

UPORABA ZDRAVIL Z VPLIVOM NA HEMOSTAZO V SODOBNI KARDIOLOGIJI

Marko Noč

Uvod

Pri zdravljenju akutnega koronarnega sindroma ali kot spremljajoče zdravljenje ob perkutani koronarni angioplastiki danes uporabljamo številna antikoagulacijska, antiagregacijska in trombolitična sredstva, ki jih zaradi sinergističnega zaviranja hemostaze med seboj največkrat kombiniramo. S takim zdravljenjem lahko krvni strdek v koronarni arteriji uspešno raztopimo ali pa pomembno zmanjšajo verjetnost njegovega nastanka in širjenja.

V sodobni kardiologiji so se zato uveljavile naslednje skupine zdravil z vplivom na hemostazo (Tabela):

- antikoagulacijska sredstva (standardni heparin, nizkomolekularni heparini, direktni trombinski inhibitorji, kumadini);
- trombolitična sredstva (streptokinaza, urokinaza, APSACS, tkivni aktivator plazminogena, TNK, reteplaza, lanoteplaza, stafilokinaza);
- antitrombocitna sredstva (acetilsalicilna kislina, tiklopidin/klopidogrel, blokatorji trombocitnih glikoproteinskih receptorjev IIb/IIIa)

Vsa omenjena zdravila pomembno izboljšujejo preživetje in zmanjšujejo verjetnost zapletov pri akutnih in kroničnih koronarnih bolnikih. Zaradi njihovega kompleksnega delovanja na celotno hemostazo pa se moramo zavedati pomembnih stranskih učinkov takega zdravljenja. Bomo se predvsem spontanih krvavitev (zlasti intrakranialnih), povečane nagnjenosti h krvavitvi ob vbojnih mestu (največkrat femoralna arterija) in povečane krvavitve ob morebitnih urgentnih ali elektivnih operativnih posegih. V takem primeru je potrebno zdravljenje z antikoagulacijskim, antiagregacijskim ali trombolitičnim sredstvom prekiniti, in če je možno, z dodatnimi ukrepi čim bolj normalizirati hemostazo.

Standardni heparin

Heparin se poveže v kompleks z antitrombinom III, katerega sposobnost vezave trombina in ostalih koagulacijskih faktorjev se zaradi tega pomembno zmanjša. Učinek heparina na koagulacijo spremljamo z določanjem aktiviranega tromboplastinskega časa (APTC). Terapevtski nivo naj bi bil 2 do 2.5-krat večji od normalnih vrednosti. Antidot standardnega heparina v primeru hude krvavitve je protamin sulfat. Pomemben stranski učinek zdravljenja s heparinom je tudi trombocitopenija. Bolj pogosta benigna oblika ponavadi ne zahteva prekinitve zdravljenja s heparinom in dodatnih posegov. Imunska oblika (HIT) je huda komplikacija, ki poleg pomembnega zmanjšanja števila trombocitov, paradokso povzroča tudi nastanek venske in arterijske tromboze okončin. Zdravljenje s heparinom je v teh primerih potrebno takoj prekiniti in uvesti direktni trombinski inhibitor.

Nizkomolekularni heparini

Sem prištevamo enoksaparin, dalteparin in nadroparin. Za razliko od standardnega heparina, nizkomolekularni heparini zavirajo predvsem delovanje faktorja Xa in manj trombina. Učinek na antikoagulacijo je zato bolj predvidljiv in laboratorijsko spremljanje ni potrebno. Če nujno potrebujemo oceno stopnje antikoagulacije, lahko določimo aktivnost faktorja Xa. Ob nizkomolekularnih heparinih je tudi manj stranskih učinkov, predvsem krvavitev in HIT. Kot antidot v primeru hudih krvavitev pride v poštev protamin sulfat, ki pa zavre le 60 do 70% heparinske aktivnosti.

Direktni trombinski inhibitorji

Sem prištevamo hirudin, bivalirudin in argatroban. Te molekule se na trombin vežejo direktno brez posredovanja antitrombina III. Ker bistvenih prednosti pred standardnim in nizkomolekularnimi heparini raziskave niso pokazale, se ta zdravila uporabljajo le izjemoma.

Kumadini

Kumadini delujejo kot antagonist vitaminu K zaradi česar je v jetrih zavrta sinteza koagulacijskih faktorjev II (protrombin), VII, IX in X. Stopnjo antikoagulacije merimo z določanjem protrombinskega časa, ki ga navadno izražamo kot "International normalized ratio" (INR). Razen pri prostetičnih srčnih zaklopkah (2.5-3.5) naj bi pri večini stanj, kjer je potrebno kronično antikoagulacijsko zdravljenje, INR znašal med 2 in 3. Po prenehanju jemanja kumadina se INR ponavadi normalizira v 3 dneh. Če je potrebno učinek kumadina prekiniti hitreje, se poslužujemo intravenskih ali intramuskularnih injekcij vitamina K. V primeru hude krvavitve in potrebe po takojšnji normalizaciji koagulacije je potrebna sveža zmrznjena plazma.

Trombolitiki

Trombolitiki, ki jih uporabljamo predvsem pri reperfuzijskem zdravljenju akutnega srčnega infarkta, aktivirajo plazminogen v plazmin. Plazmin nato cepi fibrin v krvnem strdku pa tudi prosti fibrinogen v plazmi. Delovanje trombolitikov zato večinoma ni selektivno. Posledica je sistemsko litično stanje, zaradi česar se poveča verjetnost spontanih krvavitev ali krvavitev iz že deloma zaceljenih ran. Bojimo se predvsem intrakranialne krvavitve z visoko stopnjo invalidnosti in smrtnosti. Ločimo tri generacije trombolitikov. V najstarejšo generacijo prištevamo streptokinazo, urokinazo in APSACS. V drugo generacijo štejemo tkivni aktivator plazminogena (r-tPA). Z modifikacijo molekule r-tPA so v zadnjih letih razvili če TNK-tPA, reteplazo in lanoteplazo. Kot zadnji trombolitik se je pojavila stafilokinaza. Z razvojem novih trombolitikov se povečuje njihova specifičnost za fibrin (bolj selektivno delovanje na krvni strdek) in podaljšuje razpolovni čas. To omogoča namesto kontinuirne infuzije dajanje v obliki venskih bolusov. V Sloveniji večinoma uporabljamo le streptokinazo in r-tPA.

Acetilsalicilna kislina-Aspirin

Aspirin v trombocitih ireverzibilno zavre encim ciklooksigenazo in s tem sintezo tromboksana. Posledica je zmanjšano delovanje trombocitov, ki ga "in vivo" ugotovimo z merjenjem časa krvavitve, "in vitro" pa z merjenjem trombocitne agregacije. Ker trombociti nimajo več jedra in ciklooksigenaze ne morejo več sintetizirati, je njihova okvara dokončna. Ena doza Aspirina (100 mg) skoraj popolnoma zavre ciklooksigenazo in s tem sintezo tromboksana. Čas krvavitve postane normalen v 24 do 48 urah po zadnji dozi Aspirina. To je prej kot sicer traja razpolovna doba trombocitov (7-10 dni), saj se ob iz kostnega mozga sproščajo že nastali, še neinhibirani trombociti.

Tiklopidin in klopidogetrel

Tiklopidin (Tagren) in klopidogetrel (Plavix) ireverzibilno zavirata trombocitni receptor za ADP in s tem aktivnost trombocitov. Ker je njuno delovanje vezano na predhoden metabolizem v telesu, do največjega zaviralnega učinka na trombocite, ki se odraža tudi v podaljšanem času krvavitve, pride šele v 3 do 5 dneh. Bolniki na tiklopidinu ali klopidogetrelu imajo ob morebitni operaciji nekoliko več krvavitve, ki pa jih pomembno zmanjša dobra operativna hemostaza. Jemanje enega izmed teh dveh zdravil pa nikakor ni kontraindikacija za operacijo.

Antagonisti trombocitnega glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa

Končna in ključna molekula preko katere poteka aktivacija, adhezija in agregacija trombocitov je membranski glikoproteinski receptor IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Med antagoniste GP IIb/IIIa štejemo abciximab-ReoPro (del monoklonalnega protitelesa), eptifibatide-Integrilin (peptidna molekula) in tirofiban-Aggrastat (nepeptidna molekula). Abciximab je ireverzibilni inhibitor, ostala dva pa kompetitivna inhibitorja GP IIb/IIIa. Dajemo jih intravensko kot bolus, ki mu sledi še 12 do 24-urna infuzija. V priporočeni dozi ta sredstva inaktivirajo okoli 80% trombocitov v krvnem obtoku. Ker se abciximab ireverzibilno veže na GP IIb/IIIa receptorje, inhibicija trombocitne aktivnosti traja več dni. Po abciximabu trombocitno aktivnost organizma ponovno vzpostavi le transfuzija trombocitne plazme česar se poslužujemo, če bolnik potrebuje urgentno operacijo ali pomembno zakrvavi. Eptifibatide in tirofiban se ob normalnem delovanju ledvic izločita v približno 2 urah ko mine tudi njun zaviralni učinek na trombocite. Takojšnja transfuzija trombocitov (znotraj 2 ur) zato ni učinkovita. Na morebiten operativen poseg je zato potrebno počakati nekaj ur da se koncentracija omenjenih inhibitorjev v plazmi zmanjša.

Sklep

Poleg nedvomnih koristi antitrombotičnega, antikoagulacijskega in trombolitičnega zdravljenja v sodobni kardiologiji, se moramo zavedati dejstva, da tako zdravljenje zaradi možnih pomembnih stranskih učinkov lahko pomeni tudi dvorezen meč. V primeru urgentnega operativnega posega (npr. ob zapletih akutnega koronarnega sindroma ali perkutane koronarne angioplastike) zato anesteziolog mora poznati vpliv posameznih zdravil na hemostazo in ukrepe, ki jo izboljšajo.

Sredstvo	Mehanizem delovanja	Test, ki potrdi delovanje sredstva	Možni "antidoti"	Glavni stranski učinki
Standardni heparin	Vezava z ATIII in inhibicija trombina	APTČ ACT	Protamin sulfat	Krvavitve Trombocitopenija HIT
Nizkomolekularni heparini	Inhibicija faktorja Xa	Ni potrebno določanje Xa	Protamin sulfat	Isti a manj pogosti kot pri standardnem heparinu
Direktni trombinski inhibitorji	Direktna inhibicija trombina	APTČ	??	Krvavitve
Kumadini	Antagonisti vitamina K-zaviranje sinteze II, VII, IX, X	PČ (INR)	Vitamin K Sveža zmrznjena plazma	Krvavitve
Trombolitiki	Aktivacija plazminogena v plazmin	Razgradnji produkti fibrinogena in fibrina	Aminokapronska kislina?	Krvavitve
Acetilsalicilna kislina-Aspirin	Inhibicija ciklooksigenaze in sinteze tromboksana v trombocitih	Čas krvavitve Agregacija trombocitov "in vitro"	Trombocitna plazma ob perioperativni težavi s hemostazo ?	Ulkusni sindrom Nagnjenost h krvavitvam
Tiklopidin in klopido­grel	Inhibicija trombocitnih receptorjev za ADP	Čas krvavitve Agregacija trombocitov "in vitro"	Trombocitna plazma ob perioperativni težavi s hemostazo ?	Nagnjenost h krvavitvam Nevtropenija TTP
Blokatorji GP IIb/IIIa trombocitnih receptorjev	Ireverzibilna ali reverzibilna blokada GP IIb/IIIa receptorjev	Čas krvavitve Agregacija trombocitov "in vitro"	Trombocitna plazma	Nagnjenost h krvavitvam Trombocitopenija

Tabela. Pregled delovanja, stranskih učinkov in morebitnih antidotov za posamezna zdravila z vplivom na hemostazo, ki jih danes uporabljamo v sodobni kardiologiji.

Priporočena literatura

- 1) Schaffer AI, Ali NM, Levine GN. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Libby P, eds. Cardiovascular disease and disorders of other organ systems. Pp 2099-2132.
- 2) Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin. J Am Coll Cardiol 2000;35:1699-712.
- 3) Lincoff AM, Callif RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000;35:1103-15.