

Wstępne leczenie przeciwkrzepliwe w fazie ostrej ŻChZZ

Doustne antykoagulanty – antagoniści witaminy K

OLGA DZIKOWSKA-DIDUCH, KATARZYNA WOLDER

WSTĘP

Historia antagonistów witaminy K (AWK) sięga pierwszej połowy XX wieku. W latach 30. podczas epidemii powikłań krwotocznych u bydła wyizolowano z roślin bishydroksykumarynę. Dalsze prace doprowadziły do wytworzenia w 1940 r. dikumarolu, a następnie jego pochodnej, warfaryny. Początkowo warfarynę opatentowano jako truciznę na gryzonie, w celach leczniczych zaczęto ją stosować od 1951 r. Pierwsze badania kliniczne nad doustnymi antykoagulantami rozpoczęto w 1954 r. Przez ponad 50 lat AWK stanowiły podstawową grupę leków przeciwkrzepliwych. Pomimo wprowadzenia do użycia nowych doustnych antykoagulantów w pewnych wskazaniach leczenie AWK pozostaje jedynym możliwym.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Witamina K jest niezbędna do syntezy w wątrobie czynników krzepnięcia II, VII, IX, X oraz białka C i S. AWK są pochodnymi kumaryny blokującymi cykl przemian, dzięki którym witamina K staje się aktywna. Ich działanie opiera się na hamowaniu reduktazy epoksydowej, katalizującej przemianę epoksydu do chinonu i reduktazy chinonowej, przez co nie powstaje hydrochinon. Wskutek tych przemian zostaje zahamowana γ -karboksylacja reszt glutaminowych (Gla) wchodzących w skład zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia II, VII, IX i X. AWK hamują także karboksylację regulatorowych białek antykoagulacyjnych C oraz S. Obniżenie aktywności białka C we wczesnym okresie leczenia, jeszcze przed ujawnieniem się głównego działania leku, powoduje ryzyko powstawania lub narastania zakrzepicy. Ma to zasadnicze znaczenie u chorych z niedoborem białka C lub białka S. W tej grupie pacjentów AWK mogą wywołać martwicę skóry spowodowaną zakrzepicą drobnych naczyń. W związku z tym u osób z zakrzepicą leczenie AWK należy rozpoczynać pod osłoną heparyny.

PODZIAŁ I FARMAKOKINETYKA

Doustne antykoagulanty są pochodnymi 4-hydroksykumaryny i inda-1,3-dionu. Pochodne 4-hydroksykumaryny różnią się czasem działania. Wyróżniamy preparaty o długim czasie działania (fenprokumon) i o pośrednim czasie działania (warfaryna, acenokumarol). Pochodne indadionu reprezentowane były przez fenindion – wycofany już ze względu na działania niepożądane.

W Polsce stosuje się pochodne kumaryny o pośrednim czasie działania:

- acenokumarol – tabletki 1 mg i 4 mg
- warfarynę – tabletki 3 mg i 5 mg.

Podstawowe dane o ich farmakokinetyce znajdują się w tabeli 1.