

Medicamente antitrombotice

În cadrul patologiei tromboembolice sunt utilizate o serie de medicamente ce acționează prin diferite mecanisme de acțiune pentru a preveni tromboza vasculară sau ca tratament curativ în cazul unui trombus deja constituit.

Clasificare:

- I Anticoagulantele
- II Fibrinoliticele
- III Antiagregantele plachetare

I. Anticoagulantele

Sunt medicamente ce se opun procesului fiziologic al coagularii prin interferarea cu diferiți factori ai cascadei coagulării.

Clasificare (după mecanismul de acțiune):

A. Inhibitori ai trombinei:

1. Heparina standard nefracționată
2. Heparine cu greutate moleculară mică
3. Heparinoizi cu structură zaharidică
4. Heparinoizi cu structura polipeptidică, inhibitori direcți ai trombinei
5. Inhibitori direcți ai factorului Xa (clasa "xabanilor")

B. Antivitamine K:

1. Derivați cumarinici
2. Derivați de indandionă

A. Inhibitorii trombinei

1. Heparina standard, nefracționată

Este un anticoagulant natural, din punct de vedere chimic fiind un glicozaminoglican. Are acțiune rapidă și de scurtă durată (4 - 6 ore), fiind degradată rapid de către heparinază.

Utilizări terapeutice:

- tromboze venoase profunde și embolie pulmonară (profilactic și curativ);
- profilaxia trombozei murale în infarctul miocardic acut;
- pentru menținerea recanalizării arterelor coronare după medicație trombolitică;
- coagulare intravasculară diseminată;
- heparinizarea sângelui.

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Heparina sodică	Heparine sodique panpharma	i.v.	fiole 5 mL, 5000 U.I./mL inițial 50 U.I./Kg în bolus, apoi 20 U.I./Kg/oră în funcție de valoarea APTT
	Heparina	i.v.	fiole 1 mL, 5000 U.I./mL inițial 10.000 U.I. apoi 5.000-10.000 U.I. la fiecare 4-6 ore
	Lioton gel	topic	flac 100 g, 1000 U.I. /g local, 3x1 aplicații/zi
	AntiflebiticM K Gel, Alle gel	topic	flacon 25g, flacon 45 g, 50.000 U.I. heparină sodică + 1g diclofenac sodic/100 g gel local, 3x1 aplicații/zi
	Hepatrombin	topic	flacon 40 g cu 50.000 U.I. / 100 g sau 30.000 U.I./100 g

			local, 3x1 aplicații/zi
Heparina calcică	Calciparine	s.c.	fiole de 1 mL, 0,5 mL cu 25.000 U.I./mL; seringă preumplută de 5000 U.I. (0,2 mL). s.c. 250 U.I./kg la 12 ore

Principii de administrare:

1. Calea de administrare a Heparinei standard poate fi:
 - intravenoasă continuă, inițial 5.000 UI i.v. în bolus, apoi 800-1500 UI/oră (doza medie de 32.000 UI/zi) pe seringă automată;
 - subcutantă, inițial 5.000 UI în bolus i.v. apoi o doză medie de 35.000 UI/zi fracționată în două prize egale la 12 ore, subcutanat. Se recomandă pentru tratamentul de lungă durată;
 - este contraindicată administrarea heparinei i.m. datorită producerii hematoamelor la locul injecției.
2. Mărimea dozei se stabilește în funcție de indicații și de valorile APTT. Se recomandă:
 - curativ doze mari, i.v.;
 - profilactic doze mici, subcutanat.
3. În timpul tratamentului cu heparină valorile timpilor de control supravegheați obligator sunt:
 - timpul de coagulare = 2 - 3 ori mai mare decât valorile normale (VN = 8-12 minute)
 - timpul de tromboplastină parțial activat (APTT) = 1,5 - 2,5 ori mai mare decât valorile normale (VN = 35-45 secunde);
 Prima determinare a timpului de coagulare și a APTT se face după administrarea celei de-a doua doze de heparină.
4. Tratamentul cu heparină nu se întrerupe brusc (risc de hipercoagulabilitate).
5. Interacționează cu: AINS, Ticlopidina, glucocorticoizii (risc crescut de sângerare, acțiune agresivă asupra mucoasei gastrice); anticoagulante orale (potențează acțiunea anticoagulantă).
6. Heparina nefracționată este singurul anticoagulant ce se poate administra în sarcină deoarece nu traversează bariera feto-placentară.

7. Eficacitatea heparinei poate fi diminuată în anumite stări patologice prin existența unor factori care leagă heparina: boli inflamatorii, cancer. În sindromul nefrotic, datorită diminuării concentrației antitrombinei III, eficacitatea heparinei scade.

Efecte adverse:

- hemoragii, relativ frecvent;
- trombocitopenie;
- osteoporoza ce poate fi asociată chiar cu fracturi spontane;
- alopecie reversibilă la întreruperea administrării heparinei.

În cazul apariției sângerărilor datorate tratamentului cu heparină în doze excesiv de mari, se poate administra *sulfatul de protamină* care este antidotul specific. Acesta acționează prin inactivarea chimică a heparinei.

Contraindicații:

- stări hemoragice de orice etiologie: hemofilie, ulcer gastro-duodenal activ, accident vascular cerebral de origine hemoragică;
- efectuarea puncțiilor și a injecțiilor intramusculare;
- alergie la heparină.

2. Heparine cu greutate moleculară mică (HGMM)

Sunt fragmente zaharidice de heparină obținute prin depolimerizarea acesteia. Aceste fragmente diferă din punct de vedere chimic, atât prin lungimea lanțului zaharidic cât și prin gradul și pattern-ul de sulfatare al monomerilor constituenți.

Utilizări terapeutice: profilaxia și tratamentul trombozelor venoase și trombemboliilor; profilaxia trombozei în timpul hemodializei.

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Enoxaparina	Clexane	s.c.	seringi preumplute: 20 mg (sau 2000 UI anti-Xa) /0,2 mL; 40 mg (sau 4000 UI

			anti-Xa) /0,4 mL; 60 mg (sau 6000 UI anti-Xa) /0,6 mL. 2000 UI anti-Xa la 12 ore sau 4000 UI anti-Xa la 24 ore
Dalteparina	Fragmin	s.c.	seringi preumplute: 10.000 UI anti-Xa/0,4 mL; 10.000 UI anti-Xa/mL; 12.500 UI anti-Xa/0,5 mL; 18.000 UI anti-Xa/0,72 mL; 2.500 UI anti-Xa/0,2 mL; 25.000 UI anti-Xa/mL; 5.000 UI anti-Xa/0,2 mL; 7.500 UI anti-Xa/0,3 mL; 15.000 UI anti-Xa/0,6 ml 200 UI anti-Xa/kg o dată la 12 ore sau la 24 ore.
Nadroparina	Fraxiparin	s.c.	seringi preumplute: 2.850 UI anti-Xa/0,3 mL; 3.800 UI anti-Xa/0,4 mL; 5.700 UI anti-Xa/0,6 mL; 7.600 UI anti-Xa/0,8 mL; 9.500 UI anti-Xa/1 ml 38 UI anti-Xa/kg o dată la 12 ore
Reviparina	Clivarin	s.c.	seringi preumplute: 1.432 UI anti – Xa/0,25 ml; 3.436 UI anti – Xa/0,60 ml O seringă de 0,25 mL sau 0,6 mL o dată la 24 ore.
Tinzaparina	Innohep	s.c.	seringi preumplute: 3500 UI anti-Xa/0,35 mL; 4500 UI anti-Xa/0,45 mL

			175 UI anti-Xa/kg o dată la 24 ore
--	--	--	------------------------------------

Principii de administrare:

1. Se administrează obișnuit subcutanat, în țesutul gras abdominal. Este contraindicată administrarea intramusculară.

2. Doza de HGMM este specifică fiecărui preparat și se administrează o dată sau de două ori/zi în funcție de starea pacientului și de severitatea afecțiunii tromboembolice.

3. Durata tratamentului este în funcție de indicație, de obicei situată în intervalul de 3 - 7 - 10 zile.

4. Monitorizarea tratamentului nu se impune ca determinare de rutină ci doar în cazul existenței unei insuficiențe renale sau în cazul pacienților obezi.

5. Nu se efectuează urmărirea capacității de coagulare a sangelui prin determinarea APTT deoarece APTT este dependent de trombină, iar tratamentul cu HGMM are influență redusă asupra trombinei.

6. Activitatea și dozele HGMM se exprimă în unități anti-factor X.

Efecte adverse: aproximativ aceleași ca și cele ale heparinei nefracționată, dar cu următoarele avantaje:

- riscul de osteoporoză este mult mai mic pentru HGMM;
- este suficientă una sau două doze pe zi;
- riscul hemoragiilor este mult mai mic;
- trombocitopenia este mult mai rară.

3. Heparinoizi cu structură zaharidică

Medicamentele din această categorie sunt compuși de sinteză formați din secvența dizaharidică repetitivă caracteristică heparinei și cu masa moleculară variabilă.

Utilizări terapeutice: sunt similare HGMM

Farmacografie:

Denumirea	Denumirea	Calea de	Forma farmaceutică,
-----------	-----------	----------	---------------------

substanței (DCI)	comercială	administrare	doze
Fondaparina	Arixtra	s.c.	seringi preumplute 2,5 mg/1 mL 2,5 mg o dată pe zi
Sulodexid	Vessel Due F 600 USL (unități lipasemice sulodexid)	i.v., i.m.	f. 2 mL, 1 fiolă/zi 15-20 zile
	Vessel Due F 250 USL (unități lipasemice sulodexid)	oral	cps. moi, 1-2 cps. administrate în continuarea tratamentului injectabil, timp de 30-40 zile

Principii de administrare:

1. Efectul se exercită doar asupra factorului Xa, neavând nici o acțiune asupra trombinei. Se consideră că această categorie de substanțe prezintă o eficacitate superioară HGMM.

2. Timpul de înjumătățire este lung, putând fi administrate doar o dată pe zi.

3. Riscul producerii hemoragiilor este scăzut. De asemenea, nu influențează valorile testelor de coagulare uzuale.

4. Se administrează injectabil, în funcție de preparat, dar există forme farmaceutice disponibile și pentru administrarea orală, ca de exemplu capsulele moi de Sulodexid. Formele farmaceutice orale se administrează de obicei o perioadă mai lungă de timp, în continuarea tratamentului injectabil.

5. În cazul supradozajului, nu există antidot.

Efecte adverse: Sângerare în special postoperator, tulburări gastro-intestinale, erupții cutanate, vertij.

Contraindicații:

- sângerări active de diverse etiologii;

- insuficiență renală severă;
- endocardita bacteriană acută.

4. Heparinoizi cu structură polipeptidică, inhibitori direcți ai trobinei

Utilizări terapeutice: se folosesc în tratamentul flebitelor superficiale necomplicate sau în cazul afecțiunilor tromboembolice în care nu pot fi administrate alte preparate.

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Hirudina	VeinCare PlusHirudinaria	extern	unguent, una sau două aplicații/zi
Lepirudina	Refludan	i.v.	flacon 20 mg; inițial 0,4 mg/kgc în bolus apoi 0,15 mg/kgc în p.e.v. continuă, 2-10 zile
Bivalirudina	Angiox	i.v.	flacon 250 mg; inițial 0,75 mg/kgc în bolus apoi 1,75 mg/kgc și oră în p.e.v. continuă, maxim 4 ore
Dabigatran	Pradaxa	oral	cps. 75 mg; 1x2 cps/zi, 10 zile

Principii de administrare:

1. Datorită toxicității crescute, hirudina se poate administra doar topic, sub formă de unguent pentru tratamentul hematoamelor survenite în special în urma unor traumatisme sau pentru tratamentul bolii varicoase.

2. În cazul administrării lepirudinei, tratamentul va trebui monitorizat prin urmărirea valorilor APTT, la fel ca și pentru heparină. Spre deosebire de heparină, pentru supradozarea lepidurinei nu există antidot.

3. Bivalirudina se utilizează doar în cazul bolnavilor coronarieni supuși terapiei invazive de dezobstrucție. Are acțiune inhibitorie și asupra procesului de activare trombocitară.

4. Dabigatranul are eficacitate asemănătoare cu HGMM, dar prezintă avantajul de a putea fi administrat oral. Nu necesită monitorizare prin determinarea unor timpi ai coagularii și nu este influențat nici de alimente și nici de alte medicamente.

Efecte adverse:

- evenimente hemoragice, uneori severe;
- mai puțin frecvent tulburări gastrointestinale (Dabigatran);
- rar, pot apare reacții alergice.

Contraindicații:

- sângerări active;
- sarcina și alăptarea;
- fibrilație atrială asociată cu valvulopatii (Dabigatran);
- insuficiență renală severă;
- insuficiență hepatică severă.

5. Inhibitori direcți ai factorului Xa (clasa “xabanilor “)

Această clasă de medicamente acționează direct și selectiv asupra factorului Xa fără a influența trombina și fără efecte asupra trombocitelor.

Utilizări terapeutice: Profilaxia accidentelor tromboembolice în cazul intervențiilor chirurgicale, în special cele ortopedice, dar și pentru a asigura o profilaxie împotriva accidentelor vasculare cerebrale la pacienții cu fibrilație atrială.

Farmacografie:

Denumirea substanței	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Rivaroxaban	Xarleto	oral	Cpr filmate 2,5 mg; 2x1 cpr/zi

Apixaban	Eliquis	oral	Cpr filmate 2,5 mg; 2x1 cpr/zi
----------	---------	------	-----------------------------------

Principii de administrare:

1. Administrarea se face de obicei împreună cu un antiagregant plachetar, ca de exemplu acid acetic salicilic, ticlopidina, clopidogrel.

2. Se pot administra imediat după revascularizarea și stabilizarea pacientului după evenimentul coronarian acut.

Efecte adverse:

- hemoragie cu diverse localizări;
- greață, vărsături;
- creșterea tranzitorie a transaminazelor;
- febră, edem periferic, fatigabilitate;
- dureri ale extremităților;
- rar s-au semnalat tahicardie, xerostomie, trombocitopenie.

Contraindicații:

- insuficiență hepatică;
- insuficiență renală severă;
- hemoragii active;
- sarcina și alăptarea;
- asocierea cu orice medicament anticoagulant.

B. Antivitaminele K

Medicamentele din această grupă mai sunt denumite și anticoagulante orale deoarece, în trecut, au fost mult timp singurele anticoagulante ce se puteau administra oral. Această clasă de medicamente cuprinde substanțe cu acțiune indirectă, lentă, dar persistentă (zile). Ambele subclase, derivații cumarinici și derivații de indandionă au aplicații și acțiuni similare, cu deosebirea că derivații de indandionă au o durată a efectului mult mai lungă, dar și o perioadă de latență mai mare. Derivații de indandionă au în prezent o utilizare limitată.

Utilizări terapeutice:

- fibrilația atrială și bolnavii protezați valvular pentru a preveni emboliile și formarea trombilor intraatriali;
- tromboze venoase profunde;
- profilaxia tromboemboliilor;
- tromboflebite și arteriopatii periferice;
- infarct miocardic acut (utilizare limitată).

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Acenocumarol	Sintrom	oral	cpr. 4 mg; doza de acenocumarol este de 1-8 mg/zi
	Trombostop	oral	cpr. 2 mg; doza de acenocumarol este de 1-8 mg/zi
Warfarina	Coumadin	oral	tab. 2,5 mg, 3 mg, 5 mg; doza de warfarina este de 2-10 mg/zi

Principii de administrare:

1. Tratamentul se poate face numai cu un anticoagulant cumarinic sau în asociere cu heparina (în urgențe).

2. Administrarea anticoagulantelor cumarinice se face numai pe cale orală.

3. În general se folosesc inițial doze de atac (de ex.: 2 cpr./zi, doză unică seara, 2 - 3 zile) apoi se continuă cu o doză de întreținere (1/2-1 cpr./zi) în funcție de valorile indicilor de control și scopul urmărit.

4. Tratamentul se individualizează în funcție de valorile indicilor de control: timpul Quick sau timpul de protrombină ce trebuie menținut la valori de 2-3 ori mai mari decât normalul (VN = 12-15 secunde). Alt parametru urmărit este indicele de protrombină, ce trebuie menținut la valori de 10-15% (VN = 80 - 100%); scaderea lui sub 5% indica un risc crescut de hemoragie. În prezent, pentru monitorizarea tratamentului cu derivați cumarinici se recomandă exprimarea rezultatelor prin raportul INR (International

Normalised Ratio). În general, valori ale INR = 2 – 3 (VN = 1), reprezintă un regim terapeutic de intensitate moderată, eficace și un risc mic de hemoragie. Creșterea INR peste 6 reprezintă un risc crescut de sângerare.

5. Durata tratamentului anticoagulant este de 4-6 săptămâni la bolnavii cu risc mic (tineri, sarcină), de 6 luni la cei cu risc moderat (infarct miocardic, insuficiență cardiacă, tromboză venoasă în antecedente) și anticoagulare permanentă la bolnavii cu risc mare (vârstnici, fibrilație atrială cronică, cancer).

6. Tratamentul cu anticoagulante cumarinice nu se întrerupe brusc și nu se asociază cu: Acid acetilsalicilic, Fenilbutazonă (risc de hemoragii severe).

7. În timpul tratamentului cu anticoagulante cumarinice sunt interzise: intervențiile chirurgicale, inclusiv extracțiile dentare. În aceste situații, se va înlocui anticoagulantul cumarinic cu heparina, urmând ca acesta să fie reintrodus postoperator cât mai curând posibil.

8. Există alimente bogate în vitamina K (varză, spanac, salată) ce pot scădea efectul anticoagulant.

9. În caz de supradozaj se administrează fitomenadiona, antidotul specific, în perfuzie, în funcție de severitatea hemoragiei. În cazurile foarte severe se administrează plasmă proaspătă sau concentrat de complex protrombinic.

Efecte adverse:

- risc crescut de hemoragie;
- în cazul tratamentului cu warfarina, rar, se poate dezvolta o necroză cutanată, mai ales la nivelul sânelui.

Contraindicații:

- sarcina datorită producerii malformațiilor fetale;
- ulcer activ sau orice hemoragie activă;
- pacienți necomplianți;
- injecțiile intramusculare sau puncțiile datorită dezvoltării hematomului și a riscului hemoragic.

II. Fibrinoliticele

Sunt medicamente care produc liza rapidă a trombilor și determină recanalizarea vasului obstruat prin tromboză. Se mai numesc și medicamente trombolitice. Acțiunea lor se realizează prin transformarea plasminogenului prin activare în plasmină având ca și consecință liza cheagului de fibrină și restabilirea circulației.

Clasificare (după mecanismul de acțiune):

• Activatori indirecti ai plasminogenului: Streptokinaza, Anistreplaza
• Activatori direcți ai plasminogenului: Urokinaza, Nasaruplaza (Prourokinaza) – în prezent nu se mai utilizează
• Activatori tisulari ai plasminogenului: Alteplaza, Reteplaza, Tenecteplaza

Utilizări terapeutice:

- embolie pulmonară acută;
- tromboză coronariană acută;
- embolii și tromboze arteriale periferice;
- tromboză venoasă profundă sau tromboze ale venelor mari.

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Streptokinaza	Streptase	p.e.v.	flacon 250.000 UI, 750.000 UI și 1.500.000 UI; inițial 250.000 UI în p.e.v. timp de 30 min, apoi 100.000 UI/oră
Anistreplaza	Eminase	p.e.v.	flacon 30 UI; 30 UI în 2-5 min în p.e.v.
Alteplaza	Actilyse	i.v., p.e.v.	flacon 50 mg cu solvent

			corespunzător; 15 mg i.v. în bolus apoi 50 mg în p.e.v. 30 min, urmat de 35 mg în p.e.v. 60 min până la atingerea dozei maxime de 100 mg alteplază
Reteplaza	Rapilysin	i.v., p.e.v.	flacon 10 UI cu solvent corespunzător; 10 UI i.v. în bolus, se așteaptă 30 min apoi 10 UI în al doilea bolus
Tenecteplaza	Metalyse	i.v.	flacon 8000 UI cu solvent corespunzător; bolus unic de 100 UI/kgc

Principii de administrare:

1. Tratamentul cu medicamente trombolitice va fi administrat cât mai curând posibil deoarece tulburările ireversibile încep să se instaleze după 4 ore de la întreruperea vascularizației unui anumit teritoriu tisular. Tratamentul este de scurtă durată putând fi administrat fie în doză unică (Tenecteplaza) sau în bolus urmat de perfuzie timp de 2 -3 zile, în funcție de preparat și de localizarea obstrucției vasculare.

2. Administrarea fibrinoliticelelor este însoțită de un anticoagulant, de regulă heparina și de acidul acetic salicilic. În cazul Streptokinazei, terapia este însoțită de Aspirină, 160 mg/zi, timp de o lună. În cazul reteplazei, se administrează heparină 5000 UI în bolus înainte de doza de reteplază și 1000 UI/oră după al doilea bolus de reteplază; Aspirina se administrează 250 mg înainte de primul bolus urmat de 75-100 mg/zi până la externare.

3. Administrarea fibrinoliticelelor se face sub control obligator, clinic și de laborator de 1 – 2 ori/zi prin determinarea APTT și a timpului de trombină. Timpul de trombină este un indicator al formării fibrinogenului, orice scădere a fibrinogenului va duce la prelungirea timpului de trombină (VN = 15-20

sec). În cazul APTT, dacă valoarea este sub 64 secunde se întrerupe fibrinolitikul și se continuă cu heparină, i.v.;

4. Controlul timpului de trombină este obligator și se repetă o dată la 12 ore. Timpul de trombină va trebui să fie menținut la o valoare mai mare de 2 – 3 ori decât cea normală.

6. Perfuzia i.v. cu Streptokinază va fi precedată de administrarea de Hemisuccinat de hidrocortizon (250 mg) pentru prevenirea unor eventuale reacții alergice.

7. Tratamentul de urgență al infarctului miocardic constă în:

- oxigenoterapie 4-6 L/min;

- tratament precoce cu Aspirină (Acid acetilsalicilic) 100-300 mg/zi, administrată de preferință sublingual 1 tb. la debut, apoi se continuă cu administrarea orală;

- Nitroglicerina sublingual 1 cp 0,5 mg la debutul simptomelor; dacă durerea persistă se mai pot administra încă două comprimate, câte un comprimat la interval de 5 minute. Mai poate fi utilizat spray-ul sublingual, câte un puf în aceeași secvență ca și comprimatele. Se continuă cu perfuzie 2-6 mg/oră sub controlul tensiunii arteriale;

- fibrinolic cât mai precoce pentru liza cheagului, reinstalarea perfuziei tisulare și limitarea extinderii leziunilor necrotice: Streptokinaza 1.500.000 UI în PEV timp de o oră sau inițial 250.000 UI în PEV timp de 30 min, apoi 100.000 UI/oră. Pentru prevenirea reacțiilor alergice generate de Streptokinaza se administrează Hemisuccinat de hidrocortizon 250 mg i.v. În prezent se preferă (dacă există disponibil) utilizarea Reteplazei, Alteplazei sau Tenecteplazei în locul Streptokinazei în dozele prezentate în tabel. În acest caz, nu mai este necesară administrarea Hemisuccinatului de hidrocortizon deoarece activatorii tisulari ai plasminogenului nu sunt imunogeni;

- fibrinoliza va fi continuată cu administrarea de Heparină, 10.000 UI în bolus apoi în PEV 1000 UI/oră. Există scheme terapeutice, în funcție de tromboliticul folosit, în care heparina și aspirina se administrează atât înainte cât și după trombolitic (vezi principii de administrare);

- tratamentul durerii cu Algocalmin (Metamizol) 1-2 g – o fiolă 2 mL (500 mg/mL) i.v. lent sau i.m., Fortral (Pentazocina) 30-60 mg – o fiolă 1 mL (30 mg/mL) i.v., Morfină 10-20 mg –o fiolă 1 mL (20 mg/mL) s.c., Fentanyl

0,05 mg-0,1 mg – o fiolă 1 mL (0,05 mg/mL) i.v. în funcție de durata și intensitatea durerii;

- sedare, dacă e necesar, cu Diazepam 5-10 mg i.v.;

- prevenirea aritimiilor ventriculare: Lidocaina 100 mg i.v., apoi 100 mg/oră în perfuzie.

Efecte adverse: alergii, în special în cazul streptokinazei sau anistreplazei (complex streptokinază-plasminogen uman acilat), hemoragii severe, retrombozare.

Contraindicații absolute: sarcină, accident vascular hemoragic în antecedente, intervenții chirurgicale recente, traumatism major sau cranian în ultimele 3 săptămâni, tumoră intracraniană, hipertensiune netratată, biopsii sau puncții recente.

III. Antiagregante plachetare

Antiagregantele plachetare sunt medicamente utilizate pentru împiedicarea sau reducerea formării trombilor plachetari în sistemul arterial prin inhibarea unor funcții trombocitare.

Clasificare (după mecanismul de acțiune):

- **Antagoniști ai ciclooxygenazei:** Acid acetilsalicilic
- **Inhibitori ai agregării induse de ADP:** Ticlopidina, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor
- **Inhibitori ai fosfodiesterazei plachetare:** Dipyridamol, Cilostazol
- **Blocanți specifici ai receptorilor plachetari:** Abciximab, Eptifibatida, Tirofiban

Utilizări terapeutice: profilaxia trombozelor arteriale și a trombozelor la nivelul materialelor protetice, profilaxia accidentelor vasculare cerebrale și a atacurilor ischemice tranzitorii.

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Acid acetilsalicilic	Aspenter, Santepirin, Asperan, Alupirin, Acard, Aspimax cardio, Protecardin, Aspifox, Acid acetilsalicilic	oral	cpr. gastrorezistente 75 mg și 150 mg; se administrează 75-150 mg o dată/zi, după masă
Ticlopidina	Ticlopidin, Ipaton, Ticloclon	oral	cpr. filmate 250 mg; se administrează 2x1 cpr./zi, după masă
Clopidogrel	Plavix, Clopidogrel Terapia, Clopidogrel Jenson, Clopidogrel Teva, Clopidogrel Actavis	oral	cpr. filmate 75 mg; 1 cpr./zi administrat la aceeași oră
Plasugrel	Efient	oral	cpr. filmate 5 mg, 10 mg; inițial se administrează o doză unică de încărcare de 60 mg apoi se continuă cu 10 mg/zi în doză unică
Ticagrelor	Brilique	oral	cpr. filmate 60 mg, 90 mg; inițial se administrează o doză

			unică de încărcare de 1800 mg apoi se continuă cu 90 mg/zi sau 60 mg/zi în doză unică
Dipiridamol	Dipiridamol	oral, i.v.	cpr. filmate 25 mg, 75 mg, f 10 mg/2 mL; 75-100 mg/zi administrate de 4 ori între mese. Administrarea injectabilă se utilizează pentru testul de stress al ischemiei miocardice.
Cilostazol	Cilostazol, Velyn, Dilvas	oral	cpr. 100 mg; 2x1 cp/zi dimineața și seara, cu 30 min înainte de masă
Abciximab	ReoPro	i.v., p.e.v.	f. de 5 mL cu 2 mg/mL; se administrează 0.25 mg/kgc i.v. în bolus urmat de p.e.v. continuă 0,125 mg/kgc și minut timp de 12 ore
Tirofiban	Aggrastat	i.v., p.e.v.	f. de 50 mL cu 0,25 mg/mL; bolus i.v. de 0,4 mg/kgc și min timp de 30 min apoi în p.e.v. 0,1 mg/kgc și min
Eptifibatida	Eptifibatida Strides, Eptifibatida Mylan, Integrilin	i.v., p.e.v.	flac. 2 mg/mL, 0,75 mg/mL; inițial bolus de 0,18 mg/kgc apoi 0,002 mg/kgc și min timp de 72 ore

Principii de administrare:

1. Doza de acid acetilsalicilic la care apare efectul antiagregant plachetar este de 75-150 mg/zi, fiind mult mai scăzută comparativ cu doza la care apar efectele antiinflamatoare, analgezice și antipiretice. Creșterea dozelor nu aduce un beneficiu suplimentar în ceea ce privește efectul antiagregant plachetar, dar determină o amplificare a iritației gastrice.

2. Acidul acetilsalicilic se poate asocia cu unele antiagregante plachetare cum ar fi: Dipyridamol, Cilostazol, Plasugrel, Ticagrelor, Abciximab. Asocierea cu altele, ca de exemplu Ticlopidina, este contraindicată.

3. Tratamentul cu Ticlopidină reprezintă o alternativă la bolnavii alergici la acid acetilsalicilic și trebuie condus sub controlul strict al hemoleucogramei datorită tulburărilor hematologice care pot fi severe.

Efecte adverse:

- intoleranță gastrică în special Acidul acetilsalicilic.
- Ticlopidina determină afectarea funcției hepatice, trombocitopenie, neutropenie, uneori agranulocitoză.

Contraindicații: leziuni hemoragice active, insuficiență hepatică, sarcina și alăptarea.



VERIFICAREA CUNOȘTINȚELOR

1. Următoarele medicamente sunt heparinoizi cu structură zaharidică:

- A. Calciparina;
- B. Fondaparina;
- C. Sulodexid;
- D. Apixaban;
- E. Dalteparina.

2. Următorii inhibitori ai trombinei pot fi administrați oral:

- A. Trombostop;
- B. Hirudina;
- C. Dabigatran;
- D. Apixaban;
- E. Sulodexid.

3. Contraindicațiile antivitaminelor K sunt:

- A. sarcina;
- B. administrarea orală;
- C. pacienți necomplianți;
- D. tromboze venoase profunde;
- E. ulcer gastric activ.

4. Activatorii tisulari ai plasminogenului sunt:

- A. Alteplaza;
- B. Nasaruplaza;
- C. Tenecteplaza;
- D. Reteplaza;
- E. Anistreplaza.

5. Anticoagulantul care poate fi administrat în sarcină este:

- A. Heparina nefractionată;
- B. Vitamina K;

- C. Acenocumarolul;
 - D. Dabigatran;
 - E. Apixaban.
6. Antidotul dozelor excesiv de mari ale Heparinei este:
- A. nu există antidot pentru Heparină;
 - B. Vitamina K;
 - C. Sulfatul de reviparină;
 - D. Sulfatul de protamină;
 - E. Deferoxamina.
7. Efectele adverse ale heparinei nefracționate sunt:
- A. tromboză;
 - B. hemoragie;
 - C. osteoporoză;
 - D. trombocitoză;
 - E. alopecie.
8. Se monitorizează valorile APTT pentru:
- A. Calciparină;
 - B. Heparina sodică;
 - C. Lepirudină;
 - D. Warfarină;
 - E. Dalteparină.
9. Ticlopidina este contraindicată în:
- A. insuficiență cardiacă;
 - B. tromboze;
 - C. insuficiență hepatică;
 - D. sarcină;
 - E. alergie la heparină.
10. Heparina se administrează:
- A. i.v;
 - B. topic;

- C. i.m;
- D. s.c;
- E. sublingual.



APLICAȚII PRACTICE

1. Prescrieți medicația necesară unui pacient cu diagnosticul varice necomplicate ale membrelor inferioare:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

2. Prescrieți tratamentul anticoagulant pentru un pacient cu fibrilație atrială permanent:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

