

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ - ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

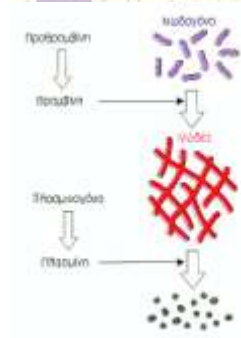
Δρ. Γεώργιος Ι. Πανουτσόπουλος  
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Ανθρώπου  
Τμήμα Νοσηλευτικής  
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

## ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

- # Θρόμβωση είναι η σύνθεση στερεών σχηματισμών από το αίμα οι οποίοι προσκολλώνται στο αγγειακό τοίχωμα. Εάν αποκολληθεί και οδηγηθεί κατά μήκος του αγγειακού συστήματος ονομάζεται έμβολο.
- # Οι θρομβώσεις ποικίλλουν ανάλογα με το μέγεθος και από το αν βρίσκονται στις φλέβες ή αρτηρίες.

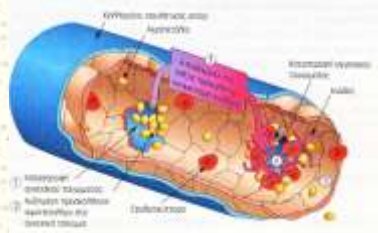
## Παθοφυσιολογία Θρομβοεμβολικών νόσων

- # Η ροή του αίματος καθορίζεται από παράγοντες που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος και παράγοντες κατά της πήξης.
- # Παράγοντες της πήξης και αιμοπετάλια προκαλούν πήξη, ενώ η πλασμίνη και ενδοθηλιακά κύτταρα την αναστέλλουν. Οι παράγοντες πήξης βρίσκονται σε ανενεργή μορφή στο αίμα.



- # Στη πήξη, ο ένας παράγοντας ενεργοποιεί τον επόμενο. Τέλος, η προθρομβίνη ενεργοποιείται σε θρομβίνη και αυτή μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες. Το ινώδες είναι απαραίτητο για σχηματισμό θρόμβου.
- # Αίμα περιέχει και πλασμινογόνο που ενεργοποιείται σε πλασμίνη που αποσυνθέτει το ινώδες και διαλύει το θρόμβο (θρομβόλυση).

- # Αρτηριακοί θρόμβοι σχηματίζονται από μεγάλο αριθμό αιμοπεταλίων, λεμφοκύτταρα και δίκτυο ινώδους.
- Φλεβικοί θρόμβοι σχηματίζονται από αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και ινώδες.
- # Όταν αποκόπτεται ένα τμήμα θρόμβου σχηματίζεται έμβολο το οποίο μεταφέρεται με την κυκλοφορία.



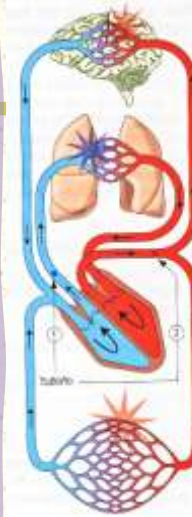
- # Οι θρόμβοι που σχηματίζονται οξέως είναι εύκολο να διαλυθούν με φάρμακα, σε σχέση με αυτούς που σχηματίζονται μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα.
- # Σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί θρόμβωση χορηγούνται αντιπηκτικά για την αποφυγή περαιτέρω επέκτασης του θρόμβου τοπικά, καθώς και για την πρόληψη συστηματικών εμβολών.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

- # Για πρόληψη θρόμβωσης και διάλυση θρόμβων.
- # **Αντιπηκτικά:** μειώνουν την πήκτικότητα του αίματος.
- # **Αναστολείς αιμοπεταλίων:** μειώνουν την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και την προσκόλλησή τους.
- # **Ινωδολυτικά:** αυξάνουν τη διάσπαση του ινώδους και διαλύουν θρόμβους.

- # **Πρόληψη Θρομβώσεων:** Χρήση αναστολέων αιμοπεταλίων. Εάν ο θρόμβος αποκοπεί τότε θα πάει σε μικρότερου μεγέθους αρτηρία.
- # **Αρτηριακοί Θρόμβοι:** Θρόμβοι από αριστερό κόλπο μεταφέρονται σε ζωτικά όργανα όπως εγκέφαλος, νεφροί και κοιλιακές αρτηρίες. Αντιμετωπίζονται με αντιπηκτικά. Άμεση αντιμετώπιση για αποφυγή ισχαιμίας. Συχνά απαιτείται και χειρουργική επέμβαση.

# **Φλεβικοί Θρόμβοι:** Οι επιπολείς θρόμβοι είναι ακίνδυνοι, δεν απαιτείται θεραπεία. Αντίθετα, οι εν τω βάθει θρόμβοι στα μεγάλα αγγεία απαιτούν ειδική θεραπεία. Απομάκρυνση θρόμβου για αποφυγή πνευμονικών εμβόλων και μεταθρομβωτικού συνδρόμου που προκαλεί βλάβη στις φλεβικές βαλβίδες, σχηματισμό κίρσων, οιδήματος με εκζέματα και έλκη στα κάτω άκρα. Θρόμβοι κάτω από γόνατο δεν προκαλούν μεταθρομβωτικό σύνδρομο.



# Σε θρόμβωση των λαγόνιων φλεβών και της εν τω βάθει μηριαίας, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος πνευμονικής εμβολής, οπότε ενδείκνυται θρομβολυτική θεραπεία.

# Οι φλεβικοί θρόμβοι σε ζωτικά όργανα όπως ήπαρ, νεφροί και μεσεντέριο, με θρομβολυτικά, αλλά οδηγούν σε αυξημένη αιμορραγική διάθεση.

## A) ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

- # A) Ηπαρίνες
- # B) Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.

## Ηπαρίνες

- # Βρίσκονται στα εκκριτικά κοκκία των μαστοκυττάρων, ενδοθηλιακών και πλάσμα.
- # Απομονώνεται από εντερικό βλεννογόνο χοίρου που είναι πλούσιος σε μαστοκύτταρα.



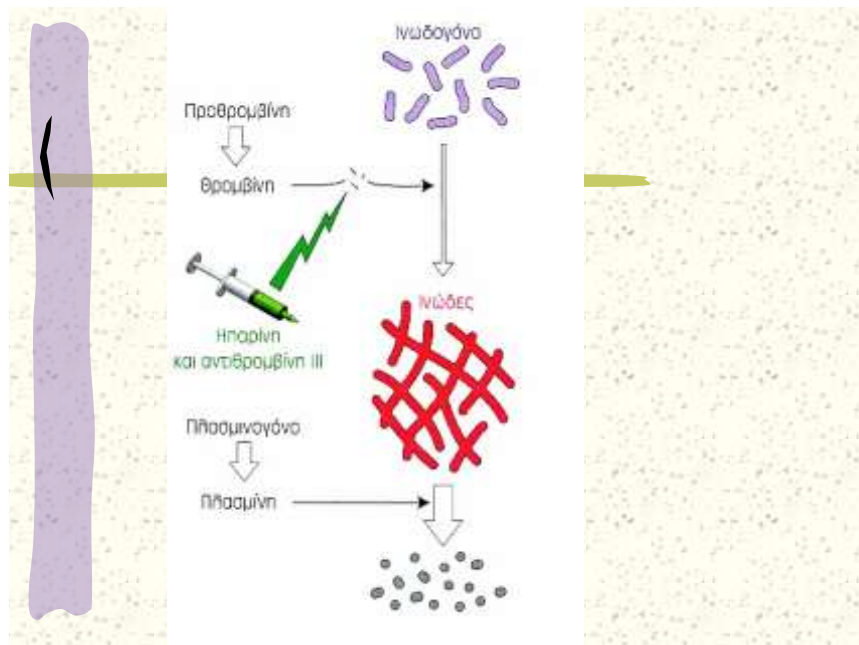
- # **Μηχανισμός δράσης:** Η αντιπηκτική τους δράση παράγεται από το ισχυρό αρνητικό φορτίο. Σύνδεση με αντιθρομβίνη III όπου ενισχύεται η δραστικότητά τους και αυτή μετά αναστέλλει τη δράση της θρομβίνης, οπότε μειώνεται η μετατροπή ινωδογόνου σε ινώδες.
- # 1000 φορές αύξηση του ρυθμού αδρανοποίησης της θρομβίνης από την αντιθρομβίνη III.

- # Επίσης, μειώνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και αναστέλλει τη δράση των ενεργοποιημένων παραγόντων IX και X.
- # Παρατεταμένη χρήση ηπαρίνης μειώνει την παραγωγή της αντιθρομβίνης III που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θρομβογένεσης.
- # Η ηπαρίνη χρησιμοποιείται προφυλακτικά σε επείγουσα ανάγκη αντιπηκτικής δράσης και σε θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών μέχρι να δράσουν τα άλλα αντιπηκτικά. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εγκύους.

- # **Φαρμακοκινητική:** Υποδόρια ή ενδοφλέβια. Όχι ενδομυϊκά για αποφυγή αιμορραγίας εσωτερικά του μυός.
- # Ενδοφλέβια έγχυση για συμπτωματική θεραπεία και υποδόρια για προφύλαξη ανά 8-12 ώρες.
- # Υψηλές δόσεις ενδοφλέβια σε ασθενείς με θρόμβωση ή σε μεγάλο κίνδυνο.
- # Δεν διαπερνά τον πλακούντα οπότε είναι αντιπηκτικό εκλογής στην εγκυμοσύνη.
- # Απομάκρυνση από μακροφάγα και ενδοθηλιακά. Ημίσεια ζωή 40-90 λεπτά.

- # **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Αιμορραγία μετά από υψηλή δόση. Μέτρηση πηκτικότητας αίματος για ρύθμιση δόσης του φαρμάκου. Η χρήση ηπαρίνης μπορεί να δημιουργήσει αντισώματα έναντι αιμοπεταλίων δημιουργώντας θρομβοπενία στο 5% των ασθενών. Αναπτύσσεται 5-15 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας.
- # Ως αντίδοτο σε υπερβολική δόση ηπαρίνης χορηγείται θειϊκή πρωταμίνη που είναι θετικό φορτισμένο μόριο. Συνήθως, όμως, αρκεί η διακοπή τη ηπαρίνης γιατί έχει μικρό χρόνο ημιζωής.





# **Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους:**  
 Συνδέεται με αντιθρομβίνη III, όχι όμως με θρομβίνη. Έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής γι'αυτό χορηγείται 1-2 φορές την ημέρα. Μικρότερη πιθανότητα θρομβοπενίας.

## Ανταγωνιστές βιταμίνης K

- # Βαρφαρίνη
- # Δικουμαρόλη
- # Διφαιναδιόνη
- # Φαινινδιόνη

## Βαρφαρίνη

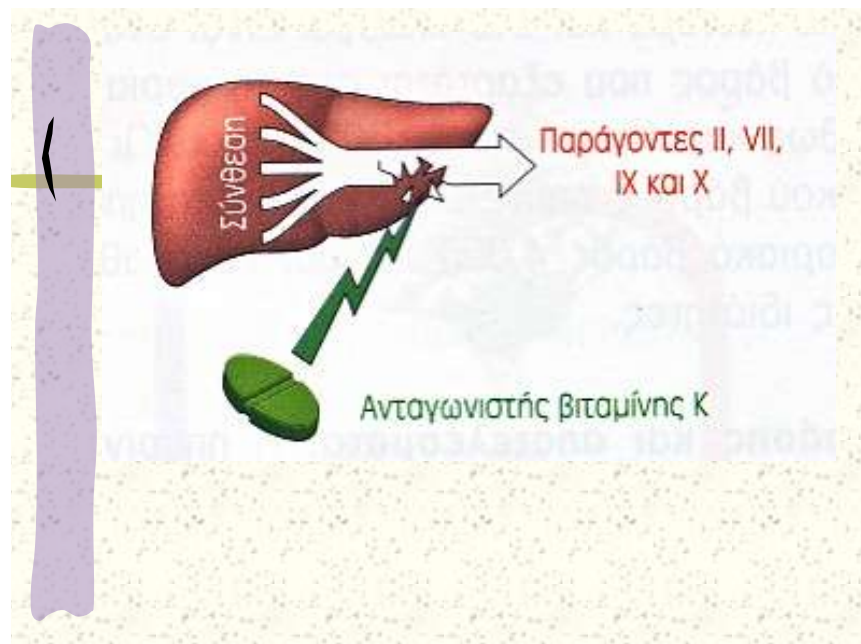
- # Βαρφαρίνη για μακροπρόθεσμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα.
- # **Μηχανισμός δράσης:** Σύνθεση παραγόντων πήξης II, VII, IX, X στο ήπαρ εξαρτάται από βιταμίνη K. Η βαρφαρίνη αναστέλλει τη δράση της βιταμίνης K, και έτσι μειώνεται η σύνθεση των παραγόντων πήξης.

- # Μείωση σύνθεσης πρωτεϊνών C και S γιατί εξαρτώνται από τη βιταμίνη K οι οποίες έχουν φυσιολογικά αντιπηκτική δράση.
- # Πλήρες θεραπευτικό αποτέλεσμα σε 5-7 ημέρες οπότε χρησιμοποιείται μόνο για προφύλαξη.
- # Κίνδυνος σχηματισμού θρόμβου μετά την έναρξη της θεραπείας με βαρφαρίνη. Χορήγηση βαρφαρίνης μαζί με ηπαρίνη για 2-3 ημέρες, μέχρι να εκδηλωθεί η δράση της βαρφαρίνης.

- # **Φαρμακοκινητική:** Καλή απορρόφηση από το στόμα, ταχεία και σχεδόν πλήρης.
- # Δεσμεύεται σε μέγιστο βαθμό (97%) από αλβουμίνη. Χρόνος ημίσειας ζωής 36 ώρες.
- # Αδρανοποιείται στο ήπαρ από κυτόχρωμα P450. Απεκκρίνεται στη χολή.
- # Πολλά φάρμακα επηρεάζουν το μεταβολισμό της βαρφαρίνης.

# Άλλα φάρμακα που δεσμεύονται από την αλβουμίνη ανταγωνίζονται τη βαρφαρίνη στα σημεία δέσμευσης και αυξάνουν το ρυθμό πρόσληψης της στο ήπαρ με συνέπεια αύξηση του μεταβολισμού. Επομένως, ελάττωση της αποτελεσματικότητας της δράσης της.

- # **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από μύτη, ούλα, γαστρεντερικό, ουροποιητικό και δέρμα. Βαριές αιμορραγίες στο 2-5% ασθενών.
- # Επίδραση βαρφαρίνης στην πηκτικότητα αίματος μέσω INP (πηκτικότητα). Δόσεις φαρμάκων να δίνουν τιμή INP= 2,0-3,5.
- # Χρήση βαρφαρίνης στο θηλασμό, όχι στην εγκυμοσύνη λόγω εμβρυϊκής βλάβης.
- # Η αιμορραγία λόγω βαρφαρίνης αντιμετωπίζεται με χορήγηση βιταμίνης Κ (αντίδοτο) ή φρέσκου πλάσματος.



### Πίνακας 20.2 Αντιπηκτικά

Κλασική ηπαρίνη  
Ηπαρίνη

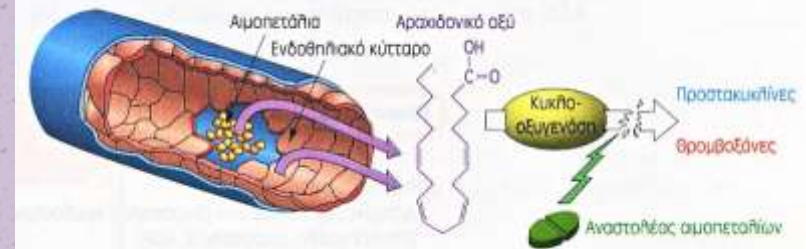
Ηπαρίνη χαμηλού Μ.Β.  
Δαΐτεπαρίνη, Ενοξαπαρίνη, Τινζαπαρίνη

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ  
Βαρφαρίνη

- # Τινζαπαρίνη νατριούχος = **innohep**
- # Ενοξαπαρίνη νατριούχος = **claxane**
- # Βαρφαρίνη νατριούχος = **panwarfin**

## B) ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

# Υγιές ενδοθήλιο παράγει προστακυκλίνη που αναστέλλει την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και την προσκόλλησή τους. Κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια, τα οποία απελευθερώνουν θρομβοξάνη η οποία ενισχύει τη συγκέντρωσή τους στη συγκεκριμένη περιοχή με συνέπεια την προσκόλλησή τους στο αγγειακό τοίχωμα.





## Ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή Ασπιρίνη:

# Σημαντικότερος αναστολέας αιμοπεταλίων. Σε ασταθή στηθάγχη ή μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Για αναστολή στο σχηματισμό θρόμβων μετά από στεφανιαία παράκαμψη και μετά από μόσχευμα σε θρομβωμένες στεφανιαίες αρτηρίες.

# Αναστολείς αιμοπεταλίων απενεργοποιούν κυκλοοξυγενάση με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής θρομβοξάνης και της απελευθέρωσης διφωσφορικής αδενοσίνης στα αιμοπετάλια, ουσίες σημαντικές για την συσσώρευση αιμοπεταλίων και προστακυκλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

# Χρόνος ημιζωής 20 λεπτά, αλλά η επίδρασή του παραμένει καθόλη τη διάρκεια της ζωής των αιμοπεταλίων.

# Ακετυλοσαλικυλικό οξύ ακετυλιώνει την κυκλοξυγενάση των αιμοπεταλίων μη αναστρέψιμα. Το αποτέλεσμα είναι εμφανές μέσα σε 1 ώρα και ανιχνεύεται για 4-5 ημέρες μετά από εφάπαξ δόση 100mg. Διακοπή φαρμάκου 5-7 ημέρες πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο.

# Ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν νέα ένζυμα, αλλά τα αιμοπετάλια με ανενεργή κυκλοξυγενάση είναι ανενεργά μέχρι το θάνατό τους. Σε 7-10 ημέρες παράγονται καινούργια λειτουργικά αιμοπετάλια.

# Με χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού μειώνεται ο κίνδυνος πρόκλησης αρτηριακών θρόμβων.

# Χαμηλή δόση ασπιρίνης, ως μονοθεραπεία.

# Υψηλές δόσεις αναστέλλουν την παραγωγή προστακυκλίνης οπότε ίσως γαστρεντερική ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

## Διπυριδαμόλη:

- # Σε ασθενείς με τεχνητές καρδιακές βαλβίδες και σε αποτυχία άλλων αντιπηκτικών από το στόμα. Παραγωγή θρομβοξάνης μειώνεται.
- # Ελάττωση προσκόλλησης των αιμοπεταλίων. Είναι ο μόνος παράγοντας που παρεμποδίζει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων.

- # Ελάττωση της απάντησης των αιμοπεταλίων στη διφωσφορική αδενοσίνη.
- # Συνδυασμός με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ενισχύει αντ αιμοπεταλιακή δράση.

## Κλοπιδογρέλη:

- # Μη αναστρέψιμη αναστολή σύνδεσης του ADP στους υποδοχείς θρομβοκυττάρων, με αποτέλεσμα να αναστέλλει την ADP-επαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Υψηλό κόστος.

## Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa:

- # Οι υποδοχείς ινωδογόνου βρίσκονται στα αιμοπετάλια. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τη σύνδεση ινωδογόνου και έτσι μειώνουν την προσκόλληση αιμοπεταλίων.
- # Χρήση ως συμπληρωματικά της ηπαρίνης και ασπιρίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος πρόκλησης ισχαιμικών επιπλοκών.

## Τικλοπιδίνη:

- # Δραστικό αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο.
- # Χρειάζεται μέρες έως 1 εβδομάδα για να επιτύχει μέγιστο αποτέλεσμα.
- # Πιο ισχυρή από ακετυλοσαλικυλικό οξύ στην αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων αλλά όχι περισσότερες αιμορραγίες.
- # Διακοπή χορήγησης 10-14 ημέρες πριν από το χειρουργείο.
- # Παρενέργεια: κοκκιοκυτταροπενία που είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

## Πίνακας 20.1 Αναστολείς αιμοπεταλίων

### Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Ασπιρίνη, Διπυριδαμόλη (αναστολείς κυκλοοξυγενόσης)

Κλοπιδογρέλη (αναστολέας ADP)

Αμπιξιμαμπη, Επικριματιδίη, Τριοφιμπάνη (αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa)

- # Κλοπιδογρέλη = **plavix**
- # Αμπσιξιμαμπη = **reopro**
- # Διπυριδαμόλη = **persantin**
- # Ακετυλοσαλικυλικό οξύ = **salospir, egicalm**

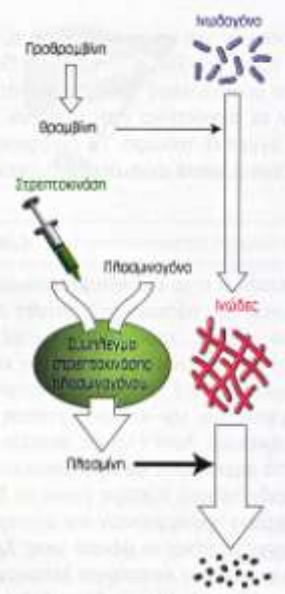
## ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ

- # Προκαλούν την αποδόμηση ινώδους από το θρόμβο. Ενεργοποιείται από πλασμίνη. Η πλασμίνη αποδομεί το ινώδες, το ινωδογόνο και κάποιους άλλους παράγοντες πήξης.
- # Θεραπεία για αποδόμηση ινώδους από θρόμβους.
- # Υψηλές δόσεις θρομβολυτικών αυξάνουν κίνδυνο αιμορραγίας.

## Στρεπτοκινάση:

- # Πρωτεΐνη που σχηματίζει σύμπλεγμα με πλασμινογόνο. Αποτέλεσμα η σύνθεση της πλασμίνης που αποδομεί το ινώδες.
- # Επειδή η στρεπτοκινάση είναι ξένη πρωτεΐνη μπορεί να δράση αντιγονικά και να προκαλέσει αναφυλακτικές επιδράσεις πχ πυρετό.





- # Είναι βακτηριακό προϊόν, χορηγείται ενδοφλέβια.
- # Ενεργοποιεί το πλασμινογόνο στην κυκλοφορία. Χρόνος ημίσειας ζωής 23 λεπτά.
- # Συνήθως χορηγείται σε έγχυση μιας ώρας.

## Αλτεπλάση και ρετιπλάση:

- # Φυσιολογικοί ενεργοποιητές πλασμινογόνου που παράγονται με ανασυνδυασμένο DNA.
- # Συνδέονται αποκλειστικά με πλασμινογόνο που είναι συνδεδεμένο στο ινώδες που βρίσκεται μέσα στο θρόμβο.
- # Αλτεπλάση σπάνια προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις. Χρήση περιορισμένη λόγω υψηλού κόστους.

## Ουροκινάση:

- # Δράση: αύξηση πλασμίνης, λύση θρόμβου.
- # Αύξηση αιμορραγιών.

## Πίνακας 20.4 Ινωδολυτικά

Ινωδολυτικά  
Αλτεπλάση, Ρετεπλάση, Στρεπτοκινάση

- # Αλτεπλάση = actilyse
- # Ρετεπλάση = rapilysin

## Χρήση Θρομβολυτικών:

- # Ωφέλιμα στη θεραπεία οξέος εμφράγματος.
- # Όταν η θεραπεία χορηγείται νωρίς μετά την απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών, επαναγγείωση στο 70% των ασθενών.
- # Θνησιμότητα μετά από έμφραγμα μειώνεται κατά 25% αν η θεραπεία αρχίσει μέσα σε 6 ώρες από συμπτώματα.

- # Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται:
- # Σε ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία.
- # Σε υπερτασικούς.
- # Σε ασθενείς με εγκεφαλικούς όγκους.
- # Σε ασθενείς με ρήξη μεγάλης αρτηρίας.
- # Σε χειρουργική επέμβαση κατά τις τελευταίες 10 ημέρες.
- # Σε αιμορραγία γαστρεντερικού κατά τους τελευταίους 2 μήνες.
- # Σε γνωστή αιμορραγική διάθεση.
- # Σε πολυτραυματίες.