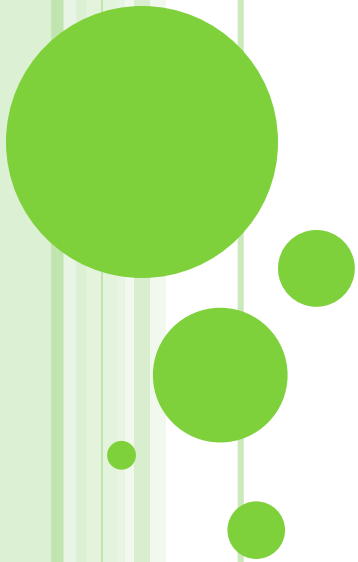


Liečivá ovplyvňujúce krvnú zložku



○ rozdelenie:

- liečivá ovplyvňujúce hemostázu
 - antitrombotiká
 - antikoagulanciá
 - protidoštičkové látky
 - fibrinolytiká
 - hemostatiká
 - antifibrinolytiká
 - hemostatiká s úč. na cievy
 - krvné produkty
- antianemiká
- hemoreologiká a náhradné tekutiny



LIEČIVÁ OVPLYVNŮJÚCE HEMOSTÁZU

○ zložky krvi:

- Ery, Leu, trombocyty
- plazma (90% vody, 7-8% plazm. proteínov - albumíny, globulíny, fibrinogén; min. soli, sacharidy, lipidy, AMK)

○ HEMOSTÁZA

→ zastavenie krvácania

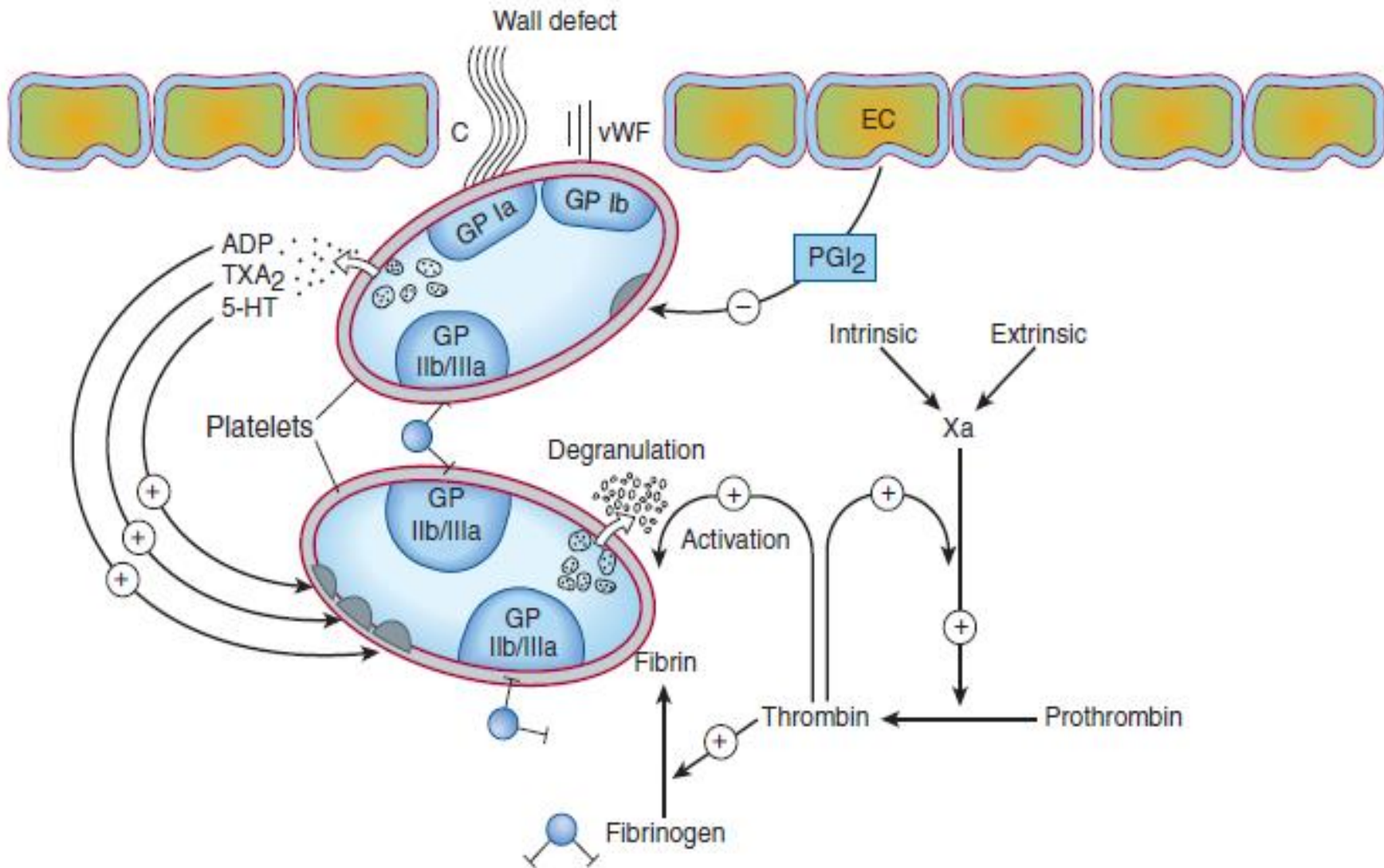
• 3 fyziologické mechanizmy:

- vazokonstrikcia hladkého svalstva
- aktivácia trombózy (= vytvorenie zátky)
- vlastná hemokoagulácia (= tvorba fibrínu z fibrinogénu pôsobením trombínu)

○ opačný proces ako zrážanie krvi → **FIBRINOLÝZA**

- rozpúšťanie vzniknutých zrazenín (enzymaticky riadená) a obnovenie prietoku krvi





C = kolagén

vWF = von Willebrandov faktor

GP = glykoproteínové rec.

ANTIKOAGULANCIÁ

- liečivá ovplyvňujúce tvorbu a účinky koagulačných faktorov → znižujú normálnu al. patologicky zvýšenú zrážanlivosť krvi
- **delenie:**
 - **priame** → heparín, heparinoidy, nízkomolekulárne heparíny
 - inhibujú koagulačné faktory aktiváciou **antitrombínu III**
→ priame inhibítory trombínu
 - **nepriame** → antagonisty **vit. K** (inhibícia syntézy koagulačných faktorov) = kumaríny (dikumarol, etylbiskumacetát, warfarín), indandióny (klonindión, fenindión)



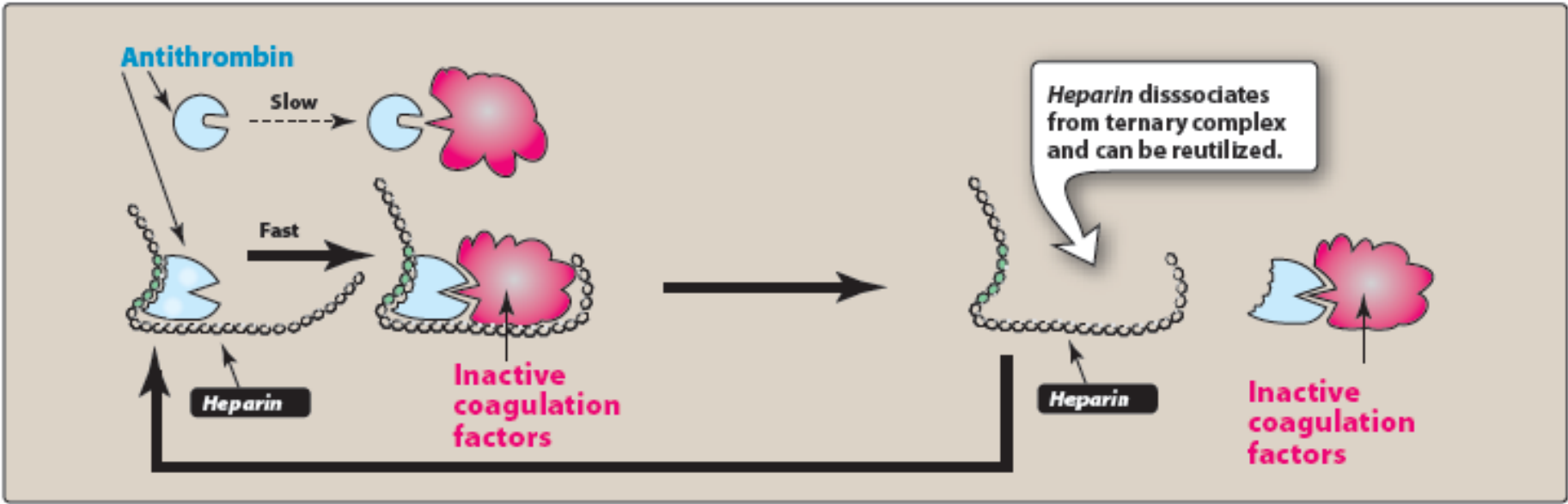
○ PRIAME ANTIKOAGULANCIÁ

• HEPARÍN (*Lioton, Heparin Léčiva, Viatromb Forte*)

○ MŮ:

- aktivita podmienená prítomnosťou **antitrombínu III** → tvorí komplexy s aktivovanými koagulačnými faktormi IXa, Xa, XIa a trombínom (IIa) → **inaktivácia**
- heparín katalyzuje reakciu **antitrombín III - proteáza** → urýchlenie tvorby komplexov (asi 1000x)
- neúčinný trombín → neviaže sa na fibrinogén → ~~fibrín~~
- pôsobenie na cievny endotel → inhibícia hyperplázie svalových vlákien
- zníženie adhezivity krvných doštičiek k endotelovým bunkám
- zníženie vyplavovania doštičkového rastového faktora





- **FK:**

- tvorba v mastocytoch (komplex s histamínom)
- podanie **i.v.** (okamžitý nástup účinku) alebo **s.c.** (účinko po 2 hod.)

- **LI:**

- látky inhibujúce funkciu trombocytov (ASA, dipyridamol)
→ zvýšené riziko krvácania



- NÚ:

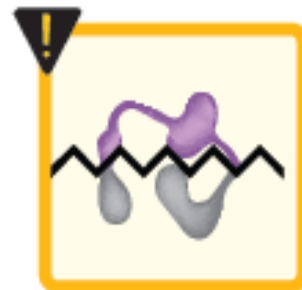
- zvýšená krvácavosť
- trombocytopénia
- alergické reakcie, alopecia
- osteoporóza (dlhodobá aplikácia
→ následok aktivácie osteoklastov
a kolagenolýzy)
- rezistencia (spotrebovanie
antitrombínu III, th.
nitroglycerínom a aprotinínom,
nádory, zápaly a i.)



Bleeding



Hypersensitivity



Thrombo-
cytopenia

- **predávkovanie** → podanie protamínsulfátu/chloridu **i.v.** (antagonista heparínu) → väzba heparínu za vzniku neaktívneho komplexu

- **I:**
 - pľúcna embólia
 - žilová trombóza
 - diseminovaná intravaskulárna koagulácia
 - príprava nezrážanlivej krvi na lab. vyšetrenia (*in vitro*)
 - profylaxia (**s.c.**) a terapia (**i.v.**) tromboembolických komplikácií



- **NÍZKOMOLEKULÁRNE HEPARÍNY**

- **ENOXAPARÍN** (*Clexane*), **DALTEPARÍN** (*Fragmin*), **NADROPARÍN** (*Fraxiparine*), **BEMIPARÍN** (*Zibor*)

- s.c. aplikácia

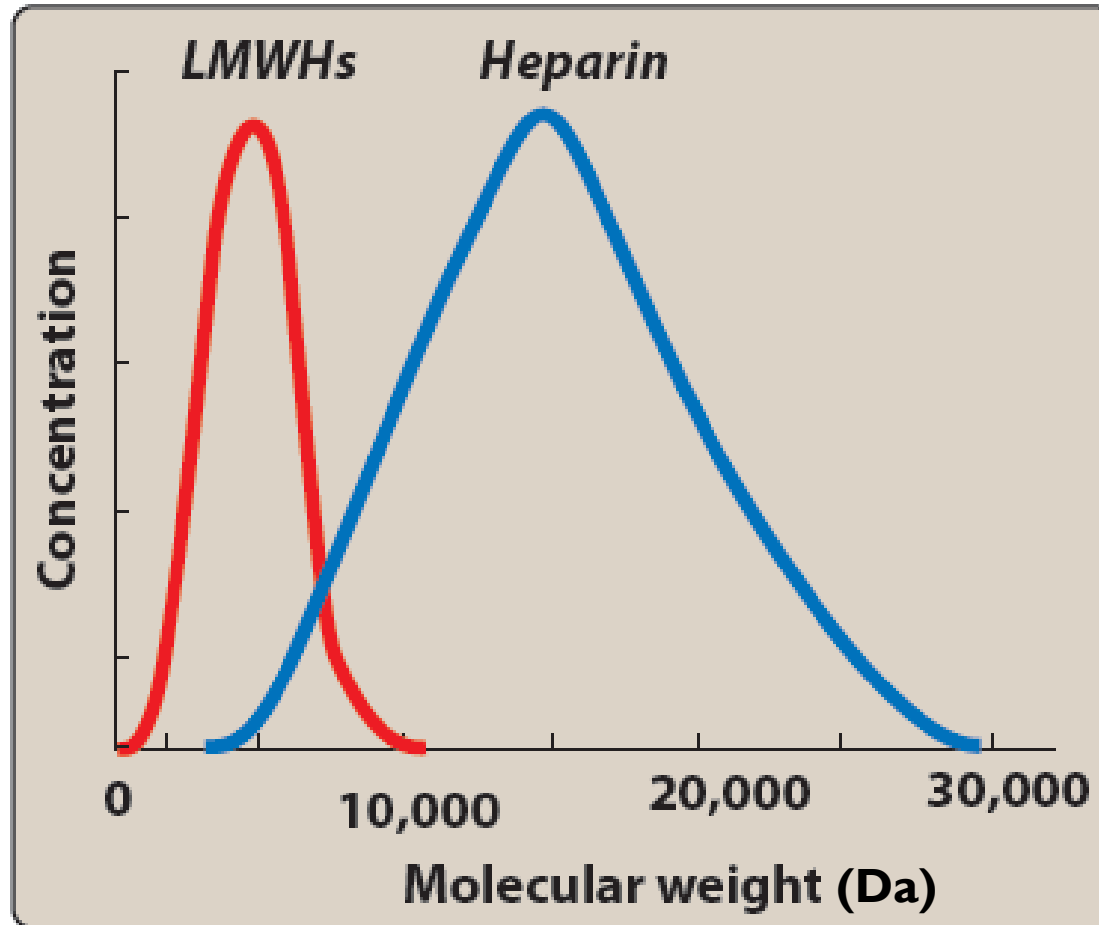
- **MÚ:**

- 4x vyššia afinita k **antitrombínu III** ako heparín → neviaže trombín, ale aktivovaný koagulačný faktor Xa
- vplyv na fibrinolýzu
- protidoštičkový úč.
- inhibícia prokoagulačnej aktivity Leu

- **I:**

- nestabilná AP
- hemodynamické poruchy
- modulácia rastových faktorov
- profylaxia tromboembolických komplikácií





ROZDIEL V MOLEKULOVEJ HMOTNOSTI MEDZI
HEPARÍNOM A NÍZKOMOLEKULÁRNYMI HEPARÍNMI

- **PRIAME INHIBÍTORY FAKTORA Xa**
 - **RIVAROXABAN** (*Xarelto*), **APIXABAN** (*Eliquis*)
 - p.o. aplikácia
 - podávanie v stanovených dávkach, nie je nutné monitorovanie
 - **MÚ:**
 - priama inhibícia faktora Xa nezávislá od prítomnosti antitrombínu III
 - **I:**
 - prevencia žilovej trombózy po operácii bedrového kĺbu alebo kolena
 - prevencia mŕtvice a embolizmu u pacientov s atriálnou fibriláciou
 - neexistuje antidótum



- **PRIAME INHIBÍTORY TROMBÍNU**

- **HIRUDÍNY**

- lepirudín (*Refludan*), desirudín, bivalirudín

- účinok je nezávislý na antitrombíne III → priamo inaktivujú trombín väzbou na jeho katalytické aj aktívne miesto

- $t_{1/2}$ asi 1 hod. (pri ren. insuficiencii až 2 dni)

- **I:**

- th. heparínom indukovanej trombocytopenie (HIT) a prevencia ďalších tromboembolických komplikácií



○ **ARGATROBAN, MELAGATRAN, DABIGATRAN**
ESEXILÁT (*Pradaxa*)

- väzba len na aktívne miesto trombínu
- inj. alebo p.o. (*dabigatran*) podanie

○ **I:**

- terapia HIT
- prevencia embolizmu u pacientov s atriálnou fibriláciou
- prevencia žilových tromboembolických príhod u dospelých s náhradou bedrového kĺbu alebo kolena

- **KI** pri poškodení obličiek



- **HEPARINOIDY** (*Heparoid*)
 - sulfónované vysokomolekulárne látky
 - nižší antikoagulačný úč., ale vyššia toxicita
 - aj mierny protizápalový úč.
 - **lokálna aplikácia** vo forme mastí
 - **I:**
 - tromboflebitídy
 - vred predkolenia
 - hematómy, a i.



- **ANTITROMBÍN III** (*Antithrombin III BAXALTA*)
 - inhibítor koagulačných proteáz → antikoagulačný (inh. trombínu a koag. faktorov IXa, Xa, XIa, XIIa a kalikreínu) aj protizápalový úč. (uvoľnenie prostacyklínu z b.)
 - i.v. aplikácia
 - **I:**
 - pri deficite **antitrombínu III** (vrodenom aj získanom)
 - tromboembolické komplikácie (aj u pacientov s dekompenzovanou pečeňovou cirhózou a nefrotickým sy.)



- **PROTEÍN C** (*Ceprotin*)

= heparínový kofaktor II

- účinok ako endogénny proteín C
- aktivovaný komplexom **trombín-trombomodulín**
- inaktivácia faktorov Va a VIIIa
- aj protifibrinolytický úč.



- **FONDAPARINUX SODNÝ** (*Arixtra*)
 - podobný nízkomolekulárnym heparínom
 - špecifická inaktivácia faktora **Xa** → prerušenie kaskády zrážania krvi a inhibícia vzniku trombínu → inhibícia tvorby a rastu trombu
 - **I:**
 - prevencia a liečba tromboembolizmu (u pacientov podstupujúcich operáciu kvôli náhrade bedrového kĺbu alebo kolena)



○ NEPRIAME ANTIKOAGULANCIÁ (p.o.)

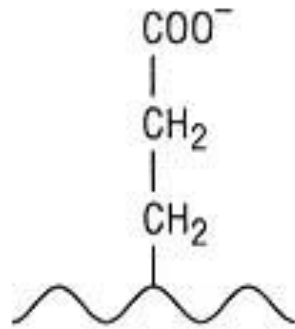
- antagonizovanie syntézy koagulačných faktorov v pečeni, ktorých tvorba je závislá na prít. vit. K
- podanie nie je vhodné pri akútnych stavoch
 - pomalý účinok → existujúce koagulačné faktory musia z krvi najprv vymiznúť (1-3 dni)

• WARFARÍN (*W. Orion, W. PMCS = Lawarin*)

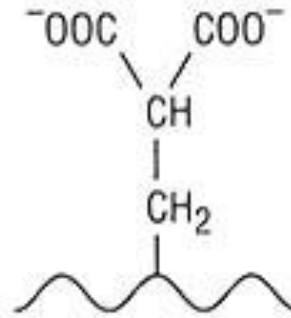
○ MÚ:

- inhibícia enzýmu *epoxid-reduktáza* → funkčný deficit vitamínu K
 - potrebný pre tvorbu redukovanej formy vit. K → kofaktor pri premene dekarboxylovaných (neaktívnych) koag. faktorov na aktívne (IIa, VIIa, IXa a Xa)
- aj ovplyvnenie aktivity prirodzených inhibítorov koagulácie - **proteínu C** a **S** → hyperkoagulácia (NÚ)





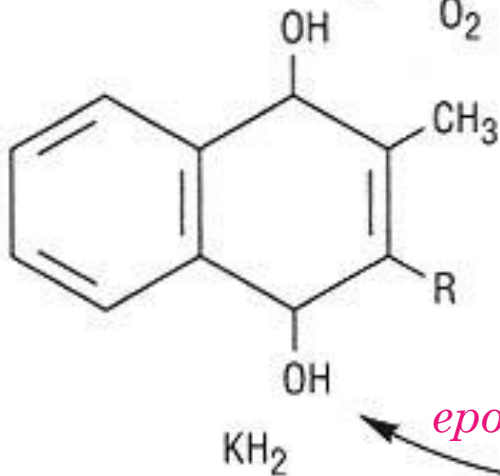
Descarboxy-prothrombin



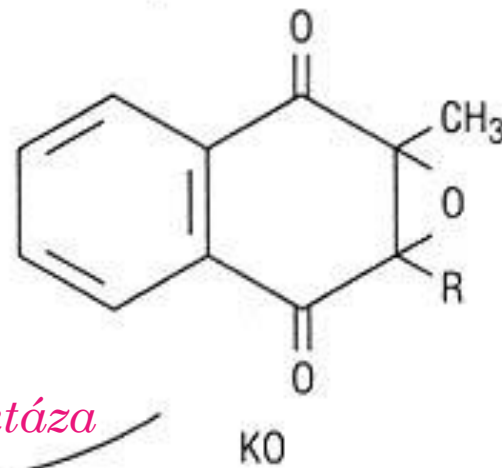
Prothrombin

CO₂ Carboxylase

O₂



vitamín K hydrochinón
(aktívny)



vitamín K epoxid
(inaktívny)

epoxid-reduktáza

Warfarin

- antagonizovanie úč. → príjem a podanie vit. K₁, podanie čerstvej plazmy al. koncentrátu protrombínového komplexu, rFVIIa
- **NÚ:**
 - krvácanie (z ďasien, do GIT, hematória)
 - horúčka, závraty, hnačky, dermatitída, alopecia
 - spomalené hojenie zlomenín kostí (v dôsledku tvorby hematómov v zlomenine, príp. zníženou tvorbou kostných proteínov záv. na vit. K)



- **KI:**

- poruchy pečene a pankreasu, mozgové krvácanie
- GIT vredy
- laktácia, gravidita
 - I. trimester → teratogenita
 - III. trimester → riziko intrakraniálneho krvácania u plodu

- **I:**

- trombotické a tromboembolické komplikácie ochorení
- prevencia a liečba žilovej, tepennej a intrakardiálnej trombózy
- prevencia embólie
- **dlhodobé podávanie** (až niekoľko rokov)



- **ANTIKOAGULANCIÁ pre použitie *in vitro***
 - aplikácia heparínu
 - vyviazanie iónov Ca^{2+}
 - **CITRÓNAN SODNÝ**
 - pridanie ku krvi ako 3,8% roztok
 - súčasť konzervačných roztokov pre transfúzne súpravy
 - **KYSELINA ETYLÉNDIAMÍNTETRAOCTOVÁ (EDTA)**
 - vo forme sodnej alebo draselnej soli



PROTIDOŠTIČKOVÉ LÁTKY (ANTIAGREGANCIÁ)

- **trombocyty** → aj úloha pri vzniku patologických trombov a rozvoji aterosklerózy
- protidoštičkové látky ovplyvňujú:
 - aktiváciu trombocytových receptorov
 - adhéziu trombocytov
 - uvoľňovanie trombocytových faktorov
 - agregáciu trombocytov



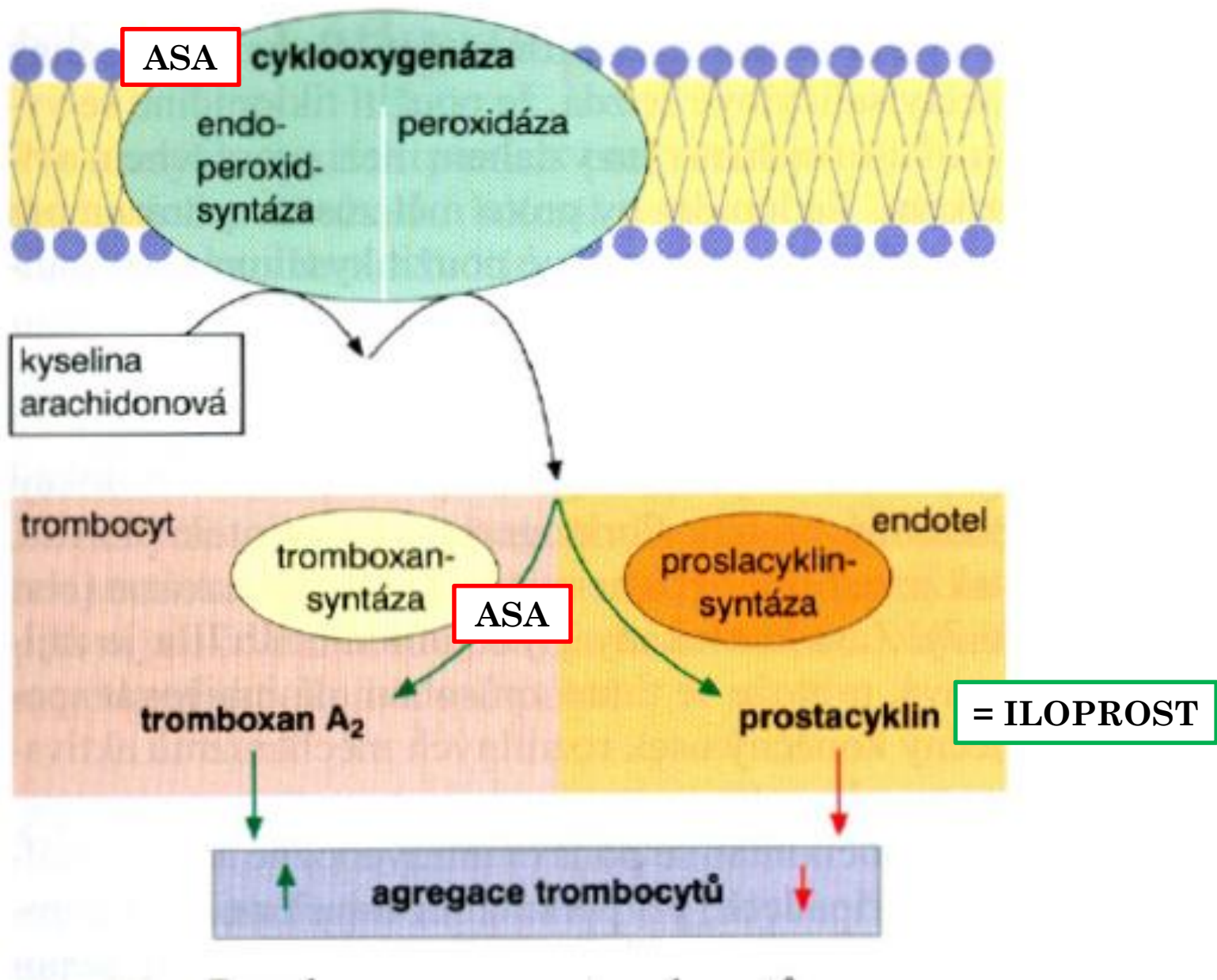
○ delenie:

- inhibítory COX
 - ASA, indobufén (*Ibustrin*)
- látky blokujúce degradáciu cAMP v trombocytoch s vazodilatačným úč. (dipyridamol, **cilostazol**)
- priame inh. agregácie trombocytov (tiklopidín, klopidogrel, **prasugrel, tikagrelor**)
- novšie/iné
 - inhibítory tromboxánsyntázy (pilmagrel)
 - antagonista TXA₂ (sulotroban)
 - blokátory doštičkových rec. IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, **eptifibatid**)



- **ASA** (*Anopyrin 30 a 100 mg, Vasopirin*)
 - **MÚ:**
 - zníženie agregácie trombocytov (po dobu 3-7 dní) → blokáda tvorby trombu v arteriálnom riečisku
 - ireverz. inh. COX → ↓ syntézy TXA₂ (inh. *tromboxánsyntázy*)
 - znížené uvoľňovanie ADP, 5-HT a iných proagregačných faktorov
 - **I:**
 - primárna a sekundárna prevencia u pacientov s KVS och. (AP, IM) a cerebrovaskulárnymi och.
 - prevencia uzáveru štepu pri koronárnych chirurgických zákrokoch
 - srdcová fibrilácia





- **BLOKÁTORY DEGRADÁCIE cAMP**

- **DIPYRIDAMOL** (*Aggrenox 200/25 mg*)

- v kombinácii s **ASA**
- inhibítor PDE → blokáda rozkladu cAMP a predĺženie jeho pôsobenia
- inhibuje aj spätné vychytávanie adenosínu Ery, trombocytmi a endotelovými b. → zvýšená koncentrácia adenosínu aktivuje **A₂-rec.** → stimulácia AC a ↑ hladiny cAMP v trombocytoch → inhibícia agregácie trombocytov
- aj vazodilatačný účinok
- **I:**
 - profylaxia AP

- **CILOSTAZOL** (*C. Stada*)

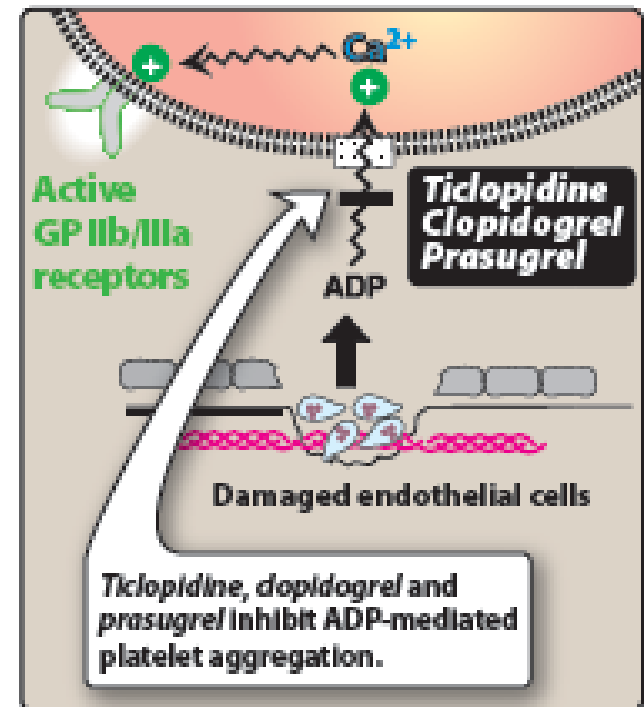
- inhibítor PDE₃ s vazodilatačným účinkom



• **PRIAME INHIBÍTORY AGREGÁCIE TROMBOCYTOV**

- **TIKLOPIDÍN** (*Aclotin*), **KLOPIDOGREL** (*Clopigamma, Egitromb, Trombex, Zyllt*), **PRASUGREL** (*Efient*), **TIKAGRELOR** (*Brilique*)

- inhibujú väzbu ADP na IIB/IIIa receptory → blokujú aktiváciu receptorov, a tým ..
- zabraňujú interakcii medzi fibrinogénom a glykoproteínovými molekulami na povrchu trombocytov → inhibícia vzniku trombu
- **NÚ:**
 - hnačky, **trombocytopenia**, kožné reakcie (obmedzené použ.)

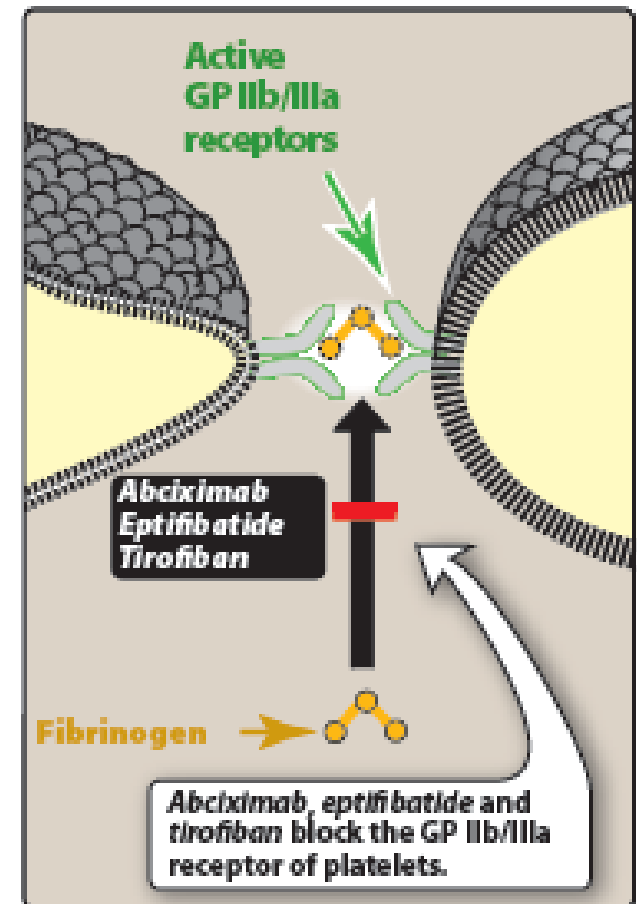


- **BLOKÁTORY DOŠTIČKOVÝCH REC.**

- **ABCIXIMAB, TIROFIBAN, EPTIFIBATID** (*Integrilin*)

- blokujú glykoproteínový rec. **IIb/IIIa** → fibrinogén sa nemôže naviazať na proteíny

- **i.v.** podanie (v kombinácii s heparínom a ASA) na prevenciu komplikácií ICHS



FIBRINOLYTIKÁ

○ MÚ:

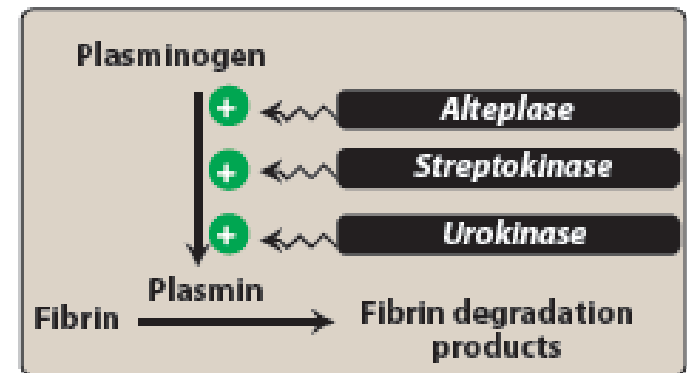
- aktivácia premeny plazminogénu na plazmín → degradácia fibrínu (aj fibrinogénu a iných KF) → **trombolýza**

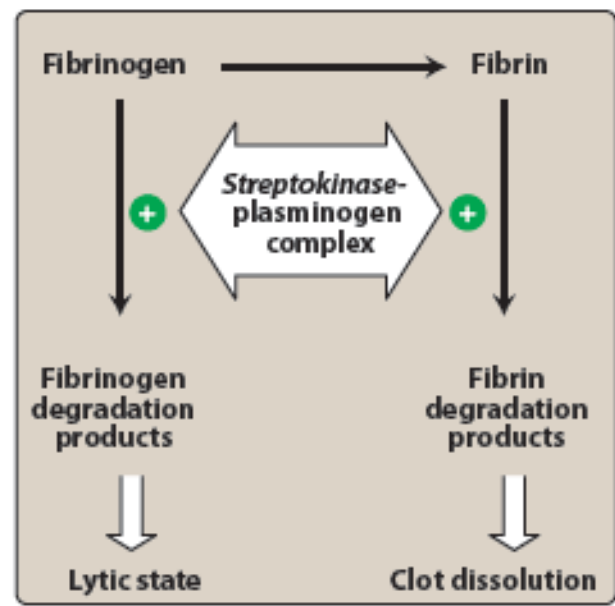
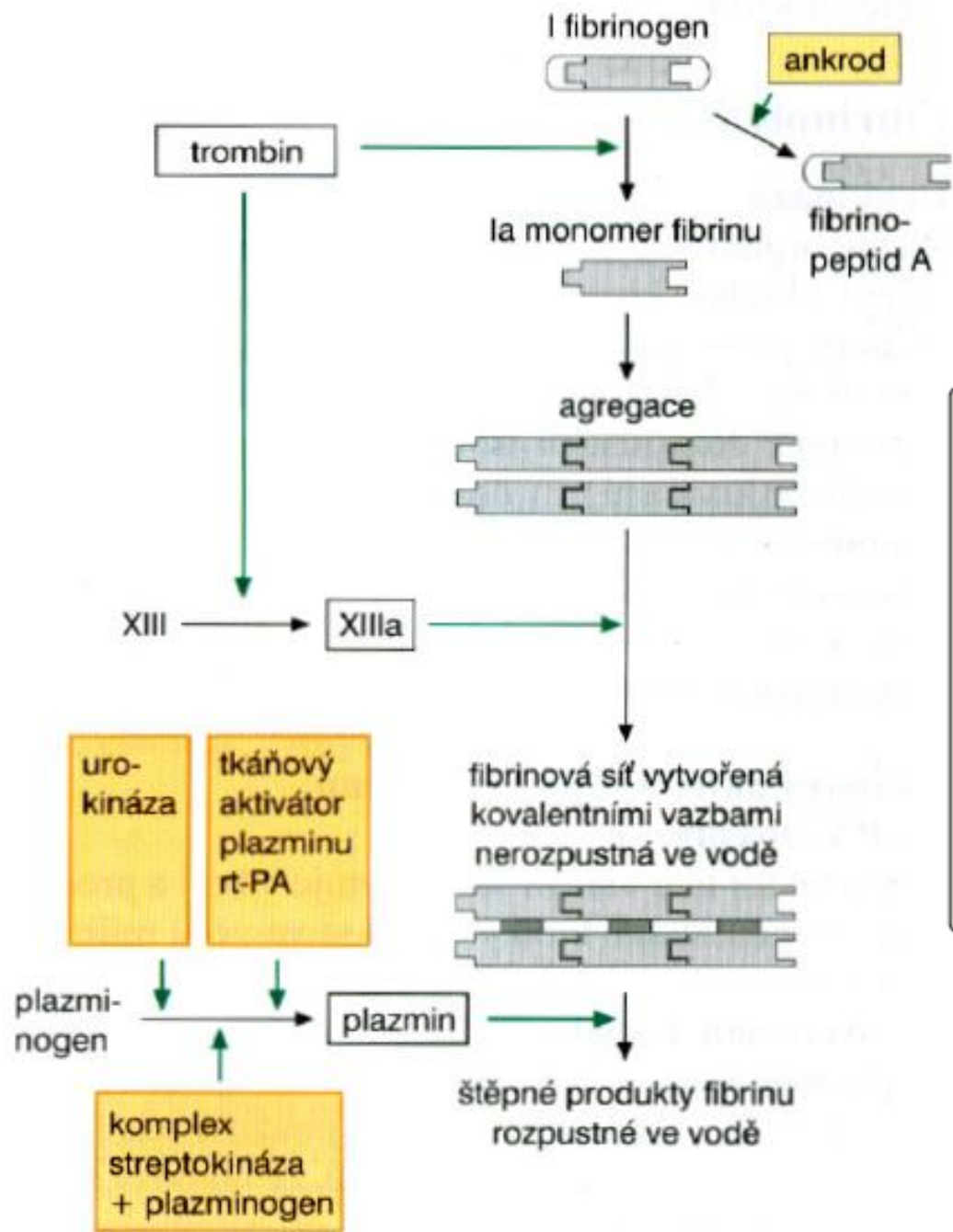
○ I:

- terapia trombóz pri IM, žilových trombóz
- rozpúšťanie pľúcnych embolov

○ delenie:

- **I. gen.**
 - neselektívne, aj systémová fibrinolýza
 - *streptokináza, urokináza*
- **II. gen.**
 - selektívna fibrinolýza
 - *tkanivový aktivátor plazminogénu (t-PA), altepláza, retepláza, sarupláza, anistrepláza, tenektepláza*





- **STREPTOKINÁZA** (*Streptase*)

- tvorba komplexu s plazminogénom → štiepenie plazminogénu na plazmín

- **I:**

- akútny IM (**i.v.** - rekanalizácia) - do 4 hod. po IM
 - hlboká žilová trombóza
 - akútna embolizácia do pľúc
 - upchatie A-V skratov

- **NÚ:**

- krvácanie (do GIT, CNS, v mieste vpichu)
 - horúčka
 - alergické a anafylaktoidné reakcie



- **ANISTREPLÁZA**

- komplex streptokinázy a plazminogénu = **proliečivo**

- **ALTEPLÁZA** (*Actilyse*)

- výrazná aktivácia plazminogénu naviazaného na **fibrín** v trombínovej zátke („fibrín selektívne“ pôsobenie)

- **I:**

- akútne IM (podanie do 3 hodín)
- pľúcna embólia
- akútna cievna mozgová príhoda



ANTIFIBRINOLYTIKÁ

- úč. blokádou fibrinolýzy
- **I:**
 - krvácavé stavy vyv. hyperfibrinolýzou

○ INHIBÍTORY PROTEÁZ

• APROTINÍN

- inh. kalikreín (→ inhibícia faktora XIIa), trypsín, chymotrypsín, elastázy a plazmín
- **I:**
 - redukcia pooperačného krvácania
 - kontrola krvácania pri akútnej pankreatitíde
 - pri predávkovaní fibrinolytikami
- **NÚ:**
 - alergické a anafylaktické reakcie, nauzea, vomitus
 - zvýšené riziko zlyhania obličiek, IM a mŕtvice !



○ SYNTETICKÉ

● KYS. PARA-AMINOMETYLBENZOOVÁ (PAMBA)

- kompetitívny inhibítor aktivátorov plazminogénu
- aj priama antiplazmínová aktivita
- podávanie pri akútnych aj chronických fibrinolytických krvácaniach

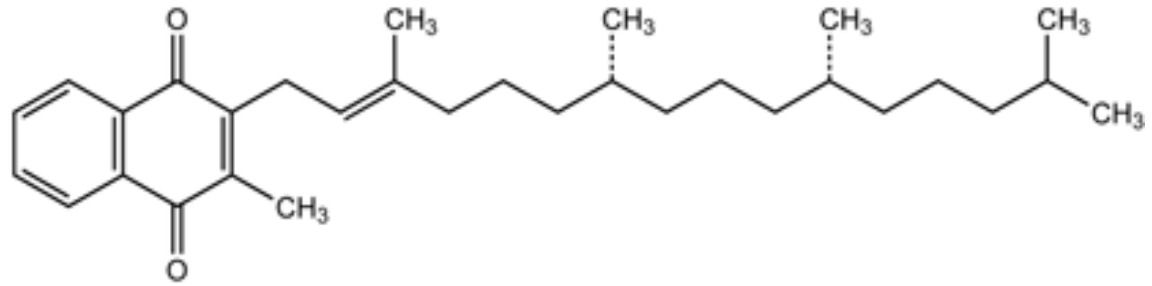
● KYS. ϵ -AMINOKAPRÓNOVÁ (EACA)

- väzba na lyzínové väzobné miesta na plazminogéne a plazmíne → blokáda väzby plazmínu na fibrín

● KYSELINA TRANEXÁMOVÁ

- ako EACA, ale 10x vyšší účinok





○ OSTATNÉ

• VITAMÍN K

- **K₁** (fytomenadión) → v zelených častiach rastlín (*Kanavit*)
- **K₂** (menachinón) → syntetizovaný črevnými mikroorg.
→ rozpustné v tukoch
- **K₃, K₄** → rozpustné vo vode (resorbované z čreva aj pri poruche resorpcie tukov)
- kofaktor pri premene neaktívnych faktorov krvného zrážania na aktívne v pečeni (protrombín, VII, IX a X)



- **nedostatok:**

- pri nedostatočnej resorpcii v dôsledku chýbania žlče (obštrukcia žlčovodu)
- pri chýbaní mikroorg., ktoré syntetizujú vit. K v čreve (napr. pôsobením ATB)

- **I:**

- hypoprotrombinémia (u novorodencov)
- krvácanie pri predávkovaní nepriamymi antikoagulanciami
- hypovitaminóza K (po dlhodobej terapii širokospektrálnymi ATB)
- ochorenie pečene a žlčových ciest



- **PROTAMÍNSULFÁT** (*Protamin ME*)
 - **antidotum** pri predávkovaní heparínom (i.v.)
 - na ukončenie úč. heparínu po mimotelovom obehu a pri hypofibrinogénemii
 - **NÚ:**
 - alergia až anafylaktoidná reakcia
 - bradykardia
 - hypotenzia po rýchlej aplikácii



H. S ÚČINKOM NA CIEVY

- **ETAMSYLÁT** (*Dicynone*)
 - **MÚ:**
 - zvýšenie adhézie trombocytov
 - vazokonstričný úč.
 - bez vplyvu na koagulačné faktory
 - **I:**
 - prevencia a liečba predoperačného, operačného alebo pooperačného krvácania v silne prekrvených tkanivách
 - trombocytopenia (adjuvans)
- **DEZMOPRESÍN** (*Minirin, M. Melt*), **ORNIPRESÍN**, **TERLIPRESÍN** (*Glypressin, Remestyp*)
 - syntetické deriváty **vazopresínu**
 - na predoperačnú prípravu rizikových pacientov, na obmedzenie kapilárneho krvácania v operačnom poli, pri krvácaní z GIT a uropoetického systému



KRVNÉ PRODUKTY

○ systémové hemostatiká:

- čerstvo zmrazená plazma
- ľudský fibrinogén
- ľudský trombín
- ľudské koagulačné faktory
 - VII (*Factor VII NF Baxter*), VIII (*Fanhdi, Kogenate*), IX (*BeneFIX, Immunine*), XIII
 - VIII + vWF (*Immunate*)
 - kombinácia koag. faktorov (protrombín, faktory VII, IX a X) (*Prothromplex NF*)
 - aktivovaný rekombinantný koag. faktor VIIa (rFVIIa) = **eptacog alfa** (*NovoSeven*)
 - aktivovaný rekombinantný koag. faktor VIIIa (rFVIIIa) = **turoktokog alfa** (*NovoEight*), **alfaoktokog** (*Advate*)

○ lokálne hemostatiká:

- želatína, kolagén
- bez vazokonstričného účinku



- **rFVIIa = eptacog alfa (NovoSeven)**
 - ↑ syntézu trombínu u pacientov
 - s deficitom koag. faktorov
 - s poruchou doštičiek
 - stabilizuje fibrínovú zátku
 - pôsobí na úrovni primárnej (aktivácia doštičiek) a sekundárnej (zvyšuje syntézu trombínu) **hemostázy**, a na úrovni **fibrinolýzy**
 - **MÚ:**
 - priama aktivácia faktora **X** na **Xa** na povrchu lokálne aktivovaných doštičiek → tvorba trombínu → premena fibrinogénu na fibrín → zastavenie krvácania
 - **I:**
 - hemofília A alebo B
 - nedostatok faktora VII
 - Glanzmannova trombasténia



ANTIANEMIKÁ

○ HEMATOPOÉZA

- tvorba Ery, Leu a krvných doštičiek z nediferencovaných kmeňových buniek
- **vyžaduje:**
 - prísun 3 základných živín - železa, vitamín B₁₂ a kyseliny listovej
 - prítomnosť hematopoetických rastových faktorov - proteíny, ktoré regulujú proliferáciu a diferenciáciu hematopoetických kmeňových buniek



○ ANÉMIE

- patologické zmeny spôsobené poklesom množstva Ery prenášajúcich O₂, a poklesom koncentrácie Hb pod fyziologickú hranicu
- často príznakom iných ochorení
- **delenie:**
 - z morfológického hľadiska
 - z etiopatogenetického hľadiska



- **morfologické hľadisko**

- delenie podľa:

- veľkosti Ery → makrocytárne, normocytárne, mikrocytárne

- koncentrácie Hb → hyperchrómne, normochrómne, hypochrómne

- pri nedostatku vit. B₁₂ a kys. listovej → makrocytárna hyperchrómna anémia

- pri nedostatku Fe → mikrocytárna hypochrómna anémia



- **etiopatogenetické hľadisko**

(podľa príčiny a spôsobu vzniku)

- zo zvýšenej straty Ery

- pri zvýšenom krvácaní = **POSTHEMORAGICKÉ** (akútne a chronické - parazitózy, hematória, cievne nádory)
- pri zvýšenom rozpade Ery = **HEMOLYTICKÉ**

intrakorporuskulárne
(príčinou sú Ery)

membranopatie
enzymopatie

hemoglobinopatie (štruktúrne
anomálie Hb)

→ kosáčikovitá anémia (porucha génu
pre Hb), talasémia (porucha syntézy
globínu)

extrakorporuskulárne (príčinou
je vonkajšie prostredie)

neimunitné

mechanické poškodenie
(umelá ♥ chlopňa)
chemické poškodenie (med',
bakt. toxíny, hadie jedy, ...)

imunitné → Ab proti Ag Ery



- o zo zníženej produkcie Ery

- o poruchy tvorby **hému**

sideropenická anémia

nadmerné straty Fe
nedostatočná tvorba Fe
nadmerná spotreba Fe

neuromuskulárne poruchy
poruchy rastu
poruchy imunity

sideroblastická anémia

tzv. prstencovité sideroblasty

anémia chronických chorôb

chronické zápalové procesy
malígne a systémové ochorenia

→ *erytropoetín, transfúzia Ery*



- o zo zníženej produkcie Ery

- o poruchy tvorby **DNA**

megaloblastická anémia
nedostatok esenciálnych
látok (vit. B₁₂, foláty)

} zmeny na koži
poruchy GIT
nervové poškodenie (zánik mozg. buniek)

aplastická anémia

↓ Ery, Leu a trombocyty v dôsledku
porušenej sebaobnovy kmeňových
buniek

→ *imunosupresíva, transplantácia KD*

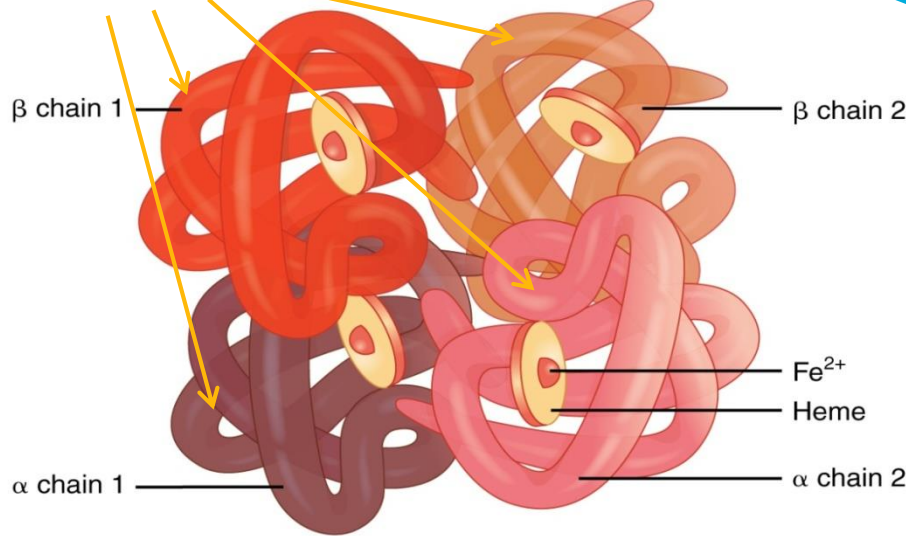
dysplastická anémia
porucha dozrievania a
diferenciácie Ery



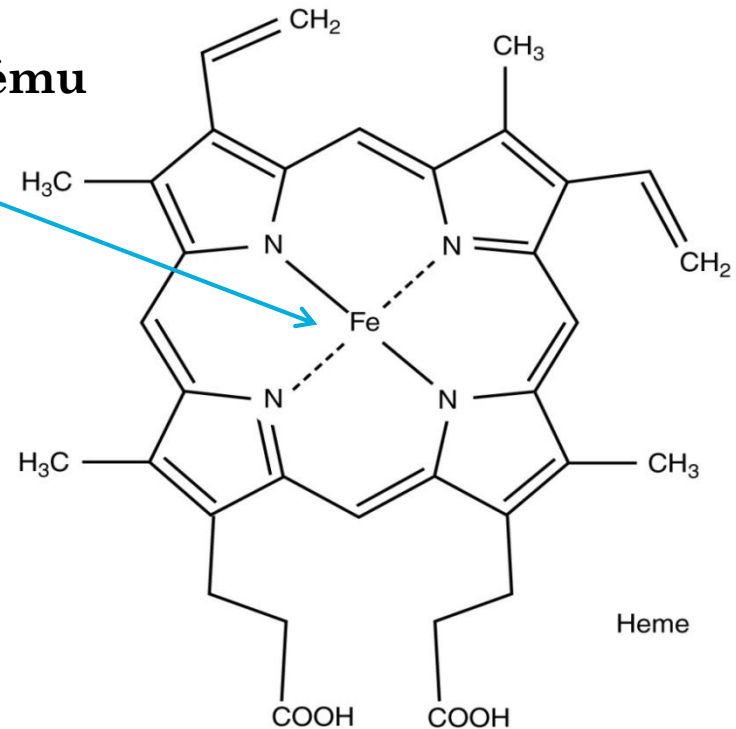
- **ŽELEZO** (*Aktiferrin, Ferretab, Ferinject, Maltofer, Sorbifer Dulures*)

jadro feroporfyrínového kruhu **hému**

globín



(a)



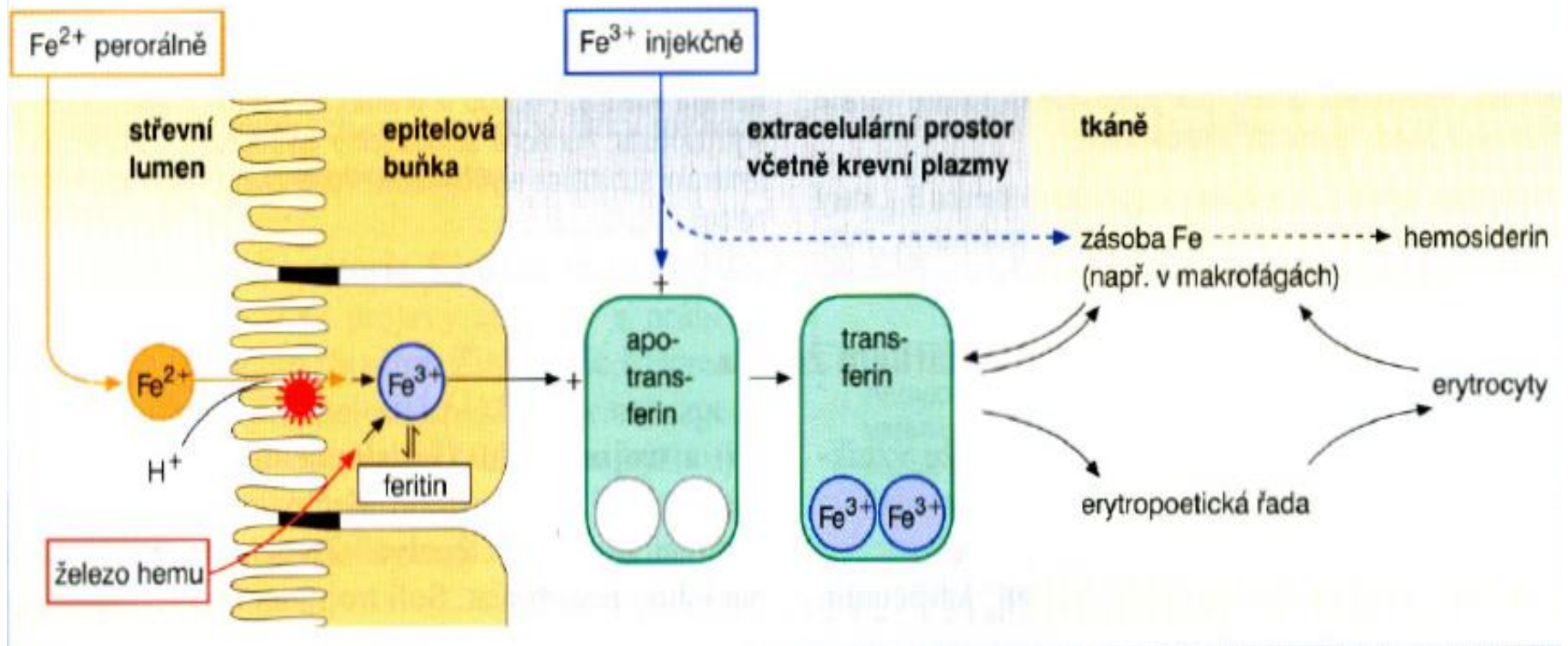
(b)

HEMOGLOBÍN → umožňuje reverz. vazbu O_2 , zabezp. transport O_2 z plic do tkaniv



- v potrave (mäso) → vo forme hému alebo komplexov železa s rôznymi org. látkami
 - vstrebávanie v tenkom čreve vo forme **hemínu** (železitá forma hému) - nemusí byť štiepené na elementárne železo
 - 10-15 mg Fe/deň → resorpcia do org. asi 0,5-1 mg/deň
- **terapeutické podávanie** → vo forme solí (p.o) alebo komplexu s anorganickými látkami (i.v., i.m.)
 - pri hypochrómnej anémii, akútnych a chronických stratách krvi
- **LI:**
 - cheláty al. komplexotvorné látky → ↓ vstrebávania v čreve
 - HCl a vitamín C → ↑ vstrebávania

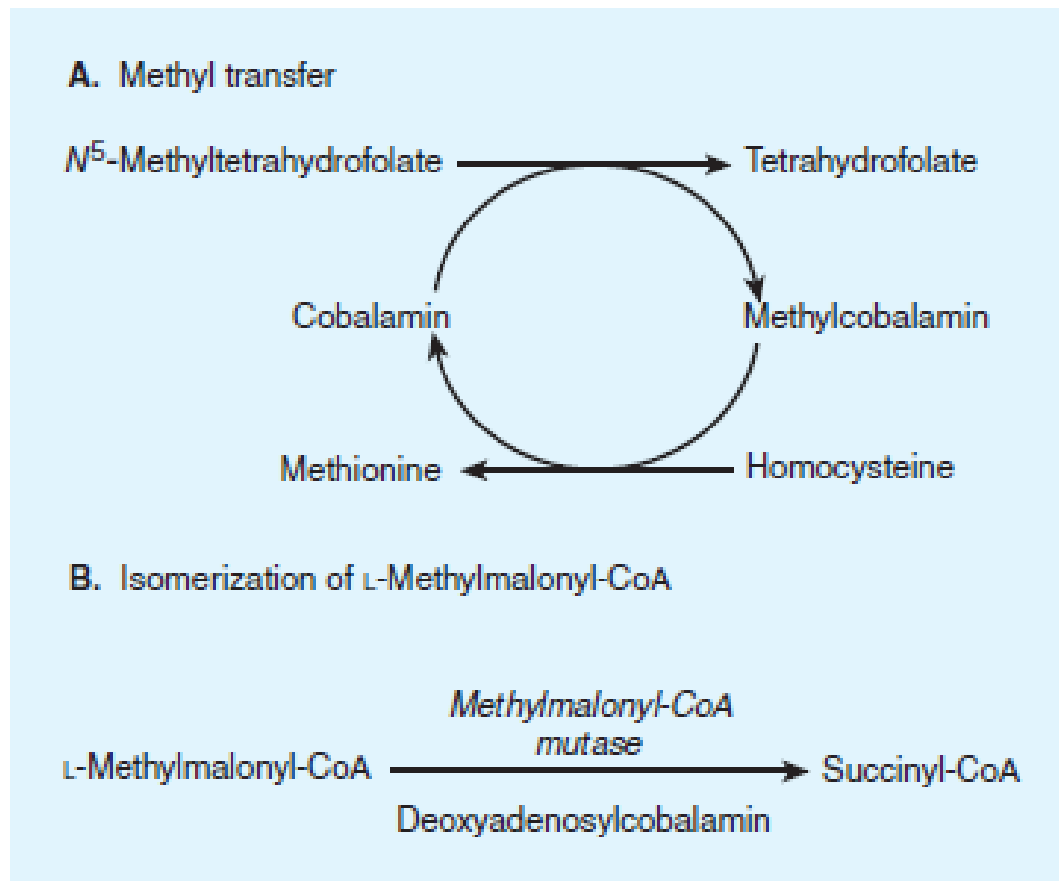




- transport Fe^{3+} z bunky do plazmy pomocou **transferínu** (β -globulín) → erytroidné b. kostnej drene → väzba na rec.
- skladovanie vo forme **feritínu** a **hemosiderínu** (v makrofágoch pečene, sleziny a KD), aj v slizničných b. GIT a v plazme
- **NÚ:**
 - **p.o.** → podráženie GIT, dyspepsia, nauzea, kolikovitá bolesť brucha, hnačka al. obstipácia → podávať **po jedle !!!**
 - **inj.** → zmeny v mieste vpichu, bolesť kĺbov, hypotenzia, bronchospazmus, horúčky, bolesť hlavy, alergické prejavy až anafylaktický šok



- **VITAMÍN B₁₂** (*Aktiferrin, Milgamma*)
 - potrebný pre syntézu NK (tymidínu) a DNA



- **nedostatok:**

- pancytopenia
- poruchy GIT
- neurologické poruchy
- megaloblastická anémia

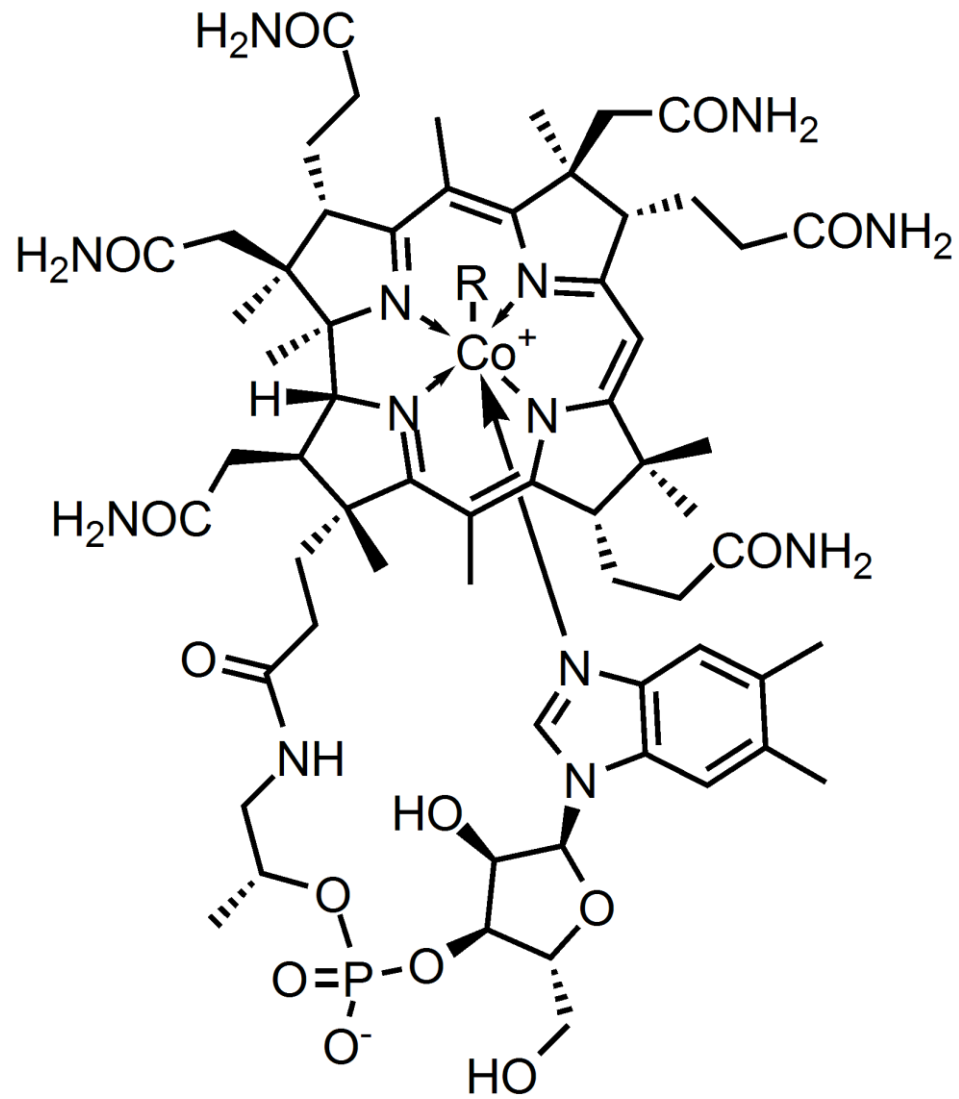


porucha syntézy DNA → znížené delenie buniek
syntéza RNA a bielkovín nezmenená



tvorba veľkých Ery s vysokým pomerom RNA:DNA →
defektné bunky, citlivé na poškodenie





R = 5'-deoxyadenosyl, Me, OH, CN



- zdroj → mäso (pečeň), vajcia a mliečne výrobky; syntéza mikroorganizmami (*Streptomyces griseus*)
 - príjem 5-30 µg/deň, resorpcia 1-5 µg
- **vstrebávanie** len po vytvorení komplexu s vnútorným faktorom (uvolňovaný parietálnymi b. žalúdka) v distálnom ileu
- **transport** po väzbe na *transkobalamín II*
- **skladovanie** v pečeni



- **účinky:**

- normalizácia krvného obrazu
- dozrievanie erytroblastov v KD, vymiznutie megaloblastov
- zlepšenie GIT porúch (atrofia žalúdočnej sliznice a anacidita však ostáva)
- ustúpenie porúch CNS

- **NÚ:**

- bolesti hlavy, nauzea, vracanie; akné, urtikária, mierne formy polycytémie

- **I:**

- **megaloblastická anémia** (parenterálna aplikácia v kombinácii s kys. listovou) - často spojená s leukopéniou a trombocytopéniou
- ťažké poruchy NS (degeneratívne poškodenie periférnych nervov a miechy)



○ **KYSELINA LISTOVÁ** (*Acidum folicum* *Léčiva*, *Aktiferrin*, *Ferretab*, *Maltofer*)

- potrebná pre syntézu DNA (v redukovanej forme)
- **nedostatok:**
 - patologické zmeny na slizniciach
 - megaloblastická anémia
 - **nie** neurologické poruchy
- zdroj → droždie, pečeň, obličky, zelenina
 - príjem 500-700 µg/deň, vstrebanie 50-200 µg
- **I:**
 - nedostatok kyseliny listovej v org. (tehotenstvo, deti)
 - megaloblastická anémia (v kombinácii s vit. B₁₂)



○ ERYTROPOETÍN (*Retacrit*)

- izolovaný ľudský hematopoetický rastový faktor
- polypeptid so 165 AMK – syntéza hl. v obličkách
- **i.v.** podanie → $t_{1/2} = 4-13$ hod.
- **MÚ:**
 - stimulácia proliferácie a diferenciácie erytroidných prekursorových buniek v KD → zvýšená tvorba Ery a ↑ transportná kapacita pre O_2
- **NÚ:**
 - hypertenzia, trombotické komplikácie, poruchy mozg. prekrvenia
- **I:**
 - anémia pri **chronickom zlyhaní obličiek**
 - anémia vyvolaná **zidovudínom** u pacientov s HIV inf.

○ DARBEPOETÍN (*Aranesp*)

- 3x dlhší biologický polčas ako erythropoetín



○ HEMATOPOETICKÉ RASTOVÉ FAKTORY

- stimulujú granulocytové a makrofágové kolónie v KD
- na obnovenie hematopoézy po protinádorovej terapii a po transplantácii KD
- **(PEG)FILGRASTIM** (*Accofil, Grastofil, Neulasta, Nivestim, Ratiograstim, Zarzio*)
 - vyrábaný rekombinantnou DNA technológiou z *E. coli*
 - regulácia tvorby a uvoľňovania funkčných **neutrofilov** z kostnej drene pri neutropénii (indukovanej chemoterapiou, aj kongenitálnej n.), pri myelodysplázii a aplastickej anémii
- **INÉ** → lenograstim, molgramostim, romiplostim (*Nplate*), **eltrombopag** (*Revolade*) - agonista trombopoietínového rec. (th. trombocytopénie)



HEMOREOLOGIKÁ A NÁHRADNÉ TEKUTINY

○ HEMOREOLOGIKÁ

- látky s vazodilatačným pôsobením
- zlepšujú deformabilitu Ery → zlepšenie prechodu kapilármi → zlepšenie prekrvenia ischemických tkanív

→ pentoxifylín, sulodexid (*Vessel Due F*)

• PENTOXIFYLÍN (*Agapurin, Trental*)

- vazodilatačný, hemoreologický a antiagregačný úč.
- inhibícia cytokínov a zosilnenie fibrinolýzy
- I:
 - poruchy prekrvenia končatín a CNS (diabetická angiopatia, Raynaudov fenomén, mozg. ateroskleróza, ...)
- NÚ:
 - ortostatická hypotenzia, nauzea



KRVNÉ NÁHRADY

- pri poruchách objemu a zloženia telesných tekutín → krvácanie, šokové stavy, dehydratácia, demineralizácia

○ KRV A JEJ DERIVÁTY

- transfúzia čerstvej alebo upravenej krvi (krvná konzerva)
- na prípravy **krvných konzerv** → kyslý tlmivý roztok kyseliny citrónovej - **citrónan sodný** s prísadou Glc, ktorá bráni zrážaniu krvi
- čerstvé krvné konzervy skladovať pred použitím 2 dni pri teplote 4 °C



- **plazma** = min. obsah Hb, pripravená z čerstvej krvi centrifugáciou
 - univerzálna plazma (zmiešaná od viacerých darcov)
 - čerstvá plazma
 - sušená plazma (lyofilizovaná pri -20 až -30 °C)
- **proteíny**
 - **albumíny** → regulácia koloidne osmotického tlaku, transport telu vlastných látok, energetická rezerva org.
 - **Ig** → profylaxia infekčnej hepatitídy
 - **zrážacie faktory** → profylaxia a terapia krvácania pri komplexných defektoch zrážania krvi



- **I:**
 - výrazná strata krvi s poklesom Ery pod hodnoty potrebné pre život → čerstvá **krv** alebo krvná konzerva, koncentrát erytrocytov
 - zníženie objemu obiehajúcej tekutiny pri šoku → **plazma**, náhrada plazmy bez Ery
- **požiadavky** na krvné náhrady a antihypovolemiká:
 - onkotický tlak blízky plazme
 - hmotnosť molekúl v rozmedzí prechodu glomerulami
 - sterilita



○ ANTIHYPOVOLEMICKÁ

● DEXTRAN

- vysokomolekulárny polysacharid ($M_r = 70\ 000\ \text{Da}$)
- expandér krvného objemu
- NÚ:
 - alergické reakcie
 - zvýšenie agregácie trombocytov
 - znemožnenie určenie krvných skupín

● HYDROXYETYLŠKROB (*Plasma Volume Redibag*)

- dĺžka pôsobenia cca 6 hod.
- na doplnenie plazmatického objemu pri hemoragiách



- **DERIVÁTY ŽELATÍNY** (*B. Braun Gelaspan 4%, Gelofusine*)
 - v obehu asi 8 hod.
 - sukcinylželatína, oxypolyželatína
- **INÉ**
 - izotonický roztok NaCl
 - Ringerov roztok (KCl, NaCl, CaCl₂)
 - Darrowov roztok (KCl, NaCl, 50% roztok mliečnanu sodného)
 - roztok NaHCO₃
 - upravujú obsah iónov v plazme a jej pH, len na **krátkodobé** zvýšenie cirkulujúceho objemu
- nemajú schopnosť prenášať O₂



ZHRNUTIE

- liečivá ovplyvňujúce hemostázu
 - antitrombotiká
 - antikoagulanciá
 - **priame**
 - heparín
 - heparinoidy
 - nízkomolekulárne heparíny (enoxaparín, dalteparín, nadroparín, bemiparín)
 - priame inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, apixaban)
 - priame inhibítory trombínu → hirudíny (lepirudín, desirudín, bivalirudín), argatroban, melagatran, dabigatran etexilát
 - antitrombín III, proteín C, fondaparinux sodný
 - **nepriame** → antagonisty vit. K
 - kumaríny (warfarín, dikumarol, etylbiskumacetát, fenprokumon)
 - indandióny (klonindión, fenindión)
 - **pre použitie *in vitro***
 - citrónan sodný, EDTA



- protidoštičkové látky
 - **inhibítory COX**
 - ASA, indobufén
 - **priame inhibítory agregácie trombocytov**
 - tiklopidín, klopidogrel, prasugrel
 - **látky blokujúce degradáciu cAMP v trombocytoch s vazodilatačným účinkom**
 - dipyridamol, cilostazol
 - **inhibítory tromboxánsyntázy**
 - pilmagrel
 - **antagonista TXA₂**
 - sulotroban
 - **blokátory doštičkových rec. IIb/IIIa**
 - abciximab, tirofiban, eptifibatid



- fibrinolytiká

- **I. generácia** → neselektívne

- streptokináza, urokináza

- **II. generácia** → selektívne

- t-PA, altepláza, retepláza, sarupláza, anistrepláza, tenektepláza

- **hemostatiká**

- antifibrinolytiká

- **inhibítory proteáz**

- aprotinín

- **syntetické**

- kys. p-aminometylbenzoová, kys. e-aminokaprónová, kys. tranexámová

- **ostatné**

- vitamín K, protamínsulfát/chlorid



- hemostatiká s úč. na cievy
 - etamsylát
 - **deriváty vazopresínu**
 - desmopresín, ornipresín, terlipresín

- krvné produkty
 - **systemové hemostatiká**
 - čerstvo zmrazená plazma
 - ľudský fibrinogén, ľudský trombín
 - ľudské koagulačné faktory (VII, VIII, IX, XIII)
 - kombinácia koag. faktorov (protrombín, faktory VII, IX a X)
 - eptacog alfa (rFVIIa)
 - turoktokog alfa (rFVIIIa), alfaoktokog (rFVIIIa)
 - **lokálne hemostatiká**
 - želatína, kolagén



○ antianemiká

- železo
- vitamín B₁₂
- kyselina listová
- **hematopoetické rastové faktory**
 - erythropoetín
 - darbepoetín
 - (peg)filgrastim
 - lenograstim
 - molgramostim
 - romiplostim
 - eltrombopag



○ hemoreologiká a náhradné tekutiny

• hemoreologiká

- pentoxifylín
- sulodexid

• krvné náhrady

- čerstvá krv, krvná konzerva
- plazma

○ **proteíny**

- albumíny
- imunoglobulíny
- koagulačné faktory

○ **antihypovolemiká**

- dextran
- hydroxyetylškrob
- deriváty želatíny
- iné

- izotonický roztok NaCl, Ringerov roztok, Darrowov roztok, roztok NaHCO₃



KONIEC

