



UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR REPUBLIKE SRPSKE

BANJA LUKA

KLINIKA ZA PLUĆNE BOLESTI

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA U MALIGNITETIMA

SEMINARSKI RAD

dr med. Danijela Petrić

specijalizant pulmologije

prof. dr Mirko Stanetić

specijalista pneumoftizilog

Banja Luka, septembar 2023.

SADRŽAJ

SADRŽAJ.....	2
1. VENSKA I ARTERIJSKA TROMBOZA KOD PACIJENATA SA MALIGNITETIMA.....	4
1.1. Epidemiologija.....	4
2. FAKTORI RIZIKA I MODELI PROCJENE RIZIKA.....	6
2.1. Faktori rizika u vezi sa pacijentom	6
2.2. Faktori rizika u vezi sa rakom.....	6
2.3. Faktori rizika u vezi sa liječenjem	7
3. ANTITROMBOTICI.....	9
3.1. Antagonisti vitamina K	9
3.2. Inhibitori agregacije trombocita.....	10
3.3. Fibrinolitici.....	12
ZAKLJUČAK	13
LITERATURA.....	15

UVOD

Homeostaza organizma postiže se održavanjem ravnoteže između sistema koji inhibiše koagulaciju i sistema koagulacije krvi. Homeostaza se postiže na razne načine, jedan od najkompleksnijih, ali i najbitnijih je kaskada koagulacije. Antikoagulantni lijekovi su lijekovi koji smanjuju aktivnost faktora zgrušavanja krvi, odnosno sklonost organizma zgrušavanju. Primijenjuju se u stanjima: akutne tromboze, plućne embolije, srčanog infarkta, ugradnje umjetnih srčanih zalistaka, trajne fibrilacije aatrijuma, prevenciju moždanog udara i prevenciju plućne embolije. (1) Mnogi pacijenti sa malignom bolešću imaju hiperkoagulabilno stanje i povećan rizik od razvoja venske tromboembolije (VTE), arterijske okluzije i plućne embolije. Pacijenti koji boluju od maligne bolesti takođe mogu imati povećan rizik od krvarenja uz terapiju antikoagulansima. (2) Zbog mogućih komplikacija od krvarenja, obavezna je laboratorijska kontrola u smislu određivanja PV-a. Protrombinsko vrijeme (PV) je najčešće korišten, globalni koagulacijski test za otkrivanje poremećaja zgrušavanja kao i za praćenje antikoagulantne terapije. Snižene vrijednosti ukazuju na povećanu sklonost krvarenju. U početku liječenja i uvođenja novih lijekova potrebne su svakodnevne kontrole, potom svakih sedam dana do određivanja fiksne dnevne ili sedmične doze lijeka. Kada je doza stabilna, dovoljna je kontrola PV-a svakih 1-2 mjeseca. Uzorak krvi za određivanje PV-a uzima se u posebne epruvete s antikoagulansom (sredstvo protiv zgrušavanja). Pacijent mora biti na tašte i ne smije uzeti antikoagulantnu terapiju prije uzorkovanja krvi. Analiza uzorka krvi za određivanje PV-a u laboratoriji traje otprilike jedan sat. Vrijednost PV-a u pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji očekivano je niža od normalne vrijednosti i kreće se u tzv. terapijskom opsegu. Terapijski opseg pacijenta koji uzima antikoagulantnu terapiju je 0.20-0.30 (vrijednost PV-a). Ako pacijent ima PV 0.23 to znači da uzima odgovarajuću dozu lijeka. Vrijednosti PV-a iznad 0.27 nose rizik od ponovnog trombo-embolijskog incidenta, dok vrijednosti manje od 0.15 ukazuju na rizik od krvarenja i zahtijevaju konsultaciju s ljekarom. PV-INR je univerzalna mjera izražavanja PV-a kod pacijenata na stabilizovanoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji, koja ljekaru olakšava tumačenje nalaza i prilagođavanje terapije. Terapijsko područje izraženo kao INR obično je 2-4. Niže vrijednosti PV-a u postotku odgovaraju višim vrijednostima INR. Namirnice bogate vitaminom K (zeleno lisnato povrće: kelj, zelena salata, špinat, blitva i sl.) povećavaju potrebu za povećanjem doze antikoagulatnog lijeka, ali ih ne treba izbjegavati u prehrani, već dozu lijeka treba prilagoditi vrijednostima PV-a tako da ostane u terapijskim vrijednostima. (1)

1. VENSKA I ARTERIJSKA TROMBOZA KOD PACIJENATA SA MALIGNITETIMA

Venska tromboembolija (VTE), uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju, predstavlja glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa malignitetima. Arterijska tromboembolija, uključujući infarkt miokarda i moždani udar, takođe je rasprostranjena. Rizik se razlikuje u podgrupama, sa višim stopama primijećenim kod specifičnih karcinoma uključujući pankreas, želudac i multipli mijelom. Tromboprofilaksa se preporučuje za većinu pacijenata sa aktivnim karcinomom koji su hospitalizovani zbog medicinskih bolesti i nakon velikih operacija raka. Ambulantna tromboprofilaksa se ne preporučuje rutinski, ali podaci koji se pojavljuju sugerišu da se populacija visokog rizika koja ima koristi od farmakološke tromboprofilakse može identifikovati. Direktni oralni antikoagulansi se pojavljuju kao poželjna nova opcija za liječenje VTE povezane sa rakom, iako heparin niske molekularne težine ostaje standard za pacijente sa visokim rizikom od krvarenja. Liječenje VTE nakon prvih 6 meseci i izazovne kliničke situacije uključujući intrakranijalne metastaze i trombocitopeniju zahtevaju pažljivo upravljanje u balansiranju koristi i rizika antikoagulansa i ostaju velike praznine u znanju u dokazima. Trenutno se preporučuje multidisciplinarni pristup sa onkologom, pulmologom i kardiologom.

1.1.Epidemiologija

Od kada je prvi put istakao profesor Armand Trousseau početkom 19. vijeka, odnos između maligniteta i kliničkog hiperkoagulabilnog stanja je opširno proučavan i ostaje važno javno zdravstveno pitanje za pacijente sa rakom. Čak i danas, pacijenti sa aktivnim malignitetom ostaju pod visokim rizikom od tromboembolijskih događaja, uključujući i vensku tromboemboliju (VTE) i arterijsku tromboemboliju (ATE). VTE, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), je češća i može se javiti u bilo kom trenutku tokom bolesti i može čak biti prvi znak bolesti. VTE može da zakomplikuje operacije, hospitalizacije i sistemske terapije i povezan je sa velikim povećanjem korištenja resursa zdravstvene zaštite u poređenju sa pacijentima sa rakom bez VTE. Arterijski trombotični događaji (ATE), uključujući infarkt miokarda (MI), cerebrovaskularni događaj (CVA) i

bolest perifernih arterija, vodeći su uzroci smrti i invaliditeta širom sveta. Uprkos dobro poznatim promjenama u funkciji zgrušavanja, maligni tumori nisu utvrđeni nezavisni faktor rizika za ATE. Međutim, kod pacijenata sa kancerom, tromboembolija, uključujući i VTE i ATE, je drugi vodeći uzrok smrti posle samog raka, a pojava tromboembolije može da prekine ili odloži osnovne tretmane raka. Stope VTE kod pacijenata sa rakom su oko 4 do 7 puta veće u poređenju sa zdravim pojedincima i izgleda da se povećavaju poslednjih godina zbog poboljšanog preživljavanja pacijenata, više tretmana trombogenog raka, široke upotrebe centralnih katetera i bolje svijesti o trombozi povezanoj sa rakom (CAT). Nekoliko kliničkih studija sugerisalo je da ATE mogu biti česte kod pacijenata sa kancerom, a arterijska tromboza predstavlja 5,6% smrtnih slučajeva u prospektivnoj studiji pacijenata sa rakom koji su primali ambulantnu hemoterapiju. U analizi Ujedinjenog Kraljevstva koja je procenjivala pacijente sa kancerom u odnosu na odgovarajuće osobe koje nisu kontrolisale rak iz opšte populacije, odnos rizika (HR) za VTE je bio 4,7, a stopa incidencije je bila 13,9/ 1.000 godišnje. Nedavni pregled procenjuje da će približno 15% pacijenata sa rakom doživeti VTE, i obrnuto, 20% neprovociranih VTE je prvi znak osnovnog maligniteta. Učestalost ATE prema podtipovima raka i postavkama istraživali su Navi et al., koji je analizirao 279.719 pacijenata sa karcinomom (dojka, pluća, prostata, kolorektalni, bešika, pankreas, želudac i ne-Hodgkin limfom) i uporedio ih sa kontrolnim osobama između 2002. i 2011. koristeći nadzor, epidemiologiju i krajnje rezultate (SEER) kao bazu podataka. Incidencija ATE nakon 6 mjeseci bila je 4,7% kod svih pacijenata sa kancerom u poređenju sa 2,2% u podudarnoj kontrolnoj kohorti, ali su ispitanih populaciju uglavnom predstavljali stariji pacijenti sa rakom u Sjedinjenim Državama. Kao takve, rezultate treba ekstrapolirati na druge populacije sa oprezom. (3)

2. FAKTORI RIZIKA I MODELI PROCJENE RIZIKA

VTE i ATE su multiuzročne bolesti i identifikovano je nekoliko faktora rizika. Mnogi faktori rizika vezani za pacijente, uključujući starost, pušenje, hipertenziju i dijabetes, zajednički su i za venske i za arterijske događaje. U ovoj populaciji, faktori rizika se mogu kategorisati kao povezani sa pacijentom, rakom i liječenjem.

2.1. Faktori rizika u vezi sa pacijentom

Podaci o faktorima rizika vezanim za pacijente su generalno izvedeni iz velikih retrospektivnih kohortnih studija, koje uključuju nekoliko tipova raka, i nekoliko prospektivnih kohortnih studija. Starost je faktor rizika za VTE kod pacijenata sa rakom, slično opštoj populaciji. U retrospektivnoj kohortnoj studiji, pacijenti stariji od 70 godina koji su bili podvrgnuti hemoterapiji imali su dvostruki rizik od razvoja VTE u poređenju sa mlađim pacijentima (11% naspram 6%). Što se tiče etničke pripadnosti, neke studije su predložile veće stope kod pacijenata crne rase i niže stope kod pacijenata iz Azije, iako su podaci oprečni. Funkcionalni status pacijenta je važan, a stanje lošeg učinka može povećati rizik od VTE. Štaviše, rizik od VTE je dodatno povećan kod pacijenata koji imaju genetski faktor rizika, kao što je nedostatak antitrombina (AT), proteina C ili proteina S ili faktor V Leiden ili faktor II G20210A, iako su ova stanja neuobičajena i obično su povezana sa VTE u mlađim godinama. Nasljedne protrombotske promene igraju manju ulogu za ATE, sa izuzetkom lupus antikoagulansa i hiperhomocisteinemije. Konkretno, za pacijente sa rakom, medicinski komorbiditeti uključujući anemiju, infekcije, gojaznost, plućne i bubrežne bolesti su povezani sa do 1,5 puta većom stopom VTE. Konačno, pacijenti sa rakom sa prethodnom istorijom VTE imaju 6 do 7 puta veći apsolutni rizik od naknadnog VTE u poređenju sa pacijentima bez prethodnog tromboembolijskog događaja

2.2. Faktori rizika u vezi sa rakom

Apsolutni rizik od VTE i ATE kod pacijenata sa karcinomom uveliko varira u zavisnosti od mjesta, stadijuma i vremena nakon dijagnoze i zasniva se na dokazima iz velikih

kohortnih studija; izostaju sistematske procene. Primarni tumori mozga i karcinomi pankreasa povezani su sa najvećim rizikom od tromboembolije. Karcinom želuca, jednjaka, jajnika i pluća takođe predstavlja visok rizik, kao i hematološki malignitet, posebno agresivni ne-Hodgkin limfom i multipli mijelom (MM). Međutim, treba napomenuti da se iz perspektive javnog zdravlja, visok udio tereta VTE može pripisati visoko rasprostranjenim karcinomima (dojka, kolorektalni, prostata) uprkos nižem relativnom riziku od VTE. Regionalno ili metastatsko širenje povezano je sa većim rizikom od VTE u poređenju sa lokalizovanom bolešću. Približno 50% pacijenata sa VTE u vrijeme postavljanja dijagnoze ima sinhrono metastaze. Čini se da je i tajming važan; pacijenti su u najvećem riziku u prva 3 meseca nakon dijagnoze karcinoma, nakon čega sledi opadanje incidencije. Međutim, rizik ostaje veći od opšte populacije do 15 godina od inicijalne prezentacije. Prema velikoj retrospektivnoj kohortnoj studiji, incidenca ATE nakon 6 meseci bila je veća kod pacijenata sa karcinomom pluća, želuca i pankreasa (8,3%, 6,5% i 5,9% respektivno), sa IM i ishemijskim moždanim udarom. 2,0% i 3,0%, respektivno. Nedavne studije pokazuju da preuređenje anaplastične limfom kinaze (ALK) kod raka pluća daje veći trombogeni rizik. (3)

2.3. Faktori rizika u vezi sa liječenjem

Stope VTE se mogu povećati sa operacijom, terapijama protiv raka i tretmanima podrške. Neki hemoterapeutski agensi su takođe povezani sa velikim opterećenjem ATE. Hirurgija (posebno karlične i abdominalne) kod pacijenata sa karcinomom nosi povećan rizik od postoperativne DVT i PE za 2 do 3 puta, respektivno, u poređenju sa pacijentima bez raka koji su podvrgnuti istim procedurama. Hemoterapija i novi lijekovi protiv raka su jaki faktori rizika za VTE, a njihova sve veća upotreba može djelimično da objasni njen porast tokom posljednjih decenija. Upotreba sistemske hemoterapije povećava rizik od VTE 2 do 6 puta. U ovoj klasi, trombogeni efekat cisplatina je dobro identifikovan: režimi zasnovani na cisplatinu imaju 2 puta veći rizik od tromboembolijskih komplikacija u poređenju sa oksaliplatinom kod pacijenata sa gastroezofagealnim karcinomom. Imunomodulatorni lekovi koji se koriste u MM (talidomid, lenalidomid i pomalidomid) povećavaju rizik od VTE i ATE (MI: 1,98%; CVA: 3,4%), dok antivirusni lijekovi direktnog dejstva (takođe potencijalno korišteni kod pacijenata sa rakom) su

bezbijedni za rizik od protromboze. Antiangiogenetski lijekovi, kao što je bevacizumab, monoklonsko antitelo protiv receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR), povećavaju rizik od ATE, kao i višeciljani agensi sorafenib i sunitinib, iako njihov precizan uticaj na VTE nije jasan. Nedavno, studije o inhibitorima imunih kontrolnih tačaka sugerišu povećan rizik od VTE i ATE, potencijalno zbog ćelijskih imunih odgovora, inflamatornih citokina i upale posredovane komplementom. Potporne terapije, uključujući agense koji stimulišu eritropoezu i transfuziju crvenih krvnih zrnaca i trombocita, doprinose opterećenju VTE kod pacijenata sa kancerom. (3)

3. ANTITROMBOTICI

Antitrombotici jesu lijekovi za sprječavanje zgrušavanja krvi. U antitrombotike spadaju antikoagulansi (heparini i antagonisti vitamini K), inhibitori agregacije trombocita i fibrinolitici (urokinaza, streptokinaza i alteplaza).

3.1. Antagonisti vitamina K

Kumarinski antikoagulansi uključujući varfarin i dikumarol sprečavaju redukciju vitamin K epoksida u mikrosomima jetre i na taj način izazivaju stanje slično nedostatku vitamina K. Dikumarol i njegovi analozi (etilbiskumacetati i varfarin) su antagonisti vitamina K i inhibišu sintezu protrombina kao i faktora VII, IX i X u jetri. Zato bi se moglo reći da su oni indirektni antikoagulansi. Mehanizam djelovanja jeste inhibicija vitaminom K posredovane gama-karboksilacije glutaminske kiseline. Time se sprečava pretvaranje deskarboksiprotrombina u protrombin. Dakle, antagonisti vitamina K ometaju sintezu faktora koagulacije u jetri. Antagonisti vitamina K naročito su dobri za dugotrajnu terapiju. Varfarin prema djelovanju spada među antagoniste vitamina K koji je neophodan za normalnu sintezu faktora zgrušavanja II, VII, IX i X. Sprečavanjem nastajanja navedenih bjelančevina varfarin smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi i posredno sprečava nastanak i rast krvnih ugrušaka u srcu i krvnim sudovima. Najveći antikoagulacioni efekat postiže za 72 do 96 sati nakon početka liječenja. Dejstvo traje još 4 do 5 dana nakon završenog liječenja. Koristi se za liječenje venske tromboze, plućne embolije i ishemične srčane bolesti. Takođe koristi se u sprečavanju sistemskih tromboembolijskih komplikacija u bolesnika sa ishemičnom srčanom bolešću praćenom hroničnom atrijalnom fibrilacijom. Varfarin nije bezazlen lijek i može se koristiti samo i isključivo kad je to potrebno i dopušteno. Ne smije se koristiti u vrijeme trudnoće. Takođe, varfarin ulazi u interakcije s brojnim lijekovima. (4)

Niskomolekularni heparin (heparin male molekulske mase), spada u antikoagulantene lekove. Neki od predstavnika ove grupe su enoksaparin, dalteparin, nadroparin. Niskomolekularni heparin indikovano za profilaksu duboke venske tromboze kod pacijenata sa srednjim i visokim rizikom poput hirurških i ortopedskih pacijenata, za terapiju venske

tromboembolije u trudnoći, za terapiju duboke venske tromboze i plućne embolije kod žena koje nisu gravidne, kod STEMI infarkta miokarda, nestabilne angine pektoris i prevenciju formiranja ugrušaka kod ekstrakorporalne cirkulacije. Niskomolekularni heparin inhibiše koagulaciju aktiviranjem antitrombina III. Antitrombin III se vezuje za faktor Xa koagulacije i inhibiše ga. Pri tome sprečava aktiviranje konačnog zajedničkog puta. Inaktivacija Xa faktora znači da se protrombin ne konvertuje u trombin, čime se fibrinogen ne pretvara u fibrin da bi nastao ugrušak. Ovaj oblik heparina je mali fragment većeg mukopolisaharida, heparina. Heparin deluje slično tako što vezuje antitrombin III i aktivira ga. Heparin takođe ima mesto vezivanja za trombin, tako da trombin može da stupi u interakciju sa antitrombinom III i heparinom, čime inhibiše koagulaciju. Heparin ima brži početak antikoagulantne akcije, jer će inhibisati Xa faktor i trombin, dok je efekat niskomolekularnog heparina ograničeno samo na inhibiciju Xa faktora koagulacije. Glavno neželjeno dejstvo je krvarenje. U tom slučaju obustavlja se dalja primjena lijeka i uvodi se protamin-sulfat koji se vezuje za molekul niskomolekularnog heparina i tako stvara neaktivan kompleks. Ređe može da se javi trombocitopenija, osteoporoza, spontane frakture, reakcije preosjetljivosti. U kontraindikacije spadaju traume, poremećaji koagulacije, peptički ulkus, nedano cerebralno krvarenje, teška hipotenzija, nedavne operacije na oku ili nervnom sistemu. U ovim situacijama rizik od krvarenja je veći od potencijalne koristi.

(5)

3.2. Inhibitori agregacije trombocita

Lijekovi koji smanjuju hemostaznu funkciju trombocita koriste se u liječenju bolesnika sa arterijskim vaskularnim bolestima i tromboembolijama. Acetilsalicilna kiselina je prije svega analgoantipiretik. Acetilsalicilna kiselina ireverzibilno blokira enzim ciklooksigenazu koja je odgovorna za sintezu nekih prostaglandina koji učestvuju u zapaljenskim procesima i povišenju telesne temperature. Ali ciklooksigenaza je važna i za sintezu tromboksana A₂, pa njina blokada znači i blokadu sinteze tromboksana A₂. Bez njega trombociti imaju slabiju tendenciju agregacije. Klopidoogrel sprječava agregaciju trombocita tako što selektivno blokira vezivanje adenzin difosfata na njegov receptor na trombocitima i na taj način zaustavlja aktivaciju GPIIb/IIIa kompleksa. Od nuspojava, moguće su alergijske reakcije (otežano disanje, oticanje usana, jezika, lica) povraćanje krvi, krvava stolica, jaka glavobolja, vrtoglavica, krvarenje iz

nosa, zatvor, proliv. Dipiridamol inhibiše agregaciju trombocita. Mehanizam djelovanja nije potpuno razjašnjen, ali se vjeruje da je u pitanju više mehanizama. Dipiridamol blokira unos adenzina u eritrocite koji je inhibitor agregacije trombocita, takođe inhibiše i fosfodiesterazu zbog čega se povećava koncentracija cikličnog adenzin-mono-fosfata u trombocitima, a takođe inhibiše i sintezu tromboksana A₂. Time dipiridamol proširuje koronarne krvne sudove i time znatno poboljšava dopremanje kiseonika i krvi do srčanog mišića. Pospješuje razvoj kolateralnih krvnih sudova srca. Eptifibatid, sintetski ciklični heptapeptid koji sadrži šest aminokiselina, uključujući jedan cisteinamid i jednu reziduu merkaptopropionila, je inhibitor agregacije trombocita i pripada klasi RGD (arginin-glicin-aspartat)-mimetika. Eptifibatid reverzibilno inhibiše agregaciju trombocita sprečavajući vezivanje fibrogena, von Willebrand faktora i drugih adhezivnih liganda za receptore glikoproteina (GP) IIb/IIIa. Namijenjen je upotrebi zajedno sa aspirinom i heparinom. Tiklopidin je tienopiridinski derivat snažnog antiagregacionog delovanja. Sprečava agregaciju trombocita koju uzrokuje adenzin-difosfat (ADP). Sprečava vezivanje fibrinogena s glikoproteinskim kompleksom (GP) IIb/IIIa na membrani trombocita i time takođe međusobno povezivanje trombocita, vezanje von Willebrandovog faktora, fibronektina i trombospondina na spomenuti kompleks i posredno aktiviranje koagulacione kaskade. U određenoj mjeri takođe sprečava agregaciju trombocita koju izazivaju trombin, kolagen, arahidonska kiselina, adrenalin i PAF. Dejstva tiklopidina jesu sprečavanje: napredovanja ateroskleroze i tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s velikim rizikom, tromboembolijskih komplikacija pri ugradnji "bypassa" na arterijama, tromboze u hemodijaliznom sistemu i smanjenja doze heparina pri hemodijalizi, tromboembolijskih komplikacija pri operativnim zahvatima pri kojima se koristi vantelesni krvotok i oksigenacija krvi. Iloprost - najjači prirodni vazodilatator u organizmu jeste prostaciklin (PGI₂). On ima dvostruko djelovanje - deluje citoprotektivno i inhibitor je agregacije trombocita. Iloprost djeluje daleko duže nego prostaciklin i efekat mu je 100 puta jači. Efekti važni za kliničku primenu iloprosta jesu vazodilatacija, inhibicija agregacije trombocita, zaštita zida krvnih sudova i pojačanje fibrinolitičkog potencijala. Iloprost utiče na tonus krvnih sudova i opušta ih. Sprečava spazam arterija zbog dejstva leukotriena, tromboksana, i nekih drugih faktora. Osim toga djeluje i direktno na glatke mišiće krvnih sudova opuštajući ih. Iloprost podstiče izlječenje ulceracija uzrokovanih ishemijom, ublažava bol pri ozbiljnim, hroničnim poremećajima arterijske cirkulacije. Koristi se za liječenje uznapredovanog obliterirajućeg tromboangitisa (Buergerova

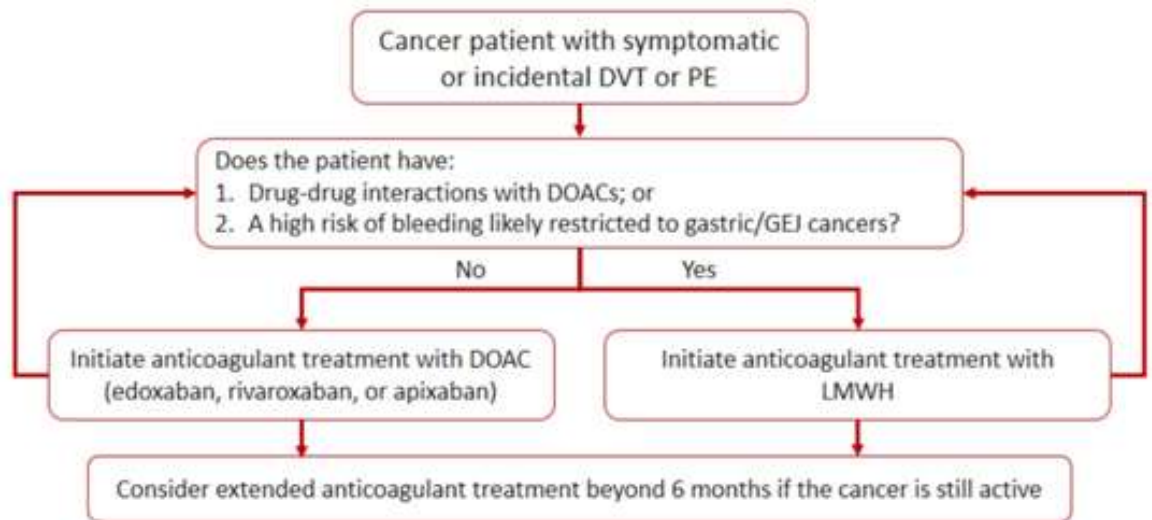
bolest) s kritičnom ishemijom ekstremiteta u slučajevima gde revaskularizacija nije indikovana. Ne smije se koristiti kod ozbiljne koronarne bolesti ili nestabilne angine, infarkta miokarda koji se dogodio u poslednjih šest mjeseci, akutne ili hronične urođene srčane mane, aritmije povezane s prognozom i sumnje na plućnu kongestiju. Tirofiban je nepeptidni antagonist trombocitnih GP IIb/IIIa receptora, inhibitor agregacije trombocita. GP IIb/IIIa receptor je najvažniji receptor na površini trombocita koji je uključen u proces agregacije trombocita. (6)

3.3.Fibrinolitici

Fibrinolitici su lijekovi koji se koriste u cilju rastvaranja tromba i rekanalizacije okludovanog krvnog suda. Koriste se kod akutnog infarkta miokarda, tromboembolije pluća, tromboze perifernih arterija, tromboze dubokih vena (rijetko). U te svrhe se najčešće koriste streptokinaza, koja nije specifična na sam tromb nego djeluje na nivou cijele cirkulacije. Najčešće od svih predstavnika ove grupe lijekova dovodi do anafilaktičkog šoka. Treba biti i oprezan i ukoliko je pacijent neposredno prije primjene preležao streptokonu infekciju, jer takva situacija najčešće rezultuje alergijskom reakcijom na primjenu streptokinaze. Primjenjuje se sporom intravenskom infuzijom tokom sat vremena, a posle toga slijedi terapija održavanja od 72 sata. Ureokinaza je selektivnija na nivou tromba, a ima i manja neželjena dejstva od streptokinaze. Daje se prvih 10 minuta intravenski, a terapija održavanja slijedi tokom 24 sata. Alteplaza je dobijena rekombinantnom DNK tehnologijom, takođe je selektivnija na plazminogen u trombu nego u cirkulaciji. Daje se intravenski 3-5 minuta i slijedi terapija održavanja tokom 2 sata. Alergijske reakcije uglavnom nisu njena neželjena dejstva. Anisterplaza je kombinacija alteplaze i plazminogena. Pogodna je za vanbolničku primjenu (u ambulantnim kolima). Daje se intravenski oko 5 minuta. (7)

ZAKLJUČAK

Pacijenti sa karcinomom imaju povećan rizik od razvoja arterijske i venske tromboze, ponavljanja iste, ali i masivnog krvarenja u poređenju sa pacijentima bez ove bolesti. Kod pacijenata sa karcinomima rizik od ponavljane arterijske i venske tromboze je veći od masovnog krvarenja uprkos antikoagulantnoj terapiji. Uprkos napretku u antikoagulansima, rizik od nastanka krvarenja je uvijek veći u pacijenata sa karcinomom nego kod pacijenata bez ove bolesti: warfarin 20,2% vs 12,6%; rivoraxaban 16,7% vs 12,1%; LMWH 13,2% vs 9,7%; Apixaban 14,5% vs 9,3%. LMWH predstavlja zlatni standard u liječenju od objavljivanja CLOT smjernica 2003. godine. Randomizovana studija od 1046 učesnika obuhvatila je pacijente koji su liječeni edoxabanom ili dalteparinom, od kojih je 98% imalo aktivnu malignu bolest, a njih 53% je imalo metastatsku bolest. Ova studija je dokazala da edoxaban i rivaroxaban nisu inferiorni u liječenju DVT u odnosu na dalteparin, da je dokazano manje rekurentnih VTE (6,5% vs 10,5%), uz povećano masivno krvarenje (6,3% vs 3,2%) i povećano krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta, naročito kod carcinoma GIT trakta. (8) Šta kažu najnovija istraživanja kad se treba dati DOAC u tromboemboliji povezanoj sa rakom? Glavne smjernice preporučuju korištenje niskomolekularnog heparina i nedavno prihvaćenog edoxaban-a i rivaroxaban-a. Caravaggio studija je rađena na 1168 pacijenata sa malignom bolesti koji su bolovali od verifikovane plućne tromboembolije i/ili duboke venske tromboze gdje je dokazano da oralno primijenjivan apixaban nije inferioran u odnosu na konvencionalnu terapiju za primarni ishod efikasnosti. Rezultati Carvaggio studije su pokazali da je ovaj lijek indikovani i kod pacijenata sa malignitetima GIT trakta koji imaju povećanu vjerovatnoću od razvoja masivnog krvarenja. Šta se očekuje od revidiranih smjernica za liječenje? Cijena, finansijska toksičnost? Klinička apoteka u Ohio je objavila podatak za enoxaparin 1000-1200\$ na mjesečnom nivou; DOAC 460\$ na mjesečnom nivou. (8) Participacija za injekcije često veća od one koja se može priuštiti. Kvalitet života, udobnost (samostalno aplikovanje terapije)? Prema NCCN smjericama DOAC se preporučuje kod pacijenata bez gastričnih ili gastroezofagealnih lezija (apixaban, edoxaban, rivaroxaban). LMWH se preporučuje kod pacijenata sa gastričnim ili gastroezofagealnim lezijama uz oprez (dalteparin, enoxaparin). DOAC se preporučuje u slučaju da neka od dva prethodna nisu dostupna (dabigatran).



Kraaijpoel N et al. *Blood*. 2019;133:291-298.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

LITERATURA

- (1) Internet. Preuzeto 08.05.2021. sa <https://medicard.hr/>
- (2) Internet.JACCCardioOncol. 2020Jul6;2(3):428- 440. Preuzeto sa <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.06.001>
- (3) Internet. Lorenzo Gervaso, Heloni Dave and Alok A. Am Coll Cariol CardioOnc., 2021, jun. Preuzeto sa <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.03.001>
- (4) Internet. Preuzeto 05.08.2020. sa <https://www.stetoskop.info/odeljci-knjiga/antikoagulansi>
- (5) Internet. Dragojlo Polić, Preuzeto10.02.2020. sa <https://mojamedicina.com/niskomolekularni-heparin-fraksiparin-antikoagulantna-terapija/>
- (6) Internet. Preuzeto 05.08.2020. sa <https://www.stetoskop.info/odeljci-knjiga/inhibitori-agregacije-trombocita>
- (7) Internet.Dragojlo Polić,Preuzeto 10.02.2020. sa <https://mojamedicina.com/fibrinolitici/>
- (8) „Critical questions for improving clinical outcomes in patients with cancer-associated thromboembolism“, Lord Ajay K Kakkar, MD, PhD, FRCP, FRCS, profesor od surgery, University College London,m Director of the Thrombosis Research Institute London, UK, jul, 2023. Medscape.