

ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

2^η Αιματολογική Ημερίδα

Σάββατο 9 Μαρτίου 2013

Πανεπιστήμιο Λευκωσίας

Αντιπηκτικά Φάρμακα Ρύθμιση αντιπηκτικής αγωγής

Δρ Νίκη Βυρίδη MD PhD

Αιματολόγος

Κλινική Βυρίδη

Αντιπηκτικά Φάρμακα

Τα αντιπηκτικά φάρμακα αναστέλλουν την θρομβίνη καθώς και κάποιους από τους παράγοντες που συμμετέχουν στον μηχανισμό της πήξης, αποτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την περαιτέρω παραγωγή ινικής.

Αντιπηκτικά Φάρμακα

ΗΠΑΡΙΝΙΚΑ

- Κλασσική Ηπαρίνη (Μη κλασματοποιημένη)
- Χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνες (ΧΜΒΗ)
- Ηπαρινοειδή
- Συνθετικός πεντασακχαρίτης =Fondaparinux (Arixtra)

ΑΝΤΙΒΙΤΑΜΙΝΕΣ Κ

- Warfarin
- Sintrom

ΕΚΛΕΚΤΙΚΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΙΚΑ

- Ιρουδίνη ,
- Lepirudin (Refludan),
- Argatroban,

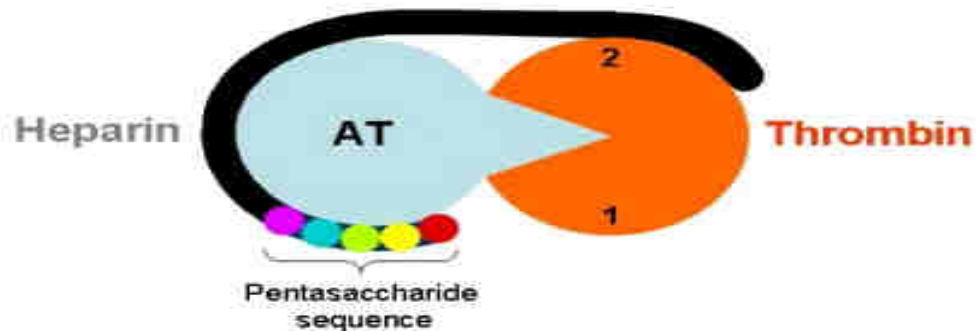
ΝΕΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

- Αντιθρομβινικά →Dabigatran (Pradaxa)
- Anti-Xa →Rivaroxaban (Xarelto)→ Apixaban (Eliquis)

Ηπαρινικά

Heparin: mode of action

Indirect effect on thrombin via AT. Acts like a catalyst in an enzymatic reaction.



Έχουν άμεση αντιθρομβινική δράση και ενεργούν με 2 τρόπους:

→ **Μηχανισμός ήπιας δράσης:** 1 μονάδα ηπαρίνης εξουδετερώνει μια μονάδα θρομβίνης

→ **Μηχανισμός μεγιστοποιημένης δράσης:** Το σύμπλεγμα AT/ΗΠ εξουδετερώνει χίλιες φορές περισσότερη θρομβίνη από ότι η ηπαρίνη μόνη της .

Κλασσική – Μη κλασματοποιημένη Ηπαρίνη

- Είναι ένα ανομοιογενές μείγμα πολυσακχαριδικών αλυσίδων με μ.β από 5000 – 15000 Daltons
- Οι αλυσίδες με μικρότερο μ.β των 5400 daltons έχουν περισσότερο anti- Xa δράση
- Ενώ εκείνες με μεγαλύτερο μ.β έχουν τόσο anti-Xa δράση όσο και δράση έναντι της θρομβίνης (anti-IIa).
- Το 1/3 των αλυσίδων έχουν μια ειδική συνέχεια 5 σακχαριτών (πεντασακχαρίτης) που συνδέεται με την AT
- Με την σύνδεση AT/ΗΠ ενισχύεται η δράση της AT και έτσι αναστέλλεται και η δράση όλων των ενεργοποιημένων παραγόντων VIIa, IXa, Xa, XIIa
- Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ανάλογος με τη χορηγούμενη δόση από 30 λεπτά (25U/kg) μέχρι και 150 λεπτά (400U/Kg)

Ενδείξεις Κλασσικής Ηπαρίνης

- Πρόληψη και θεραπεία των ΕΒΦΘ/ΠΕ σε νοσηλευόμενους ασθενείς
- Προφύλαξη θρομβώσεων σε ασθενείς με
 - ασταθή στηθάγχη
 - οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
 - μετά από θρομβόλυση
- Σε αγγειοχειρουργικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Αντενδείξεις Κλασικής Ηπαρίνης

- Κληρονομικές ή επίκτητες αιμορραγικές διαθέσεις
- Ηπατική ανεπάρκεια με ύπαρξη αιμορραγούντων των κιρσών οισοφάγου
- Πρόσφατη εγκεφαλική αιμορραγία
- Ευαισθησία στο φάρμακο

Παρενέργειες Κλασικής Ηπαρίνης

- Αιμορραγίες
- Αλωπεκία
- Οστεοπόρωση
- HIT

Η εκτίμηση της δράσης της Ηπαρίνης

- Γίνεται με τον προσδιορισμό του aPTT και εκφράζει τον βαθμό αναστολής της θρομβίνης
- Πρέπει να προσδιορίζεται συχνά, **1-2 φορές** την ημέρα σε περίπτωση που έχουμε ΕΦ στάγδην χορήγηση ηπαρίνης
- Αυτός θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα **1.5 – 2 φορές** πάνω από την τιμή του μάρτυρα
- Ο aPTT επανέρχεται **6 ώρες** μετά την διακοπή της ηπαρίνης

Parenteral anticoagulant American Collage of chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2008 133:141S-159S)

Χορήγηση Ηπαρίνης χωρίς αύξηση του ΑΡΤΤ

→ «φαινομενική αντίσταση στην ηπαρίνη»

λόγω αυξημένων επιπέδων παράγοντα VIII και ινωδογόνου

- εκτεταμένες θρομβώσεις και
- έντονες φλεγμονές.

→ «αντίσταση στην ηπαρίνη»

σε ασθενείς με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης

- γενετική ή
- επίκτητη λόγω κατανάλωσης
 - ΔΕΠ,
 - Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο,
 - ΜΜΟ

➤ Σε τέτοιες περιπτώσεις η εκτίμηση της δράσης της ηπαρίνης γίνεται με τον προσδιορισμό της anti-Xa δράσης της και όχι με τον ΑΡΤΤ

Monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. Br J Haem 2010 149:613-619

Ουσίες που εξουδετερώνουν την Ηπαρίνη

→ **Θειική πρωταμίνη.**

- Είναι το αντίδοτο της ηπαρίνης .
- Διαχωρίζει το σύμπλεγμα ΑΤ/ΗΠ και σχηματίζει το σύμπλεγμα ΗΠ/ΘΠ.
- Έτσι αναστέλλει λιγότερο την αντι-Χα παρά την αντι- ΙΙα δράση των ολιγοσακχαριτών

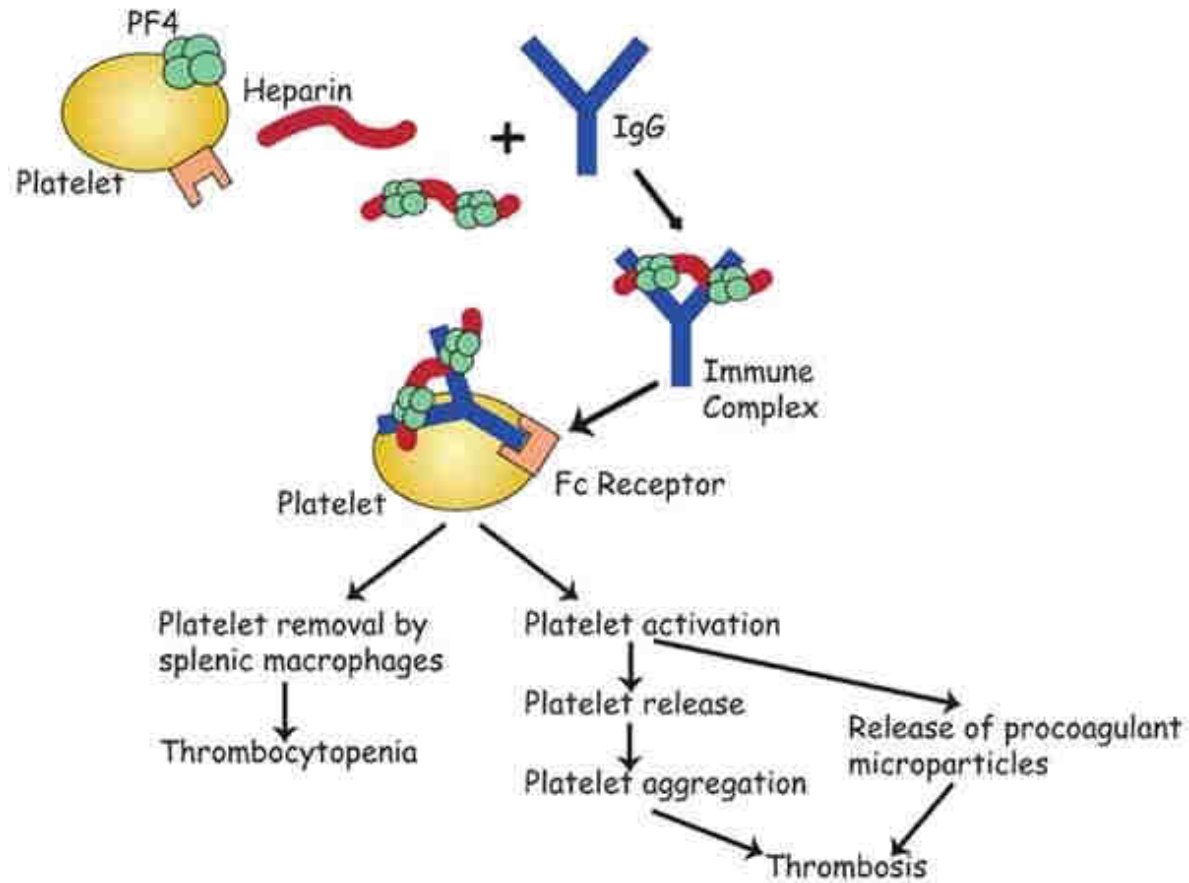
→ **PF₄** ελευθερώνεται από τα κοκκία «α» των ενεργοποιημένων ΑΜΠ

- ενώνεται με την ηπαρίνη σε σύμπλεγμα
- Η ένωση αυτή προκαλεί παραγωγή αντισωμάτων που οδηγεί σε θρομβοπενία (ΗΙΤ)

→ **Ελαστάση των ουδετεροφίλων.**

- Αναστέλλει την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης και του συμπλέγματος ΑΤ/ΗΠ.
- Παρατηρείται τοπικά στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και στις αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις όπου μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξη πηκτική ιδιότητα της ηπαρίνης και ΔΕΠ. (Θρομβοεμβολικές παθήσεις Παντελής Ε.Μακρής 2003)

HIT



Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες ΧΜΒΗ

- Προέρχονται από την κλασσική ηπαρίνη μετά από κλασματοποίηση του μορίου της και διαχωρισμό των κλασμάτων που έχουν αντιπηκτική δράση .
- Έχουν περισσότερο **anti-Xa** παρά **anti-IIa** δράση
- Για να έχει μια ΧΜΒΗ επαρκή αντιθρομβινική δράση (anti-IIa) πρέπει η αλυσίδα του μορίου της να έχει μήκος τουλάχιστον **18 σακχαριδίων**
- Τα διάφορα σκευάσματα που κυκλοφορούν διαφέρουν ως προς τον λόγο της anti-Xa/anti-IIa δράσης τους και γι'αυτό δεν είναι απόλυτα «ανταλλάξιμα» μεταξύ τους.
- Έχουν μεγαλύτερο χρόνο δράσης από την ΚΗ και είναι **12-24 ώρες**
- Χρόνο ημίσειας ζωής 4-5 ώρες
- Η χορήγηση γίνεται **υποδόρια** σε **1 ή 2 δόσεις** ημερησίως και η δόση καθορίζεται με βάση το **σωματικό βάρος**

Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες

- Μικρότερος κίνδυνος Θρομβοπενίας τύπου II και HIT (BrJHaematol 2003, 121: 535-555)
- Δεν επηρεάζουν τον APTT και PT επειδή έχουν μικρότερη δράση πάνω στην θρομβίνη.
- Συνήθως η αντιπηκτική τους δράση είναι προβλέψιμη και δεν χρειάζεται έλεγχος.
- Έλεγχος γίνεται σε επιλεγμένα περιστατικά όπως :
 - ΧΝΑ,
 - εγκυμοσύνη
 - παχύσαρκους ή λιποβαρείς ασθενείς
 - παιδιά.
- Ελέγχουμε τον anti-Χα και με βάση αυτόν ρυθμίζουμε την δόση
- Η αντιπηκτική δράση είναι ικανοποιητική όταν ο anti-Χα βρίσκεται μεταξύ
 - 0,5 - 1,5 UI/ml για τους ενήλικες και
 - 0,5 -1,0 UI/ml για τα παιδιά.
- Προσοχή στον χρόνο λήψης του αίματος (4h μετά την τελευταία υποδόρια χορήγηση της ΧΜΒΗ) και στον τρόπο μεταφοράς στο εργαστήριο (άμεση ή σε βαθειά κατάψυξη)

Σύγκριση της δράσης των XMBH vs. KH

- Επειδή πρακτικά όλα τα μόρια της «κλασσικής» ηπαρίνης περιέχουν τουλάχιστον 18 σακχαριδικές μονάδες, η ηπαρίνη έχει έναν λόγο **Anti-Xa/Anti-IIa** ίσο με **1:1**.
- Σε αντίθεση με αυτό οι εμπορικά διαθέσιμες ΗΜΜΒ έχουν λόγο Anti-Xa/ Anti-IIa μεταξύ **2:1** και **4:1**, ανάλογα με την κατανομή του μοριακού τους βάρους.

➤ Ονομασία

<u>Χημική</u>	<u>Εμπορική</u>	<u>Δόση</u>	<u>anti-Xa/ anti-IIa</u>
Enoxaparine	CLEXANE	1mg/kg	4,2
Dalteparine	FRAGMIN	120U/Kg	4,0
Natroparine	FRAXIPARINE	100U/kg	1,7

Φαρμακοκινητικές και βιολογικές διαφορές μεταξύ ΧΜΒΗ και ΚΗ

Σύνδεση με	ΚΗ	ΧΜΒΗ	Βιολογικό αποτέλεσμα	Κλινικές συνέπειες
Θρομβίνη	Ναι	όχι	Μειωμένος Anti IIa/Χα	Μειωμένη δράση επί της θρομβίνης
Πρωτεΐνες	Ναι	όχι	Περισσότερο προβλέψιμη αντιπηκτική απάντηση	Προβλέψιμη Δοσοεξαρτώμενη δράση
Μακροφάγα	Ναι	όχι	Κάθαρση δια της νεφρικής οδού	Αυξημένος χρόνος ½ ζωής
Αιμοπετάλια PF4	Ναι	όχι	Μειωμένη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων	Χαμηλότερη συχνότητα HIT
Οστεοβλάστες	Ναι	όχι	Ελάττωση ενεργοποίησης οστεοκλαστών	Χαμηλότερη συχνότητα οστεοπενίας

ΧΜΒΗ VS Κλασσική Ηπαρίνη

→ ΓΕΝΙΚΑ οι ΧΜΒΗ:

- Καλύτερη φαρμακοκινητική και ευκολότερα δοσολογικά σχήματα
- Λιγότεροι εργαστηριακοί έλεγχοι
- Λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές
- Χαμηλότερος κίνδυνος οστεοπόρωσης και HIT

Bates S et al. ACCP Consensus Conference. Chest 2008;133:844-886

Κύριες ενδείξεις ΧΜΒΗ

- Πρόληψη και θεραπεία των **φλεβικών θρομβώσεων**
- Πρόληψη της δημιουργίας πηγμάτων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά την **αιμοκάθαρση**
- Αντιμετώπιση της **ασταθούς στηθάγχης** και του εμφράγματος του μυοκαρδίου
- Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς **με καρκίνο**
- Απόλυτη ένδειξη για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης στην **εγκυμοσύνη** και την λοχεία επειδή δεν περνούν από τον πλακούντα.

Bates S et al. ACCP Consensus Conference. Chest 2008;133:844-886

Αντίδοτο για τις ΧΜΒΗ

- Η **Θεική πρωταμίνη** μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των ΧΜΒΗ αν και έχει βρεθεί ότι αναστέλλει μόνο το **60%** της δραστικότητάς τους και σε μερικές περιπτώσεις δεν αρκεί η χορήγηση της για την επίσχεση των σοβαρών αιμορραγιών
- Εναλλακτικά η σοβαρή αιμορραγική διάθεση αντιμετωπίζεται συμπτωματικά με χορήγηση :
 - νωπού κατεψυγμένου πλάσματος (**FFP**) ή
 - ανασυνδιασμένου παράγοντα VII (**Novosen**)

(Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy Chest.2004; 126:188-203S)

Αντιμετώπιση HIT

- Τόσο η ηπαρίνη όσο και οι ΧΜΒΗ (σε λιγότερο βαθμό) μπορεί να προκαλέσουν θρομβοπενία τύπου II (HIT)
- Η σοβαρή κλινική εκδήλωση της HIT είναι η επέκταση της θρόμβωσης ή νέες θρομβώσεις ακόμα και σε ασυνήθιστες θέσεις.
- Γι' αυτό **πριν την έναρξη θεραπείας** με Ηπαρίνη ή με ΧΜΒΗ πρέπει να γίνεται μέτρηση των ΑΜΠ και μετά την **5^η ημέρα** από την έναρξη της θεραπείας. Όταν υπάρχει ελάττωση αριθμού των **ΑΜΠ > 40%** της αρχικής τιμής ακόμα και σε απουσία θρομβοπενίας θα πρέπει η HIT να μπαίνει στην διαφορική διάγνωση.
- Η αντιμετώπιση πρέπει να γίνεται με **άμεση διακοπή** της ηπαρίνης ή της ΧΜΒΗ και η χορήγηση άλλων αντιπηκτικών φαρμάκων που αναστέλλουν άμεσα την θρομβίνη όπως η **Lepirudin** και το **Argatroban**

Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004 126;188S-203S
American Collage of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest ;133:141S-159S)

Ηπαρινοειδή

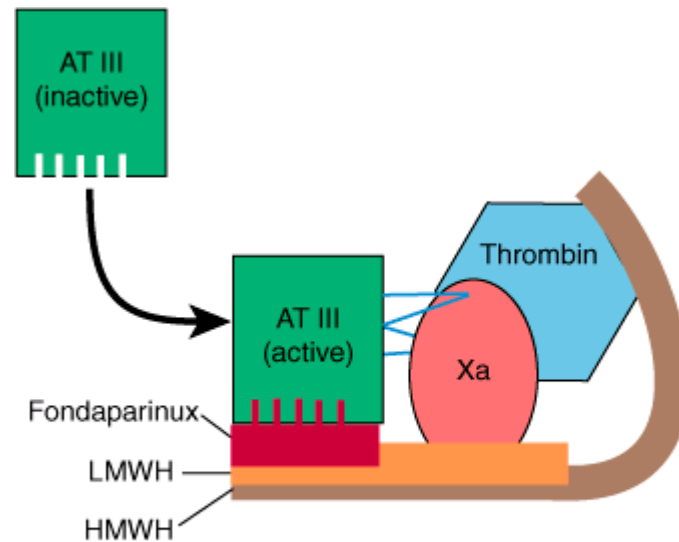
- Το **Orgaran** είναι ο κύριος εκπρόσωπος των ηπαρινοειδών
- Χορηγείται στην θεραπεία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων που προκαλούνται από την ηπαρίνη σε HIT
- Κύρια δράση η αναστολή της ενεργοποίησης του παραγοντα IX και X

Συνθετικός πεντασακχαρίτης

Fontaparinux (Arixtra):

- είναι εκλεκτικός ανασταλτής του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa)
- Είναι πλήρως συνθετικός και δομικά είναι ανάλογος με το δραστικό κέντρο της ηπαρίνης, τον πεντασακχαρίτη που συνδέεται με την AT.
- Με την σύνδεση αυτή πολλαπλασιάζεται η δράση της AT και έτσι αναστέλλεται ισχυρά ο Xa
- Η κάθαρση του γίνεται αποκλειστικά από **τους νεφρούς** γι'αυτό στην ΧΝΑ χορηγείται μόνο σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30ml/min
- Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 17 ώρες και χορηγείται μια δόση ημερησίως
- Ενδείκνυται στην πρόληψη και θεραπεία τη ΕΒΦΘ/ΠΕ
- Έχει **απόλυτη ένδειξη** σε περίπτωση ασθενούς υπό αντιπηκτική αγωγή που παθαίνει επιπολής θρομβοφλεβίτιδα

Δράση διαφόρων Ηπαρινών



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Αντιβιταμίνες Κ (ΑΒΚ)

- Αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας που χρησιμοποιείται τα τελευταία 50 χρόνια
- 2 είναι βασικοί αντιπρόσωποι: **-Βαρφαρίνη (Warfarin)**
-Ασенокουμαρόλη (sintrom)
- Τρόπος δράσης διαφορετικός από τα τις ηπαρίνες
- Δρουν στο **ηπατοκύτταρο**, και αναστέλλουν την δραστικότητα των:
 - παραγόντων πήξεως **II, VII, IX και X** καθώς και των
 - ανασταλτών της πήξης **PRC,PRS**
- Απορροφούνται γρήγορα,
- **Δεσμεύονται στις πρωτεΐνες** του πλάσματος και έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής μέχρι και **36 ώρες**
- Το μέγιστο της αποτελεσματικότητάς τους είναι σε **2-5 ημέρες**.
- Μεταβολίζονται στο ήπαρ στο **κυτόχρωμα P450** στο οποίο μεταβολίζονται και πολλά άλλα φάρμακα με τα οποία και αλληλεπιδρούν.

Αντιβιταμίνες K

- Η δράση τους επηρεάζεται από την :
 - διατροφή πλούσια σε πράσινα χόρτα ,
 - διάφορα φάρμακα (>200 που μεταβολίζονται P450),
 - συμπληρώματα διατροφής
- Ο μεταβολισμός τους επηρεάζεται από **γενετικούς παράγοντες** όπως ο πολυμορφισμός :
 - της ρεδοκτάσης της Βιταμίνης K (VKORC1) και
 - του ενζύμου του κυτοχρώματος P450 (CYP2C9)
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες :**
 - συχνές αιμορραγίες
 - νέκρωση του δέρματος σε περίπτωση ανεπάρκειας Πρωτεΐνης C
- **Αντίδοτο είναι η Βιταμίνη K**

American Collage of chest Physicians, Pharmacology and management of vitamin K antagonists American Collage of chests physicians Evidence-based clinical practice Guidelines Chest 2008;160S-198S

Φάρμακα που επηρεάζουν το INR

→ INR ↑

- Αναλγητικά: Ασπιρίνη, Salospir,
- Αντιφλεγμονώδη: indocid, naprosyn, feldene, voltaren, niflamol, brufen, ponstan,
- Αντιβιοτικά: Septrin, ciproxin, flagyl, dactarin, mandocef, mefoxil, zinacef
- Στατίνες: Crestor, Zocor
- Αντιδιαβητικά: tolbutamide
- Αντικαταθλιπτικά -SSRIs: Fluoxetine (Prozac), Paroxetine (Seroxat), Fluvoxamine
-TCAs: Amitriptyline (Saroten), Nortriptyline, Lofepramine, Lofepramine, Lofepramine
- Φάρμακα που μειώνουν το ουρικό οξύ: Zyloric
- Αντιαρρυθμικά φάρμακα: Κινιδίνη, Amiodarone η οποία έχει χρόνο $\frac{1}{2}$ ζωής 26- 107 μέρες και μπορεί να επηρεάσει το INR πολύ αργότερα μέχρι και μετά από 100-400 ημέρες (Austrian prescriber Vol. 24 No.1 2001 Cytochrome P450 drug interactions)
- Φάρμακα κατά του έλκους: Cimetidine, Losec
- Αντιμυκητιασικά: Miconazole

→ I.N.R ↓

- Υπνωτικά και βαρβιτουρικά: Phenytoin, Tegretol
- Ανιϊσταμινικά
- Βιταμίνες: B12, C, K
- Αντισυλληπτικά

Τροφές πλούσιες σε Βιταμίνη Κ που ελαττώνουν το INR

Πράσινα και φυλλώδη λαχανικά

- Μπρόκολο Αντίδια
- Λάχανα Μαϊντανός
- Κουνουπίδι Σκόρδα
- Μαρούλια Ginger
- Λαχανάκια Βρυξελλών Σπανάκια
- Κρεμμυδάκια

Άλλα τρόφιμα με πολύ υψηλά ποσοστά βιταμίνης Κ

- Κάρδαμο Σογιέλαιο
- Πράσινο τσάι Μουστάρδα
- Ρεβίθια Μαγιονέζα
- Φακές Συκώτι Μοσχαρίσιο
- Φασόλια Mango

ΚΑΠΝΟΣ

Ενδείξεις ABK

- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
- Πνευμονική Εμβολή
- Προσθετικές βαλβίδες
- Στεφανιαία Νόσος
- Κολπική Μαρμαρυγή

Αντενδείξεις ΑΒΚ

- **Κύηση**
- ➔ Έχουν μικρό μοριακό βάρος και διέρχονται από τον πλακούντα
- ➔ Προκαλούν αιμορραγία στο έμβρυο και πιθανά τερατογένεση με βλάβη στο ΚΝΣ
- **Ηπατική ανεπάρκεια**

Τρόπος χορήγησης και παρακολούθησης της αγωγής

- Η έναρξη χορήγησης ABK γίνεται με **δόση εφόδου για 2 ημέρες** και μετά με τιτλοποίηση της δόσης με βάση το INR
- Η αρχική δόση πρέπει να είναι μικρή σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλά φάρμακα
- Όταν χρειάζεται άμεση και ταχεία έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής αυτή θα πρέπει να γίνεται για **5 ημέρες με συγχορήγηση** με ταχέως δρώντα αντιπηκτικά όπως είναι η κλασσική ηπαρίνη, οι XMBH ή το Fondaparinux.
- Η συγχορήγηση θα πρέπει να διακόπτεται όταν το INR φτάσει τα θεραπευτικά επίπεδα (2-3) για **1-2 τουλάχιστον 24/ωρα**.
- Η ρύθμιση της αγωγής με ABK θα πρέπει να γίνεται με σταθερή την διατροφή σε πράσινα χόρτα πλούσια σε βιταμίνη K και όχι στερητικές δίαιτες, φτωχές σε αυτά.

9th ACCP Oral Anticoagulant therapy Chest 2008; 141:S44-48

Ρύθμιση της Θεραπείας με Αντιβιταμίνες Κ

- Ο έλεγχος της δραστηριότητας των ΑΒΚ γίνεται με το **INR** το οποίο θα πρέπει να κυμαίνεται από **2-3** για όλες τις ενδείξεις με εξαίρεση τους ασθενείς με **μεταλλικές βαλβίδες** της μιτροειδούς που το INR πρέπει να παρατείνεται μέχρι το **3,5**
- Σε περίπτωση που το **INR ↑** και **δεν συνοδεύεται** με αιμορραγικά φαινόμενα, η θεραπεία με ΑΒΚ, πρέπει να διακόπτεται μέχρι την επάνοδο του INR
- Σε περίπτωση που το **INR ↑** και **συνοδεύεται** με αιμορραγικά φαινόμενα ή ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση πρέπει να χορηγείται αγωγή υποκατάστασης των παραγόντων πήξεως **FII, FVII, FIX, FX** όπως είναι:
 - **FFP** (Fresh Frozen Plasma) φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
 - **PCC** (Prothrombin Complex Concentrates) που περιέχουν τους παράγοντες II, IX, X και VII.
 - **Ανασυνδρασμένος FVII** (Novoseven)

Ρύθμιση της Θεραπείας με Αντιβιταμίνες Κ (συνέχεια)

- Με τους παραπάνω παράγοντες πρέπει να **συγχορηγείται** και **Βιταμίνη Κ** διότι ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής των παραπάνω παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε παροδική αποκατάσταση του INR και αργότερα η διαταραχή της πηκτικότητας να επανέλθει
- Η αποκατάσταση του INR αρχίζει **2 ώρες περίπου** μετά την χορήγηση των παραπάνω θεραπειών και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα εντός **24 ωρών** με την προϋπόθεση ότι έχουμε ένα **φυσιολογικό ήπαρ**.

-Crowther MA. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood 2008 111;4871-4879

-Dentali F. Management of excessive anticoagulant effect due to Vitamin K antagonists. Am Soc Haematol Education Program ;.2008 ;266-270

Ρύθμιση της Θεραπείας με Αντιβιταμίνες Κ (συνέχεια)

➤ INR ↑ χωρίς αιμορραγικές εκδηλώσεις

- Επιβεβαίωση ότι η **ανάλυση** έγινε με τον ορθό τρόπο
- Εξέταση της περίπτωσης ο ασθενής να έχει εμφανίσει επιπλέον **πρόβλημα στο ήπαρ**
- Επιβεβαίωση ότι έγινε λήψη της **ορθής δόσης** φαρμάκου, στον **καθορισμένο χρόνο**
- Επανάληψη της εξέτασης και επί παραμονής της παράτασης
- Διακοπή για 2 μέρες και ακολούθως μικρή αλλαγή της δόσης και επανέλεγχος

➤ INR ↓

- Έλεγχος της **διατροφής** τις αμέσως προηγούμενες ημέρες ή
- διερεύνηση για έναρξη καινούργιας θεραπευτικής αγωγής με **αντιβιοτικά ή άλλα φάρμακα.**
- Επιβεβαίωση ότι έγινε η **λήψη του φαρμάκου**
- Επανέλεγχος μετά από μικρή αλλαγή της δόσης.

Αντιπηκτική αγωγή και χειρουργείο

ΠΡΟΒΛΗΜΑ

- Η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά την διάρκεια του χειρουργείου
- Η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής αυξάνει τον κίνδυνο της θρόμβωσης

Κίνδυνος Αιμορραγίας

- Ηλικία ασθενούς
- Τύπος χειρουργείου
- Άλλα συνοδά νοσήματα
- Άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα (ασπιρίνη κλοπιδογρέλη)
- INR > 3

Αντιμετώπιση ανάλογα με τον τύπο του χειρουργείου

Σε **χαμηλού κινδύνου** χειρουργικές επεμβάσεις (καταρράκτη, αρθροσκόπηση στεφανιογραφία):

→ δεν διακόπτεται η αντιπηκτική αγωγή.

Σε πολύπλοκες και **υψηλού κινδύνου** χειρουργικές επεμβάσεις :

→ απαιτείται διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής και περιεγχειρητική κάλυψη με Ηπαρίνη / ΧΜΒΗ σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης

Διαδικασία μείωσης των ΑΒΚ

Εξαρτάται από τον χρόνο που έχει στην διάθεσή του ο ιατρός πριν το χειρουργείο:

Προγραμματισμένο χειρουργείο

→ Διακοπή 3 ημέρες πριν (INR 1,5)

Σχετικά επείγον χειρουργείο (μείωση INR σε 24-48h)

→ Διακοπή + μικρή ΕΦ χορήγηση Βιτ. Κ (0,5-1mg)

Επείγον χειρουργείο (μείωση INR σε <24h)

→ Διακοπή + μεγαλύτερη δόση ΕΦ Βιτ.Κ (2,5-5mg)

Υπερεπείγον χειρουργείο (σε λεπτά ή ώρες)

→ Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή προθρομινικό σύμπλεγμα μαζί με βιταμίνη Κ

Περιεγχειρητικός χειρισμός αντιπηκτικής αγωγής

Σε ασθενείς με → Μηχανικές καρδιακές βαλβίδες
→ Κολπική μαρμαρυγή → Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση:

A) υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου για θρομβοεμβολή
γεφύρωση της αντιπηκτικής αγωγής με θεραπευτικές δόσεις
XMBH ή KH

B) χαμηλού κινδύνου για θρομβοεμβολή
προτείνεται γεφύρωση με χαμηλές δόσεις BMBH ή KH

- Ασθενείς που λαμβάνουν γεφύρωση με θεραπευτικές δόσεις XMBH συστήνεται να λαμβάνουν το 50% της δόσης (προφυλακτική) 24h προ χειρουργείου
- Η τελευταία δόση KH γίνεται 4h προ χειρουργείου
- Επανάραξη XMBH ή KH 24h μετά το χειρουργείο για ελάχιστονες επεμβάσεις και 48-72h μετά από μείζονες αιμορραγικές επεμβάσεις

Εκλεκτικά αντιθρομβινικά

➤ **Ιρουδίνη (Hirudin)**

- Είναι εξαιρετικά δραστικός αναστολέας της θρομβίνης,
- βρίσκεται στο σάλιο της βδέλλας

➤ **Lepirudin (Refludan)** ανασυνδυασμένη μορφή της ιρουδίνης

- Δεν απαιτεί αντιθρομβίνη στο πλάσμα για να δράσει
- Δεν εξουδετερώνεται από την θειική πρωταμίνη
- Δεν δεσμεύεται στο πλάσμα από άλλες πρωτεΐνες πλην της θρομβίνης
- Αποβάλλεται αποκλειστικά από τους νεφρούς, **δεν είναι ασφαλής στην ΧΝΑ** Θρομβοεμβολικές Παθήσεις: Π. Ε. Μακρής

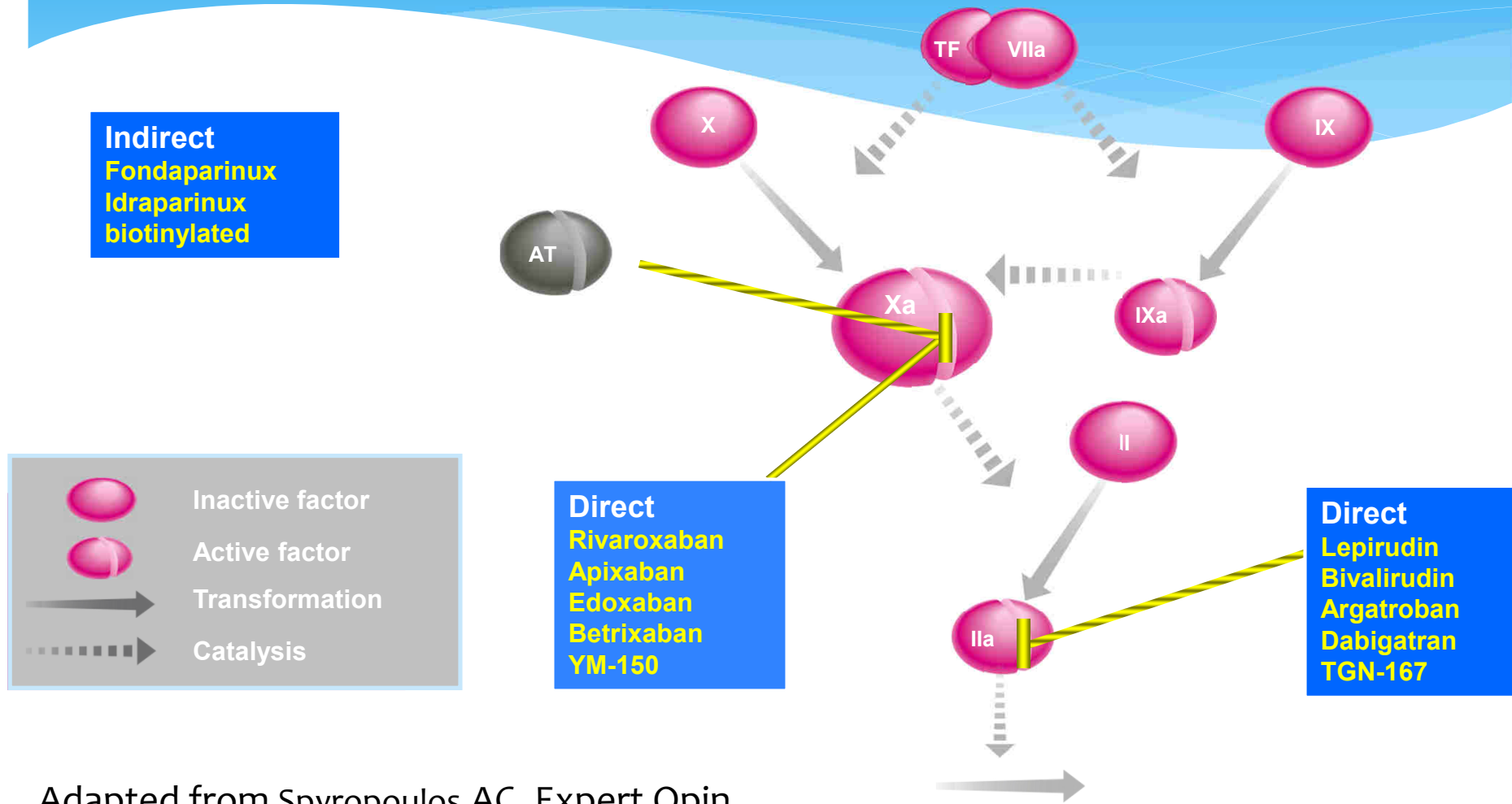
➤ **Bivalirudin** ανασυνδυασμένη μορφή ιρουδίνης

- Η αναστολή της θρομβίνης είναι αναστρέψιμη
- είναι **σχετικά ασφαλής στην ΧΝΑ**
- Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 30 λεπτά
- Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, αγγειοπλαστική και στο HIT

➤ **Argatroban**

- Έχει γρήγορη κάθαρση από το ήπαρ, χορηγείται σε **ασθενείς με ΧΝΑ**
- Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 40-50 λεπτά
- Χορηγείται στην θεραπεία της HIT και ελέγχεται με το aPTT

Σημείο δράσης διάφορων αντιπηκτικών φαρμάκων



Adapted from Spyropoulos AC. Expert Opin Investig Drugs 2007;16:431-40.

Νεότερα από του στόματος χορηγούμενα Αντιπηκτικά

	Dabigatran - Pradaxa	Rivaroxaban- Xarelto
Δράση	Anti-IIa	Anti-Xa
Τρόπος δράσης	Αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη + την θρομβίνη του σχηματισμένου θρόμβου	Αναστέλλει την ελεύθερη και τη δεσμευμένη στο ινώδες δραστικότητα του Xa +της προθρομβινάσης
Δράση επί των ΑΜΠ	Αναστέλλει την επαγόμενη από τη θρομβίνη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και επομένως δρα στην πρωτογενή αιμόσταση	Δεν επηρεάζει
Μεγ. επίπεδα πλάσμα	2 ώρες	3-4 ώρες
Χρ. ημίσειας ζωής	8 ώρες	9 (12 ώρες ηλικιωμένους)
Τρόπος χορήγησης	2 φορές ημερησίως	1 φορά την ημέρα

Νεότερα από του στόματος χορηγούμενα Αντιπηκτικά

	Dabigatran – Pradaxa	Rivaroxaban- Xarelto
Μεταβολισμός	• Νεφρά → προσαρμογή δόσης	2/3 ήπαρ + 1/3 νεφρά → δεν χρειάζεται προσαρμογή δόσης σε ελαφρά+ μέτρια ΧΝΑ
Έλεγχος	-Δεν χρειάζεται -Αν χρειαστεί ελέγχεται aPTT [>1.3 φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	-Δεν χρειάζεται -Αν χρειαστεί ελέγχεται Anti- Xa
Αντίδοτο	Δεν υπάρχει	Δεν υπάρχει
Αλληλεπίδραση φάρμακων	→ Όχι τόσο όσο οι ABK διότι <u>δεν</u> μεταβολίζεται στο κυτόχρωμα P450 → Δεν συγχορηγείται με : • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ • ΜΣΑΦ • Κλοπιδογρέλη • SSRI's ή SNRI's†	→ Όχι τόσο όσο οι ABK διότι <u>δεν</u> μεταβολίζεται <u>αποκλειστικά</u> στο κυτόχρωμα P450 → Μπορεί να συγχορηγηθεί με: • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ • Κλοπιδογρέλη
8 th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy . Chest 2008 133:234S-256S		

Νεότερα από του στόματος χορηγούμενα Αντιπηκτικά

	Dabigatran - Pradaxa	Rivaroxaban- Xarelto
Προσαρμογή δόσης	<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία >75 ετών • Αναστολείς p- Gp <ul style="list-style-type: none"> ➢ Βεραπαμίλης -Κλαρυθρομικύνη ➢ αμιωδαρόνης - Ριφαμπικίνη ➢ κινιδίνης. 	<ul style="list-style-type: none"> • Κετοконаζόλη- Ριτοναβίρη/αντι-HIV • Αναστολείς p- Gp <ul style="list-style-type: none"> ➢ Βεραπαμίλη- Κλαρυθρομικύνη ➢ αμιωδαρόνης - Ριφαμπικίνη ➢ Κινιδίνης.
Ενδείξεις	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Πρόληψη ΦΘΕ συμβαμάτων • Ορθοπεδική χειρουργική ➔ Πρόληψη ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών • Μη βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Πρόληψη ΦΘΕ συμβαμάτων • ορθοπεδική χειρουργική ➔ Πρόληψη ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών • Μη βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή ➔ Πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ ➔ Θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ
Αιμορραγικά ΑΕΕ	Ελάττωση κατά 74% σε σχέση με την warfarin	Ελάττωση κατά 40% σε σχέση με την warfarin
Μαζικές αιμορραγίες	Ίδιο %	Ίδιο %

ABK Vs. Νεότερα αντιπηκτικά

	ABK	Νεότερα
Εμπειρία δράσης	Μεγάλη 50-60 ετών	Μικρή μερικών ετών
Κόστος	1-2 ευρώ/μήνα	90-100/μήνα
Έναρξη δράσης	Αργή 2-5 μέρες	2-4 ώρες
Χρόνος ημίσειας ζωής	Μεγάλη 36 ώρες	Μικρή 8- 9 ώρες
Μεταβολισμός	Ήπαρ	Περισσότερο νεφρά
Αλληλεπίδραση με Φ	Μεγάλη P450	Μικρή / CYP3A4, p -Gp
Διατροφή	Ναι πλούσια σε Βιτ.Κ	Όχι
Έλεγχος	INR	Όχι
Συμμόρφωση	Πιθανότατα όχι	Ναι
Αιμορραγικές επιπλοκές	Σχετικά συχνές	Ελαττωμένες (40-74%)
Αιμορραγικά ΑΕΕ	1/300/ χρόνο	1/600/χρόνο
ΚΜ+προσθετικές βαλβ.	Ναι	Όχι
Αντίδοτο	Ναι	Όχι

Συμπερασματικά η επιλογή θεραπείας βασίζεται :

- Στην **εξατομίκευση** με βάση τα συνοδά νοσήματα
- Στην Εκτίμηση της σχέσης **κόστος/αποτέλεσμα**
- Στις αλληλεπιδράσεις με άλλα **φάρμακα**
- Στην **παρουσία ή όχι ΧΝΑ** ή μεγάλης ηλικίας **> 75 ετών**
- Στην πιθανότητα **συμμόρφωσης** ή όχι του ασθενούς
- Στην πιθανότητα πρόσβασης εύκολα σε **εργαστηριακό έλεγχο**
- Στην πολύχρονη εμπειρία για τις ΑΒΚ και Ηπαρίνες και σε σκεπτικισμό για τα καινούργια φάρμακα
- Στην επείγουσα ή όχι ανάγκη για **άμεσο αντιπηκτικό αποτέλεσμα**
- Στην άγνωστη δράση των νεοτέρων αντιπηκτικών φαρμάκων στην **εγκυμοσύνη** στην οποία προς το παρόν αντενδείκνυνται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Εν κατακλείδι η αντιπηκτική
αγωγή χρήζει
Εξατομίκευσης !!!...



Thank You