

Antikoagulantni, Antiagregacioni i Fibrinolitički lekovi

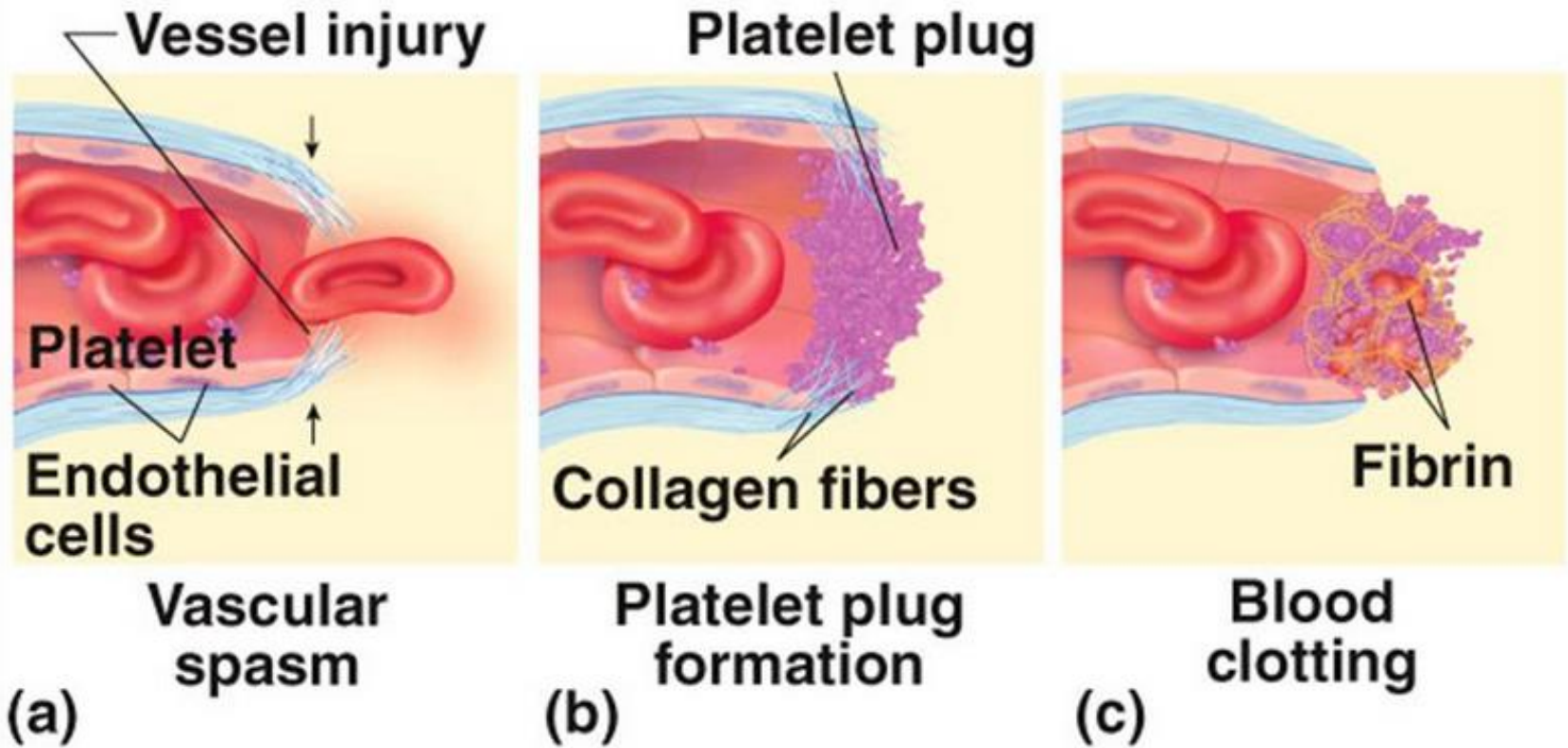
Saša Vukmirović

April 2020

Hemostaza

- Vaskularna faza
- Trombocitna faza
- Faza koagulacija
- Fibrinolitička faza

Steps of Hemostasis



Faktori koagulacije

Factor Name

I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Tissue Factor or thromboplastin
IV	Ca ⁺⁺
V	Proaccelerin
VII	Proconvertin
VIII	Antihemophilic A factor
IX	Antihemophilic B factor or Christmas factor

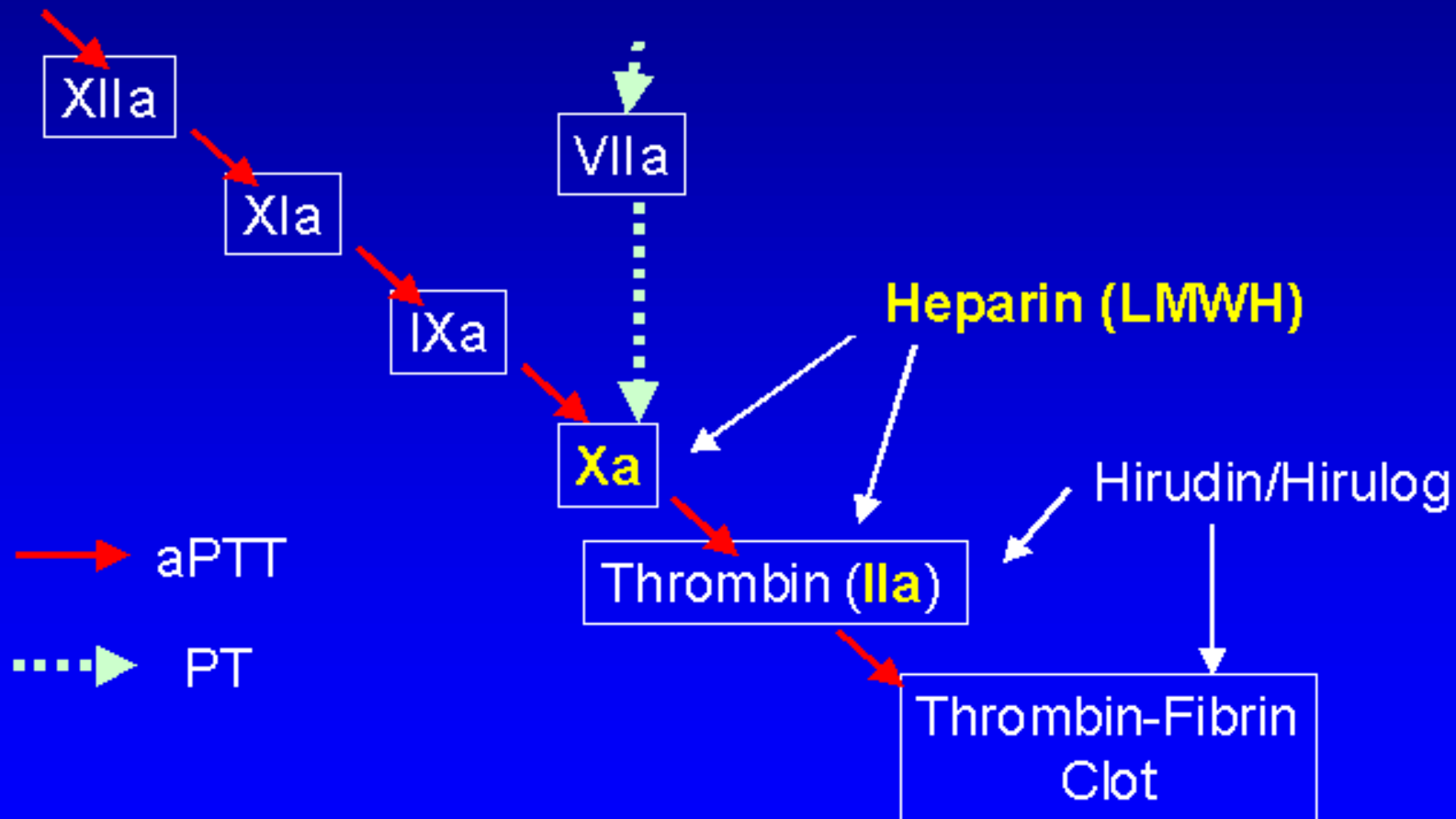
Factor Name

X	Stuart or Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent
XII	Hageman factor, contact factor
XIII	Fibrin stabilizing factor Prekallikrein factor High-molecular-weight kininogen

Coagulation Cascade

Intrinsic Pathway
(surface contact)

Extrinsic Pathway
(tissue factor)



Koagulaciona kaskada

- Za aktiviranje trombinskog sistema neophodno je prisustvo kalcijuma
- Trombinski sistem sastoji se iz nekoliko proteina krvi koji se aktiviraju kada dođe do krvarenja
- Aktivirani prokoagulantni proteini uključuju se u kaskadu hemijskih reakcija u kojoj kao krajnji proizvod nastaje **FIBRIN**
- Fibrin stvara mrežu koja se zakači na ogoljeni zid krvnog suda
- U zavisnosti od vrste ćelija koje se nakupljaju u tu mrežu nastaju **crveni (u venama) ili beli (u arterijama) tromb**

Antikoagulantni lekovi

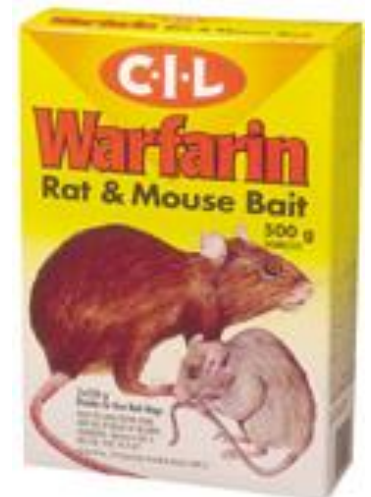
- Antikoagulantni lekovi sprečavaju nastanak štetnih ugrušaka u krvnim sudovima
- Nekad se pominju kao lekovi koji razređuju krv
- Ovi lekovi nisu u stanju da razgrade postojeći ugrušak, već sprečavaju rast postojećeg ugruška i nastanak novih ugrušaka

Antikoagulantni lekovi

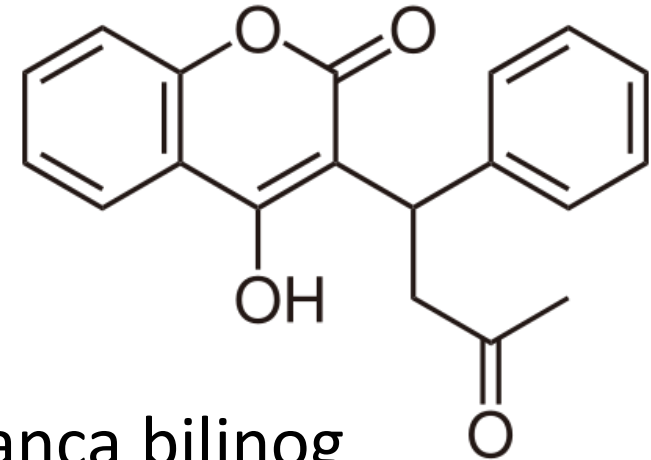
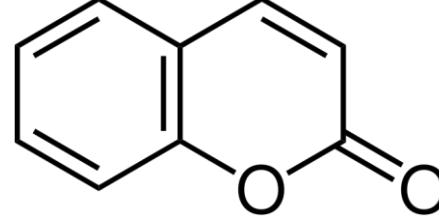
- Heparin i varfarin – dva tradicionalna antikoagulansa
- Indikacije – akutni koronarni sindrom, duboka venska tromboza (DVT), embolija pluća, kardiohirurgija, veštački srčani zalisci, pretkomorska fibrilacija
- Tromb – krvni ugrušak koji se abnormalno formira u krvnim sudovima
- Embolus – krvni ugrušak se otkači sa mesta nastanka i kreće se krvotokom

Istorija

- varfarin se dugi niz godina koristio kao terapija izbora radi sprečavanja nastanka krvnih ugrušaka
- U početku je na tržište dospeo kao rodenticid (otrov protiv glodara) i još uvek se koristi i za ovu namenu



Varfarin



- **Oralni** antikoagulantni lek
- Sintetski derivat kumarina – supstanca biljnog porekla
- Smanjuje koagulabilnost krvi utičući na **metabolizam vitamina K**
- Sprečava nastanak krvnog ugruška unutar krvnog suda, sprečava rast postojećih ugruškaka i sprečava otkidanje embolusa

Varfarin

- Varfarin inhibiše sintezu biološki aktivnih formi vitamin K zavisnih faktora koagulacije krvi: II, VII, IX i X
- Potrebno je nekoliko dana za početak delovanja ovih lekova
- Isto tako potrebno je nekoliko dana nakon prestanka davanja ovih lekova da bi se izgubio terapijski efekat
- Terapijski efekat procenjuje se određivanjem **International Normalized Ratio (INR)** – mera koliko je više vremena potrebno da dođe do koagulacije krvi (protrombinsko vreme) kada se lek primenjuje u odnosu na fiziološko vreme (INR 2-4)

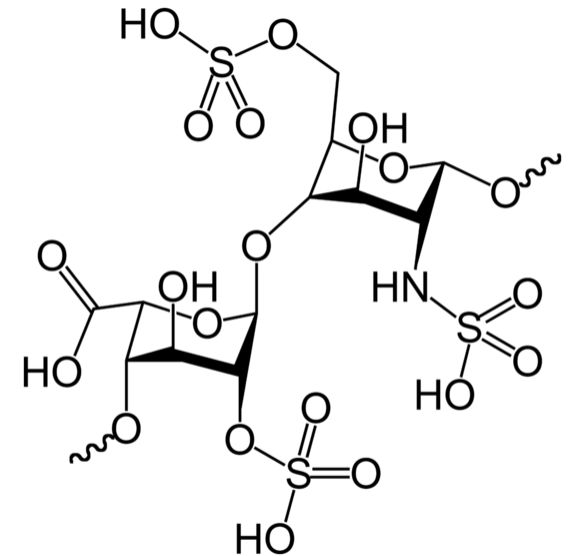
Varfarin



- ND – krvarenje, modrice
- Krvarenje – retko spontano – krvarenje nakon posekotine koje ne prestaje spontano
- Lečenje predoziranja
 - Prekid primene leka
 - Primena vitamina K
 - Sveža smrznuta plazma
 - Izolovani faktori koagulacije

Heparin (standardi, nefrakcionisani, visokomolekularni)

- Heparin je prirodni antikoagulans koji proizvode bazofili i mastociti kako bi sprečili nastanak i rast krvnih ugrušaka
- Heparin ne razgrađuje već formirane krvne ugruške



Heparin

- Način primene – IV ili SC
- Mehanizam aktivnosti – aktivira antitrombin III – sprečava konverziju protrombina (II) u trombin (IIa), i inhibiše delovanje trombina na fibrinogen (blokira konverziju fibrinogena u fibrin)



Niskomolekularni heparin (LMWH)

- Deluje na Xa faktor koagulacije
- SC način primene
- Niskomolekularni heparin se sve češće koristi umesto klasičnog heparina kod većine pacijenata sa dubokom venskom trombozom i koronarnim sindromom
- Predstavnici – enoksaparin, dalteparin



Prednosti niskomolekularnog heparina u odnosu na klasični

- Laboratorijsko praćenje nije neophodno – linearni odnos doza i efekat
- Duže poluvreme eliminacije
- Ređa pojava ND
- SC način primene – pacijenti

ND Heparina

- Krvarenje – antidot je protamin sulfat
- Heparinom-indukovana trombocitopenija (HIT)
- Osteoporoza (samo kod dugotrajne terapije)

Heparinom-Indukovana Trombocitopenija

- Pored krvarenja najznačajnije neželjeno dejstvo
- Najčešći uzrok lekovima izazvane trombocitopenije

Ne-imuna heparinom izazvana trombocitopenija (“HIT Tip I”)

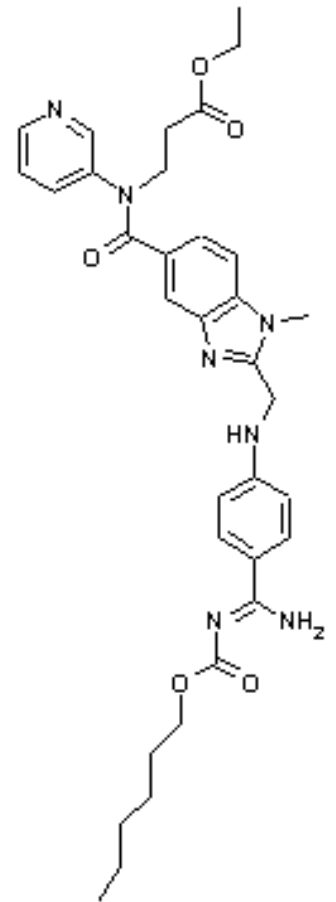
- Benigna
- Do 10% pacijenata lečenih heparinom
- Nagli pad broja trombocita unutar prva 2 dana od početka primene heparina
- Normalizacija broja trombocita unutar 5 dana bez prekida terapije heparinom (unutar 2 dana ukoliko je prekinuta terapija heparinom)

Heparinom indukovana trombocitopenija “HIT tip 2”

- Potencijalno katastrofalna tromboza (Heparinom indukovana trombocitopenija i tromboza)
- Kod oko 8% pacijenata lečenih heparinom stvaraju se antitela bez pojave trombocitopenije
- Kod 1-5% pacijenata razvija se trombocitopenija
- Od populacije pacijenata sa trombocitopenijom, kod 30% dolazi do razvoja venske i/ili arterijske tromboze

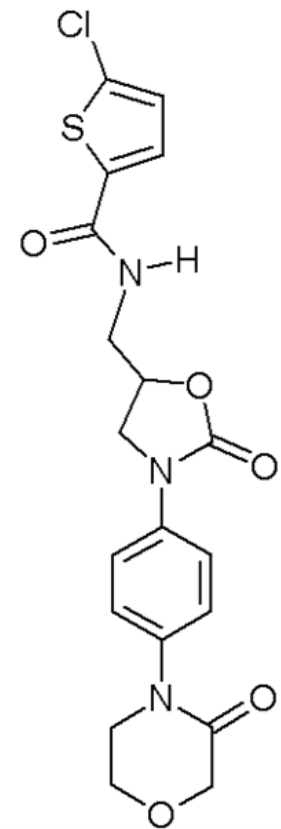
Dabigatran

- Dabigatran – direktni inhibitor trombina
- Dabigatran – mali molekul koji reverzibilno inhibiše slobodni i za ugrušak vezani trombin



Rivaroksaban

- Rivaroksaban je inhibitor faktora Xa, za oralnu primenu
- Ne stupa u interakcije sa hranom, antacidima, digoksinom, acetilsalicilnom kiselinom, naproksenom
- Nije potrebna korekcija doze kod istovremene primene



Antiagregacioni lekovi

Aspirin (Acetil salicilna kiselina)

- Sprečava agregaciju trombocita / adheziju
- **Klinička upotreba** – sprečava arterijsku trombozu
 - Infarkt miokarda (MI), inzult, veštački zalisci, šantovi
- **Mehanizam aktivnosti** - Aspirin inhibiše aktivnost enzima ciklooksigenaze (COX)
- COX je ključni enzim uključen u sintezu tromboksana A₂ (i prostaglandina) koji pojačava agregabilnost trombocita
- Doze: 1mg/kg TM (75-100mg/dan)

Drugi lekovi

- **Klopidogrel** – blokira vezivanje ADP-a za receptore na trombocitima
- **Abciximab** – blokada IIb/IIIa receptore za fibrinogen – inhibiše međusobno povezivanje trombocita fibrinogenom(fibrinom)

Fibrinolitici

Fibrinolitički lekovi

- Ubrzavaju razgradnju krvnih ugrušaka
- Aktiviraju endogene proteaze
- Plazminogen (inaktivni oblik) se konvertuje u Plazmin (aktivni oblik)
- Plazmin razgrađuje fibrin u krvnim ugrušcima

Fibrinolitički lekovi

- Streptokinaza – bakterijskog porekla
 - Kontinuirana upotreba izaziva imunološku reakciju – pojava antitela unutar 4 dana od početka primene – gubitak terapijskog efekta
- Urokinaza – derivat humanog porekla
 - Ne izaziva imunološki odgovor
- Tkivni aktivator plazminogena - Alteplaza
 - Ne izaziva imunološki odgovor
 - Visoka cena leka

Indikacije

- Infarkt miokarda
- Akutna embolija pluća
- Akutni ishemični inzult – unutar 3 sata od početka inzulta

Kontraindikacije

- Skorašnje povrede i hirurške intervencije
- Disekcija aorte
- Pozitivna anamneza u pogledu cerebrovaskularnih bolesti
- Aktivan peptički ulkus
- Ozbiljna hipertenzija
- Aktivne kavitacije u plućima
- Variksi ezofagusa
- Prethodna reakcija na streptokinazu

Neželjena dejstva

- Mučnina i povraćanje
- Krvarenje
- Hipotenzija
- Alergijske reakcije