

Véralvadásra ható szerek

Megyeri Attila

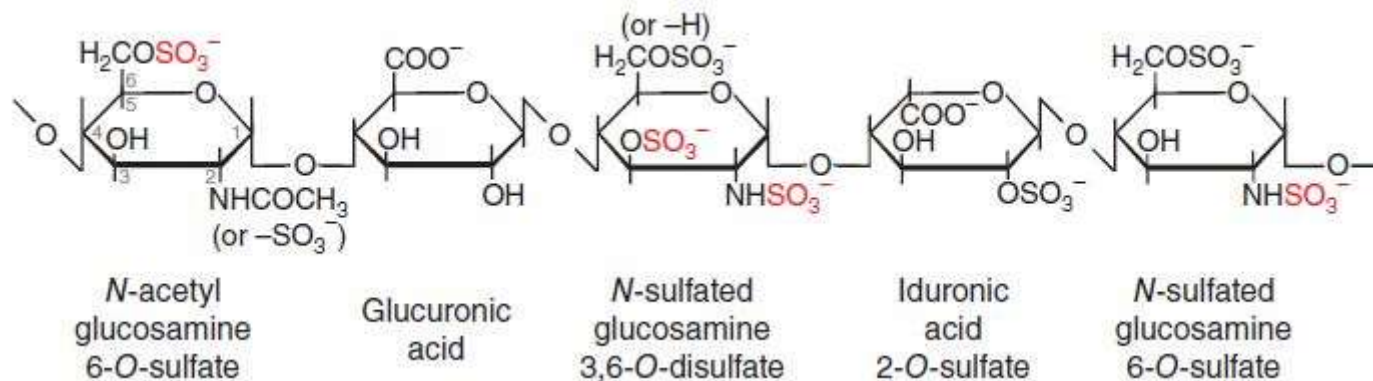
2019.11.25.

Osztályozás

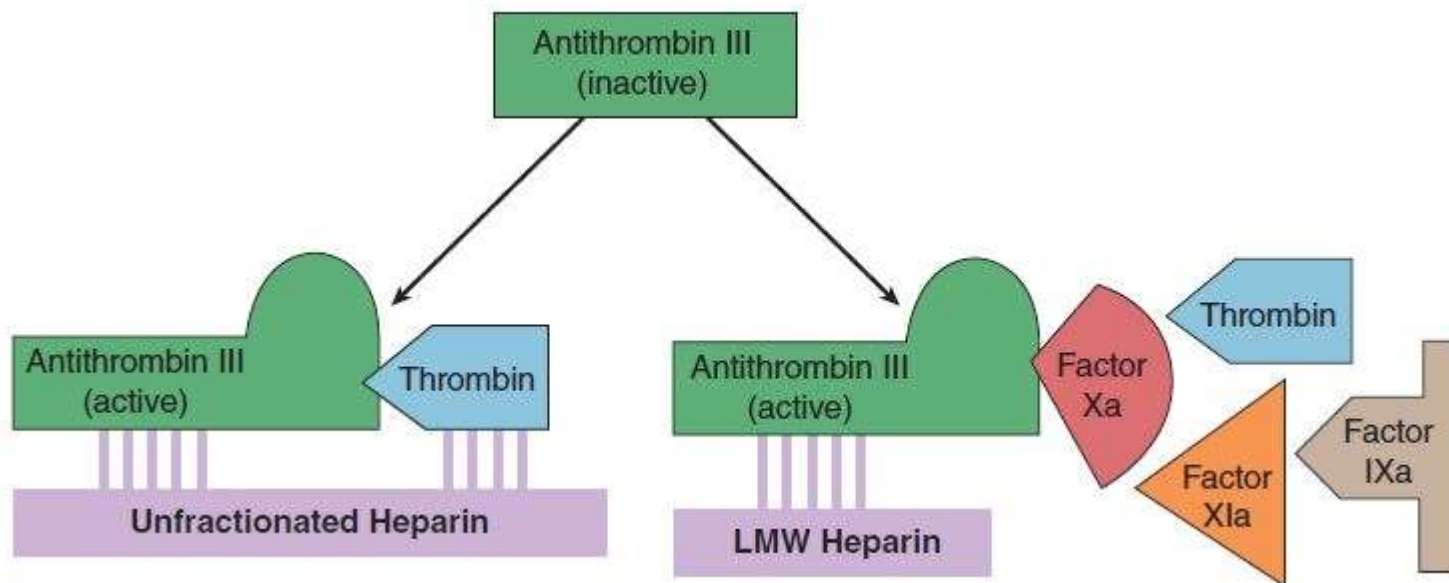
- **Alvadásgátlók (antikoagulánsok)**
 - indirekt thrombin gátlók – pl. heparin
 - K vitamin antagonisták (kumarin származékok)
 - direkt antikoagulánsok
 - oralis (DOAC / NOAC)
 - direkt oralis Xa gátlók – pl. rivaroxaban
 - direkt oralis thrombin gátló - dabigatran
 - parenteralis – pl. hirudin
- **Fibrinolitikumok**
 - pl. streptokináz, alteplase
- **Thrombocyta aggregáció gátlók**
 - pl. clopidogrel
- **Vérzéscsillapítók**

Indirekt thrombin gátlók

- heparin
 - nem frakcionált heparin (UFH / HMWH)
 - kis molekulatömegű heparin (LMWH)
 - enoxaparin, dalteparin, tinzaparin
- fondaparinux



Indirekt thrombin gátlók hatásmechanizmusa



Farmakokinetika

- parenterális adás – iv. / sc. – im. NEM
- monitorizálás
 - UFH – aPTT
 - LMWH – nincs rutin monitorizálás
 - kiszámíthatóbb PK/PD
 - szóba jön: veseelégtelenség (lassabb elimináció), terhesség, elhízás, gyermekek esetén
- placentán nem jut át
 - terhességben csak ha feltétlenül kell

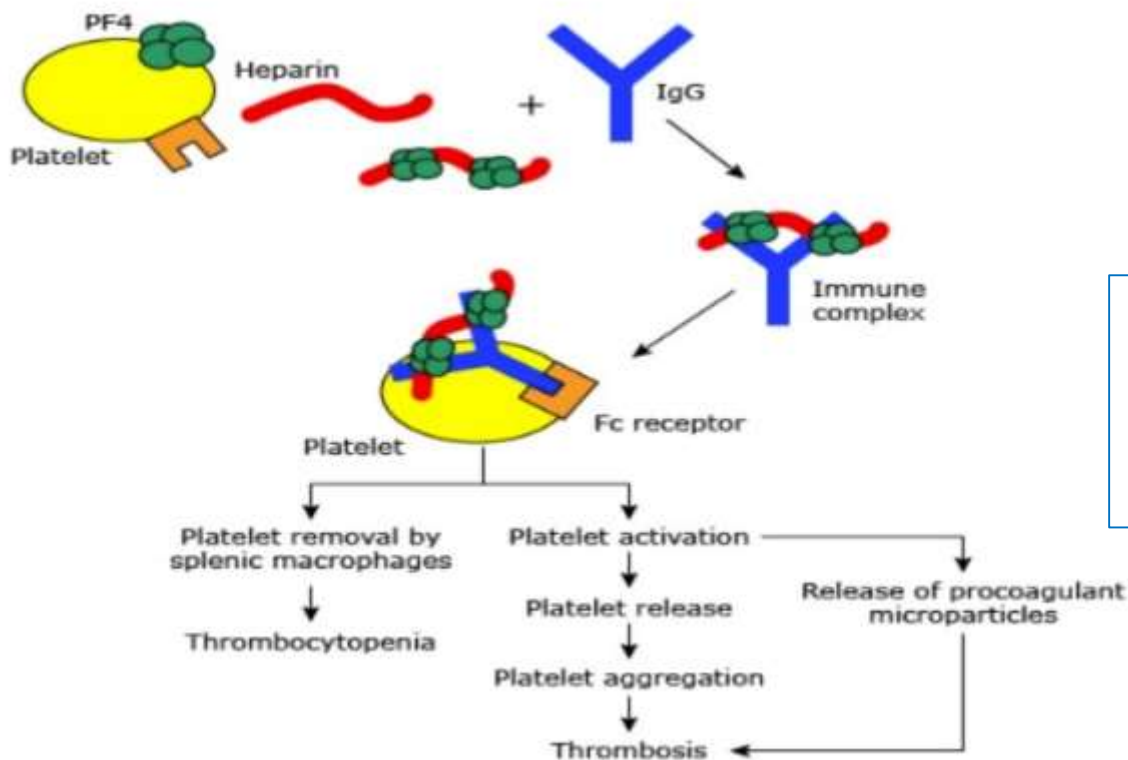
Indikációk

- **thrombosis profilaxis**
- **mélyvénás thrombosis / tüdőembolia**
- arteriás emboliák
- instabil angina, AMI, DIC
- LMWH
 - egyszerűbb, kiszámíthatóbb, biztonságosabb
 - lassabban kialakuló hatás

Mellékhatások

- **vérzés**
 - aPTI korreláció nem jó
 - antidotum: protamin szulfát (kémiai antagonistá)
- allergia
- **heparin-indukálta thrombocytopenia (HIT)**
 - I. típus – klinikailag nem jelentős, átmeneti, korai
 - II. típus – immun mechanizmusú – IgG > PF4+heparin
- hajhullás / osteoporosis / lipemia tisztulás

Heparin-indukálta thrombocytopenia



5-10 nap után thrombocyta
<50% / <100 G/L
új **vénás**/arteriás thrombosis
UFH / nők / műtét

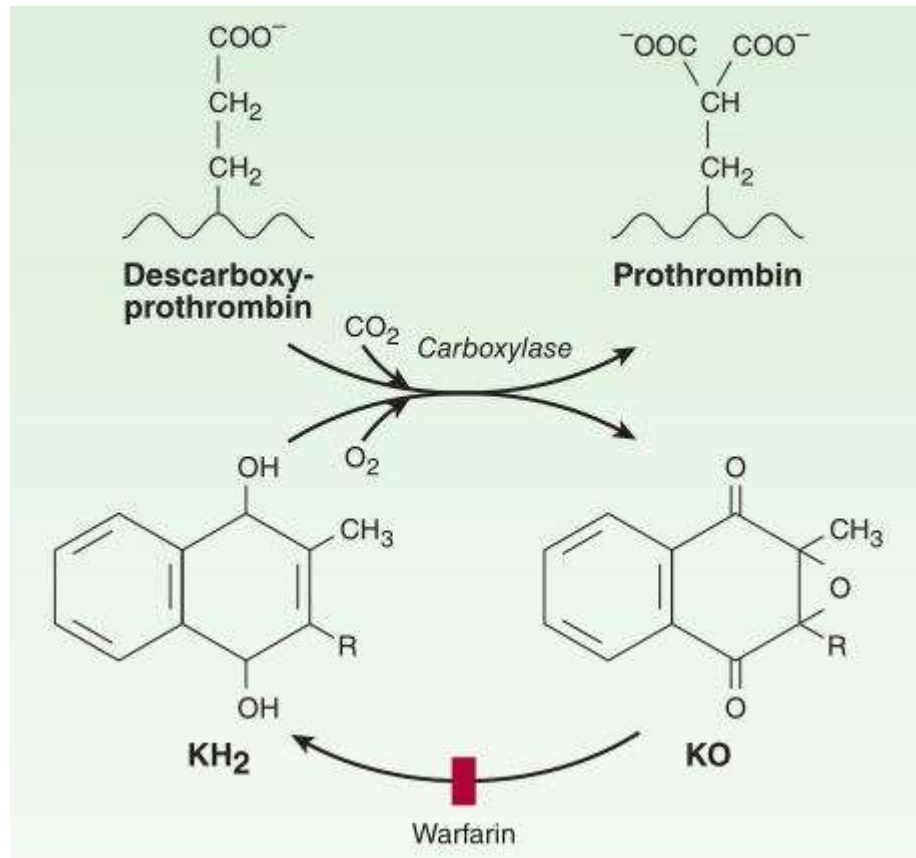
Terápia

- heparin leáll / kumarin, thrombocyta transzfúzió NEM
- alternatív antikoaguláns:
 - direkt thrombin inhibitor (argatroban, bivalirudin)
 - fondaparinux

K vitamin antagonisták

(kumarin származékok)

- warfarin, acenocoumarol



prothrombin, VII, IX, X, protein C: γ karboxiláció elmarad

Farmakokinetika

- orális adás – $F \approx 100\%$
- jelentős plazmafehérje kötődés ($>90\%$)
- máj metabolizmus
- jelentős egyéni variabilitás
 - pl. acenocoumarol $t_{1/2} \approx 9-24$ óra
- monitorozás
 - INR (PI)
 - általában 1.5-3 között
- placentán átjut
 - teratogén, terhességben kontraindikált

Indikációk

- **thrombosis profilaxis**
 - műtétek, műbillentyű, pitvarfibrilláció
- **mélyvénás thrombosis / tüdőembolia**
 - heparin után
- **adagolás variabilis** (acenocoumarol: 1-12 mg)
 - nagyobb adag – fokozott kumarinnekrózis

Mellékhatások

- **vérzés**
 - antidotum: K-vitamin, friss fagyasztott plazma
- teratogén hatás
- **kumarinnekrózis**
 - protein C (antikoaguláns), rövidebb $t_{1/2}$
 - 3-8 nap után, subcutan thrombosis
- allergia / gastrointestinalis panaszok / hajhullás

Interakciók

- farmakokinetikai
 - elsődleges a metabolizmus befolyásolása
 - gátlás → vérzés
 - cimetidin, amiodarone, NSAID, metronidazole, disulfiram
 - indukció → thrombosis
 - rifampicin, barbiturátok
- farmakodinámiás
 - K-vitamin
 - étrend
 - antibiotikumok
 - egyéb antikoagulánsok, acetilszalicilsav

Direkt oralis antikoagulánsok (DOAC)

- oralis direkt Xa gátlók
 - rivaroxaban, apixaban, edoxaban
- oralis direkt thrombin inhibitor
 - dabigatran
- hasonló hatás / kevesebb mellékhatás
- monitorozás nem szükséges
- hatás: gyors / rövid
- kevesebb interakció

Farmakokinetika

Generic name	Brand name	Enzyme target	Renal clearance	Half-life (h)
Dabigatran	<i>Pradaxa</i>	Thrombin	85%	12 -17
Rivaroxaban	<i>Xarelto</i>	Factor Xa	30%	7 - 11
Apixaban	<i>Eliquis</i>	Factor Xa	25%	12
Edoxaban	<i>Lixiana</i>	Factor Xa	35%	10 - 14

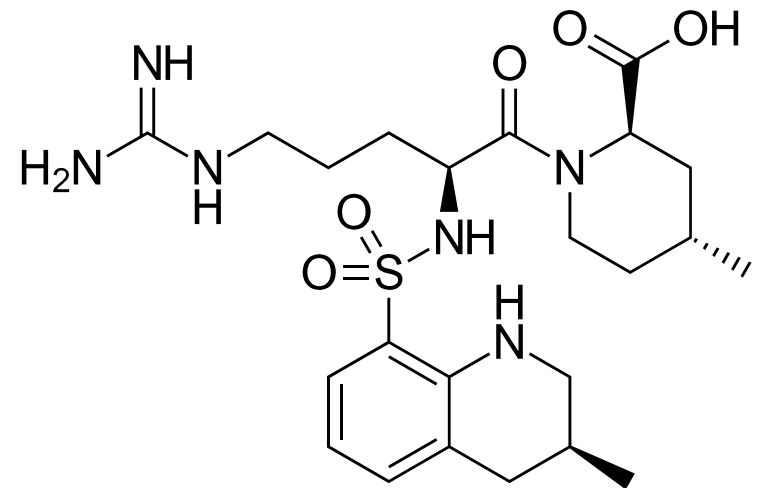
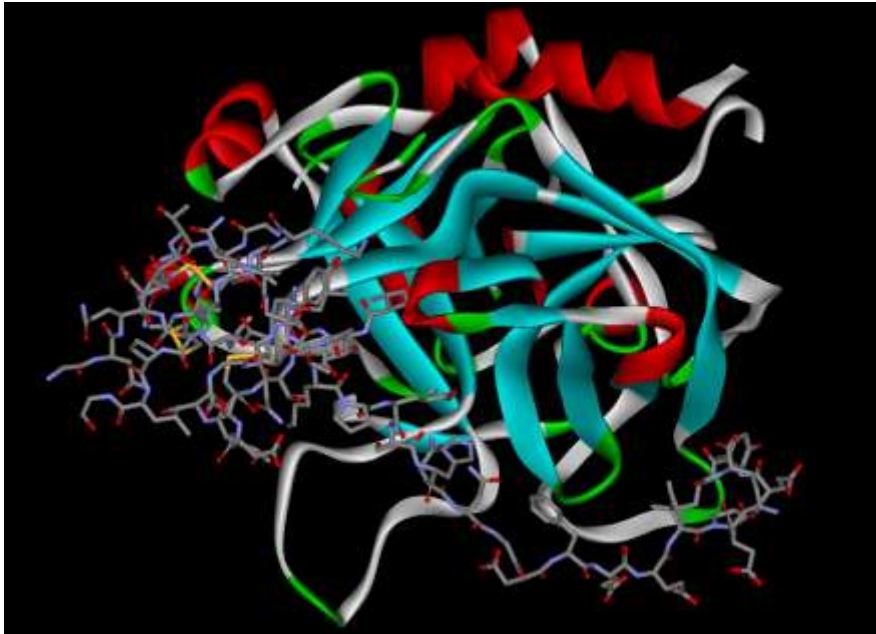
DOAC indikációk

- **thrombosis profilaxis**
 - műtétek, pitvarfibrilláció (stroke megelőzés)
- **mélyvénás thrombosis / tüdőembolia**
 - heparin után is



Patenteralis direkt thrombin inhibitorok

- **hirudin** / lepirudin / bivalirudin
- argatroban



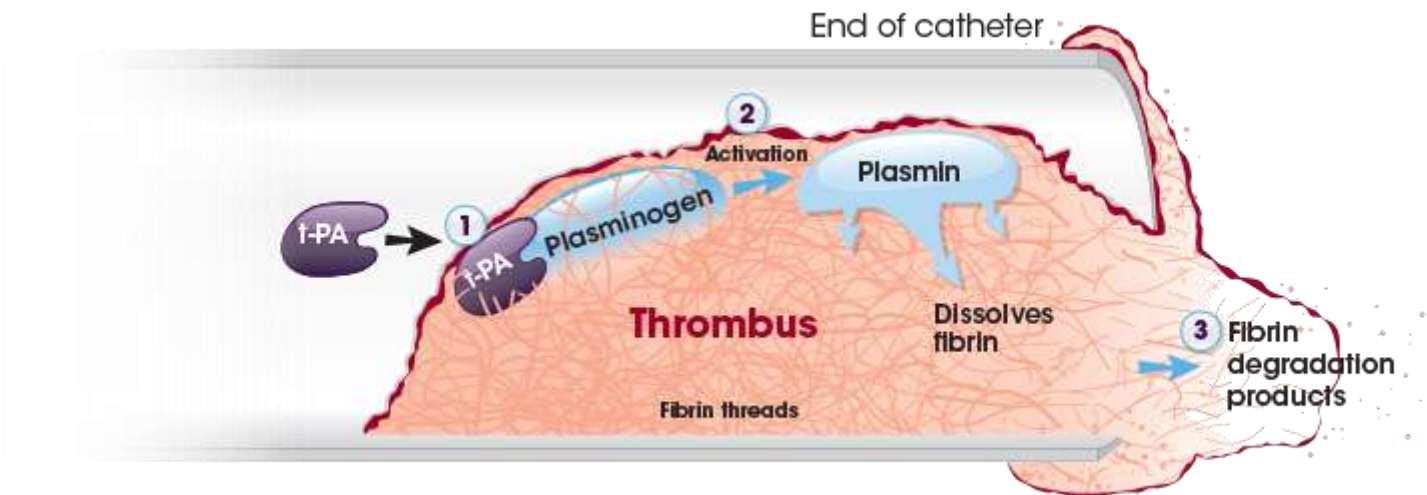
Patenteralis direkt thrombin inhibitorok

- *Hirudo medicinalis* - hirudin
- bivalens thrombin inhibitor
 - peptid
 - lepirudin (rekombináns)
 - bivalirudin – thrombocytákra is (PCI)
- argatroban
 - kismolekula
- iv.
- **indikáció: HIT**



Fibrinolítikumok

- streptokinase
 - maga nem enzim
 - plasminogen proactivator kötődés
- urokinase – humán enzim
- szöveti plasminogen aktivátorok
 - alteplase, reteplase, tenecteplase

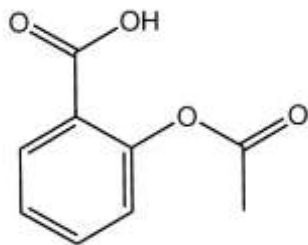


Indikációk

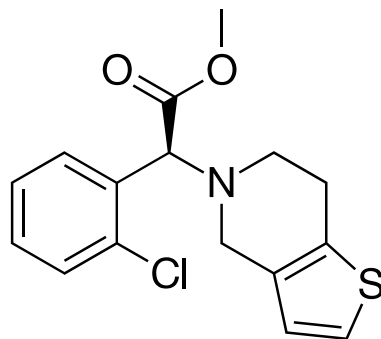
- hemodinamikai instabilitással járó tüdőembolia
- súlyos mélyvénás thrombosis
- perifériás érbetegség
 - arteriás adás
- akut miokardiális infarktus (AMI)
 - **nem általános**
- akut ischemiás stroke (rec. tPA, 3 órán belül)
 - tenecteplase hosszabb hatástartam

Thrombocytaaggregáció gátlók

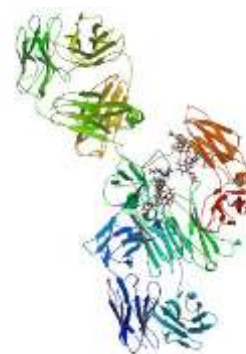
- acetilszalicilsav (Aspirin[®])
- tienopiridinek (ADP P2Y₁₂ antagonisták)
 - ticlopidin, clopidogrel, prasugrel
- glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonisták
 - abciximab, eptifibatide, tirofiban



acetilszalicilsav

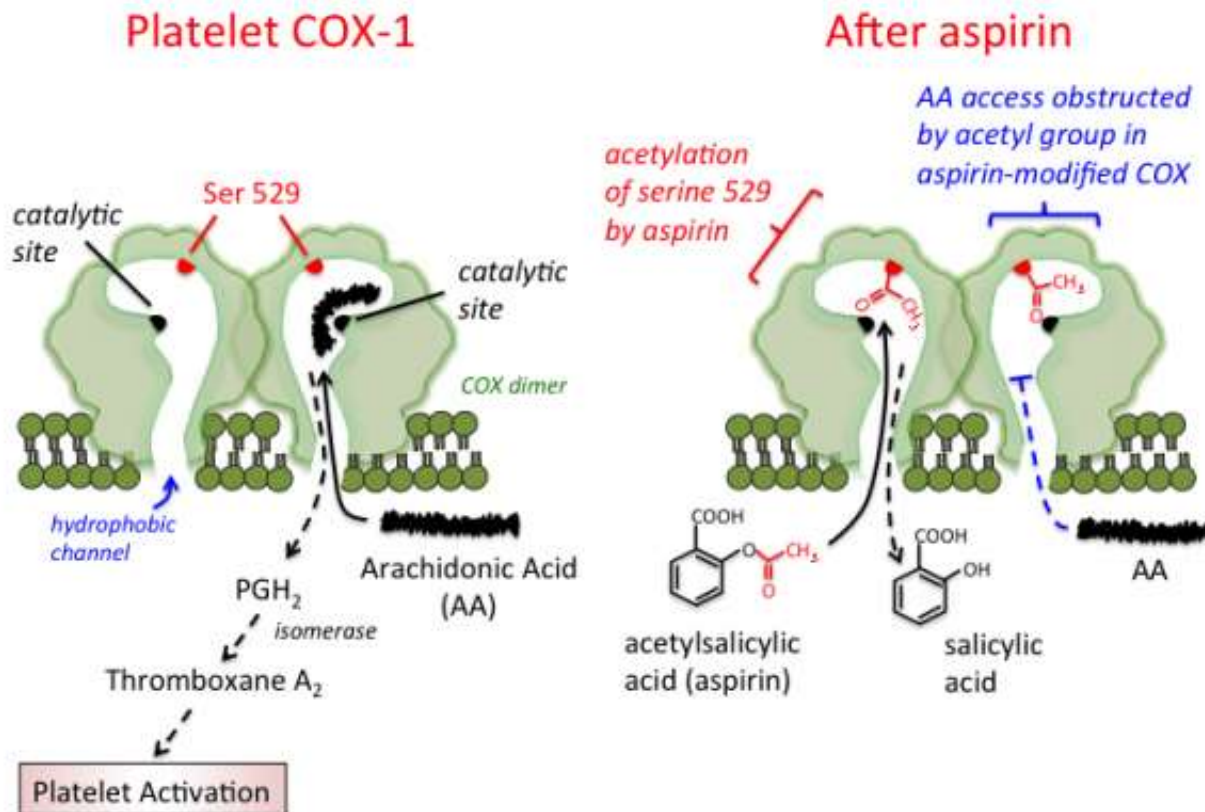


clopidogrel



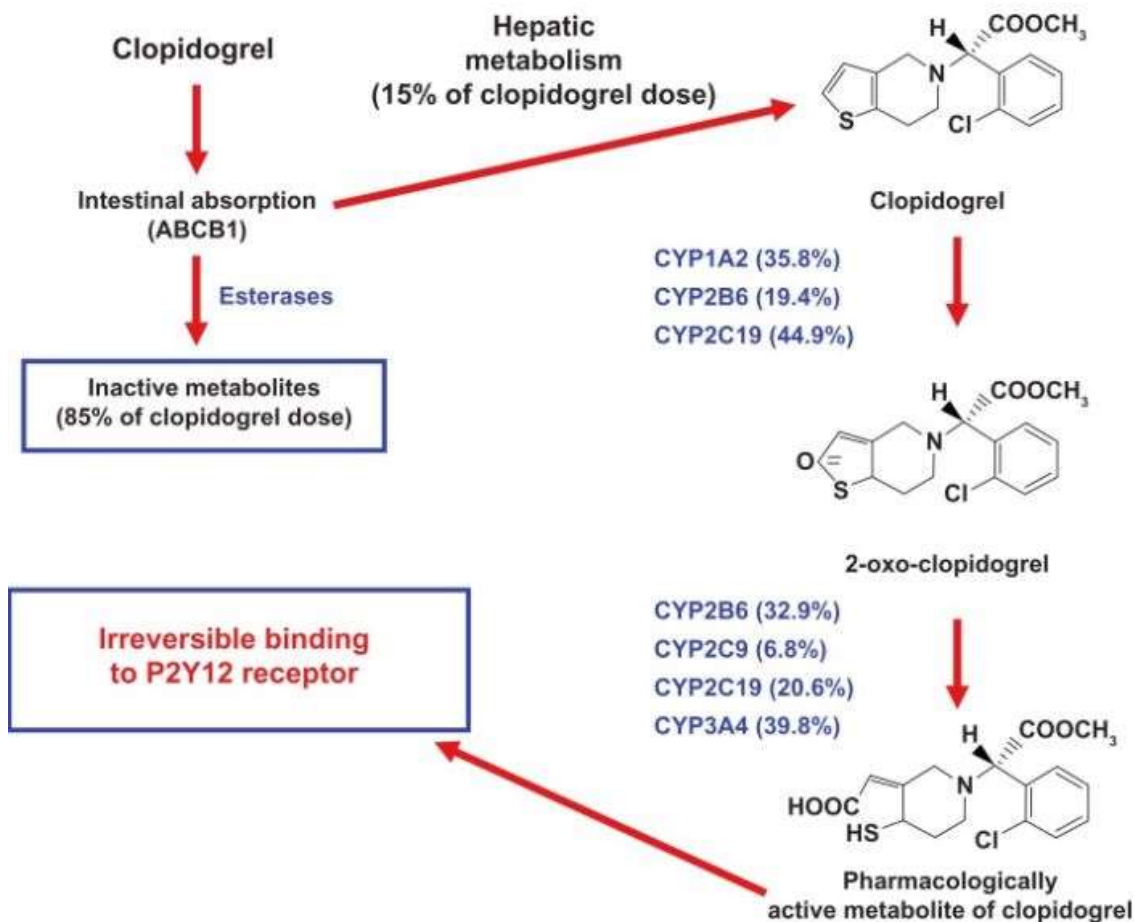
abciximab

Acetilszalicilsav (Aspirin®)



primer profilaxisra nem, secunder profilaxisra igen
kis adagban (\approx napi 100 mg)

Clopidogrel hatásmechanizmusa



indikáció: coronaria stent után általános

CYP2C19 poor metabolizers – alternativ kellene ? / Id. omeprazole interakció

Ticlopidine

- stroke megelőzés
 - TIA, secunder (stroke után)
- Aspirinnel coronaria stent után
- nem-spec. gastrointest. mh, vérzés
- **leukopenia**
 - dózisfüggő lehet (<500 mg naponta ?)
 - körültekintően adni

Clopidogrel

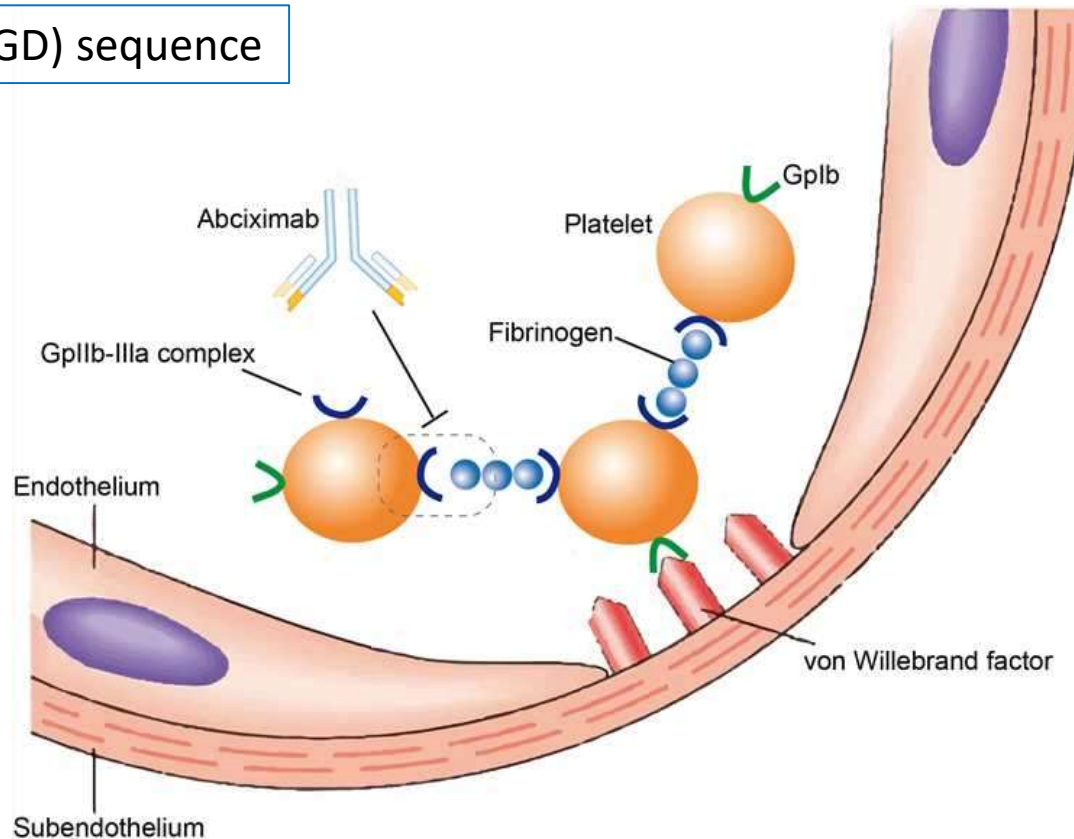
- instabil angina, NSTEMI
- STEMI
- stroke
- perifériás érbetegség
- kedvezőbb mh. profil
- **prasugrel** hasonló
 - CYP status nem befolyásol
 - vérzési rizikó nagyobb?

+ Aspirin®



GP IIb/IIIa antagonisták hatásmechanizmusa

ligand: Arg-Gly-Asp (RGD) sequence



- **abciximab**
- eptifibatide
 - ciklikus peptid
- tirofiban

- elsősorban coronaria stent (PCI) után
- infúzióban (rövid felezési idő)

Vérzéscsillapítók

- lokális
 - fehérje denaturáló
 - pl. vas(III)klorid
 - hidrogenperoxid
 - nagy molekulájú
 - kollagén, zselatin
 - fibrinhab
 - vasoconstrictorok
 - adrenalin, noradrenalin
- szisztémás
 - alvadási faktorok
 - thrombocyta koncentrátumok
 - **fibrinolízis gátlók**
 - ϵ -aminokapronsav
 - tranexamsav

ϵ -aminokapronsav / tranexamsav

- lizinhez hasonló
- plasminogen aktivációt gátol
- oralisan jól felszívódik / iv. is
- fibrinolitikus terápiához kapcsolódó vérzés
- intracranialis aneurysma vérzés sec. profilaxisa
- hemophiliában adjuvánsként
- intravascularis thrombosis
- DIC / vese, ureter vérzés: kontraindikált