

LÁTKY OVPLYVŇUJÚCE HEMOSTÁZU

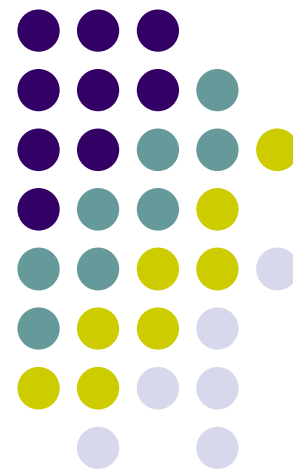
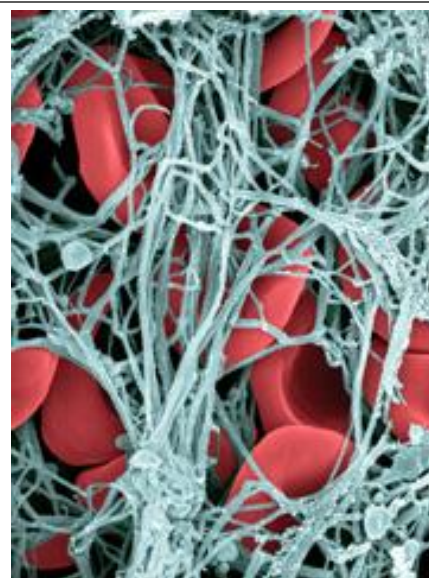
Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika

Lekárska fakulta

Ústav farmakológie

Košice



Hemostáza a trombóza



Hemostáza

- zastavenie straty krvi – nevyhnutné pre prežitie

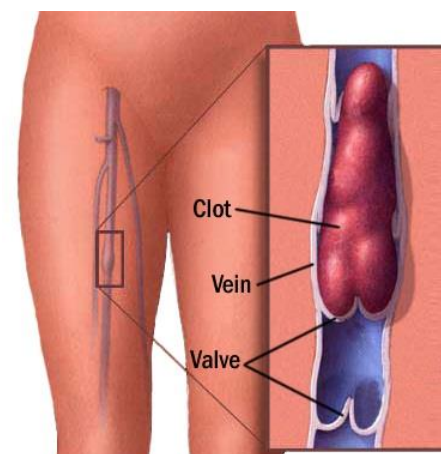
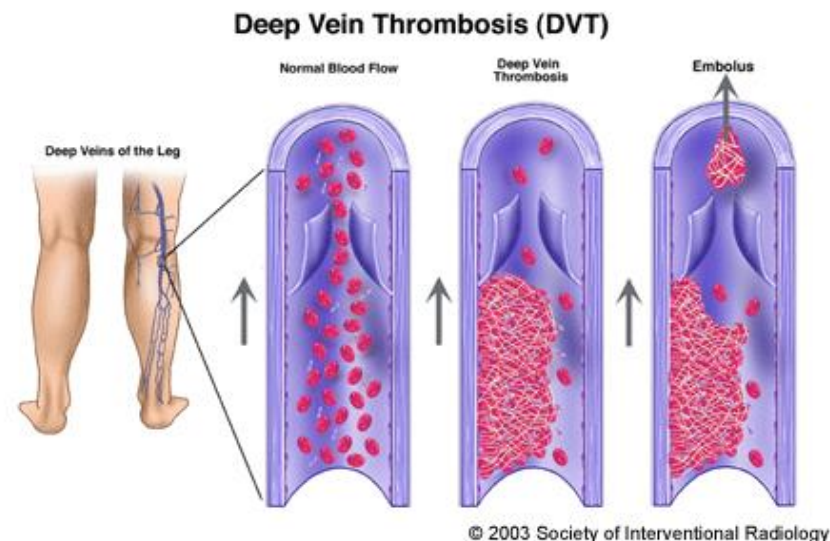
Trombóza

- patologická tvorba hemostatickej zátky – vo vnútri ciev, bez prítomnosti krvácania

Virchowova triáda



1. poranenie cievnej steny
2. porušenie krvného prietoku
3. abnormálna koagulácia krvi



Patológia trombózy



- **arteriálny trombus** (biely) - ateroskleróza
doštičky + leukocyty
- **venózný trombus** (červený) - stáza
„biela hlava“ + „červený chvost“
- **trombofília**
hereditárne zvýšená koagulácia

Koagulácia



Intrinsic System

XII → XIIIa

XI → XIa

IX → IXa + VIII

X → Xa + V

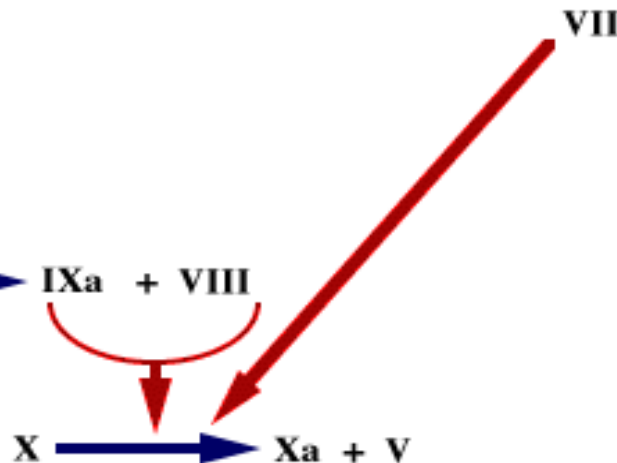
Prothrombin → Thrombin

Fibrinogen → Fibrin

XIII → XIIIa → Stable fibrin clot

Extrinsic System

VII

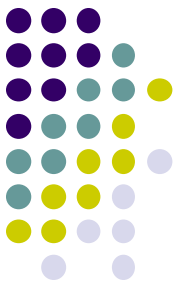


Prothrombin → Thrombin

Fibrinogen → Fibrin

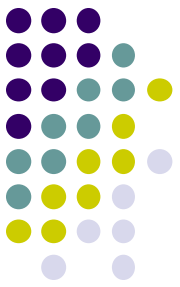
XIII → XIIIa → Stable fibrin clot

ANTIKOAGULANCIÁ



- **p.o. antikoagulanciá:**
 - ❖ antagonisty vitamínu K (VKA):
warfarín, pelentan
 - ❖ látky neantagonizujúce vitamín K (non-VKA):
apixaban, rivaroxaban, dabigatran
- **inj. antikoagulanciá:**
 - nefrakcionovaný heparín*
 - nízkomolekulárny heparín*

VKA p.o. antikoagulanciá

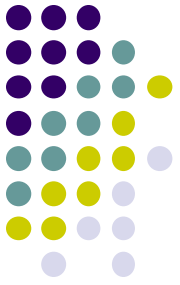


- ***Komanica lekárska***
- *bis-hydroxykumarín*
- *etyl biskumacetát*
(*pelentan*)
- ***warfarin***

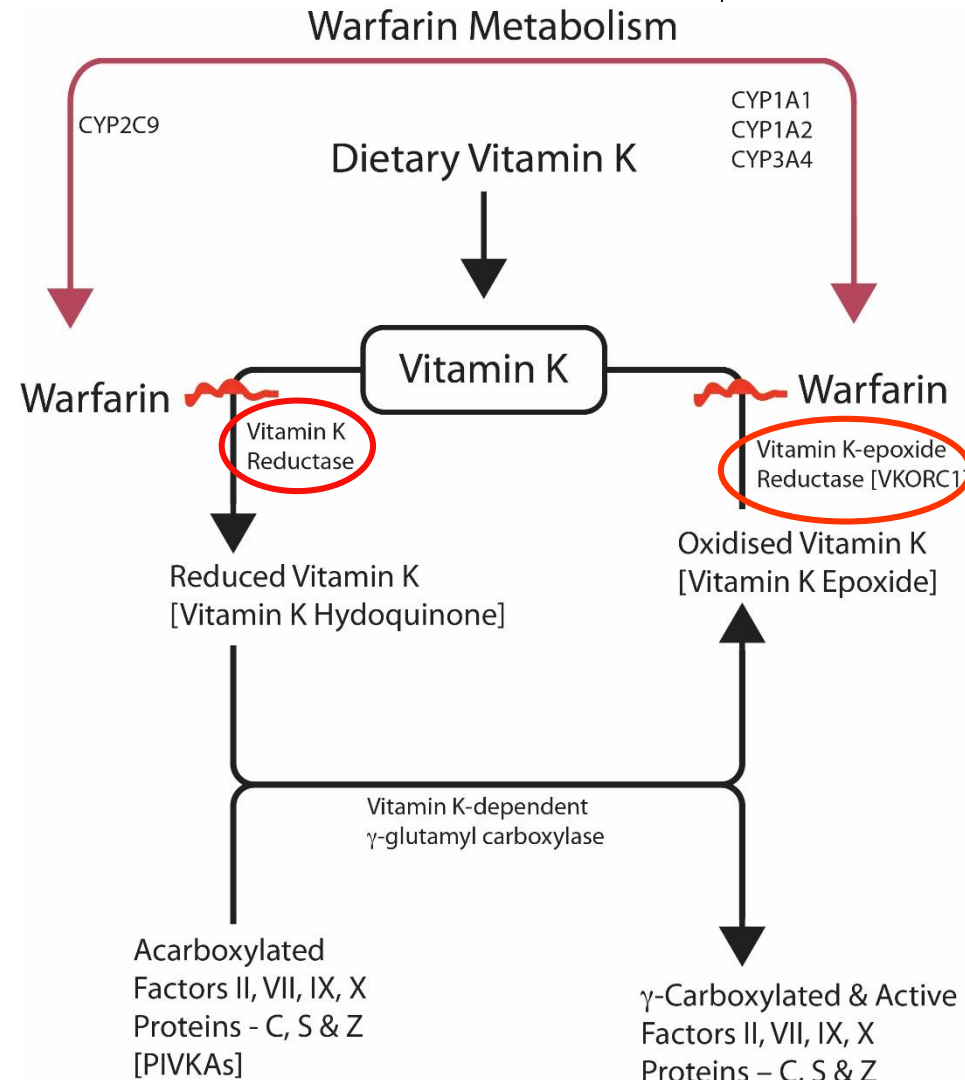


Warfarin

Mechanizmus účinku



- ↓↓ **recyklácie** *vitamínu K*
- ↓↓ **γ-karboxylácie** reziduí kyseliny **glutámovej** vo faktoroch II, VII, IX, X
- karboxylácia → väzba na fosfolipidové povrchy → aktivácia
- účinok **len *in vivo***



Warfarin

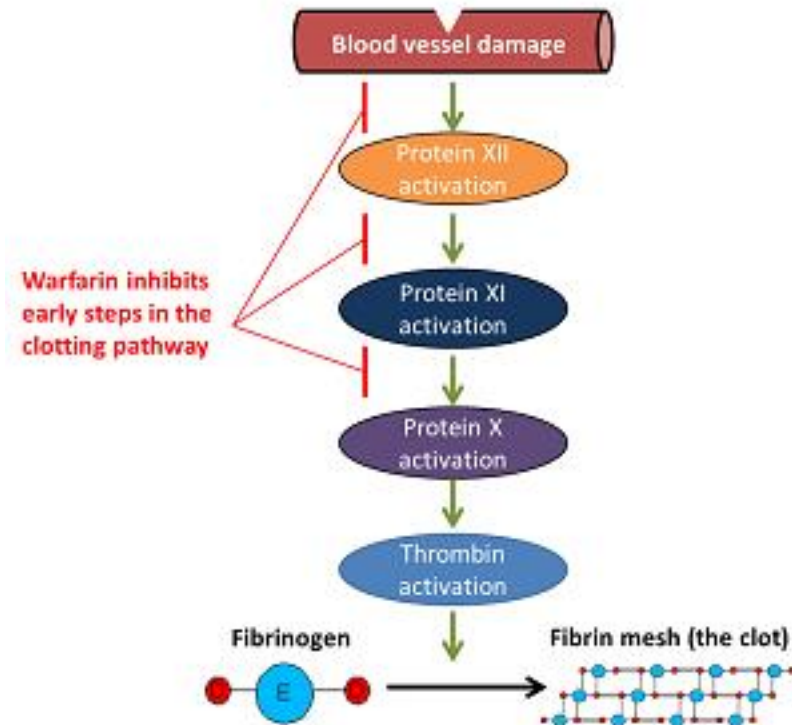
(farmakokinetika)



- rýchla a úplná GI resorpcia
- silná väzba na albumíny → malý V_d
- C_{max} - do 1 h
- efekt - po 48 h
- nástup účinku závisí od $t_{1/2}$ faktorov

VII=6 h, IX=24 h, X=40 h, II=60 h

- pretrvávanie efektu 4 - 5 dní
- metabolismus P450 → variabilita
- monitoring – **protrombínový čas**



Warfarin

Faktory modifikujúce účinok Potenciácia



- **Lieky**

- ✚ **inhibítory hepatálneho metabolizmu**

(cimetidín, imipramín, kotrimoxazol, ciprofloxacín, amiodaron, metronidazol, antifungálne azoly)

- ✚ **inhibítory trombocytov**

(NSAID, moxalaktám, karbenicilín, ASA)

- ✚ **inhibícia redukcie vitamínu K**

(cefalosporíny)

- ✚ **↓ ponuky vitamínu K**

(širokospektrálne ATB, sulfonamidy)

- **Hepatopátie**

Warfarin

Faktory modifikujúce účinok Inhibícia



- **lieky**
- ✚ **induktory hepatálneho metabolizmu**
(*rifampicín, karbamazepín, barbituráty, grizeofulvín*)
- ✚ **látky redukujúce absorpciu**
(*cholestyramín*)
- **↑ syntézy, ↓ degradácie**
koagulačných faktorov
(*tehotenstvo, hypotyreoidizmus*)

Warfarin

Nežiaduce účinky



- **krvácanie**

(vitamín K, čerstvá plazma, koagulačné faktory)

- **teratogenita** (6 - 14 týždeň)

- **↓↓ syntézy proteínu C →**

prokoagulačný stav → trombóza venúl →
nekróza mäkkých tkanív (*heparín pred warfarínom*)

Warfarin

Kontraindikácie



- krvácanie, intrakraniálna hemoragia
- koagulopátia
- GI krvácanie
- anémia neznámeho pôvodu
- chirurgia alebo trauma CNS
- malígna hypertenzia
- tehotenstvo



Warfarin

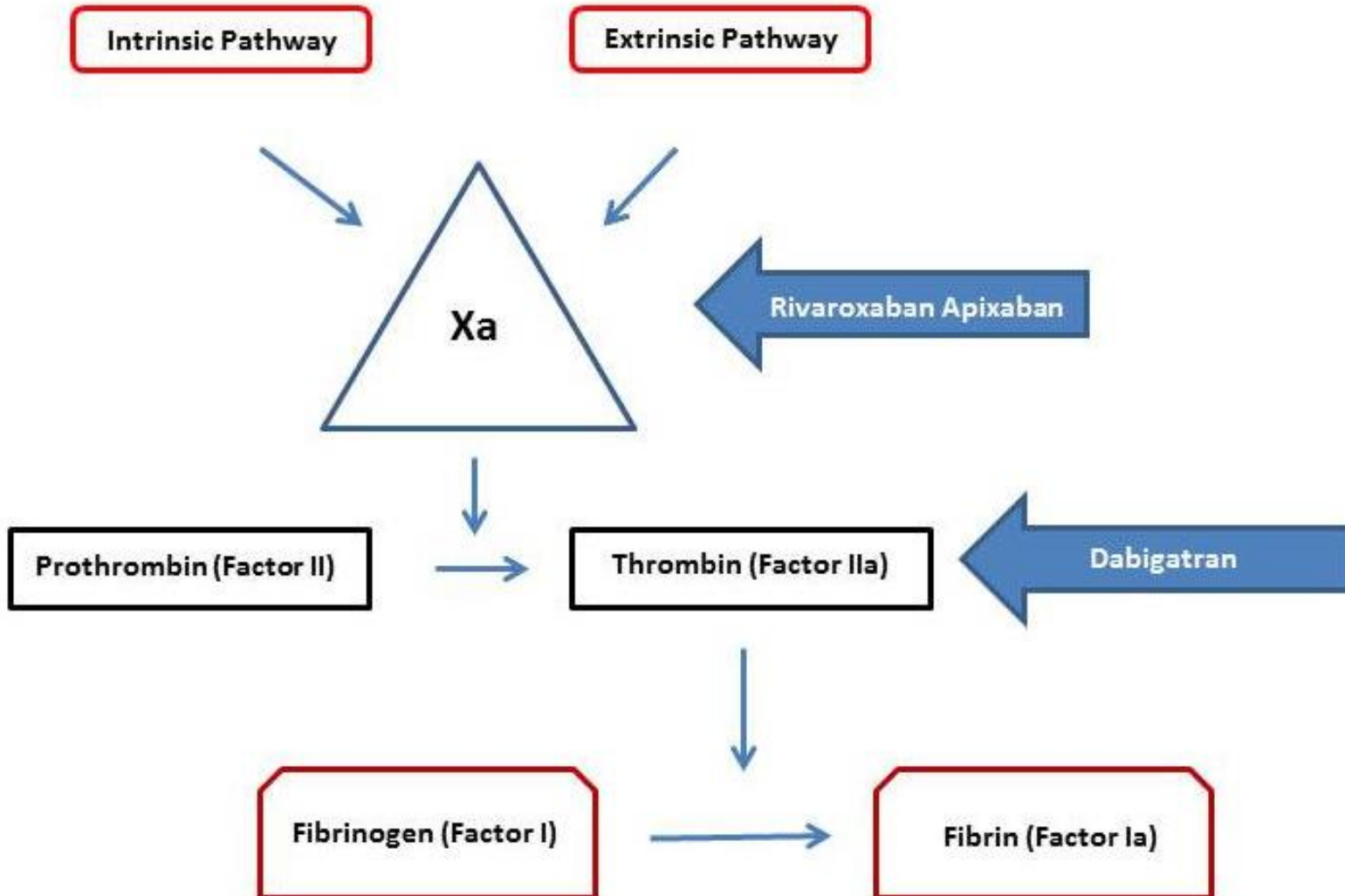
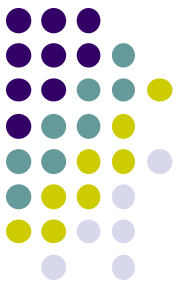
Klinické použitie



Non-VKA

Mechanismus účinku

apixaban, rivaroxaban, dabigatran



Non-VKA

Apixaban – mechanizmus účinku



- **selektívny inhibítor faktora Xa**
- nepotrebuje ATIII pre antitrombotickú aktivitu
- **inhibuje voľný aj v koagule viazaný FXa & protrombinázovú aktivitu**
- inhíciou FXa ↓ tvorbu trombínu & vývoj trombu
- nepriamo inhibuje agregáciu doštičiek indukovanú trombínom

Non-VKA

Apixaban – farmakokinetika



- absolútna biologická dostupnosť je asi 50% (pre dávky do 10 mg; **potrava ju neovplyvňuje**)
- nezmenený liek je prevažujúcim komponentom v plazme (neexistujú aktívne cirkulujúce metabolity)
- asi 25% dávky je metabolizovaných (najmä cez CYP3A4)
- je eliminovaný močom (asi 27%) & stolicou
- biliárna & priama črevná exkrécia sa podieľajú na fekálnej eliminácii

Non-VKA

Klinické použitie



- **prevencia & terapia trombembolizmu**
- **prevencia mozgovej príhody pri pacientoch s nevalvulárnou atriálnou fibriláciou**
- klinické porovnanie s *rivaroxabanom* & *dabigatranom* dokázali ↓ riziko klinicky významného aj závažného krvácania u *apixabanu*

Liečivá prevencie a terapie arteriálnej trombózy



- **antiagregancia**

ASA

tiklopidín

dipyridamol



- **fibrinolytiká**

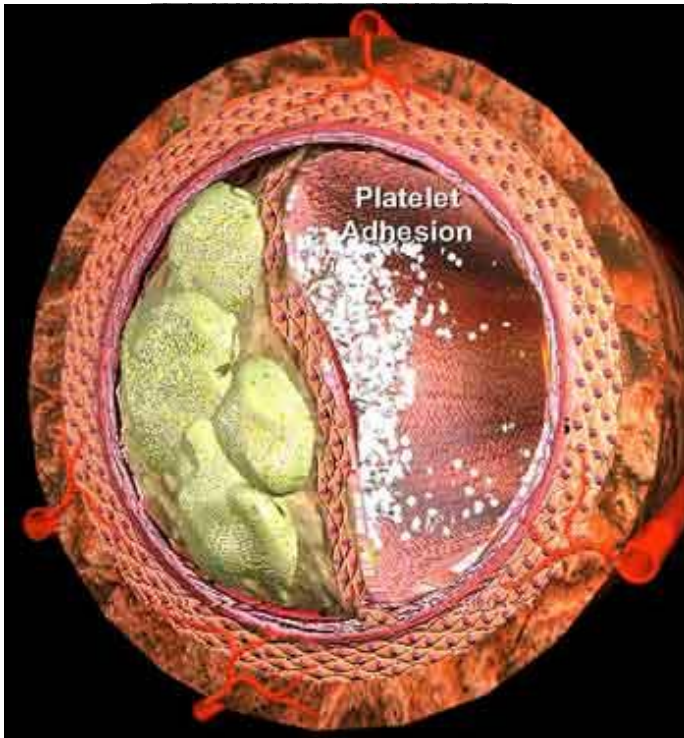
streptokináza

urokináza

tPA



ANTIAGREGANCIÁ

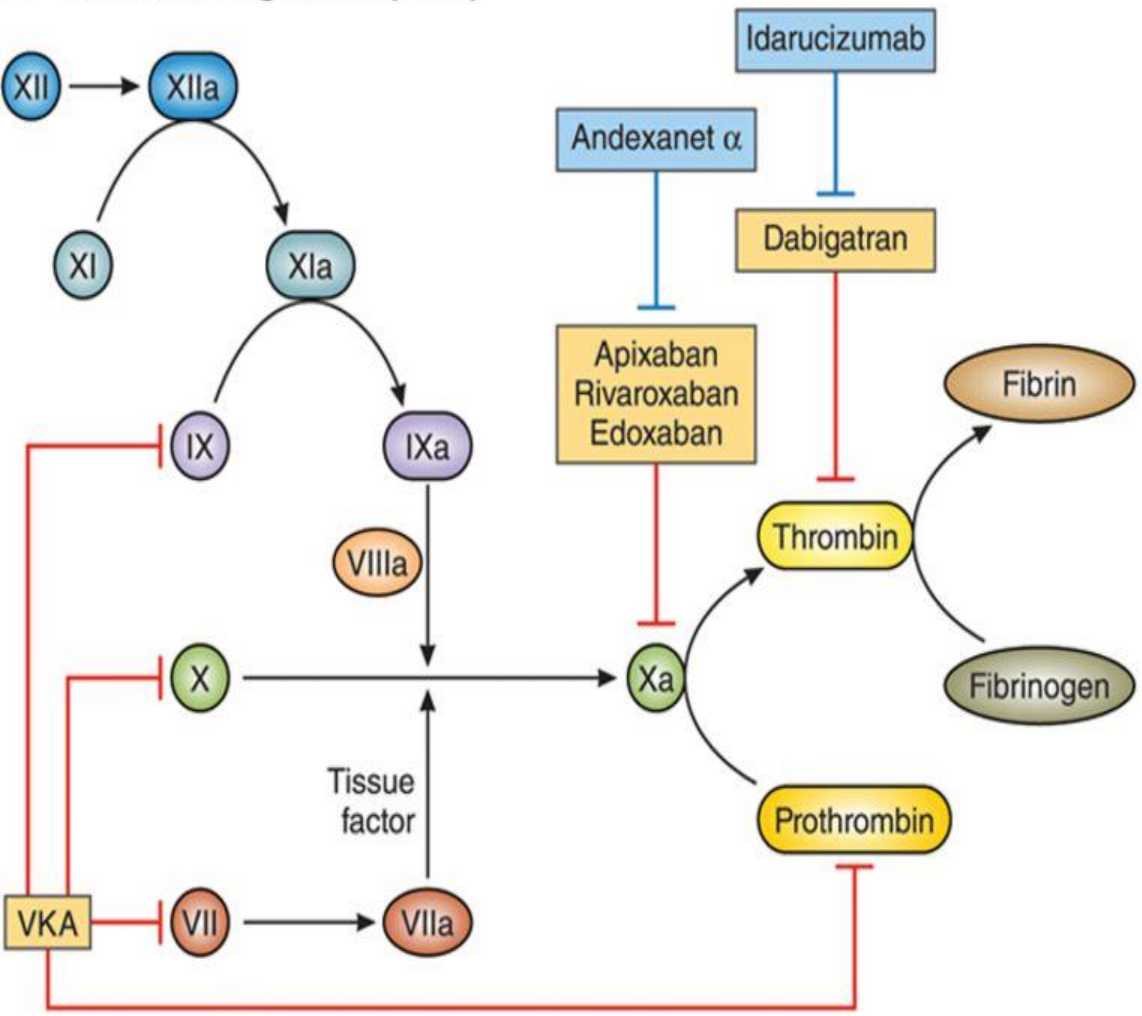


- *kyselina acetylosalicylová (ASA)*
- *tiklopidín*
- *klopidogrel*
- *dipyridamol*

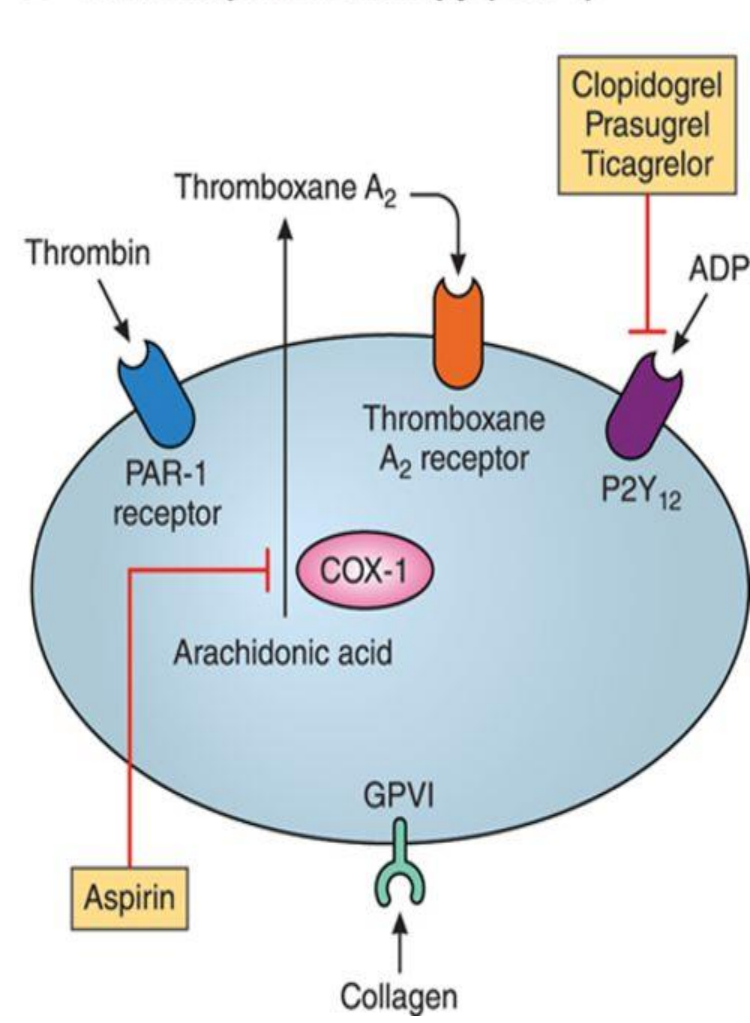


Miesta zásahu p.o. antikoagulancií a antiagregancií

A Oral anticoagulants (OAC)



B Dual antiplatelet therapy (DAPT)



Antiagregancia

Mechanizmus účinku



● **ASA**

- ✚ inhibícia COX (ireverzibilná)
- ✚ inhibícia syntézy tromboxánu (TXA₂)
- ✚ inhibícia aktivácie **trombocytov**

● ***tiklopidín, klopidogrel***

- ✚ inhibícia ADP-dependentnej aktivácie GPIIb/IIIa receptora („platelet glycoprotein“ - účasť na agregácii doštičiek)
- ✚ inhibujú všetky cesty aktivácie trombocytov

● ***dipyridamol***

- ✚ inhibícia PDE

Farmakokinetika



- **ASA**

- ✚ intermitentná aplikácia znižuje syntézu TXA₂ (trombocyty) bez drastickej redukcie prostacyklínu (endotel)

- ***tiklopidín***

- ✚ pomalý nástup účinku (3-7 dní)

- ***klopidogrel***

- ✚ podobný *tiklopidínu* s vyšším účinkom
- ✚ aktivovaný v pečeni

- ***dipyridamol***

- ✚ redukcia rizika cerebrálnej ischémie pri 25 mg 2x denne podobná ASA

Nežiaduce účinky



- **ASA**

- + zvýšené riziko krvácania
- + ostatné, typické pre ASA

- **tiklopidín**

- + neutropénia (limituje dlhodobé podávanie)
- + rash, hnačka

- **klopidogrel**

- + nausea, vracanie

- **dipyridamol**

- + bolesti hlavy
- + nevyvoláva zvýšené riziko krvácania

Klinické použitie



- **prevencia IM** (sekundárna)
- **prevencia cerebrálnej ischémie** (detto)
- **terapia nestabilnej „angina pectoris“**
- **udržanie priechodnosti koronárnej artérie po angioplastike** (*tiklopidín*)
- **kombinácia** (*tiklopidín+ASA, dipyridamol+ASA*)
→ **aditívny efekt**

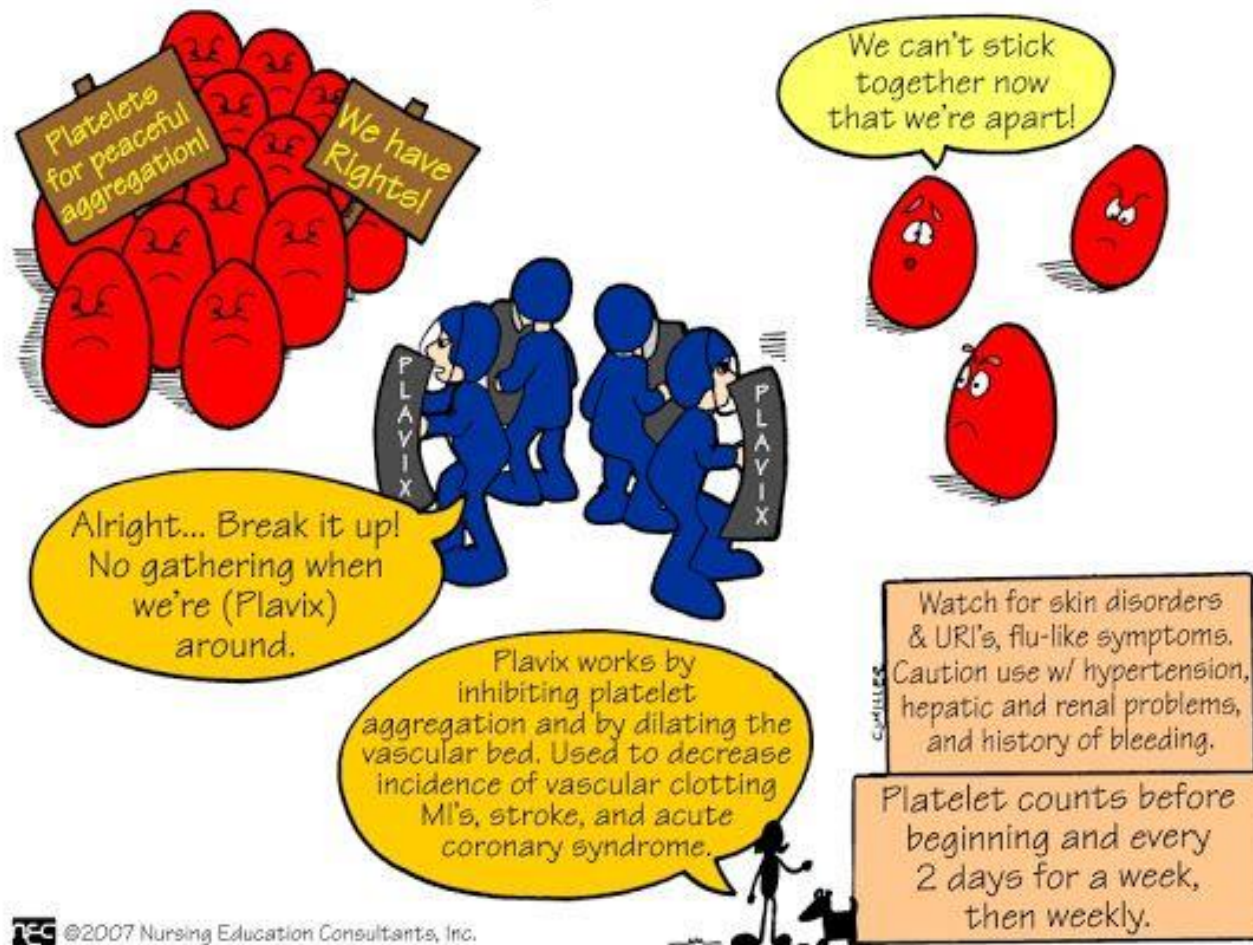


Klopidogrel

Sumarizácia

Clopidogrel (Plavix)

“When Platelets Gather Together, Use Plavix for Crowd Control”



Inj. antikoagulanciá



- ***nefrakcionovaný heparín (H)***

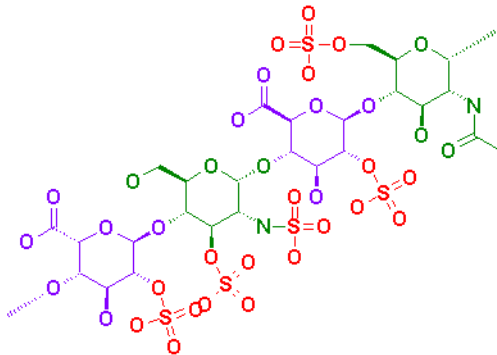
- ✚ extrahovaný z pečene

- ✚ M.h. do 40.000



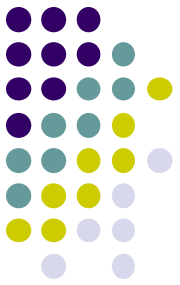
- ***nízkomolekulárne heparíny (NMH)***

- ✚ M.h. 4.000-15.000



H

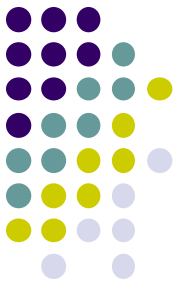
Mechanizmus účinku



- aktivácia ATIII \rightarrow \Downarrow trombínu (IIa) a ostatných serínových proteáz
- **H** je kofaktor ATIII a \Uparrow ním sprostredkovanú inaktiváciu faktorov IIa a Xa
- viaže sa na IIa a ATIII pri reťazci > ako 18 polysacharidových zvyškov
- doštičky modifikujú efekt **H** uvoľňovaním **H**-neutralizujúceho proteínu (faktor 4 - f4)

NMH

Mechanizmus účinku



- *NMH* pri veľkosti < ako 18 polysacharidových zvyškov sa viaže len na ATIII \Rightarrow \downarrow faktora X
 \downarrow
- $\uparrow\uparrow$ účinku ATIII na faktor Xa ale nie na IIa
- menej aktivuje uvoľňovanie f4 z trombocytov



Klinický dopad FD rozdielu

- viac predvídateľný antikoagulačný efekt na základe dávky prispôsobenej hmotnosti
(možnosť aplikácie 1-2x denne **bez nutnosti laboratórneho monitoringu**)
- rovnaká účinnosť v prevencii & terapii venózne trombózy ako u *Hs* **menším rizikom krváčových komplikácií**
- **menšie riziko trombocytopenie & trombózy**

Farmakokinetika



- *H* – i.v., s.c.
- *NMH* – s.c.
- nástup účinku:
 - i.v. – okamžite
 - s.c. – do 60 min.
- 2x dlhší $t_{1/2}$ (4 hod) & **biologická dostupnosť** po s.c. inj. **90%** oproti 20% u *H* (menšia väzba na endotel & makrofágy)
- menšia väzba na bielkoviny plazmy (predvídateľnejší efekt)

Nežiaduce účinky



- **krvácanie**

(*protamínsulfát* – 1mg neutralizuje 1mg = 100 IU *heparínu*)

- **trombocytopénia a trombóza**

(paradoxne spojená s trombocytopéniou, zapríčinenou IgM alebo IgG proti komplexu *heparín/doštičkový f4*, ktorý sa viaže na Fc receptory trombocytov → aktivuje zvýšené uvoľňovanie f4 → trombocytopénia)

- **osteoporóza**

(dlhodobá terapia-väzba na osteoblasty-aktivácia osteoklastov)

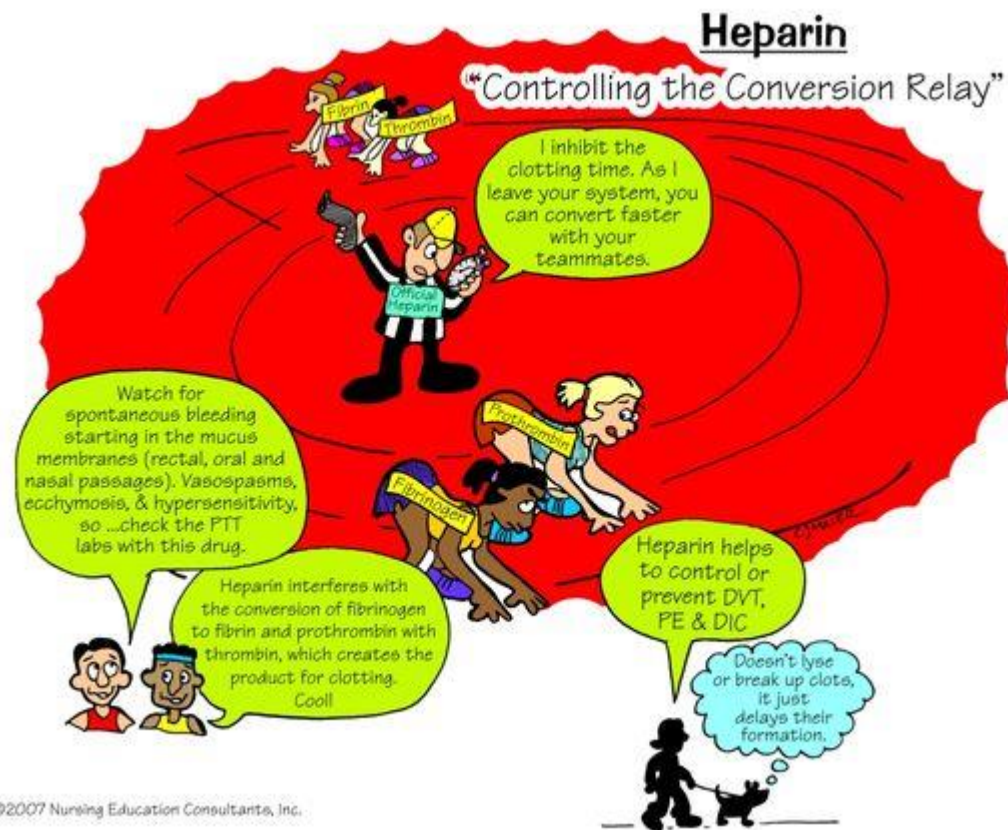
- **hypoaldosteronizmus**

(extrémne zriedkavý)

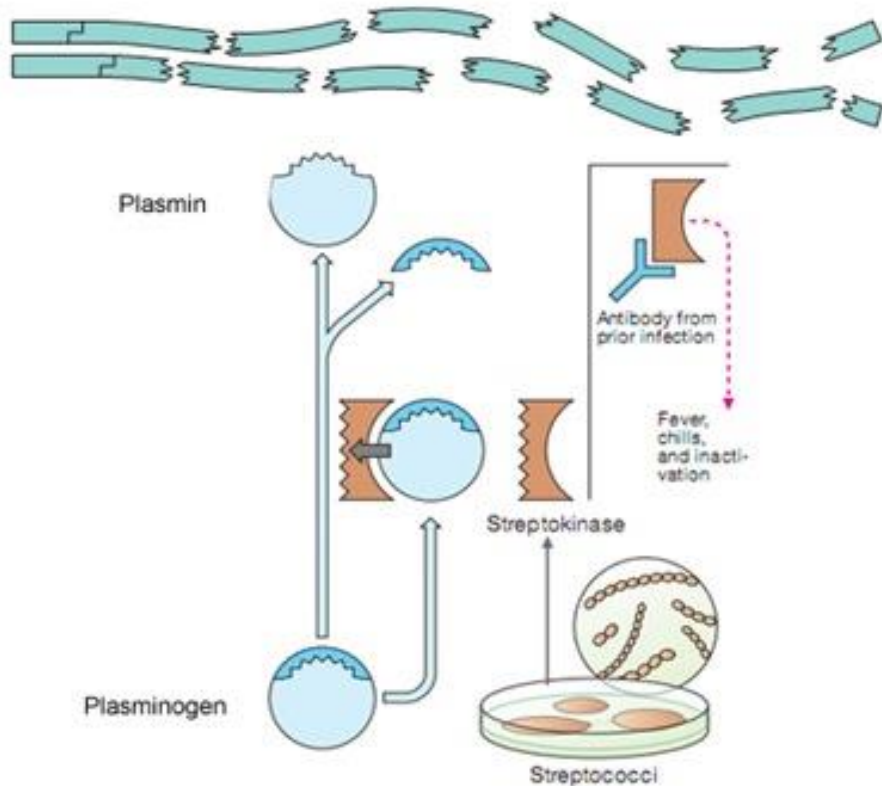
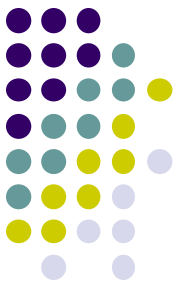
Klinické použitie



- profylaxia venóznejs trombózy
- terapia tromboembolických porúch
- hemodialýza



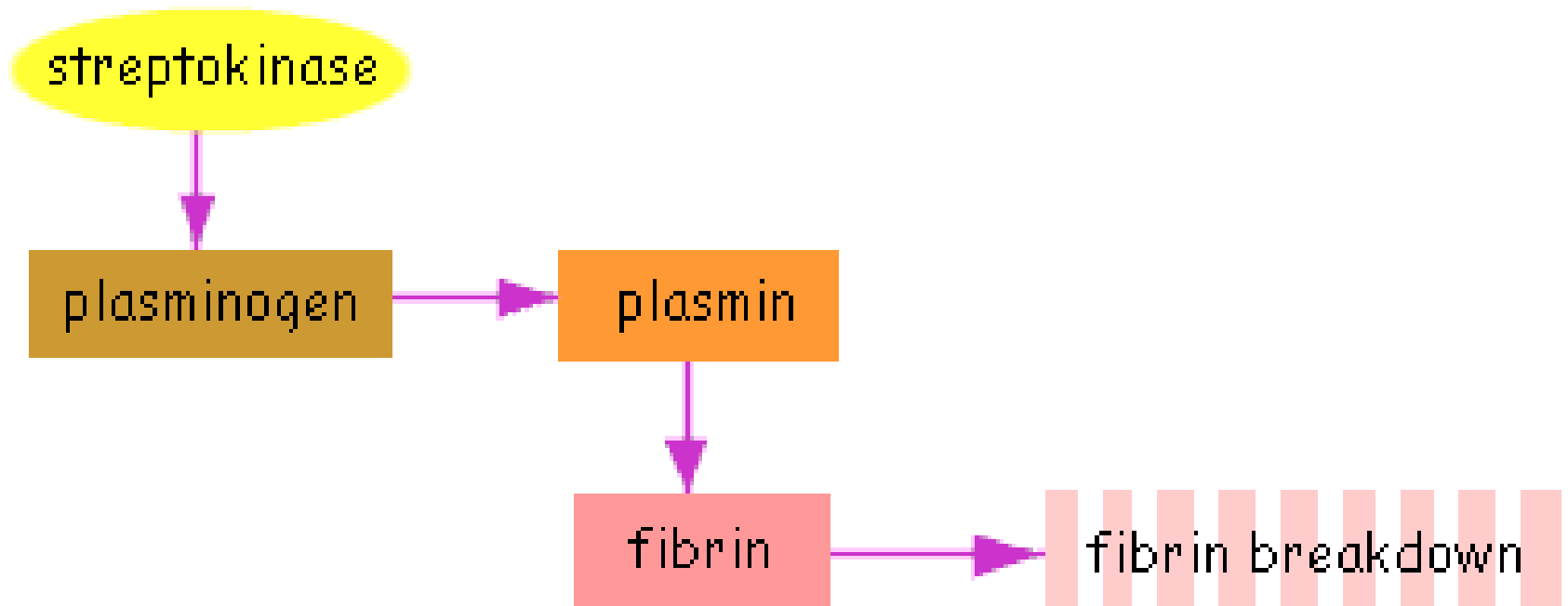
Fibrinolytiká



- ***streptokináza***
 - ✚ streptokokový enzým
 - ✚ antigén
- ***urokináza***
 - ✚ ľudská oblička
 - ✚ neantigénna
- ***tPA***
 - ✚ izolovaný z tkanív
 - ✚ rekombinantný (*alteptáza*)

Fibrinolytiká

Mechanismus účinku



Mechanizmus účinku



- ***streptokináza***
 - + aktivuje *plazmín* absorbovaný na fibrín
 - + konvertuje **plazminogén** na ***plazmín*** v cirkulácii
- ***urokináza***
 - + aktivuje aj na fibrín viazaný **plazminogén** na ***plazmín***
- ***tPA***
 - + tvorí komplex s fibrínom v zrazenine
 - + ten konvertuje **plazminogén** na ***plazmín***
 - + účinkuje primárne v trombe

Farmakokinetika



- ***streptokináza***

- ✚ i.v. infúzia

- ***urokináza***

- ✚ i.v. infúzia

- ***tPA***

- ✚ i.v. infúzia

- ✚ veľmi krátka aktivita

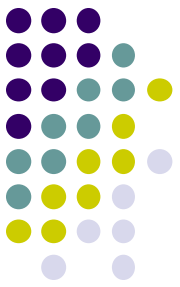


Nežiaduce účinky

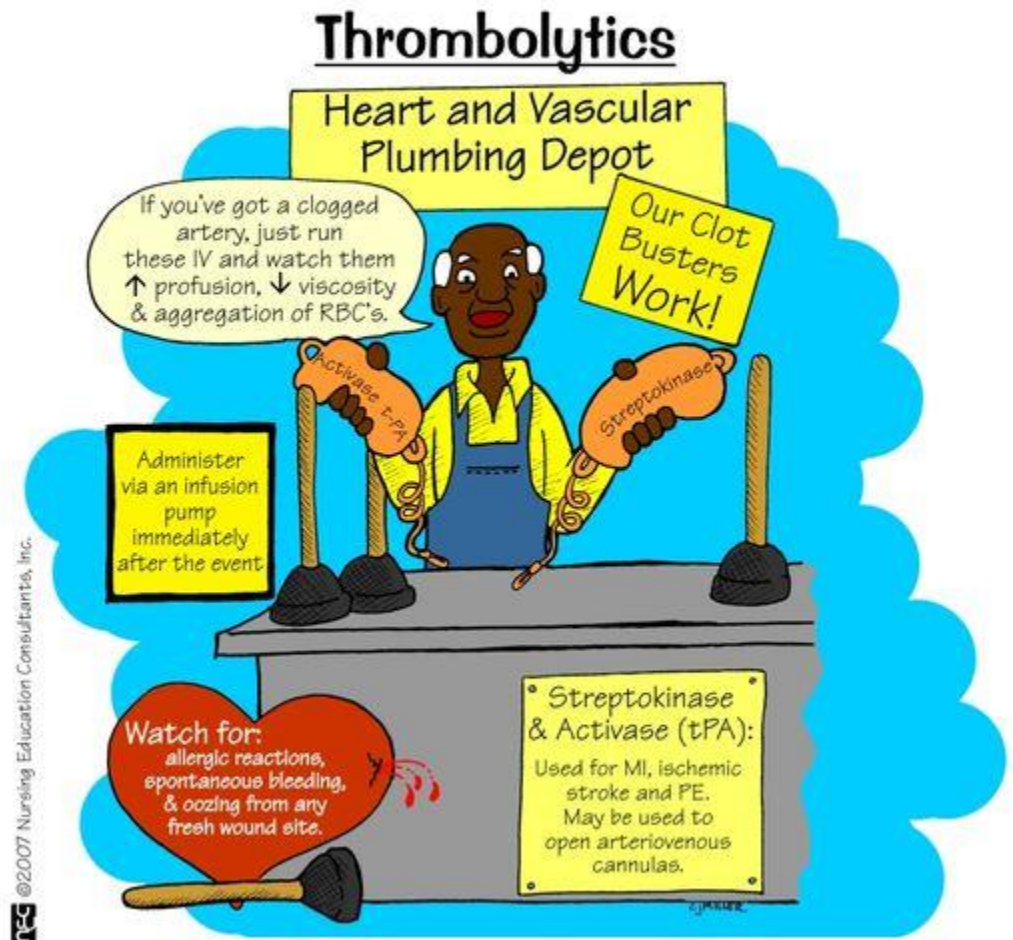


- ***streptokináza***
 - + Ab proti streptokináze po streptokokovej infekcii sú zodpovedné za:
 - hypersenzitivitu
 - zníženie fibrinolytického účinku
 - + krvácanie
- ***urokináza***
 - + krvácanie
- ***tPA***
 - + krvácanie
 - + incidencia reoklúzie

Klinické použitie



- arteriálna trombóza
- hlboká venózna trombóza
- akútna pľúcna embólia
- akútny IM
- **strepto- a urokináza pôsobia len v novovytvorených tromboch**
(reoklúzia po *tPA* môže byť preventívne ovplyvnená ASA)



HEMOSTATIKÁ



- **Heterogénna skupina látok používaných pri stavoch spojených s nadmerným krvácaním**
- **Pôsobia niekoľkými mechanizmami:**
 - ❑ vazoaktívnym účinkom
 - ❑ podporou dostičkových mechanizmov tvorby trombu
 - ❑ náhradou alebo \uparrow aktivity koagulačných faktorov
 - ❑ potlačením \uparrow antikoagulačnej aktivity
 - ❑ antifibrinolytickým účinkom

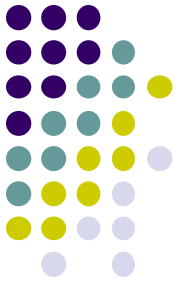
Systemové hemostatiká



- **Vitamín K**
- **Etamsylát**
- **Analógy vazopresínu: *dezmpresín*
*terlipresín***
- **Krvné produkty: *fibrinogén*
koagulačné faktory
čerstvo zmrazená plazma**

Vitamín K

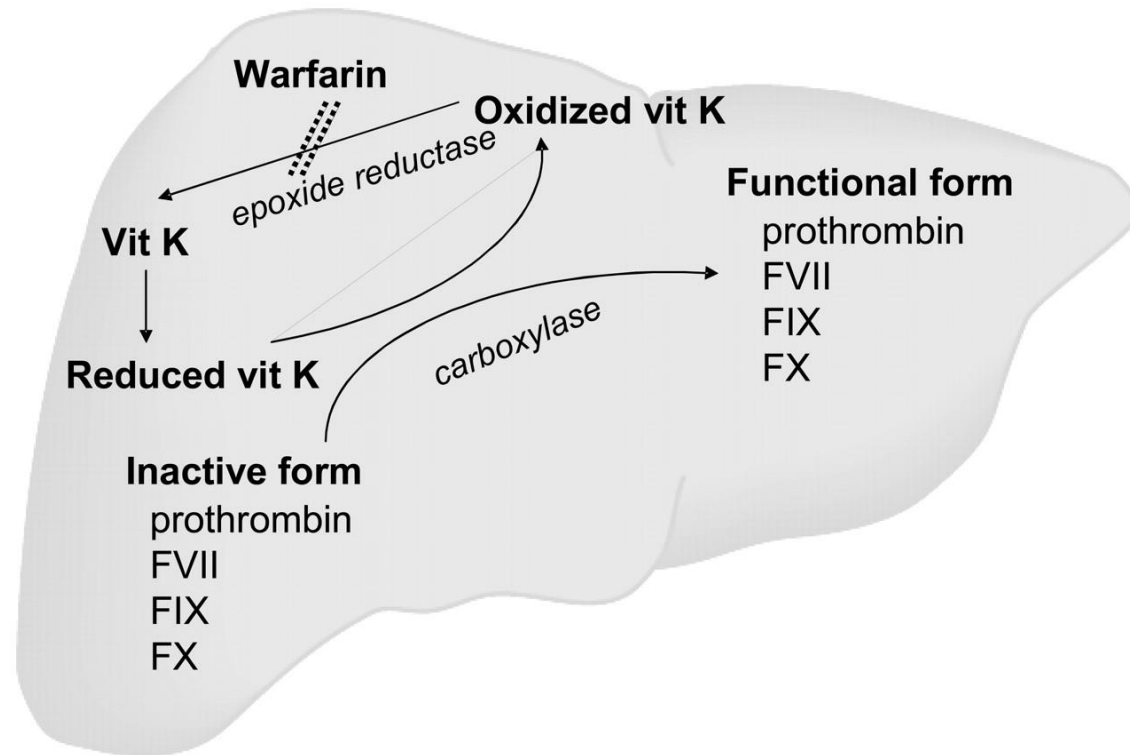
KANAVIT inj, gtt



- rozpustný v tukoch
- dietná potreba nízka
(vd'aka syntéze črevnou mikroflórou)

Mechanizmus účinku:

- podieľa sa na účinku protrombínu (F II) a F VII, IX, X:
 - je nutný pre ich syntézu (krok postribozomálnej modifikácie)



Vitamín K

Indikácie



- Hypovitaminózy:
 - širokospektrálne ATB
 - malabsorpcia tukov
 - novorodenci (chýba kolonizácia baktériami)
- Indikácie:
 - ❖ profylaxia a liečba krvácaní pri koagulopatiách
 - ❖ antidotum pri predávkovaní p.o. antikoagulanciami
 - ❖ profylaxia pred pôrodom, ATB liečba, malabsorpcia...
- Aplikácia: i.v., i.m., p.o.



Etamsylát

DICYNONE inj, tbl.



- pôsobí hemostaticky **prostredníctvom doštičiek:**
 - zosilňuje adhéziu trombocytov k cievnemu endotelu
 - neovplyvňuje koagulačné faktory

Použitie v chirurgii, internej, gynekológii a pôrodníctve:

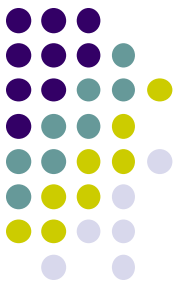
- profylaxia a terapia:
 - ❖ kapilárneho krvácania
 - ❖ krvácania zo silne prekrvených tkanív
 - ❖ menorágia
 - ❖ periventrikulárne krvácanie u nedonosených a novorodencov
- pomocný liek pri trombocytopénii

Aplikácia: i.v., i.m., p.o., lokálne



Analógy vazopresínu

Dezmopresín (ADIURETIN SD inj.)

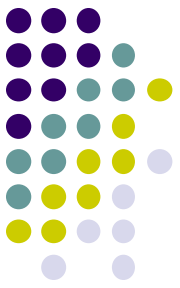


- syntetický oligopeptid
- **MÚ:** mobilizácia faktora VIII v tkanivách
- **minimálny vazokonstrikčný** účinok
- predĺžený eliminačný polčas
- **Indikácie:**
 - profylaxia krvácania pri hemofílii A pri von Willebrandovej chorobe
 - diabetes insipidus
- Aplikácia: i.v. infúzia



Analógy vazopresínu

Terlipresín (REMESTYP inj.)



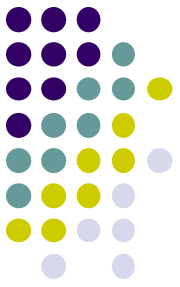
- ❑ syntetický oligopeptid („prodrug“ - biotransformácia v pečeni → vazopresín)
- ❑ **výrazný vazokonstričný** a hemostatický účinok
- ❑ vazokonstrikciu zosilňuje **oxytocín** a **metylergometrín**
- ❑ dlhý účinok: 2-5 hodín

- ❑ Indikácie: - profylaxia a terapia krvácania z tráviaceho a urogenitálneho traktu

- ❑ Aplikácia: i.v., i.m.



Krvné produkty



- ❑ **FIBRINOGEN** - koagulačný faktor I
- ❑ **PROKONVERTÍN** - koagulačný faktor VII
- ❑ **EPTACOG ALFA** - aktivovaný koagulačný faktor VII
- ❑ **ANTIHEMOFILICKÝ GLOBULÍN** - koagulačný faktor VIII
- ❑ koagulačný faktor IX
- ❑ kombinované prípravky - faktory II, VII, IX, X (väčšinou s heparínom a AT III)
- ❑ čerstvo zmrazená plazma (všetky faktory aj termolabilné)

Aplikácia: všetko inj. (väčšinou pomalá i.v. infúzia)



Lokálne hemostatiká



- používajú sa u ľahších a menej rozsiahlych krváčovných stavov (zubné, chirurgia, ORL – epistaxia...)
- rýchly účinok
- ľahká aplikácia
- všeobecne dobrá znášanlivosť
- minimum NÚ (vrátane imunogénnych)



Lokálne hemostatiká

Používané látky



1. ***trombín ľudský sušený***
2. ***kolagén***
3. ***karboxycelulóza***
4. ***želatína***
5. ***fibrínová pena*** (ľudský fibrín)

Trombín ľudský sušený



Lieková forma: prášok pre prípravu roztoku

Použitie:

- kapilárne krvácanie
- krvácanie po operačných výkonoch
- krvácanie po tonzilektómii, adenotómii
- možno kombinovať s systémovými hemostatikami

Kolagén

HYPRO-SORB



Lieková forma: huba s vysokou nasiakavosťou
(až 20-násobnou)

❑ nemá imunogénne vlastnosti

Použitie: traumatológia, chirurgia, ORL,
stomatológia

❑ kapilárne a parenchymatózne krvácanie

❑ rany po extrakcii zubov (10 min kompresia)

❑ krytie plôch po popáleninách atď.

KI: precitlivelosť na hovädzie bielkoviny

Karboxycelulóza

TRAUMACEL P



Lieková forma: zásyp

- ❑ Získavá se degradáciou celulózy
- ❑ Veľmi rýchly nástup účinku

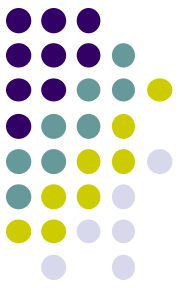
Použitie: traumatológia, chirurgia, ORL, zubné

- ❑ kapilárne a parenchymatózne krvácanie

KI: precitlivosť na látku (zriedkavé)

Želatína

SPONGOSTAN, GELASPON



Lieková forma: huba rôznych rozmerov
(7/10/20 x 4/5 x 1 cm)

- ❑ rezorbovateľné hemostatikum
- ❑ aplikácia po navlhčení fyziologickým roztokom

Použitie: traumatológia, chirurgia, ORL, stomatológia

- ❑ - krytie poranených plôch
- ochrana stehov

KI: infikované plochy, precitlivosť na želatínu

Fibrín

FIBRÍNOVÁ PENA



Lieková forma: huba (8 x 4 x 2 cm)

- ❑ rezorbovateľné hemostatikum
- ❑ z plazmy zdravých kontrolovaných darcov
- ❑ nemá imunogénne vlastnosti

Použitie:

- ❑ zástava krvácania po úrazoch, operačných zákrokoch
- ❑ na niekoľko minút pritlačiť na krvácajúcu plochu
- ❑ krytie poranených plôch
- ❑ ochrana stehov

KI: precitlivelosť na fibrín