

# Leki działające na układ krzepnięcia

## A. Leki przeciwkrzepliwe

### Heparyna – niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowe (LMWH)

#### 1. Mechanizm działania:

##### a) zwiększenie aktywności antytrombiny III około 1000x:

- antytrombina III hamuje aktywne czynniki w kaskadzie krzepnięcia - Xa, IIa (trombina), IXa, XIa, XIIa i XIIIa
- hamuje proces przekształcania protrombiny do trombiny
- LMWH różni się od standardowej heparyny tym, że hamują głównie czynnik Xa, wywierając tylko niewielki wpływ na trombinę

##### b) nie wykazuje aktywności fibrynolitycznej i nie rozpuszcza istniejącego skrzepu włóknikowego

##### c) inne działania:

- przeciwzapalne i przeciwuczuleniowe
- przeciwmiażdżycowe (antylipemiczne) - poprzez uwolnienie ze śródbłonka lipazy lipoproteinowej przyspiesza poposiłkowe oczyszczenie osocza z lipidów (chylomikronów)
- hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich ściany naczyń

#### 2. Zastosowanie:

- leczenie i prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)
- leczenie ostrych zespołów wieńcowych
- przezskórne interwencje wieńcowe (PCI)
- leczenie ostrych obwodowych zatorów tętniczych
- diagnozowanie i leczenie ostrych i przewlekłych koagulopatii ze zużycia czynnikówkrzepnięcia np. zespołu rozsianego krzepnięcia wewnątrznacyniowego (DIC)
- operacje z krążeniem pozaustrojowym
- hemodializa

Dla oceny i kontroli działania heparyny (HNF) należy oznaczać czas częściowo aktywowanej tromboplastyny (APTT), którego wartość powinna być wydłużona 1,5 – 2,5 razy w porównaniu do wartości wyjściowej, a także liczbę płytek krwi.

Heparyny niskocząsteczkowe nie wpływają na czas kaolinowo – kefalinowy, wobec czego nie jest konieczne monitorowanie ich działania za pomocą testu APTT.

**UWAGA!!!**

W masywnych krwawieniach do OUN lub przewodu pokarmowego trzeba bezwzględnie odstawić lek i podawać w powolnym wlewie 1,5 mg siarczanu protaminy na każde 100 j.m. heparyny. Nie znosi całkowicie działania heparyn niskocząsteczkowych.

## **Doustne antykoagulanty - antagoniści witaminy K**

### 1. Mechanizm działania:

- hamowanie konkurencyjne aktywności witaminy K, warunkującej w wątrobie biosyntezę protrombiny (czynnik II) i czynników krzepnięcia VII, IX i X
- ograniczają karboksylację białek regulatorowych (białka C i S) i w ten sposób upośledzają ich działanie

### 2. Zastosowanie:

- stan po wszczepieniu mechanicznej protezy zastawkowej serca
- profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej
- migotanie przedsionków
- obecność skrzepliny w jamach serca
- niektóre przypadki trombofilii

Leczenie doustnymi antykoagulantami należy prowadzić pod systematyczną kontrolą wskaźnika protrombinowego (zalecany przedział 30 – 45%) lub INR (wskazany przedział 2,1 – 3,0)

W przypadku przedawkowania (zbyt wysokiego INR) lek należy odstawić, a w razie potrzeby można podać doustnie lub dożylnie witaminę K. Jeżeli wystąpi istotne klinicznie, zagrażające życiu pacjenta krwawienie, należy przetoczyć dożylnie koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC) lub osocze świeżo mrożone (FFP).

### Antagoniści witaminy K a zabiegi inwazyjne:

- ocena ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego w odniesieniu do ryzyka krwawienie zwłaszcza poważnego
- zaleca się nie przerywanie terapii VKA podczas wykonywania zabiegów związanych z małym ryzykiem krwawienia szczególnie u chorych obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym
  - ✓ ryzyko krwawienia miejscowego (występuje u <10% pacjentów i tylko w 1% przypadków wymaga innego postępowania niż miejscowe) nie wykazuje korelacji z INR w przedziale 1.5 – 4.0
- duże ryzyko krwawienia związanego z zabiegiem - terapia pomostowa (leczenie w okresie okołoperacyjnym gdy odstawiono VKA) czyli włączenie HNF lub HDCz w dawce terapeutycznej lub profilaktycznej w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia

## **Inhibitory czynnika Xa**

### 1. Pośrednie inhibitory czynnika Xa – fondaparynux

- działa za pośrednictwem antytrombiny – zwiększa jej aktywność ok. 300 razy
- podawany s.c. i i.v.

2. Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa – rivaroxaban i apixaban
  - przerywają wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu
  - podawane p.o.
  - a) zastosowanie:
    - profilaktyka zakrzepicy żyłnej u osób poddawanych alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego
    - profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową
    - leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz wtórna profilaktyka ZŻG i ZP u dorosłych
  - b) postępowanie okołozabiegowe:
    - rivaroxaban - należy odstawić na co najmniej 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub procedurami inwazyjnymi
    - apixaban - należy odstawić na co najmniej 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub procedurą inwazyjną z małym ryzykiem krwawienia oraz na co najmniej 48 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub procedurą inwazyjną z wysokim ryzykiem krwawienia
    - powinny być ponownie włączone jak najszybciej, pod warunkiem, że sytuacja kliniczna na to pozwala i uzyskano odpowiednią hemostazę - zwykle sześć godzin po zabiegu inwazyjnym

### **Bezpośrednie inhibitory trombiny**

1. Działanie:
  - blokują miejsce katalityczne lub miejsce rozpoznawania substratu w cząsteczce trombiny
  - aktywność nie zależy od obecności antytrombiny
2. Zastosowanie:
  - a) biwalirudyna – podawana i.v.
    - leczenie HIT typu II
    - angioplastyka tętnic u osób z wywiadem HIT II
    - angioplastyka tętnic wieńcowych w trybie pilnym (OZW) i planowym, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku powikłań krwotocznych
  - b) dabigatran – podawany p.o.
    - profilaktyka ŻChZZ u osób poddawanych alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego
    - prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków
    - leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz wtórna profilaktyka ZŻG i ZP u dorosłych
3. Postępowanie okołozabiegowe – dabigatran

- należy odstawić na co najmniej 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub procedurą inwazyjną z małym ryzykiem krwawienia oraz na co najmniej 48 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub procedurą inwazyjną z wysokim ryzykiem krwawienia
- powinny być ponownie włączone jak najszybciej, pod warunkiem, że sytuacja kliniczna na to pozwala i uzyskano odpowiednią hemostazę - zwykle sześć godzin po zabiegu inwazyjnym

## **Leki przeciwplatekcyjne**

### I. Kwas acetylosalicylowy (ASA)

#### 1. Mechanizm działania:

- hamowanie agregacji płytek krwi poprzez hamowanie uwalniania ADP i tromboksanu A<sub>2</sub>
  - ✓ hamowanie biosyntezy tromboksanu A<sub>2</sub> jest następstwem zablokowania enzymu cyklooksygenazy (COX-1) na skutek nieodwracalnej acetylacji
  - ✓ proces trwa do końca życia płytki krwi (komórki bezjądrzaste nie syntetyzują cyklooksygenazy)

#### 2. Zastosowanie:

- profilaktyka:
  - ✓ zawału serca
  - ✓ incydentów mózgowych (udar, TIA)
  - ✓ powikłań zakrzepowych po angioplastyce tętnic wieńcowych i wszczępieniu pomostów aortalno – wieńcowych

#### 3. Dawkowanie:

- aby zablokować cyklooksygenazę w płytkach krwi stosuje się przeciętnie 0,075 – 0,3 g kwasu acetylosalicylowego dziennie
- lek podaje się codziennie lub w podwójnej dawce co drugi dzień
- większe dawki leku powodują zablokowanie cyklooksygenazy komórek śródbłonna i w konsekwencji dochodzi do zahamowania syntezy prostacykliny (PGI<sub>2</sub>), która wykazuje działanie antagonistyczne do tromboksanu A<sub>2</sub>

#### 4. Postępowanie okołozabiegowe:

- kwas acetylosalicylowy nie powinien być odstawiany przed procedurami inwazyjnymi i zabiegami chirurgicznymi

### II. Pochodne tienopirydyny – tiklopidyna, klopidoogrel, prasugrel, tikagrelol

#### 1. Mechanizm działania:

- zahamowanie zależnej od adenozynodifosforanu (ADP) aktywacji płytek krwi
  - ✓ modyfikują strukturę płytkowego receptora ADP ( P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>)
  - ✓ bezpośrednio i swoiście hamują wiązanie ADP do receptora i hamują wywołaną przez ADP aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa
- upośledzenie agregacji płytek indukowanej przez kolagen i TXA<sub>2</sub>

2. Zastosowanie:
  - stany będące wskazaniem do stosowania ASA w przypadku nadwrażliwości na ASA
  - ostry zespół wieńcowy bez uniesienia i z uniesieniem odcinka ST (razem z ASA)
  - angioplastyka tętnic wieńcowych ze wszczepieniem stentu metalowego lub powlekanego (razem z ASA)
  - profilaktyka wtórna niedokrwionego udaru mózgu (razem z ASA)
3. Postępowanie okołozabiegowe:
  - gdy stosowane jako jedyny lek przeciwplatekowany - nie należy odstawiać przed procedurami inwazyjnym
  - podwójna terapia przeciwplatekowa:
    - ✓ planową operację należy odroczyć, tak żeby minęło co najmniej 3 lub 6 miesięcy od implantacji stentu w przypadku stentu uwalniającego lek, 6 tygodni do stentów metalowych i 12 miesięcy od ostrego zespołu wieńcowego
    - ✓ jeśli niemożliwe jest odroczenie zabiegu inwazyjnego, należy odstawić jeden lek przeciwplatekowany (ASA lub pochodną tienopirydyny) ok. 5 dni przed zabiegiem

### **Leki fibrynolityczne** - streptokinaza, alteplaza, tenekteplaza, reteplaza

1. Mechanizm działania:
  - przyspieszenie konwersji plazminogenu do plazminy

*Plazmina – proteaza odpowiedzialna za rozkład włókien fibryny i w konsekwencji rozpad zakrzepu*
2. Zastosowanie:
  - zawał serca z uniesieniem odcinka ST
  - masywna zatorowość płucna
  - zakrzep lub zator w tętnicach kończyn (miejscowo do zakrzepu)

## **B. Leki przeciwkrwotoczne – farmakoterapia krwawień**

### **Witamina K**

1. Mechanizm działania:
  - niezbędna w syntezie osoczowych czynników krzepnięcia: II, VII, IX i X oraz białek regulatorowych C i S
  - kofaktor w procesie karboksylacji reszt kwasu glutaminowego do kwasu  $\gamma$ -karboksylglutaminowego w N – końcowych regionach białek ( $\gamma$ -karboksylacja umożliwia zmianę konformacji białek układu krzepnięcia, konieczną zarówno do zależnego od jonów wapniowych tworzenia się kompleksów tych białek z ich kofaktorami na powierzchniach fosfolipidowych, jak i do ich biologicznej aktywności)

2. Zastosowanie:
  - Zaburzenia krzepnięcia związane z nieprawidłową syntezą wątrobowych czynników krzepnięcia
  - Niedobór witaminy K
  - Przedawkowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny lub warfaryny
  - Hipoprotrombinemia w przebiegu żółtaczk mechanicznej lub przetoki żółciowej
3. Drogi podawania:
  - doustnie, domięśniowo, dożylnie

## **Środki przeciwfibrynolityczne**

Kwas ε-aminokapronowy (ACIDUM E-AMINOCAPRONICUM)

Kwas traneksamowy (TAMCHA, TRANEXAMIC ACID)

1. Mechanizm działania:
  - przeciwdziałanie fibrylizacji poprzez:
    - ✓ blokowanie tkankowych aktywatorów plazminogenu
    - ✓ hamowanie działania plazminy – w mniejszym stopniu
2. Zastosowanie:
  - w krwawieniach z nasilonym procesem fibrylizacji:
    - ✓ w stomatologii przed i po ekstrakcji zębów
    - ✓ po zabiegach chirurgicznych w ginekologii i położnictwie
    - ✓ po porodzie lub poronieniu
    - ✓ w leczeniu skutków przedawkowania streptokinazy
    - ✓ w skazie krwotocznej
    - ✓ w przebiegu białaczki lub niedokrwistości aplastycznej
    - ✓ w hemofilii
3. Drogi podawania:
  - EACA – doustnie, dożylnie, miejscowo w postaci roztworu do płukania
  - TAMCHA – doustnie, dożylnie, miejscowo w postaci roztworu do płukania

## **Naturalne inhibitory fibrylizacji - Aprotynina**

1. Mechanizm działania:
  - kompetycyjne hamowanie plazminy
  - hamowanie aktywacji plazminogenu
  - hamowanie proteolitycznego rozpadu fibryny i fibrynogenu
  - unieczynnianie kalikreiny, tripsyny i chymotrypsyny
2. Zastosowanie:
  - ostra skaza fibrynolityczna
  - wstrząs pokrwotoczny, pourazowy, endotoksyczny – zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego z nasiloną fibrylizacją
  - składnik fibrynowych klejów tkankowych

## **Hemostatyki do stosowania miejscowego**

*Używane doraźnie w drobnych zabiegach chirurgicznych, w diagnostyce, w stomatologii oraz do tamowania miejscowych krwawień różnego pochodzenia.*

**TROMBINA 400** – amp. 400 j.m.; stosuje się miejscowo, bezpośrednio na krwawiącą ranę (lub jako tampony) w chirurgii, laryngologii, stomatologii oraz do diagnostyki wad układu krzepnięcia. Nie wolno podawać dożylnie.

**SPONGOSTAN – DENTAL** – gąbka żelatynowa. Używana w celu zahamowania krwawienia po ekstrakcji zęba u osób z zaburzeniami krzepnięcia. Wychwytuje płytki krwi przez co aktywuje kaskadę krzepnięcia oraz wchłania ilość płynu 45x przekraczającą jej ciężar, uciska więc tym samym mechanicznie krwawiące naczynia. Nasączoną (solą fizjologiczną, trombiną lub antybiotykami) bądź suchą gąbkę przykładają się do rany. Pozostawiona w ranie wchłania się po paru tygodniach.

**ALUSTIN** – płyn, flakon 10,0 g (100,0 g zawiera 20,0 g sześciowodnego chlorku glinowego + 0,1 g siarczanu 8-hydroksychinoliny). Preparat służy do tamowania krwawień dziąsłowych powstałych podczas opracowywania ubytków próchnicznych. Może być również używany do obkurczenia dziąsła w stanach zapalnych. Miejsca krwawiące należy tamponować wacikiem zwilżonym w preparacie.

## **Hemostatyki do stosowania wewnętrznego - etamsylat**

*Lek podawany zapobiegawczo i leczniczo w chirurgii, otolaryngologii, stomatologii, ginekologii i okulistyce*

1. Działanie:
  - zmniejsza łamliwość i przepuszczalność naczyń
  - działa na pierwszą fazę hemostazy – interakcję między śródbłonkiem małych naczyń a płytkami krwi
  - nie zwiększa ryzyka wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i nie wpływa na czas protrombinowy
2. Zastosowanie:
  - krwotoki pourazowe, plamice krwotoczne różnego pochodzenia
  - schorzenia związane ze zwiększoną łamliwością naczyń włosowatych
  - zapobiegawczo przed i w trakcie zabiegów
3. Drogi podawania:
  - doustnie, dożylnie, miejscowo w postaci roztworu do płukania