

## **FARMACOLOGIA ANTITROMBOTICELOR**

Medicamentele antitrombotice sunt utile în afecțiunile tromboembolice. Ele sunt indicate în tratamentul profilactic și curativ al trombozelor arteriale sau venoase, acute sau cronice, în funcție de mecanismul fiziopatologic al procesului trombogen.

Procesul trombotic este inițiat oriunde sunt realizate, izolat sau în asociere, condițiile triadei Virchow: leziunea endotelială (predominant în sistemul arterial, când se formează un tromb alb, trombocitar), staza sanguină (în special la nivel venos cu formarea unui tromb roșu, eritrocitar) și hipercoagulabilitatea în unele boli hematologice.

Medicația antitrombotică include anticoagulantele, fibrinoliticele și antiagregantele plachetare.

### **Anticoagulantele**

Anticoagulantele sunt medicamente care împiedică coagularea sângelui, acționând asupra diferiților factori ai coagulării.

Coagularea constă într-o suită de reacții proteolitice, în care un zimogen activat transformă un alt zimogen într-o protează activă. Calea intrinsecă este activată prin contactul sângelui cu materiale încărcate negativ (sticlă, lipozaharide bacteriene, endotoxine, structuri endoteliale, trombocite activate). Calea extrinsecă, mai rapidă, este inițiată de interacțiunea dintre factorul tisular și factorul VII. În ultima fază a coagulării, trombina acționează proteolitic transformând fibrinogenul în fibrină. Rețeaua de fibrină, în ochiurile căreia sunt cuprinse eritrocite și trombocite, formează trombul. În figura nr 24. este schematizată cascada coagulării, precum și locul de acțiune al principalelor medicamente anticoagulante.

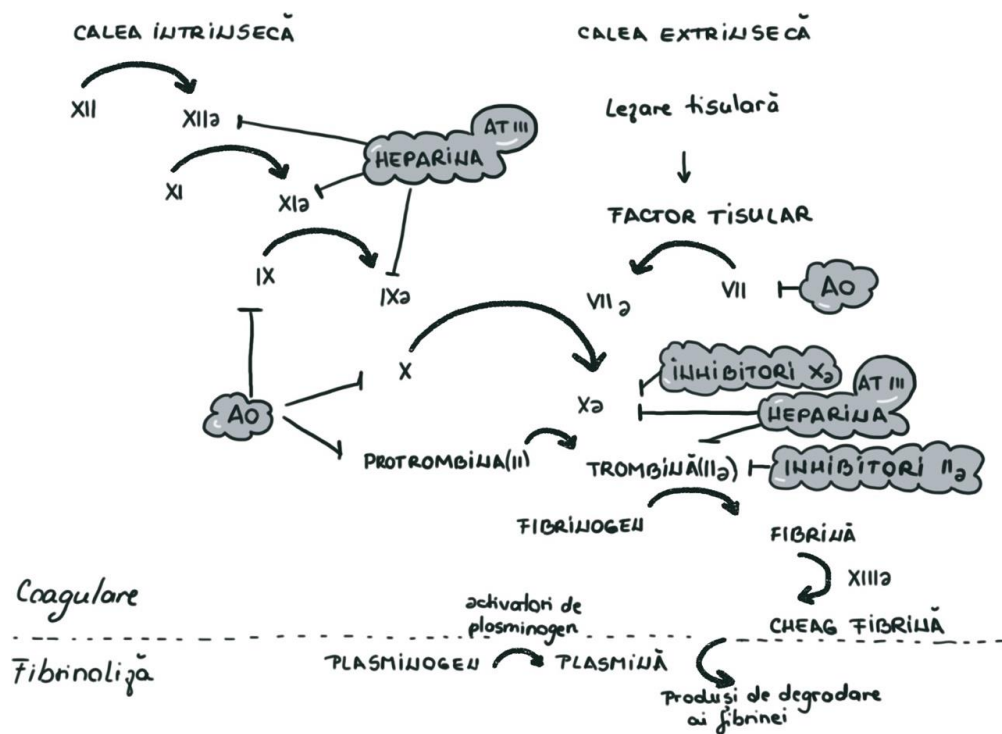


Fig. 24 Cascada coagulării și fibrinoliza (AO – anticoagulante orale, AT III – antitrombina III)

**Clasificare** după mecanismul de acțiune:

- Inhibitori ai trombinei
  - Heparina standard nefracționată
  - Heparine cu greutate moleculară mică
    - Certoparina
    - Dalteparina
    - Enoxaparina
    - Nadroparina
    - Reviparina
    - Tinzaparina
  - Heparinoizi cu structură zaharidică
    - Fondaparina
    - Sulodexid
  - Heparinoizi inhibitori direcți ai trombinei
    - Hirudina

- Lepirudina
- Bivalirudina
- Dabigatran
- Inhibitori direcți ai factorului Xa (clasa “xabanilor “)
  - Apixaban
  - Rivaroxaban
- Antivitamine K (anticoagulante orale)
  - Acenocumarol
  - Warfarina

### **Heparina standard nefracționată**

Heparina este un mucopolizaharid ce conține D-glucozamină sulfată și acid D-glucuronic. Ea este obținută din submucoasa intestinului de porc, purificată ca sare sodică sau calcică și dozată în unități internaționale (UI). 100 UI corespund unui mg de substanță activă. Greutatea moleculară este de 5.000-30.000 Daltoni (în medie 15.000 Da).

#### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Se administrează numai parenteral, deoarece nu se absoarbe din tractul gastrointestinal și este degradată de enzimele digestive după administrarea orală.
- Se absoarbe extrem de slab după administrare cutanată.
- După ce pătrunde în sânge, heparina se fixează de proteine plasmatică și celule endoteliale, plachete, macrofage ceea ce duce la scăderea biodisponibilității, la obținerea unui răspuns anticoagulant diferit la aceeași doză administrată la pacienți diferiți.
- Este metabolizată printr-un proces rapid, saturabil, de depolimerizare intracelulară și unul lent, nesaturabil, la nivel renal.
- Timpul de latență este de 20-60 minute după administrare subcutanată și acționează imediat după administrare intravenoasă
- $T_{1/2}$  este dependent de doză, de ex.: 1 oră după administrarea de 100 UI/kg IV, 2,5 ore după administrarea de 400 UI/kg IV și 5 ore după administrarea de 800 UI/kg.
- Nu traversează placenta datorită greutateii moleculare mari și nu trece în laptele matern, deci poate fi utilizată în siguranță la gravide.
- Se elimină renal

## **Mecanism de acțiune**

- Are o acțiune anticoagulantă complexă imediată și de durată relativ scurtă, evidențiată in vivo și in vitro, ce se exercită direct asupra unor factori plasmatici ai coagulării (IIa, Xa, XIIa, XIa și IXa). Ea se realizează prin cuplarea heparinei cu antitrombina III (cofactorul heparinei) care este o  $\alpha_2$ globulină plasmatică. Această cuplare duce la modificări în conformația antitrombinei III, modificare ce accelerează acțiunile antitrombinei III și respectiv inhibiția trombinei și a factorului Xa(activat). În deficitul de antitrombină III, acțiunea anticoagulantă a heparinei este mult diminuată.
- Exercită și un efect antiplachetar prin inhibarea agregării și aderenței trombocitare.
- Acțiunea lipolitică sau de clarefiere a plasmei, se realizează prin intermediul lipoproteinlipazei, enzimă care hidrolizează trigliceridele și lipoproteinele cu densitate mică (VLDL).
- Crește permeabilitatea vasculară.
- Inhibă proliferarea musculaturii netede vasculare.

## **Indicații**

- Doze mari de Heparină în: tromboflebită profundă, tromboembolie pulmonară, sindrom coronarian acut, prevenția reocluziei coronariene după tratamentul trombolitic, profilaxia trombozei în hemofiltrare, hemodializă sau circulație extracorporală
- Doze mici de Heparină în: profilaxia trombozei postoperatorii sau coagulopatia de consum
- În administrarea intravenoasă continuă se vor administra inițial 5.000 UI în bolus intravenos pentru acțiunea anticoagulantă imediată, iar apoi 800 – 1.500 UI/oră (doza medie este de 32.000 U/zi) pe seringă automată. Doza administrată după tratamentul trombolitic este de 1.000 UI/oră (24.000 UI/zi).
- Administrarea subcutanată pentru anticoagularea completă se inițiază în același mod prin 5.000 UI în bolus intravenos pentru acțiunea anticoagulantă imediată, urmată de o doză medie de 35.000 UI/zi, fracționată în două administrări egale la 12 ore. Doza se stabilește în funcție de indicații și de rezultatele testului de coagulare al sângelui.
- Tratamentul cu Heparină nefracționată se face obligator sub controlul timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT) ce trebuie menținut la valori de :

**aPTT = 1,5 - 2,5 x N (50-70 secunde)**

La valori de peste 90 secunde există un risc hemoragic foarte important.

- Tratatamentul cu heparină nu se întrerupe brusc, datorită riscului de hipercoagulabilitate cu apariția de tromboze și embolii.

#### **Efecte adverse**

- Hemoragia. Riscul crește direct proporțional cu creșterea dozei și alungirea timpilor de coagulare. În cazul hemoragiei de slabă intensitate este suficientă oprirea administrării de Heparină, dar dacă este severă trebuie administrat și antidotul care este Sulfatul de protamină. 1 ml Sulfat de protamină antagonizează 1.000 UI Heparină.
- Trombocitopenie cu sau fără tromboză. Trombocitopenia indusă de Heparină (TIH) este cea mai frecventă trombocitopenie indusă medicamentos. Este necesară verificarea frecventă a numărului de trombocite.
- Reacții alergice.
- Osteoporoza, care apare doar în cazul administrării unei doze ce depășește 15.000 UI/zi pe o perioadă de peste 6 luni.
- Rar poate fi detectată o creștere tranzitorie a transaminazelor, alopecie difuză, necroze tisulare sau hiperaldosteronism.

#### **Contraindicații**

- Hemoragie
- Insuficiență hepatică sau renală
- Trombocitopenie
- HTA diastolică de peste 110 mmHg
- Endocardită
- Retinopatie diabetică sau orice hemoragie intraoculară
- După o intervenție chirurgicală pe creier, măduva spinării sau ochi
- Accident vascular cerebral hemoragic
- Intervenții chirurgicale, traumă severă, naștere, puncție, biopsie
- Hemoragii gastrointestinale sau urogenitale
- Alergie

#### **Interacțiuni**

- Asocierea dintre Heparină și antiagregante plachetare (Aspirină), anticoagulante orale sau soluții coloidale (Dextran) crește riscul hemoragic

- Nitroglicerina IV reduce efectul Heparinei

### **Heparinele cu greutate moleculară mică (HMMM)**

HMMM se obțin prin depolimerizarea heparinei nefracționate, având în medie o treime din masa moleculară a acesteia. Doza se calculează în funcție de greutatea corporală și este exprimată în mg sau unități antiXa.

Avantajul major al heparinelor cu greutate moleculară mică față de heparina nefracționată este predictibilitatea răspunsului anticoagulant, ceea ce înlătură necesitatea supravegherii tratamentului prin aPTT (excepție la copii, gravide sau în insuficiența renală), iar reacțiile nedorite apar mai rar.

### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Biodisponibilitatea după administrarea subcutanată este bună, de peste 90%
- $T_{1/2}$  mai lung comparativ cu Heparina nefracționată și constant, de 3-4 ore
- Se elimină renal

### **Mecanism de acțiune**

- Inactivează predominant factorul Xa, având o acțiune slabă de inhibare a trombinei (IIa). În cazul Heparinei nefracționate, raportul inactivării factorului Xa/IIa este de 1/1, iar în cel al Heparinelor cu masă moleculară mică este de 2/1 și chiar 4/1.

### **Indicații**

- Profilaxia peri- și postoperatorie a accidentelor tromboembolice după intervenții chirurgicale generale sau ortopedice
- Tratamentul trombozelor venoase profunde
- Embolie pulmonară
- Sindroame coronariene acute
- După tromboliză în infarctul miocardic acut
- Tratamentul de lungă durată a tromboflebitelor, atunci când anticoagulantele orale sunt contraindicate
- Se administrează subcutanat, o dată sau de două ori pe zi, în funcție de preparat
- Diferitele HMMM nu se pot înlocui între ele decât după o reanalizare clinică și o individualizare a terapiei, cu ajustarea dozei
- În caz de supradozaj, nu răspund la fel de bine la administrarea Sulfatului de protamină

### **Efecte adverse**

- Hemoragie
- Trombocitopenie

### **Heparinoizi cu structură zaharidică**

Acești heparinoizi sunt analogi sintetici ai heparinei, zaharizi sulfatați, cu masă moleculară fixă. Nu modifică valorile testelor de coagulare.

### **Noțiuni de farmacocinetică**

- $T_{1/2}$  este lung

### **Mecanism de acțiune**

- Se leagă de antitrombina III și prezintă o activitate selectivă antiXa de intensitate mare

### **Indicații**

- Profilaxia tromboemboliei venoase, în special în cazul intervențiilor ortopedice la nivelul membrului inferior
- Flebotromboză
- Embolie pulmonară
- Sindrom coronarian acut
- În caz de supradozaj nu există antidot

### **Efecte adverse**

- Hemoragie
- Trombocitopenie
- Tulburări digestive
- Reacții de hipersensibilizare

### **Contraindicații**

- Hemoragie
- Insuficiență renală
- Endocardită bacteriană acută

## **Heparinoizi inhibitori direcți ai trombinei**

### **Mecanism de acțiune**

- Inhibă reversibil și direct (fără ca acțiunea lor anticoagulantă să fie condiționată de legarea prealabilă de ATIII) trombina solubilă sau pe cea legată de fibrină (din componența cheagului de sânge). De obicei nu este necesară monitorizarea timpilor de sângerare.

### **Indicații**

- Anticoagularea în intervenția coronariană percutană (Bivalirudina)
- Anticoagularea în trombocitopenia indusă de heparină (Bivalirudina)
- Profilaxia tromboemboliei venoase după artroplastie de șold sau genunchi
- Profilaxia și tratamentul tromboemboliei venoase
- Tratamentul local al hematoamelor (Hirudina)

### **Efecte adverse**

- Hemoragie
- Trombocitopenie
- Reacții alergice, până la șoc anafilactic (Lepirudina)

### **Contraindicații**

- Hemoragie
- Tulburări de coagulare
- Sarcina și alăptarea
- Insuficiență renală cu  $Cl_{Creat.}$  sub 30 ml/min
- Insuficiență hepatică severă

## **Inhibitori direcți ai factorului Xa**

### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Sunt inactivați în mare măsură la nivel hepatic, prin citocromul CYP3A4
- Se elimină renal și biliar

### **Mecanism de acțiune**

- Acționează direct și selectiv asupra factorului Xa

### **Indicații**

- Profilaxia tromboemboliei venoase după artroplastie de șold sau genunchi
- Tromboză venoasă profundă
- Embolie pulmonară



- Fibrilație atrială
- Sindrom coronarian acut cu biomarkeri crescuți
- Se asociază obișnuit cu un antiagregant plachetar
- În caz de supradozaj nu există antidot

#### **Efecte adverse**

- Hemoragie
- Tulburări digestive
- Febră, astenie
- Rar trombocitopenie, tahicardie

#### **Contraindicații**

- Hemoragie
- Insuficiență hepatică
- RFG sub 15 ml/min
- Sarcină și alăptare

#### **Interacțiuni**

- Nu se asociază cu alte anticoagulante

### **Anticoagulante orale (antivitaminele K)**

Antivitaminele K sunt anticoagulante ce se administrează pe cale orală, de obicei în tratamentul de lungă durată.

#### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Absorbție intestinală rapidă.
- Se fixează pe proteinele plasmatice în proporție mare, de 90%. Din acest motiv și o scădere minoră a acestei legări poate duce la o creștere semnificativă a acțiunii anticoagulante.
- Se metabolizează hepatic (CYP2C9 și CYP3A4) cu mari variații individuale.
- Metaboliții se elimină renal.
- Traversează placentă și trec în mică măsură în laptele matern.

#### **Mecanism de acțiune**

- Împiedică sinteza hepatică a factorilor coagulării II, VII, IX, X și a unor anticoagulanți endogeni care depind de vitamina K pentru a deveni activi (proteina C și S) (vezi figura nr. 25). Inhibă competitiv acțiunea vitaminei K<sub>1</sub> reductazei (vitamina K epoxid reductaza și vitamina K chinon reductaza), cu împiedicarea ciclului vitamina K – epoxid și consecutiv a sintetizării unor factori precursori ai

coagulării cărora le lipsesc resturile de acid gama-carboxiglutaminic. Antivitaminele K nu sunt eficiente împotriva factorilor de coagulare carboxilați complet.

- Acțiunea anticoagulantă, evidentă numai în vivo, se manifestă după o perioadă de latență de 48-72 ore, timp necesar pentru distrugerea factorilor coagulării din sânge. Acțiunea este persistentă, timp de 7-10 zile după oprirea tratamentului.

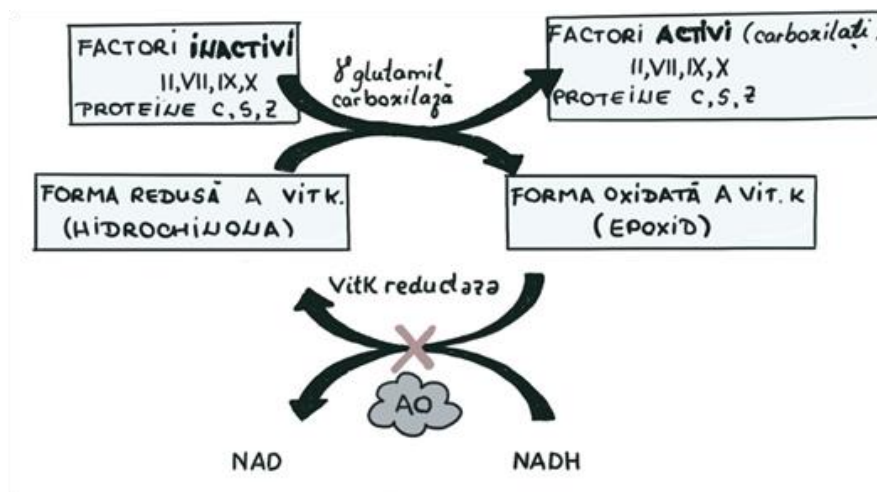


Fig. 25 Mecanismul de acțiune al antivitaminelor K

### Indicații

- Profilaxia și tratamentul tromboflebitei profunde a membrilor inferioare și tromboemboliei pulmonare.
- Profilaxia și tratamentul complicațiilor tromboembolice ale infarctului miocardic acut, profilaxia tromboemboliei în valvulopatiile reumatismale mitrale, defectul septal atrial, protezele valvulare cardiace, cardiomiopatia dilatativă, fibrilația atrială cronică și tratamentul hipertensiunii pulmonare primitive.
- Tratamentul se poate face singur (efectul este complet după 5-7 zile) sau, în urgențe, în asociere cu Heparina. Aceasta din urmă se întrerupe când INR este în limite terapeutice două zile consecutiv. Se începe cu o doză de atac de două comprimate pe zi, în doză unică, timp de 2-3 zile, apoi se continuă cu o doză de întreținere de un comprimat zilnic, în funcție de valorile INR :

## **INR(International Normalized Ratio) = 2-3**

- INR-ul se controlează inițial zilnic timp de o săptămână, apoi de trei ori pe săptămână, două săptămâni, apoi lunar. Frecvența determinărilor trebuie crescută ori de câte ori se introduc medicamente noi ce ar putea influența eficiența anticoagulării.
- Tratamentul nu se întrerupe brusc.

### **Efecte adverse**

- Hemoragiile, a căror risc de apariție este direct proporțional cu doza și alungirea timpilor de sângerare (timpul Quick, INR). În caz de supradozaj, tratamentul constă în oprirea anticoagulantului, iar dacă sângerarea este severă, în administrarea de Vitamină K și plasmă proaspătă sau concentrată.
- Reacțiile de hipersensibilitate.
- Necroze cutanate și subcutanate, datorită unei hipercoagulabilități inițiale, cu tromboză capilară, cu hemoragie ulterioară în țesutul embolizat. Acestea apar în regiunea toracică anterioară, șold, fese sau coapse, după 3-5 zile de la inițierea tratamentului. Predispuși sunt pacienții cu deficit ereditar de proteina C și S, și femeile cu obezitate postmenopauză.
- Alopecie reversibilă.
- Întârzierea formării calusului.
- În cazul administrării în primul trimestru al sarcinii, anticoagulatele orale pot produce efecte teratogene, manifestate prin anomalii faciale, atrofie optică, anomalii digitale, calcificări ale epifizelor osoase și retard psihomotor.

### **Contraindicații**

- Hemoragie
- HTA necontrolată, TA diastolică mai mare de 110 mmHg
- Endocardită
- Retinopatie diabetică
- Traumatism major sau intervenție chirurgicală
- Sarcina și perioada de alăptare
- Ulcerul activ
- Insuficiența renală sau hepatică gravă.

### **Interacțiuni**

- Cele de tip potențator sunt cele mai periculoase datorită riscului hemoragic crescut. Mecanismul de producere constă în:

- inhibarea metabolizării anticoagulantelor cumarinice: Fenilbutazona, Sulfinpirazona, Metronidazolul, Disulfiramul, Biseptolul, Cimetidina și Amiodarona;
- fără a influența concentrația plasmatică au acțiune potențatoare cefalosporinele de generația II și III, Clofibratul și Heparina;
- prin efecte antiplachetare acționează Aspirina, antiinflamatoarele nesteroidiene, Ticlopidina și betalactaminele;
- în cazul Eritromicinei, steroizilor anabolizanți, Testosteronului, Ketoconazolului, Fluconazolului, Isoniazidei, Piroxicamului, Tamoxifenului, Chinidinei, Fenitoinii, Propafenonei și Vitaminei E, mecanismul potențator este incomplet cunoscut;
- la pacienții cu diete sărace în vitamina K, sulfamidele și antibioticele cu spectru larg, exercită un efect potențator prin creșterea deficitului acestei vitamine.
- Interacțiunile de tip inhibitor determină scăderea eficacității anticoagulantului și se realizează prin:
  - accelerarea metabolizării anticoagulantelor: barbituricele, Rifampicina, Carbamazepina, etilismul cronic fără insuficiență hepatică;
  - împiedicarea absorbției intestinale: Colestiramina;
  - mecanism necunoscut: Nafcilina, Sucralfat.

### **Fibrinoliticele**

Fibrinoliticele (tromboliticele) sunt medicamente care produc liza rapidă a trombilor și determină recanalizarea vasului obstruat prin tromboză. Administrarea acestei clase de medicamente se realizează doar sub stricta supraveghere în terapia intensivă sau preclinic, în ambulanță, dar doar în cazuri excepționale, care periclitează iminent viața pacientului (embolie pulmonară fulminantă).

**Clasificare** (după mecanismul de acțiune):

- Activatori indirecti ai plasminogenului
  - Streptokinaza
- Activatori directi ai plasminogenului
  - Urokinaza

- Activatori tisulari ai plasminogenului
  - Alteplaza
  - Reteplaza
  - Tenecteplaza

### **Mecanism de acțiune**

- Fibrinoliticele activează direct sau indirect plasminogenul din plasmă cu formarea de plasmină (fibrinolizină) care scindează fibrina în polipeptide solubile, dizolvând cheagurile recente.

### **Efecte adverse**

- Hemoragii
  - Superficiale, de obicei la locul injectării, în care se va realiza compresia manuală
  - Interne: gastrointestinale, urogenitale, retroperitoneale, intracerebrale (cu o incidență de 1%, sunt cele mai de temut)
- Tratatamentul hemoragiilor severe constă în:
  - Oprirea administrării fibrinolitice
  - Administrarea concentratelor eritrocitare sau a plasmei proaspete
  - În situații ce amenință viața pacientului, se administrează antifibrinolitice (Acid tranexamic) și după caz Sulfat de protamină pentru antagonizarea efectelor Heparinei administrate concomitent.

### **Contraindicații**

- Absolute :
  - Orice hemoragie în evoluție
  - Suspiciune de disecție de aortă
  - Neoplasm sau traumatism cranian
  - Accident vascular cerebral hemoragic în antecedente
  - Traumatism major sau intervenție chirurgicală în ultimele 3 săptămâni
  - Hemoragie digestivă în ultima lună
  - Predispoziție hemoragică
  - Locuri de puncționare necompresibile : biopsie hepatică, puncție lombară
- Relative :
  - Tratatament cu anticoagulante orale
  - Sarcină și prima săptămână postpartum
  - Resuscitare îndelungată cu posibilitatea de fracturi costale
  - HTA la internare cu valori de peste 180/110 mmHg

- Hemoragii interne în ultimele 2-4 săptămâni
- Insuficiență renală sau hepatică
- Endocardită bacteriană
- Ulcer peptic activ
- Alergie la Streptokinază, sub formă de prurit până la șoc anafilactic. Din acest motiv nu se readministrează sub un an sau pe o durată mai lungă (după 5 zile devine inefficientă). Urmărirea producerii de anticorpi se detectează prin determinarea titrului ASL (antistreptolizină)

### **Activatorii indirecti ai plasminogenului**

Streptokinaza este o proteină produsă de streptococii  $\beta$ - hemolitici din grupul C.

#### **Mecanism de acțiune**

- Crește activitatea fibrinolitica a plasmei, activează indirect plasminogenul, intervenind în transformarea proactivatorilor în activatori ai plasminogenului.

#### **Indicații**

- Embolia pulmonară acută
- Tromboflebita înaltă a membrilor inferioare (femurală, iliacă)
- Infarctul miocardic acut anterior, cu ST supradenivelat în cel puțin două derivații anterioare. Administrarea în asociere a Aspirinei a arătat o îmbunătățire a prognosticului acestei categorii de pacienți.
- Embolii și tromboze arteriale periferice.
- Tratamentul se face cât mai precoce, de scurtă durată (48 de ore în embolia pulmonară) și se continuă cu anticoagulante.
- Administrarea Streptokinazei se efectuează obligator sub control clinic și de laborator (1-2 determinări/zi) al timpului de trombină ce trebuie menținut în valori de :

**Timpul de trombină = 2-3 x N**

- Perfuzia intravenoasă cu Streptokinază va fi precedată de administrarea de 250 mg Aspirină sau 150 mg Hemisuccinat de hidrocortizon, pentru a contracara eventualele reacții alergice.

### **Activatorii tisulari ai plasminogenului**

Aceștia sunt glicoproteine umane endogene eliberate de celulele endoteliale, preparate prin recombinare genetică. În funcție de greutatea moleculară și de modul în care se fragmentează lanțul inițial, se obțin diferite preparate: Alteplaza, Reteplaza sau Tenecteplaza. Nu se poate afirma că un preparat este superior altuia din punct de vedere al eficienței terapeutice. Toți reprezentanții acestei clase sunt fibrinolitice foarte active, considerate de generație a II-a. Prezintă avantajul de a nu produce alergii ca în cazul categoriei precedente.

Alteplaza este considerată la ora actuală ca fiind fibrinolicul de referință

#### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Reteplaza prezintă un T<sub>1/2</sub> mai lung (18 minute) comparativ cu Alteplaza, iar din acest motiv este permisă administrarea de bolus dublu.

#### **Mecanism de acțiune**

- Activează predominant plasminogenul legat de fibrină deci prezintă avantajul acțiunii selective la nivelul trombului (nu produce fibrinoliză sistemică importantă) și nu este antigenică.

#### **Indicații**

- Tratamentul precoce al infarctului miocardic acut, în primele 6 ore de la debut
- Flebotromboză
- Tromboembolie pulmonară
- Accident vascular cerebral ischemic
- Calea de administrare este intravenoasă
- Se asociază de regulă cu Heparină sau în administrare combinată cu Streptokinaza sau Urokinaza. Costul terapiei cu Alteplază este de peste 20 de ori mai mare în comparație cu tratamentul cu Streptokinază.

#### **Efecte adverse**

- Hemoragie (rar)

### **Activatorii direcți ai plasminogenului**

Urokinaza este o proteină enzimatică preparată din culturi de celule renale umane, lipsită de antigenitate și reacții alergice.

#### **Mecanism de acțiune**

- Activează direct plasminogenul pe care îl transformă în plasmină.

#### **Indicații**

- Embolie pulmonară
- Flebotromboză
- Tromboză arterială acută
- Recanalizarea șunturilor arteriovenoase
- Se administrează IV, în fibrinoliza administrată pacienților alergici la Streptokinază.

### **Antiagregantele plachetare**

Antiagregantele plachetare sunt medicamente utile în tratamentul profilactic al trombozelor arteriale, întrucât ele împiedică sau reduc formarea trombilor plachetari în sistemul arterial, în caz de lezare a peretelui vascular.

Ele determină inhibiția diferitelor funcții plachetare, manifestată prin prelungirea timpului de sângerare, împiedicarea adeziunii și agregării plachetelor și prelungirea vieții plachetelor (mai scurtă în bolile arteriale trombo-embolice).

**Clasificare** după mecanismul de acțiune (vezi figura nr. 26)

- Antagoniști ai ciclooxygenazei, cu inhibarea sintezei tromboxanului  $A_2$ 
  - Acid acetilsalicilic
- Inhibitori ai agregării induse de ADP prin inhibarea căii de activare a receptorilor membranari plachetari
  - Tienopiridine
    - Ticlopidina
    - Clopidogrel
    - Prasugrel
  - Nontienopiridine
    - Ticagrelor
    - Cangrelor (introdus în 2015)
- Inhibitori ai fosfodiesterazei plachetare



- Dipyridamol
- Cilostazol
- Blocanți specifici ai receptorilor plachetari
  - Abciximab
  - Eptifibatida
  - Tirofiban
- Antagoniști ai receptorilor de trombină PAR-1
  - Vorapaxar (introdus în 2014)

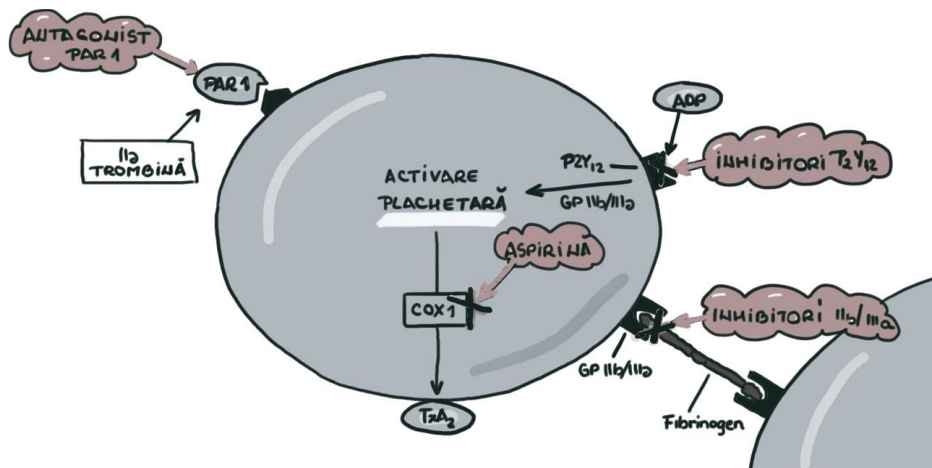


Fig. 26 Reprezentarea schematică a mecanismului de acțiune în cazul antiagregantelor plachetare

### Antagoniști ai ciclooxygenazei

Acidul acetilsalicilic (Aspirina) reprezintă standardul antiagregantelor plachetare.

#### Noțiuni de farmacocinetică

- Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 50-75%
- Concentrația plasmatică maximă se obține după 30-60 minute
- Efectul antiagregant plachetar durează 7-10 zile după oprirea administrării

#### Mecanism de acțiune

- Acidul acetilsalicilic este un antiagregant plachetar de lungă durată,

care inhibă sinteza tromboxanului  $A_2$  prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei plachetare. Consecința este efectul antiagregant trombocitar.

- Dozele mici inhibă ciclooxigenaza 1, iar dozele mari și ciclooxigenaza 2, cu efect analgezic, antipiretic și antiinflamator.
- În plus diminuează agregarea plachetară produsă de colagen, adrenalina și ADP.

### **Indicații**

- Profilaxia primară a infarctului miocardic
- Implantarea de stent
- Profilaxia secundară a accidentului vascular cerebral ischemic
- Se administrează în doze mici, de 75-325 mg, pentru a preveni complicațiile hemoragice, pe cale orală, într-o administrare pe zi, după masă.

### **Efecte adverse**

- Hemoragii gastrointestinale
- Crește incidența ulcerului peptic
- Rezistența la Aspirină, care apare în 5-40% din cazuri
- Alergia la Aspirină

## **Inhibitori ai agregării induse de ADP**

### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Clopidogrelul și Prasugrelul sunt prodroguri (devin activi doar după metabolizare hepatică), cu o absorbție per os rapidă.

### **Mecanism de acțiune**

- Inhibă legarea ADP de receptorul plachetar P2Y<sub>12</sub>, cu inhibarea activării complexului IIb/IIIa (legarea de receptori, modificarea conformației receptorilor)
- Inhibă activarea și agregarea trombocitară

### **Indicații**

- Profilaxia secundară a bolilor cardiovasculare
- Sindromul coronarian acut
- Prevenția trombozei de stent
- Substituent al Acidului acetilsalicilic la cei alergici
- Obișnuit se administrează oral, în 1-2 prize/zi, cu excepția

Cangrelorului, care se administrează doar intravenos, în perfuzie

### **Efecte adverse**

- Manifestări hemoragice, mai frecvente la cele mai nou introduse
- Tulburări gastrointestinale
- Leucopenie
- Dispnee (Cangrelor)

### **Contraindicații**

- 10 mg Prasugrel/zi este contraindicat pacienților > 75 ani sau cu greutatea < 60 kg

## **Inhibitori ai fosfodiesterazei plachetare**

### **Mecanism de acțiune**

- Inhibă fosfodiesteraza (ce dezintegrează AMPc), cu creșterea nivelului AMPc, care blochează răspunsul plachetar față de ADP și prevenirea activării trombocitare.
- Dipyridamolul blochează tromboxan-sintetaza și receptorul pentru tromboxan, cu prevenirea formării tromboxanului A<sub>2</sub>, cu inhibarea agregării plachetare. El crește și nivelul plasmatic al adenozei și potențează semnalizarea oxidului nitric prin GMPc, cu același efect final, de inhibare a agregării.

### **Indicații**

- Dipyridamolul se administrează în profilaxia infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral, singur sau asociat cu Aspirina (mai eficient)
- Claudicația intermitentă (Cilostazol)

## **Blocanți specifici ai receptorilor plachetari**

Blocanții specifici ai receptorilor trombocitari sunt cei mai puternici antiagreganți plachetari, cu prețul creșterii riscului hemoragic.

### **Noțiuni de farmacocinetică**

- T<sub>1/2</sub> este de 30-90 minute

### **Mecanism de acțiune**

- Au o acțiune antagonistă față de receptorii glicoproteici IIb/IIIa, cu inhibarea legării fibrinogenului de plachetele activate, independent

de stimulul activator.

- Abciximabul este un anticorp monoclonal, ce inhibă ireversibil și necompetitiv receptorul glicoproteic IIb/IIIa, dar care poate avea și rol de anticoagulant prin diminuarea producției de trombină.
- Tirofibanul și Eptifibatida sunt antagoniști competitivi și reversibili, ce acționează specific asupra subunității  $\alpha_{IIb}$  a receptorului IIb/IIIa.

### **Indicații**

- Profilaxia complicațiilor ischemice după angioplastie și aterectomie
- Angină pectorală instabilă
- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST (Eptifibatida, Tirofiban)
- Se administrează în bolus intravenos sau perfuzie
- Se monitorizează valorile hemoglobinemiei/hematocritului, creatininemiei serice, timpului de protrombină/aPTT, înainte de tratament, apoi la 6 ore după prima administrare, apoi zilnic și înainte de externare

### **Efecte adverse**

- Hemoragie digestivă sau la locul injectării
- Trombocitopenie acută severă, ce apare în câteva minute sau ore de la administrare
- Cefalee, hipotensiune arterială, dureri toracice, grețuri, vărsături (Abciximab)
- Alergie (Abciximab)

### **Contraindicații**

- Trombocitopenie
- Alergie

### **Antagoniști ai receptorilor de trombină PAR-1**

Antagoniștii receptorilor de trombină PAR-1 reprezintă cea mai nouă introdusă clasă de antiagregante plachetare.

### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Prezintă o biodisponibilitate foarte bună, de aproape 100%
- Concentrația plasmatică maximă se obține în 1-2 ore
- Efectul antiagregant plachetar se menține în proporție de 50% până la 4 săptămâni de la oprirea administrării

- Se elimină în majoritate digestiv

**Indicații**

- Profilaxia secundară a evenimentelor trombotice cardiovasculare

**Contraindicații:** Hemoragie

## **FARMACOLOGIA HEMOSTATICELOR**

Hemostaticele sunt medicamente care opresc sângerările de diferite etiologii, prin vasoconstricție, creșterea rezistenței capilare sau prin favorizarea procesului de coagulare.

Hemostaticele locale se administrează topic și sunt capabile să oprească hemoragiile de suprafață, capilare și venoase. Ele sunt indicate în caz de epistaxis, extracții dentare, plăgi sângerânde, intervenții în sfera ORL sau chirurgie plastică. Cele cu acțiune generală își dezvoltă efectul hemostatic prin corectarea coagulării, a fibrinolizei sau consolidarea peretelui capilar.

### **Clasificare**

- Hemostatice locale
  - Vasoconstrictoare
    - Adrenalina
    - Noradrenalina
  - Cu acțiune de coagulare a proteinelor de suprafață cu apariția unor efecte astringente
    - Clorura ferică
  - Care funcționează ca factori ai coagulării
    - Tromboplastina
    - Trombina
  - Materiale hemostatice absorbabile ce favorizează coagularea sângelui
    - Fibrina umană
    - Gelatina
    - Celuloza oxidată
- Hemostatice generale
  - Care acționează prin corectarea unor deficiențe ale procesului coagulării
    - Vitamina K
    - Fibrinogenul purificat
    - Concentratele de factori ai coagulării
  - Antifibrinolitice
    - Acidul aminocaproic (fără importanță terapeutică deosebită)
    - Acidul tranexamic
    - Aprotinina (retrasă de pe piață)

- Hemostatice prin creșterea rezistenței capilare
  - Carbazocroma
  - Derivații de Vitamina P

#### ◆ Acidul tranexamic

##### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal și se elimină pe cale renală.

##### **Mecanism de acțiune**

- Inhibă sinteza de plasmină prin blocarea activității proteolitice a activatorilor plasminogenului.
- Prezintă o activitate fibrinolitică de 10 ori mai puternică în comparație cu Acidul aminocaproic.

##### **Indicații**

- Antidot în supradozarea fibrinoliticelelor
- Hemoragie severă posttraumatică
- Se administrează în perfuzie IV sau oral, în funcție de importanța hemoragiei

##### **Efecte adverse**

- Tromboză intravasculară
- Hipotensiune arterială
- Vertij, miopatie, erupții cutanate, tulburări digestive.

##### **Contraindicații**

- Tromboembolie acută
- Hemoragie masivă de tract renal superior (în special în hemofilie)
- Coagulare intravasculară diseminată
- Insuficiență renală gravă, datorită riscului de acumulare.

#### ◆ Vitamina K<sub>1</sub>

Vitamina K<sub>1</sub> este un preparat liposolubil, de origine vegetală, indispensabil sintezei unor factori de coagulare în ficat.

Carența de vitamină K rezultă prin floră intestinală insuficientă (la nou-născut după antibioterapie cu spectru larg), sindrom de malabsorbție, aport insuficient, supradozaj cu anticoagulante orale (dacă mama care alăptează este sub tratament cu anticoagulante orale, sugarului i se va

administra vitamina K), insuficiența bilei în intestin sau boli hepatice. Carența vitaminei K determină creșterea timpilor de coagulare și hipoprotrombinemie. Acest fapt duce la apariția sângerărilor de tip echimoze, epistaxis, hemoragii digestive, hemoptizie, hemoragii cerebrale, hemoragii postoperatorii.

#### **Noțiuni de farmacocinetică**

- Se absoarbe intestinal prin transport activ în general. Absorbția este dependentă de prezența sărurilor biliare.
- Se concentrează hepatic și se metabolizează rapid rezultând derivați glucuronoconjugați.
- Timpul de latență este mai lung: după administrarea IV, se înregistrează valori crescute ale timpului Quick după 3 ore.
- Normalizarea timpilor de sângerare are loc după câteva zile de la oprirea administrării.
- Se elimină biliar și urinar.

#### **Mecanism de acțiune**

- În ficat contribuie la sinteza factorilor de coagulare II, VII, IX și X.
- Vitamina K<sub>1</sub> este utilă doar în condițiile unei funcționări normale a ficatului. În caz de insuficiență hepatică, ea devine inefficientă.

#### **Indicații**

- Antidot în supradozarea anticoagulantelor orale cumarinice
- Hipovitaminoză K, hipoprotrombinemie

#### **Contraindicații**

- Nu se administrează intramuscular pentru antagonizarea anticoagulării

#### **◆ Concentratul de factori ai coagulării PPSB**

Concentratele de factori individuali ai coagulării (concentrate de factor I, VII, VIIa, VIII, IX, stabilizator al fibrinei-XIII) sunt utile în lipsa dobândită sau ereditară a factorului respectiv și în hemoragii severe. Concentratul PPSB cuprinde o asocieră de: protrombină (factorul II), proconvertină (factorul VII), factorul Stuart (factorul X) și factorul antihemofilic B (factorul IX), proteina C și proteina S.



**Indicații**

- Deficiența dobândită de factori ai complexului protrombinic (II, VII, IX, X): în hemoragii severe sau intervenții chirurgicale ce nu pot fi amânate la pacienți aflați sub tratament cu anticoagulante orale
- Deficiența ereditară a factorilor II, VII și X. De primă alegere la pacienții cu hemofilie B sau deficit înnăscut de factor VII este administrarea concentratelor de factori individuali, și doar când acestea nu sunt disponibile, se optează pentru PPSB.

**Contraindicații**

- Coagulare intravasculară diseminată
- Trombocitopenie indusă de Heparină (PPSB conține heparină pentru a opri activarea precoce a factorilor coagularii incluși în PPSB)