

Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet

Yleistä

Hyytymän eli trombin muodostus on keskeinen osa hemostaasia, joka käynnistyy verisuoneen kohdistuneen trauman seurauksena. Sen fysiologisena tarkoituksena on verenvuodon tyrehtyttäminen. Tämä tapahtumaketju alkaa verisuonivaurion laukaisemana verisuonten supistumisena. Sitä seuraa verisuonen seinämän endoteelisolujen, trombosyyttien ja veren hyytymisjärjestelmän monimutkainen vuorovaikutusketju, joka lopulta johtaa trombosyyteistä ja fibriniestä koostuvan hyytymän syntyyn. Hyytymää rajoittava fibrinolyyttinen järjestelmä käynnistyy jo hyytymän muodostumisen aikana. Sen tarkoituksena on liuottaa tehtävänsä tehnyt trombi hajottamalla fibriniä sitä mukaa, kun vauriokohta paranee.

Paitsi verenvuotoon johtavan verisuonivaurion yhteydessä, trombinmuodostus voi käynnistyä myös endoteelivaurioiden seurauksena. Syy voi olla mm. ateromatoottinen vaurio verisuonen seinämässä. Trombi, joka on tällöin hemostaasin kannalta tarkoitukseton, ahtauttaa verisuonia ja voi johtaa paikallisen verenkierron tukkeutumiseen. Jos trombi irtoaa tai lohkeaa, se voi siirtyä verenkierron mukana emboluksena muualle elimistöön ja aiheuttaa siellä paikallisen verenkierron tukkeutumisen. Sepelvaltimossa oleva trombi aiheuttaa sydäninfarktin, joka on tavallisin kuolemansyy Suomessa. Aivoverenkierron tukkeutuminen joko trombin tai embolian seurauksena on myös tärkeä sairastavuuden ja kuolleisuuden syy, samoin kuin keuhkoembolia, joka on alaraajojen tai lantion syvien laskimoiden tromboosin komplikaatio. Koska tromboemboliset taudit ovat yleisiä ja vakavia sairauksia, niiden estämiseen ja hoitamiseen tarkoitetut lääkeaineet ovat tärkeitä.

- *verenvuoto*

- *endoteelivaurio*

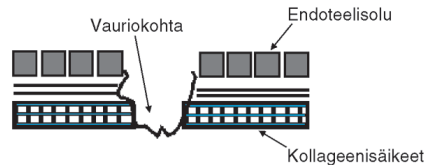
Hyytymän muodostuminen

Hyytymän muodostuminen (kuva 37-1) vaatii aina trombosyyttien aktivoitumisen. Vauriokohdan paljastuneet kollageenisäikeet aktivoivat verenkierrossa lepotilassa kiertäneet trombosyytit. Aktivoi-

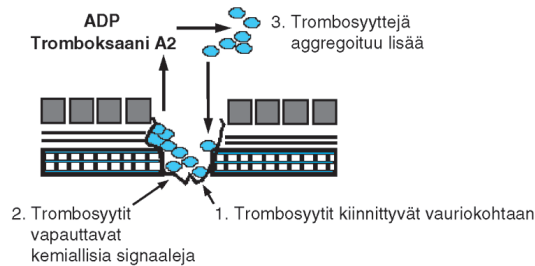
- *trombosyytit*

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeineet

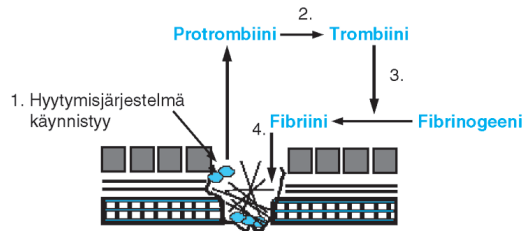
1. Verisuonen vaurioituessa kollageenisäikeet paljastuvat



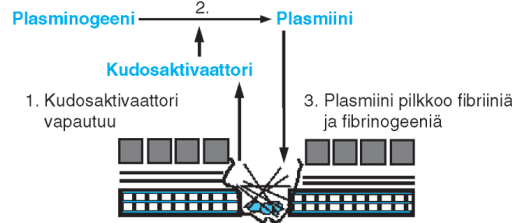
2. Trombosyytit kiinnittyvät vauriokohtaan ja vapauttavat aktiivisia tekijöitä



3. Hyyttymä muodostuu trombosyyteistä ja fibrinistä



4. Fibrinolyttinen järjestelmä rajoittaa hyyttymää ja lopulta hajottaa sen



Kuva 37-1. Hyyttymän muodostuminen ja fibrinolyysi yksinkertaistettuina.

duttuaan ne kiinnittyvät vauriokohtaan ja erittävät trombosyyttien aggregaatiota lisääviä aineita, kuten adensiinidifosfaattia (ADP) ja tromboksaani A₂:ta. Trombosyyttejä aggregoituu tällöin runsaasti vauriokohtaan.

- *hyyttymisjärjestelmä*

Kudosvaurion yhteydessä aktivoituu samaan aikaan myös veren hyyttymisjärjestelmä, joka koostuu monista ns. hyyttymistekijöistä. Hyyttymiskaskadin tehtävänä on tuottaa trombiinia, joka on seerumin proteaasi. Trombiini muuttaa trombosyytteihin kiinnittyneen fibrinogeenin fibriniksi, joka polymerisoituu ja muodostaa säikeisen verkoston. Tämä tekee hyyttymästä tiiviin ja pitää sen paikoillaan. Nopean verenvirtauksen alueilla, kuten valtimoissa, trombi muodostuu pääasiassa trombosyyteistä (valkoinen trombi). Hitaamman vir-

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet

tauksen alueella, kuten laskimoissa, trombi sisältää runsaasti myös punasoluja (punainen trombi). Tämä voi selittää sen, että trombosyyttien estäjät ehkäisevät etenkin valtimoiden trombeja ja antikoagulantit ovat tehokkaampia laskimotromboosien estäjiä.

Fibrinolyttinen järjestelmä käynnistyy hyytymän muodostumisen aikana. Kudoksista erittyvät plasminogeeniaktivaattorit muuttavat plasminogeenin plasmiiniksi. Plasmiini estää hyytymän laajenemisen ja liuottaa muodostunutta fibriniä haavan parantuessa.

Tromboosialttiuteen voidaan vaikuttaa toimenpiteillä ja lääkkeillä trombin synnyn ja muodostumisen eri vaiheissa. Varsinaiset anti-tromboottiset lääkeaineet jaetaan vaikutuskohtansa mukaisesti antikoagulantteihin, jotka estävät veren hyytymisjärjestelmän normaalia toimintaa, trombosyyttien toimintaa estäviin lääkkeisiin sekä trombolyyttisiin lääkeaineisiin, jotka liuottavat fibriniin trombeja lisäämällä fibrinolyysiä. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkkeet on esitetty taulukossa 37-1.

Veren hyytymisjärjestelmä

Yleinen kulku

Veren hyytyminen tapahtuu reaktioketjuna (kuva 37-2), jossa hyytymistekijät (tsymogeenit) aktivoituvat muuttuen proteaaseiksi, jotka pilkkovat toisia hyytymistekijöitä muuttaen ne aktiivisiksi proteaaseiksi. Hyytymisen eri vaiheiden reaktioihin voivat osallistua edellisessä vaiheessa muodostunut proteaasi, seuraavan vaiheen tsymogeeni, nonentsymaattinen kofaktori, Ca^{2+} sekä reaktiopinta, jonka tarjoaa trombosyyttien pinta *in vivo*. Tapahtumaketjun tuloksena syntyy trombiinia (tekijä IIa), joka pilkkoo fibrinogeenin polypeptidiketjuista aminohappoja siten, että sen multimeerinen rakenne rikkoutuu. Näin muodostuu monomeeristä fibriniä, joka muodostaa geelimäisen säikeistön. Hyytymistekijä XIII:n vaikutuksesta tapahtuu fibriniinimonomeerien välinen transglu-taminaatio, jolloin fibriniinimonomeerit polymerisoituvat ja muodostuu tiukka hyytymä. Hyytyminen kestää lasiputkessa 4–8 minuuttia. Kalsiumin saostaminen plasmasta oksalaatilla, sitraatilla tai EDTA:lla ehkäisee useita hyytymistapahtuman reaktioita, ja sillä voidaan hyvin ehkäistä verinäytteiden hyytyminen *in vitro*.

Ulkoisen ja sisäisen järjestelmä

Hyytyminen käynnistyy verisuonen vaurioituessa ns. ulkoisen järjestelmän kautta (ulkoisen viittaa veren ulkopuoliseen tekijään eli kudostekijään, josta käytetään myös nimeä kudostromboplastiini eli hyytymistekijä III). Reaktioketju saa alkunsa, kun hyytymistekijät VII ja VIIa aktivoituvat kudostekijän vaikutuksesta kudosaaurion yhteydessä. Tällöin tekijä X muuttuu Xa:ksi. Tekijä Xa puolestaan katkaisee protrom-

• fibrinolyysi

Taulukko 37-1. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet. *-merkillä merkityt yhdisteet eivät ole käytössä Suomessa.

Aktivoituneiden hyytymistekijöiden toimintaa estävät antikoagulantit

hepariini
pienimolykkyiset hepariinit
-daltepariini
-enoksapriini
-nandropariini
-tintsapariini
-revipariini
-danaparoidi

lepirudiini
desirudiini
antitrombiini III

Hyytymistekijöiden synteesiä estävät antikoagulantit

varfariini
dikumaroli*
fenindioni*

Trombosyyttien toimintaa estävät lääkkeet

asetyylisalisyylihappo (ASA)
dipyridamoli
klopidogreeli
tiklodipiini
ridogreeli
absiksimabi
tirofibaani
eptifibatidi
lamifibaani
iloprosti

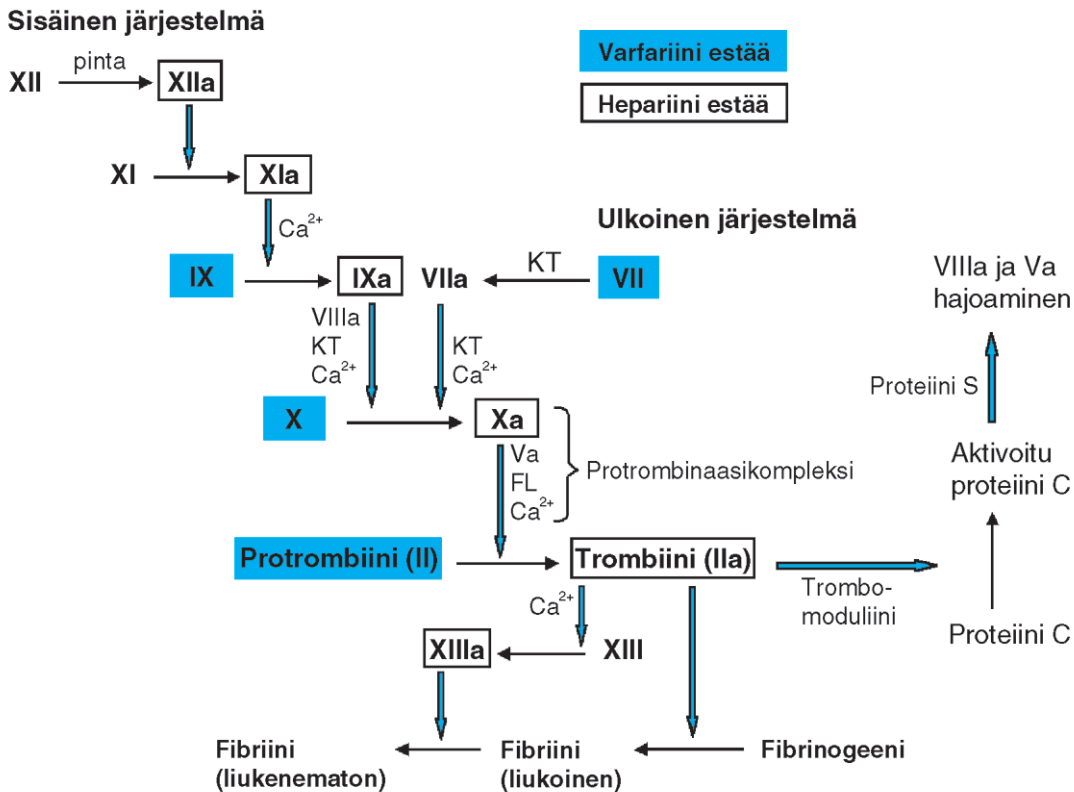
Trombolyyttiset lääkkeet (plasminogeenin aktivaattorit)

streptokinaasi
alteplaasi
reteplaasi
urokinaasi*
antreplaasi

Antifibrinolyttiset lääkkeet

traneksaamihappo
aprotiniini

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeineet



Kuva 37-2. Veren hyytymisjärjestelmä ja antikoagulanttien vaikutuskohdat siihen. Paksu nuoli kuvaa proteaasiaktiivisuutta. KT = kudostekijä, FL = fosfolipidi

biinista (II) kaksi peptidisidosta, jolloin muodostuu trombiinia (IIa). Xa vaatii toimiakseen Ca^{2+} :n, fosfolipidien ja hyytymistekijä V:n läsnäolon; nämä muodostavat yhdessä ns. protrombiinaasikompleksin aggregoituneiden trombosyyttien pinnalla.

Hyytyminen voi käynnistyä myös ns. sisäisen järjestelmän kautta, kun hyytymistekijä XII, veressä oleva prekallikreini ja kininogeeni joutuvat kontaktiin negatiivisesti varautuneen pinnan (kollageeni tai ateroskleroottinen plakki *in vivo*, lasi tai kaoliini *in vitro*) kanssa. Tällöin XII muuttuu XIIa:ksi, XI muuttuu XIa:ksi ja IX muuttuu IXa:ksi. Hyytymistekijä IXa muuttaa tekijän X puolestaan Xa:ksi, minkä jälkeen reaktiketju on sama kuin ulkoisessa järjestelmässä. Sisäinen järjestelmä voi aktivoitua myös ulkoisen järjestelmän ollessa jo aktivoitunut, sillä hyytymistekijä VIIa voi aktivoitua myös tekijää IX kudostekijän läsnäollessa.

Hyytymistekijät

Veren hyytymistekijät on numeroitu (I–XIII), mutta numeroinnin lisäksi käytetään myös kansainvälistä nimitystä. Vain osa hyytymistekijöistä toimii proteaaseina (tekijät II, VII, IX, X, XI ja XII), niiden aktiivisena yksikkönä toimiva karboksyylihappopää on homolooginen trypsiinin kanssa. Hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X aminopään glutamaattien muuttuminen maksassa gammakarboksylutamaateiksi, jotka sitovat Ca^{2+} :a ja fosfolipidejä, on välttämätöntä niiden proteaasiaktiivisuudelle ja veren hyytymiselle. Näiden

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet

hyyttymistekijöiden gammakarboksyylaatiosta huolehtiva karboksy-laasi vaatii toimiakseen pelkistynyttä K-vitamiinia. Oraaliset anti-koagulantit estävät kahdessa peräkkäisessä reaktiossa K-vitamiinia pelkistävien entsyymien (K-vitamiiniepoksidireduktaasi, K-vitamiinikininonireduktaasi) toimintaa, jolloin syntyvät hyytymistekijät eivät sido Ca^{2+} :a ja fosfolipidejä.

Osa hyytymistekijöistä toimii nonentsyymaattisina kofaktoreina (tekijä Va tekijälle Xa ja tekijä VIIIa tekijälle IXa) hyytymiskaskadissa. Myös kudostekijä (III) on nonentsyymaattinen lipoproteiini, joka lisää suuresti hyytymistekijöiden VII ja VIIa proteolyttistä tehoa. Kudostekijää esiintyy fibroblastien ja sileiden lihassolujen pinnalla eikä se joutu normaalitylanteessa tekemiseen kiertävän veren kanssa. Harvinaisissa tilanteissa myös endoteelisolut voivat tuottaa pinnalleen kudostekijää kiertävien endotoksiinien, TNF α :n tai interleukiini-1:n vaikutuksesta. Näitä syntyy mm. vaikeissa infektioidissa, joissa voi tapahtua patologista veren hyytymistä (DIC = disseminated intravascular coagulation).

Hyytymistekijöiden puutos johtuu tavallisimmin maksasairaudesta, mutta se voi johtua myös K-vitamiinin puutteesta. Tunnetaan myös harvinaisia perinnöllisiä puutoksia, kuten hemofilia A:ssa hyytymistekijä VIII:n puutos ja hemofilia B:ssä hyytymistekijä IX:n puutos. Hyytymistekijöitä voidaan korvata antamalla jääplasmaa tai yksittäisiä hyytymistekijöitä sisältäviä valmisteita, joista Suomessa on saatavissa VIIa-, VIII- ja IX-valmisteita. K-vitamiinin anto on perusteltua joissakin hyytymishäiriöissä.

Luonnolliset antikoagulantit

Veressä on normaalitilanteessa useita tekijöitä, jotka estävät veren hyytymistä. Trombosyyttien aggregaatio estyy terveessä verisuonessa mm. prostasykliinin vaikutuksesta. Plasmassa esiintyvä antitrombiini III on proteaasi, joka inaktivoi monia hyytymistekijöitä (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa). Endoteelisoluista erittyvä paikallisesti pieniä määriä hepariinisulfaattia, joka stimuloi antitrombiinia. Aktivoitunut proteiini C (APC) taas pilkkoo aktivoituneena hyytymistekijöitä Va ja VIIa proteiini S:n läsnäollessa (kuva 37-2). Proteiini C:n täytyy toimiakseen olla gammakarboksyloitunut (K-vitamiinista riippuvainen karboksy-laasi). Sen aktivoituminen vaatii myös trombiinin ja trombomoduliinin läsnäolon. Plasmassa esiintyy lisäksi lipoproteiiniin assosioituva hyytymisen estäjä (LACI), joka estää hyytymistekijää Xa ja hyytymistekijä VII-kudostekijäkompleksia, sekä muita hyytymistekijöiden estäjiä kuten alfa₂-antitrypsiini ja komplementti C1.

Antikoagulantit

Antikoagulantit jaetaan kahteen pääryhmään, välittömästi vaikuttaviin antikoagulantteihin, joista tärkein on hepariini, sekä välillises-

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Historiaa

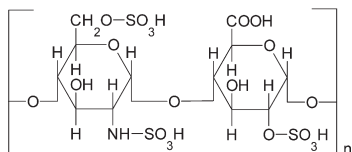
Hepariini on tärkein välittömästi vaikuttava antikoagulantti. Se löytyi vuonna 1916, kun amerikkalainen lääketieteen opiskelija J. McLean havaitsi, että maksaekstrakti pidentää veren hyytymisaikaa. Myöhemmin on käynyt ilmi, että hepariinia esiintyy pääasiassa ns. Ehrlichin syöttösoluissa, joita joillakin eläinlajeilla – toisin kuin ihmisellä – on runsaasti maksassa. Kliiniseen käyttöön hepariini tuli 1930-luvun lopulla, ja se muutti radikaalisti tromboosisairauksien hoidon.

ti vaikuttaviin antikoagulantteihin, joista tärkeimmät ovat kumariini- ja indandionijohdokset (ns. oraaliset antikoagulantit). Välittömästi vaikuttavat antikoagulantit vaikuttavat suoraan aktivoituneisiin hyytymistekijöihin, välillisesti vaikuttavat sen sijaan estävät hyytymistekijöiden muodostumista maksassa.

Aktivoituneiden hyytymistekijöiden toimintaa estävät antikoagulantit

Hepariini

- rakenne



Hepariini

- valmistus

Perinteinen hepariini eli fraktioimaton hepariini on mukopolysakkaridi, joka sisältää jopa 40 % esteröitynyttä rikkihappoa. Hepariinimolekyylit muodostuu ketjusta, jonka perusrakenneosana on glukosamiinin ja glukuronihapon muodostama yksikkö. Suuren esterisulfaattipitoisuuden vuoksi hepariini on voimakas happo. Kliinisesti sitä käytetään joko natrium- tai kalsiumsuolana. Hepariinia on elimistössä varastoituneena syöttösolujen eritysjyväsiin, joista sitä vapautuu vain vähän terveessä elimistössä.

Lääkkeellinen hepariini valmistetaan eristämällä sitä runsaasti syöttösoluja sisältävistä kudoksista, kuten sian suolen limakalvosta tai naudan keuhkoista. Eristyksen aikana hepariini pilkkoutuu erikokoisiksi molekyyleiksi, joiden molekyylipaino on 4 000–30 000 D. Hepariinin koostumus voi siis vaihdella, mutta seoksen biologinen vaikutus on kuitenkin samanlainen. Hepariini kvantifioidaan biologisesti määritettävänä yksikköinä: 1 mg hepariinia vastaa noin sataa kansainvälistä yksikköä.

Hepariinin vaikutusmekanismi

Hepariinin hyytymistä ehkäisevä vaikutus perustuu siihen, että hepariini sitoutuu plasmassa antitrombiini III:een, joka estää proteaaseina toimivia hyytymistekijöitä. Ilman hepariinia antitrombiinin III:n sitoutuminen hyytymistekijöihin on hyvin hidasta, mutta hepariini nopeuttaa sitä noin tuhatkertaisesti. Hepariinin sitoutuessa antitrombiini III:n muoto muuttuu ja tällöin antitrombiini III pääsee kontaktiin aktivoituneiden hyytymistekijöiden, kuten trombiinin, Xa:n, IXa:n, XIa:n, XIIa:n ja XIIIa:n kanssa, ja pystyy nopeasti inaktivoimaan ne. Näiden hyytymistekijöiden entsyymiaktiivisuuden loppuessa hyytymiskaskadin toiminta häiriintyy monessa vaiheessa (kuva 37-2). Hepariini sitoutuu samaan aikaan sekä antitrombiini III:een että aktivoituneeseen hyytymistekijään; vain tekijä Xa:n estossa antitrombiini III:een sitoutumista ei tapahdu. Kun antitrombiini III on tarttunut hyytymistekijään, hepariini irtoaa kompleksis-

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet

ta. Hyytymisen eston kannalta tärkein vaikutus on trombiinin ja Xa:n toiminnan estyminen, jolloin fibrinogeenin muuttuminen fibriiniksi estyy.

Kun hepariinia annetaan laskimoon, maksimivaikutus saadaan muutamassa minuutissa ja ihonalaisruiskeella 2–4 tunnin kuluttua. Koska hepariini vaikuttaa suoraan useisiin hyytymistekijöihin, sen vaikutus tulee esiin yhtä hyvin *in vitro* kuin *in vivo*.

Hepariinin muut vaikutukset

Hepariini vähentää tehokkaasti aterian jälkeistä hyperlipemiaa, jolloin kylomikronien samentama plasma kirkastuu. Vaikutus perustuu hepariinin aiheuttamaan lipoproteiinilipaasin vapautumiseen kudoksista verenkiertoon. Tämä entsyymi hajottaa kylomikronien sisältämiä triglyseridejä vapaiksi rasvahapoiksi ja glyseridiksi. Hepariinilla on lisäksi lievä anti-inflammatorinen vaikutus sekä lievä verisuonia laajentava vaikutus. Suurilla hepariiniannoksilla on myös trombosyyttien aggregaatiota estävä vaikutus.

- *lipolyttinen vaikutus*

- *anti-inflammatorinen vaikutus*

Hepariinin farmakokinetiikka

Hepariini häviää plasmasta annoksesta riippuvaisella nopeudella: eliminaatio hidastuu annoksen suuretessa. Kun kerta-annosta laskimoon lisätään annoksesta 200 KY/kg kaksinkertaiseksi, hepariinin puoliintumisaika plasmassa pitenee 1½ tunnista noin 2½ tuntiin. Toisaalta annoksen pienentäminen tasolle 100 KY/kg lyhentää puoliintumisaikaa noin yhteen tuntiin.

Hepariini inaktivoituu metaboloitumalla maksassa, mutta metaboliaa ei tunneta yksityiskohtaisesti. Eliminaation nopeus vaihtelee yksilöittäin. Pieni, annoksen suuruudesta riippuvainen osa hepariinista erittyy muuttumattomana virtsaan. Hepariini ei läpäise istukkaa eikä siirry äidinmaitoon, joten sitä voidaan antaa myös raskauden tai imetyksen aikana.

Hepariini hajoaa suolistossa, ja siksi se on annettava parenteraalisesti. Heparinihoito voidaan antaa jatkuvana laskimoinfuusiona, toistuvina laskimoon annettavina annoksina tai ruiskuttamalla aine ihon alle. Jatkuva infuusio on periaatteessa ihanteellisin hepariinin antotapa.

Hepariinin kliiniset käyttötavat

Hoito aloitetaan antamalla laskimoon kerta-annos, tavallisesti 5 000 KY, ja sen jälkeen infuusiota jatketaan yleisimmin nopeudella 30 000–40 000 KY/vrk hyytymisaika-arvojen mukaisesti. Toistuvina laskimoruiskaina annettaessa hepariinin vuorokausiannos on yleensä

- *hepariinihoito*

Valmisteita

Heparinum, hepariini (Hepaflex®), Heparin®, Trombosol®)

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet

40 000–70 000 KY/vrk jaettuna neljään tai kuuteen antoerään. Ihon alle hepariini annetaan tavallisesti 12 tunnin välein. Sekä infuusiona että ihon alle annetun hepariinilääkityksen vaikutusta on ehdottomasti tarkkailtava laboratoriotarkkailu. Laskimoruiskeina annettava hepariinihoito ei välttämättä edellytä laboratoriotarkkailua, mutta se on silloinkin suotavaa.

- *tromboosiprofylaksi*

Pieniä ihon alle ruiskutettavia hepariiniannoksia voidaan käyttää myös tromboosien ehkäisemiseen, ennen kaikkea leikkausten yhteydessä. Yleisin tapa on ollut antaa annos 5 000 KY kaksi tuntia ennen leikkausta. Hoitoa jatketaan antamalla sama määrä 8–12 tunnin välein noin viikon ajan leikkauksen jälkeen. Hoito ei vaikuta mainittavasti hyytymisaikaan eikä edellytä laboratoriotarkkailua.

- *hoidon valvonta*

Hepariinihoidon valvontaan käytetään hyytymistapahtumaa mittaavaa menetelmää, kuten kokoveren hyytymisaikaa tai aktivoitua osittaista tromboplastiiniaikaa (APTT) kuvaavaa mittausta. Infuusioidon yhteydessä nämä suuret pyritään pitämään 1,5–3-kertaisina viitearvoihin nähden.

- *käyttöaiheet*

Hepariinihoitoa käytetään, kun halutaan saada aikaan nopea antikoagulaatiovaikutus. Tärkeimmät aiheet ovat syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia, joissa antikoagulaatiohoito aloitetaan yleensä hepariinilla ja sitä jatketaan suun kautta annettavilla antikoagulanteilla. Hepariinia käytetään myös akuutin sydäninfarktin ja epästabiilin angiinan hoidossa sekä sepelvaltimoihin kohdistuvien perkutaanisten toimenpiteiden yhteydessä. Aivotromboosin hoidossa voidaan joissain tilanteissa myös käyttää hepariinia, jolloin yleensä hoitoa jatketaan varfariinilla. Hepariinia käytetään lisäksi antikoagulanttina sydän-keuhkokoneen käytön ja hemodialyysin yhteydessä. Pienianoksinen hepariinihoito on aiheellinen sellaisille leikkauspotilaille, joiden tromboosialttius on tavallista suurempi. Hepariinin käytön vasta-aiheet on esitetty suun kautta otettavien antikoagulanttien yhteydessä.

- *haittavaikutukset*

Hepariinin anto voi johtaa verenvuotoihin. Muut hepariinin haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia. Hepariini voi aiheuttaa harvoin yliherkkyysoireita, trombosytopeniaa, hiustenlähtöä ja pitkäaikaisen hoidon yhteydessä osteoporoosia. Hepariinin vaikutus voidaan vakavan vuotokomplikaation yhteydessä kumota antamalla laskimoon protamiinisulfaattia. Emäksinen protamiini sitoutuu happameen hepariiniin muodostaen stabiilin kompleksin, jolla ei ole antikoagulaatiovaikutusta. 1 mg protamiinisulfaattia sitoo 1 mg:n hepariinia. Protamiinisulfaattiannos ei saa olla suurempi kuin 50 mg.

- *yhteisvaikutukset*

Hepariinihoidon aikana hemostaasi perustuu suurelta osin trombosyyttien normaaliin toimintaan. Tämän vuoksi trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden, kuten asetyylisalisyylihapon, muiden anti-inflammatoristen analgeettien tai dipyridamolin, samanaikainen käyttö voi johtaa vuotoon.

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 37-2. Yleisimmin käytettävät pienimolekyyliset hepariinivalmisteet.

Valmiste	Molekyylipaino	Puoliintumisaika (min)	Anti-FXa/antitrombiini -vaikutussuhde	Suositeltu annos (subkutaaninen annos/vrk)	
				profylaksi yleis-kirurgiassa	laskimotromboosin hoito
Enoksapariini	4 500	129–180	2,7	1 600 ky	80 ky/kg x 2
Daltepariini	5 000	119–139	2,0	2500 ky	100 ky/kg x 2 200 ky/kg x 2
Nandropariini	4 500	132–162	3,2	7500 U/IC*	255 U/IC* x 2
Tintsapariini	4 500	111	1,9	3 500 ky	175 ky/kg x 1

*U/IC=Institute Choay Unit, 1 U/IC = 3 ky

Pienimolekyyliset hepariinit

Pienimolekyyliset hepariinit valmistetaan tavallisesta hepariinista degradoimalla ja erottamalla pienikokoiset hepariinit kromatografisesti. Niiden molekyylipaino on 3 000–6 000 D. Yleisimmin käytettävät pienimolekyyliset hepariinivalmisteet on esitetty taulukossa 37-2.

Hepariinin molekyylikokoa pienennettäessä trombiiniin kohdistuva estovaikutus vähenee, mutta aktivoituneeseen hyytymistekijä X:een kohdistuva teho säilyy. Hepariinit, joiden molekyylipaino on alle 5 000 D, ehkäisevät vain aktivoitunutta tekijää X eivätkä vaikuta trombiiniin, koska ne eivät pysty sitoutumaan yhtä aikaa antitrombiiniin ja trombiiniin. Molekyylikoon kasvaessa yli 5 000 D:n myös trombiinia estävä vaikutus lisääntyy.

Lähinnä koe-eläintutkimukset ovat osoittaneet, että vuotoriski pienimolekyylisiä hepariineja käytettäessä on pienempi kuin perinteistä hepariinia annettaessa, mutta antitromboottinen teho on yhtä hyvä. Pienimolekyyliset hepariinit imeytyvät hyvin ihon alle annettuina ja niiden hyötyosuus on parempi kuin perinteisen hepariinin. Niiden eliminaation puoliintumisaika on selvästi pitempi kuin perinteisen hepariinin. Pienimolekyyliset hepariinit eivät läpäise istukkaa. Niiden käyttöaiheet ja vasta-aiheet ovat samat kuin fraktioimattoman hepariinin. Tärkeimmät pienimolekyylisten hepariinien käytön edut ovat, että rutiinimaista laboratorioseurainta ei tarvita hoidon aikana ja että ne voidaan antaa ihon alle 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Taulukossa 37-2 mainittujen pienimolekyylisten hepariinien lisäksi käytössä on kaksi pelkästään tromboosiprofylaksiaan hyväksyttyä pienimolekyylistä hepariinia, revipariini ja danaparoidi. Näiden käyttöä raskauden ja imetyksen aikana ei ole hyväksytty, koska niiden erittymisestä äidinmaitoon ja istukanläpäisykyvystä ei ole riittävästi tietoa. Danaparoidi sisältää hepariinin lisäksi dermatanaania ja kondroitinia ja sen puoliintumisaika on selvästi pidempi (24 tuntia) kuin muiden pienimolekyylisten hepariinien.

- *ero hepariiniin*

- *vuotoriski*

- *kinetiikka*

- *revipariini ja danaparoidi*

Valmisteita

Dalteparinum, daltepariini (Fragmin®)
Enoxaparinum, enoksapariini (Klexane®)
Tinzaparinum, tintsapariini (Innohep®)
Reviparinum natriicum, revipariini (Clivarin®)

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

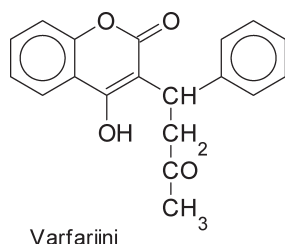
Trombiinin estäjät

- *lepirudiini*
- *desirudiini*

Historiaa

1920-luvulla todettiin USA:ssa nauoissa verenvuototauti, jonka aiheuttajaksi osoittautui rehun sisältämä mädäntynyt mesikkä, jossa oli hyytymismekanismeja estävää tekijää. Toksiseksi tekijäksi paljastui kumariinijohdos, dikumaroli. Ensimmäiset kliiniset kokeet tällä lääkkeellä tehtiin 1940-luvulla. Myöhemmin on suoritettu valtava määrä tutkimuksia, joissa on selvitetty dikumarolin ja vastaavien yhdisteiden käyttöä antikoagulantteina eri sairauksissa. Huolimatta laajasta tutkimustyöstä eivät näiden ns. oraalistien antikoagulanttien kliiniset käyttöalueet ole toistaiseksi täysin vakiintuneet. Lääketieteellisen käytön lisäksi joi-takin näistä yhdisteistä on käytetty jyrsijöiden torjuntaan ja hyönteismyrkkyinä. Useista sadoista antikoagulanttivaikutuksen aikaansaavista yhdisteistä vain muutamia on jäänyt kliiniseen käyttöön.

- *vaikutusmekanismi*



Varfariini

- *viive*

Lepirudiini on geeniteknologisesti valmistettu hirudiini, joka on spesifinen trombiinin estäjä. Sitä annetaan ainoastaan potilaille, joille hepariini on aiheuttanut vaikean trombosytopenian ja jotka tarvitsevat parenteraalista antitromboottista hoitoa. Desirudiini on myös spesifinen trombiinin estäjä, jolla ei ole vaikutusta muihin hyytymistekijöihin. Sitä käytetään ihonalaisina injektioina tromboosiprofylaksiaan lonkka- ja polvinivelten leikkausten yhteydessä. Antitrombiini III -valmistetta, joka estää trombiinin lisäksi myös muita aktivoituneita hyytymistekijöitä, voidaan antaa potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen antitrombiini III:n puutos ja tämän vuoksi suurentunut tromboosialttius.

Hyytymistekijöiden synteesiä estävät antikoagulantit

Kumariini- ja indandionijohdokset

Suun kautta annettavat antikoagulantit jaetaan kahteen pääryhmään, kumariinantikoagulantteihin, joita ovat kumariinijohdokset kuten dikumaroli eli bishydroksikumariini, fenprokumoni, asenokumaroli ja varfariini, sekä indandioniantikoagulantteihin, jotka ovat indan-1,3-dionin johdoksia ja joista tärkein on fenindioni. Suomessa näistä on käytössä enää vain varfariini, joka on 4-hydroksikumariini.

Kaikkien oraalistien antikoagulanttien vaikutusmekanismi on sama: ne estävät maksassa K-vitamiinin pelkistymistä. Pelkistynyttä K-vitamiinia tarvitaan hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X sisältämän glutamaatin gammakarboksyylaatioon. Gammakarboksyylaation puuttumisen vuoksi antikoagulanttihoidon aikana muodostuu proteiineja, jotka muistuttavat hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X, mutta joilta puuttuu niiden biologinen aktiivisuus eli ne eivät pysty normaalisti sitomaan kalsiumia ja fosfolipidejä, mikä on välttämätöntä niiden proteolyttiselle aktiivisuudelle. Myös hyytymistapahtumaa estävien proteiini C:n ja proteiini S:n muodostuminen estyy, koska myös niiden aktiivisuus vaatii pelkistyneen K-vitamiinin välittämää karboksyylaatiota. Näin ollen nämä antikoagulantit vaikuttavat hyytymistä aiheuttavien ja sitä estävien proteiinien keskinäiseen tasapainoon.

Oraalistien antikoagulanttien vaikutuksen alkamista edeltää viive, joka johtuu siitä, että veressä olevien toimivien hyytymistekijöiden täytyy poistua, jotta veren hyytyminen heikkenisi. Nopeimmin häviää hyytymistekijä VII, jonka puoliintumisaika on noin viisi tuntia. Hyytymistekijöiden IX ja X puoliintumisaika on noin 20–40 tuntia ja tekijä II:n peräti 60–123 tuntia. Viimeksi mainitun hyytymistekijän hitaasta eliminoitumisesta seuraa, että suun kautta annettavalla

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet

antikoagulanttihoidolla saavutetaan todellinen hoitovaste vasta noin viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Antikoagulanttihoidon valvonnassa käytettävät laboratoriomenetelmät mittaavat lähinnä hyytymistekijää VII. Näiden tarkkailumenetelmien mukaan terapeuttinen taso voidaan siis saavuttaa näennäisesti jo toisen hoitovuorokauden aikana. Vaikutuksen hitaasta alkamisesta johtuu se, että oraaliset antikoagulantit eivät sovellu tilanteisiin, joissa tarvitaan nopeaa antikoagulaatiovaikutusta.

Valmisteita

Lepirudinum, lepirudiini (Refludan®)
desirudiini (Revasc®)
Antithrombinum, antitrombiini
(Atenativ®)

Varfariinin farmakokinetiikka

Varfariini imeytyy suolistosta täydellisesti, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–9 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Ruoka hidastaa imeytymistä. Varfariini ei erity äidinmaitoon, mutta läpäisee kuitenkin istukan. Varfariinista yli 99 % on plasmassa proteiineihin sitoutuneena. Vain proteiineihin sitoutumaton osa vaikuttaa biologisesti. Toisen proteiineihin tiukasti sitoutuvan lääkeaineen syrjäyttäessä varfariinin proteiinidoksesta seuraakin varfariinin vaikutuksen lisääntyminen ja mahdollinen vuotokomplikaatio. Varfariinin isomeereista *S*-varfariini on viisi kertaa voimakkaampi antikoagulantti kuin *R*-varfariini. Varfariini metaboloituu runsaasti maksassa ja munuaisissa, metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteisiin. Geneettiset tekijät vaikuttavat siihen, että varfariinin metaboliانوopeus ja puoliintumisaika (20–55 tuntia) vaihtelevat suuresti. *S*-isomeerin metaboliasta huolehtii mm. CYP2C9-entsyymi, jota inhiboivat (esim. flukonatsoli, fluvastatiini, tsafirlukasti, metronidatsoli) ja indusoivat (esim. rifampisiini, fenytoiini) lääkkeet voivat muuttaa varfariinin eliminaationopeutta ja antikoagulaatiovaikutusta.

- *imeytyminen*
- *jakautuminen*

- *metabolia*

Antikoagulaatiovaikutuksen yksilöllisyys

Varfariinin antikoagulaatiovaikutus vaihtelee suuresti. Vaihteluun vaikuttavat paitsi perinnöllinen metaboliانوopeuden yksilöllisyys, myös muut farmakokinetiikkaa muuttavat tekijät, muutokset K-vitamiinin aineenvaihdunnassa sekä veren hyytymistä muuttavat muut tekijät. Näitä muutoksia aiheuttavat monet sairaudet, toiset samanaikaisesti käytettävät lääkkeet ja ruokavalion vaihtelut. Perinnöllinen varfariiniresistenssi johtuu poikkeavasta K-vitamiinin pelkistäjäentsyymistä.

Sairaudet voivat heikentää varfariinin imeytymistä (esim. ripulitauti), jolloin sen vaikutus heikkenee. Sairaudet voivat myös vähentää varfariinin metaboliaa (esim. sydämen vajaatoiminta, maksasairaudet), jolloin sen vaikutus voimistuu. Maksataudeissa häiriintynyt hyytymistekijöiden muodostus voi lisätä antikoagulaatiovaikutusta. Hypermetaboliset sairaudet, kuten kuumetaudit, syöpätaudit ja hy-

- *sairaudet*

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

pertyreossi, lisäävät hyytymistekijöiden aineenvaihduntaa, jolloin varfariinin vaikutus voimistuu.

- *interaktiot*
- *imeytyminen*
- *metabolia*

Käytännössä tärkein varfariinin vastetta muuttava tekijä on jokin interaktio muiden lääkeaineiden kanssa. Samanaikainen muu lääkitys voi estää varfariinin imeytymistä (kolestyramiini, kolestipoli), jolloin sen vaikutus heikkenee. Muut aineet voivat myös estää varfariinin metaboliaa (erytromysiini, fluvoksamiini, metronidatsoli, norfloxasiini, mikonatsoli, alkoholi), jolloin sen vaikutus voimistuu. Jotkin lääkkeet taas kiihdyttävät varfariinin metaboloitumista (barbituraatit, karbamatsopiini, griseofulviini, rifampisiini), ja silloin vaikutus heikkenee. Monet lääkkeet voivat lisäksi syrjäyttää varfariinin proteiinidoksesta (naprokseeni ja muut tulehduskipulääkkeet), jolloin vaikuttavan vapaan varfariinin pitoisuus veressä suurenee ja antikoagulaatiovaikutus voimistuu.

- *proteiineihin sitoutuminen*

- *muut tekijät*

Trombosyyttien toimintaa ehkäisevät lääkkeet (kuten asetyylisalisyylihappo) vähentävät itse veren hyytymistä eri mekanismilla, jolloin yhteiskäyttö varfariinin kanssa voi johtaa verenvuotoihin. Mikrobilääkkeet voivat vaikuttaa K-vitamiinin synteisiin aiheuttamalla suoliston mikrobiflooran muutoksia, tällöin antikoagulaatiovaikutus yleensä voimistuu. Potilaan tulee kiinnittää huomiota myös ruokavalionsa, sillä muutokset K-vitamiinin saannissa voivat muuttaa antikoagulantin tarvetta.

Yhteisvaikutusten mahdollisuus täytyy aina pitää mielessä silloin, kun hoitotasapaino yllättävästi häiriintyy, samoin silloin, kun potilaalle määrätään jotain uutta lääkeainetta. Potilasta tulee varoittaa myös itsehoitolääkkeiden, kuten asetyylisalisyylihapon, samanaikaisesta käytöstä.

- *hoidon aloitus*

Hoido varfariinilla voidaan aloittaa antamalla suurempaa alkuanosta (10 mg/vrk) muutaman päivän ajan. Jatkoannostelu suunnitellaan vasteen mukaisesti, keskimääräinen ylläpitoannos on 5–6 mg/vrk. Tavoiteltu hyytymistekijäpitoisuus saavutetaan noin viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Vaikutuksen yksilöllisyyden vuoksi ei ole mahdollista käyttää kiinteää annostelukaaviota vaan annostelu on ratkaistava laboratoriotulosten perusteella.

- *hoidon tarkkailu*

Suun kautta annettavan antikoagulanttihoidon tarkkailussa käytetään tromboplastiiniajan määrittystä, jossa veri (josta on poistettu kalsium) hydytetään putkessa lisätyn kalsiumin ja ”tromboplastiinin” (sisältää kudostekijää ja fosfolipidejä) avulla. Tulos ilmoitetaan potilaan tuloksen ja normaalin plasman tuloksen suhteena. Hoidon tavoitetaso määräytyy käytettävän tromboplastiinin mukaan. Pirkimykseenä on siirryä kansainväliseen INR-järjestelmään (International Normalized Ratio), jossa on otettu huomioon käytetyn tromboplastiinin reagenssin aktiivisuus.

Antikoagulanttihoidon aiheet ja vasta-aiheet

Suun kautta annettava antikoagulanttihoito on aina profylaktista. Antikoagulanteilla pystytään ehkäisemään veritulppien muodostumista, kasvua ja embolusten irtautumista. Syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ovat antikoagulanttihoidon aiheita. Näissä tapauksissa hoito aloitetaan yleensä hepariinilla ja sitä jatketaan suun kautta annettavalla antikoagulantilla. Oraalisia antikoagulantteja käytetään myös estämään laskimotrombooseja, kun näille alttiit potilaat joutuvat tilanteisiin, joissa tromboosien esiintyminen on tavallista (pitkäaikainen vuodelepo).

Sydänsairauksiin liittyvä embolisaatio on myös antikoagulanttihoidon aihe. Eteisvärinään liittyy suuri tromboembolian riski. Ennen sähköistä rytminsiirtoa eteisvärinäpotilaita hoidetaan säännönmukaisesti suun kautta annettavilla antikoagulanteilla emboliariskin vähentämiseksi. Pysyvän eteisvärinän yhteydessä antikoagulanttihoito on aiheellinen, jos potilaalla on tromboembolialle altistava sydänvika, kuten mitraaliläpän stenoosi tai vuoto tai dilatoiva kardiomyopatia. Oraalinen antikoagulanttihoito voi olla aiheellinen myös potilaille, joille on asetettu tekoläppä sydämeen. Pitkäaikainen antikoagulanttihoito aloitetaan joissain tilanteissa myös, jos potilaalla on paheneva TIA-oireisto tai tuore aivotromboosi, johon ei liity vuotoa.

Antikoagulanttihoito sekä hepariinilla että suun kautta annettavilla antikoagulanteilla on yleensä vasta-aiheista tiloissa, joissa esiintyy vuototaipumusta joko hemostaasidefektin tai paikallisten vuotoa aiheuttavien prosessien, kuten ruoansulatuskanavan ja virtsateiden haavaumien ja kasvainten vuoksi. Vaikea-asteinen verenpainetauti on myös antikoagulanttihoidon vasta-aihe, sillä se lisää aivoverenvuodon vaaraa. Hoidon toteuttaminen voi olla mahdotonta ja vasta-aiheista myös, jos potilas ei ymmärrä hoito-ohjeita tai ei muista syistä pysty niitä noudattamaan. Suun kautta annettavien antikoagulanttien käyttö raskauden aikana on kielletty, koska ne läpäisevät istukan ja voivat aiheuttaa sikiövaurioita tai sikiön kuoleman joko istukkaan tai sikiöön tapahtuneen verenvuodon seurauksena. Oraalinen antikoagulanttihoito ei yleensä ole kirurgisten toimenpiteiden esteenä. Päivän tauko antikoagulantin annossa riittää vähentämään antikoagulanttivaikutusta esim. hampaanpoiston yhteydessä.

Antikoagulanttihoidon seurauksena voi syntyä verenvuotoja. Lievät vuodot, kuten hematuria, nenäverenvuoto tai ienvuodot, ovat useimmiten vaarattomia; niiden ilmaantuessa antikoagulanttihoito keskeytetään vähäksi aikaa ja annosta pienennetään jatkossa. Jos verenvuoto tapahtuu antikoagulaatiovaikutuksen ollessa tavanomaisella hoitoalueella, on vuodon syynä yleensä jokin paikallinen prosessi, joka on pyrittävä selvittämään. Vakavan verenvuodon (esim. aivoverenvuoto tai ruoansulatuskanavan vuoto) yhteydessä antikoagulanttihoito on keskeytettävä.

- *profylaktinen hoito*
 - *tromboosit, emboliat*

- *sydänsairaudet*

- *vasta-aiheet*

- *haitat*

Valmisteita
Varfarinum, varfariini (Marevan®)

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

- *vaikutuksen kumoaminen*

Antikoagulaatiovaikutus voidaan vakavan vuodon yhteydessä kumota heti antamalla tuoreplasmaa (jääplasmaa) tai hyytymistekijäkonsentraattia. Pitkäaikaisessa antikoagulanttihoidossa olevilta potilailta on etukäteen määritettävä veriryhmä vuotokomplikaatioiden varalta. K-vitamiineista K₁-vitamiini (fytomenadioni) soveltuu oraalisten antikoagulanttien antagonistiksi. Sen maksimaalinen vaikutus tulee kuitenkin esiin vasta vuorokauden kuluttua. Fytomenandionin vaikutus on varsin pitkä jos käytetään suuria annoksia (20–30 mg), ja tämä vaikeuttaa antikoagulanttihoidon jatkamista myöhemmin, niin että joudutaan turvautumaan hepariiniin. Yleensä suun kautta annettu 1–5 mg:n K₁-vitamiiniannos verenvuodon sattuessa on riittävä.

Muut varfariinin sivuvaikutukset ovat verrattain harvinaisia. Sen aiheuttama ihonekroosi johtuu ilmeisesti rasvakudoksen laskimoiden ja kapillaarien trombosoitumisesta ja liittyy usemmiten proteiini C:n perinnölliseen puutokseen. Muita haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan häiriöt ja ihottumat.

Valmisteita
Phytomenadionum, fytomenadioni
(Konaktion®)

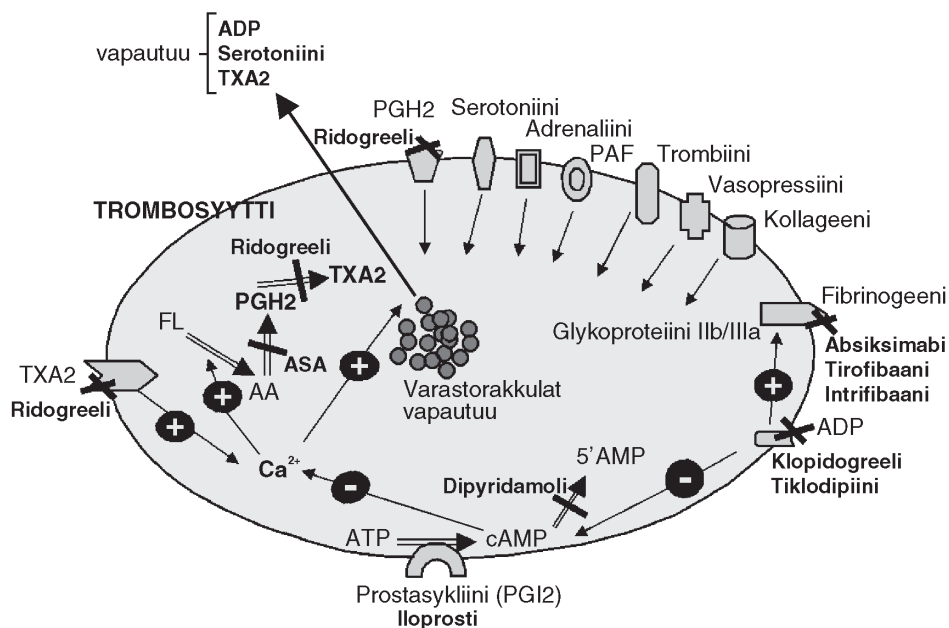
Trombosyyttien toimintaa estävät lääkkeet

Trombosyyttien aggregaatio

Trombosyyttien pinnalla on monenlaisia reseptoreita (kuva 37-3), jotka vastaanottavat fysiologisia ja kemiallisia signaaleja plasmasta. Osa signaaleista on trombosyyttejä aktivoivia ja osa trombosyyttejä inhiboivia. Näiden signaalien tasapaino ratkaisee trombosyyttien toiminnan. Terveessä verisuonessa aktivoivien signaalien määrä on vähäinen ja ehjä endoteeli tuottaa syklo-oksigenaasin katalysoimana prostasykliiniä, joka sitoutuessaan trombosyyttien pinnan reseptoriin lisää syklisen AMP:n määrää trombosyyteissä. Lisääntynyt solunsisäinen syklisen AMP:n määrä vähentää solun kalsiumpitoisuutta, mikä estää trombosyyttien arakidonihappometaboliaa ja aktivoitumista.

Vaurioituneessa verisuonessa on runsaasti trombosyyttejä aktivoivia signaaleja, kuten paljastuneita kollageenisäikeitä, trombosyyteistä ja endoteelista vapautuvaa adenosiinidifosfaattia (ADP) ja tromboksaani A₂:ta, prostaglandiini H₂:ta sekä hyytymiskaskadin tuottamaa trombiinia. Näiden aktivoimat trombosyytit takertuvat vaurioituneeseen verisuonen endoteeliin glykoproteiini Ib/IX -reseptorin (von Willebrand -tekijän reseptori) ja glykoproteiini Ia/IIA -reseptorin (kollageenireseptori) avulla, aggregoituvat ja erittävät varastogranuloistaan syntetisoimia aineita (ADP, tromboksaani A₂, serotoniini), jotka edelleen aktivoivat toisia trombosyyttejä. Tromboksaani A₂:n aktivoimien trombosyyttien kalsiumpitoisuus suurenee, mikä johtaa niiden fosfolipidien metaboloitumiseen fosfolipaasi A₂:n vaikutuksesta arakidonihapoksi, joka edelleen metaboloituu syklo-oksigenaasin vaikutuksesta prostaglandiini H₂:ksi (PGH₂). PGH₂ muuttuu tromboksaanisyntetaasin vaikutuksesta tromboksaani A₂:ksi. Suurentunut solunsisäinen kalsiumpitoisuus aktivoi myös aktiinin ja myosiinin aiheuttaen kontraktioita ja edistää näin trombosyyttien aggregaatiota. ADP:n sitoutuessa verihituleiden ADP-reseptoreihin aktivoituneiden trombosyyttien pinnalle paljastuu myös fibrinogeenireseptoreita (glykoproteiini IIb/IIIa -kompleksin aktivoi-

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 37-3. Trombosyyttien aktivaatiomekanismit ja lääkkeiden vaikutus niihin. ADP = adenosiinidifosfaatti, TXA_2 = tromboksaani A_2 , PAF = verihutaleita aktivoiva tekijä, AA = arakidonihappo, FL = fosfolipidi, ASA = asetyylisalisyylihappo, PGH_2 = prostaglandiini H_2 .

tuminen), joiden toiminta on tärkeää fibriniverkoston muodostumisessa. ADP:n aggregaatiovaikutus välittyy mm. solunsisäisen syklistä AMP:n muodostumisen eston kautta. Tätä monivaiheista tapahtumasarjaa voidaan ehkäistä monilla lääkeaineilla, joiden vaikutus trombosyyttien toimintaan on helppo osoittaa *in vitro*.

Trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden käyttöaiheita ovat lähinnä valtimotromboosit, koska trombosyyttien osuus on keskeinen nimenomaan niiden patogeneesissä.

Syklo-oksigenaasin estäjät

Asetyylisalisyylihappo (ASA) ja muut ei-steroidirakenteiset anti-inflammatoriset lääkkeet (NSAID) estävät trombosyyttien aggregaatiota lisäävän tromboksaani A_2 :n muodostumisen trombosyytteissä, jolloin niiden aggregaatiota estävien ja lisäävien tekijöiden välinen tasapaino muuttuu veressä. ASA asetyloi trombosyyttien syklo-oksigenaasin pysyvästi, joilloin sen toiminta estyy ja tromboksaani A_2 :n tuotanto lakkaa koko trombosyyttien eliniän ajaksi (7–

- [asetyylisalisyylihappo](#)

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Valmisteita

Acid acetylsalicylicum,
asetyyliisalisyylihapo (Aspirin[®],
Disperin[®], Primaspan[®])
Dipyridamolium, dipyridamoli
(Atrombin[®], Dipyrim[®], Persantin[®])

o *sepelvaltimotauti*

10 vrk). ASA estää myös verisuonen seinämässä toimivaa syklo-oksigenaasia, jolloin myös aggregaatiota estävän prostasykliinin tuotanto voi vähentyä. Vaikutus verisuonen seinämän syklo-oksigenaasiaktiivisuuteen ei ole kuitenkaan pysyvä ja se tulee esiin vasta suurilla ASA-annoksilla. Siksi pienet ASA-annokset ovat edullisimpia tromboosiprofylaksissa. Annoksen suurentaminen johtaa vuoristoriskin lisääntymiseen eikä paranna antitromboottista tehoa.

Asetyyliisalisyylihapon hyöty on kiistatta osoitettu sepelvaltimotautien hoidossa sekä miehillä että naisilla. Epästabiilia ja stabiilia angina pectorista sairastavien potilaiden infarktiriski ja kuolleisuus vähenevät, ja myös akuutin sydäninfarktin sairastaneiden vaskulaarinen kuolleisuus, uusintainfarktit ja halvaukset vähenevät. Sydäninfarktin sekundaariprofylaksissa ASA-hoidon on osoitettu vähentävän sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta, infarktin uusiutumista ja aivohalvauksia selvästi. Sen sijaan sydäninfarktin primaaripreventiossa tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia.

o *TIA*

Toinen selvä ASA:n käytön aihe ovat aivojen ohimenevät verenkiertohäiriöt (TIA). Näillä potilailla ASA parantaa ennustetta ja ehkäisee aivohalvauksia ja kohtausten uusiutumista. Tulos on miehillä selvästi parempi kuin naisilla. ASA (tavallisesti dipyridamolin kanssa käytettynä) on hyödyllinen myös sepelvaltimoiden ohitusleikkausten ja pallolaajennusten jälkeen. Optimaalinen ASA:n annos trombooseissa ja niiden profylaksissa on jossain määrin kiistanalainen. Suomessa on näissä tapauksissa yleisimmin käytetty annosta 100 mg/vrk, mutta vaihteluväli on käytännössä ollut 50–1 300 mg/vrk.

Lääkkeet, jotka lisäävät trombosyyttien syklistä adenosiinimonofosfaattia

• *dipyridamoli*

Dipyridamoli suurentaa trombosyyttien syklisen AMP:n pitoisuutta estämällä sitä pilkkovan fosfodiesteriinin toimintaa. Solunsisäisen syklisen AMP:n lisääntyminen estää puolestaan tromboksaani A₂:n tuotantoa. Myös verisuonten sileiden lihassolujen syklisen AMP lisääntyy. Dipyridamoli estää näin trombosyyttien aggregaatiota ja laajentaa verisuonia, mutta sen vaikutus yksinään tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyssä on vähäinen.

o *käyttö*

Dipyridamolia käytetäänkin tromboosiprofylaksissa yhdessä ASA:n kanssa, tällöin vuorokausiannos on 150–450 mg. Yhdistelmähoidon on osoitettu olevan tehokas valtimokirurgisten toimenpiteiden jälkeisten tromboosien estossa. Myös sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden uusien infarktien määrä voi vähentyä yhdistelmähoidon ansiosta. On kuitenkin epäselvää, onko dipyridamolin ja asetyyliisalisyylihapon yhdistelmä tässä suhteessa parempi kuin ASA yksinään. Dipyridamolia käytetään myös yhdessä varfariinin kanssa potilailla, joilla on sydämen tekoläppä. Tällöin se estää embolioiden muodostumista.

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet

Dipyridamolilla on runsas ensikierron metabolia ja se eliminoituu metaboliitteina ulosteisiin. Dipyridamolien puoliintumisaika on lyhyt (30–60 min), minkä vuoksi vuorokausiannos on jaettava 2–3 annokseen.

ADP-reseptorin toimintaa estävät lääkkeet

Klopidogreeli ja tiklodipiini ovat trombosyyttien toimintaa estäviä uuden polven lääkkeitä, joiden vaikutus perustuu ADP-reseptorin toiminnan estoon. Ne muuttavat ADP-reseptorin toiminnan pysyvästi, jolloin fibrinogeenireseptorin glykoproteiini IIb/IIIa:n aktivoituminen ADP:n vaikutuksesta estyy. Tämä johtaa fibrinogeenin kiinnittymisen häiriöön ja estää näin trombosyyttien aggregaation.

Klopidogreeli estää tehokkaasti uusien iskeemisten tapahtumien esiintyvyyttä potilailla, joilla on ollut iskeeminen aivohalvaus, sydäninfarkti tai perifeerinen valtimosairaus. Joissakin tapauksissa teho on ollut parempi kuin ASA:n. Klopidogreelin tavanomainen annostus on 75 mg kerran päivässä. Trombosyyttien aggregaation estovaikutus alkaa jo ensimmäisenä hoitopäivänä, mutta saavuttaa maksimin 3–7 vrk:n kuluessa. Vuotoaika palautuu normaaliksi 5 vrk:n kuluessa lääkkeen lopettamisesta.

Klopidogreelin oraalinen hyötöosuus on noin 50 %, ja kanta-aine metaboloituu hyvin nopeasti eikä muuttumatonta klopidogreeliä ole mitattavissa seerumista 2 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisen jälkeen. Sen sijaan maksakirroosipotilailla kanta-aineen pitoisuudet ovat huomattavasti suurentuneet.

Klopidogreeli aiheuttaa vähemmän ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja kuin ASA, mutta ihottumia selvästi enemmän. Vuotokomplikaatioita on todettu yhtä paljon, mutta muut hematologiset haitat ovat klopidogreelillä hieman yleisempiä.

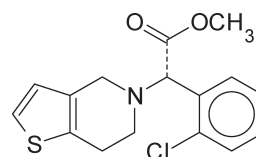
Tiklodipiiniä on käytetty aivoinfarktin sekundaaripreventioon ja yhdessä ASA:n kanssa estämään sepelvaltimostenttien trombosoitumista. Se aiheuttaa kuitenkin selvästi enemmän henkeä uhkaavia hematologisia haittoja (neutropenia, agranulosytoosi, tromboottinen trombosytoppeeninen purppura) kuin klopidogreeli tai ASA, ja tämä on rajoittanut sen käyttöä. Veren kuvaa on seurattava 3 ensimmäisen kuukauden ajan tiklodipiinin käytön aloittamisen jälkeen.

Myös beetasalpaajat estävät ADP:n indusoimaa trombosyyttien aggregaatiota, ja samantapainen vaikutus on myös klofibrilla.

Tromboksaanisyntetaasia estävät lääkkeet

Ridogreeli estää trombosyyttien aggregaatiota estämällä tromboksaanisyntetaasia ja salpaamalla tromboksaani A_2 -reseptoreita sekä prostaglandiini H_2 :n reseptoreita. Ridogreelillä on todettu olevan voimakkaampi trombosyyttien toimintaa estävä vaikutus kuin

o *kinetiikka*



Klopidogreeli

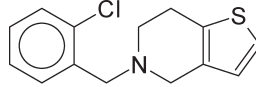
• *klopidogreeli*

Valmisteita
klopidogreeli (Plavix®)

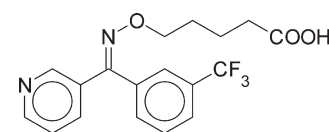
o *kinetiikka*

o *haittavaikutukset*

• *tiklodipiini*



Tiklodipiini



Ridogreeli

• *ridogreeli*

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet

ASA:lla. Tämän uuden lääkkeen kliininen käyttö ei ole vielä vakiintunut, mutta ensimmäiset kliiniset tutkimukset infarktin sairastaneilla ja epästabiliia angina pectorista sairastavilla potilailla ovat meneillään.

Glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajat

Glykoproteiini IIb/IIIa -reseptori on kaikkien trombosyyttien aggregaatioon johtavien mekanismien yhteinen osatekijä. Sitoessaan fibrinogeeniä se toimii hyytymän muodostuksen loppupäässä trombosyyttien yhteenliittäjänä. Myös jotkin muut adhesiiviset proteiinit, kuten von Willebrand -tekijä, sitoutuvat tähän reseptoriin. Viime aikoina on kehitetty useita tämän reseptorin antagonisteja (taulukko 37-3), jotka estävät tehokkaasti trombosyyttien toimintaa. Näitä käytetään toistaiseksi vain hepariinihoidon ja ASA-lääkityksen lisänä suoneen annettuina.

- *absiksimabi*

Ensimmäinen kliiniseen käyttöön tullut tämän ryhmän lääke on absiksimabi, joka on glykoproteiini IIb/IIIa -reseptoria vastaan suunnattu monoklonaalinen vasta-aine. Se estää aktivoituneiden trombosyyttien ja adhesiivisten proteiinien välisen kontaktin. Absiksimabi sitoutuu myös trombosyyttien ja endoteelin vitronektiinireseptoreihin ja estää tämän vuoksi myös endoteelisolujen ja sileiden lihasolujen proliferaatiota. Absiksimabia käytetään sydänlihaksen iskeemisten komplikaatioiden ehkäisemiseen potilailla, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimoiden toimenpide, kuten pallolaajennus, arterektomia tai verkkoputken eli stentin laitto. Sen on todettu vähentävän selvästi infarkteja ja kuolleisuutta 30 päivän aikana toimenpiteen jälkeen. Lääkitys aloitetaan 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lopetetaan 12 tuntia toimenpiteen jälkeen. Hoitoannoksilla yli 80 % glykoproteiini IIb/IIIa -reseptoreista salpautuu ja vuotoaika pitenee noin kolminkertaiseksi. Trombosyyttitoiminta palautuu normaaliksi 1–2 vrk:n kuluessa infuusion lopettamisesta, vaikka absiksimabia

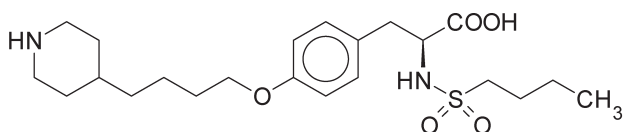
Valmisteita

Abciximabum, absiksimabi (ReoPro®)
Tirofibanum, tirofibaani (Aggrastat®)
Ilprostium, iloprosti (Ilomedin®)

Taulukko 37-3. Trombosyyttien glykoproteiini IIb/IIIa:n salpaajien rakenne ja käyttöaiheita.

	Absiksimabi	Tirofibaani	Eptifibatidi
Rakenne	Monoklonaalinen vasta-aine	Nonpeptidi	Peptidi
Käyttö			
Sepelvaltimo-toimenpiteen yhteydessä	Kyllä	Ei	Kyllä
Akuutti sydäniskemia-oireisto	Vain jos sepelvaltimo-toimenpide 24 tunnin sisällä	Kyllä	Kyllä

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet



Tirofibaani

onkin trombosyyteissä vielä yli kahden viikon ajan. Vuotokomplikaatiot eivät merkittävästi lisäänty absiksimabihoidon yhteydessä. Merkittävin haittavaikutus on trombosytopenia, joka voi ilmentyä jo 2–4 tunnin kuluessa hoidon aloituksesta. Tämän vuoksi trombosyyttitasoa seurataan tiheästi hoidon aikana.

Tirofibaani on ei-peptidirakenteinen glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaaja. Sitä käytetään sydäninfarktin ehkäisyyn potilailla, joilla on epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti. Näillä potilailla on suuri vaara saada sydäninfarkti 3–4 päivän kuluessa akuutin sydänoireiston alkamisesta. Tirofibaani pienentää infarktin riskiä huomattavasti. Lääkitys on aloitettava 12 tunnin sisällä viimeisestä angina pectoris -kohtauksesta, suonensisäistä lääkitystä jatketaan vähintään 48 tunnin, mutta enintään 108 tunnin ajan. Tirofibaanihoito voi jatkua, vaikka potilaalle tehtäisiin sepelvaltimotoimenpide, toimenpiteen jälkeen lääkehoidon tulee jatkua vähintään 12 tuntia, enintään 24 tuntia. Trombosyyttien toiminta palautuu lähtötasolle 8 tunnin kuluttua lääkityksen lopettamisesta. Tirofibaani ei metaboloidu vaan erittyy virtsaan ja ulosteisiin sellaisenaan. Puoliintumisaika plasmassa on noin 1,5 tuntia. Tirofibaanin lisääminen hepariini- ja ASA-hoitoon ei lisää merkittävästi vuotokomplikaatioita, mutta lisää trombosytopeniariskiä.

Kolmas kliiniseen käyttöön ehtinyt glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaaja on eptifibatidi, joka on rakenteeltaan peptidi. Sen käyttöaiheet ovat sepelvaltimotoimenpiteet ja epästabili angina pectoris.

Lamifibaani on vielä tutkimuskäytössä oleva tämän ryhmän lääke, joka on rakenteeltaan peptidianalogi. Toistaiseksi glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajat soveltuvat vain lyhytaikaiseen käyttöön. Pidempiaikaisen reseptorisalpauksen saamiseksi on kehitteillä lukuisia suun kautta otettavia glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia, ja näistä ainakin ksemlofibaani on jo kliinisissä tutkimuksissa.

Prostasykliinin johdokset

Iloprosti on prostasykliinianalogi, joka estää trombosyyttien adheesiota, aggregaatiota ja vapautumisreaktiota. Se sitoutuu trombosyyttien pinnalla prostasykliinireseptoriin ja suurentaa solunsisäistä syklisten AMP:n määrää. Iloprostilla on myös runsaasti verisuoni-vaikutuksia, se mm. laajentaa pieniä valtimoita ja laskimoita sekä vähentää hiussuonten läpäisevyyttä. Lisäksi se aktivoi fibrinolyysiä. Näiden vaikutusten vuoksi sitä annetaan laskimoinfuusiona perifee-

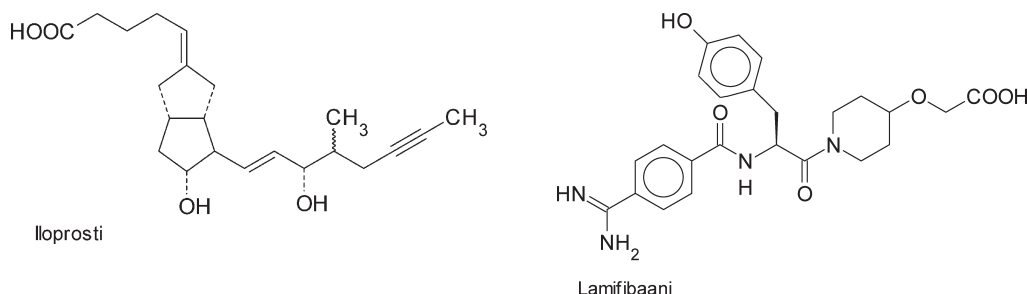
- *tirofibaani*

- *eptifibatidi*

- *lamifibaani*

- *iloprosti*

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet



- o *kinetiikka*
- o *haittavaikutukset*

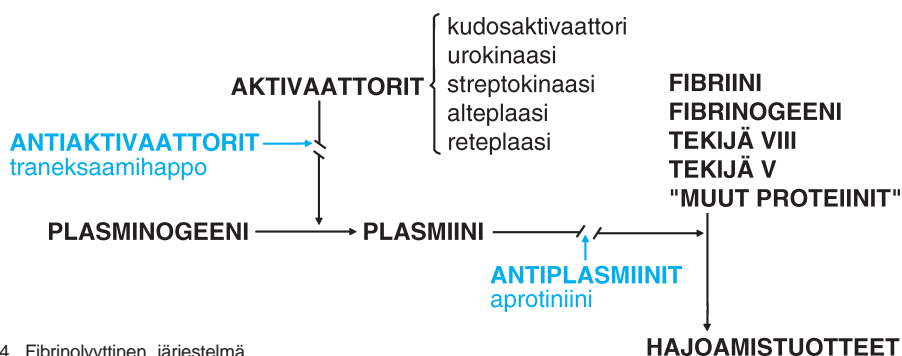
ristä ahtauttavaa valtimosairautta sairastaville potilaille, erityisesti jos amputaatoriski on suuri.

Iloprosti metaboloituu nopeasti ja sen puoliintumisaika on noin 30 minuuttia. Sillä on runsaasti sivuvaikutuksia (mm. päänsärky, kasvojen punoitus, sairaudentunne, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, hikoilu, verenpainemuutokset, rytmihäiriöt), jotka kuitenkin häviävät yleensä nopeasti, kun annosta pienennetään tai hoito lopetetaan.

Trombolyyttiset lääkkeaineet

Antikoagulanttien vaikutus on pelkästään profylaktista, trombien muodostumista estävää. Tämän takia on pyritty löytämään lääkkeaineita, joiden avulla pystyttäisiin luottamaan jo muodostuneita fibriniinrombeja. Verellä on sinänsä kyky luottaa fibriniinhyytymiä fibrinolyttisen järjestelmän avulla. Tämä spontaani fibrinolyttinen aktiivisuus ilmeisesti riittää hajottamaan pienet fibriniinikertymät ja mahdollisesti pienet emboluksetkin.

Fibrinolyttinen järjestelmä on esitetty kaaviona kuvassa 37-4. Siinä keskeinen merkitys on plasmiinilla (fibrinolysiini), entsyymillä, jolla on suuri aktiivisuus etenkin fibriniin ja fibrinogeeniin mutta myös muihin plasman proteiineihin, kuten hyytymistekijöihin VII ja V sekä komplementtiin. Fibriniin tai fibrinogeenin hajotessa



Kuva 37-4. Fibrinolyttinen järjestelmä

syntyvät hajoamistuotteet taas estävät fibriniin muodostusta. Näin ollen plasmiinilla on sekä fibrinolyttinen että antikoagulanttinen vaikutus, koska se paitsi hajottaa hyytymistekijöitä, myös tuottaa hyytymistä estäviä tekijöitä. Plasmiini muodostuu inaktiivisesta esiasteestaan plasminogeenista (profibrinolysiini) aktivoivien tekijöiden vaikutuksesta. Tällaisena aktivoivana fysiologisena tekijänä toimii mm. laskimoiden seinämissä esiintyvä kudostekijä, kudospasminogeeniaktivaattori. Plasmiinin fysiologisena estäjänä toimii mm. alfa₂-antiplasmiini, joka muodostaa plasmiinin kanssa plasmassa inaktiivisen kompleksin. Alfa₂-antiplasmiinia on myös sitoutuneena fibriniin, ja tällöin fibriniin ennenaikainen hajoaminen plasmiinin vaikutuksesta estyy.

Plasminogeeniaktivaattorit

Trombin liuotushoidossa käytettävät plasminogeeniaktivaattorit aktivoivat plasminogeenia samalla tavoin kuin elimistön oma kudostekijä. Plasmiinin muodostus kiihtyy voimakkaasti näiden lääkkeiden vaikutuksesta, eikä alfa₂-antiplasmiinia riitä inaktivoimaan sitä. Tällöin vapaa plasmiini aiheuttaa systeemisen fibrinolyttisen tilan, jolloin myös normaali hemostaasi on häiriytynyt.

Tärkeimmät trombin liuotushoitoon käytettävät lääkkeet ovat streptokinaasi, alteplaasi (recombinant tissue plasminogen activator, t-PA), reteplaasi, urokinaasi ja anistreplaasi (unisolated plasminogen streptokinase activator complex, APSAC). Suomessa on käytetty lähinnä streptokinaasia, alteplasia ja reteplasia.

Streptokinaasi on C-ryhmän β-hemolyyttisen streptokokin tuottama yksiketjuinen ekstrasellulaarinen proteiini. Sillä ei ole omaa entsyymaattista aktiivisuutta, mutta se muodostaa plasminogeenin kanssa 1:1 aktivaattorikompleksin, joka muuttaa kompleksinmuodostukseen osallistumattoman plasminogeenin plasmiiniksi aiheuttaen fibrinolyysin. Streptokinaasin, kuten muidenkin trombolyttisten lääkkeiden, tärkein käyttöaihe on akuutti sydäninfarkti. Sitä käytetään myös muissa valtimotrombooseissa ja -embolioissa, keuhkoembolian ja syvän laskimotromboosin hoidossa sekä hemodialyysin yhteydessä sunttihiyytymien liuotukseen. Sydäninfarktissa liuotushoito on aloitettava mahdollisimman nopeasti, infarktioireiden alkamisesta saisi kulu enintään 6(–12) tuntia. Streptokinaasia annostellaan laskimoon 30–60 minuutin ajan.

Laskimoperäisissä suonitukoksissa trombolyysiä ylläpidetään infuusiolla useamman päivän ajan. Streptokinaasin puoliintumisaika on alle puoli tuntia. Liika-anto ei lisää vuotoriskiä, koska tällöin suurin osa kiertävästä plasminogeenista muodostaa streptokinaasin kanssa kompleksin eikä aktivoitavaa plasminogeeniä jää juurikaan jäljelle. Streptokinaasi on elimistölle vieras proteiini, ja se voi aiheuttaa allergisia reaktioita, jopa anafylaktisen sokin. Streptokinaasin käyttö aiheuttaa myös vasta-ainemuodostusta, ja tämä saattaa estää

- *streptokinaasi*

- *käyttö*

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

- o *haittavaikutukset*

lääkkeen toistuvan käytön. Myös streptokokki-infektioiden seurauksena syntynyt vasta-aine voi inaktivoida streptokinaasia ja vaikuttaa tarvittavan annoksen suuruuteen.

Tärkeimmät hoitokomplikaatiot ovat verenvuodot. Näiden riskiä streptokinaasi lisää aiheuttamalla yleistyneen fibrinolyysin ja vähentämällä hyytymistekijöiden määrää. Streptokinaasi aiheuttaa myös verenpaineen laskua ja bradykardiaa. Sepelvaltimoiden liuotushoidon yhteydessä voi reperfuusion aikana esiintyä vakaviakin rytmihäiriöitä.

- *alteplaasi*

Elimistön oman kudostyyppisen plasminogeeniaktivaattorin (t-PA) rakenne tunnetaan ja tätä seriini-proteaasia tuotetaan geeniteknologisin menetelmin. Tuotettua t-PA:ta kutsutaan nykyisin alteplaasiksi. Fysiologisina pitoisuuksina t-PA saa aikaan ainoastaan paikallisen trombolyyttisen vaikutuksen, koska se muuttaa plasminogeenin aktiiviseksi plasmiiniksi vain, kun se on tarttunut fibriniiniin. Trombin liuotushoidossa tämä etu kuitenkin menetetään, sillä tarvittavat annokset ovat niin suuria, että myös verenkierrossa oleva plasminogeeni aktivoituu ja kehittyy systeeminen fibrinolyysi. Koska alteplaasi on elimistön oman proteiinin kaltainen, se ei aiheuta allergisia reaktioita eikä ole immunogeeninen. Altepaasin vaikutus on nopeampi kuin streptokinaasin. Alteplaasin tärkein käyttöaihe on trombin liuotus akuutissa sydäninfarktissa, mutta sitä käytetään myös keuhkoembolian ja syvän laskimotrombin hoidossa. Hoito aloitetaan mahdollisimman pian oireiden ilmaantumisesta, kun diagnoosi on varmistettu. Lääke infusoidaan laskimoon 1,5–3 tunnin aikana. Alteplaasin puoliintumisaika on vain 4–5 minuuttia. Alteplaasi on huomattavasti streptokinaasia kalliimpaa. Sen tavallisimpia haittoja ovat verenvuodot sekä reperfuusioarytmiat.

- *reteplaasi*

Reteplaasi on tPA:n geeniteknologisesti tuotettu johdos, joka eroaa alteplaasista hieman farmakodynaamiikaltaan ja farmakokinetiikaltaan. Sen affiniteetti fibriniiniin on vähäisempi kuin alteplaasin, joten se voi sitoutua trombiin toistuvasti. Näin sen trombolyyttinen vaikutus on tehokas. Reteplaasin vaikutus on nopeampi ja sepelvaltimoiden aukipysyminen varmempaa kuin alteplaasia käytettäessä. Reteplaasin puoliintumisaika on 15 minuuttia, ja niinpä se voidaan antaa kerta-annoksina. Akuutin sydäninfaktin trombolyyssissä annetaan kaksi annosta 30 minuutin välein.

- *urokinaasi*

Urokinaasi on virtsassa esiintyvä ja siitä eristettävä plasminogeeni aktivoiva proteolyttinen entsyymi. Sitä muodostuu ilmeisesti munuaisen jukstaglomerulaarisoluissa. Nykyään sitä tuotetaan munuaissoluviljelmässä, ja siksi se ei ole immunogeeninen. Urokinaasin käyttöaiheet ovat samat kuin streptokinaasin. Sen kliininen käyttö on jäänyt kuitenkin vähäiseksi, eikä se ole käytössä Suomessa.

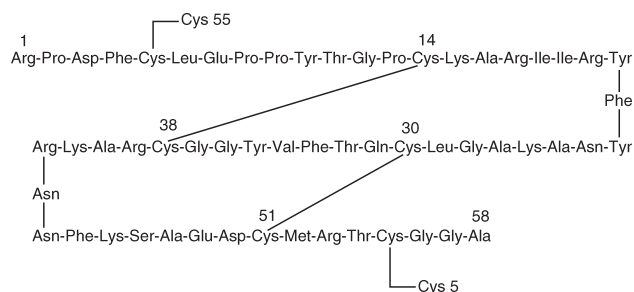
- *anistreplaasi*

Anistreplaasi on streptokinaasin ja plasminogeenin aktivaattorikompleksi. Se kehitettiin parantamaan streptokinaasihoidon kineettikkaa ja vaikutuksen kohdentumista hyytymään. Kompleksi on aktiivinen vain sitouduttuaan fibriniiniin. Anistreplaasi on streptokinaasia nopeavaikutteisempi, mutta se eliminoituu streptokinaasia hi-

Valmisteita

Streptokinasum, streptokinaasi (Kabikinase Streptase Varidase®)
Alteplasmum, alteplaasi (Actilyse®)
Reteplasum, reteplaasi (Rapilysin®)

37. Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet



Aprotiniini

taammin (puoliintumisaika noin 1,5 tuntia). Sen kliininen käyttö on rajoittunut sydäninfarktin hoitoon.

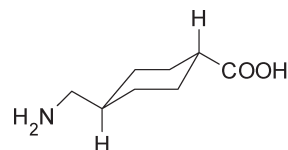
Antifibrinolyttiset lääkkeet

Traneksaamihappo estää plasminogeenin muuttumista plasmiiniksi, jolloin hyytymän muodostuminen tehostuu. Sitä käytetään verenvuodoissa ja verenvuotovaaratilanteissa, jotka johtuvat liiallisesta fibrinolyttisestä aktiivisuudesta veressä tai paikallisesti kudoksissa. Yleistä fibrinolyysiä esiintyy paitsi fibrinolyttisen hoidon yhteydessä (streptokinaasi, alteplaasi) myös esim. eturauhas- ja haimasyövässä, suurten leikkausten jälkeen sekä synnytykseen liittyvien vuotojen yhteydessä. Paikallista fibrinolyysiä esiintyy mm. eturauhasen poistoleikkauksen jälkeen, uusiutuvissa ruoansulatuskanavan verenvuodoissa ja runsaiden kuukautisvuotojen yhteydessä. Traneksaamihappoa voidaan antaa suun kautta tai suoneen. Sen antifibrinolyttinen vaikutus kestää kudoksissa pidempään kuin veressä. Lääke poistuu muuttumattomana munuaisten kautta. Traneksaamihappo voi lisätä tromboosivaaraa tälle alttiilla potilailla.

Aprotiniini on antifibrinolyttinen ja veren hyytymistä stabiloiva polypeptidi, jonka vaikutus perustuu proteolyttisten entsyymien toiminnan estoon. Se valmistetaan eristämällä naudan keuhkoista. Aprotiniini muodostaa mm. plasmiiinin, trypsiinin ja kudosten kalikreinin kanssa inaktiivisen kompleksin. Se voi estää myös streptokinaasi-plasminogeenikompleksia sitoutumalla siihen. Aprotiniinin käyttöaiheet ovat samankaltaiset kuin traneksaamihapon. Aprotiniini ei imeydy ruoansulatuskanavasta ja niinpä se annetaan laskimoon. Koska aprotiniini on ihmiselle vieras proteiini, allergiset reaktiot ovat mahdollisia; niiden yleisyys on noin 5% potilailla, jotka ovat saaneet lääkettä aiemmin.

Jaana Kallio

- traneksaamihappo



Traneksaamihappo

- aprotiniini

Valmisteita

Acidum tranexamicum,
traneksaamihappo (Caprilon®,
Cyklokapron®)
Aprotininum, aprotiniini (Trasylo®)

