

# LEKI WPŁYWAJĄCE NA UKŁAD KRZEPNIĘCIA

ANNA SZCZEPAŃSKA

## **1) Pochodne heparyny** (tzw. pośrednie inhibitory trombiny lub antykoagulanty zależne od AT III)

- Heparyna niefrakcjonowana – UFH
- Heparyna drobnocząsteczkowa – LMWH
- Pentasacharydy: Fondaparinux i Idraparinux
- Heparynoidy – sulodeksyd, danaparoid, siarczan dermatanu

## **2) Bezpośrednie inhibitory trombiny** (tzw. antykoagulanty niezależne od AT III)

- stosowane parenteralnie – pochodne hirudyny
  - rekombinowane – Desirudyna, Lepirudyna
  - syntetyczne – Bivalirudyna, Argatroban
- stosowane doustnie – Dabigatran, AZD0837

## **3) Antagoniści witaminy K – pochodne kumaryny**

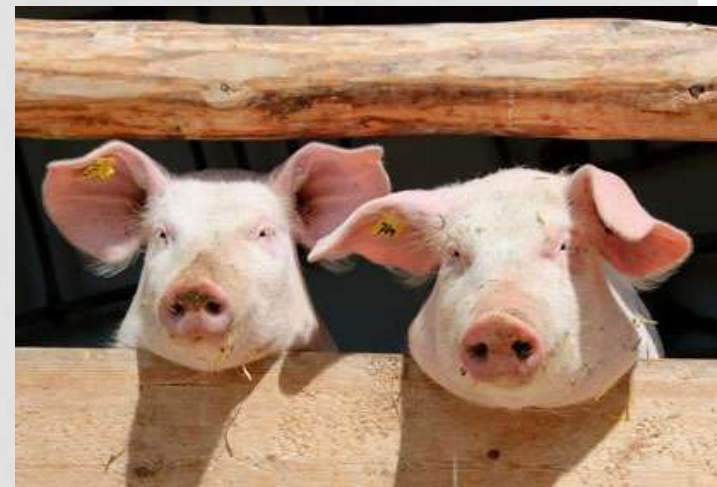
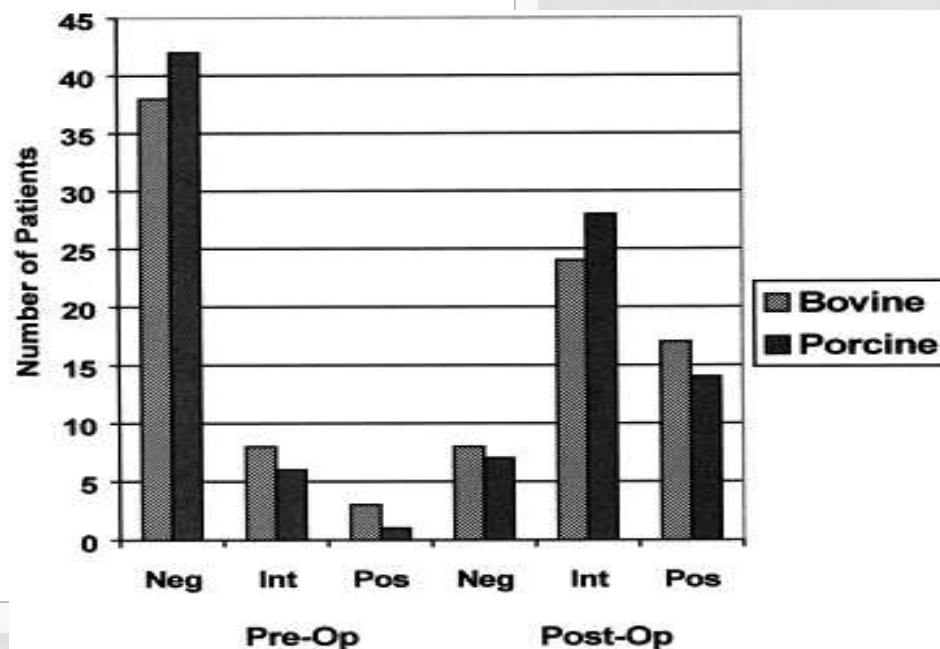
**4) Leki przeciw płytkowe**

**5) Leki fibrynolityczne (trombolityczne)**

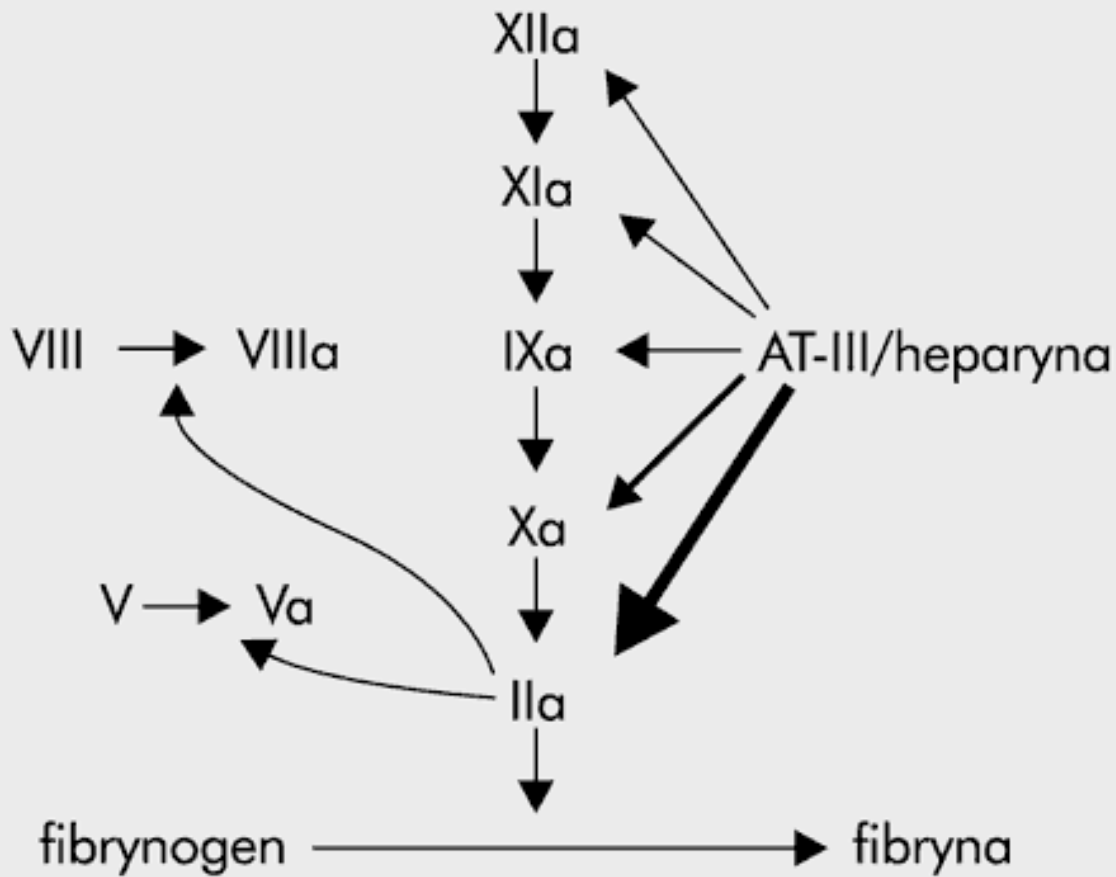
**6) Leki defibrynujące**

**7) Środki hamujące krzepnięcie krwi stosowane in vitro**

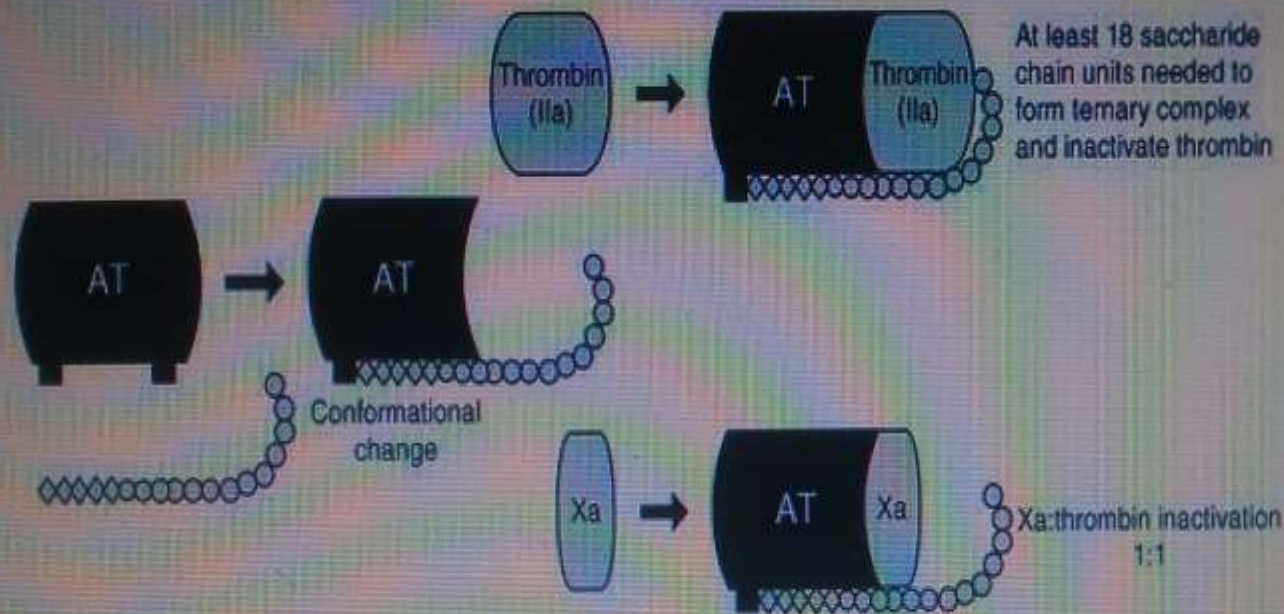
# HEPARYNA NIEFRAKCJONOWANA



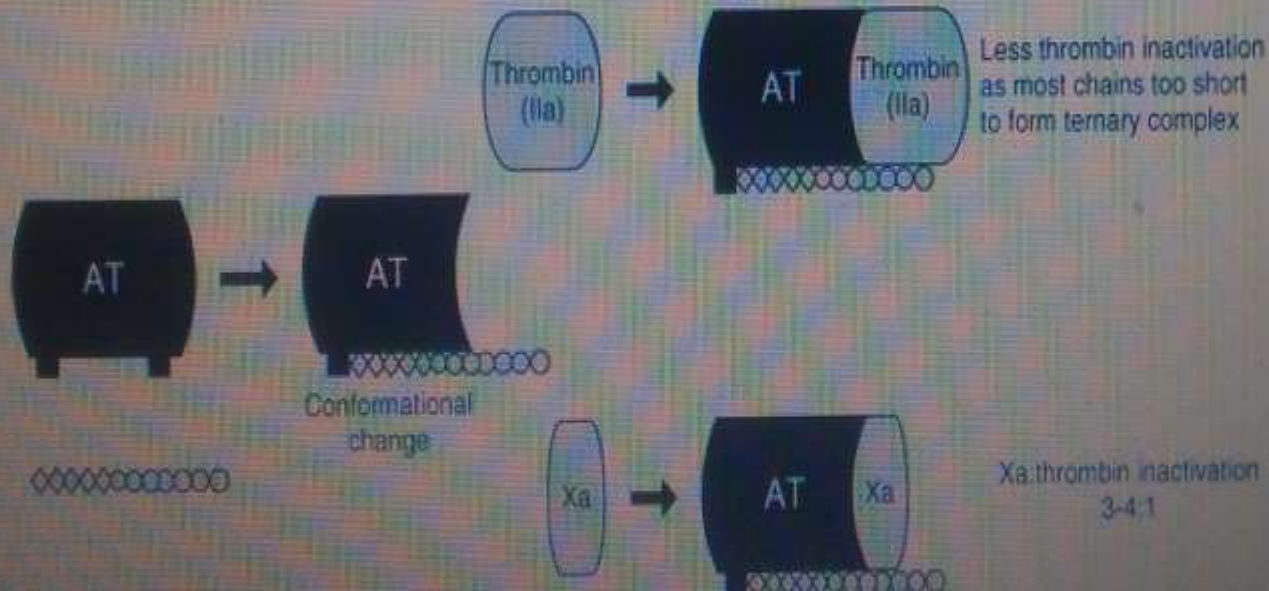




## Unfractionated Heparin



## Low-Molecular-Weight Heparin



## MECHANIZM DZIAŁANIA:

- Zwiększa aktywność antytrombiny III (1000x szybciej łączy się z aktywną trombiną)
- (niedobory antytrombiny III znacznie zmniejszą aktywność heparyny)
- Hamuje aktywność czynnika Xa (hamowanie przekształcenia protombiny w trombinę)
- W mniejszym stopniu hamuje czynniki VIIa, IXa, XIa, XIIa



15,000 U EVERY 12 H.<sup>39</sup> HOWEVER, AT HIGH THERAPEUTIC DOSES (IE, > 35,000 U OVER 24 H) PLASMA RECOVERY IS ALMOST COMPLETE.<sup>43</sup> THE DIFFERENCE BETWEEN THE BIOAVAILABILITY OF HEPARIN ADMINISTERED BY SC OR IV INJECTION WAS DEMONSTRATED STRIKINGLY IN A STUDY OF PATIENTS WITH VENOUS THROMBOSIS<sup>39</sup> WHO WERE RANDOMIZED TO RECEIVE EITHER 15,000 U HEPARIN EVERY 12 H BY SC INJECTION OR 30,000 U HEPARIN BY CONTINUOUS IV INFUSION. BOTH REGIMENS WERE PRECEDED BY AN IV BOLUS DOSE OF 5,000 U. THERAPEUTIC HEPARIN LEVELS AND ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME (APTT) RATIOS WERE ACHIEVED AT 24 H IN ONLY 37% OF PATIENTS WHO WERE GIVEN SC INJECTIONS OF HEPARIN, COMPARED WITH 71% IN THOSE WHO WERE GIVEN THE SAME TOTAL DOSE BY CONTINUOUS IV INFUSION. (...)

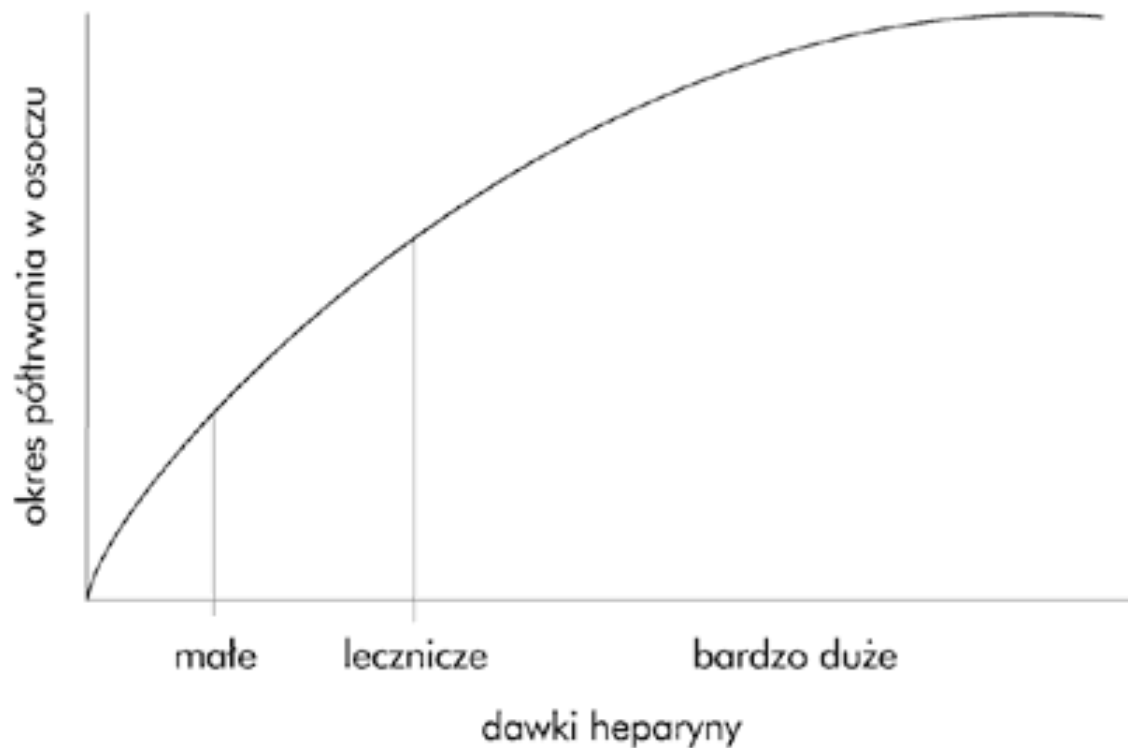
SEPTEMBER 2004, VOL 126, NO. 3\_SUPPL

**BIODOSTĘPNOŚĆ**

## ELIMINACJA HEPARYNY

Szybki –  
komórkowy

Wolny - nerkowy





# DAWKOWANIE

- **Nomogram dawkowania heparyny niefrakcjonowanej w przeliczeniu na masę ciała pacjenta**
- **dawka początkowa 80 j./kg we wstrzyknięciu (bolus), następnie wlew 18 j./kg/h**
- **APTT <35 s** ( <1,2 x średnia wartość prawidłowa) 80 j./kg we wstrzyknięciu (bolus), następnie wlew 4 j./kg/h
- **APTT 35-45 s** (1,2-1,5 x średnia wartość prawidłowa) 40 j./kg we wstrzyknięciu (bolus), następnie wlew 2 j./kg/h
- **APTT 46-70 s** (1,5-2,3 x średnia wartość prawidłowa) bez zmian
- **APTT 71-90 s** (2,3-3 x średnia wartość prawidłowa) zmniejszyć prędkość wlewu o 2 j./kg/h
- **APTT >90 s** ( >3 x średnia wartość prawidłowa) wstrzymać wlew na 1 h, następnie zmniejszyć prędkość wlewu o 3 j./kg/h

# MONITOROWANIE

- Badania z randomizacją wykazują związek między stosowaną dawką HNF a jej skutecznością i bezpieczeństwem. Ponieważ efekt antykoagulacyjny u pacjentów z chorobami zakrzepowo-zatorowymi bywa różny, standardowym postępowaniem jest korygowanie dawki i monitorowanie efektu poprzez oznaczanie APTT, który odzwierciedla hamujący wpływ heparyny na trombinę oraz czynniki Xa i IXa.
- U chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową istnieje związek między dawką a efektem terapeutycznym, natomiast nie wykazano takiego związku u chorych z ostrym incydentem wieńcowym

- Różnice wynikające z wrażliwości na temperaturę, sposobu nakłucia żyły, hemodilucji
- Istnieją różnice w dobowej aktywności enzymatycznej (gdy HNF podawana jest w formie ciągłej infuzji IV APTT osiąga najwyższe wartości około godz. 3 rano
- Gdy stosowane są duże bolusy heparyny tzn.  $>1$  IU/kg (np. CPB, PCI) wówczas APTT jest nieoznaczalne – zaleca się monitorowanie za pomocą ACT

**POMIMO TYCH OGRANICZEŃ APTT POZOSTAJE NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANĄ METODĄ MONITOROWANIA EFEKTU ANTYKOAGULACYJNEGO HNF. POWINNO BYĆ OZNACZONE PO UPŁYWIE OK. 6 GODZIN OD WSTRZYKNIĘCIA DOŻYLNIEGO DAWKI NASYCAJĄCEJ I NA PODSTAWIE UZYSKANEGO WYNIKU OKREŚLIĆ PRĘDKOŚĆ WLEWU DOŻYLNIEGO**



# OPORNOŚĆ NA HEPARYNĘ

- dobowe zapotrzebowanie na heparynę przekracza 35 000 j.;
- kryterium to spełnia około 25% chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.
- Oporność na heparynę jest wiązana z niedoborem AT, przyspieszoną eliminacją heparyny oraz zwiększeniem stężeń białek wiążących heparynę, czynnika VIII, fibrynogenu i czynnika płytkowego 4 (PF4).
- Donoszono o oporności na heparynę wywołanej aprotyniną i nitrogliceryną

Medycyna Praktyczna 2001/05 Profilaktyka przeciwzakrzepowa i leczenie zakrzepicy w różnych stanach klinicznych



# TROMBOCYTOPENIA INDUKOWANA HEPARYNĄ

|                                                    | HIT typ I<br>(Nonimmune HIT) | HIT typ II<br>(Immune HIT)                                    |
|----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| p/wciała HIT                                       | <i>brak</i>                  | <i>obecne</i>                                                 |
| częstość                                           | <i>10%-30%</i>               | <i>1%-5%</i>                                                  |
| trombocytopenia                                    | <i>łagodna</i>               | <i>umiarkowana/ciężka</i>                                     |
| czas wystąpienia<br>objawów<br>po podaniu heparyny | <i>&lt;5 dnia</i>            | <i>&gt;5 dnia</i>                                             |
| ryzyko powikłań<br>zkrzepowych                     | <i>niskie</i>                | <i>wysokie</i>                                                |
| leczenie                                           | <i>obserwacja</i>            | <i>odstawienie heparyny<br/>+antykoagulacja<br/>zastępcza</i> |

# LECZENIE HIT

- STOP HEPARIN (INCL. HEPARIN FLUSHES!)
- STOP VKA
- CHECK FOR DVT
- DELAY SURGERY TILL HIT ANTIBODIES (-)
- USE BIVALIRUDIN OR LEPIRUDIN FOR INTRAOPERATIVE ANTICOAGULATION IF CBP NECESSARY (PREFERRED OFF-PUMP SURGERY)
- NO PROPHYLACTIC PLATELET INFUSION
- UPON RECOVERY OF PLATELETS RESTART VKA
- HEPARIN REMAINS THE ANTICOAGULATION OF CHOICE DURING CBP EVEN IN PATIENTS WITH HISTORY OF HIT IF THE ANTI HEP/PF4 ANTIBODIES ARE UNDETECTABLE (1C)

# HEPARYNY MAŁOCZĄSTECZKOWE

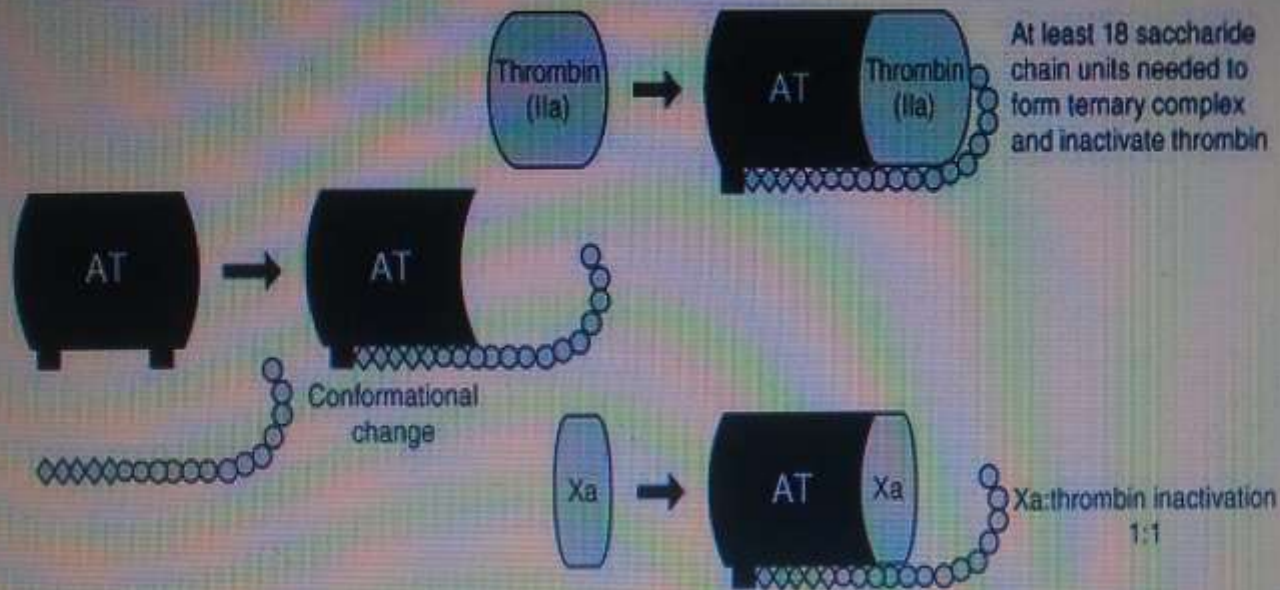
- Otrzymywane są przez chemiczną lub enzymatyczną degradację heparynę pochodzenia zwierzęcego. Hamują głównie aktywność czynnika Xa, a w mniejszym stopniu aktywują antytrombinę III. W porównaniu z heparyną charakteryzują się lepszą biodostępnością (98%),
- W mniejszym stopniu wiążą się z białkami, słabiej też hamują agregację krwi.
- Podaje się tylko raz dziennie i nie trzeba monitorować ambulatoryjnie.
- Do standaryzacji heparyny małocząsteczkowych używa się pomiaru hamowania aktywności w plazmie czynnika Xa.

# NAJBARDZIEJ POPULARNE HEPARYNY MAŁOCZĄSTECZKOWE

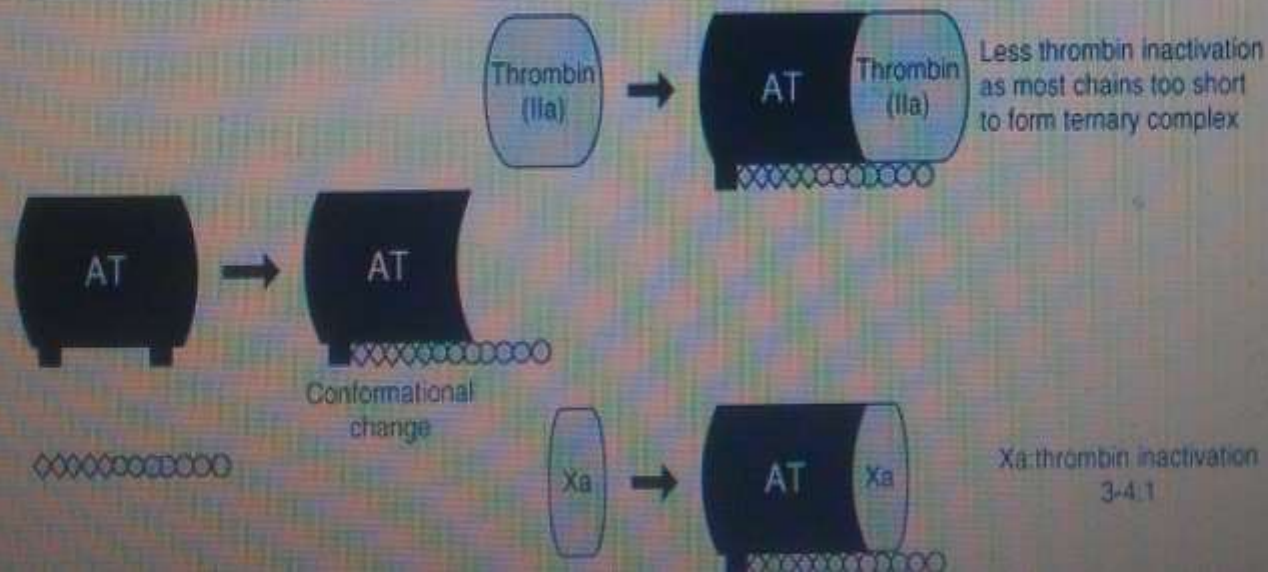
- enoksaparyna (Clexane)
- dalteparyna (Fragmin)
- nadroparyna (Fraxiparine, Fraxodi)
- adreparyna (Normiflo)
- parnaparyna (Fluxum)
- reviparyna (Clivarin)
- tinzaparyna (Innohep)



## Unfractionated Heparin

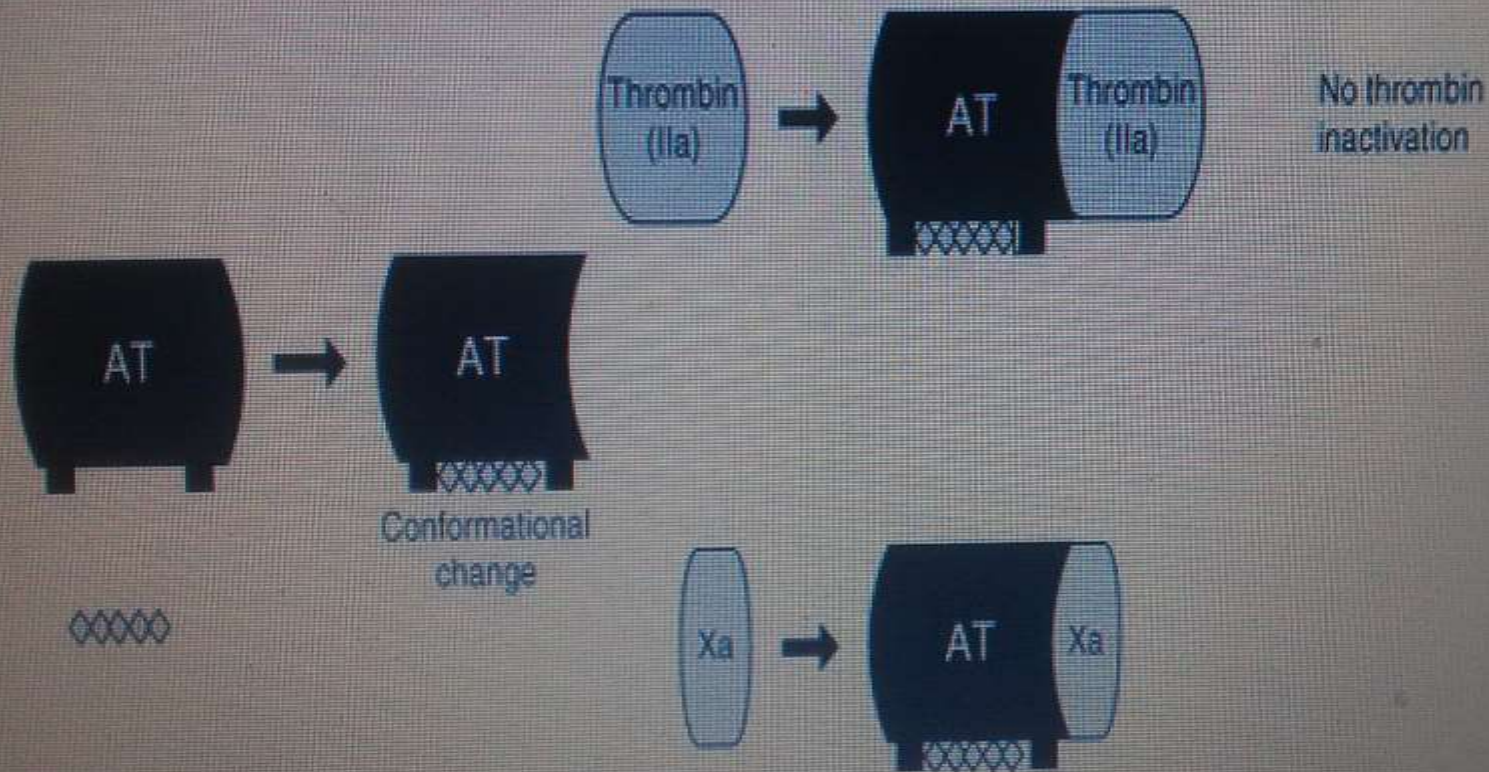


## Low-Molecular-Weight Heparin





## Fondaparinux



To inactivate thrombin, the heparin molecule must bind to antithrombin and thrombin simultaneously, forming a ternary complex (see [Fig. 1.1](#)). This occurs only with heparin molecules with a length of more than 18 saccharide units. Smaller heparin molecules cannot inactivate thrombin (5). At high doses UFH also binds heparin cofactor II, further inhibiting thrombin (2). Through its action on thrombin, the UFH-antithrombin complex

# Selektywne inhibitory czynnika Xa pentasacharydy

- Fondaparinux
- Idraparinux – 1x tygodniu, 2,5-7,5mg sc.przy dłuższym stosowaniu (powyżej 6mcy większe ryzyko krwawienia)
- Idarabiotaparinux
- Avidin - antidotum

# FONDAPARINUX (ARIXTRA)

- Fondaparinux jest całkowicie przyswajany przy podaży podskórnej
- Szczytowe stężenie w osoczu osiąga po upływie 2 h
- Wydalany jest z moczem
- Czas półtrwania wynosi 17-21 h
- Po zaprzestaniu stosowania działanie antykoagulacyjne utrzymuje się przez 2-4 dni u pacjentów za zachowaną funkcją nerek



| Zastosowanie                                                     | Enoxaparin                                                    | Dalteparin                                                                                                              | Tinzaparin                                                                                            | Fondaparinux                                        |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Profilaktyka<br>ŻChZZ po<br>aloplastyce<br>stawu<br>kolanowego   | <b>30 mg SC co<br/>12 h po 12-<br/>24h od<br/>zabiegu</b>     | 2.500 IU sc co<br>24h po 6-8 h<br>od zabiegu<br>nastepnie<br>5.000 sc co<br>24h                                         | 75mg IU/kg<br>sc co 24h<br>rozpoczęte<br>wieczorem<br>przed<br>zabiegiem lub<br>12-24 h po<br>zabiegu | 2.5 mg sc co 12<br>h rozpoczete 6-8<br>h po zabiegu |
| Profilaktyka<br>ŻChZZ po<br>chirurgii<br>przewodu<br>pokarmowego | 40 mg sc co<br>24 h<br>rozpoczete 1-2<br>h przed<br>zabiegiem | 2,500 IU sc 1-<br>2 h przed<br>zabiegiem<br>potem 2,500 iu<br>12 h po<br>zabiegu<br>nastepnie<br>5,000 iu sc co<br>24 h | NA                                                                                                    | 2,5 mg sc co 24h                                    |
| Profilaktyka<br>ŻChZZ w<br>„ostrej                               | 40 mg sc co<br>24 hr                                          | 5.000 sc co 24<br>h                                                                                                     | NA                                                                                                    | 2.5 mg sc co 24<br>h                                |

| <b>Zastosowanie</b>                                                            | <b>Enoxaparin</b>                             | <b>Dalteparin</b>                                                                                                                      | <b>Tinzaparin</b>       | <b>Fondaparinux</b>                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leczenie<br>ŻChZZ<br>(zakrzepica żył<br>głębokich +/-<br>zatorowość<br>płucna) | 1mg /kg/mc co<br>12h lub 1,5 mg/kg<br>co 24 h | 100 IU/kg<br>sc co 12h<br>lub 200<br>iu/kg sc co<br>24 h przez<br>1 szy<br>miesiac<br>potem 150<br>iu/kg sc co<br>24h przez<br>2-6 mcy | 175 iu/kg sc<br>co 24 h | 5 mg sc co 24 h<br>jeśli mc < 50kg<br>7,5 mg sc co 24<br>h jeśli mc 50-<br>100kg<br>10 mg sc co 24<br>h gdy mc ><br>100kg |
| Niestabilna<br>dławica<br>piersiowa lub<br>NSTEMI                              | 1 mg/kg sc co 12h                             | 120 iu/kg<br>sc co 12h<br>(max.<br>Dawka<br>10.000 IU)                                                                                 | NA                      | 2,5 mg sc co 24<br>h                                                                                                      |



- Należna masa ciała powinna być wykorzystywana do ustalania dawki leczniczej w ŻChZZ zarówno w przypadku Fondaparinuxu jak i LWMH
- LWMH prawidłowym dawkowaniu nie wymagają monitorowania
- LWMH mają minimalny wpływ na czynnik IIa, niewielkie wydłużenie APTT może wystąpić szczególnie u pacjentów przyjmujących duże dawki
- Zarówno przed rozpoczęciem terapii jak i w trakcie wymagane są jest morfologia i klierens kreatyniny

# DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

## LMWH

Krwawienie  
Krwiak przestrzeni PP i ZO  
Trombocytopenia  
HIT  
Osteopenia  
Alergie/Anafilaksja

## Fondaparinux

Krwawienie  
Krwiak przestrzeni PP i ZO  
Trombocytopenia

# ODWRACALNOŚĆ

## LMWHs

Protamina neutralizuje ok. 60%  
anty Xa aktywności

Jeśli LMWH podana była w  
ciągu minionych 8h należy  
podać 1mg protaminy  
/100IU(lub 1mgLMWH)

8-12h 0,5Protaminy /100lu

Powyzej 12 h nie jest zalecana

## Fondaparinux

Nie posiada antidotum

| a/koagulant  | farmakokinetyka                                                                | Dawkowanie i monitorowanie                                                                                                 | Zalecenia producenta      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Dalteparin   | CrCL < 30ml/min<br>Bez kumulacji do 1 tyg<br>CRCL 30-50ml/min<br>Bez kumulacji | Nie zaleca się zmiany dawki gdy terapia profil. trwa do 1 tyg-gdy dluzej lub leczenie -monitoruj Xa<br><br>Bez zmian dawki | Uzywaj ostroznie          |
| Enoxaparin   | CRCL<30ml/min 40-50% kumulacji w organizmie                                    | Rozwaz zmniejszenie dawki o 40-50% lub monitoruj Xa                                                                        | Profil.30mgsc co 24h?     |
|              | CrCl 30-50 10-20% kumulacji w organizmie                                       | 30-50 ml/min rozwaz zmniejszenie dawki o 10-20% wraz z przedluzonym uzycie 10-14 dni i jednoczesnym monitoroaniu Xa        | Leczniczo 1mg/kg sc /24h? |
| Fondaparinux | CrCl<30ml/min 55% kumulacji                                                    | N/A                                                                                                                        | N/A                       |
|              | CrCl 30-50 mi/min 40% kumulacji                                                | Przy dluzszym uzyciu >10dni moze sie kumulowac i konieczne jest dostosowanie dawki<br>Rozwaz monit. Xa dla                 | Uzywaj ostroznie          |

# SYTUACJE SZCZEGÓLNE

- Choroba nowotworowa – LMWH są preferowane w długoterminowej terapii w stosunku do warfaryny szczególnie u chorych bez przerzutów
- Dalteparyna jako jedyna ma wskazanie w przypadku żyłnej zakrzepicy w chorobie nowotworowej
- Słaba biodostępność u chorych z dużymi obrzękami i wazopresorami
- Odmienne dawkowanie u chorych z niewydolnością nerek



# Heparynoidy

- Pochodne heparyny, zawierają sulfonowane glikozaminoglikany lub mukopolisacharydy albo ich mieszaniny
- Hamują aktywność czynnika Xa oraz hamują agregację płytek krwi
- Normalizuje podwyższoną lepkość krwi u pacjentów ze zmianami naczyniowymi i ryzykiem zakrzepicy oraz zmniejsza stężenie lipidów
- Stosuje się w przypadku gdy inne preparaty rozrzedzające krew są źle tolerowane
- Sulodeksyd np. Vessel Due, siarczan heparanu, Danaparoid

# ANTAGONIŚCI WITAMINY K (VKA)

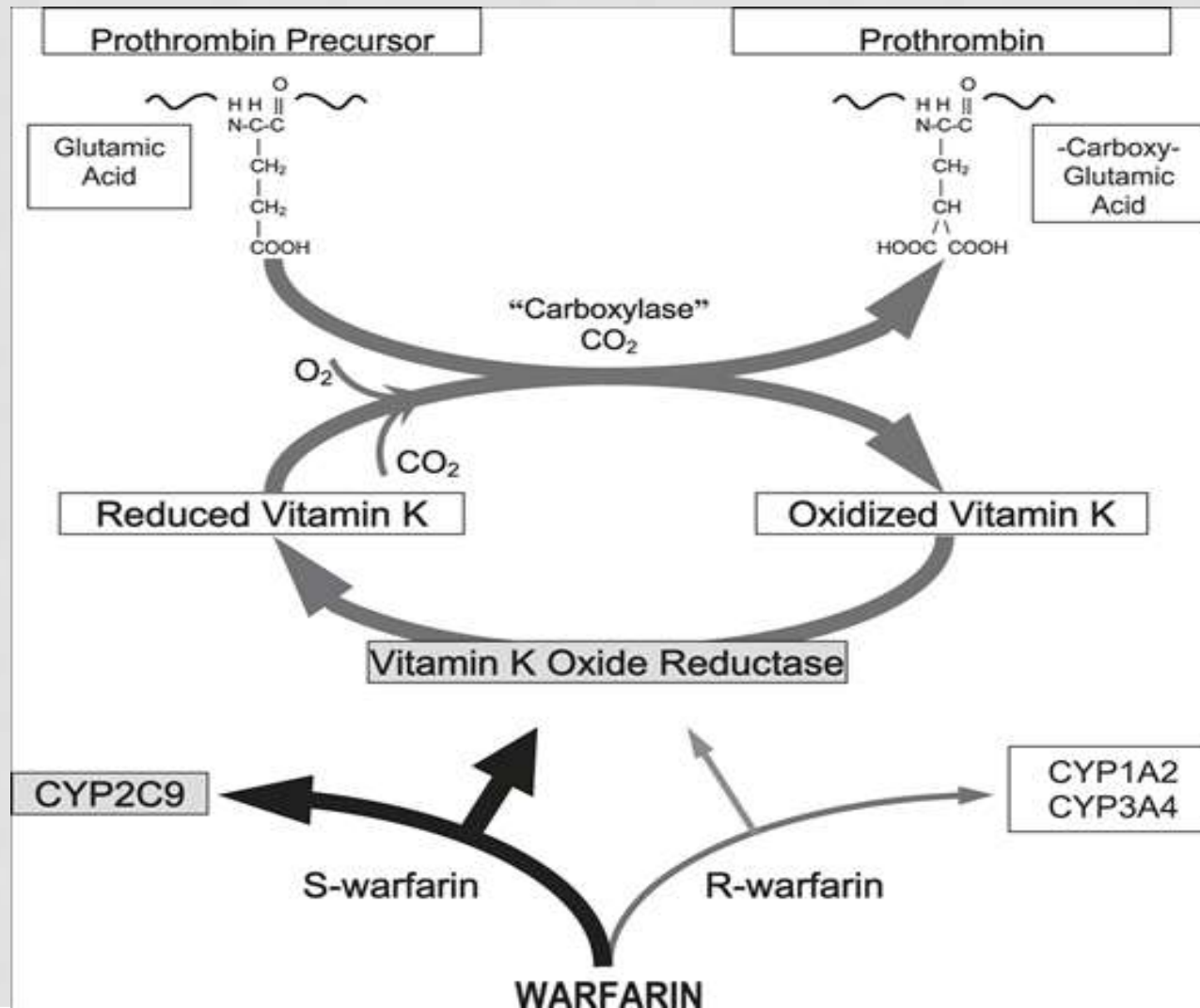
## Pochodne hydroksykumaryn

- Dikumarol
- Pelentan
- Warfaryna
- Cyklokumarol
- Fenoprokumon
- Acenokumarol

## Pochodne indandionu

- Fenindion
- Denadion
- Anisyndion

# ANTAGONIŚCI WITAMINY K (VKA)



# ACENOKUMAROL VS WARFARYNA

Jeśli zachodzi konieczność odstawienia warfaryny, np. przed operacją, wartość INR normalizuje się zwykle po 4 dniach, zwykle wolniej niż przypadku odstawienia acenokumarolu (po upływie 2-3 dni).

W przypadku nietolerancji acenokumarolu (np. wskutek reakcji alergicznej) lub trudności z uzyskaniem stabilnych wartości INR trakcie stosowania acenokumarolu można rozważyć jego zastąpienie warfaryną, pamiętając, że dobowe zapotrzebowanie na warfarynę jest zwykle 2 razy większe niż na acenokumarol. Również zastąpienie warfaryny acenokumarelem można wziąć pod uwagę z tych samych przyczyn.



- Dostępne dane wskazują, że skuteczność acenokumarolu i warfaryny w zapobieganiu incydentom zakrzepowym jest taka sama.
- Ryzyko wystąpienia niewielkiego krwawienia w czasie leczenia warfaryną wynosi ok. 8% na rok i jest podobne jak w przypadku stosowania acenokumarolu. Ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia po obu lekach jest również podobne i wynosi 0,5-1,5% rocznie. Inne działania niepożądane, w tym odczyny alergiczne, uszkodzenie wątroby lub martwica skóry występują równie rzadko po obu lekach

Table 3. Interacting drugs prescribed concomitantly with warfarin.

| Cases (% of patients) | Concomitant drug (% of interactions) | Potential adverse effects                                                                                                                                       | Mechanism of interaction                                                                     |
|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 986 (14)              | NSAID (24)                           | Excessive gastrointestinal bleeding in individual patients                                                                                                      | Alteration of gastrointestinal mucosa and                                                    |
| 671 (9)               | Simvastatin (16)                     | Potential of the anticoagulant effect of warfarin. Interaction has been clinically insignificant in the majority of patients.                                   | Alteration of warfarin metabolism; isoenzyme <sup>8,15,31,39</sup>                           |
| 476 (7)               | Amiodarone (12)                      | Potential of the anticoagulant effect of warfarin. Interaction occurs in the majority of patients, develops within two weeks, and lasts for a prolonged period. | Alteration of warfarin metabolism; isoenzymes <sup>8,15,32,33,39,42,43</sup>                 |
| 338 (5)               | Propafenone (8%)                     | Potential of the anticoagulant effect of warfarin                                                                                                               | Alteration of warfarin metabolism; inhibition                                                |
| 310 (4)               | Allopurinol (8)                      | Potential of the anticoagulant effect of warfarin. Bleeding was described in individual patients.                                                               | Alteration of warfarin elimination <sup>35</sup>                                             |
| 306 (4)               | Amitriptyline (7)                    | The anticoagulant effect of warfarin can both increase and decrease.                                                                                            | Alteration of warfarin metabolism or slow thereby modulate warfarin absorption <sup>45</sup> |
| 268 (4)               | Levothyroxine (7)                    | Potential of the anticoagulant effect of warfarin                                                                                                               | Alteration of vitamin K metabolism <sup>15,36</sup>                                          |
| 210 (3)               | Tramadol (5)                         | Potential of the anticoagulant effect of warfarin                                                                                                               | Interaction may be related to the CYP2D6                                                     |
| 178 (3)               | Amoxicillin (4)                      | Potential of the anticoagulant effect of warfarin                                                                                                               | Suppression of gut microflora, reduce dependent clotting factors <sup>8,15,50</sup>          |
| 120 (2)               | Etoricoxib, Celecoxib (3)            | Gastrointestinal bleeding in individual patients                                                                                                                | Possible pharmacokinetic interaction in metabolism; displacement of warfarin from            |
| 75 (1)                | Carbamazepine (2)                    | Decrease of the anticoagulant effect of warfarin in individual patients                                                                                         | Induction of CYP isoenzymes <sup>39,44</sup>                                                 |
| 65 (<1)               | Norfloxacin, Ciprofloxacin (2)       | The anticoagulant effect of warfarin may be unexpectedly potentiated and result in bleeding.                                                                    | Uncertain- may be suppression of vitamin                                                     |
| 48 (<1)               | Fluconazole, Itraconazole (1)        | The effects of warfarin may be potentiated in individual patients.                                                                                              | Inhibition of CYP isoenzymes <sup>15,54</sup>                                                |
| 26 (<1)               | Cefuroxime (<1)                      | Increased risk of hypoprothrombinaemia and increased risk of bleeding. Concomitant administration with warfarin is contraindicated.                             | Vitamin K antagonism, platelet inhibition microflora <sup>15,55,56</sup>                     |
| 15 (<1)               | Azathioprine (<1)                    | Inhibition of the anticoagulant effect of warfarin                                                                                                              | Mechanism is unknown- may decrease to warfarin <sup>57</sup>                                 |
| 10 (<1)               | Acetaminophen (<1)                   | The anticoagulant effect may be potentiated with high doses of paracetamol or in case of prolonged use.                                                         | Inhibition of enzymes in vitamin K cycle                                                     |
| 5 (<1)                | Testosterone (<1)                    | Potential of the anticoagulant effect of warfarin. Bleeding might occur.                                                                                        | Mechanism is not understood. A destruction of clotting factors <sup>60</sup>                 |
| 4 (<1)                | Metronidazole (<1)                   | Potential of the anticoagulant effect of warfarin. Bleeding might occur.                                                                                        | Inhibition of CYP2C9 isoenzyme <sup>15,61</sup>                                              |
| 3 (<1)                | Fenofibrate (<1)                     | Potential of the anticoagulant effect of warfarin. Bleeding might occur. Fatalities have been reported.                                                         | Mechanism is uncertain, displacement sites, inhibition of CYP2C9 isoenzyme <sup>15</sup>     |
| 2 (<1)                | Ciprofibrate (<1)                    | Potential of the anticoagulant effect of warfarin. Bleeding might occur.                                                                                        | Mechanism is uncertain, displacement sites, inhibition of CYP2C9 isoenzyme <sup>15</sup>     |
| 2                     | Norgestimate                         | Decrease of the anticoagulant effect of warfarin in individual patients                                                                                         | Mechanism not understood <sup>64</sup>                                                       |





DAWKOWANIE...

DEMOTYWATORY.PL

**Nie łudź się...**

i tak pociągniesz za zły sznureczek

# ODSTAWIANIE - PRZYWRACANIE

5 dni przed operacją, jeśli INR > 4,0;

3 dni przed operacją, jeśli INR = 3,0 do 4,0;

2 dni przed operacją, jeśli INR = 2,0 do 3,0.

Oznaczyć wskaźnik INR wieczorem w dniu poprzedzającym zabieg i podać doustnie lub dożylnie od 0,5 do 1 mg witaminy K, jeśli INR > 1,8.

LMWH 5-7 dni po zabiegu, równoległe z wprowadzoną warfaryną

Mały zabieg –  
podtrzymująca dawka tego samego dnia

Duży zabieg- wraz z rozpoczęciem żywienia dojelitowego

| Dzień | INR | Dawka warfaryny, mg/dzień |
|-------|-----|---------------------------|
|-------|-----|---------------------------|

|    |   |         |
|----|---|---------|
| 1. | - | 10 (5*) |
|----|---|---------|

|    |   |         |
|----|---|---------|
| 2. | - | 10 (5*) |
|----|---|---------|

|    |            |         |
|----|------------|---------|
| 3. | <2,0       |         |
|    | 2,0 do 2,4 | 10 (5*) |
|    | 2,5 do 2,9 | 5       |
|    | 3,0 do 3,4 | 2,5     |
|    | 3,5 do 4,0 | 1,5     |

|  |      |                 |
|--|------|-----------------|
|  | >4,0 | opuścić 1 dzień |
|--|------|-----------------|

|        |      |        |
|--------|------|--------|
| 4 - 6. | <1,4 | 10 (5) |
|--------|------|--------|

|  |            |     |
|--|------------|-----|
|  | 1,4 do 1,9 | 7,5 |
|--|------------|-----|

|  |            |   |
|--|------------|---|
|  | 2,0 do 2,4 | 5 |
|--|------------|---|

|  |            |     |
|--|------------|-----|
|  | 2,5 do 2,9 | 4,5 |
|--|------------|-----|

|  |            |   |
|--|------------|---|
|  | 3,0 do 3,9 | 3 |
|--|------------|---|

|  |            |                                 |
|--|------------|---------------------------------|
|  | 4,0 do 4,5 | opuścić 1 dzień , następnie 1,5 |
|--|------------|---------------------------------|

|  |      |                             |
|--|------|-----------------------------|
|  | >4,5 | opuścić 2 dni następnie 1,5 |
|--|------|-----------------------------|

|   |   |                                   |
|---|---|-----------------------------------|
| 7 | - | <u>Tygodniowa dawka warfaryny</u> |
|---|---|-----------------------------------|

|  |            |                 |
|--|------------|-----------------|
|  | 1,1 do 1,4 | zwiększyć o 20% |
|--|------------|-----------------|

|  |            |                 |
|--|------------|-----------------|
|  | 1,5 do 1,9 | zwiększyć o 10% |
|--|------------|-----------------|

|  |            |                |
|--|------------|----------------|
|  | 2,0 do 3,0 | utrzymać dawkę |
|--|------------|----------------|

|  |            |                  |
|--|------------|------------------|
|  | 3,1 do 4,5 | zmniejszać o 10% |
|--|------------|------------------|

|  |      |                                    |
|--|------|------------------------------------|
|  | >4,5 | opuszczać dawkę do czasu INR <4,5, |
|--|------|------------------------------------|

następnie kontynuować z dawką zmniejszoną o 20%



Wobec braku klinicznie istotnego krwawienia

Zakres INR

<5,0

Zalecenia

Wstrzymać kolejną dawkę warfaryny i powrócić do leczenia niższą dawką w terapeutycznym zakresie INR.

5,0-9,0

Wstrzymać podane 1 do 2 dawek i powrócić do stosowania warfaryny w niższej dawce, w terapeutycznym zakresie INR, LUB wstrzymać 1 dawkę warfaryny i podać doustnie 2,5 mg witaminy K.

>9,0

Wstrzymać podawanie warfaryny podać doustnie witaminę K, 3 do 5 mg.

Szybkie przestawienie zalecane np. przed zabiegiem chirurgicznym

Zakres INR

5,0-9,0, przy planowanym zabiegu

Zalecenia

Wstrzymać podawanie warfaryny podać doustnie witaminę K, 2 do 4 mg. Około 24 godziny przed zabiegiem można podać dodatkową dawkę doustną 1 do 2 mg witaminy K.

Wskazane bardzo szybkie przestawienie

Zakres INR

Poważne krwawienie lub poważne przedawkowanie (np. INR >20)

Zalecenia

Podać witaminę K w dawce 10 mg w powolnym wlewie dożylnym. Wskazane może być również zastosowanie świeżo mrożonego osocza lub koncentratu kompleksu protrombiny, cz. VIIa, zależnie od pilności sytuacji. Można powtarzać dawkę witaminy K co 12 godzin, zależnie od potrzeb.

**PRZEDAWKOWANIE**



# ANTAGONIŚCI WITAMINY K (VKA)

- WASKI INDEKS TERAPEUTYCZNY
- BARDZO ZRÓŻNICOWANE DAWKOWANIE
- LICZNE INTERACJE



# Nowe doustne antykoagulanty

- Bezpośrednie inhibitory trombiny

Dabigartran

AZD0837

- Inhibitory czynnika Xa

Riwaroksaban,

Apiksaban,

Edoksaban,

Betriksaban,

YM150

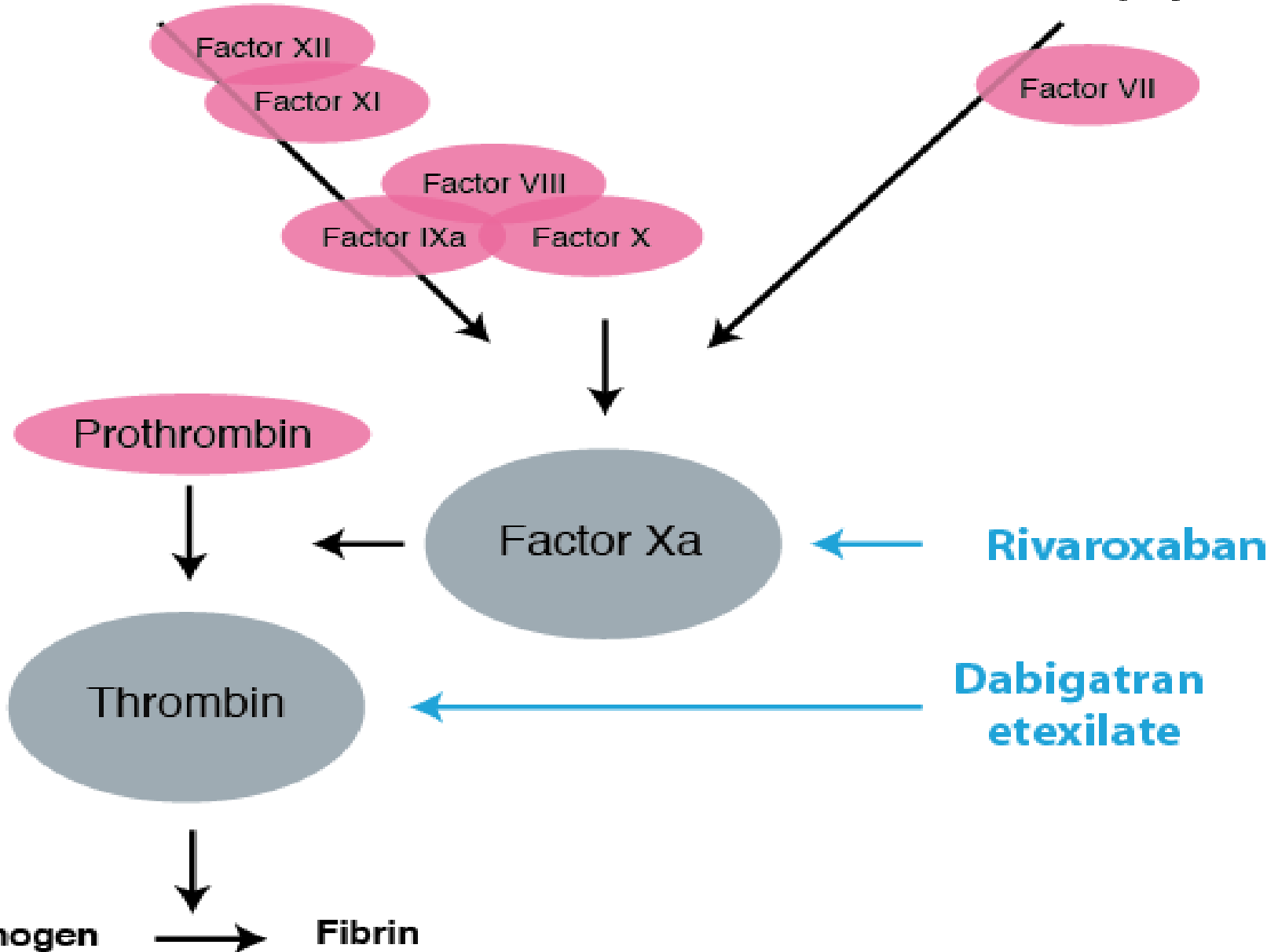


### Intrinsic activation

## Extrinsic activation

## Surface contact

## Vessel injury



| a/koagulant                                        | Dabigartran        | Rivaroksaban     | Apiksaban        | Edoksaban                  |
|----------------------------------------------------|--------------------|------------------|------------------|----------------------------|
| Dawka                                              | 2x150mg<br>2x110mg | 1x20mg<br>1x15mg | 2x5mg<br>2x2,5mg | 1x60mg<br>1x30mg<br>1x15mg |
| Czas do osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego | 2h                 | 2-4h             | 1-3h             | 1-2h                       |
| T $\frac{1}{2}$                                    | 12-14h             | 9-13h            | 8-15h            | 8-10h                      |
| Eliminacja przez nerki                             | 80%                | 33%              | 40%              | 35%                        |

# BEZPOŚREDNIE INHIBITORY TROMBINY PARENTERALNE

- Argatroban
- Biwalirudyna
- Lepirudyna
- Desirudyna

# BEZPOŚREDNIE INHIBITORY TROMBINY

HIT

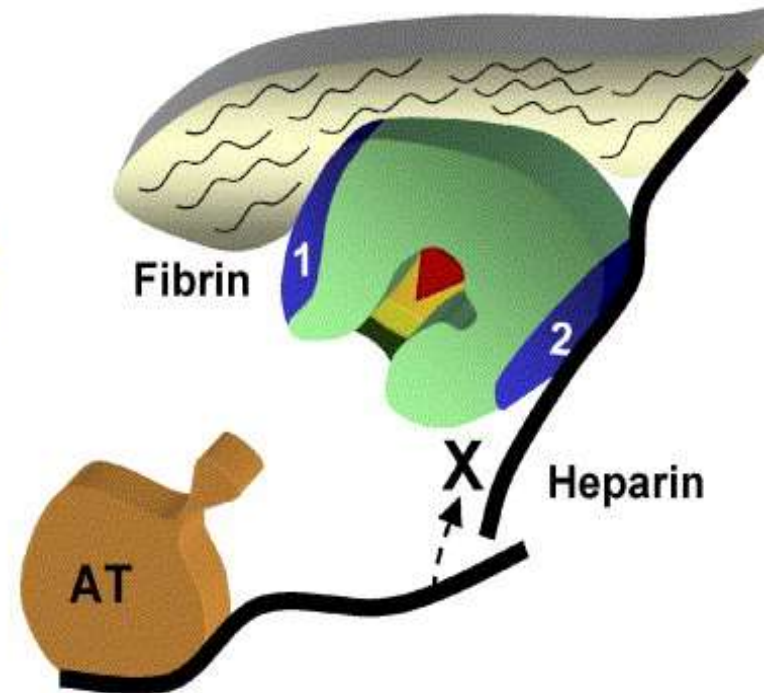
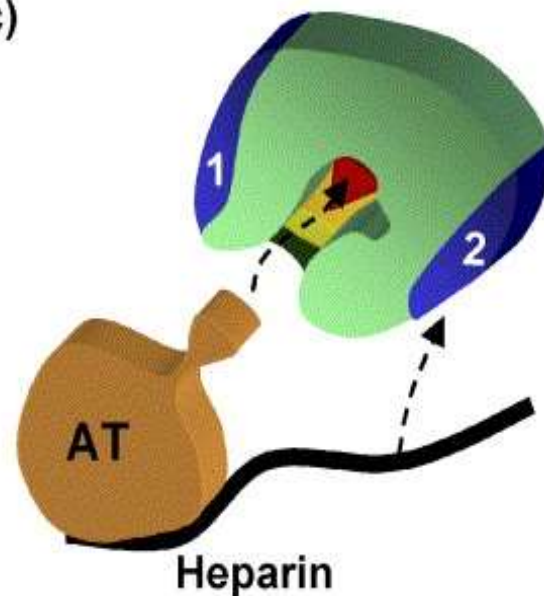
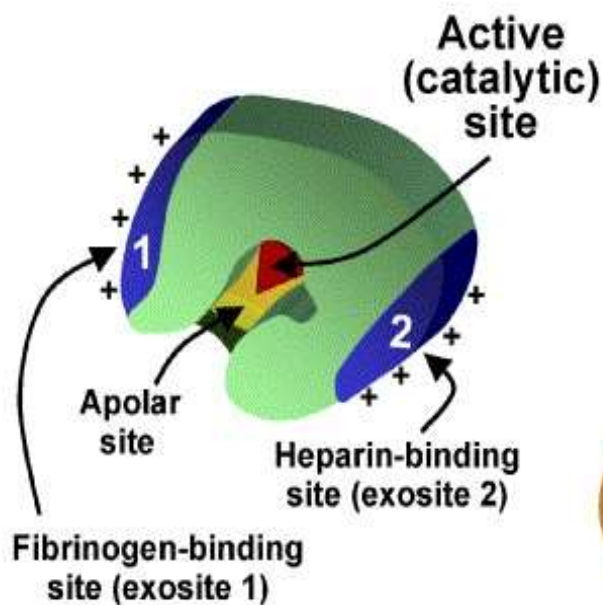
Niedobory antytrombiny

ACS

## Thrombin

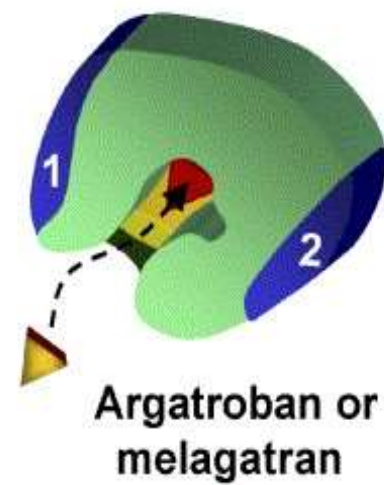
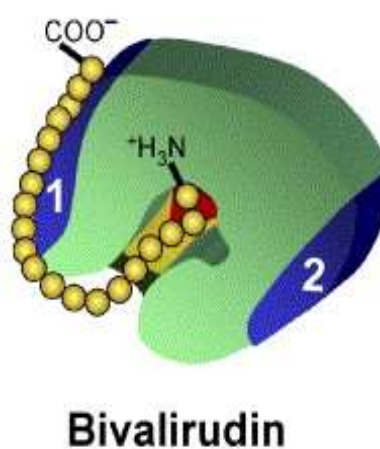
## Soluble thrombin

## Fibrin-bound thrombin



## Bivalent DTIs

## Univalent DTIs



|                        | ARGATROBAN    | BIVALIRUDYNA       | LEPIRUDYNA                                     | DESIRUDYNA                   |
|------------------------|---------------|--------------------|------------------------------------------------|------------------------------|
| ŹRÓDŁO                 | SYNTETYCZNIE  | ANALOG<br>HIRUDYNY | PIJAWKA<br>LEKARSKA<br>(Hirudo<br>medicinalis) | REKOMBINO<br>WANE<br>DROŹDZE |
| WIAZANIE Z<br>TROMBINĄ | 3.9X10-8MOL/L | 1.9Nm              | 2X10-14                                        | 2.6X10-13                    |
| DROGA<br>PODANIA       | IV            | IV                 | IV/SC                                          | SC                           |
| T ½                    | 31-51min      | 25min              | 1.3 h                                          | 2h                           |
| ELIMINACJA             | wątroba       | enzymatycznie      | nerki                                          | Nerki                        |
| WPŁYW NA<br>INR        | umiarkowany   | niewielki          | minimalny                                      | minimalny                    |





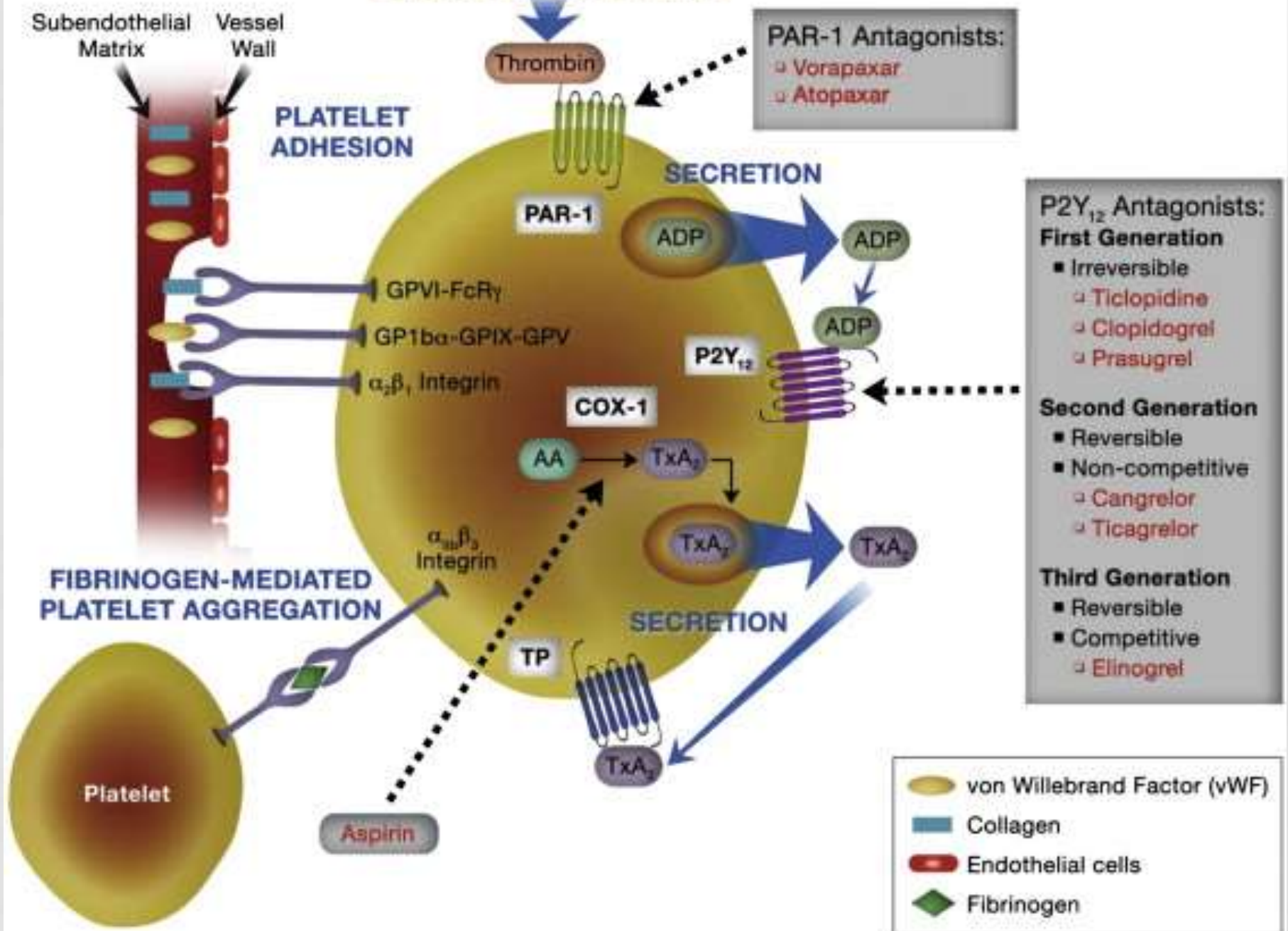
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction

Gregg W. N Engl J Med 2008; 358:2218-2230 [May 22, 2008](#) DOI: 10.1056/NEJMoa0708191

(...)Anticoagulation with bivalirudin alone, as compared with heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, resulted in a reduced 30-day rate of net adverse clinical events (9.2% vs. 12.1%; relative risk, 0.76; 95% confidence interval [CI] 0.63 to 0.92;  $P=0.005$ ), owing to a lower rate of major bleeding (4.9% vs. 8.3%; relative risk, 0.60; 95% CI, 0.46 to 0.77;  $P<0.001$ ). There was an increased risk of acute stent thrombosis within 24 hours in the bivalirudin group, but no significant increase was present by 30 days. Treatment with bivalirudin alone, as compared with heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, resulted in significantly lower 30-day rates of death from cardiac causes (1.8% vs. 2.9%; relative risk, 0.62; 95% CI, 0.40 to 0.95;  $P=0.03$ ) and death from all causes (2.1% vs. 3.1%; relative risk, 0.66; 95% CI, 0.44 to 1.00;  $P=0.047$ ) (...).

## COAGULATION CASCADE



# LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

- Leki tej grupy stos. są głównie do profilaktyki incydentów sercowo-naczyniowych  
(zawał, udar, utrzymanie drożności naczyń)
- - hamujące aktywność syntetazy TXA/ COX
  - kwas acetylosalicylowy (ASA)
  - inne NLPZ (Indobufen, Sulfinpyrazon)
  - analogi imidazolu (Diazoksiben)
- hamujące aktywację płytek przez ADP-P2Y<sub>2</sub> – Tklopidyna, Klopido­grel, Tikagrelor, Prasugrel, Kangrelor, Elinogrel
- inaktywujące glikoproteinowe rec. IIb/IIIa (dla fibrynogenu)- Abcysyban, Tirofiban, Ebtibatyd
- Inhibitory receptora PAR -1 (dla trombiny)- Woraksapar
- hamujące wytwarzanie płytek

# ASPIRYNA

- Hippokrates
- Edward Stone
- Johann Buchner
- Henri Leroux
- Raffaele Piria
- **Charles Frederic Gehrard**
- Felix Hoffmann



# ASA

stanowi podstawę leczenia p/agregacyjnego

- nieodwracalny inhibitor COX-1 co prowadzi do zmniejszenia wytw. TXA2 i PG, a to wpływa na zmniejszenie zdolności agregacyjnych PLT.
- czas działania utrzymuje się 4-7d. (czas życia PLT)

!!! Do zahamowania COX naczyniowej potrzeba znacznie większych dawek niż do PLT.



# Leki hamujące aktywację PLT przez ADP

ADP inicjuje i nasila agregację płytek w wyniku pobudzania rec. na PLT.

Aktywacja tych receptorów prowadzi do zmiany kształtu płytki i zwiększenia wewn.kom.  $[Ca^{2+}]$ , a w efekcie końcowym do ekspresji GP IIb/IIIa, które ułatwiają wzajemne oddziaływanie płytek i innych komórek.

Selektywnie blokuje agregację PLT przez nieodwracalne wiązanie z rec. dla ADP

Maksymalne działanie 3-7 dni od podania.

- Tiklopidyna
- Klopidoogrel
- Prasugrel
- Tikagrelor
- Elinogrel
- Kangrelor



|                     | Tiklopidyna              | Klopidogrel              | Prasugrel                | Tikagrelor                       |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Droga podania       | Doustny                  | Doustny                  | Doustny                  | Doustny                          |
| Struktura chemiczna | Tienopirydyna            | Tienopirydyna            | tienopirydyna            | Cyklopentylo-triazolo-pirymidyna |
| Typ wiązania        | Nieodwracalny            | Nieodwracalny            | Nieodwracalny            | odwracalny                       |
| Dawka               | 180mg/90mg (2x)          | 300mg/75mg               | 30mg/5-10mg              | 180mg/90mg 2x                    |
| Eliminacja          | Nerki 60%<br>Z kałem 23% | Nerki 50%<br>Z kałem 46% | Nerki 68%<br>Z kałem 27% | Nerki 1%<br>Z kałem 99%          |

# Leki hamujące aktywację PLT przez ADP

## Kangrelol

- odwracalny
- bezpośredni
- Podawany IV
- Okres półtrwania 3-6min
- Funkcja płytek powraca do normy po 30-60minutach
- III faza badań

## Elinogrel

- Odwracalny
- bezpośredni
- podawany IV/PO

- **Abcysymab (ReoPro)** profilaktyka incydentów niedokrwienych NCNS, kwalifikowanych do PCI, wraz z heparyną
- **Tirofiban (Aggrastat)** OZW +leczenie inwazyjne, wraz z heparyną
- **Eptyfibatyd (Integrilin)** zapobieganie OZW u chorych z NCNS, MI bez zał. Q, ostatnim epizodem bólu w klatce piersiowej, występującym w ciągu 24 godzin i zmianami w obrazie elektrokardiograficznym (EKG) i (lub) zwiększeniem aktywności enzymów wskaźnikowych zawału mięśnia sercowego.
- **GP lib/IIa**

# Leki hamujące wytwarzanie płytek krwi

Hamuje dojrzewanie megakariocytów (prekursorów szpikowych PLT) w fazie po wystąpieniu podziału.

Zastosowanie:

- Profilaktyka zakrzepicy
- Trombocytopenia w wyniku procesów neo szpiku
- *anagrelid*

# Inhibitor receptora trombinowego PAR-1

Worapaxar, Atopaxar

- Kompetytywny, selektywny
- Antagonista receptora PAR -1
- TRA2P-TIMI50 2,5mg/db
- TRACER

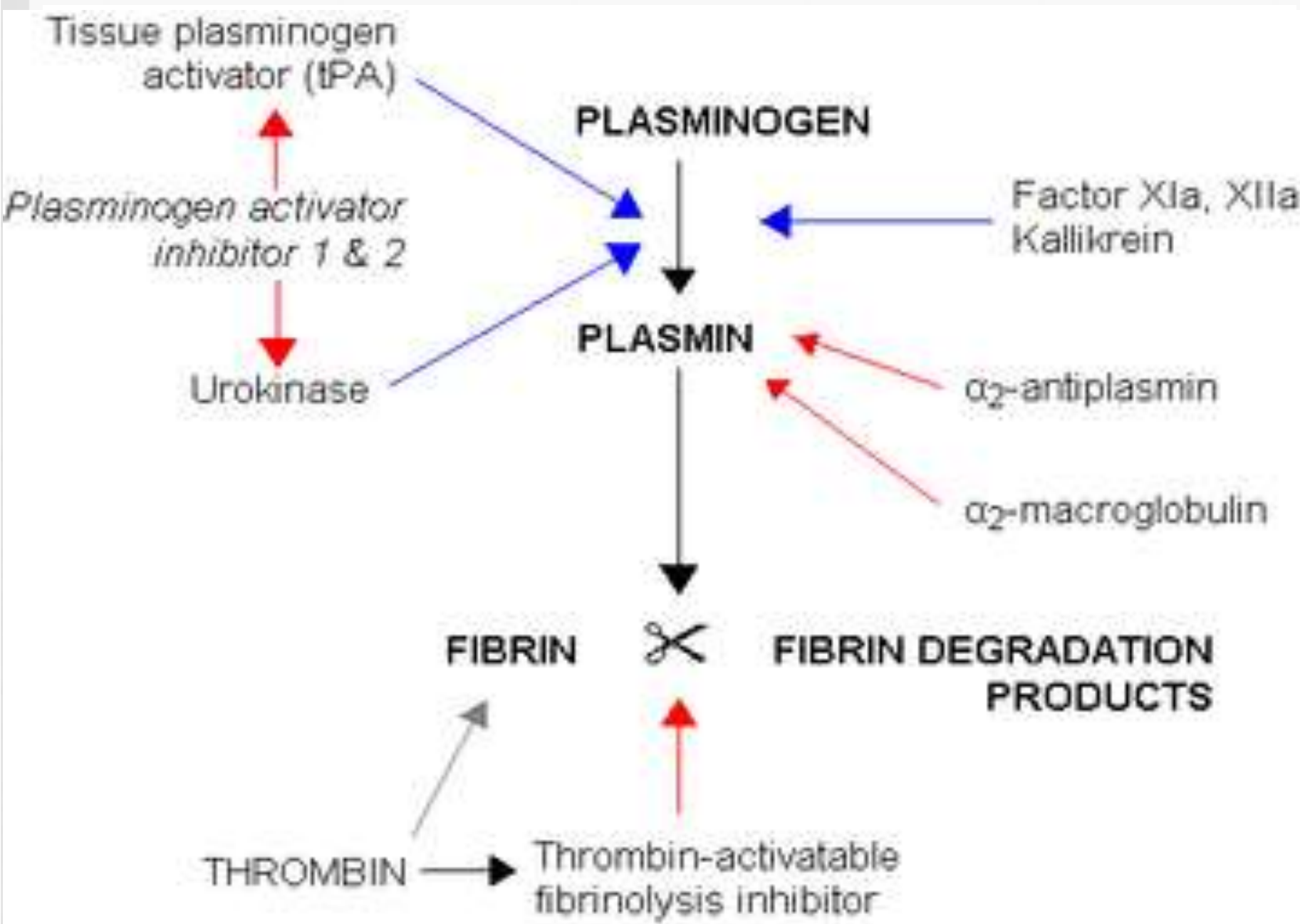
# Leki fibrynolityczne

- Streptokinaza *Streptase, Kabikinase, Alwelysin, Distreptaza*
- Anistreplaza APSAC -Eminase
- Alteplaza
- Duteplaza
- Reteplaza
- Urokinaza *Urokinase, Ukidan, Human, Urokinase, Rheotrob*
- Prourokinaza
- Tenekteplaza
- Tkankowy aktywator plazminogenu - Actylise



# WSKAZANIA DO TROMBOLIZY

- ZTP + ZABURZENIA HEMODYNAMICZNE
- ZAWAŁ SERCA- DO 12H O D WYSTĄPIENIA BÓLU – GDY BRAK MOŻLIWOŚCI WYKONANIA PCI
- UDAR NIEDOKRWIENNY – ALTEPLAZA DO 3H OD WYSTĄPIENIA OBJAWÓW
- OSTRY OKRES NIEDOKRWIENIA KOŃCZYNY –  
UZUPEŁNIENIEI OPERACYJNEJ TROMBEKTOMII  
ROZPUSZCZENIE SKRZEPU ZAMYKAJACEGO PROTEZE  
MNIEJSZE RYZYKU USZKODZENIA BŁONY WEW.
- PRZEWLEKŁY OKRES –DO 14 DNI- GDY BRAK OBJAWÓW  
MARTWICY



# PODZIAŁ LEKÓW FIBRYNOLITYCZNYCH

- I generacja - nieswoiste dla fibryny
- Streptokinaza – substancja syntetyzowana przez paciorkowce hemolizujące typu C
- Urokinaza – naturalnie produkowana przez śródbłonek
- II generacja(swoiste)
- Acylowany kompleks dla streptokinazy i fibrynogenu (APSAC)
- Prourokinaza (scu-PA)
- Alteplaza – identyczna z ludzkim aktywatorem plazminogenu

# III GENERACJA

- Reteplaza(r-PA)-rekombinowany preparat zawierający 355 aminokwasów ludzkiego t-PA
- Lanoteplaza(n-PA)
- Tetekteplaza (TNK-t-PA) –rekombinowany t-PA -527 aminokwasów- zamiana 6 AA miała na celu zwiększenie bezpieczeństwa
- Stafylokinaza (PEG-sac)
- Saruplaza (r-scu-PA)
- Desmoteplaza (DSPA)
- Fibrolaza (fib)

# DAWKOWANIE LEKÓW FIBRYNOLITYCZNYCH W PRZYPADKU ZAWAŁU SERCA

- Streptokinaza d nasycająca 250tys./30mn+w;ew ciągły 100tys/godz przez 25 h
- Urokinaza d nasycająca 4,400j/kg+wlew ciągły 4,400/kg/h
- Alteplaza D początkowa 6-10mg =wlew ciągły 60 mg przez 1h1h+40mgprzez kolejne 2 h
- Reteplaza D początkowa 10j(w ciągu 2 min)+10 j po 30 minutach
- Tenekteplaza 0,5mg/kg w ciągu 5 sekund

# PRZECIWSKAZANIA

- KRWAWIENIE WEWNĘTRZNE DO 2 MIESIĘCY
- UDAR MÓZGU W CIĄGU OSTATNICH 2 MIESIĘCY (STREPTOKINAZA, TENEKTEPLAZA) 3 (ALTEPLAZA)
- NOWOTWÓR O LOKALIZACJI WEWNĄTRZCZASZKOWEJ
- OPERACJA WEWNĄTRZCZASZKOWA LUB RDZENIA KRĘGOWEGO W CIĄGU OSTATNICH 2-3 MIESIĘCY
- POWAŻNY URAZ GŁOWY W CIĄGU OSTATNICH 3 MIESIĘCY
- ALERGIA NA LEK
- DLA STREPTOKINAZY – UPRZEDNIE PODANIE LEKU (>5DNI)



## Leki defibrynujące

- zmniejszają ilości fibrynogenu we krwi.
- jadów węzów.
- **Ankrod** - węża malajskiego (*Agkistrododon rhodostoma*).
- Po podaniu dożylnym rozkłada fibrynogen na mniejsze cząsteczki, które nie tworzą wiązań krzyżowych i nie powodują powstawania skrzepów

*Arvin* — ampułka

- **Batroksobina** - węża południowoamerykańskiego (*Bathrops atrox*). odłączenie od fibrynogenu monomeru fibryny.

Wytworzony monomer aktywuje plazminogen i ulega rozkładowi. Aktywność enzymatyczna batroksobiny nie jest hamowana przez antytrombinę III nawet w obecności heparyny. Enzym ten stosowany dożylnie, domięśniowo lub podskórnie.

*Defibrase* — ampułki

## Środki hamujące krzepnięcie krwi stosowane *in vitro*.

Krzepnięcie krwi *in vitro* można zahamować przez wytrącenie lub związanie  $\text{Ca}^{2+}$ . W tym celu najczęściej stosuje się:

- cytrynian sodu
- roztwór szczawianu sodu,
- fluorek sodu lub sześciometafosforan sodu
- sól dwusodowa EDTA (kompleksuje Ca)

Dla hamowania krzepnięcia krwi przez rozpad krwinek płytkowych stosuje się naczynia pokryte silikonami.



DEMOTYWATORY.PL

To zadziwiające jak wiele można mówić

...tak naprawdę nie mając nic do powiedzenia