

**Ι.Α. Γουδέβενος**  
**Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας**  
**Ιατρική Σχολή**  
**Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα που σαν δράση έχουν να εμποδίζουν τον σχηματισμό και την ανάπτυξη του θρόμβου διακρίνονται σε αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά. Τα πρώτα εμποδίζουν τη παραγωγή θρομβίνης και το σχηματισμό ινώδους ενώ τα αντιαιμοπεταλιακά αποκλείουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ).

### Αντιπηκτικά

Στα κλασσικά αντιπηκτικά φάρμακα ανήκουν η **μη κλασματοποιημένη - κλάσσιχη ηπαρίνη** και τα κουμαρινικά. Οι κυριότεροι περιορισμοί αυτών των ουσιών είναι το στενό θεραπευτικό παράθυρο και η μεγάλη διακύμανση στη σχέση δόση - απόκριση. Ακόμη αυτά τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές αιμορραγίες και συνεπώς απαιτείται στενή παρακολούθηση με εργαστηριακές εξετάσεις. Οι απρόβλεπτες αντιπηκτικές δράσεις της ηπαρίνης αντανακλούν την τάση της να δεσμεύεται μη ειδικά με πρωτεΐνες του πλάσματος και με πρωτεΐνες που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα ΑΜΠ και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι συγκεντρώσεις αυτών των πρωτεϊνών που δεσμεύονται με την ηπαρίνη συχνά είναι αυξημένες (σε ποικίλους βαθμούς) σ' ασθενείς με θρομβοεμβολικά νοσήματα, που περιορίζουν τη ποσότητα της διαθέσιμης ηπαρίνης για σύνδεση με την αντιθρομβίνη. Ακόμα η ηπαρίνη αδυνατεί να απενεργοποιήσει τη δεσμευμένη με ινική θρομβίνη και τον παράγοντα Χα που είναι δεσμευμένος στα ενεργοποιημένα ΑΜΠ.

Οι απρόβλεπτες αντιπηκτικές δράσεις των κουμαρινικών είναι λιγότερο καλά κατανοητές αλλά οι πιθανές εξηγήσεις είναι: διακύμανση στη συγγένεια των κουμαρινικών με τον ηπατικό υποδοχέα, μεταβολές στη ποσότητα της βιταμίνης Κ στη διατροφή, διακυμάνσεις στην βιοδιαθεσιμότητα, συγχορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό τους, μη κατάλληλη δοσολογία και φτωχή συμμορφωση.

Στα νεώτερα αντιπηκτικά φάρμακα ανήκουν οι **χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες και οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης**. Παρότι δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ότι και αυτά έχουν ευρύτερα θεραπευτικά παράθυρα ίσως έχουν πιο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση απ' ότι η κλασσική ηπαρίνη. Επειδή οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης έχουν την ικανότητα να αδρανοποιούν τόσο την ελεύθερη όσο και την δεσμευμένη με ινική και δεσμευμένο με ΑΜΠ παράγοντα Χα αυτές οι ουσίες έχουν την ικανότητα να ουδετεροποιούν την θρομβογόνο δυναμική του θρόμβου πιο αποτελεσματικά από τις ηπαρίνες. Από τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης έχουν εκτιμηθεί κλινικά η ιρουδίνη (hirudin), ένα ημισυνθετικό ανάλογο της ιρουδίνης που είναι γνωστό σαν bivalirudin (προηγούμενο hirulog) και τα χαμηλού μοριακού βάρους αναστολείς θέσεων argatroban, efegatran, και το inogratran.

### Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Μετά τη βλάβη στο αγγείο, τα ΑΜΠ προσκολλώνται στο εκτεθειμένο υπενδοθηλιακό χώρο όπου και ενεργοποιούνται. Με την ενεργοποίησή τους προσκολλημένα ΑΜΠ περισυλλέγουν και άλλα ΑΜΠ στον αυξανόμενο θρόμβο μέσω τριών συντονιστικών μηχανισμών. Με τον πρώτο μηχανισμό η τροποποιημένη επιφάνεια των ενεργοποιημένων ΑΜΠ προάγει συνάθροιση πηκτικών παραγόντων στην επιφάνειά τους συνεπώς αυξημένη παραγωγή θρομβίνης. Το αποτέλεσμα είναι η θρομβίνη να ενεργοποιεί και άλλα ΑΜΠ και να πυροδοτεί τη πήξη. Ο δεύτερος και τρίτος μηχανισμός είναι η έκκριση από τα ίδια τα ΑΜΠ άλλων δύο ενεργοποιητών των ΑΜΠ όπως η ADP και η θρομβοξάνη A<sub>2</sub>.

Η ενεργοποίηση των ΑΜΠ από οποιονδήποτε αγωνιστή έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των γλυκοπρωτεϊνών (GP) IIb / IIIa που είναι υποδοχείς για το ινωδογόνο.

Στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ανήκουν η **ασπιρίνη, η τικλοπιδίνη, η κλοπιδογρέλη και οι αναστολείς των GP IIb / IIIa υποδοχέων.**

Η αντιθρομβωτική δράση της ασπιρίνης οφείλεται στη δράση που έχει να αποκλείει τη σύνθεση θρομβοξάνης A<sub>2</sub> μέσω αναστολής του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση. Η αποτελεσματικότητα της λοιπόν είναι περιορισμένη αφού αδυνατεί να αποκλείσει την ενεργοποίηση των ΑΜΠ από άλλους πιο σημαντικούς αγωνιστές όπως η θρομβίνη, το κολλαγόνο, η ADP, και οι διατμητικές δυνάμεις (shear stress). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ασπιρίνης είναι 20 min. Επειδή όμως τα ΑΜΠ δεν μπορούν να αναπαραγάγουν νέα κυκλοοξυγενάση η δράση της ασπιρίνης διαρκεί όσο και η διάρκεια ζωής τους (περίπου 10 ημέρες). Μια απλή δόση των 100 mg είναι αρκετή για πλήρη κατάργηση παραγωγής θρομβοξάνης σε υγιή άτομα και σ' ασθενείς με αθηρωματική νόσο. Στον **πίνακα 1** φαίνονται τα οφέλη από τη θεραπεί-

Πίνακας. Οφέλη από τη θεραπεία με ασπιρίνη	
Πόσηση	Όφελος (αριθμός θανάτων /συμβαιμάτων που προλαμβάνονται δια του /αριθμού ασθενών που πρέπει να θεραπευθούν σε περίοδο του χρόνου
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	24 θάνατοι/1000 ασθενείς για 5 εβδομάδες
Ασταθής στηθάγχη	50 συμβάματα/1000 ασθενείς για 6 εβδομάδες
Δευτερογενής πρόληψη	
Μετά ΟΕΜ	36 συμβάματα/1000 ασθενείς για 2 έτη
Μετά εγκεφαλικό	38 συμβάματα/1000 ασθενείς για 2 έτη
Πρωτογενής πρόληψη	
Στηθάγχη	51 συμβάματα/1000 ασθενείς για 4 έτη
Ψηλού κινδύνου ασθενείς	5 συμβάματα/1000 άνδρες για 1 έτος
Μικρού κινδύνου	4 συμβάματα/1000 άνδρες για 5 έτη

α με ασπιρίνη σε διάφορες παθήσεις. Όσον αφορά τη πρωτογενή πρόληψη οι μελέτες δείχνουν ότι η ασπιρίνη δεν μειώνει την καρδιαγγειακή θνητότητα αλλά μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου. Η δράση στην επίπτωση των εγκεφαλικών δεν φαίνεται να είναι σταθερή παρ'ότι υπάρχει και μία τάση αύξησης των εγκεφαλικών και ιδιαίτερα της μη θανατηφόρου αιμορραγίας. Το απόλυτο όφελος από τη θεραπεία με ασπιρίνη αυξάνει σα-

φώς καθώς αυξάνει και ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβλήματα στην ομάδα θεραπείας (πιν.). Επομένως σε ασθενείς με σχετικά χαμηλό κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ο κίνδυνος από τη προφυλακτική θεραπεία με ασπιρίνη μπορεί να υπερκεραστεί από τον κίνδυνο των αιμορραγικών επιπλοκών. Αντίθετα σ' ασθενείς ψηλού κινδύνου, τα οφέλη από τη θεραπεία, ειδικά στη μείωση ανάπτυξης εμφράγματος μυοκαρδίου θα υπερκεράσουν τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών και συνεπώς η προφυλακτική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται. Η ασπιρίνη μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία από το γαστρεντερικό παρότι ο κίνδυνος γι' αυτή τη παρενέργεια με τις μικρές δόσεις που είναι αποτελεσματικές για την πρόκληση θρομβώσεων είναι μειωμένος.

Η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη εμποδίζουν την ενεργοποίηση ΑΜΠ αποκλείοντας την ADP. Η δράση τους οφείλεται σε μη αναγνωρισμένους ακόμη μεταβολίτες. Αυτές οι ουσίες είναι ανενεργές όταν ελέγχονται in vitro και ο χρόνος έναρξης in vivo καθυστερεί για ώρες και ημέρες, εξαρτώμενη από τη δόση και η δράση παραμένει ακόμα για ημέρες μετά τη διακοπή. Η μέγιστη αναστολή συμβαίνει 3-5 ημέρες. Και τα δύο φάρμακα (τικλοπιδίνη 50 mgx2, κλοπιδογρέλη 75 mg/ημ) είναι ελαφρώς πιο δραστικά από την ασπιρίνη. Η συγχωρήγηση ασπιρίνης μαζί με τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη έχει συνεργική δράση.

Το ποσό θα αυξηθεί το όφελος από τη συγχωρήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης και πόσο ασφαλής θα είναι αυτός ο συνδυασμός αποτελούν ζωτικά ερωτήματα που αν έχουν θετική απάντηση ίσως αυτός ο συνδυασμός να αποτελέσει την αντιθρομβωτική θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Ο συνδυασμός όμως αυτός δεν αναστέλλει τη συσώρευση ΑΜΠ όταν αυτά έχουν ενεργοποιηθεί με θρομβίνη. Η τικλοπιδίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες (γαστρεντερικές διαταραχές, δερματικό εξάνθημα, ουδετεροπενία, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα) ενώ δεν έχουν αναφερθεί με την κλοπιδογρέλη.

Η διπιριδαμόλη (Persantin) χρησιμοποιήθηκε αρχικά σαν αντιαιμοπεταλιακό αλλά επειδή στη συνέχεια δεν έδειξε πρόσθετο όφελος στην συγχωρήγηση με την ασπιρίνη εγκαταλείφθηκε. Η τριφλουσάλη (Aflen) είναι ένα νέο αντιαιμοπεταλιακό που δομικά σχετίζεται με τα σαλυκυλικά αλλά δεν προέρχεται από το ακετυλοσαλυκυλικό οξύ (ασπιρίνη). Ο μηχανισμός δράσης των δύο αυτών ουσιών φαίνεται να διαφέρει σε μερικά σημεία.

Τρεις τύποι ανταγωνιστών των GP IIb/IIIa έχουν αναπτυχθεί: ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του υποδοχέα, ένα κυκλικό επταπεπίδιο KGD και ένα μη πεπτιδίο που μιμείται την αλληλουχία RGD. Και τα τρία ανταγωνίζονται το ινωδογόνο στη κατάληψη των GP IIb/IIIa υποδοχέων στην επιφάνεια των ΑΜΠ.

Το πρώτο είναι η αμψιξιμάμπη (Reo-pro) η οποία πέρα από τον αναστολή των IIb/IIIa υποδοχέων αναστέλλει και τη σύνδεση της βιτρονεκτίνης με τον υποδοχέα της αββ3 στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Παρ'ότι η μέγιστη αναστολή συσώρευσης των ΑΜΠ συμβαίνει 2

ώρες μετά τη bolus χορήγηση κα επιστροφή στις σχεδόν φυσιολογικές συγκεντρώσεις μέσα σε 12 ώρες, μικρές ποσότητες αμπιξιμάμπης μπορούν να εντοπισθούν σε κυκλοφορούντα ΑΜΠ 7-14 ημέρες αργότερα, διότι το αντίσωμα έχει ανακατανομηθεί σε νέα παραγόμενα ΑΜΠ. Στους συνθετικούς αναστολείς της GP IIb/IIIa ανήκουν η επταφωσφατίνη (Integrelin) και τα δύο μη-πεπτίδια μη μητικά η τροφοιμπάνη (Aggrastat) και η λαμιφιμπάνη. Όλες αυτές οι ουσίες έχουν βραχύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από την αμπιξιμάμπη και είναι πιο ειδικά για τους GPIIb/IIIa. Έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, non Q έμφραγμα μυοκαρδίου όπως και σε αυτούς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.

#### Βιβλιογραφία

- Τσελέπης Α., Γουδέβενος Ι. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Προοπτικές για αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ελλ. Καρδιολ. Επιθ 1998;39:216-229
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation 2000; 101: 1206-18
- Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and Clopidogrel. Circulation 1999; 100: 1667-1672
- Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GP IIb/IIIa blockers. Lancet 1999; 353: 223-27
- Weitz JL. Low molecular weight heparins. N Engl Med 1997; 337:688-98.