

PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARI VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

ANTİKOAGÜLAN, ANTİTROMBOSİTİK , FİBRİNOLİTİK VE HEMOSTATİK İLAÇLAR

İŞİL ÖZAKCA GÜNDÜZ, 2019-2020, FARMAKOTERAPİ

Şekil ve tablolar Lippincott's Pharmacology (6. Baskı) ve Katzung&Trevor Basic and Clinical Pharmacology (13. Baskı)'den alınmıştır.



TROMBUS: Damar duvarına yapışan pıhtı

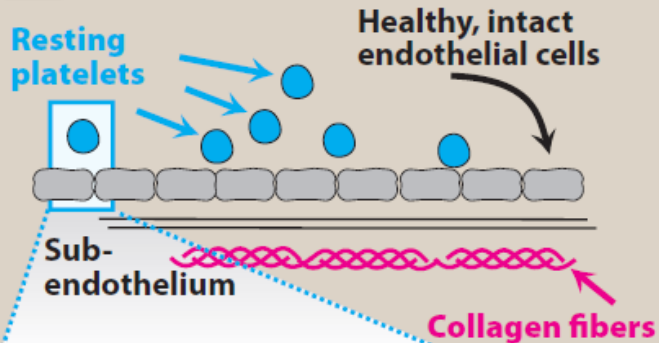
EMBOLİ: Kan akımı içinde serbest olarak dolaşan pıhtı

Arteriyel tromboz, aterosklerozun endotelial hücre yüzeyinde yaptığı lezyon nedeniyle trombojenik hale gelen orta büyüklükte damarlarda ortaya çıkar.

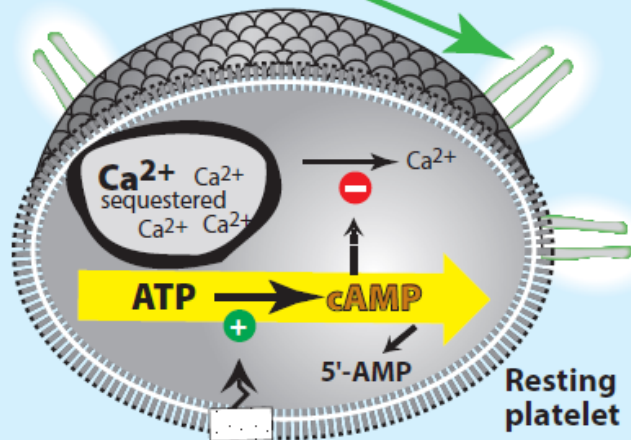
Venöz tromboz, hemostatik mekanizmaların anormal olarak pıhtılaşma faktörlerini aktive etmelerinden kaynaklanır.

1

Resting platelets



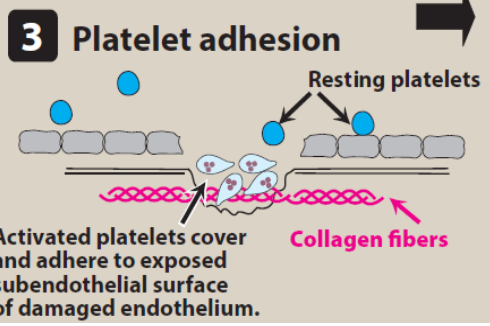
Inactive GP IIb/IIIa receptors



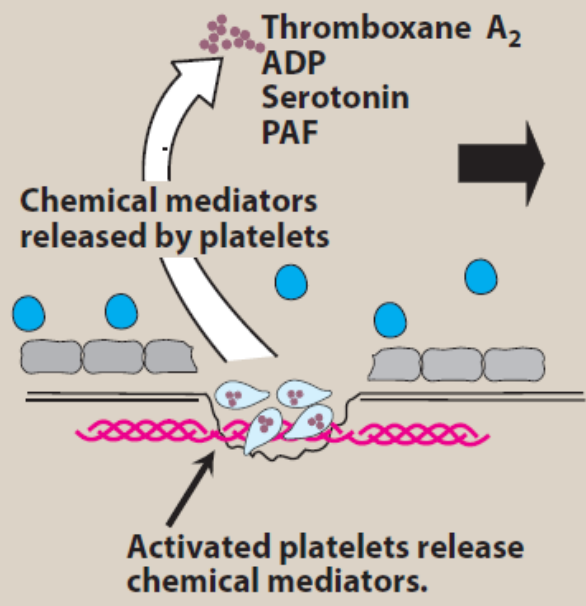
Prostacyclin
Nitric oxide

Endothelial cells

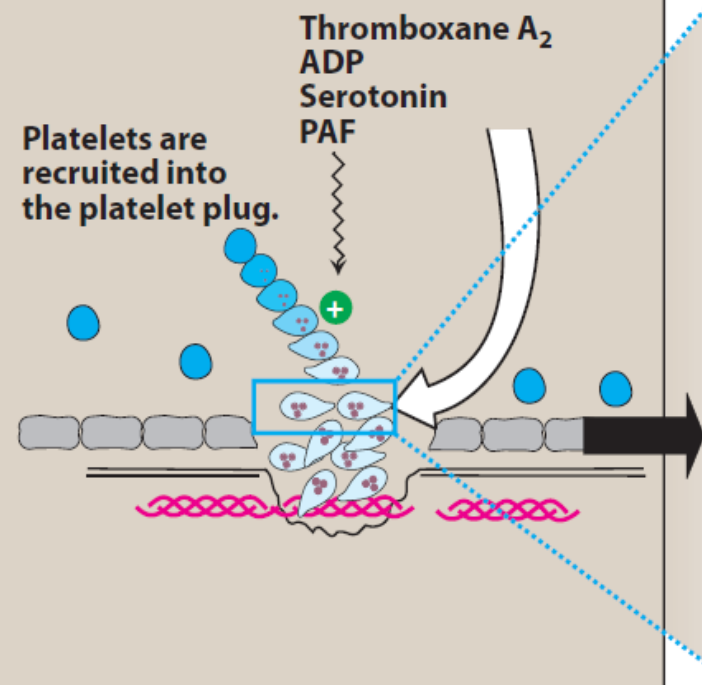
- Healthy, intact endothelium releases prostacyclin into plasma.
- Prostacyclin binds to platelet membrane receptors, causing synthesis of cAMP.
- cAMP stabilizes inactive GP IIb/IIIa receptors and inhibits release of granules containing platelet aggregation agents or Ca²⁺.

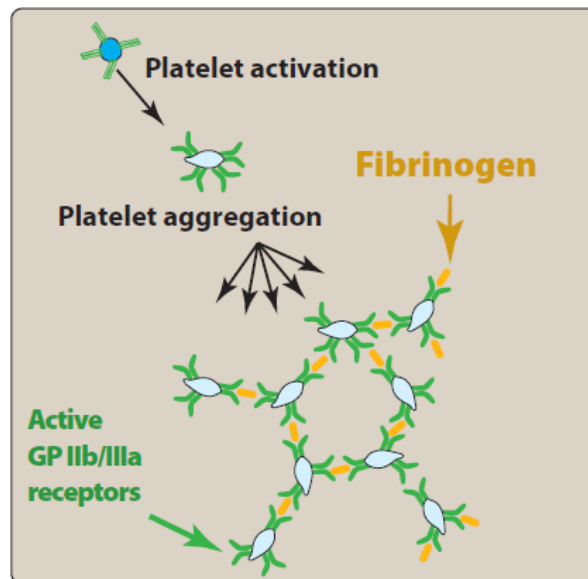
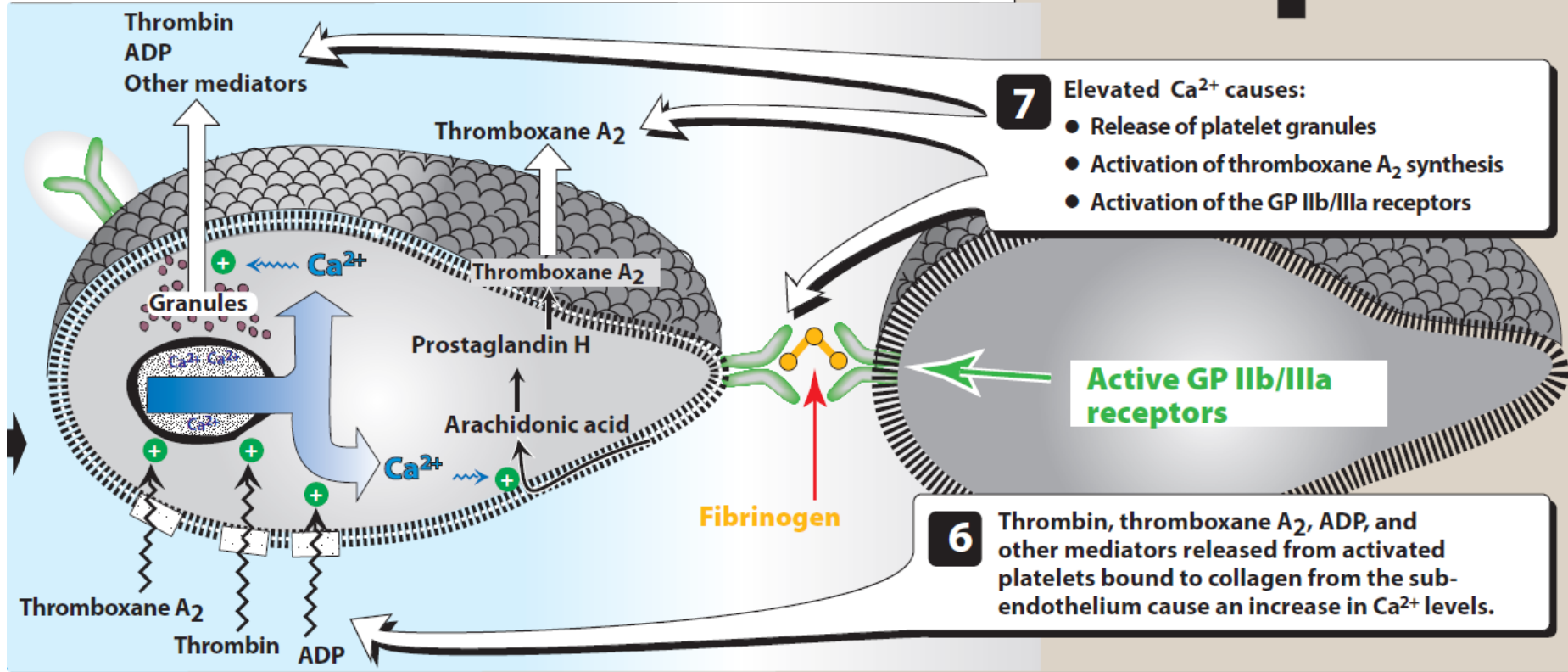


4 Platelet activation

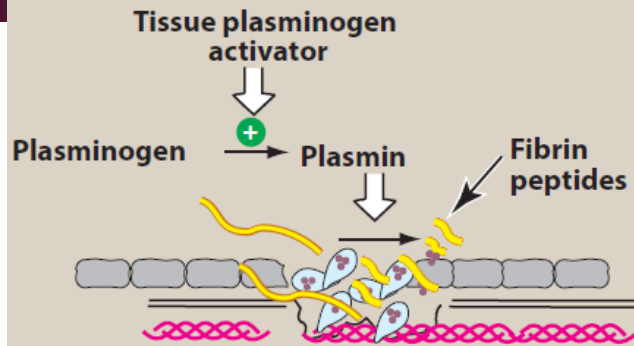


5 Platelet aggregation

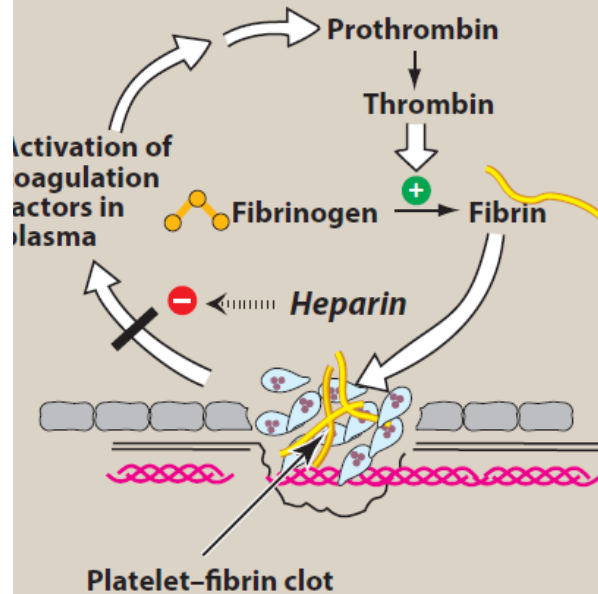




9 Fibrinolysis

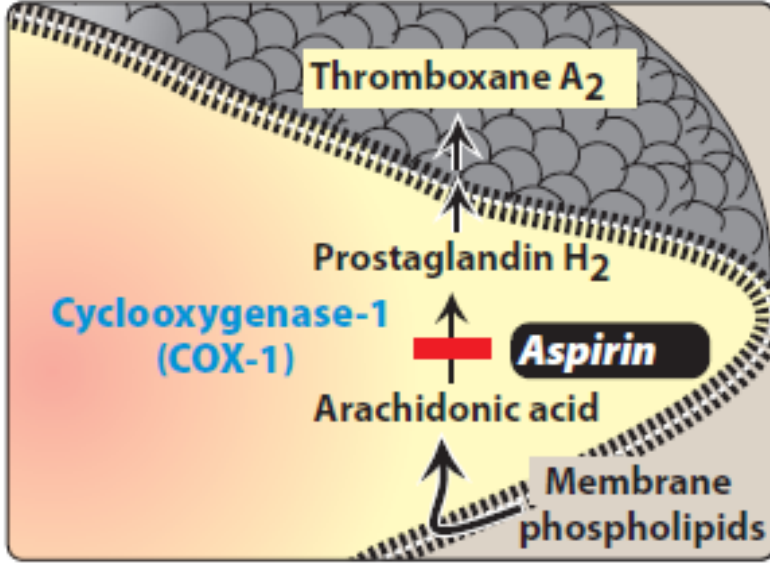


8 Formation of platelet-fibrin plug



Antitrombositik (Antiplatelet) ilaçlar

Aspirin



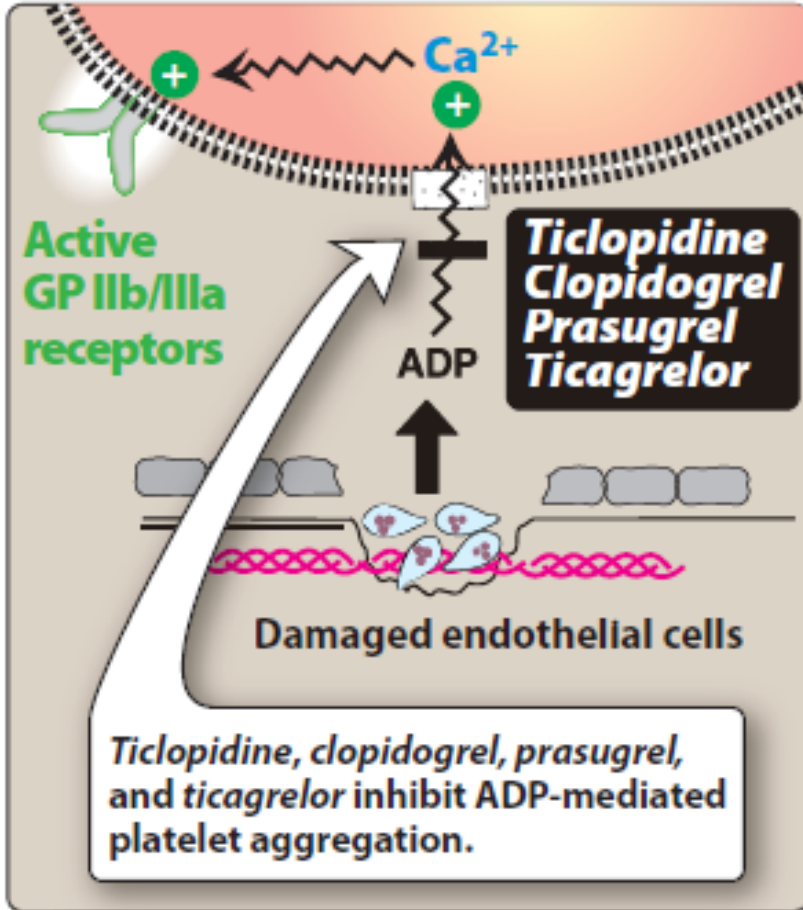
75-300 mg/gün

Trombosit ömrü 8-10 gün

Aspirinin yarıömrü 20'

Geri dönüşsüz blok

Klopidogrel, Tiklodipin, Prasugrel, Tikagrelor



P2Y₁₂ reseptör inhibitörleri.

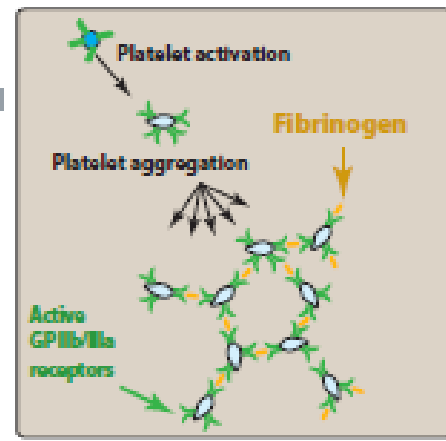
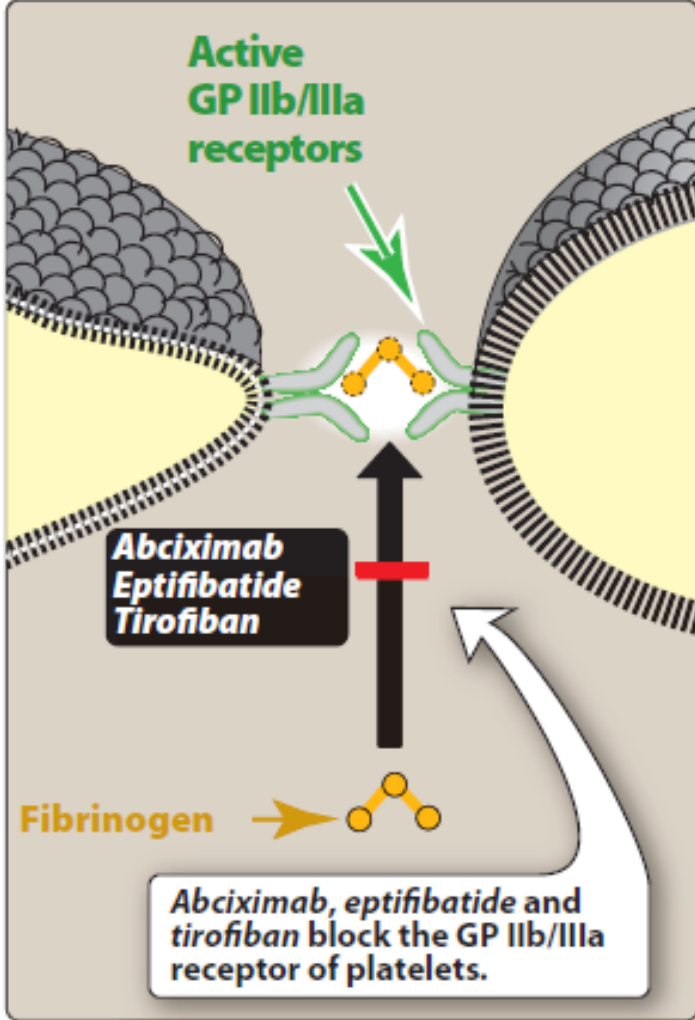
Tikagrelor dışında geri dönüşsüz blok.

Klopidogrel önilaçtır.

Aspirin ile sinerjistik etki.

Klopidogrel: Aspirinin alternatifi.
Genetik polimorfizm-aktif
metabolit!!

Absiksimab, Eptifibatid, Tirofiban



Absiksimab: GPIIb/IIIa reseptör kompleksini inhibe eden kimerik monoklonal antikor. Fibrinojen ve vWf'ün bağlanmasını inhibe eder ve agregasyon gerçekleşmez.

Eptifibatid: GPIIb/IIIa'nın fibrinojenin arjinin-glisin-aspartik asit sekansı ile etkileşen bölgesine bağlanan siklik peptid.

Tirofiban: Eptifibatid ile aynı bölgeyi bloke eden peptid yapısında olmayan yapı.

Aspirin/klopidogrel ve düşük doz heparin ile birlikte iv olarak uygulanırlar.

Antikoagölan ilaçlar

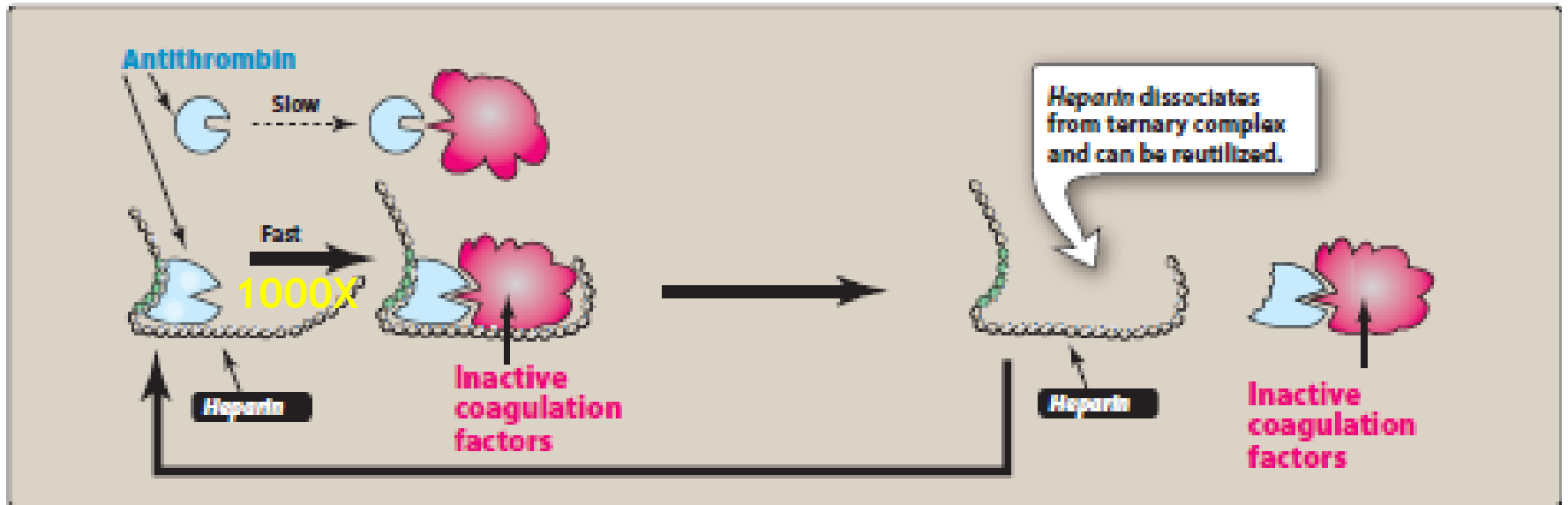
Antikoagölan faktör etkinliğini arttırarak ve pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini ya da sentezini bozarak pıhtılaşma olayını inhibe eden ilaçlar

Dolaylı trombin inhibitörleri

1. **Heparin** *Antitrombin III etkinliğinin arttırılması ya da bazı pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonu*
2. **Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH)**
3. **Fondaparinux** *Faktör Xa inhibisyonu*

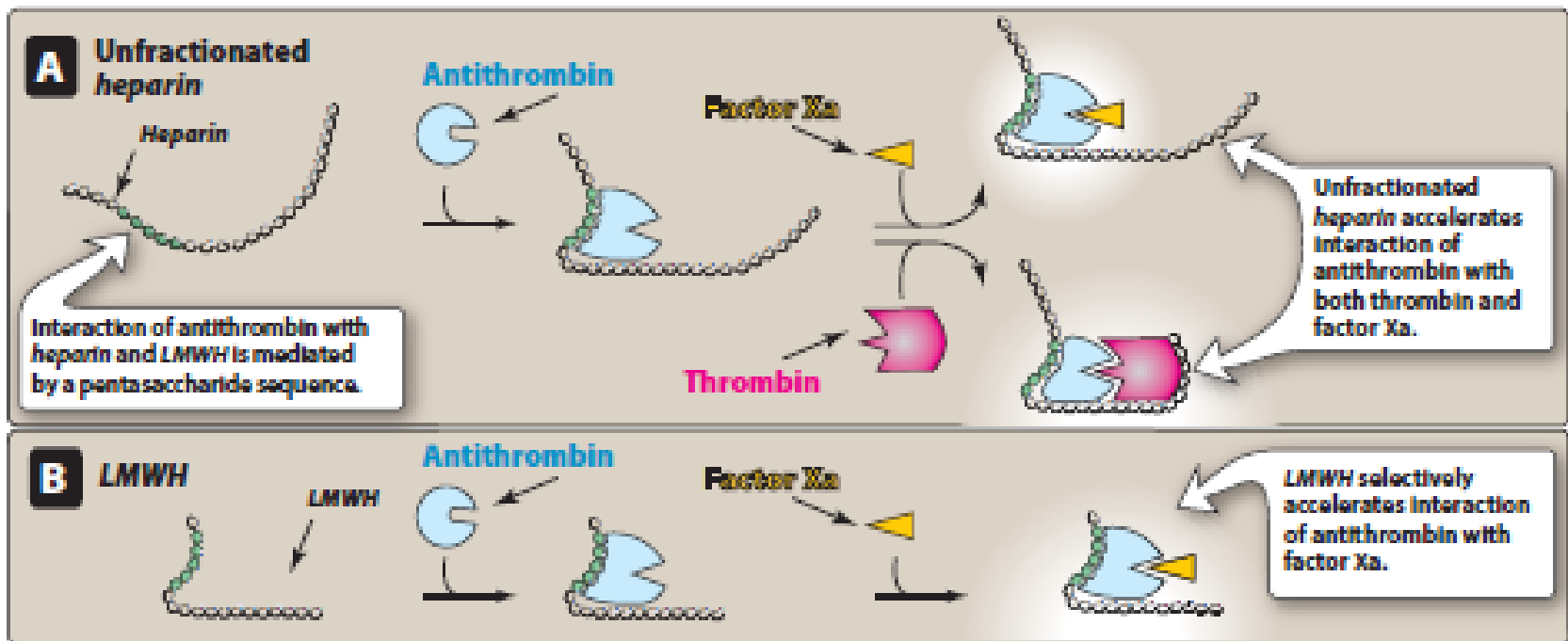
Heparin

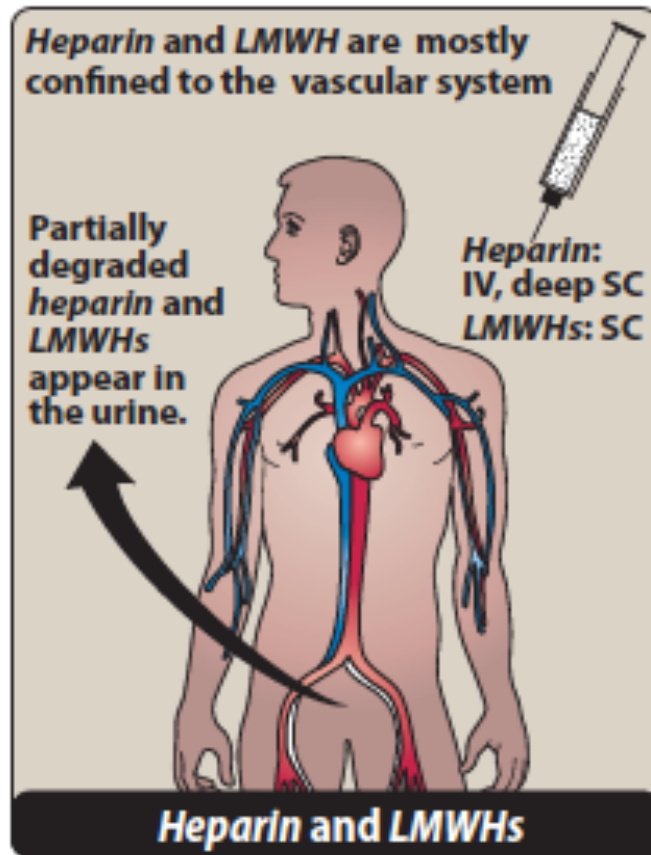
Antitrombin: trombin (IIa), IXa ve Xa



LMWH

Enoksaparin, dalteparin, tinzaparin



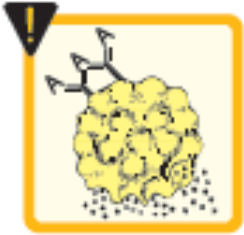


DRUG CHARACTERISTIC	HEPARIN	LMWHs
Intravenous half-life	2 hours	4 hours
Anticoagulant response	Variable	Predicable
Bioavailability:	20%	90%
Major adverse effect	Frequent bleeding	Less frequent bleeding
Setting for therapy	Hospital	Hospital and outpatient

Yan etkiler



Bleeding



Hypersensitivity



Thrombo-
cytopenia

Osteoporoz (kronik kullanım)

Heparin ve LMWH'ler heparine aşırı duyarlılık gösteren kişilerde, kanama bozukluğu olanlarda, alkoliklerde ve yakın zamanda cerrahi operasyon geçirenlerde kontraindikedir.

Heparine bağlı olarak gelişebilecek aşırı kanama protamin sülfat ile kontrol altına alınabilir. Protamin sülfat dozunun dikkatli bir şekilde titre edilmesi çok önemlidir. Protamin sülfatın zayıf bir antikoagülan olması nedeniyle yüksek dozları kanama nöbetlerine neden olabilir ya da kanama riskini arttırabilir.

Fondaparinuks

Sentetik pentasakkarit molekülü.

Selektif olarak sadece faktör Xa'yı inhibe eder.

Antitrombin III'e selektif olarak bağlanarak antitrombin III-aracılı faktör Xa'nın nötralizasyonunu 300-1000 kat hızlandırır.

$t_{1/2}$ ~17-21h, sc.

Daha az monitorizasyon.

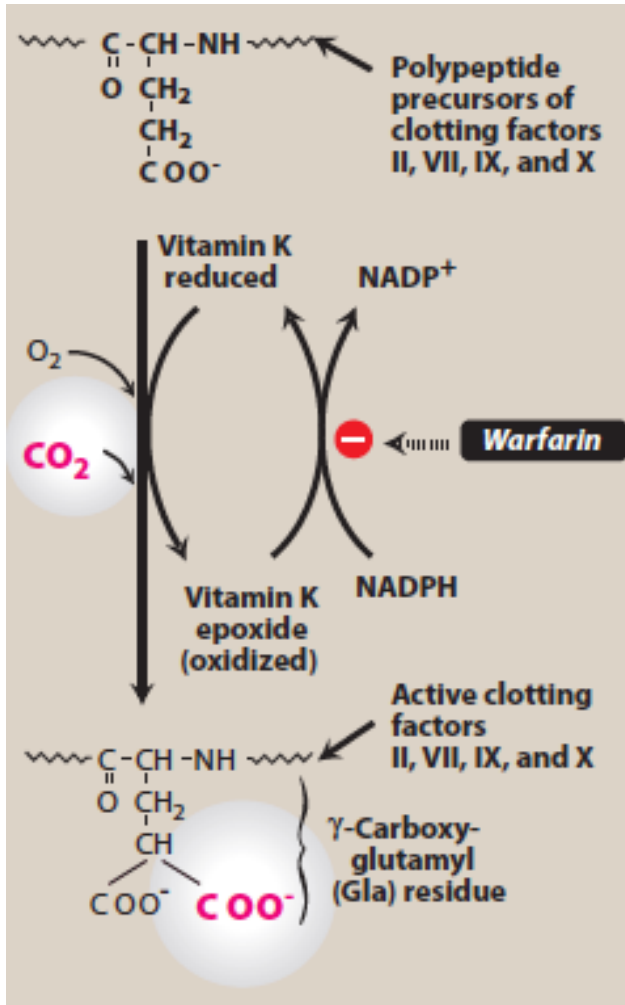
Kanama en önemli yan etkisidir.

Renal bozukluğu olan kişilerde kontrindike.

Spesifik antidotu yok.

Antikoagülan ilaçlar

Antikoagülan faktör etkinliğini arttırarak ve pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini ya da sentezini bozarak pıhtılaşma olayını inhibe eden ilaçlar



INR varfarin tedavisinin antikoagülan etkinliğinin izlenmesinde kullanılan bir standarttır.

Varfarin tedavisinin hedefi INR değerinin bir çok olguda 2-3 arasında olması, kapakçık operasyonları ve bazı özel durumlarda ise 2.5-3.5 arasında olmasıdır.

Varfarinin dar bir terapötik penceresi vardır.

Sıklıkla monitorizasyon gerekebilir.

Heparinden farklı olarak, varfarinin

antikoagülan etkisi ilaç uygulamasından heen sonra gözlenmez.

Varfarinin antidotu K vitamindir.

These factors are inactivated by *heparin-antithrombin* complex.

Synthesis of these factors is inhibited by *coumarins*

Intrinsic pathway

XII → XIIa

+

XI → XIa

+

IX → IXa

+

X → Xa

Extrinsic pathway

VII → VIIa

+

X → Xa

Prothrombin (II) → Thrombin (IIa)

+

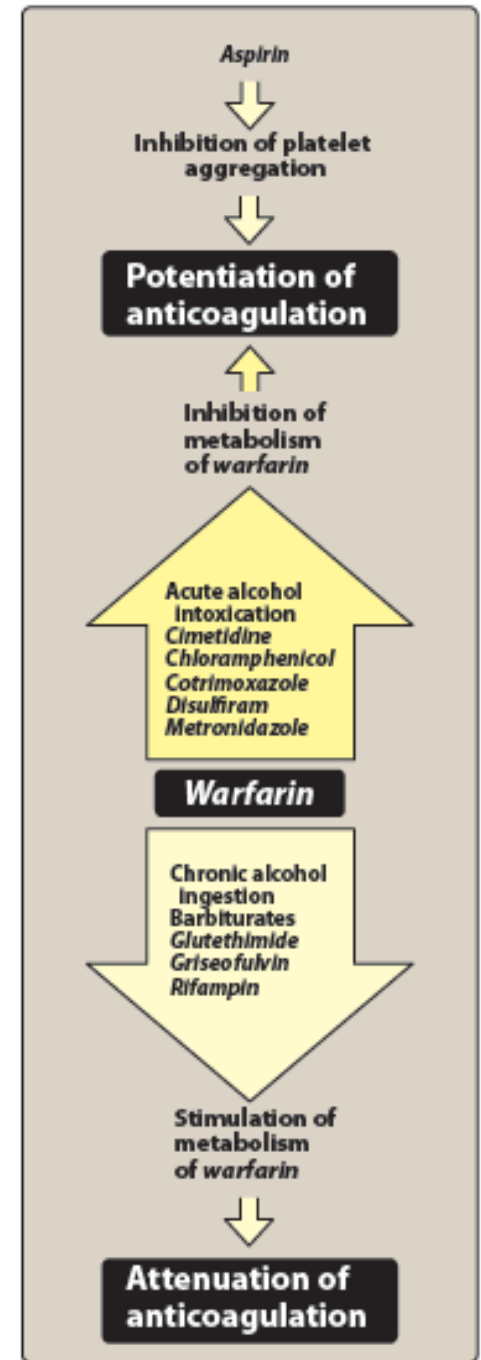
Fibrinogen → Fibrin



En önemli yan etkisi kanamadır.
İlacın ambalajında kanama riskine ilişkin «black box» uyarısı bulunmaktadır.
INR değerini sıklıkla monitorize etmek ve doz ayarlaması yapmak önemlidir.

Varfarin teratojeniktir ve hamilelikte kullanımı kesinlikle kontraindikedir. Eğer hamilelik sırasında antikoagülan tedavi gerekiyorsa heparin ya da LMWH uygulamaları değerlendirilebilir.

İlaç etkileşimleri!!



Oral Faktör Xa İnhibitörleri

Rivaroxaban ve Apixaban

Faktör Xa'nın aktif bölgesine bağlanarak protrombinden trombin sentezini engellerler.

Sabit dozda uygulanırlar.

Monitörizasyona gerek yoktur.

Etkileri hızlı başlar.

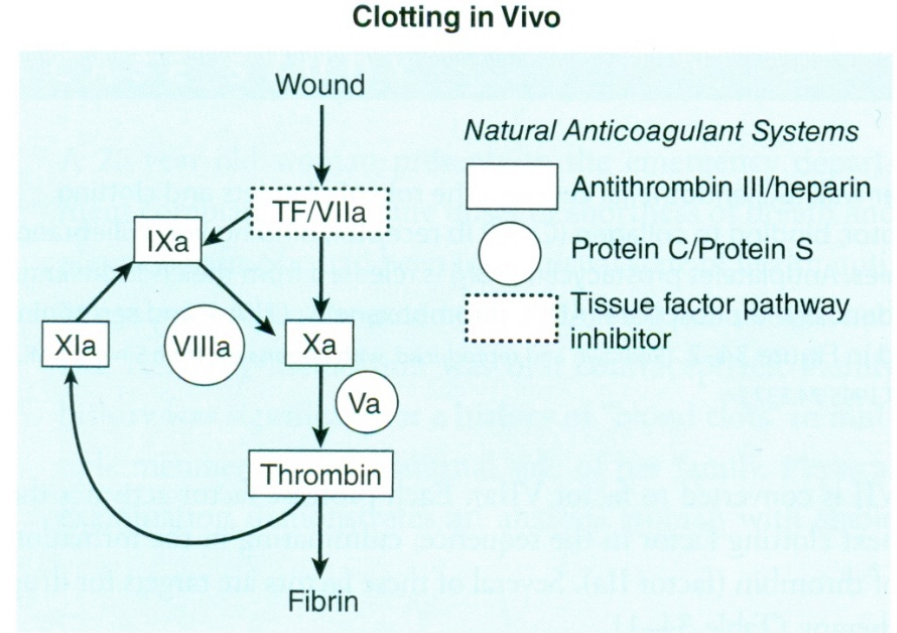
Yarı-ömürleri varfarinden daha kısadır.

Her iki ilaç da CYP3A4 ile metabolize edilirler.

Kanama en önemli yan etkileridir.

Antidotlar yoktur.

Şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.



Doğrudan Thrombin İnhibitörleri

Bivaluridin ve desirudin: Parenteral antikoagülanlar. Hem serbest hem de bağlı trombinin katalitik bölgesine geri dönüşlü olarak bağlanan selektif trombin inhibitörleridir. Sağlıklı böbrek fonksiyonu olan kişilerde bivaluridin yarı ömrü 25 dakikadır. Böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekir. Kanama en önemli yan etkisidir.

Argatroban: Sentetik parenteral antikoagülan. KC'de metabolize olur ve yarı ömrü 50 dakikadır. KC'de metabolize olduğu için renal yetmezliği olan kişilerde kullanılabilir. KC yetmezliği olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Kanama en önemli riskidir.

Dabigatran eteksilat mezilat: Aktif metabolit olan dabigatranın ön ilacıdır. Oral yolla kullanılır. CYP450 sistemi metabolize edilmesinde rol oynamaz, renal yolla elimine edilir. Özellikle ileri yaş durumunda (>75) kanama riski artmaktadır. INR monitorizasyonu gerekmez.

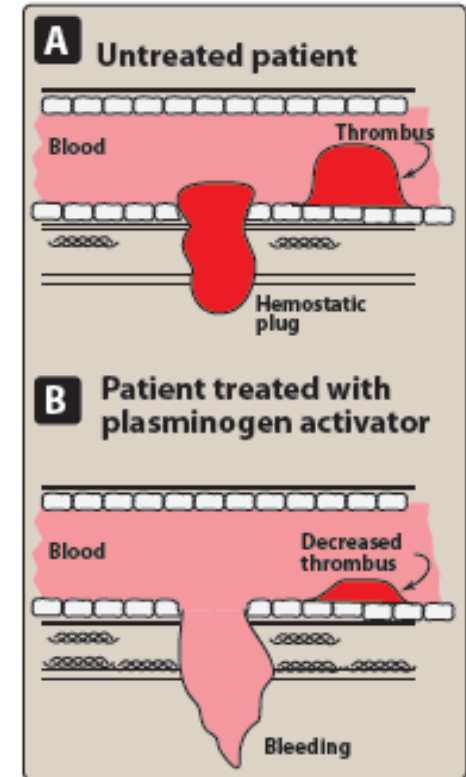
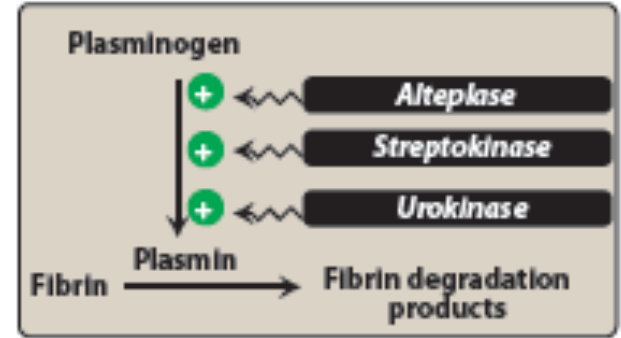
Trombolitik ilaçlar

Fibrini hidrolize eden serin proteaz plazminin plazminojene dönüşümünü aktive eden ve bu şekilde pıhtıyı çözen ilaçlar.

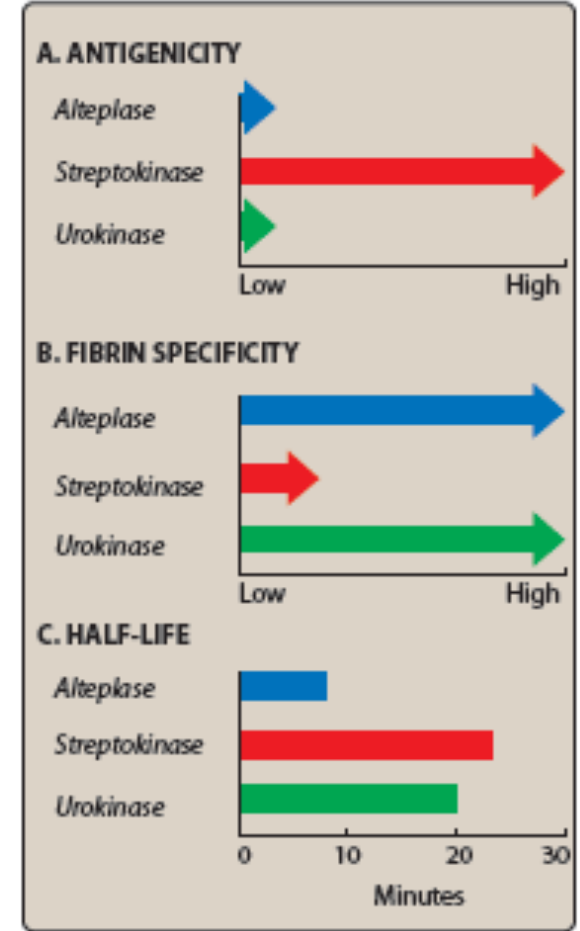
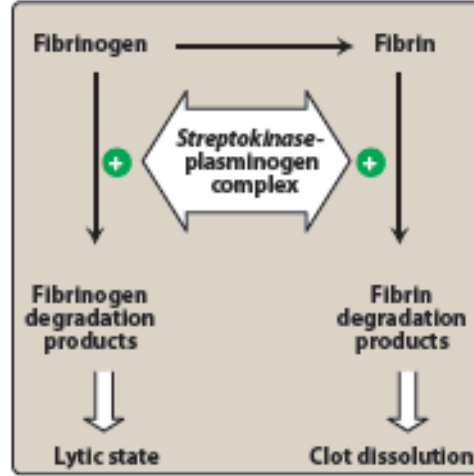
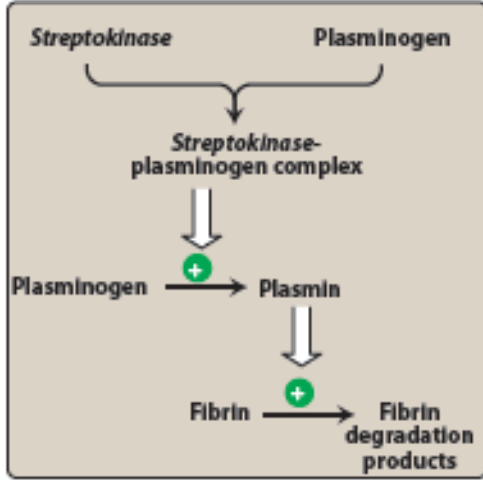
1. Streptokinaz
2. Alteplaz*
3. Reteplaz* (*Rekombinant form*)
4. Tenekteplaz* (*Rekombinant form*)
5. Ürokinaz

**2, 3, 4: fibrine selektif*

Trombolitik ilaçlar, istenmeyen trombusa ait fibrin ile yararlı hemostatik tıkaçta ait fibrini birbirinden ayıramamaktadır. Bu nedenle kanama en önemli yan etkidir. Bu ilaçlar hamilelerde, iyileşme durumunda yarası olan kişilerde, serebrovasküler kaza, beyin tümörü, kafa travması, kafaiçi kanama ve metastatik kanser öyküsü olan kişilerde kontraindikedir.



Streptokinaz



Alteplaz: Doku plazminojen faktörü (tPA) olarak bilinen alteplaz, şu anda rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilmektedir.

Plazmadaki serbest plazminojene düşük afinite göstermekte, ancak trombus ya da hemostatik tıkaçtaki fibrine bağlı olan plazminojeni hızla aktive etmektedir.

Düşük dozlarda fibrine selektiftir. Yarı-ömürü çok kısadır (5-30 dak). Özellikle ACE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında anjiödeme neden olmaktadır.

Retep plaz: Rekombinant tPA'nın genetik olarak tasarlanmış daha küçük türevi. Alteplaz ile karşılaştırıldığında daha uzun yarı-ömre sahiptir.


Tenekteplaz: Rekombinant tPA, alteplaz ile karşılaştırıldığında daha uzun yarı-ömür ve fibrine daha yüksek bağlanma özellikleri vardır.

Hemostatik İlaçlar

Medication	Antidote for Bleeding Caused by	Adverse Effects	Monitoring Parameters
<i>Aminocaproic acid</i> <i>Tranexamic acid</i>	Fibrinolytic state	Muscle necrosis Thrombosis CVA Seizure	CBC Muscle enzymes Blood pressure
<i>Protamine sulfate</i>	<i>Heparin</i>	Flushing Nausea/vomiting Dyspnea Bradyarrhythmia Hypotension Anaphylaxis	Coagulation monitoring Blood pressure Heart rate
<i>Vitamin K1</i>	<i>Warfarin</i>	Skin reaction Anaphylaxis	PT/INR

CBC=complete blood count, CVA = cerebrovascular accident, PT=prothrombin time, INR=international normalized ratio

Kanama problemleri patolojik durumlar (hemofili), fibrinolitik durumların ya da antikoagülan kullanımının sonucu olarak gözlenebilir.

- 
- **Aminokaproik asit ya da traneksamik asit:** Her iki ajan da sentetik, oral yolla aktif, idrarla atılan ve plazminojen aktivitesini inhibe eden ilaçlardır. Tranksamik asit 10 kat daha potenttir. İntravasküler tromboz potansiyel yan etkileridir.
 - **Protamin sülfat:** Heparinin antikoagülan etkisini antagonize eder. İlaç uygulamasına bağlı olarak aşırı duyarlılık, dispne, flushing, bradikardi ve hipotansiyon (hızlı injeksiyon durumunda) gözlenebilir.
 - **K vitamini:** Varfarinin etkisini inhibe eder. Oral, sc ya da iv yolla uygulanabilir. K vitaminine yanıt yavaş gelişir, INR'deki azalmanın gözlenebilmesi için 24 saat gereklidir.