

Agnieszka Kapłon, Piotr Biskup

I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie

Dziekan: prof. dr hab. Marek Krawczyk

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Dział: Poradnia Kardiologiczna

Kierownik: Piotr Biskup

Dyrektor: dr n. med. S. Góźdź

**FARMAKOTERAPIA PRZECIWZAKRZEPOWA I FIBRYNOLITYCZNA
– ASPEKTY PRAKTYCZNE****STRESZCZENIE**

Zakrzepica tętnicza i żylna leżą u podłoża większości schorzeń układu krążenia, będąc przyczynami zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Znajomość podstaw patofizjologicznych zaburzeń układu hemostazy i ich prawidłowa diagnostyka oraz farmakoterapia są istotne we współczesnej medycynie. Przedstawiono w skondensowanej formie niezbędne wiadomości z zakresu: hemostazy naczyniowej, osoczowej i płytkowej, farmakokinetykę i farmakodynamikę najczęściej stosowanych leków przeciw-płytkowych, przeciwzakrzepowych i fibrynolitycznych oraz główne wskazania i przeciwwskazania do ich zastosowania.

Słowa kluczowe: hemostaza, leczenie przeciwzakrzepowe, leczenie fibrynolityczne.

SUMMARY

Thrombosis occurs in different sites and organs, increases morbidity and mortality and thus constitutes an important clinical problem. Awareness of the importance of hemostatic disorders and arterial thrombosis for the pathogenesis of cardiovascular and neurovascular diseases plays a crucial role in the diagnosis and treatment of such conditions. We have endeavored to provide a comprehensive review of the physiology of hemostasis, laboratory approaches to the diagnosis of thrombotic disorders and antithrombotic interventions.

Key words: hemostasis, antithrombotic drugs, fibrinolytic therapy.

1. UKŁAD HEMOSTAZY – FIZJOLOGIA

Hemostaza jest to zespół procesów, mających na celu:

- utrzymanie krwi w stanie płynnym w obrębie naczynia,
- utworzenie skrzepu i powstrzymanie krwawienia po uszkodzeniu naczynia,
- fibrynolizę, czyli rozpuszczenie skrzepu i udrożnienie światła naczynia.

Wyróżnia się hemostazę naczyniową, płytkową i osoczową.

1.1. Hemostaza naczyniowa

Prawidłowy śródbłonek jest jedyną powierzchnią nie aktywującą płytek krwi i osoczowego mechanizmu krzepnięcia:

- a) na powierzchni śródbłonka znajdują się siarczan heparanu i siarczan dermatanu (glikozaminoglikany zbliżone budową do heparyny):
 - nadają one powierzchni śródbłonka ładunek ujemny, przez co ograniczają jej kontakt z elementami morfotycznymi krwi i przeciwdziałają tworzeniu się zakrzepów przyściennych;
 - siarczan heparanu (podobnie jak heparyna) zwiększa aktywność antytrombiny III, co prowadzi do inaktywacji trombiny, czynnika Xa i innych osoczowych czynników krzepnięcia;
- b) komórki śródbłonka syntetyzują wiele substancji o właściwościach przeciwzakrzepowych i profibrynolitycznych, m.in.:
 - NO (tlenek azotu) } oba te związki wykazują działanie
 - PGI₂ (prostacyklina) } naczyniorozszerzające, hamują adhezję i agregację płytek krwi i proliferację komórek mięśni gładkich;
 - t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu) } związki te powodują
 - u-PA (urokinazowy aktywator plazminogenu) } przekształcenie plazminogenu w plazminę, która trawi fibrynę (rozpuszcza skrzep).

Uszkodzenie naczynia i przerwanie ciągłości śródbłonka prowadzi do:

- a) skurczu naczynia (hemostazy naczyniowej),
- b) osłabienia przeciwzakrzepowego działania śródbłonka,
- c) odsłonięcia warstwy podśródbłonkowej, zawierającej m.in. kolagen, co powoduje:
 - adhezję i aktywację płytek krwi (hemostazę płytkową),
 - aktywację wewnątrzpochodnego toru krzepnięcia (hemostazę osoczową),
- d) przedostania się do krążenia tromboplastyny tkankowej, wywołując aktywację zewnątrzpochodnego toru krzepnięcia (hemostazę osoczową),
- e) uwolnienia ADP (adenozynodifosforanu), wywołując aktywację płytek (hemostazę płytkową).

Tiklopidyna i clopidogrel to leki, które blokując płytkowe receptory dla ADP, uniemożliwiają aktywację płytek przez ADP.

1.2. Hemostaza płytkowa

Adhezja płytek do uszkodzonej powierzchni odbywa się poprzez łączenie obecnych na płytkach receptorów z kolagenem ściany naczyń.

Aktywacja płytek zachodzi poprzez łączenie się z receptorami płytek krwi kolagenu, ADP i trombiny. Wyraża się ona m.in.: zmianą kształtu, wyeksponowaniem na

powierzchni płytek aktywnych receptorów dla fibrynogenu (GP IIb/IIIa), umożliwiając agregację płytek. Aktywowane płytki uwalniają zmagazynowane w ziarnistościach związki (m.in. ADP \Rightarrow dalsza aktywacja płytek; serotonina \Rightarrow skurcz naczyń). Synteza tromboksanu A_2 (TXA₂) prowadzi do skurczu naczyń, dalszej aktywacji płytek, proliferacji komórek mięśni gładkich, jest to więc działanie przeciwstawne do wytwarzanej przez komórki śródbłónka prostacykliny.

Syntezę tromboksanu można zablokować podając aspirynę.

Agregacja płytek poprzez wiązanie się ww. receptorów GP IIb/IIIa z fibrynogolem prowadzi do wytworzenia czopu płytkowego, który wraz z obkurczeniem naczynia stanowi pierwszy etap likwidowania skutków urazu.

Abciximab jest lekiem, który poprzez blokowanie receptorów GP IIb/IIIa hamuje agregację płytek.

1.3. Hemostaza osoczowa

Układ krzepnięcia – kluczowym enzymem procesu krzepnięcia krwi jest trombina. Powoduje ona przekształcenie fibrynogenu w fibrynę (włóknik) – włókniste, nierozpuszczalne białko, które tworzy gęstą sieć i prowadzi do przekształcenia czopu płytkowego w skrzep ostateczny. Trombina powstaje z protrombiny na drodze wewnątrz- lub zewnątrzpochodnej.

Wewnątrzpochodny tor krzepnięcia – aktywacja czynnika XII do XIIa zachodzi w wyniku kontaktu czynnika XII z kolagenem ściany naczyń, czas powstania fibryny na tej drodze wynosi ok. 25-35 s (w zależności od laboratorium), jest to tzw. APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji), czyli czas kaolinowy-kefalinowy.

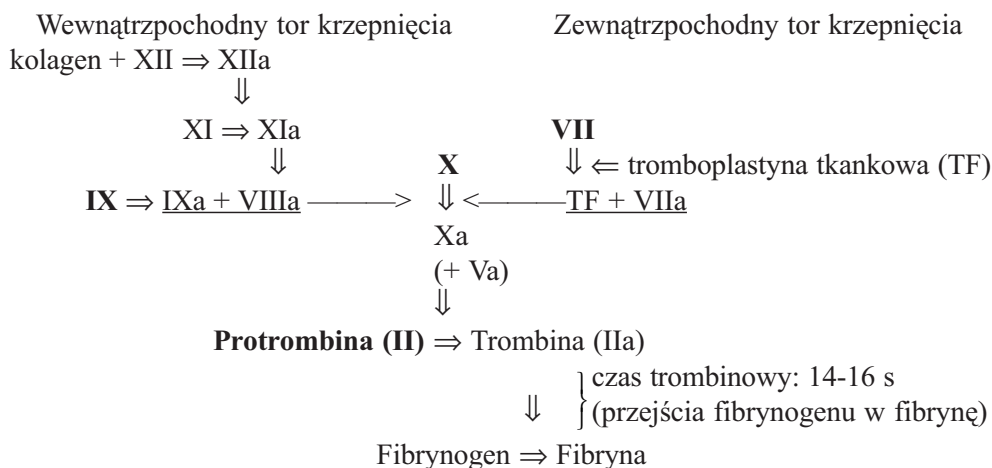
Zewnątrzpochodny tor krzepnięcia – aktywacja czynnika VII do VIIa zachodzi w wyniku uwolnienia z uszkodzonych tkanek tromboplastyny tkankowej (TF), czas powstania fibryny tym torem wynosi 12-16 s, jest to tzw. czas protrombinowy, wyrażany jako INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, norma INR: 0,9-1,25).

Większość czynników krzepnięcia to wytwarzane przez wątrobę białka osocza. Ich aktywacja polega na ograniczonej proteolizie, tzn. na odcinaniu od nich fragmentów peptydowych. W ten sposób czynnik nieaktywny (oznaczony symbolem, np. X) jest przekształcany do aktywnego enzymu (Xa), który odcina fragment peptydowy od kolejnego czynnika krzepnięcia (np. II, czyli protrombiny), aktywując go w ten sposób (powstaje trombina).

Jak widać na schemacie, oba tory krzepnięcia spotykają się w miejscu aktywacji czynnika X (istotnego do przekształcenia protrombiny w trombinę). Przeciwzakrzepowe działanie heparyny polega głównie na inaktywacji (w kompleksie z antytrombiną III) czynnika Xa i protrombiny.

Do produkcji w wątrobie czynników **II (protrombiny), VII, IX, X** (wyróżnionych na schemacie tłustym drukiem) niezbędna jest witamina K. Zablokowanie procesu

Schemat układu krzepnięcia*



* Dla jasności schematu pominięto niektóre czynniki, biorące udział w procesie krzepnięcia (m.in. jony wapnia, fosfolipidy).

regeneracji witaminy K przez doustne antykoagulanty (pochodne kumaryny) prowadzi do zmniejszenia krzepliwości krwi.

W osoczu istnieją dwa układy, których zadaniem jest utrzymanie krążącej w naczyniach krwi w postaci płynnej:

- a) układ inhibitorów krzepnięcia – zapobiega formowaniu się skrzepu, należą do niego m.in.: antytrombina III, białko C i białko S, kofaktor II heparyny,
- b) układ fibrynolizy – rozpuszcza już powstały skrzep. Centralną rolę w układzie fibrynolizy zajmuje plazmina (odpowiadająca za trawienie skrzepu). Powstaje ona z plazminogenu pod wpływem aktywatorów plazminogenu: t-PA (tkankowego aktywatora plazminogenu) i u-PA (urokinazopodobnego aktywatora plazminogenu), a także leków fibrynolitycznych np. alteplazy (rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu – rt-PA).

W osoczu znajdują się także inhibitory fibrynolizy, m.in.: PAI-1 czyli inhibitor aktywatora plazminogenu oraz α_2 -antypłazmina, która inaktywuje plazminę [1-6].

2. MONITOROWANIE PARAMETRÓW HEMOSTAZY W TRAKCIE TERAPII

Podawanie leków przeciwzakrzepowych (szczególnie heparyny niefrakcjonowanej i pochodnych kumaryny) wymaga stałej kontroli (zbyt niskie dawki leków nie wywołają oczekiwanego efektu terapeutycznego, zbyt wysokie zwiększają ryzyko powikłań w postaci krwawień). Do monitorowania leczenia:

- a) heparyną stosowany jest pomiar APTT (czyli czasu kefalinowo-kaolinowego) – kontrola wewnątrzpochodnego toru krzepnięcia,

b) pochodnymi kumaryny stosuje się oznaczanie INR (czas protrombinowy) – kontrola zewnątrzpo pochodnego czasu krzepnięcia.

3. ZASADY POBIERANIA KRWI DO BADAŃ KOAGULOLOGICZNYCH

Stosuje się następujące zasady:

- a) krew żylną powinno się pobierać na 3,2% roztwór cytrynianu sodu (cytrynian sodu wiążąc jony wapnia hamuje kaskadę krzepnięcia) w stosunku 9:1 (9 części krwi na 1 część roztworu cytrynianu),
- b) krew należy pobierać bez utrzymywania stazy (stazę należy zwolnić bezpośrednio po wkłuciu do naczynia),
- c) nie powinno się pobierać krwi do badań z kaniuli służących do infuzji płynów lub leków,
- d) krew powinno się pobierać do plastikowych probówek (szkło podobnie jak kolagen aktywuje wewnątrzpo pochodny tor krzepnięcia),
- e) krew po pobraniu należy mieszać bardzo delikatnie (3-4-krotne odwrócenie probówki do góry dnem) w celu uniknięcia hemolizy i pękania płytek krwi (krew nie powinna się spenić!),
- f) krew wkrótce po pobraniu należy odwirować,
- g) badanie powinno być wykonane w ciągu 2 godzin od chwili pobrania materiału [7].

4. LEKI MAJĄCE WPŁYW NA UKŁAD HEMOSTAZY I ZMIENIAJĄCE JEJ PARAMETRY

W terapii stosowane są trzy podstawowe grupy leków:

- a) leki przeciwzakrzepowe:
 - heparyny,
 - hirudyna i jej pochodne (desirudyna, lepirudyna) oraz inne bezpośrednie inhibitory trombiny,
 - antykoagulanty doustne,
- b) leki przeciw płytkowe:
 - aspiryna (kwas acetylosalicylowy),
 - tiklopidyna i kłopidogrel,
 - inhibitory receptora GP IIb/IIIa,
- c) leki fibrynolityczne (trombolityczne).

4.1. Leki przeciwzakrzepowe

4.1.1. Heparyny

Heparyny są niejednorodną grupą związków. Wyróżniamy: heparynę niefrakcjonowaną i heparyny drobnocząsteczkowe.

- **Heparyna** jest glikozaminoglikanem. Glikozaminoglikany (dawniej: mukopolisacharydy) to długie, nierozgałęzione łańcuchy, składające się z powtarzających się jednostek disacharydowych i w większości zawierające reszty kwasu siarkowego ($-\text{SO}_3^- \Rightarrow$ ujemny ładunek). Heparyna w organizmie występuje w ziarnach komórek tłuszczowych (gdzie jest niezbędna do magazynowania histaminy i proteaz serynowych). Fizjologicznie nie stwierdza się jej w krążeniu.

Siarczan heparanu i siarczan dermatanu to glikozaminoglikany o budowie zbliżonej do heparyny. Występują one m.in. na błonach plazmatycznych komórek śródbłonna, nadając im ujemny ładunek, przez co zapobiegają tworzeniu się przyściennych zakrzepów. Siarczan heparanu, wiążąc się z antytrombiną III (AT III), zwiększa jej aktywność jako inhibitora procesu krzepnięcia (a więc fizjologicznie spełnia taką samą rolę jak heparyna, podawana w celach leczniczych).

Heparynę niefrakcjonowaną otrzymuje się z płuc wołowych lub jelit świń (zawierają one dużą ilość komórek tłuszczowych). Tak uzyskany preparat składa się z łańcuchów o różnej masie cząsteczkowej (od 6000 do 30 000 Da; średnio od 12 000 do 15 000, co odpowiada 40-45 jednostkom monosacharydowym).

Heparyny drobnocząsteczkowe (np. enoksaparyna¹, nadroparyna²) otrzymuje się na drodze enzymatycznej lub chemicznej depolimeryzacji heparyny. Ich masa cząsteczkowa jest z reguły niższa niż 6000 Da (średnio 4500-5000 Da, co odpowiada ok. 15 jednostkom monosacharydowym).

- **Farmakodynamika heparyny**

Heparyna, podawana w profilaktyce lub leczeniu, wiąże się z antytrombiną III (AT III), która dzięki temu inaktywuje:

- 1000 razy szybciej trombinę,
- 4000 razy szybciej czynnik Xa.

Aby doszło do inaktywacji trombiny, heparyna musi połączyć się z AT III poprzez specjalny pentasacharyd oraz dodatkowo z trombiną przez 13 reszt monosacharydowych (w sumie 18 reszt monosacharydowych). Dlatego heparyny drobnocząsteczkowe, posiadające z reguły mniej niż 13 reszt monosacharydowych, nie są w stanie doprowadzić do inaktywacji trombiny.

Do inaktywacji czynnika Xa wystarczy wiązanie AT III z heparyną za pośrednictwem ww. pentasacharydu, występującego w strukturze heparyny (zarówno heparyny niefrakcjonowanej, jak i heparyn drobnocząsteczkowych). Ww. pentasacharyd jest

¹ Clexane

² Fraxiparine

więc najkrótszym fragmentem heparyny, niezbędnym do jej przeciwzakrzepowego działania.

Fondaparinux to syntetyczny pentasacharyd o sekwencji najkrótszego fragmentu heparyny wiążącego AT III. Powoduje inaktywację czynnika Xa, nie wpływa natomiast na aktywność trombiny [8]. Lek podaje się podskórnie; został on dopuszczony do profilaktyki zakrzepicy żył głębokich w ortopedii oraz do leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Potwierdzono jego skuteczność w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych.

Heparyna:

- w kompleksie z AT III unieczynnia również inne osoczowe czynniki krzepnięcia: IXa, XIa, XIIa, VIIa i kalikreinę,
- w kompleksie z kofaktorem II heparyny inaktywuje także trombinę,
- powoduje uwalnianie ze śródbłonka inhibitora zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia (EPI) (hamowanie krzepnięcia) oraz tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) (aktywacja fibrynolizy),
- wiąże się z błoną komórkową śródbłonka, przez co zwiększa jej ujemny ładunek,
- zwiększa we krwi aktywność lipazy lipoproteinowej (co prowadzi do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi),
- hamuje proliferację komórek tętnic.

• **Farmakokinetyka heparyny**

Heparyny nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Podajemy je więc dożylnie lub podskórnie.

Heparyna niefrakcjonowana: po jednorazowym podaniu dożylnym ok. 40% heparyny wiązane jest przez białka osocza, komórki śródbłonka i makrofagi, co prowadzi do szybkiej jej eliminacji z krążenia. Dlatego konieczne jest podanie dawki wstępnej w celu wysycenia miejsc wiązania heparyny.

Heparyny drobnocząsteczkowe (najczęściej podawane podskórnie) w mniejszym stopniu ulegają wiązaniu przez białka osocza i komórki, dlatego dłużej niż heparyna niefrakcjonowana utrzymują się w krążeniu.

• **Dawkowanie heparyny**

Heparynę niefrakcjonowaną dawkuje się następująco:

- dawka wstępna: 500-10 000 j.m. (jednostek międzynarodowych),
 - następnie we wlewie ciągłym ok. 15 j.m./kg m.c./godz. (ok. 1000 j.m./godz.).
- Modyfikacje dawki w zależności od wyników APTT omówione zostaną dalej.

Heparyny do podania dożylnego rozpuszcza się w 500 ml roztworu soli fizjologicznej. Roztwór można przechowywać do 12 godz. Heparyna podana dożylnie działa natychmiast. Dlatego wykorzystuje się ją do terapii stanów nagłych (zatorowość płucna, ostry zespół wieńcowy). Podskórnie podaje się heparynę najczęściej w celach profilaktycznych (profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej).

Heparyny drobnocząsteczkowe podawane podskórnie wchłaniają się znacznie lepiej niż heparyna niefrakcjonowana. Ze względu na mniejsze wiązanie przez białka

osocza i komórki dłużej utrzymują się w krążeniu, dlatego możliwe jest ich podawanie co 24 godz. Przeważnie heparynę drobnocząsteczkową podaje się co 12 godz. Zastrzyk wykonuje się do tkanki podskórnej brzucha przy użyciu cienkiej igły. Miejsca wstrzyknięcia nie należy rozcierać, wskazane jest oziębienie go kostką lodu, co zapobiega tworzeniu się rozległych siniaków [4, 5, 9, 10].

• **Monitorowanie leczenia heparyną**

Heparyna niefrakcjonowana w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i komórkami śródbłonna. Dlatego efekt przeciwzakrzepowy uzyskany po podaniu heparyny niefrakcjonowanej cechuje się zmiennością osobniczą: określona dawka leku u różnych pacjentów ma różne działanie (u jednych silniejsze, u innych słabsze). Dla każdego pacjenta dawka musi być ustalana indywidualnie i codziennie w oparciu o wyniki badań krzepnięcia krwi. Do kontroli leczenia heparyną stosuje się APTT (czas kefalinowo-kaolinowy).

W leczeniu należy stosować takie dawki heparyny, aby wydłużyć APTT 1,5-2,5-krotnie w porównaniu z wartością wyjściową przed leczeniem lub średnią wartością prawidłową [7].

Przy podaniu dożylnym:

- pierwsze oznaczenie APTT po 6 godz. od podania dawki wstępnej,
- kolejne, co 6 godz. aż do ustalenia dawki (czyli, gdy APTT pacjenta = 1,5-2,5 APTT prawidłowego),
- następnie raz na dzień (najczęściej rano).

Przy podaniu podskórnym:

- codzienne oznaczenia APTT.

Podczas leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi kontrola APTT nie jest konieczna. Dlatego mogą być stosowane także w lecznictwie ambulatoryjnym (podskórnie co 12-24 godz.).

• **Wskazania do leczenia heparynami**

Leków tych używamy w:

- leczeniu zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej,
- profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej,
- leczeniu ostrych zespołów wieńcowych,
- w trakcie operacji w krążeniu pozaustrojowym, operacji naczyniowych, angioplastyki naczyń wieńcowych,
- po wszczepieniu stentu do tętnic wieńcowych,
- u wybranych chorych z rozsianym krzepnięciem śródnaczyniowym (DIC).

Heparyna nie przechodzi przez łożysko, dlatego może być stosowana w czasie ciąży.

• **Działania niepożądane heparyn**

Heparyny mogą powodować:

- krwawienia – częste są wybroczyny w miejscach wkłuć; w razie wystąpienia krwawienia należy przerwać podawanie heparyny; rzadziej konieczne jest po-

danie antidotum: siarczanu protaminy³: 1 mg neutralizuje 1 mg (ok. 100 j.m.) heparyny,

- osteoporozę – przy przewlekłym stosowaniu (ponad 6 miesięcy), szczególnie heparyny niefrakcjonowanej (hamowanie funkcji osteoblastów, aktywacja osteoklastów),
- małopłytkowość poheparynową (HIT):
 - Typ I (HIT I): w 1.-2. dniu leczenia, występuje u 5-10% pacjentów i nie wymaga przerwania leczenia heparyną, liczba płytek szybko wraca do normy;
 - Typ II (HIT II): między 5. a 20. dniem leczenia u 0,5-3% pacjentów; rzadziej przy leczeniu heparyną drobnocząsteczkową; spadek liczby płytek < $50 \times 10^9/l$; wywołany powstaniem kompleksów heparyna-czynnik płytkowy 4 (PF4), co prowadzi do wytwarzania skierowanych przeciw płytkom przeciwciał; istnieje ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (tzw. white clot syndrom – zespołu białego skrzepu); wymaga natychmiastowego przerwania podawania heparyny!

W czasie terapii heparyną liczbę płytek krwi należy kontrolować od 4.-5. doby leczenia co drugi dzień [7, 9, 10].

W przypadku rozwoju zakrzepicy w przebiegu HIT II należy rozpocząć terapię pochodnymi hirudyny, danaparoidem lub argatrobanem. Danaparoid⁴ jest mieszaniną glikozaminoglikanów: siarczanu heparanu, siarczanu dermatanu i siarczanu chondroityny. Inaktywuje głównie czynnik Xa. Podaje się go podskórnie. Lek ten stosuje się w leczeniu małopłytkowości poheparynowej typu II.

4.1.2. Hirudyna i jej pochodne

Hirudyna

Została wyizolowana ze śliny pijawek (*Hirudo medicinalis*). Jest to białko, zbudowane z 65 aminokwasów. Hirudyna jest bezpośrednim inhibitorem trombiny (tzn. w przeciwieństwie do heparyny inaktywuje trombinę samodzielnie, bez pośrednictwa antytrombiny III). Obecnie hirudynę stosuje się w postaci preparatów miejscowych (kremy, maści, żele) w chorobach naczyń skórnych.

Desirudyna i lepirudyna

Są to rekombinowane pochodne hirudyny (zbliżone budową do hirudyny, także zbudowane z 65 aminokwasów), produkowane przez zmodyfikowane genetycznie komórki drożdży. Podawane są dożylnie lub podskórnie. Wskazaniem do stosowania jest leczenie małopłytkowości poheparynowej typu II oraz profilaktyka zakrzepicy żyłnej w ortopedii. Podczas przewlekłego stosowania hirudyn rekombinowanych dochodzi do powstawania przeciwciał przeciwhirudynowych, co – przy ponownym podaniu leku – może spowodować reakcję anafilaktyczną. Dlatego u osób uprzednio

³ *Protaminum sulfuricum*

⁴ *Orgaran, Lomoparin*

eksponowanych na lepirudynę, należy stosować niehirudynowe leki przeciwzakrzepowe. Hirudyna i jej pochodne wiążą się z trombiną z dużym powinowactwem, co w praktyce oznacza, że inaktywacja trombiny przez hirudynę jest nieodwracalna. Nie ma więc swoistego antidotum, hamującego krwawienia po zastosowaniu hirudyny (lub jej pochodnych). Rekombinowane hirudyny mają wąski zakres terapeutyczny. Dlatego w trakcie terapii wymagana jest ścisła kontrola laboratoryjna (oznaczanie APTT).

Biwalirudyna

Należy do tzw. hirulogów i jest syntetyczną pochodną hirudyny, zbudowaną z 20 aminokwasów. Wiązanie biwalirudyny z trombiną jest odwracalne, dlatego jest to lek bezpieczniejszy od hirudyny, desirudyny i lepirudyny. Biwalirudyna nie indukuje powstawania skierowanych przeciw niej przeciwciał. Lek podaje się dożylnie lub podskórnie. Biwalirudynę stosuje się u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI) oraz zamiast heparyny jako uzupełnienie leczenia streptokinazą w pełnościennym zawale serca (szczególnie u pacjentów z poheparynową małopłytkowością w wywiadzie).

Argatroban

Jest to syntetyczny związek małowcząsteczkowy (w przeciwieństwie do ww. nie jest białkiem), który krótko i odwracalnie blokuje centrum katalityczne trombiny. Podawany jest dożylnie. Stosuje się go w terapii małopłytkowości poheparynowej typu II.

Ximelagatran/Melagatran

Ximelagatran jest pierwszym bezpośrednim inhibitorem trombiny do stosowania doustnego, a zarazem drugim, obok pochodnych kumaryny, doustnym antykoagulantem. Ximelagatran jest związkiem prekursorowym, nieaktywnym farmakologicznie; po wchłonięciu z przewodu pokarmowego ulega przekształceniu do aktywnego związku – melagatranu, który odwracalnie blokuje centrum aktywne trombiny. Stosowanie Ximelagatranu nie wymaga kontroli układu krzepnięcia. Melagatran (forma aktywna leku) może być stosowany dożylnie lub podskórnie. Ximelagatran został dopuszczony do stosowania w profilaktyce zakrzepicy żyłnej w ortopedii. W serii badań SPOR-TIF wykazano jego skuteczność w profilaktyce powikłań zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków.

4.1.3. Antykoagulanty doustne

Najczęściej w pierwszym okresie leczenia chorób zakrzepowo-zatorowych podaje się heparynę, której przeciwzakrzepowe działanie pojawia się natychmiast, a następnie na 3-5 dni przed jej odstawieniem rozpoczyna się podawanie antykoagulantów doustnych [8].

- **Doustne leki przeciwzakrzepowe (antykoagulanty)** wywierają wpływ na hemostazę osoczną, powodując hamowanie kaskady krzepnięcia. Do doustnych leków przeciwzakrzepowych (antykoagulantów) należą pochodne kumaryny. W Polsce

i w Europie najczęściej stosowany jest acenokumarol⁵, a w krajach anglosaskich warfaryna. Do niedawna pochodne kumaryny były jedynymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. W 2003 r. we Francji zarejestrowano Ximelagatran – bezpośredni inhibitor trombiny. Jest on wykorzystywany w profilaktyce zakrzepicy żyłnej w ortopedii, aczkolwiek stwierdzane przypadki hepatotoksyczności tego leku ograniczają szersze jego stosowanie.

- **Farmakodynamika pochodnych kumaryny**

Pochodne kumaryny blokują w wątrobie cykl przemian witaminy K, niezbędnej do powstania:

- prawidłowych czynników krzepnięcia: II (czyli protrombiny), VII, IX, X,
- białka C i białka S (należących do inhibitorów układu krzepnięcia).

Podanie pochodnych kumaryny prowadzi do spadku stężenia we krwi prawidłowych czynników krzepnięcia. W osoczu pojawiają się nieaktywne biologicznie postacie tych czynników. Szybkość wystąpienia efektu przeciwzakrzepowego po podaniu antykoagulantów doustnych zależy od szybkości zastąpienia prawidłowych, zsintetyzowanych wcześniej czynników krzepnięcia przez ich nowo powstałe, nieaktywne biologicznie formy, a więc od czasu przeżycia danego czynnika krzepnięcia w krążeniu. Najkrótszy czas przeżycia wykazuje czynnik VII (ok. 5 godz.), najdłuższy protrombina (ok. 100 godz.). Dlatego w pierwszej dobie leczenia wydłużenie czasu krzepnięcia wynika ze spadku prawidłowego stężenia czynnika VII, natomiast pełny efekt przeciwzakrzepowy osiągnąć jest po 3-5 dniach.

- **Farmakokinetyka pochodnych kumaryny**

Pochodne kumaryny prawie całkowicie wchłaniają się z przewodu pokarmowego. W ponad 90% wiążą się z białkami osocza. Początek przeciwzakrzepowego działania kumaryn zależy od tego, jak szybko osiągną optymalne stężenie w komórkach wątroby. Pochodne kumaryny są metabolizowane w wątrobie, a następnie wydalane z organizmu (z moczem i z żółcią). Ze względu na polimorfizm biotransformacji w wątrobie istnieje duża zmienność osobnicza we wrażliwości na pochodne kumaryny. W zależności od szybkości eliminacji z organizmu, przeciwzakrzepowe działanie kumaryn może utrzymywać się jeszcze przez 3-10 dni po odstawieniu leku.

Pochodne kumaryny przechodzą przez barierę łożyskową, dlatego są przeciwwskazane w ciąży [9, 10].

- **Dawkowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych**

Dobór dawki uzależnia się od wartości INR. Dobowa dawka wynosi ok. 2-4 mg.

- **Monitorowanie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego**

Ze względu na wąski zakres terapeutyczny, dużą zmienność osobniczą wrażliwości na lek (patrz wyżej) oraz liczne interakcje z innymi lekami (patrz niżej) terapia doustnymi antykoagulantami wymaga regularnej kontroli laboratoryjnej. Do moni-

⁵ *Acenocumarol, Sintrom, Syncumar*

torowania leczenia pochodnymi kumaryny stosuje się czas protrombinowy. Zgodnie z zaleceniami WHO wynik testu należy podawać w postaci INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). W większości przypadków zakres terapeutyczny **INR** wynosi: **2-3**. W niektórych przypadkach (np. po wszczepieniu mechanicznej zastawki serca) wartość INR powinna wynosić: 2,5-3,5. Im wyższa wartość INR ($INR > 3$), tym wyższe jest ryzyko krwawień. Im niższa wartość INR ($INR < 2$), tym z kolei większe jest ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. U osób zdrowych, nie przyjmujących doustnych antykoagulantów wartość INR powinna wynosić: 0,9-1,25 [7]. INR oznaczamy w 3., 5. i 7. dniu leczenia (pełny efekt przeciwwzakrzepowy: w 3-5 dniu leczenia).

Po uzyskaniu zakresu terapeutycznego INR zalecane jest wykonywanie badania:

- co tydzień w 1. miesiącu,
- co 2-3 tygodnie w 2. i 3. miesiącu,
- co 4-6 tygodni w okresie późniejszym.

• **Wskazania do stosowania doustnych leków przeciwwzakrzepowych**

Leków tych używamy w:

- profilaktyce pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej,
- leczeniu i wtórnej profilaktyce zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej,
- profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych:
 - u pacjentów z migotaniem przedsionków,
 - w wadach zastawkowych serca,
 - po wszczepieniu biologicznej lub mechanicznej zastawki serca,
 - u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową.

• **Działania niepożądane doustnych leków przeciwwzakrzepowych**

Leki te mogą powodować:

- krwawienia – ryzyko krwawień znacznie wzrasta, gdy wartość INR zwiększa się powyżej 3,0. Do często występujących objawów należą: nadmierne siniaczenie się, krwawienie z nosa i błony śluzowej jamy ustnej. Poza tym mogą też występować krwawienia z przewodu pokarmowego, układu moczowego, dróg rodnych. Do najniebezpieczniejszych należą krwawienia śródczaszkowe i zaotrzewnowe. W przypadku wystąpienia krwawień należy przerwać podawanie pochodnych kumaryny i podać witaminę K;
- martwicę skóry – może pojawić się w pierwszych dniach leczenia, najczęściej na piersiach, brzuchu, pośladkach. Dotyczy przeważnie osób z wrodzonym niedoborem białka C. Białko C należy do inhibitorów krzepnięcia i powstaje w wątrobie przy udziale witaminy K. Ze względu na krótki okres półtrwania we krwi (ok. 6 godz.), w czasie leczenia pochodnymi kumaryny jego stężenie obniża się szybciej niż czynników krzepnięcia, w związku z czym na początku terapii może dojść do przejściowo podwyższonej krzepliwości krwi i tworzenia się zakrzepów w mikrokrążeniu podskórnej tkanki tłuszczowej. Przy podejrzeniu martwicy skóry należy przerwać podawanie pochodnych kumaryny, podać witaminę K i rozpocząć

leczenie heparyną. Powikłanie to zdarza się rzadko, ponieważ przeważnie podawanie antykoagulantów doustnych rozpoczyna się jeszcze w czasie trwającej terapii heparynami, co zapobiega wystąpieniu zwiększonej krzepliwości krwi;

- „purple toes syndrom” – zespół purpurowych stóp – może wystąpić w 3-8 tygodniu leczenia, charakteryzuje się niebieskawym przebarwieniem i bólem paluchów i stóp, ustępującym po uniesieniu kończyny. Przyczyną są prawdopodobnie zakrzepowe mikrozatory cholesterolowe;
- rzadko występują reakcje alergiczne, nudności, wymioty, biegunka, wypadanie włosów.

- **Czynniki nasilające działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych**

Wyróżniamy następujące czynniki, które nasilają działanie tych leków:

- równoczesne przyjmowanie leków, wypierających doustne antykoagulanty z połączeń z białkami osocza (co prowadzi do wzrostu wolnej frakcji antykoagulantu w osoczu i w rezultacie do zwiększenia działania farmakodynamicznego), np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (aspiryna, ibuprofen),
- zubożenie flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, np. poprzez antybiotykoterapię (dla człowieka podstawowym źródłem witaminy K jest synteza tej witaminy przez bakterie jelitowe),
- upośledzone wchłanianie rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy K, upośledzenie wchłaniania tłuszczów, cholestaza,
- przyjmowanie innych leków o działaniu przeciwzakrzepowym (heparyna, aspiryna),
- niektóre inne leki.

- **Czynniki osłabiające działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych**

Wyróżniamy następujące czynniki, które osłabiają działanie tych leków:

- indukcja enzymów wątrobowych metabolizujących pochodne kumaryny, co prowadzi do ich szybszej eliminacji z organizmu poprzez: alkohol, barbiturany i inne leki przeciwdrgawkowe, rifampicyna,
- dieta bogata w witaminę K (warzywa, zwłaszcza szpinak, kapusta, sałata, kalafior),
- leki, zmniejszające wchłanianie pochodnych kumaryny w przewodzie pokarmowym (np. kolestyramina),
- niektóre inne leki, np. doustne środki antykoncepcyjne.

- **Wskazówki dla pacjenta**

Ze względu na możliwość wystąpienia powikłań (krwawień), a także w celu uzyskania optymalnego efektu leczniczego, pacjent przyjmujący doustne leki przeciwzakrzepowe:

- powinien mieć regularnie przeprowadzane badania krwi (INR) i moczu (obecność erytrocytów w moczu może wskazywać na krwawienie z układu moczowego lub dróg rodnych, spowodowane niedostosowaniem dawki leku),
- nie powinien zażywać innych leków (np. antybiotyków, aspiryny lub innych leków przeciwbólowych) bez porozumienia z lekarzem prowadzącym,

- w razie doznania urazu lub krwawienia powinien skontaktować się z lekarzem,
- nie może być poddawany żadnym zabiegom, naruszającym ciągłość tkanek (ekstrakcja zębów, biopsja, zabiegi operacyjne) bez odpowiedniego przygotowania,
- powinien ograniczyć spożywanie alkoholu (patrz: Czynniki osłabiające działanie antykoagulantów doustnych) [9, 10].

4.2. Leki przeciwplatekcyjne

Leki te hamują czynność płytek krwi (hemostazę płytkową).

4.2.1. Aspiryna (kwas acetylosalicylowy, ASA)

Kwas acetylosalicylowy⁶ jest najczęściej stosowanym lekiem na świecie.

Działa przeciwbólowo, przeciwgorączkowo i przeciwzapalnie. Hamuje także aktywność i agregację płytek, zależną od tromboksanu A_2 .

• Farmakodynamika kwasu acetylosalicylowego

Przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne oraz przeciwplatekcyjne działanie aspiryny wynika z jej zdolności do nieodwracalnego blokowania enzymu cyklooksygenazy (COX). Cyklooksygenaza uczestniczy w powstawaniu:

- prostaglandyn, które są mediatorami procesu zapalnego i bólu, a także są odpowiedzialne za powstanie gorączki,
- prostacykliny PGI_2 (należącej do prostaglandyn): jest to syntetyzowany przez komórki śródbłonna związek o działaniu:
 - przeciwplatekowym (hamuje aktywację i agregację płytek),
 - naczyniorozszerzającym,
 - antymitogennym (hamuje proliferację miocytów ściany naczyń),
- tromboksanu A_2 (TXA_2), syntetyzowanego przez płytki krwi, odpowiedzialnego za:
 - aktywację i agregację płytek,
 - skurcz naczyń,
 - proliferację komórek mięśni gładkich.

Płytki krwi nie posiadają jądra komórkowego, dlatego nie mogą syntetyzować nowych białek. Po nieodwracalnym zablokowaniu COX przez ASA, nie są w stanie zsyntetyzować nowych cząsteczek enzymu. Dlatego po jednorazowym podaniu aspiryny zahamowanie COX trwa przez cały okres życia płytek krwi (czyli ok. tygodnia). Komórki śródbłonna mają możliwość syntezy białek. Po zablokowaniu enzymu, mogą więc odnowić jego pulę. Z tego powodu po podaniu aspiryny nie dochodzi do zahamowania syntezy prostacykliny (przy zahamowanej syntezie tromboksanu), co wyjaśnia mechanizm przeciwplatekowego działania ASA. ASA hamuje aktywację i agregację płytek, zależną od tromboksanu, ale nie hamuje adhezji, aktywacji czy agregacji płytek,

⁶ *Acard, Aspirin, Polopiryna*

wywoływanych przez inne czynniki, tj.: kolagen, trombinę czy ADP. Oznacza to, że zachowana jest zdolność płytek do tworzenia czopu po uszkodzeniu naczynia i sprawia, że podczas przewlekłego podawania ASA rzadko dochodzi do powikłań krwotocznych.

Aspiryna należy do grupy tzw. niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Innym lekiem z tej grupy jest np. powszechnie stosowany ibuprofen. Jego przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne działanie jest również oparte na zablokowaniu COX. Jednak w przeciwieństwie do aspiryny, blokuje on COX odwracalnie, dlatego w znacznie mniejszym stopniu niż aspiryna upośledza syntezę tromboksanu przez płytki krwi. Nieodwracalne blokowanie COX przez aspirynę (kwas acetylosalicylowy) polega na acetylacji COX. Z aspiryny powstaje przy tym kwas salicylowy, który podobnie jak ibuprofen blokuje COX odwracalnie.

Aspiryna jest wchłaniana w przewodzie pokarmowym. W krążeniu wrotnym, nawet przy podaniu stosunkowo niewielkiej dawki, osiąga wysokie stężenie, wystarczające do nieodwracalnego zablokowania COX płytek krwi. Następnie z krwią krążenia wrotnego dociera do wątroby, gdzie jest w ok. 30% metabolizowana do kwasu salicylowego. Kwas salicylowy dostający się do krążenia obwodowego może hamować COX śródbłonkową – ale już odwracalnie. Stężenie ASA w krążeniu obwodowym jest zbyt niskie, aby doszło do nieodwracalnego zablokowania śródbłonkowej COX. Dopiero przy wyższych dawkach aspiryny, jej stężenie w krążeniu obwodowym staje się na tyle wysokie, że może dojść do nieodwracalnego zahamowania także śródbłonkowej COX. Jednak, jak wspomniano powyżej, komórki śródbłonka mają zdolność do syntezy nowych cząsteczek COX, w związku z czym zahamowanie syntezy prostacykliny jest krótkotrwałe.

- **Farmakokinetyka kwasu acetylosalicylowego**

ASA ma charakter kwaśny, dlatego szybko i niemal całkowicie wchłania się już w żołądku. Tłumaczy to szybki początek działania (15-30 min.), jak również częstotliwość występowania objawów niepożądanych ze strony błony śluzowej żołądka. ASA w ok. 60% wiąże się w białkami osocza (głównie z albuminami). Okres półtrwania ASA we krwi zależy od podanej dawki, przy dużych dawkach dochodzi do kumulacji leku.

- **Dawkowanie kwasu acetylosalicylowego**

Dawkowanie aspiryny zależy od wskazań do jej stosowania (działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, czy przeciwplatekcyjne). Stosuje się dawkowanie aspiryny jako leku przeciwplatekcyjnego: przy leczeniu przewlekłym – 75-150 mg, w stanach nagłych (np. w ostrych zespołach wieńcowych) – 150-325 mg. Dla uzyskania działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego stosuje się jednorazowe dawki ok. 500 mg aspiryny (ok. 2-3 mg na dobę). W leczeniu chorób reumatycznych (przeciwzapalne działanie aspiryny) stosuje się 4-6 g na dobę.

- **Wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego**

ASA jako lek przeciwplatekcyjny stosujemy m.in. w:

- stabilnej i niestabilnej chorobie wieńcowej,
- ostrym zawałem serca,

- przemijającym niedokrwieniu i dokonanym udarze niedokrwinnym mózgu,
- chorobach tętnic obwodowych i mózgowych,
- utrzymywaniu drożności przeszczepów naczyniowych,
- profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków u pacjentów poniżej 65. r.ż. bez czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (jeżeli takie występują stosuje się pochodne kumaryny).

- **Działania niepożądane kwasu acetylosalicylowego**

Częstość występowania oraz nasilenie objawów niepożądanych zależą od wielkości dawki ASA i od indywidualnych skłonności pacjenta. Do najważniejszych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, bóle brzucha; choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy; krwawienia z górnej części przewodu pokarmowego. Objawy te wynikają zarówno z bezpośredniego działania drażniącego na błonę śluzową przewodu pokarmowego, jak i z zablokowania COX, a tym samym zahamowania syntezy prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka. Prostaglandyny działają cytoprotekcyjnie na śluzówkę żołądka. Jednoczesne przyjmowanie ASA i kortykosteroidów zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej.

- **Inne działania niepożądane**

Występują z reguły przy wyższych dawkach ASA, niż te stosowane w profilaktyce miażdżycy tętnic. Wymienić należy:

- reakcje nadwrażliwości na lek: pokrzywkę, skurcz oskrzeli, które wynikają ze zwiększonej syntezy leukotrienów i są mediatorami reakcji alergicznych. Kwas arachidonowy jest substratem dwóch enzymów: cyklooksygenazy (COX) oraz lipooksygenazy. COX przekształca kwas arachidonowy w prekursory prostaglandyn czy tromboksanu. Pod wpływem lipooksygenazy z kwasu arachidonowego powstają leukotrieny. Przy zablokowaniu COX przez ASA więcej kwasu arachidonowego jest dostępne dla lipooksygenazy – zwiększa się synteza leukotrienów. Nadwrażliwość na lek stanowi przeciwwskazanie do jego podania,
- zespół Reye'a, cechuje się ostrą encefalopatią i stłuszczeniem wątroby, i może prowadzić do śmierci. Rozwija się czasem u dzieci po zakażeniach wirusowych (szczególnie po grypie i ospie wietrznej), leczonych ASA. Z tego względu ASA nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 12. r.ż.
- przyjmowanie ASA w 3 ostatnich miesiącach ciąży zwiększa ryzyko: przedwczesnego zamknięcia się przewodu tętniczego u płodu, opóźnienia porodu oraz nadmiernego krwawienia w czasie porodu [9, 10].

4.2.2. Tiklopidyna⁷ i klopidogrel⁸

Leki te blokują nieodwracalnie płytkowe receptory dla ADP. Hamują przez to:

- aktywację płytek i syntezę tromboksanu A₂,

⁷ Aclotin, Ifapidin, Ticlo

⁸ Plavix

- agregację płytek, m.in. poprzez hamowanie ekspresji na powierzchni płytek GP IIb/IIIa – receptora dla fibrynogenu.

Leki podaje się doustnie. Do ważnych działań niepożądanych tiklopidyny należy m.in. neutropenia. Przy podawaniu kłopidogrelu ryzyko wystąpienia groźnych działań niepożądanych (w tym neutropenii) jest mniejsze. Po podaniu kłopidogrelu działanie przeciwplatek pojawia się szybciej (po kilku godzinach) niż po tiklopidynie (po 3-5 dniach). Kłopidogrel podaje się: u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ASA + kłopidogrel), we wtórnej prewencji u pacjentów z objawową miażdżycą tętnic (po zawale serca, udarze niedokrwiennym oraz z chorobą tętnic obwodowych), a także u pacjentów po wszczepieniu stentu do tętnicy wieńcowej [11, 12].

4.2.3. Inhibitory receptora GP IIb/IIIa

- **Abciximab⁹**

Jest to mysie przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko receptorowi dla fibrynogenu GP IIb/IIIa, znajdującemu się na płytkach krwi. Poprzez blokowanie receptora GP IIb/IIIa, abciximab hamuje agregację płytek. Lek podaje się dożylnie. Abciximab podaje się pomocniczo (w skojarzeniu z heparyną i ASA) u chorych leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową oraz jako dodatkowy lek przeciwplatekowy u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (zwłaszcza u chorych z cukrzycą). Do działań niepożądanych należą m.in.: krwawienia i uczulenie na białko mysie.

- **Syntetyczni antagoniści GP IIb/IIIa (Tirofiban¹⁰, Eptifibatid¹¹)**

Blokują receptor, a przez to agregację płytek krwi. Wskazania jak przy abciximabie [8].

4.3. Leki fibrynolityczne (trombolityczne)

- **Leki fibrynolityczne**

Powodują aktywację endogennego układu fibrynolizy, co prowadzi do rozpuszczenia skrzepu i udrożnienia światła naczynia.

Za rozpuszczanie skrzepu odpowiedzialna jest plazmina. Degraduje ona nie tylko fibrynę, ale także fibrynogen i niektóre inne osoczowe czynniki krzepnięcia. Plazmina powstaje z plazminogenu pod wpływem enzymu: tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), uwalnianego przez komórki śródbłonna. t-PA szybciej i wydajniej aktywuje plazminogen, związany z fibryną (skrzepem) niż plazminogen wolny. Dzięki temu plazmina powstaje w obrębie skrzepu i trawi zawartą w nim fibrynę, bez degra-

⁹ *ReoPro*

¹⁰ *Aggrastat*

¹¹ *Integrilin*

dacji krążącego fibrynogenu. t-PA może być inaktywowany przez tzw. inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1). Plazmina może być inaktywowana przez białko osocza α_2 -antyplazminę.

- **Farmakodynamika leków fibrynolitycznych**

Wszystkie leki fibrynolityczne działają w podobny sposób, tzn. pośrednio (streptokinaza), lub bezpośrednio (pozostałe leki), powodują przejście plazminogenu w plazminę. Różnią się głównie właściwościami farmakologicznymi (biologicznym okresem półtrwania w osoczu, dawkowaniem, czasem trwania leczenia) oraz zdolnością do aktywacji plazminogenu związanego z fibryną (czyli do wybiórczego działania na skrzeplinę). Najczęściej stosowane leki fibrynolityczne to streptokinaza i alteplaza (czyli rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu – rt-PA):

- Streptokinaza¹² jest białkiem wytwarzanym przez paciorkowce (rodzaj: *Streptococcus*). Należy do I generacji leków fibrynolitycznych. Sama streptokinaza nie ma właściwości enzymatycznych (nie przekształca samodzielnie plazminogenu w plazminę), jednak przez tworzenie kompleksu z plazminogenem, powoduje zmianę jego konformacji i ułatwia tym samym aktywację plazminogenu. Streptokinaza wiąże się zarówno z plazminogenem na powierzchni skrzepu, jak i z plazminogenem wolnym. Zakażenia paciorkowcowe (np. paciorkowcowe zapalenie gardła) są stosunkowo częste, dlatego większość dorosłych ma we krwi przeciwciała przeciwko streptokinazie. Przeciwciała te mogą neutralizować podaną podczas leczenia fibrynolitycznego streptokinazę, dlatego na początku leczenia wskazane jest podanie dawki nasycającej¹³. Następnie podaje się mniejsze dawki leku. Przeciwciała antystreptokinazowe mogą być również przyczyną wystąpienia reakcji alergicznych po podaniu streptokinazy. Z tego względu streptokinazy nie należy stosować u chorych po niedawno przeżytym zakażeniu paciorkowcowym (u których może utrzymywać się wysokie miano przeciwciał), jak również u chorych wcześniej leczonych streptokinazą.
- Rekombinowany aktywator plazminogenu (rt-PA, alteplaza)¹⁴ należy do leków II generacji i cechuje się większym powinowactwem do plazminogenu związanego z fibryną (degradacja skrzepu, a nie krążącego w osoczu fibrynogenu). rt-PA jest uzyskiwana na drodze inżynierii genetycznej: wyodrębniony gen ludzkiego t-PA został wprowadzony do komórek bakterii *E.coli*.
- Leki III generacji są tworzone na drodze modyfikacji cząsteczki t-PA (tkankowego aktywatora plazminogenu). Należą do nich m.in.: reteplaza, lanoteplaza i te-

¹² *Distreptaza, Streptase, Streptokinaza*

¹³ W przypadku leczenia innymi lekami fibrynolitycznymi również podaje się dawki nasycające (na początku terapii) w celu neutralizacji osoczowych inhibitorów fibrynolizy (m.in. inhibitora aktywatora plazminogenu – PAI-1 oraz α_2 -antyplazminy).

¹⁴ *Actilyse*

nekteplaza. Mają one jeszcze większe powinowactwo do plazmiogenu związanego z fibryną, dzięki czemu plazmina trawi wyłącznie skrzeplinę, nie degradując wolnego fibrynogenu. Zmniejsza to ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych w czasie leczenia trombolitycznego oraz zwiększa efektywność leczenia fibrynolitycznego. Leki III generacji różnią się między sobą wrażliwością na inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1) oraz czasem działania [9-11, 13].

- **Sposób podawania leków fibrynolitycznych**

Leki fibrynolityczne można podawać dożylnie lub do tętnic wieńcowych. Aby zapobiec nawrotom zakrzepicy, leczenie uzupełnia się podawaniem leków przeciwzakrzepowych (np. heparyny).

- **Monitorowanie leczenia fibrynolitycznego**

Kontrolę leczenia prowadzi się przez oznaczanie czasu trombinowego, a także czasu lizy skrzepu euglobulin, stężenia fibrynogenu oraz stężenia produktów degradacji fibrynogenu.

- **Wskazania do stosowania leczenia fibrynolitycznego**

Leczenie to stosuje się przy:

- zawale serca z uniesieniem odcinka ST (do 12 godzin od pierwszych objawów),
- zatorze tętnicy płucnej,
- zakrzepicy żył głębokich,
- ostrej zakrzepicy i zatorach do tętnic obwodowych.

- **Działania niepożądane leków fibrynolitycznych**

Duże krwawienia podczas leczenia fibrynolitycznego występują z częstością 4-13%. Do najgroźniejszych należą krwotoki wewnątrzczaszkowe (występują u mniej niż 1% chorych), które w 25% prowadzą do deficytów neurologicznych, a w 50% do śmierci. Do innych działań niepożądanych należą: hipotonia i nadwrażliwość na lek, a w przypadku leczenia streptokinazą także odczyny alergiczne [9, 10].

5. PRZECIWSKAZANIA DO STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWKZRZEPOWYCH I FIBRYNOLITYCZNYCH

Stanami klinicznymi będącymi przeciwwskazaniami do stosowania leczenia przeciwzakrzepowego i fibrynolitycznego są:

- a) skaza krwotoczna,
- b) czynna choroba wrzodowa, przebyte krwawienia z przewodu pokarmowego,
- c) niedawno przebyty udar mózgu, guz mózgu, operacja lub uraz głowy,
- d) tętniak rozwarstwiający aorty,
- e) wczesny okres po zabiegu operacyjnym, nakłuciu tętnicy, biopsji narządu wewnętrznego,
- f) nadciśnienie tętnicze > 200/110 mmHg,

- g) ciężka niewydolność nerek (heparyny drobnocząsteczkowe) i wątroby (pochodne kumaryny),
- h) ciąża (pochodne kumaryny) [9, 10].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Dobruch J.: Wybrane zagadnienia z fizjologii krwi. W: Seminaria z fizjologii. E. Szczepańska-Sadowska, E. Koźniewska (red.). Akademia Medyczna, Warszawa 2001: 1-20.
- [2] Rand M. L., Harfenist E. J., Murray R. K.: Białka osocza, immunoglobuliny i czynniki krzepnięcia. W: Biochemia Harpera. R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell (red.), F. Kokot (red. pol.). PZWL. Warszawa 1996: 883-915.
- [3] Lietz K.: Diagnostyka zaburzeń czynności układu krzepnięcia. W: Diagnostyka laboratoryjna. Akademia Medyczna. Warszawa 1999: 110-127.
- [4] Sułek K.: Diagnostyka ogólna zaburzeń krzepnięcia. W: 1000 praktycznych pytań z krzepnięcia krwi. K. Sułek (red.). α -medica press. Bielsko-Biała 1998: 10-33.
- [5] Sułek K.: Zakrzepy. W: 1000 praktycznych pytań z krzepnięcia krwi. K. Sułek (red.). α -medica press. Bielsko-Biała 1998: 123-207.
- [6] Kruś S.: Zaburzenia w krążeniu krwi i chłonki. W: Anatomia patologiczna. S. Kruś (red.). PZWL. Warszawa 2001: 24-53.
- [7] Zieleniewska B.: Laboratoryjna kontrola leczenia przeciwzakrzepowego, trombolitycznego i substytucyjnego. W: Diagnostyka laboratoryjna. Akademia Medyczna. Warszawa 1999: 128-136.
- [8] Maj S.: Leki wpływające na mechanizmy krzepnięcia krwi i hemostazy. W: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. W. Kostowski (red.). PZWL. Warszawa 2001: 568-605.
- [9] Glusa E., Pindur G., Wenzel E.: Pharmakologie der Haemostase: antithrombotische und blutsittlende Therapie. W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Foerstermann, K. Starke (red.). Urban-Fischer. Muenchen 2001: 555-592.
- [10] Korzeniewska-Rybicka I., Pruszczyk P.: Początek końca stosowanych obecnie leków przeciwzakrzepowych? Kardiologia po Dyplomie. 2005; 4: 54-66.
- [11] Opolski G., Filipiak K.J., Poloński L. i wsp.: Farmakoterapia ostrych zespołów wieńcowych. W: Ostre zespoły wieńcowe. G. Opolski, K. J. Filipiak, L. Poloński (red.). Urban-Partner. Wrocław 2002: 139-233.
- [12] Filipiak K. J., Grabowski M., Opolski G.: Ostre zespoły wieńcowe 2004 – co nowego w farmakoterapii? Przewodnik Lekarza. 2004; 7: 46-57.
- [13] Skotnicki A. B., Sacha T.: Leki wpływające na czynność układu krzepnięcia i fibrynolizy. W: Zaburzenia krzepnięcia krwi. Diagnostyka i leczenie. A. B. Skotnicki, T. Sacha (red.). Medycyna Praktyczna. Kraków 1997: 109-147.