

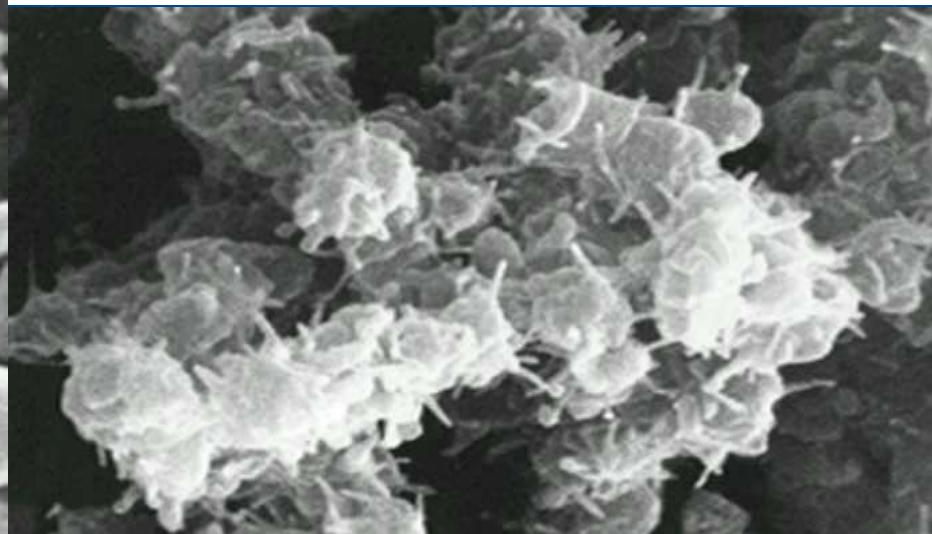
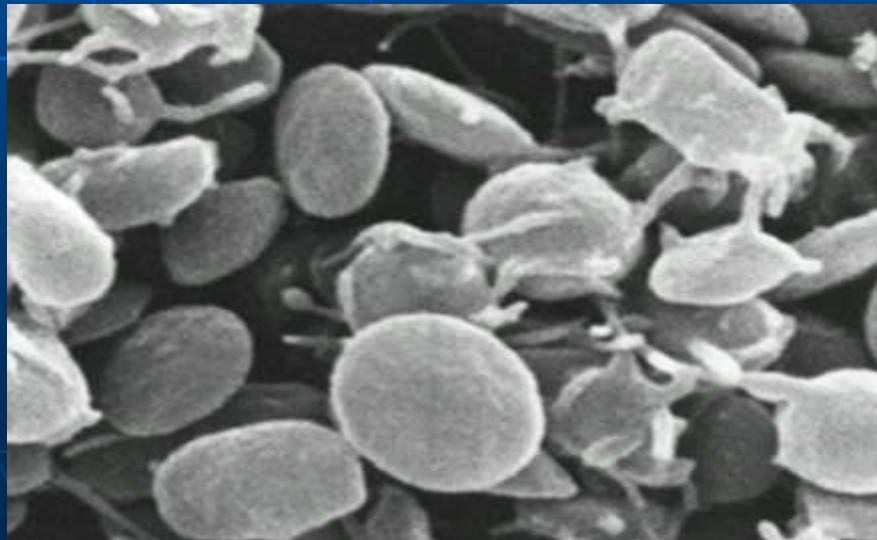
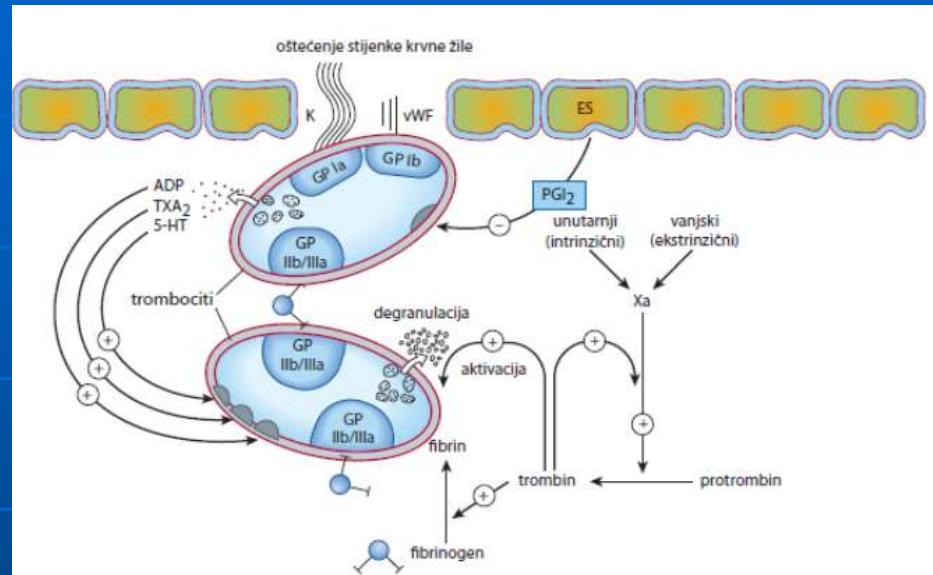
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE POREMEĆAJA KOAGULACIJE

HEMOSTAZA

- Precizno reguliran proces
- Krvarenja
- Tromboza
- Nasljedni čimbenici rizika
- Stečeni rizični čimbenici
- Virchowljevi faktori
- Arterijski tromb – bijeli
- Venski tromb – crveni

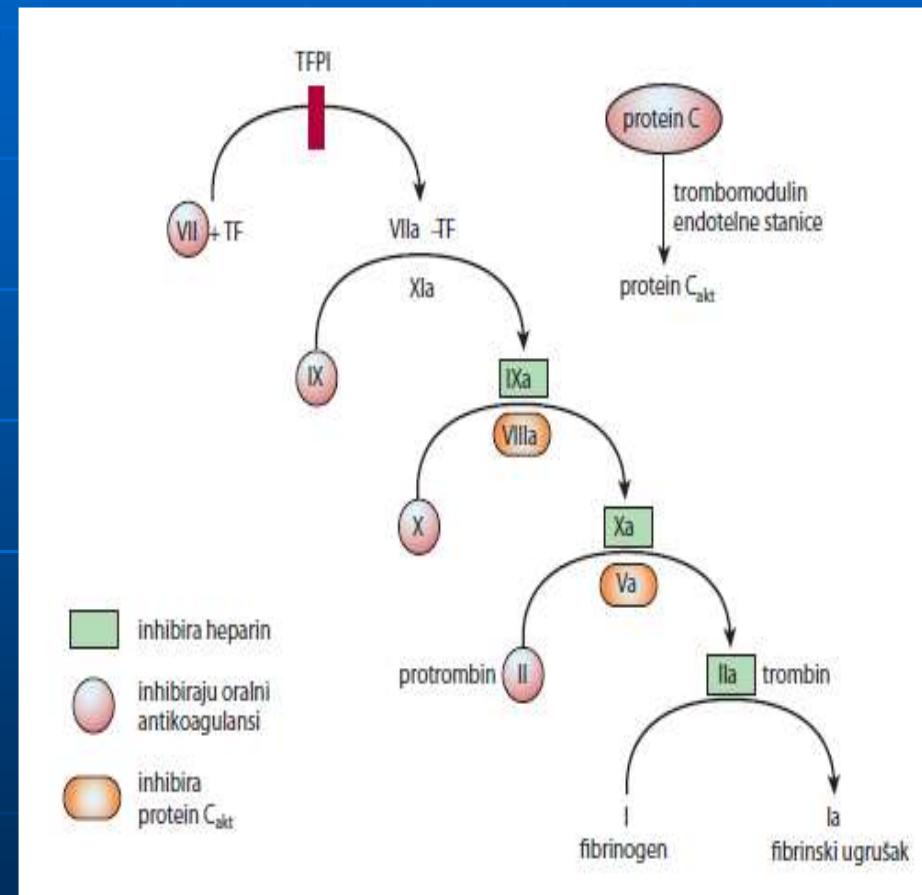
MEHANIZAM ZGRUŠAVANJA KRVI

- AGREGACIJA TROMBOCITA
- Tromboksan A2
- ADP
- Serotonin



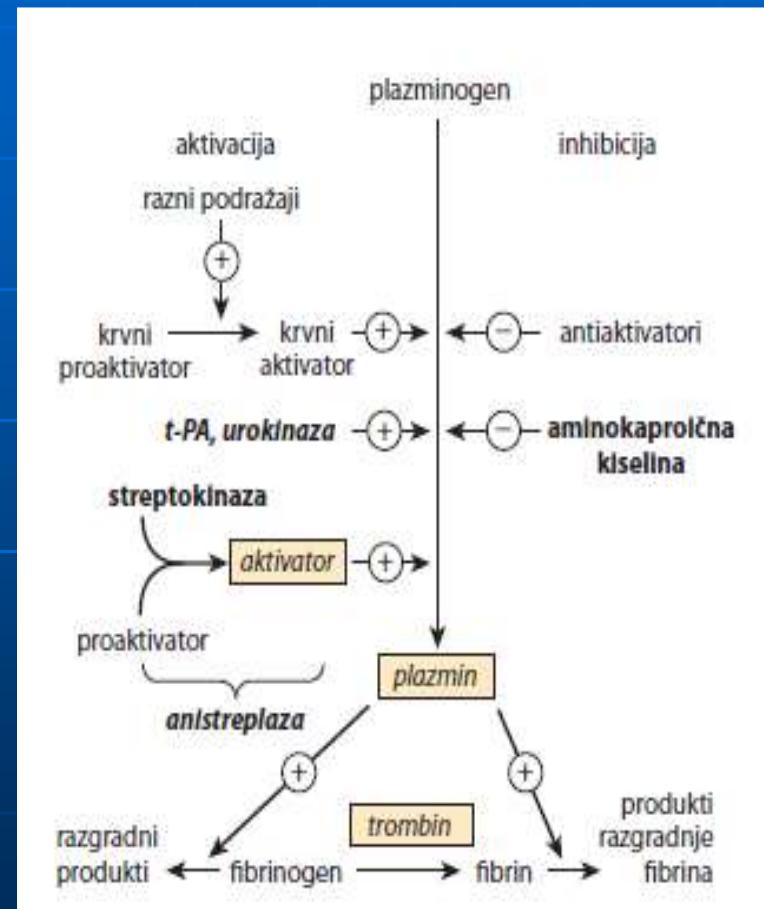
KOAGULACIJSKA KASKADA

- Faktori koagulacije
- Ca
- Antitrombin – inhibira serinske proteaze
- Protein C, S – inhibiraju Va i VIIa
- Mutacije faktora V



FIBRINOLIZA

- Tkivni aktivator plazminogena
- Urokinaza
- Streptokinaza
- Aminokaproična kiselina (traneksamska kiselina)
- DIK



ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI

NEIZRAVNI INHIBITORI TROMBINA

■ PARENTERALNI

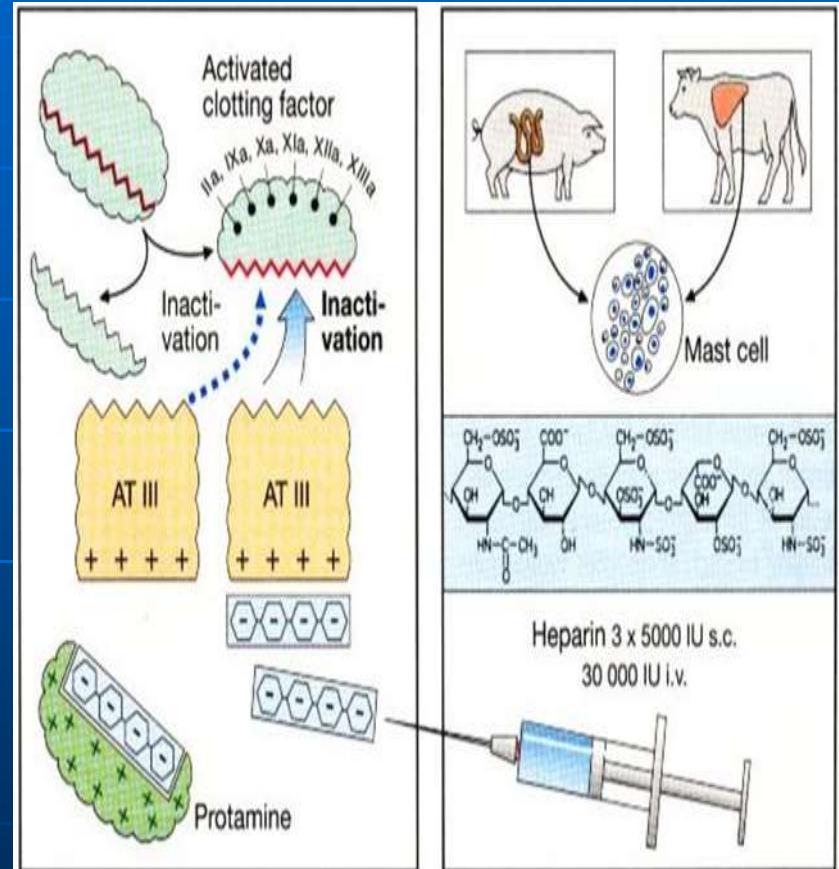
- Nefrakcionirani heparini
- Heparini male molekularne mase
- Pentasaharid – fondaprinuks

■ PERORALNI

- Rivaroksaban – peroralni inhibitor Xa

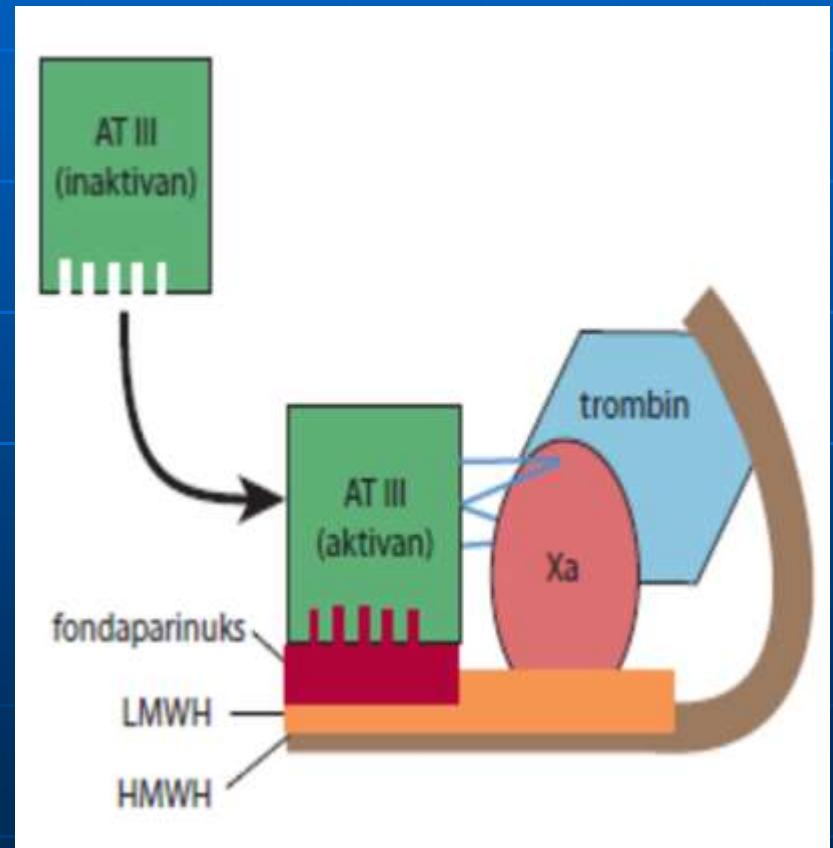
HEPARINI

- **Heparin (UHC)** – otkriven 1916.
- Mukopolisaharid - iz mastocita
- Komercijalni preparati iz gov. pluća i ov. crijeva
- **Enoksaparin** (mg), dalteparin (ij)
- **Protamin sulfat** – 100/ij – 1 mg



HEPARINI

- MEHANIZAM DJELOVANJA
- Učinak vezan za antitrombin – kofaktor
- Nefrakcionirani heparini (ij)-5.000-30.000 (IIa, IX, X)
- Heparini male molekularne mase (Xa)
- Razlike između LMWF i UHF
- aPTV – 2-3



HEPARINI

- INDIKACIJE
- Prevencija i liječenje tromboza

HEPARIN

- **Nuspojave:** krvarenje (bubrežna funkcija, stariji), alergije, alopecija, osteoporozu, manjak mineralokortikoida, nekroza kože
- HIT – 1-4% (UFH), tromboze
- **Kontraindikacije** – HIT, hemofilija, preosjetljivost na heparin, krvarenje, hipertenzija, endokarditis, tumori, TBC, jetrena bolest

HEPARINI – PRIMJENA I DOZIRANJE

- Infuzija, iv, sc, ic
- UFH – 80-100 ij/kg bolus doza – 15-22 ij/kg/sat
- 0,2-0,7 jedinica/ml
- Enoksaparin – 40 mg –prevencija, liječenje 1 mg/kg 2x dnevno
- Dalteparin - 5000 ij – prevencija, 120-200/ij/kg 1-2x dnevno
- Fondaparinux – 1x dnevno 5-15 mg

NEIZRAVNI INHIBITORI TROMBINA

- RIVAROKSABAN
- Peroralni inhibitor Xa
- Prevencija DVT, liječenje DVT, FA, CVI
- Ne zahtjeva nadzor koagulacije
- Nuspojave – krvarenje.....?

IZRAVNI INIBITORI TROMBINA

■ PARENTERALNI DTI

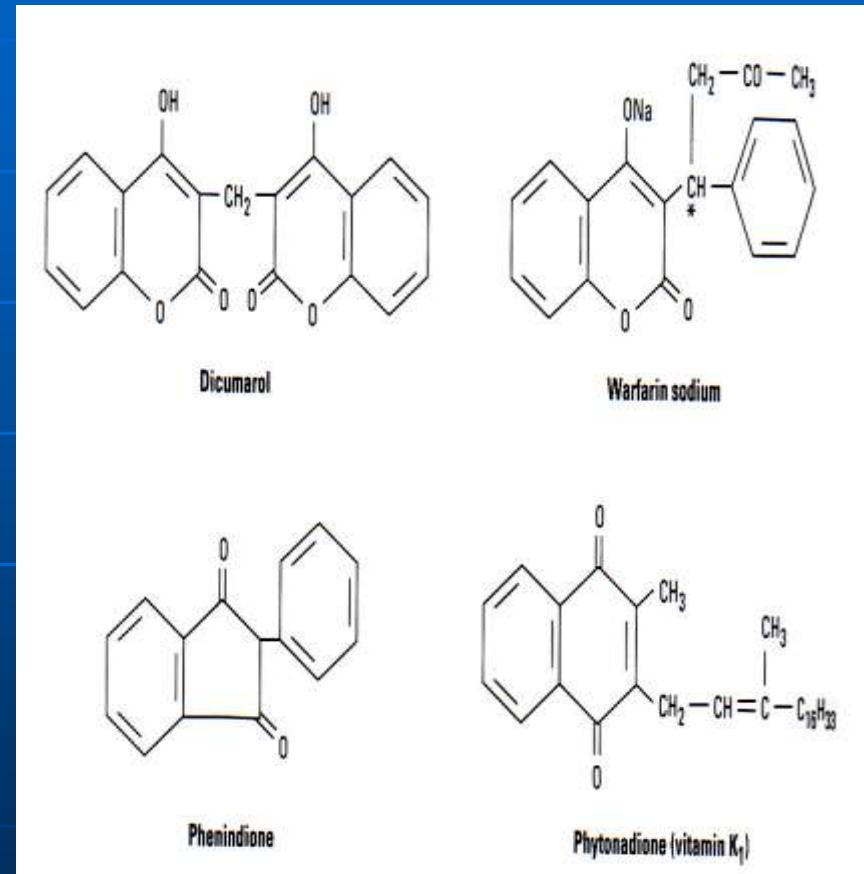
- Hirudin, lepirudin – pijavice – aPTT – HIT – iv infuzija
- Bivalirudin – PCI
- Argatroban - mala molekula - HIT - eliminacija jetrom – INR povišen

■ PERORALNI DTI

- Dabigatran – endoproteza kuka i koljena
- Lakši nadzor učinka, jednostavnija primjena, dobar učinak

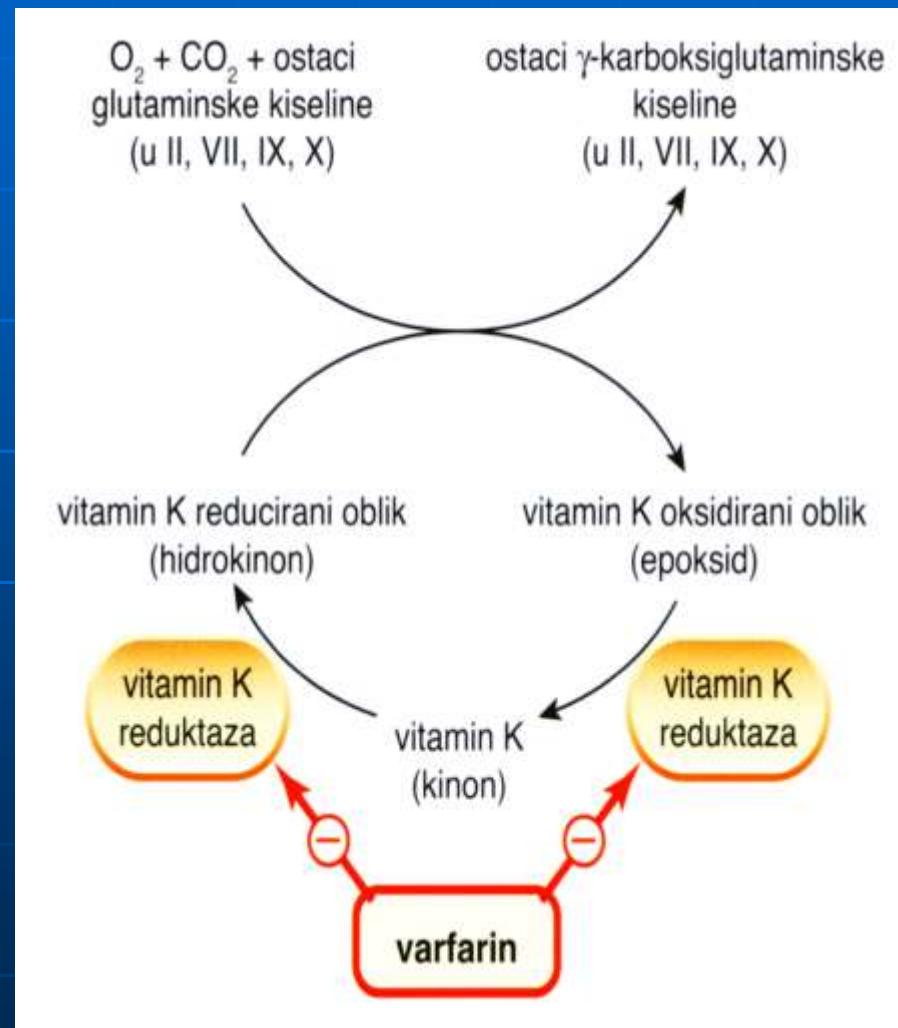
VARFARIN I KUMARINSKI ANTIKOAGULANSI

- Rodenticid
- Brza i dobra apsorpcija iz crijeva
- Mali volumen raspodjele
- Veže se za albumine
- Metabolizam putem P450
- Poluvijek 36 sati



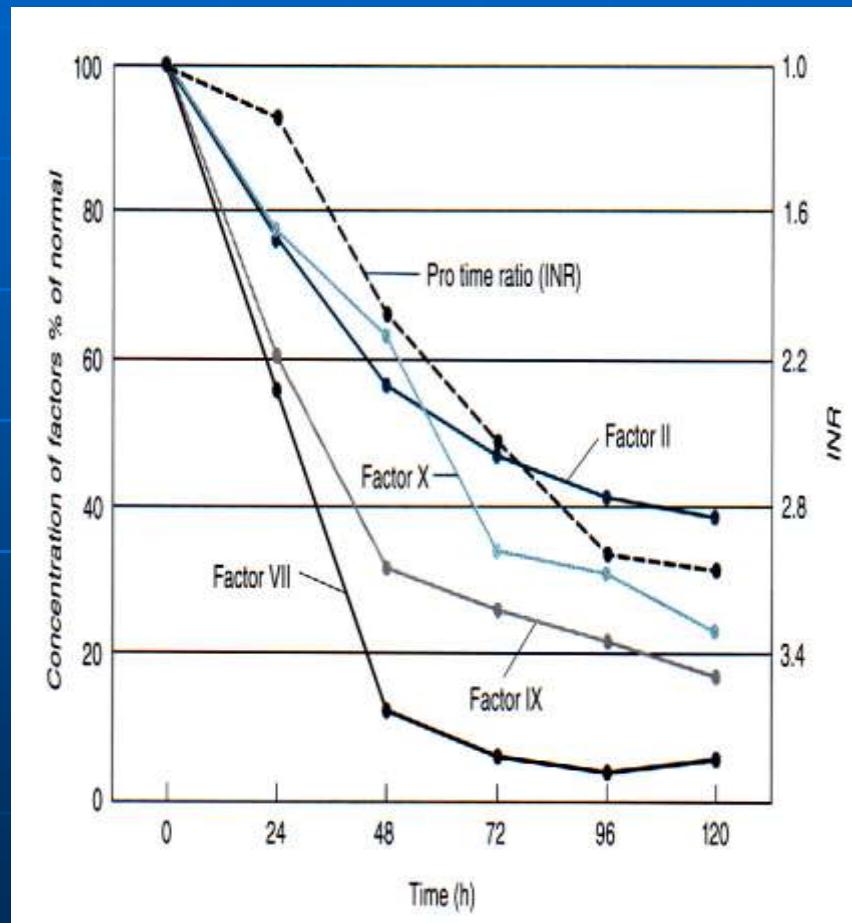
VARFARIN

- Interferira s posttranslacijskom gama karboksilacijom faktora koagulacije II, VII, IX, X, proteinu C, S
- Inhibicija redukcije vitamina K u aktivni oblik
- Učinak nastupa nakon nekoliko dana



VARFARIN

- Poluvijek faktora VII -6 sati, IX, X i II je 24, 40 odnosno 60 sati
- Indikacije: liječenje i prevencija venskih tromboza, umjetne valvule, FA



VARFARIN

- **NUSPOJAVE**
- Krvarenje (SSS,vitamin K, faktori koagulacije)
- Teratogenost
- Nekroza mekih tkiva
- Hepatotoksičnost

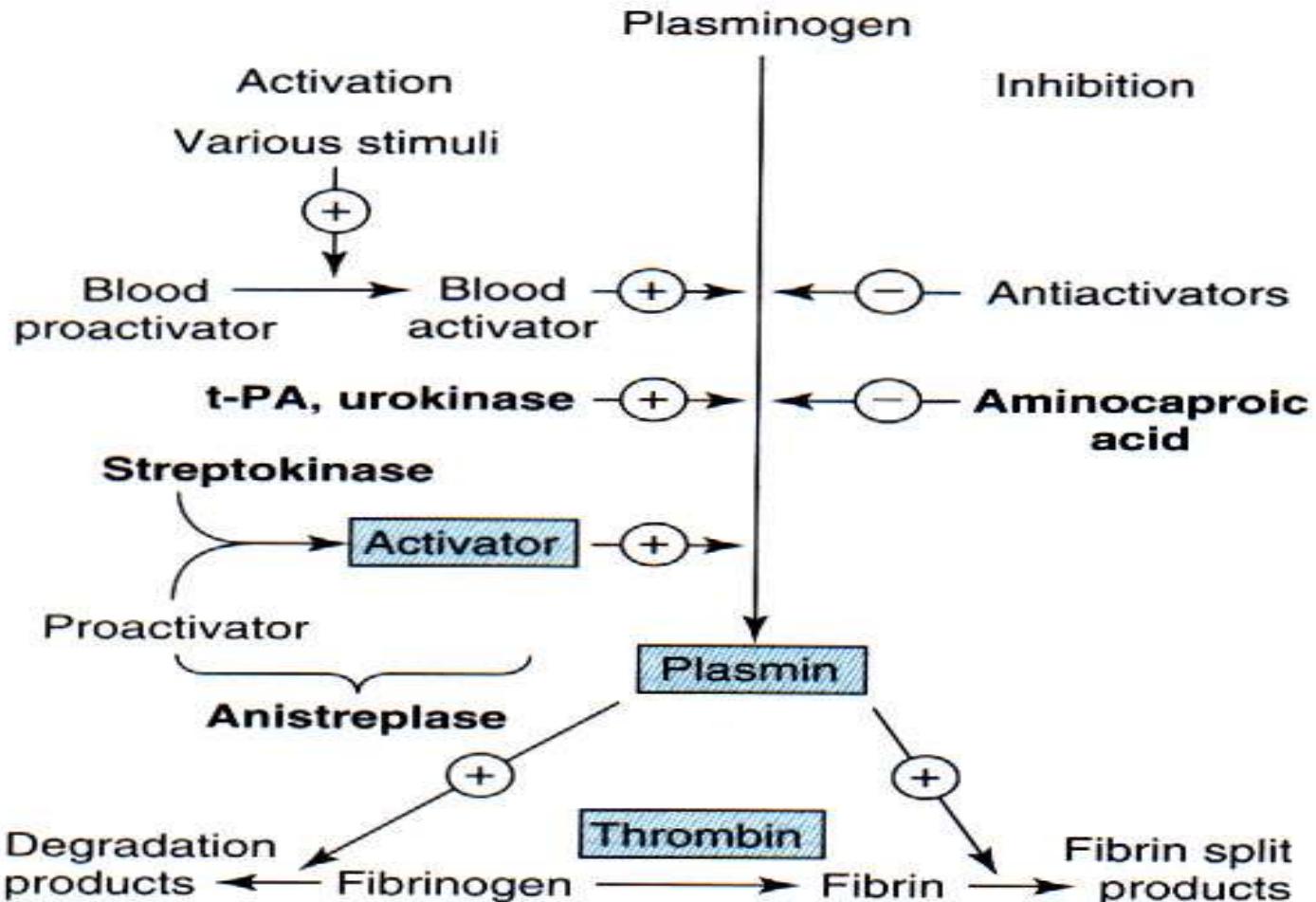
VARFARIN – PRIMJENA I DOZIRANJE

- Početna doza 5-10 mg
- Doza održavanja – 5-7 mg
- Stabilizacija traje oko 7 dana
- PV (25%) – INR 2-3,5
- Rezistencija na varfarin

INTERAKCIJE VARFARINA

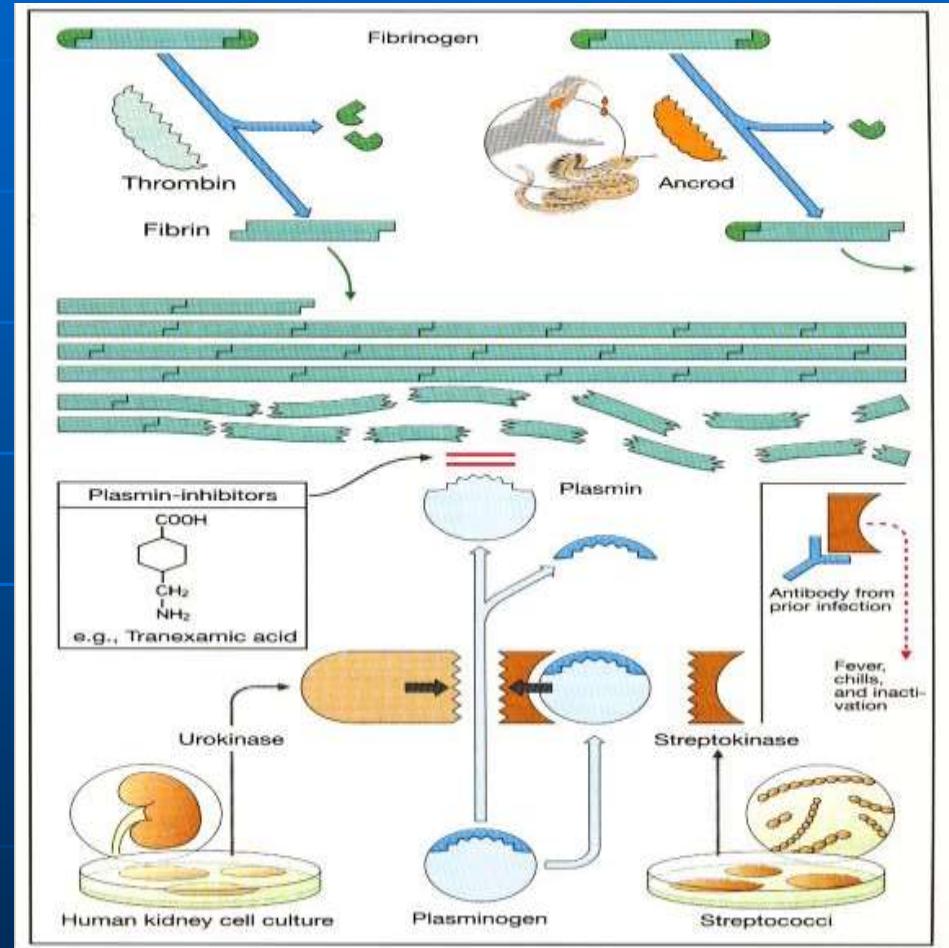
Protrombinsko vrijeme produljeno		Protrombinsko vrijeme skraćeno	
Farmakokinetske	Farmakodinamske	Farmakokinetske	Farmakodinamske
amiodaron	Lijekovi	barbiturati	Lijekovi
cimetidin	aspirin (visoka doza)	kolestiramin	diuretici
disulfiram	cefalosporini 3. generacije	rifampin	vitamin K
metronidazol ¹	heparin		Tjelesni čimbenici
flukonazol ¹	Tjelesni čimbenici		nasljedna rezistencija
fenilbutazon ¹	jetrena bolest		hipotireoza
sulfinpirazon ¹	hipertireoza		
sulfametoksazol-trimetoprim			

FIBRINOLITIČKI LIJEKOVI



FIBRINOLITIČKI LIJEKOVI

- Streptokinaza
- Aktivira plazminogen (proaktivator)
- Antistreptokona protutijela
- Ne ponavljati u istoj godini
- Urokinaza – humani enzim



FIBRINOLITIČKI LIJEKOVI

- Anistreplasa – kompleks streptokinaze i plazminogena
- Tkivni aktivatori plazminogena - alteplaza, reteplaza, tenekteplaza
- Selektivni za tromb
- Iv infuzija

FIBRINOLITIČKI LIJEKOVI

- INDIKACIJE
- Akutni infarkt miokarda
- Plućna embolija s hemodinamskom nestabilnošću
- Teška venska tromboza(v.cava)
- Ishemijski moždani udar (alteplaza)
– 3 sata

FIBRINOLITIČKI LIJEKOVI- KONTRAINDIKACIJE

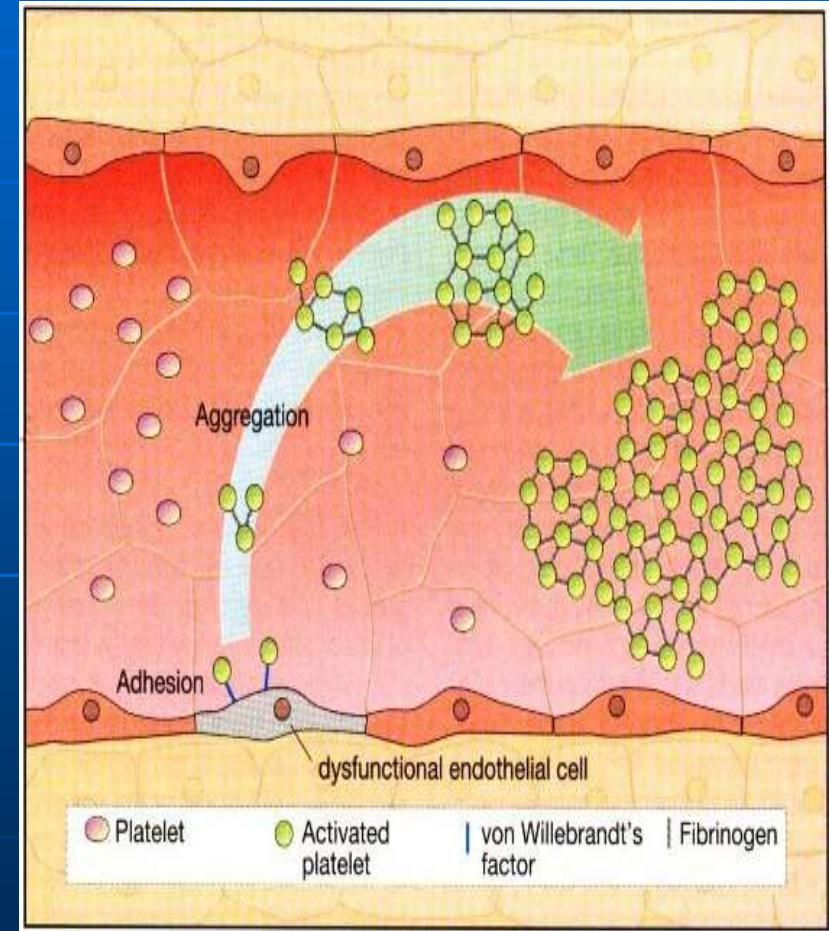
Contraindications to Thrombolytic Therapy

1. Surgery within 10 days, including organ biopsy, puncture of noncompressible vessels, serious trauma, cardiopulmonary resuscitation
2. Serious gastrointestinal bleeding within 3 months
3. History of hypertension (diastolic pressure > 110 mm Hg)
4. Active bleeding or hemorrhagic disorder
5. Previous cerebrovascular accident or active intracranial process
6. Aortic dissection
7. Acute pericarditis

ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI

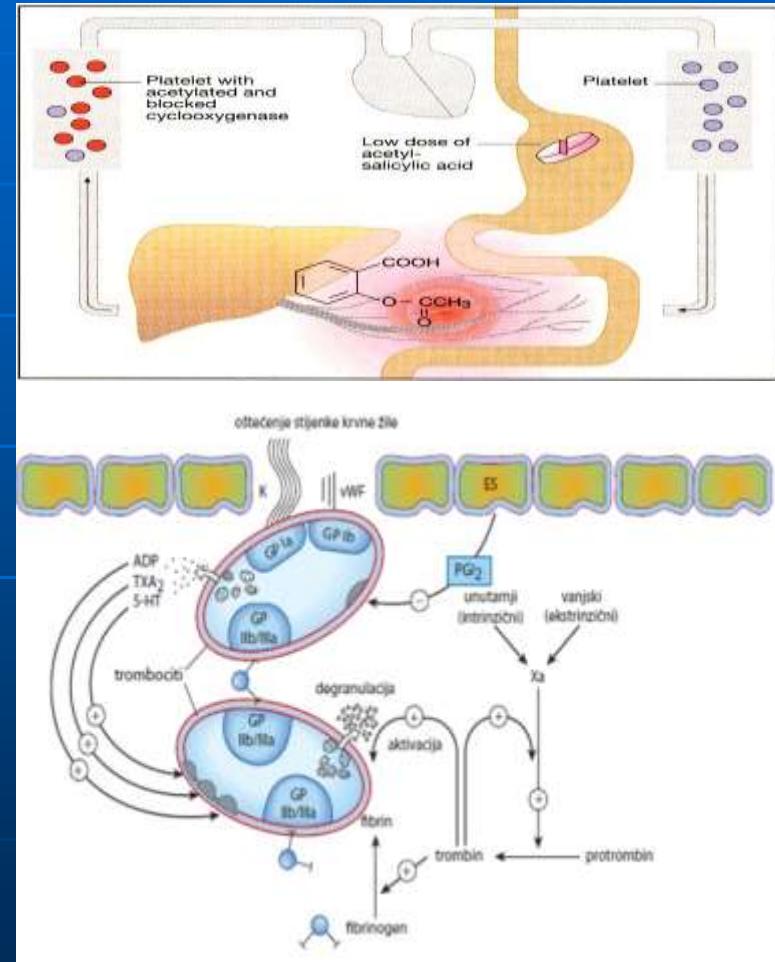
INHIBITORI AGREGACIJE TROMBOCITA

- **FUNKCIJA TROMBOCITA**
- Katekolamini, kolagen, trombin, prostaciklin
- ADP, prostaglandini, serotonin
- Tromboksan A₂, Ca, cGMP, cAMP



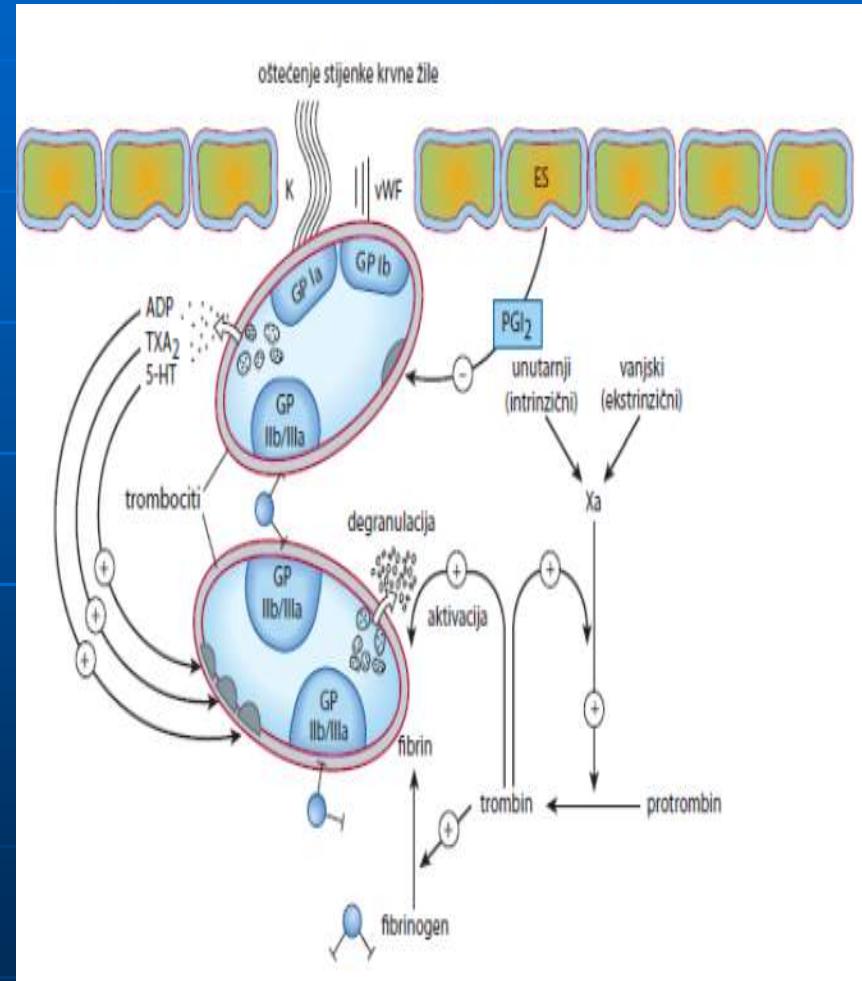
ACETILSALICILNA KISELINA

- Irreverzibilna inhibicija COX
- Inhibicija nastanka tromboksana A₂ i prostaciklina
- Irreverzibilni učinak na tromboksane, reverzibilni učinak na PGI₂
- Potrebne veće doze za učinke na krvnim žilama
- 100 -325 mg
- Primarna i sekundarna prevencija IM, CVI



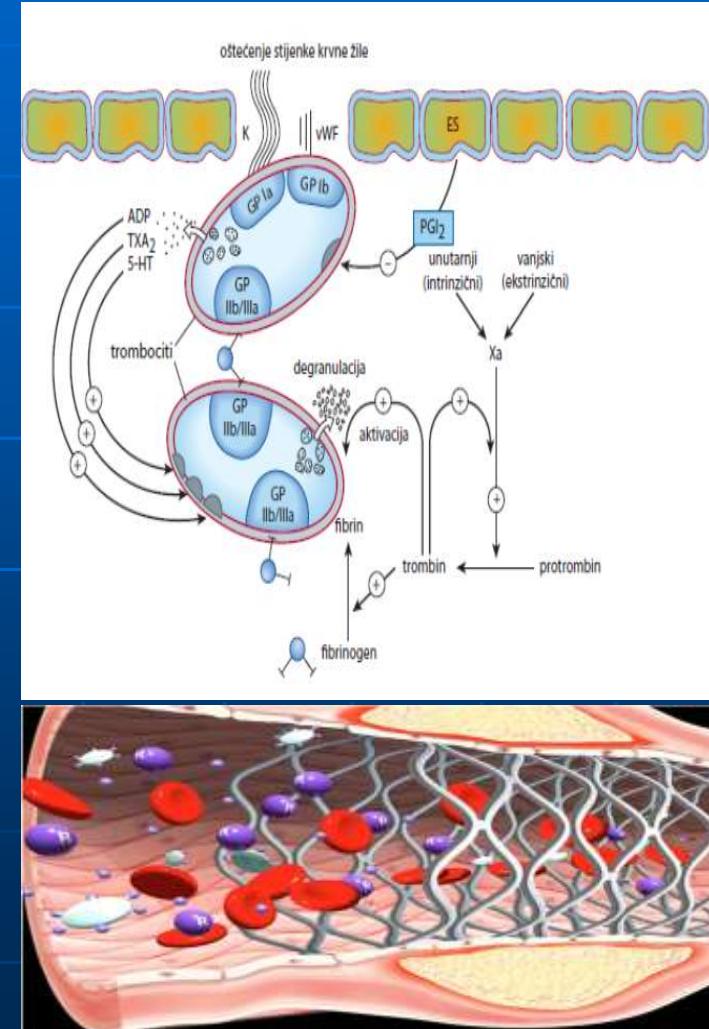
KLOPIDOGREL I TIKLOPIDIN

- Inhibiraju agregaciju trombocita ovisnu o ADP – irreverzibilni inhibitori
- Spori nastup djelovanja
- **Indikacije:** nestabilna AP, invazivna kardiologija, CVI, TIA
- Kombinacija sa aspirinom
- **Nuspojave:** dispepsija, krvarenje, TTP, leukopenije (rjeđe kod klopidogrela)
- Rezistencija na klopidogrel i ASK
- **PRASUGREL, TICAGRELOR**



BLOKATORI GP IIIB/III A RECEPTORA

- **GP IIIB/III A receptor za vitronektin i fibrinogen**
- **ABCIXIMAB – monoklonalno protutjelo – PCI**
- **EPTIFIBATID**
- **TIROFIBAN**
- Visokorizični bolesnici
- Smanjuju rizik akutne tromboze stenta

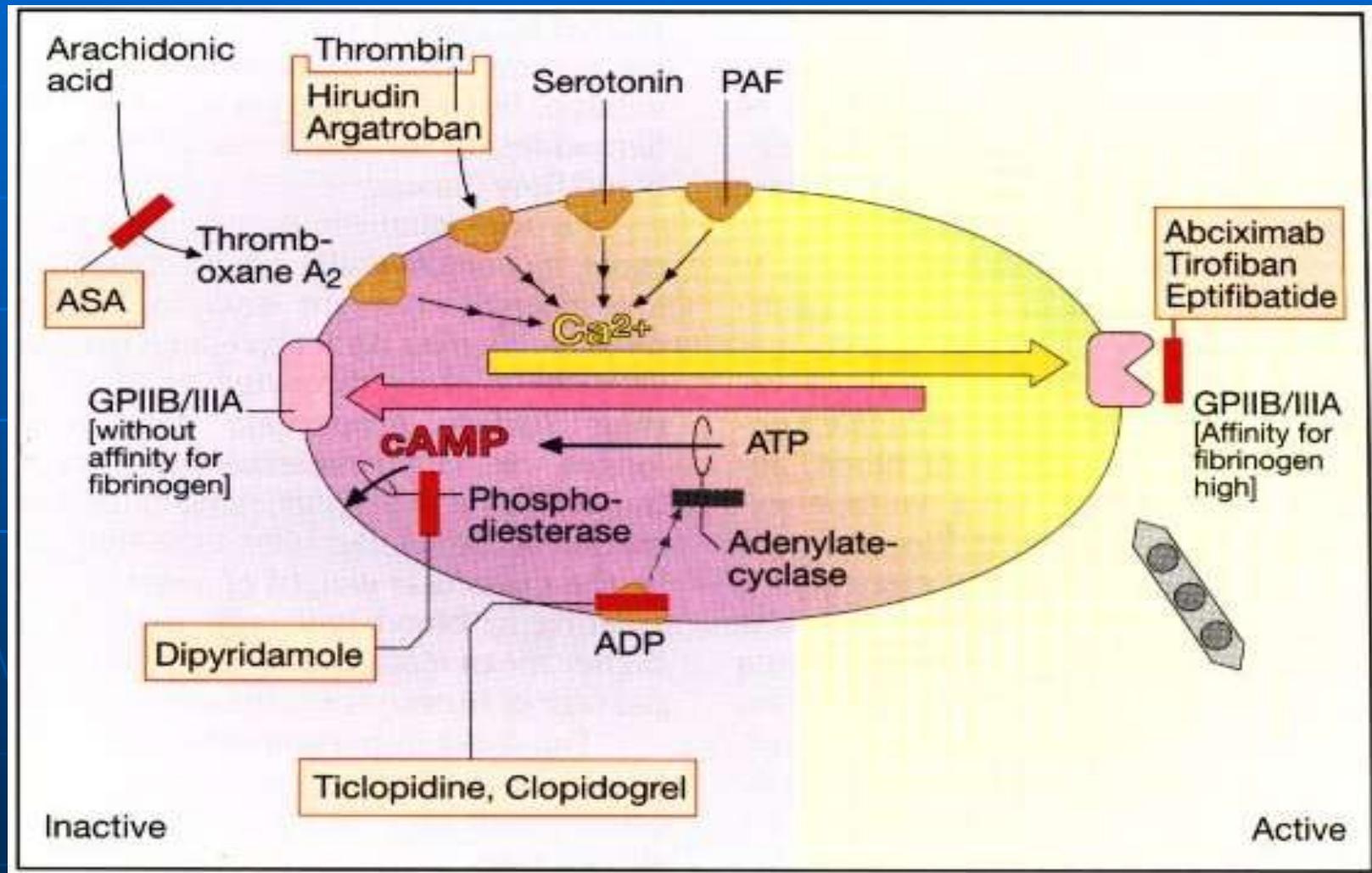


DRUGI INHIBITORI AT

- DIPIRIDAMOL
- INHIBITOR FOSFODIESTERAZE – inhibira ulazak adenozina u trombocite
- Vazodilatator
- Aditivni učinak sa ASK – fiksna kombinacija u prevenciji CVI

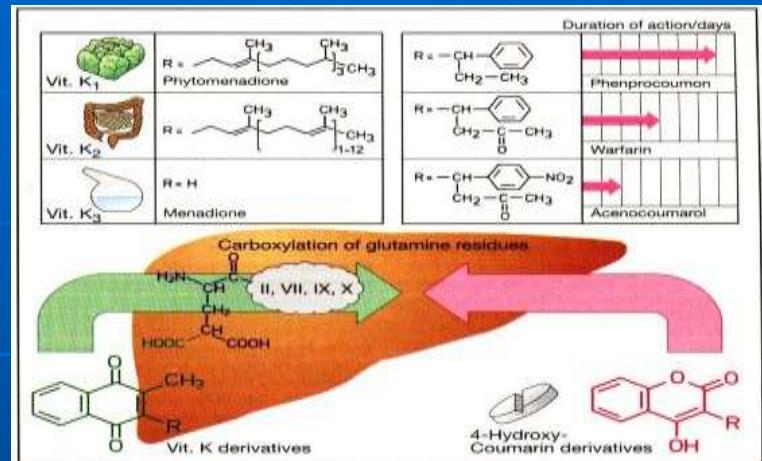
- CILOSTAZOL – isti mehanizam djelovanja
- Intermittentne klaudikacije

SAŽETAK



VITAMIN K

- Fitonadijonski K1 - biljke, menakinon - gram pozitivne bakterije, menadijonski - sintetski spoj
- Kofaktor gama karboksilaze - sinteze GLA proteina (protrombin, prokonvertin, tromboplastinski komplement, faktor X, protein c, protein s, neki koštani proteini)
- Nuspojave: dispneja, bolovi u prsim, smrt



- Hipovitaminoza - sklonost krvarenju.
- Per os i iv
- Indikacije - profilaktičke (novorođenče) i kurativne (jetrene bolesti)

OSTALO

- Faktori koagulacije
- Desmopresin acetat – pov. aktivnost F VIII
- Krioprecipitat - fibrinogen
- Aminokaproična kiselina, traneksamska kiselina – inhibiraju aktivaciju plazminogena
- Indikacije - hemofilija, primjena fibrinolitika, aneurizme, GI krvarenja
- Nuspojave: tromboza, hipotenzija, miopatija
- Aprotitin - inhibitor serinskih proteza
- Nuspojave – zatajenje bubrega, Im, CVI, smrt