



Prof. dr Aleksandar Rašković

# ANTIKOAGULANTNI I ANTITROMBOCITNI LEKOVI

# Oralni antikoagulantni lekovi

- Sprečavaju završni korak sinteze II, VII, IX i X faktora koagulacije ( $\gamma$  karboksilacija glutatamata)
- Epoksid vitamina K  $\rightarrow$  vitamin K epoksid reduktaza  $\rightarrow$  redukovani oblik vitamina K
- Produžavaju protrombinsko vreme (PT) – doziranje na osnovu PT

# Oralni antikoagulantni lekovi

- Njihov antikoagulantni efekat nastupa sporo
- U organizmu postoje već sintetisani faktori koagulacije, kao i određena količina vitamina K
- Farmakokinetika – dobra resorpcija posle per os primene; ↑↑ % vezivanja za proteina plazme;  $t_{1/2}$  40 sati; eliminiše se bubrezima u obliku neaktivnih metabolita
- početak delovanja
- 12 – 24 časa etilbiskumacetat
- 36 – 48 sati acenokumarol
- 48 – 72 sata varfarin, fenprokumon

# Oralni antikoagulantni lekovi

- INDIVIDUALNO DOZIRANJE
- U bolničkim uslovima – na početku th se svakodnevno kontroliše PT; potom svaka 2 – 3 dana; jednom nedeljno i jednom mesečno
- INR = PT nakon primene varfarina / kontrolno PT
- ND – dozno zavisno krvarenje – vit K; koncentrovani faktori II, IX, X; sveže smrznuta plazma
- Dozno nezavisna ND – alopecija; alergijske reakcije, osteoporoza

# Oralni antikoagulantni lekovi

- Po prestanku terapije dejstvo im traje još nekoliko dana, dok se ne sintetišu faktori koagulacije
- Indikacije:
  - Tromboze dubokih vena (profilaksa – INR - 2.0 – 2.5 i terapija – INR - 3)
  - Plućna embolija (INR - 3)
  - Veštačke valvule (INR 3 – 4.5); fibrilacija pretkomora praćene rizikom od tromboembolije INR (3)
  - TIA – tranzitorni ishemični atak INR - 3

# Oralni antikoagulantni lekovi

- Kontraindikacije – trudnoća – teratogenost (organogeneza); fetalna krvarenja (III trimestar i porođaj)
- operacije
- DIK
- Maligna hipertenzija
- Insuficijencija jetre i bubrega
- Interakcije – NSAID – povećavaju rizik od krvarenja – istiskivanje sa albumina

# Oralni antikoagulantni lekovi

- Inhibitori mikrozomalnih enzima potenciraju ND OAL - antigljivični azoli, makrolidi
- Induktori mikrozomalnih enzima smanjuju efekt OAL (fenobarbiton, fenitoin, rifampicin, karbamazepin)
- Biljni preparati – kantarion
- Antibiotici širokog spektra (cefalosporini III generacije)
- Hrana bogata vitaminom K


# Heparin

- Parenteralni antikoagulantni lekovi
- Heparin – visokomolekularni preparati – mol. težina 15 000 daltona
- Nemogućnost resorpcije posle per os primene
- i.v. primena/intravenska infuzija;  $t_{1/2}$  30 – 150 min
- Supkutano – mala BAV; jedino u profilaktičke svrhe
- inaktivije se u endotelu i jetri





# heparin

- MD – deluje trenutno – potencira aktivnost antitrombina III (inhibicija pretvaranja fibrinogena u fibrin)
  - Sprečava aktivaciju TC
  - Inhibiše faktore V, VIII i XI
- 



# Heparin

indikacije – profilaksa i lečenje tromboze dubokih vena (brzo i efikasno otklanja znake tromboflebitisa)

plućna embolija

akutni infarkt miokarda

nestabilna angina pectoris

atrijalna fibrilacija

ekstrakorporalna cirkulacija; hemodijaliza

„by – pass,, hirurške intervencije

# Heparin

doziranje na osnovu APTT

tromboza dubokih vena i plućna embolija – i.v.

bolus 5 – 10 000 i.j.; pa se nastavlja trajna i.v.

infuzija od 1000 i.j./sat uz kontrolu APTT –

trebalo bi da je 2 puta duže od kontrolnog

umesto infuzije, mogu se intermitentno

primeniti supkutane injekcije ili započeti sa

OAL kojima treba bar 3 dana da ispolje

optimalni efekat

# Heparin

kod AIM najbolje je primeniti trombolitik, ali takav lek dobija samo 1/3 pacijenata; ostali dobijaju heparin i antiagregacione lekove

nestabilna angina pectoris – bolus, potom i.v. infuzija; APTT 1.5 – 2.5 duže od kontrolnog

ND – krvarenje – trombocitopenija

osteoporoza – delovanje na osteoklaste i Ca

hiperkalijemija (inhibicija lučenja aldosterona)

# Heparin

za prekidanje antikoagulantnog efekta heparina  
se primenjuje protamin sulfat

protamin sulfat odvaja heparin od antitrombina  
III

ND – anafilaktoidna reakcija praćena  
hipotenzijom i bradikardijom; plućna  
hipertenzija

# heparin

kontraindikacije

preosetljivost

HIT (heparinom indukovana trombocitopenija)

aktivni peptički ulkus

bakterijski endokarditis

intrakranijalna hemoragija

operacije cns –a, oka

# Heparin

niskomolekularni heparin

sadrži aktivne frakcije heparina (5000 daltona)

znatno duže  $t_{1/2}$  pa se daje supkutano (u predelu trbuha); na 12 sati ili samo jednom dnevno

nadroparin, dalteparin, enoksaparin

# Heparin

nemaju dovoljnu dužinu lanca da bi inhibisali trombin;

inhibišu X faktor koagulacije

indikacije – profilaksa postoperativnih venskih tromboza i embolija

terapija venskih tromboza

AKS – nestabilna angina i infarkt

ND – rizik od krvarenja značajno manji u odnosu na visokomolekularni heparin



# Heparin

upozorenje – istovremena primena NSAID, OAL  
i plazma ekspandera povećava rizik od  
krvarenja

prednosti frakcionisanih heparina:

ne izazivaju HIT<sub>1</sub> trombocitopeniju

lakše izvođenje terapije

manja potreba za laboratorijskom kontrolom  
koagulacije

# inhibitori Xa faktora

fondaparinuks  $t_{1/2}$  35 sati (Arixtra®)

idraparinuks dugo  $t_{1/2}$  - s.c. jednom nedeljno

direktni inhibitori Xa faktora

fondaparinuks - podaci o  $\downarrow\downarrow$  *mortaliteta obolelih*

*od AIM* eliminiše se nepromenjen bubrezima

– oprez kod osoba sa renalnom

insuficijencijom

- Značaj: HIT

# Direktni antitrombini

hirudin

argatroban, bivalirudin

lepirudin, ksimegatran – per os

ne zahtevaju AT kao kofaktor

ne stupaju u interakciju sa heparin vezujućim proteinima

izazivaju predvidivije antikoagulantno delovanje u odnosu na heparin

# Direktni antitrombini

- Indikacije
- HIT
- VTE
- Atrijalna fibrilacija
- Nestabilna angina, infarkt miokarda
- Perkutane koronarne intervencije
- NAPOMENA: kontrolisati funkciju jetre

# Lekovi protiv zgrušavanja krvi

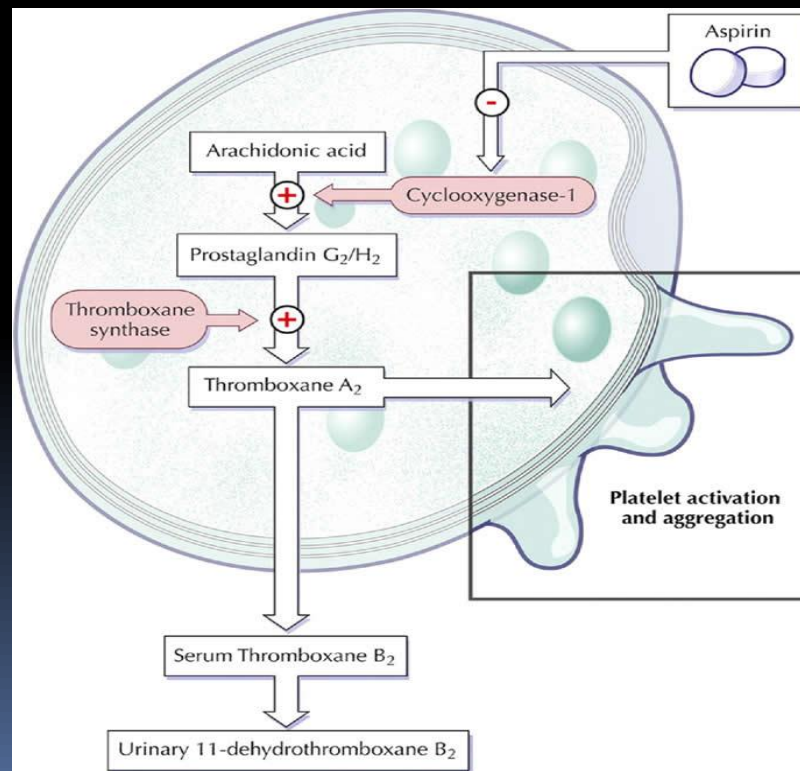
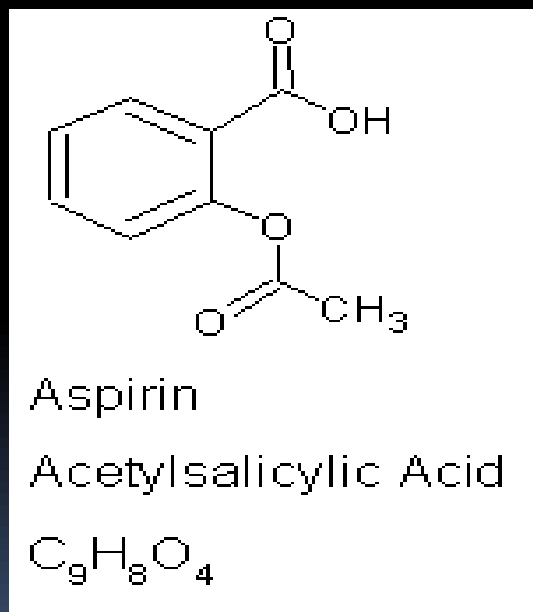
indikacija	Terapija izbora
Venski tromboembolizam	
akutni	Nisko molekularni heparin
Hirurška profilaksa	Nisko molekularni heparin ili fondaparinuks
Dugotrajna profilaksa	Varfarin ili niskomolekularni heparin
Plućna embolija	Heparin, fibrinolitici
Akutni koronarni sindrom	
Nestabilna angina i non STE	Aspirin + klopidigrel; eptifibatid ili tirofiban; LMWH;
STEMI	Fibrinolitici, aspirin, heparin
PCI	Aspirin + klopidigrel, abciksimab ili eptifibatid (bivalirudin)


# Lekovi protiv zgrušavanja krvi

indikacija	Terapija izbora
Cerebrovask. insult (izuzev hemoragijskog)	Fibrinolitik ili aspirin
Profilaksa uključujući i TIA	aspirin i dipiridamol; klopidogrel
Fibrilacija pretkomora	Heparin, potom varfarin
Veštačke valvule	Varfarin, aspirin

# Acetilsalicilna kiselina

Niže doze aspirina selektivno inhibišu sintetazu TA2 dok veće doze inhibišu i sintezu PGI<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub> se sintetishe na endotelu, zato se PGI<sub>2</sub> brže regeneriše)



- 
- Indikacije – nestabilna angina pektoris, akutni infarkt miokarda, sekundarna profilaksa AIM, cerebrovaskularne bolesi
  - ND – neselektivna inhibicija sinteze PG – nadražaj sluznice git – a,
  - Okultno ili obilno krvarenje
  - Proulcerogeno dejstvo

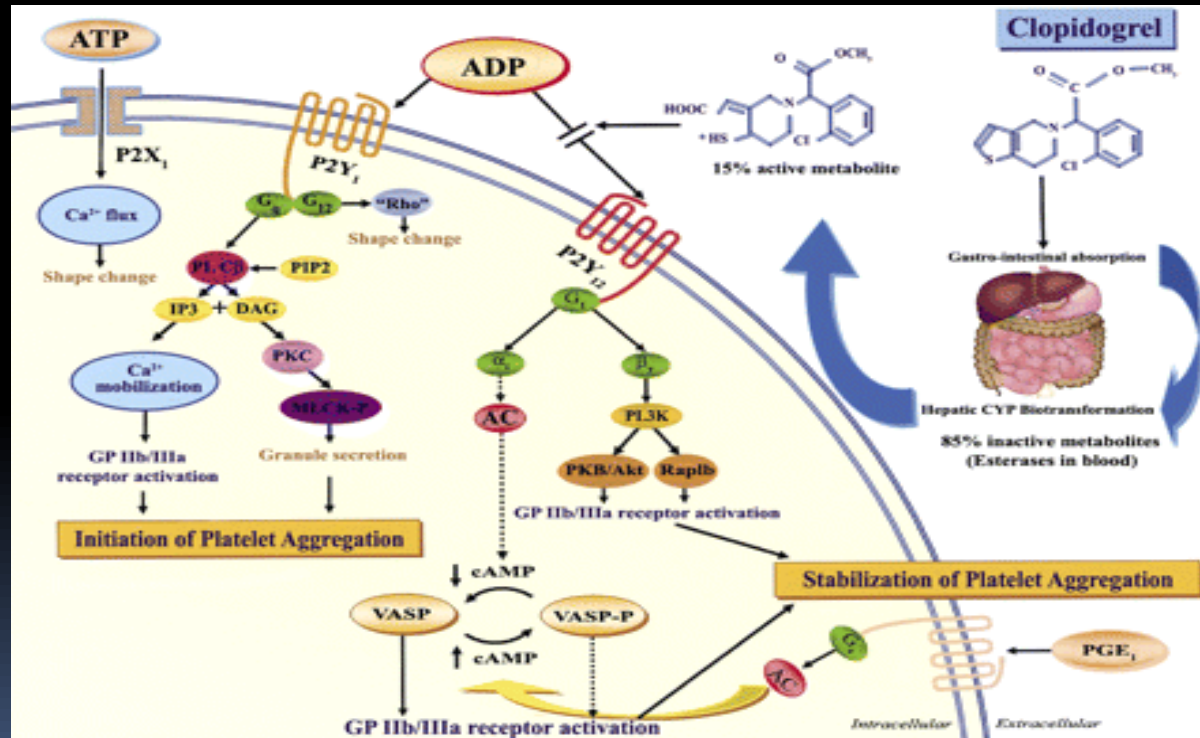



# Derivati tienopiridina


## Tiklopidin


## Klopidogrel


## Prasugrel






- 
- Antiagregaciono delovanje tiklopidina nastupa sporije u odnosu na aspirin (maks. dejstva 3 – 5 dana). Klopido­grel deluje brže i jače u odnosu na tiklopidin.
  - Inhibicija agregabilnosti je ireverzibilna.
  - CURE studija je pokazala da klopido­grel u kombinaciji sa aspirinom ispoljava efikasnije antiagregaciono dejstvo
  - (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events)

- 
- Indikacija za tiklopidin – TIA; moždani udar (kada postoji KI za aspirin)
  - Indikacija za klopido­grel – prevencija reokluzije nakon implantacije stenta; akutni koronarni sindrom, ishemijski šlog, sekundarna prevencija AIM
  - ND tiklopidina – nepovoljnija u odnosu na aspirin – dijareja; ospa i urtikarija – 11%;
  - depresija kostne srži – leukopenija, pancitopenija – neophodnot praćenja krvne sklike prvih 12 nedelja terapije

- 
- Klopidoogrel ima povoljniji profil ND u odnosu na tiklopidin
  - Deluje manje nadražajno na želudac u odnosu na aspirin
  - Može izazvati dijareju
  - Upozorenje – primenu obustaviti 10 -14 dana pre operacije

- 
- Dipyridamol – inhibitor fosfodiesteraze – u kombinaciji sa aspirinom za sekundarnu profilaksu cerebrovaskularnih poremećaja
  - Kod pacijenata sa veštačkim valvulama
  - ND – fenomen koronarne krađe – koristi se za dijagnostičke testove u kojima se provocira ishemija

- 
- Antagonisti receptora fibrinogena
  - Receptor IIb/IIIa – poslednja karika u agregaciji TC
  - Smatra se da bi antiagregaciono dejstvo ovih lekova trebalo biti bolje od aspirina kod:
    - pacijenata obolelih od AIM
    - nestabilne angine
    - sa implantiranim stentom - „superaspirini“

- 
- I generacija – i.v. infuzija - abciksimab, tirofiban, eptifibatid
  - II generacija – per os – sibrafiban – nije dokazano da su efikasniji od aspirina
- 

# Lokalni hemostatici

- 1. Fibrinska pena
- Dobija se od fibrina ljudske krvi
- Zaustavlja krvarenja posle ekstrakcije zuba
- Ima veliku moć upijanja i potpuno se resorbuje sa mesta primene
- 2. Fibrinski lepak (značajan kod pacijenata sa hemofilijom)
- Sadrži liofiliziranu humanu plazmu koja je obogaćena fibrinogenom i trombin – fibrinski koagulum
- Sadrži inhibitor proteinaza – sprečava liziranje fibrinskog koaguluma



# Lokalni hemostatici

3. želatinski sunđer – sterilni denaturisani želatin u obliku tampona (potpuno se resorbuje posle 4 nedelje; velika moć upijanja elastičan, lako se prilagođava površini tkiva deo koji se stavlja u alveolu se natopi fiziološkim rastvorom ili rastvorom trombina

sadrži 5% koloidnog srebra – sprečava infekciju postekstrakcione rane

Kontraindikacije: inficirane rane, sa sekretom i gnojnim sadržajem; preosetljivost na srebro i želatin



# Lokalni hemostatici

4. Jodoform-gaza sastoji se od sterilne vrpce, jodoform-praška, čistog glicerina, 96% alkohola i etra.
- Gaza se slaže u obliku serpentina u alveolu, a potom se alveola prekrije sterilnom gazom na koju pacijent zagriže.
  - Nakon 48 sati tampon se skida, ali oprezno jer je deo krvnog ugruška isprepleten sa nitima gaze

# Lokalni hemostatici

5. Regenerisana oksiceluloza - uspješnija u stimulanju koagulacije od gelatinskog suđera
  - Razlog: lakše kondenzovanje oksiceluloze u alveolu natopljenju krvlju;
  - dobar baktericidni učinak na široki spektar bakterija i potpuno se resorbuje posle 7-14 dana.

## Lokalni hemostatici

6. Traneksamična kiselina – sintetski oblik aminokiseline lizina. To je kompetitivni inhibitor aktivacije plazminogena i plazmina, odgovornih za razgradnju fibrina u obliku vodice za ispiranje usta može se koristiti kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, kod kojih treba da se uradi ekstrakcija zuba. Takav tretman dopušta pacijentima da uzimaju svoju normalnu antikoagulantnu terapiju ako im je INR unutar dozvoljenih vrednosti (4).

# Lokalni hemostatici

Chitosan (Celox®) – biokompatibilni polimer dobiven iz oklopa morskih rakova.

Chitosan svojim pozitivnim naelektrisanjem privlači negativno naelektrisane krvne ćelije i tako stvara ugrušak, nezavisno od normalnog mehanizma zgrušavanja.

Brzu hemostazu postiže i kod pacijenata na varfarinu.

Deluje na bakterije bitne za etiopatogenezu plaka i periodontitisa (*Actinobacillus*, *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*)!

# Lokalni hemostatici

- Trombinski preparati (vrše pretvaranje fibrinogena u fibrin)
- Isključivo lokalna primena!
- Trombinski prašak se može direktno nanositi na alveolu ili se od njega priprema rastvor
- Rastvor se koristi za natapanje želatinskog sundefera

# Lokalni hemostatici

- Adstringensi (stežu tkivo) i kaustici (denaturišu belančevine)
- Zaustavljaju sitna, parenhimatozna krvarenja
- Stežući tkivo – smanjuju eksudaciju
- Derivati galne kiseline
- Aluminijum hlorid (u obliku koncentrovanog rastvora ili konca impregniranog  $AlCl_3$ )
- Kaustici – koncentrovani alkohol,  $H_2O_2$ , kalijum permanganat

# Sistemski hemostatici

- Vitamin K
- Koncentrovani humani faktor VIII
- Etamsilat – stimulise agregaciju TC
- PAMBA – indikacija – fibrinoliza (hemofilija)
- Aprotinin – inhibitor proteinaza (sprečava razgradnju fibrinskih niti) – samo stacionarno!