**Gyógyszertan 13. tétel**

**Véralvadásgátlás, thrombocitagátlók, anticoagulánsok**

***Koagulációt (kicsapódást) elősegítők***

protrombin, VII., IX., X. faktor

***Antikoaguláns***

protein C, inaktiválja az V., VIII-s faktort Szintéziséhez K vitaminra van szükség, hiányában véralvadási zavar.

***Trombininhibitor***

antitrombin III. trombinnal és Xa faktorral komplexet képez, hatásukat felfüggeszti

**A gyógyszeres kezelés preventív vagy terápiás célú lehet!**

***Primer prevenció***

Hajlamosító szívbetegség és/vagy thromboemboliás rizikófaktorok esetén az első thromboemboliás (TE) esemény kivédésére irányuló kezelés.

***Szekunder prevenció***

A TE után újabb esemény (stroke, perifériás embólia) kivédése.

***Terápiás alkalmazás***

A kezelés célja a thromboemboliát okozó intracardialis thrombusok oldása.

**Thrombocyta aggregáció** **gátlók**

* Aspirin
* Thienopyridinek (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel)
* GP IIb/IIIa receptor blokkolók

**Elsősorban az artériás oldalon hatásosak**

**Antikoagulánsok**

* Kumarin származékok (acenokumarol – Syncumar

warfarin – Marfarin)

* Heparin (UFH, LMWH)

**Elsősorban a vénás oldalon hatásosak**

***Thrombocyta aggregáció gátlás 3 támadáspont***

* tromboxán A2 (thrombocyták aggregációját fokozza) szintézis gátlás (COX gátlók)
* a vérlemezke membránján található P2Y12 receptorok antagonizmusa
* GPIIb/IIIa receptorok antagonizmusa

trombocyta és a fibrinogen összekapcsolódását katalizálja

***tromboxán A2 szintézis gátlás***

***acetil-szalicilsav*** (Aspirin protect 100 mg)

* **a COX enzim irreverzibilis gátlója**
* kellő orális dózisban adva a hatás 20-40 percen belül jelentkezik
* a minimális effektív dózis 100 mg naponta
* a vérzési időt megnyújtja
* sikeresen gátolható vele alvadék képződése műbillentyűn, érelmeszesedéses plakkon
* vénás, valamint szívüregekben létrejövő trombózis megelőzésére nem alkalmas

***Indikációk***

* akut myocardialis infarctus,
* reinfarctus profilaxis,
* ischaemiás attack (TIA) és cerebralis infarctus megelőzésére,
* stabil és instabil angina pectoris,
* artériás érsebészeti beavatkozások után,
* myocardialis infarctus kockázatának csökkentése cardiovascularis rizikófaktorokkal

***Adagolás***

szívinfarktus és instabil angina esetén a kezelést 300-500 mg-os telítő dózissal kezdjük

Fenntartó dózis 100 mg

***Mellékhatások***

**vérzés, fekély**

***Interakciók***

* **más támadáspontú vérlemezke aggregáció-gátlókkal együtt adva szinergista hatást fejtenek ki, a vérzésveszély is fokozódik**
* **antikoagulánsokkal és trombolitikumokkal együtt adva is nő a vérzés veszélye**
* **alkoholfogyasztás gátolhatja a thrombocyta-aggregációt és megnyújthatja a vérzési időt, fokozhatja az ASA hatását**
* **a nem szteroid gyulladásgátlók többsége a COX reverzibilis gátlója, ezek a vegyületek is befolyásolhatják a thrombocytafunkciót**

***P2Y12 receptor nem kompetitív antagonistái***

***Thienopiridinek: ticlopidin, clopidogrel, prasugrel***

* *a P2Y receptorok a G-fehérjéhez kapcsolódva ADP által indukált vérlemezkeaggregációt idéznek elő*
* **irreverzibilisen gátolják** a thrombocyta P2Y12-receptorát, ezáltal a **vérlemezke aggregációs és szekréciós funkcióit**
* a maximális hatás 4–11 napos folyamatos terápia után alakul ki
* a hatás kialakulása gyorsítható, ha a terápia kezdetén nagyobb, telítő adagokat alkalmazunk
* gyomor- és nyombélfekélyes anamnézis esetén a P2Y12-antagonisták a választandó thrombocytagátló szerek
* más támadásponton ható aggragáció-gátló vegyülettel (ASA) együtt adva szinergista hatást fejthetnek ki

***clopidogrel***

* napi 1 × 75mg
* 300 mg kezdő dózis esetén a hatás órákon belül létrejön (AMI)

***prasugrel (Efient)***

* erősebb gátlás
* napi dózisa 10 mg

***Interakciók***

* **a véralvadást és a thrombocytafunkciót gátló vegyületeket együtt adva hatásuk összeadódhat, a vérzés kockázata is nő**

***Kontraindikáció***

* **megnyúlt vérzési idővel járó vérképzőszervi betegségek, aktív vérzések**
* **súlyos májkárosodás esetén**
* **terhesség és szoptatás ideje alatt!!**

***GP (glikoprotein) IIb/IIIa receptor blokkolók***

***eptifibatid (Integrillin)***

* + *GP IIb/IIIa receptor – fibrinogént és egyéb fehérjéket köt, azok hidakat képeznek a thrombocyták között*
* **a vérlemezkemembrán felszínén lévő receptorok kompetitív antagonistái**
* **hatástartamuk általában rövid (2–4 óra)**
* **szívinfarktus megelőzésére magas kockázatú betegeknél, akiknek instabil anginájuk van, coronaria intervenciós beavatkozás előtt**

***Mellékhatás:*** vérzés

***Egyéb***

***dipyridamol (*Asasantin)**

* vazodilatátor vegyület, amely a vérlemezke-funkciót a vérlemezke cAMP- és/vagy cGMP-szintjének emelése révén csökkenti

***Antikoagulánsok***

***heparin (nem frakcionált, hagyományos heparin)***

* indirekt faktor inhibitor
* ***Fő hatása a trombin semlegesítése, antitrombin-III aktiválás révén***
* *heparin-antitrombin komplex a* ***Xa faktort inaktiválja***
* főleg acut esetekben használjuk

Terhességben, szoptatásnál csak heparin származék alkalmazható!!!!

***Mellékhatás***

* vérzés
* Thrombocytopenia (trombocyta szám kórosan alacsony)

Klinikai tünete nem a vérzés, hanem a trombózis. Tipikusan a 4-

10. nap között lép fel, ismételt heparin adáskor hamarabb.

**Heparin adás közben a thrombocytaszám rendszeres**

**ellenőrzése szükséges!**

**A heparin hatásának a felfüggesztése**

* **protamin szulfát**
* **lazac spermából izolálták**
* **az LMWH-t csak részben és nagyobb adagban**
* **1 mg protamin kell 100 NE heparin közömbösítéséhez**

***Antikoagulánsok***

***Kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k)***

* **főleg a *Xa faktort inaktiválja***
* kevésbé okoz vérzékenységet
* teljes körben alkalmas a tromboprofilaxisra, egyenértékű a hagyományos heparinnal
* szívüregi thrombus kezelésére, megelőzésére is alkalmas
* instabil angina kezelésének részeként, valamint haemodialysis során az antikoaguláns hatás biztosítására jönnek szóba

Placentán nem jut át, terhességben adható!!!

**Gyógyszerek**

* ***enoxaparin* (Clexan)**
* ***nadroparin* (Fraxiparine)**
* ***deltaparin* (Fragmin)**
* ***sulodexid* (Vessel due)**

***Antikoagulánsok***

*egyéb orális direkt trombininhibitorok*

***pentosan polysulfuricum*** (SP54)

* gátolja a Xa faktort és a trombint

***rivaroxaban* (Xarelto)**

* **a Xa faktor szelektív inhibitora**
* térd vagy csípőízületi protézisműtéten átesett betegek prevenciós kezelésére
* pitvarfibrillációban szenvedő betegek trombózis profilaxisa

***apixaban*** (Eliquis)

* **direkt *Xa faktor inhibitor***

***dabigatran*** (Pradaxa)

* **direkt *trombininhibitor***

***antitrombin III.*** (Antitrombin III., Kybernin)

* öröklött és szerzett antitrombin III. hiány esetén profilaktikusan és terápiásan

***Antikoagulánsok***

***kumarinok-*** *faktor* *szintézisgátlók*

* a II., VII., IX., X. alvadási faktoroknak csak K-vitamin jelenlétében alakul ki a működőképes vegyületük
* **a kumarinok a K-vitamin antagonistái, hatásukra nem jön létre működő faktor**
* trombózis megelőzésére pitvarfibrillációban, MI után
* acut mélyvénás trombózis és tüdőembólia esetén bevezető heparin terápia után
* MONITOROZÁS: hatásellenőrzés a protrombin-idő mérése, INR-tromboplasztin szenzitivitási index, értékét 2-3 közé kell beállítani

***Interakciók***

fogamzásgátló, szteroid, NSAID, antibiotikum

magas K-vitamin tartalmú ételek gyengítik a hatását

***Mellékhatás***

vérzés, magzatkárosító

Terheseknek, szoptatós anyáknak nem, mert átjutnak a placentán!

*Gyógyszerek*

***acenokumarol*** (Syncumar)

adagolás: 1-12mg

***warfarin***

* (II., VII., IX., X. faktor termelését csökkenti)
* adagolás: 2-10 mg

*Kumarinhatás felfüggesztése* (antidotuma)

K-vitamin adása orálisan vagy parenterálisan (Konakion inj.)

***Plazmin***

* ***enzim, amely végzi a már létrejött fibrintartalmú trombus oldását***
* a plazminogénből képződik

***Fibrinolitikum***

* gyorsítják a

plazminogen-plazmin átalakulást

***Fibrinolitikumok***

***alteplase*** *(Actilyse)*

* szöveti plazminogén aktivátor
* **a plazminogént direkt módon plazminná alakítja**
* **Thrombolytikus kezelés szívizom infarktus esetén**
* a) ha a terápiát a panaszok jelentkezésétől számított 6 órán belül el lehet kezdeni (90 perces protokoll)
* b) ha a terápia a panaszok felléptétől számított 6-12 órán belüli időszakban történik (3 órás protokoll)
* **Haemodynamikai zavarokat okozó masszív tüdőembolia**
* a kórismét lehetőség szerint objektív módszerekkel, (pulmonalis angiographia, tüdőscintigraphia) kell igazolni
* **Heveny ischaemias stroke**
* a thrombolysis kizárólag abban az esetben végezhető, ha a klinikai
* tünetek kialakulását követő 3 órán belül elkezdhető a kezelés,
* megfelelő képalkotó eljárásokkal (koponya CT vizsgálatával)
* kizárták az intracranialis vérzés lehetőségét
* akut szívinfarctus esetén a perkután coronariaintervenciók (PCI) előnyt élveznek a thrombolízissel szemben, annak alkalmazása akkor indokolt, ha a PCI nem elérhető
* minden fibrinolitikus kezelést antikoaguláns, és ha szükséges, thrombocytagátló kezelésnek kell követni, hogy megakadályozzuk a rethrombotisatiót

***Mellékhatások***

vérzés

***Kontraindikáció***

* aktív vérzés
* haemorrhagiás betegségek
* 3 hónapon belül történt agyvérzés
* súlyos gastrointestinalis vérzés
* 10 napon belül végzett sebészi beavatkozás
* aortaaneurysma esetén nem alkalmazzuk
* bakteriális endocarditis és mitralis stenosis pitvarfibrillatióval
* a beteg sorsát klinikailag a kiömlött vér mennyisége és a vérzéstől eltelt idő határozza meg
* a vérzés erőssége időegység alatt kilépő vérmennyiség, mely függ:

érsérülés nagysága

vérnyomás

környező szövetek ellenállása

Klinikai szempontból a vérzés történhet

* szövetek közé
* testüregbe

külvilág felé

***Vérzéscsillapítók***

* fokozhatják a véralvadást
* gátolhatják a fibrinolízist
* érszűkítő vagy fehérjedenaturáló anyagok

***Hatásmechanizmus***

* megakadályozzák a plazmin fibrinhez való kötődését, így a fibrin oldás elmarad
* főleg akkor hat, ha a vérzés oka a fokozott fibrinolízis

***Indikáció***

* amennyiben fokozott fibrinolízis alakult ki, a vérzés vagy a vérzésveszély elhárítása céljából fibrinolízis-gátlókat alkalmazhatunk
* ha a túladagolt trombolitikumokkal mi magunk váltottuk ki a kórosan fokozott fibrinolízist

***Lokálisan alkalmazott vérzéscsillapítók***

**Fehérjedenaturáló vegyületek**

* a denaturált proteinek zárják el az ereket
* vas(III)klorid-oldat, kálium-alumínium-szulfát (timsó),

híg hidrogénperoxid oldat

**Nagy molekulájú anyagok**

* aktiválják az intrinsic alvadási utat
* kollagén, zselatin (felszívódó zselatinszivacs), fibrinhab (lokálisan alkalmazott fibrinné alakuló fibrinogen)

**Vasoconstrictorok**

* lokális vasoconstrictor hatásukkal járulhatnak hozzá a vérzés csillapításához
* adrenalin, noradrenalin

***szisztémásan alkalmazott vérzéscsillapítók***

***Véralvadási faktorok pótlása***

* örökletes betegség vagy egyéb kóros állapot következtében véralvadási faktor(ok) hiánya vagy csökkent működése alakul ki
* a vérzés a csökkent véralvadás következménye
* **hemophilia A** (VIII faktor hiány)
* **hemophilia B** (IX faktor hiány)

***Friss fagyasztott plazma***

* a legtöbb alvadási tényezőt – II, V, VII, X, XI, XIII faktor, antitrombin III, protein C, fibrinogén – az eredeti koncentráció legalább 70%-ában tartalmazza
* vérvételt követően 6–24 órán belül megfagyasztva, –18 (de inkább –25 °C) alatt tárolják
* súlyos faktorhiányban használható**, mindig vércsoport azonos plazmát kell adni**

***Faktorkoncentrátumok***

* *haemophilia A és haemophilia B* kezelésére : VIII faktort és IX faktort, von Willebrand faktort tartalmazó készítmény
* K-vitamin-dependens faktorok hiánya vagy kumarin túladagolás esetén használhatók azok a készítmények, amelyek a hiány pótlásához szükséges faktorokat (II, VII, IX, X) együtt tartalmazzák
* a XIII-as faktor veleszületett hiánya igen ritka, súlyos májbetegségben, leukaemiákban szerzett formája előfordulhat. Pótlására a XIII faktor készítmény mellett friss fagyasztott plazma is használható

***Thrombocyta pótlás***

* szűrt thrombocyta, vörösvérsejtek nincsenek benne

*Indikáció*

* transzplantáció
* súlyos trombocytopenia (leukaemia, citosztatikus kezelés)
* thrombocytopathia (vérzésnél)

Törekedni kell az AB0 kompatibilitásra!

***Fibrinolízis gátlók***

* fokozott fibrinolízis esetén
* túladagolt trombolitikumokkal mi magunk váltottuk ki a kórosan fokozott fibrinolízist

*Antifibrinolitikus ω-aminokarbonsavak*

***aminocaproic acid (Acepramin), tranexanic acid (Exacyl)***

* kompetitive gátolja a plasminogen lysin-kötő helyét és így meggátolja aktív plasminná alakulását
* oralisan adhatók, szükség esetén,

adhatók im. vagy iv. is

*Indikáció*

* fokozott fibrinolysis következtében kialakult heveny vérzés
* helyi fibrinolysis okozta heveny vérzés
* fül- orr-gégészeti, urológiai, ortopédiai műtétek
* olyan vérzéseket célszerű velük csillapítani, ahol nem kell tartani az üreg alvadékkal való eltömeszelődésétől és következményes szervkárosodástól (felső húgyutak vérzéseiben nem alkalmazandók)

Túladagolásuk esetén a thrombosis kockázata nő!

**K1 vitamin (phytonadion) –   
a táplálékban található (zöldségfélék)**

**K2 vitamin (menaquinon) – a bélflóra baktériumai szintetizálják**

* + zsíroldékony vitaminok, felszívódásukhoz epesavakra van szükség
  + hatásuk csak 6 óra múlva kezd kialakulni, egy nap után lesz teljes mértékű
  + i.v. vagy orálisan adhatók (s.c. – bizonytalan felszívódás)
  + az i.v. adagolás mindenképp nagyon lassú legyen

***K-vitamin (phytomenadion)***

* II, VII, IX, X. alvadási faktor teljes értékű szintéziséhez szükséges
* A K-vitamin kumarin túladagolásban jön szóba, ha az INR magas (>5–7), vérzésveszély van, de fontos szem előtt tartani, hogy a K-vitamin nem függeszti fel azonnal a kumarinok hatását
* rutinszerű K-vitamin-pótlásban részesül minden újszülött
* súlyos májelégtelenségben, felszívódási zavarokban, tartós parenteralis táplálás során

***etamsylat*** *(Dicynone)*

* a vérlemezkék endothelhez történő adhéziós képességét javítva és a kapillárisok rezisztenciáját helyreállítva **csökkenti a vérzésidőt és a vérzékenységet**
* oralisan vagy iv. alkalmazhatjuk kisebb fül-orr-gégészeti, nőgyógyászati, urológiai, fogászati műtétek alatt és után szivárgó vérzés, valamint bármely eredetű vagy lokalizációjú kapilláris vérzés megelőzésére illetve kezelésére