

# Αντιθρομβωτική θεραπεία: γενικές αρχές

Andrew D Blann, Martin J Landray, Gregory Y H Lip

Πολλά από τα κοινά προβλήματα στην κλινική πράξη σήμερα σχετίζονται με τη θρόμβωση. Η υποκείμενη τελική παθοφυσιολογική διαδικασία στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στο εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η δημιουργία θρόμβου (θρομβογένεση). Κοινές καρδιαγγειακές διαταραχές όπως η κολλική μαρμαρυγή και η καρδιακή ανεπάρκεια επίσης σχετίζονται με τη θρομβογένεση. Η θρόμβωση αποτελεί ακόμα κλινικό πρόβλημα σε διάφορους τύπους καρκίνου, καθώς και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, ιδιαίτερα ορθοπαιδικές.

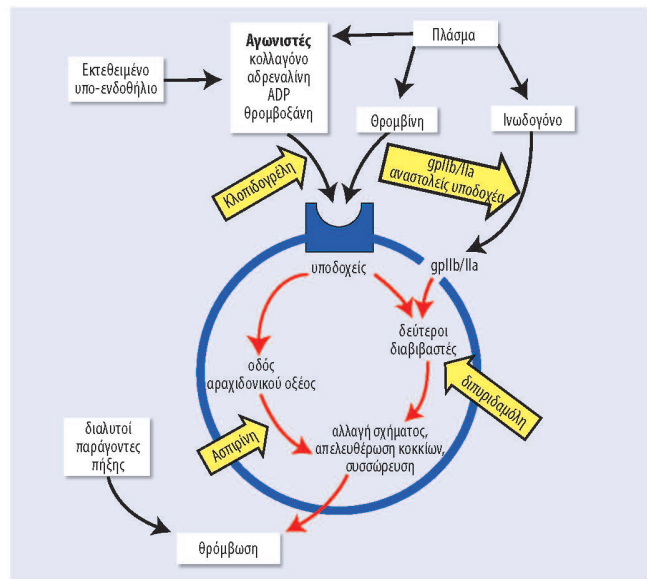
## Παθοφυσιολογία

Πριν από 150 έτη, ο Virchow αναγνώρισε τρεις αναγκαίες προϋποθέσεις για τη θρομβογένεση: τη μη φυσιολογική αιματική ροή, τη δυσλειτουργία του αγγειακού τοιχώματος και τις παθολογικές καταστάσεις των συστατικών του αίματος. Η θεώρηση αυτή έχει επεκταθεί με βάση τη σύγχρονη γνώση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, τα χαρακτηριστικά ροής και τα συστατικά του αίματος, συμπεριλαμβανομένων αιμορολογικών παραγόντων, παραγόντων πήξης και της φυσιολογίας των αιμοπεταλίων. Καθώς ο θρόμβος αποτελείται από αιμοπετάλια και ινώδες (και συχνά από παρενρυσκόμενα ερυθροκύτταρα και λευκά αιμοσφαίρια), η αντιθρομβωτική προφυλακτική θεραπεία μπορεί και πρέπει να κατευθύνεται και προς τους δύο αυτούς παράγοντες.

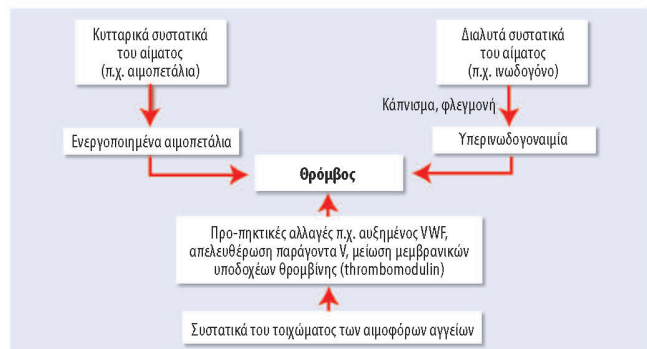
## Αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα

### Ασπιρίνη και παράγοντες που δρουν στον μηχανισμό κυκλοοξυγενάσης

Η ασπιρίνη αναστέλλει μη αναστρέψιμα την κυκλοοξυγενάση ακετυλιώνοντας αμινοξέα που βρίσκονται δίπλα στην ενεργό θέση. Στα αιμοπετάλια, αυτό είναι το καθοριστικό βήμα στο ρυθμό σύνθεσης της θρομβοξάνης  $A_2$ . Έτσι εμφανίζεται αναστολή στα μεγακαρυοκύτταρα ώστε όλα τα αναπτυσσόμενα αιμοπετάλια να είναι δυσλειτουργικά. Επειδή τα αιμοπετάλια είναι ανίκανα να ξαναπαραγάγουν νέα κυκλοοξυγενάση, η δράση της ασπιρίνης διαρκεί τόσο όσο ο κύκλος ζωής του αιμοπεταλίου (περίπου 10 ημέρες). Ένα σημαντικό μειονέκτημα της ασπιρίνης είναι η ειδικότητα του μηχανισμού δράσης προς την κυκλοοξυγενάση, κάτι που σημαίνει πως έχει ασθενή δράση σε άλλους μηχανισμούς ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Έτσι η ασπιρίνη αποτυγχάνει να αποτρέψει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων που επάγεται από τη θρομβίνη, ενώ αναστέλλει μόνο μερικώς αυτή που επάγεται από το ADP και το κολλαγόνο υψηλών δόσεων. Οι αντιθρομβωτικές δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες ποικίλλουν ευρέως από λιγότερο



Οδοί αναστολής λειτουργίας αιμοπεταλίων



Συστατικά-κλειδιά της τριάδας του Virchow (VWF= παράγοντας Von Willebrand)

από 50 mg μέχρι πάνω από 1200 mg/μέρα, χωρίς απόδειξη οποιασδήποτε διαφοράς στην κλινική αποτελεσματικότητα. Η απορρόφηση του σαλικυλικού οξέος είναι πάνω από 80% με εκτεταμένο μεταβολισμό προσυστηματικά. Μόνο αυτούσιο το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει κάποια σημαντική δράση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Οι *ανεπιθύμητες δράσεις* της ασπιρίνης περιλαμβάνουν αιμορραγία, υπερευαισθησία και δερματικά εξανθήματα, αλωπεκία και πορφύρα.

Η σουλφινυραζόνη επίσης αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση (και επομένως προκαλεί ένα όμοιο με την ασπιρίνη αποτέλεσμα), αλλά η αναστολή είναι αναστρέψιμη, ενώ επίσης αναστέλλει την πρόσληψη σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια. Η ιλοπροστόλη (iloprost) είναι ένα ανάλογο προστακυκλίνης που ασκεί τη δράση της προάγοντας την αγγειοδιαστολή και αναστέλλοντας την επαγόμενη από το ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αντιτασσόμενη με αυτόν τον τρόπο στα αποτελέσματα της θρομβοξάνης  $A_2$ .

### Διπυριδαμόλη

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση, αποτρέποντας έτσι την απενεργοποίηση του κυκλικού AMP, τα ενδοαιμοπεταλιακά επίπεδα του οποίου είναι αυξημένα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ενεργοποίηση δευτερογενών διαβιβαστών του κυτοπλάσματος. Παρ' όλα αυτά, μπορεί επίσης να ασκήσει δράση και με άλλους τρόπους, όπως η διέγερση απελευθέρωσης προστακυκλίνης και η αναστολή σχηματισμού θρομβοξάνης  $A_2$ . Η δράση του φαρμάκου σε αυτές τις παθοφυσιολογικές οδούς προκαλεί μειωμένη συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων *in vitro* και αυξημένη επιβίωση των αιμοπεταλίων *in vivo*. Τα αποτελέσματά της είναι σχετικά βραχείας δράσης και γι' αυτό χρειάζονται επανειλημμένες δόσεις ή παρασκευάσματα αργής αποδέσμευσης για την επίτευξη 24ωρης αναστολής της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.

### Κλοπιδογρέλη και τικλοπιδίνη

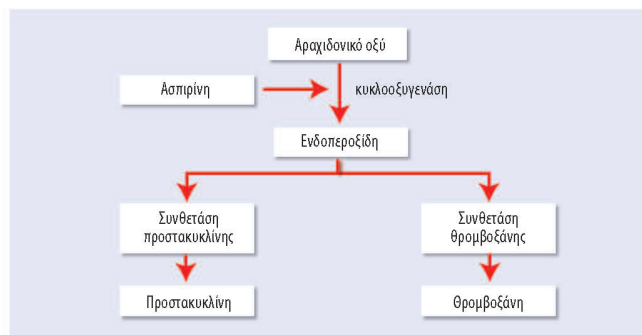
Τα παράγωγα αυτά της θειενοπυριδίνης αναστέλλουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων που προάγεται από αγωνιστές όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και το κολλαγόνο και επίσης μειώνουν δραματικά την πρόσδεση του ADP με επιφανειακό υποδοχέα πουρίνης του αιμοπεταλίου. Ο μηχανισμός δράσης αυτού του αποκλεισμού φαίνεται να είναι ανεξάρτητος της κυκλοοξυγενάσης. Υπάρχει επίσης εξασθένηση της αιμοπεταλιακής απάντησης στη θρομβίνη, στο κολλαγόνο, στο ινωδογόνο και στον παράγοντα Von Willebrand. Η αιχμή δράσης στη λειτουργία των αιμοπεταλίων εμφανίζεται αρκετές ημέρες μετά την από του στόματος αγωγή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ενδείξεις καταστολής του μυελού των οστών και συγκεκριμένα λευκοπενία, ιδιαίτερα με την τικλοπιδίνη, καθώς και αιμορραγία ή δερματικά εξανθήματα.

### Άλλοι αναστολείς υποδοχέων

Η μεταβίβαση του σήματος γενικά συμβαίνει όταν συγκεκριμένοι υποδοχείς της επιφάνειας καταλαμβάνονται από συνδεδεμένα μόρια όπως το ADP, που οδηγούν σε δομική αλλαγή του γλυκοπρωτεϊνικού P<sub>1b</sub>/P<sub>1a</sub> υποδοχέα στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου. Αυτός είναι ο πιο κοινός υποδοχέας στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου και αντιπροσωπεύει την τελική κοινή οδό συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, που οδηγεί στη διασύνδεσή τους.

### Αντενδείξεις χορήγησης ασπιρίνης

Απόλυτες	Σχετικές
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενεργό πεπτικό έλκος</li> <li>• Υπερευαισθησία</li> <li>• Θρομβοκυτοπενία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιστορικό έλκους ή δυσπεψίας</li> <li>• Παιδιά κάτω των 12 ετών</li> <li>• Διαταραχές αιμόστασης</li> <li>• Θεραπεία με βαρφαρίνη</li> </ul>



Μεταβολισμός αιμοπεταλίων επηρεασμένος από την ασπιρίνη



Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση αναστολέων γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα IIb/IIIa, (π.χ. abciximab), η συσσώρευση των αιμοπεταλίων αναστέλλεται κατά 90% μέσα σε δύο ώρες, αλλά η λειτουργικότητα επανέρχεται μετά από διάστημα δύο ημερών. Η βασική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αιμορραγία και η ταυτόχρονη χρήση από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων αντενδείκνυται. Η επιφιβατίδη (ertifibatide) είναι ένα κυκλικό επταπεπτιδίο που μιμείται το τμήμα της δομής του ινωδογόνου που αλληλεπιδρά με τη γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa. Είναι δηλαδή ένα κλάσμα του μεγέθους της abciximab και στοχεύει στην ίδια δομή στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου.

Κλινικές μελέτες με από του στόματος αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa υπήρξαν απογοητευτικές, χωρίς παρατηρούμενα οφέλη, ενώ υπήρξαν μέχρι και ενδείξεις πρόκλησης βλάβης.

## Αντιπηκτικά φάρμακα

### Βαρφαρίνη

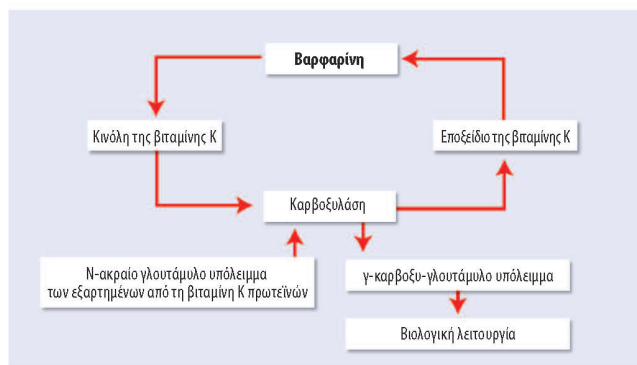
Αυτό το 4-υδροξυκουμαρινικό παρασκεύασμα, ο πιο ευρύτατα χρησιμοποιούμενος αντιπηκτικός παράγοντας στη Βρετανία και στον Δυτικό κόσμο, αναστέλλει τη σύνθεση παραγόντων που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (προθρομβίνη, παράγοντες VII, IX και X, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S). Τα επίπεδα του παράγοντα II έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και μειώνεται μόνο κατά 50% από το φυσιολογικό μετά από τρεις ημέρες. Η βαρφαρίνη είναι δεσμευμένη περίπου κατά 97% με αλβουμίνη και το ελεύθερο κλάσμα της εισχωρεί στα κύτταρα του ηπατικού παρεγχύματος όπου αποδομείται στα μικροσώματα σε έναν ανενεργό διαλυτό στο νερό μεταβολίτη, που συνδέεται και εκβάλλει στη χολή. Μερική επαναπορρόφηση ακολουθείται από τη νεφρική απέκκριση των συζευγμένων μεταβολιτών.

Υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα της δράσης της βαρφαρίνης στους ασθενείς, με την αποτελεσματικότητά της να επηρεάζεται από την ηλικία, το φυλετικό υπόστρωμα, τη διαίτα, καθώς και τη συγχορηγούμενη αγωγή όπως τα αντιβιοτικά. Επομένως απαιτεί συχνή εργαστηριακή παρακολούθηση, με τον χρόνο προθρομβίνης να συγκρίνεται με έναν σταθερό για να παραχθεί η διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR). Ο βαθμός αντιπηκτικότητας που απαιτείται ποικίλλει ανάλογα με την κλινική περίπτωση, αλλά ο στόχος για το INR διακυμαίνεται από 2 έως 4. Η φαινινδιόνη είναι ένας εναλλακτικός από του στόματος ανταγωνιστής της βιταμίνης K, αλλά επιφυλάξεις για την πιθανότητα ηπατοτοξικότητας, νεφροτοξικότητας και δυσκρασιών του αίματος έχουν μειώσει τον ρόλο της ευρέως μόνο σε ασθενείς με αποδεδειγμένη υπερευαισθησία στη βαρφαρίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της βαρφαρίνης περιλαμβάνουν αιμορραγία, υπερευαισθησία και δερματικά εξανθήματα, αλωπεκία και πορφύρα.

### Μελαγατράνη (melagatran)

Αυτός ο από του στόματος αναστολέας θρομβίνης βρίσκεται στη φάση III των ερευνών και δείχνει να είναι καλά ανεκτός, με λίγα κλινικά σημαντικά αιμορραγικά προβλήματα, σε ασθενείς με φλεβικό θρομβοεμβολισμό. Αν και υπάρχουν αρκετά φαρμακοκινητικά και πειραματικά δεδομένα, ακόμα αναμένονται ακλόνητες αποδείξεις της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου συγκρινόμενο με τη βαρφαρίνη και την ηπαρίνη σε ασθενείς υψηλού ή χαμηλού κινδύνου.



Ο μεταβολισμός της βιταμίνης K και η δράση της βαρφαρίνης

### Παράγοντες που επηρεάζουν τη δραστηριότητα της βαρφαρίνης\*

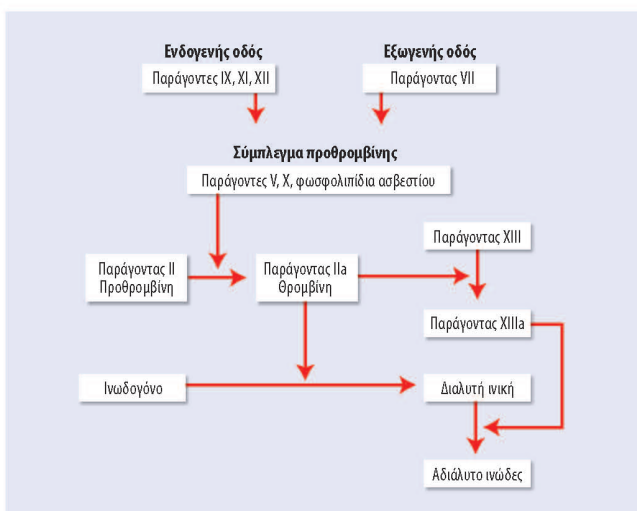
Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή

- **Αυξημένο αντιπηκτικό αποτέλεσμα** – απώλεια βάρους, αυξημένη ηλικία (> 80 έτη), οξεία ασθένεια, μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κατάχρηση αλκοόλη
- **Μειωμένο αντιπηκτικό αποτέλεσμα** – αύξηση βάρους, διάρροια ή έμετοι, σχετική νεότητα (<40 έτη), Ασιατική ή Αφρο-Καριβική καταγωγή

Παραδείγματα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη βαρφαρίνη

- **Μειωμένη πρόσδεση πρωτεΐνης** – ασπιρίνη, φαινυθουταζόνη, σουφινιπυραζόνη, χλωροπρομαζίνη
- **Αποκλεισμός του μεταβολισμού της βαρφαρίνης** – σιμετιδίνη, ερυθρομυκίνη, βαηπροϊκό νάτριο
- **Αυξημένος μεταβολισμός της βαρφαρίνης** – βαρβιτουρικά, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη
- **Μειωμένη σύνθεση παραγόντων II, VII, IX, X** – φαινυτοΐνη, σαλικυλικά
- **Μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης K** – ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, υπακτικά
- **Αυξημένος κίνδυνος πεπτικού έλκους** – ασπιρίνη, ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή
- **Θρομβολυτικά** – στρεπτοκινάση, ιστικός ενεργοποιητής πλάσμινογόνου (TPA)
- **Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα** – ασπιρίνη, ΜΣΑΦ

\*αυτή η λίστα είναι ενδεικτική και όχι πλήρης



Απλοποιημένος καταρράκτης πήκτικότητας



## Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη είναι μια γλυκοζαμινογλυκάνη της οποίας η μείζονα αντιθρομβωτική δράση εξηγείται από έναν πεντασακχαρίτη με μεγάλη συγγένεια με την αντιθρομβίνη III. Αυτή η πρόδωση έχει ως αποτέλεσμα μια πρωτεϊνική αναδιαμόρφωση της αντιθρομβίνης III που προάγει έκδηλα την απενεργοποίηση ενζύμων της πήξης, της θρομβίνης (IIa), του παράγοντα IXa και του παράγοντα Xa. Ο σύντομος χρόνος ημιζωής της σημαίνει ότι πρέπει να δίνεται συνεχόμενα και ο εκτεταμένος μεταβολισμός της σημαίνει ότι πρέπει να χορηγείται παρεντερικά, προτιμότερα με συνεχόμενη ενδοφλέβια έγχυση και γι' αυτό είναι ακατάλληλη για χρήση στο σπίτι. Η δράση στον ενδογενή μηχανισμό πήξης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά μετρώντας τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), στοχεύοντας γενικά σε μια τιμή 1,5 με 2,5 φορές μεγαλύτερη από τον χρόνο ελέγχου.

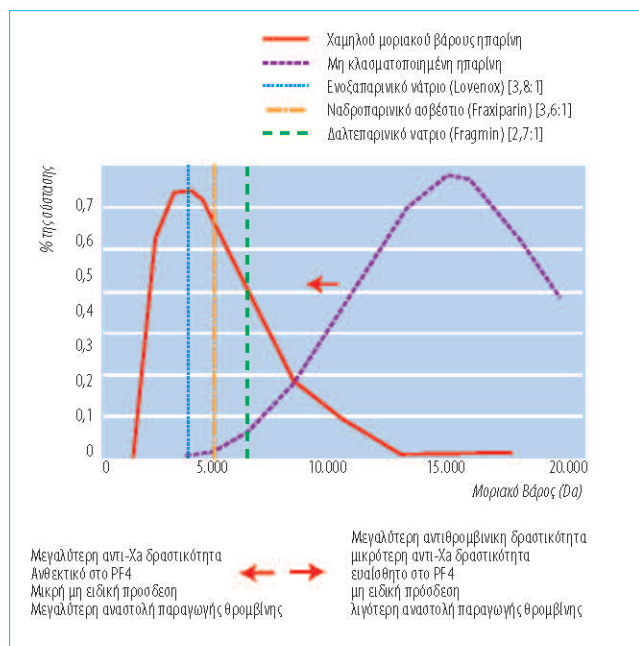
Η μη κλασματική ηπαρίνη αποτελείται από ένα ετερογενές μίγμα πολυσακχαριτών με μέσο μοριακό βάρος 1.5000 Da. Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (4000-6000 Da) είναι ασθενέστεροι αναστολείς θρομβίνης, αναστέλλοντας όμως τον παράγοντα Xa σε παρόμοια έκταση. Διαφορετικά εμπορικά σκευάσματα ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ποικίλλουν στην αναλογία αντι-Xa και αντιθρομβινικής δράσης, αν και η κλινική συνάφεια αυτής της δράσης είναι αβέβαιη. Η καλύτερη απορρόφηση με υποδόρια χορήγηση και η μειωμένη πρωτεϊνική δέσμευση έχουν ως αποτέλεσμα βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Ο δραστηκός χρόνος ημίσειας ζωής μετά από υποδόρια έγχυση είναι τέσσερις ώρες, επιτρέποντας τη χορήγηση μίας ένεσης ημερησίως στις περισσότερες περιπτώσεις. Η φαρμακοκινητική της ηπαρίνης είναι περισσότερο προβλέψιμη και επιτρέπει τον υπολογισμό της δοσολογίας με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς μειώνοντας την ανάγκη συχνού εργαστηριακού ελέγχου. Στις σπάνιες περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητος ο εργαστηριακός έλεγχος, χρειάζεται μέτρηση των επιπέδων στο πλάσμα της αντι-Xa δραστηκότητας. Η μέτρηση του APTT δεν βοηθά.

Μείζονα *ανεπιθύμητα αποτελέσματα* της ηπαρίνης περιλαμβάνουν αιμορραγία, οστεοπόρωση, αλωπεκία, θρομβοκυτοπενία και υπερευαισθησία. Ωστόσο, ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μικρότερος με τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Επιπλέον, ο κίνδυνος της επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοκυτοπενίας, είναι μικρότερος όταν χρησιμοποιούνται σχήματα χαμηλού μοριακού βάρους.

## Ιρουδίνη και άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης

Η ιρουδίνη, ένα υπόλειμμα αντιπηκτικού πεπτιδίου 65 αμινοξέων με σχετική μοριακή μάζα 7000 Da εξαγόμενο σε καθαρή μορφή από το είδος βδέλλας *Hirudo medicinalis*, δεσμεύει τη θρομβίνη με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Με μια αληθή ημίσεια ζωή περίπου μία ώρα και χρόνο ημίσειας ζωής της δράσης στον APTT δύο με τρεις ώρες, μπορεί να θεωρηθεί εναλλακτική της ηπαρίνης λύση σε ενδείξεις όπως η ασταθής στηθάγχη και στην αγγειοπλαστική των στεφανιαίων.

Πολλά παράγωγα είναι διαθέσιμα, με το hirulog και το argatroban ανάμεσα στα καλύτερα αναπτυγμένα. Παρ' όλα αυτά, μελέτες των προηγούμενων υπήρξαν αποθαρρυντικές: δεν εμφανίστηκε καθαρό όφελος σε σχέση με την ηπαρίνη. Αντιστρόφως, το παράγωγο argatroban μπορεί να έχει ρόλο στην αντιπηκτική αγωγή ασθενών που δεν ανέχονται την ηπαρίνη εξαιτίας της επαγόμενης από αυτή θρομβοκυτοπενίας. Επιπλέον, σε μια κλινική μελέτη ασθενών με θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη, η χρήση του argatroban συσχετίστηκε με μια μείωση στα επίπεδα δεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων του πλάσματος.



Οι τρεις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες που έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες οξέων στεφανιαίων συνδρόμων εμφανίζονται με την αντίστοιχη αντι-Xa και αντιθρομβινική τους δραστηκότητα (PF4=παράγοντας αιμοπεταλίων)

## Σύγκριση μη κλασματικής ηπαρίνης και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνών

	Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη	Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη
Δράση	Αντι-XIIa, XIa, IXa, VIIa αντιθρομβίνη	Κυρίως αντι-Xa
Οδός χορήγησης	Υποδόρια Ενδοφλέβια	Υποδόρια
Απορρόφηση από την υποδόρια οδό πρωτεϊνική πρόσδεση	Αργή	Βελτιωμένη
Βιοδιαθεσιμότητα	Πρωτεΐνες πλάσματος και στο ενδοθήλιο υποδορίως – 10-30% σε χαμηλές δόσεις, 90% σε υψηλότερες δόσεις Ενδοφλέβια – 100% εξ ορισμού	> 90%
Δραστηκός χρόνος ημίσειας ζωής	Υποδόρια – 1,5 ώρες Ενδοφλέβια – 30'	4 ώρες
Διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο	Εκτεταμένες	Ελάχιστες
Παρακολούθηση	APTT	Δεν απαιτείται (αντι-Xa δραστηκότητα)
Απέκκριση	Ήπαρ και νεφροί	Νεφροί

## Θρομβολυτικοί παράγοντες

Αυτοί οι παράγοντες λύουν προϋπάρχοντες θρόμβους, είτε κάνοντας πιο αποτελεσματικούς τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ινωδολύσης του ίδιου του οργανισμού (στρεπτοκινάση) ή μιμούμενοι φυσικά θρομβολυτικά μόρια (όπως ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου). Οι κοινοί στην κλινική πράξη παράγοντες προέρχονται από βακτηριακά προϊόντα



(στρεπτοκινάση) ή κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (ανασυνδυασμένος ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου). Νεότερα φάρμακα στοχεύουν να είναι λιγότερο αντιγονικά και περισσότερο θρομβο-ειδικά, σε μια προσπάθεια αύξησης της αποτελεσματικότητας και της ειδικότητας των διαφόρων παραγόντων. Με τις υπάρχουσες αποδείξεις, πάντως, οι διαφορές μεταξύ των θρομβολυτικών παραγόντων είναι μόνο οριακές. Εξαιτίας της έλλειψης ειδικότητας στόχου αυτών των φαρμάκων, η μεγαλύτερη παρενέργεια είναι η αιμορραγία (γαστρεντερικού, ενδοκράνια, κ.τλ.). Άλλη σημαντική παρενέργεια είναι η αντίδραση υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα με τη στρεπτοκινάση. Συνήθως εκδηλώνεται ως ερυθρότητα προσώπου (flushing), δύσπνοια, εξάνθημα, κνίδωση και υπόταση. Σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση είναι σπάνια. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας αποφεύγονται χρησιμοποιώντας ιστικό ενεργοποιητή πλασμινογόνου ή ανασυνδυασμένο ιστικό ενεργοποιητή πλασμινογόνου, που δεν παρουσιάζουν αντιγονικότητα.

### Στρεπτοκινάση

Προερχόμενο από τους στρεπτόκοκκους, αυτό το προϊόν είναι ένας δραστικός θρομβολυτικός παράγοντας για την αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και του πνευμονικού θρομβοεμβολισμού. Δρώντας μετατρέποντας το πλασμινογόνο σε πλασίνη, το κύριο ινωδολυτικό ένζυμο προάγει την ινωδόλυση. Παρ' όλα αυτά, δεν είναι θέσης ειδικό, προκαλώντας λύση θρόμβων οπουδήποτε στο σώμα. Καθώς προέρχεται από βακτηρίδια, εμφανίζει αντιγονικότητα και επανειλημμένη χορήγηση του οδηγεί σε παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων και σε αλλεργικές αντιδράσεις. Για παράδειγμα, μία και μόνο δόση 1,5 MU για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου οδηγεί σε εξουδετερωτικά αντισώματα που μπορεί να επιμένουν για πάνω από τέσσερα χρόνια και τα οποία είναι αρκετά για να εξουδετερώσουν μια επαναληπτική χορήγηση παρόμοιας δοσολογίας του παράγοντα στις μισές των περιπτώσεων.

### Ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου

Στην κλινική πράξη αυτός παράγεται με τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA και μμιείται ένα ενδογενές μόριο που ενεργοποιεί τον ινωδολυτικό μηχανισμό. Επομένως, ο ανασυνδυασμένος ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου δεν εκλύει αλλεργική αντίδραση και θεωρείται πιο ειδικός προς τον θρόμβο. Παρ' όλα αυτά, έχει μικρό χρόνο ημιζωής και χρειάζεται συνεχόμενη έγχυση για να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα. Επιταχυνόμενη χορήγηση ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου δίνει ένα μικρό προβάδισμα θνητότητας σε σχέση με τη στρεπτοκινάση με το κόστος μιας οριακής αύξησης στη συχνότητα εμφραγμάτων.

### Βιβλιογραφία

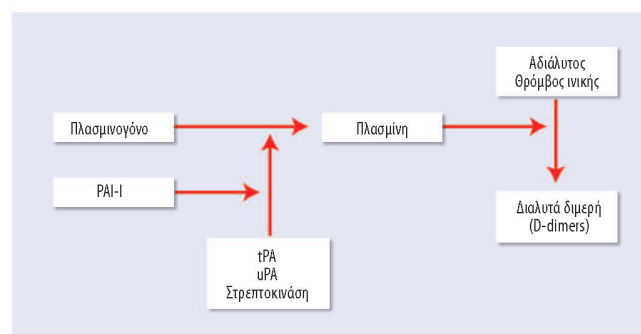
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106
- Blann AD, Lip GYH. Virchow's triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res* 2001;101:321-7
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39
- Catella-Lawson F. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular disease. *Coron Artery Dis* 1997;8:105-11
- Eriksson H, Eriksson UG, Frison L. Pharmacokinetic and

### Ινωδολυτικά φάρμακα

Παραδείγματα	Πηγή	Μηχανισμός δράσης
Στρεπτοκινάση	Group C β αιμολυτικών στρεπτόκοκκων	Συμπλέκεται με και ενεργοποιεί το πλάσμινογόνο Άμεσος ενεργοποιητής πλάσμινογόνου
Ουροκινάση	Χημική ένωση ομοιάζουσα με θρυψίνη	Ενεργοποιεί το πλάσμινογόνο, μη ανοσογενετική
Ρεταπάση (ανα-συνδυασμένος ιστικός ενεργοποιητής του πλάσμινογόνου)	Τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA	Ενεργοποιεί το πλάσμινογόνο, μη ανοσογενετική

### Αντενδείξεις θρομβόλυσης

Απόλυτες	Σχετικές
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρόσφατη ή ενεργός αιμορραγία, τραύμα ή χειρουργείο</li> <li>• Ενεργό πεπτικό έλκος</li> <li>• Κίρσοι οισοφάνου</li> <li>• Κώμα</li> <li>• Πρόσφατο ή με αναπηρία αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παλαιότερο πεπτικό έλκος</li> <li>• Βαρφαρίνη</li> <li>• Ηπατική νόσος</li> <li>• Προηγούμενη χρήση αντιστρεπτάσης ή στρεπτοκινάσης τα τελευταία τέσσερα χρόνια (χρήση εναλλακτικού παράγοντα)</li> <li>• Υπερευαισθησία (αντιστρεπτάση, στρεπτοκινάση)</li> <li>• Βαριά κοιλιακή αιμορραγία</li> </ul>



Απλοποιημένη ινωδόλυση (PAI-1=αναστολέας ενεργοποιητή πλάσμινογόνου, tPA=ιστικός ενεργοποιητής πλάσμινογόνου, uPA=ενεργοποιητής πλάσμινογόνου της ουροκινάσης)

Το διάγραμμα που δείχνει το ποσοστό της σύστασης της μη κλασματικής ηπαρίνης και του χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνων με βάση το μοριακό βάρος παραχωρήθηκε από Levine GN, Ali MN, Schafer AI. *Arch Intern Med* 2001;161:937-48.

- pharmacodynamics of melagatran, a novel synthetic LMW thrombin inhibitor, in patients with a DVT. *Thromb Haemost* 1999;81:358-63
- International Stroke Trial Collaborative Group. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, or both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81
- Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43
- Nurden AT. New thoughts on strategies for modulating platelet function through the inhibition of surface receptors. *Haemostasis* 1996;20:78-88
- Stirling Y. Warfarin-induced changes in procoagulant and anticoagulant proteins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:361-73