4300 daltonu (UFH 12-14 000 daltonu)
 - Z: *enoxaparin* (Clexane[®]) *nadroparin* (Fraxiparine[®]) *bemiparin* (Zibor[®])
-
- Dávkování : profylaxe/léčba – co 12 nebo 24 hodin
 - Podání parenterální (s.c.)

LMWH

- Dávka uváděná v IU anti-Xa

Fraxiparine 0,4mL = 3800 IU anti Xa

Fraxiparine 0,6mL = 5700 IU anti Xa

Fraxiparine 1,0mL = 9500 IU anti Xa

Monitorace efektu:

- Terap. hodnoty **0.4 – 1.2** IU anti Xa/mL

- Profy. hodnoty **0.2 - 0.4** IU anti Xa/mL

RI (ClCr < 30ml/min), obezní (BMI > 40), těhotné

HIT Heparinem indukovaná trombocytopenie

Definice:

•Závažná imunologická reakce na léčbu heparinem, vedoucí k trombocytopenii (pokles počtu trombocytů) a paradoxně ke zvýšenému riziku trombózy.

Mechanismus vzniku:

- Tvorba protilátek proti komplexu heparinu a destičkového faktoru 4 (PF4).
- Aktivace destiček → zvýšená srážlivost krve → tvorba trombů.

Typy HIT:

1.HIT typu I:

Mírná, přechodná trombocytopenie, neimunologická
Obvykle se objeví během 1–4 dní po zahájení léčby heparinem

2.HIT typu II (klinicky významná):

Imunitně zprostředkovaná, vysoké riziko tromboembolických komplikací
Objevuje se 5.–10. den léčby.

Klinické projevy:

- Trombocytopenie (pokles trombocytů o >50 % oproti výchozí hodnotě).
- Arteriální nebo žilní trombózy (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie).
- Možné komplikace: kožní léze v místě vpichu, systémová embolizace.

Léčba:

1.Okamžité vysazení heparinu včetně nízkomolekulárních heparinů

2.Náhrada jiným antikoagulanciem - přímé inhibitory trombinu (např. argatroban, bivalirudin), fondaparinux

3.Zákaz opětovného použití heparinu trvalá kontraindikace.

4.Monitorování trombocytů a sledování klinických příznaků trombózy.

Další, méně používané antikoagulantia

Pentasacharidy

- obsahují pentasacharidovou strukturu podobnou aktivnímu místu heparinu
- aktivita je namířena proti faktoru Xa
- drahé, málo používané (po HIT), parenterální podání
- **Fondaparinux**

Přímé inhibitory trombinu odvozené od hirudinu

- Hirudin - polypeptidu přítomného ve slinách pijavice lékařské (*Hirudo medicinalis*)
- Drahé, málo používané (po HIT), parenterální podání
- **Iepirudin** či **bivalirudin**

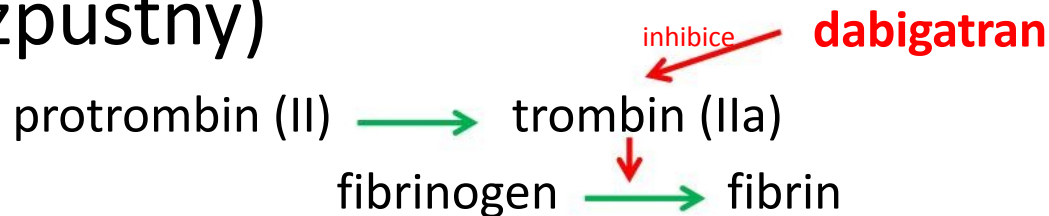
DOAC (dříve NOAC)

- V současnosti nejvíce používaná perorální antikoagulancia
- 1. Přímé inhibitory trombinu – faktoru IIa – dabigatran
- 2. Přímé inhibitory faktoru Xa – xabany
- **INDIKACE:** léčba PE, HŽT, prevence embolizace po TEP, při FiS



Přímé inhibitory trombinu

- Selektivně inhibují trombin v koagulační kaskádě
- Trombin – aktivní forma faktoru II (IIa) → přeměňuje **fibrinogen** (rozpustný) na **fibrin** (nerozpustný)

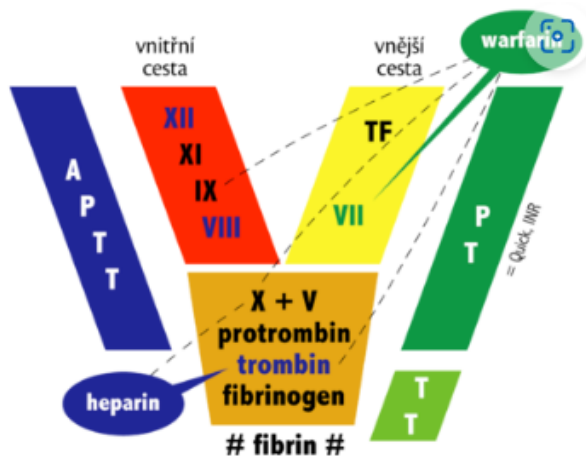


Přímé inhibitory trombinu

- *dabigatran* (Pradaxa[®]) – často používané
 - RI: eGF pod 30mL/min -kontraindikace
-
- antidotum PraxBind 2,5g/50mL –
idaracizumab – váže se na dabigatran a zabraňuje tím jeho vazbě na trombin (afinita asi 300x vyšší)
D: IV infuze 2x za sebou (celkem 5g) 5-10 min, ne bolus

Přímé inhibitory faktoru Xa

- Selektivní inhibitory
- Faktor Xa hraje klíčovou roli v koagulační kaskádě; spojuje vnitřní a vnější cesty koagulace; aktivuje neaktivní protrombin(II) na aktivní trombin (IIa)



Přímé inhibitory faktoru Xa

- *Rivaroxaban* (Xarelto[®]) *apixaban* (Eliquis[®])
edoxaban (Lixiana[®])
- antidotum existuje (ONDEXXYA andexanet alfa), ale velmi drahé
- Při předávkování se doporučuje použít plazma (obsahuje koagulační faktory)
- I: léčba PE, HŽT, prevence embolizace po TEP, při FiS

Porovnání DOAC

LP	Prodrug	ELIM	MÚ	Dosing	interakce
Dabigatran	Y	Renální 80%	Inhibice FIIa	2D	P-gp
Apixaban	N	Renální 25%	inhibice FXa	2D	CYP 3A4, P-gp
Edoxaban	N	Renální 35%	Inhibice FXa	1D	P-gp
Rivaroxaban	N	Renální 33%	Inhibice FXa	1D	CYP 3A4, P-gp

Nepřímá antikoagulancia

- Warfarin – (skupina tzv. kumarinu) kompetitivní antagonista vitamínu K
- Vitamín K („*koagulation*“)
 - Nutný pro tvorbu koagulačních faktorů (II, VII, IX a X)
 - Nedostatek: krvácení sliznic, tvorba modřin
 - Příjem: listová zelenina // tvorba: bakterie tlus. střeva
- Warfarin: podává se p.o., dávka se postupně titruje, trvá cca 3 dny než se účinek projeví, jeho efekt se měří pomocí INR – přepočtený protrombinový čas (PT, Quickův čas)
- **INR 5** – vysoká pravděpodobnost krvácení
- Cílová INR pro pacienty léčené warfarinem **2-3**
- Zdravý neléčený člověk INR **0,8 - 1,2**

Nepřímá antikoagulancia

- Warfarin – pravidelné monitorování 1/měsíc
- Antidotum – vitamin K - Kanavit[®], plazma obsahující koagulační faktory
- Warfarinová dieta: přísun vit K by měl být pravidelný



Warfarin v těhotenství

KONTRAINDIKOVÁN!!

Prochází placentární bariérou

Je teratogen – fetal warfarin syndrom

-sedlovitý nos, zpomalený růst,
defekty vývoje končetin, očí a CNS



II. Protidestičková léčiva (antiagregancia)

- Trombocyty: adherují pomocí vWF na poškozený endotel, agregují pomocí fibrinogenu
- Léčiva zabraňující aktivaci a agregaci trombocytů
- Působí na rozdílných místech agregace
- I: IM, ICHS, ICHDKK, stav po CMP..

Antiagregancia -ASA

- Acetylsalicylová kyselina – zabraňuje syntéze tromboxanu A_2 , který je aktivátor agregace destiček
- **Antiagregační dávka ASA 75-100 mg/den**
Vyšší dávky naopak spíše proagregační



V ČR běžně
100mg/den
(Aspirin[®],
Anopyrin[®])

Acetylsalicylová kyselina historie

- 5. stol př.nl. – Hippokrates – odvary z kůry vrby bílé (*Salix alba*) – analgetický + antipyretický efekt, ale nevěděli proč
- 1838 prvně syntetizována kyselina salicylová – velké množství NÚ – hlavně na GIT
- 1897 firma Bayer – výroba čisté kyseliny acetylsalicylové
- 1899 – patent firmy Bayer - Aspirin®

Antiagregancia - klopidogrel..

- klopidogrel (Trombex) –
váží se irreverzibilně na receptory P2Y₁₂ na destičkách a tím zabraňují jejich agregaci
- I:prevence po IM, iCMP, implantace stentu
 - častá i duální antiagregace (např. klopidogrel + ASA)
- Před plánovanými chir. zákroky nutno vysadit dle doporučení (dle typu zákroku, indikace antiagregace atd.)

Novější antiagregancia



Tikagrelol - perorální

Prasugrel - perorální



Kangrelor - parenterální

III. Fibrinolytika

- Rozpouští již vzniklé tromby
- **Aktivují plazminogen**, který je přítomen v krevní sraženině **na plazmin** a ten začne rozpouštět fibrinová vlákna a sraženinu
- **Selektivní x neselektivní**
- I: IM, plicní embolie, akutní iCMP
- NÚ: krvácení

Fibrinolytika - neselektivní

- Nepůsobí jen v trombu, ale aktivují plazmin i mimo trombus
- Z: streptokinaza, urokinaza
- Mnoho NÚ, proto se již klinicky nepoužívají

Selektivní fibrinolytika

- Aktivují plazmin jen v trombu (méně NÚ)
- **Alteplasa** (Actilyse[®])

Rekombinantně připravený t-PA

Krátká účinnost, podání v infuzi

– Dávkovací režim:

- Do 6 h od IM – 15mg iv + infuze 50 mg 30minut + 35mg za 60 minut

Do 6-12 h od IM – 10mg iv + infuze 50 mg 60 minut + 10mg 30 minut

Antifibrinolytika

- Brání fibrinolytickým procesům (zastavují krvácení)
- I: léčba hemoragických příhod (po extrakci zubu, po chir. výkonech gyn a uro operací)...
- Z: *p-aminomethylbenzoová* - **PAMBA**[®]
- Podání jak i.v., i.m. tak p.o.
- 50-100mg iv nebo inf 100mg/hod
- p.o. 250mg 3x denně
- **kyselina tranexanová**

Hemostatika

- látky používané k podpoře zástavy krvácení
- působí různým mechanismem účinku (vasokonstrikce, produkce autakoidů)
- k lokálnímu účinku je možno využít **želatinovou nebo kolagenovou houbu a fibrinové lepidlo**
- systémový efekt má **etamsylát**
 - parenterální, orální podání pro prevenci i léčbu krvácení v chirurgii, gynekologii nebo stomatologii
 - je možno ho aplikovat i lokálně přiložením tamponu nasáklého roztokem na místo krvácení
- **terlipressin**
- silný vazokonstrikční efekt
- podáván parenterálně u krvácení po chirurgických výkonech v oblasti břicha a při krvácení do gastrointestinálního nebo urogenitálního ústrojí s využitím endoskopického přístupu k ložisku krvácení

IV. Venofarmaka

- Ovlivňují vlastnosti cévní stěny (snižují fragilitu a permeabilitu cév) a reologické vlastnosti krve
- Heterogenní skupina léčiv
- I: CHŽI, otoky DKK, varixy
- Z: *escin* (Aescin[®]); *rutosid* (Ascorutin[®])
- Rutosid – bioflavonoid (rostlinný metabolit)
- Escin – získaný ze semen kaštanu (*Aesculus Hippocastanum*)

zapamatovat

- Warfarin (nepřímé antikoagulans, mechanismus účinku, proč dieta při podávání warfarinu, jaká? , pravidelná monitorace, cílové INR, antidotum)
- LMWH, heparin (zástupci, dávkování profylaktické a terapeutické – není nutné přesné dávky, jen, že existují dva režimy a u jakých indikací, jednotky IU, antidotum)
- DOAC (mechanismus účinku, zástupci – xabany, dabigatran, základní indikace, dabigatran pozor u renální insuficienci)
- Antiagregancia – kys. acetylsalicylová – dávkování, základní indikace
- Fibrinolytika – alteplaza indikace