1. **Antithrombotikus kezelés gyógyszertana**

Vérzéscsillapítás:

* Érsérülés után rövid érösszehúzódás.
* Vérlemezkék kitapadása, aggregációja: fehér thrombus
* Párhuzamosan aktiválódnak a véralvadási faktorok, koaguláció, létrejön a fibrinháló, sérülést elzáró alvadék.
* Fibrinolízis: képződött fibrin feloldása.

Fokozott alvadékonyság:

* Vénás oldal:
  + Okok:
    - Véráramlás lassul: vénatágulat, keringési elégtelenség, immobilizáció, végtag bénulás.
    - Alvadási faktorok: veleszületett alvadékonysági hajlam, valamelyik alvadásgátló anyag szintjének csökkenése.
    - Szöveti faktorok aktiválhatják az alvadási tényezőket: műtét, trauma, égés, rosszindulatú daganat.
* Artériás oldal:
  + Okok:
    - Erek sérülése, betegségei: arterioszklerózis.
    - Vérlemezkék aggregációs képességének fokozása: műbillentyű, sérült érelmeszesedés plakkokon.

Alvadási kaszkád proteázok:

* Koagulációt elősegítők: protrombin, VII, IX, X faktor.
* Antikoaguláns: Protein-C, inaktiválja a V és VIII 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 thromboembóliás rizikófaktorok esetén az első thromboembóliás(TE) esemény kivédésére irányuló kezelés.
* Szekunder prevenció: A Te után újabb esemény kivédése.
* Terápiás alkalmazás: A kezelés célja a Te-t okozó intracardialis thrombusok oldása.

Thrombocyta aggregáció gátlók: aspirin, thienopyridinek, GP IIb/IIIa receptor blokkolók. Elsősorban artériás oldalon hatásosak

Antikoagulánsok: Kumarin származékok: acenokumaril, warfarin. Heparin. Elsősorban a vénás oldalon hatásosak.

Thrombocyta:

* A vérben keringő vérlemezkék kis méretű, sejtmag nélküli, korong alakú testecske.
* Adhézió: A thrombocyták az érfalra kitapadnak, aktiválódnak, aggregálódnak.
* Ok: érfal sérülése, vérpályába került idegen anyag.
* Thrombocyta aggregáció gátlás 3 támadáspontja:
  + tromboxán A2 szintézis gátlás.
  + A vérlemezke membránján található P2Y12 receptorok antagonizmusa.
  + GP IIb/IIIa receptorok antagonizmusa. Trombocyta és fibrinogén összekapcsolódását katalizálja.
* Tromboxán A2 szintézis gátlás:
  + Acetil-szalicilsav
    - A COX enzim irreverzibilis gátlója.
    - Kellő orális dózisban adva a hatás 20-40 percen belül jelentkezik.
    - A minimális effektív dózis 100mg naponta
    - A vérzési időt megnyújtja.
    - Sikeresen gátolható vele alvadék képződése műbillentyűn, érelmeszesedéses plakkon.
    - Vénás, valamint szívüregben létrejövő trombózis, megelőzésére nem alkalmas.
    - Indikációk: AMI, reinfarktus profilaxis, TIA és cerebralis infarktus megelőzésére, stabil és instabil angina pectoris, artériás érsebészeti beavatkozások után, myocardialis infarktus kockázatának csökkentése cardiovascularis rizikófaktorokkal.
    - Adagolás: AMI esetén 300-500 mg, fenntartó dózis 100 mg.
    - Mellékhatás: vérzés, fekély.
    - Interakciók:
      * Más támadáspontú vérlemezke aggregációt gátlókkal együtt alkalmazva szinergista hatást fejtenek ki, a vérzésveszély is fokozódik.
      * Antikoagulánsokkal és trombolitikumokkal együtt adva is nő a vérzések veszélye.
      * Alkoholfogyasztás gátolhatja a trombocyta-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-fehérjékhez kapcsolódva ADP által indukált vérlemezkeaggregációt idéznek elő.
  + Irreverzibilisen gátolják a trombocyta P2Y12 receptorát, ezáltal a vérlemezek aggregációs és szekréciós funkcióit.
  + A maximális hatás 4-11 napos folyamatos kezelés után alakul ki.
  + A hatás kialakulása gyorsítható, ha a terápia kezdetén nagyobb, telítő adagot alkalmazunk.
  + Gyomor és nyombélfekélyes anamnézis esetén a P2Y12 antagonisták a választandó thrombocytagátló szerek
  + Más támadásponton ható aggregáció gátló vegyülettel együtt adva szinergista hatást fejthetnek ki.
  + Clopidogrel: napi 1x75 mg, 300 mg kezdő dózis esetén a hatás órákon belül jelentkezik.
  + Prasugrel: erősebb gátlás, napi dózis 10 mg.
  + Interakciók:
    - A véralvadást és a thrombocytafunkciót gátló vegyületeket együtt adva hatásuk összeadódhat, vérzés kockázata is nő.
  + Kontraindikáció:
    - Megnyúlt vérzési idővel járó vérképzőszervi betegségek, aktív vérzések.
    - Súlyos májkárosodás esetén
    - Terhesség, szoptatás alatt.
* GP IIb/IIIa receptor blokkolók:
  + eptifibatid
  + GP IIb/IIIa receptor: fibrinogént és egyéb fehérjéket köt, hidakat képeznek a thromocyták között.
  + A vérlemezmembrán 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: vazodilatator vegyület, amely a vérlemezke funkciót a vérlemezke cAMP és/vagy cGMP szintjének emelése révén csökkenti.

Vénás thromboembólia:

* VTE: mélyvénás trombózis (MVT) + pulmonális embólia (PE)
  + Éves előfordulási gyakorisága: 1/1000
  + 80 év felett: 1/100
  + Férfő-nő arány: 1,2/1
* Antikoagulánsok: Véralvadási kaszkádot gátolják.
  + Hatásmód:
    - Direkt vagy indirekt véralvadási faktor inaktiváció
    - Véralvadási faktorok szintézisének gátlása.
  + 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, szoptatásban csak heparin származék adható.
    - Mellékhatás: vérzés, thrombocytopenia.
    - Klinikai tünete nem a vérzés, hanem a trombózis. Tipikusan a 4.-10. nap között lép fel, ismételt heparin adáskor hamarabb.
    - Heparin adása közben a thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése szükséges.
    - Heparin hatásának felfüggesztése:
      * protamin szulfát
      * lazac spermájából izolálták.
      * Az LMWH-t csak részben és nagyobb adagban.
      * 1 mg protamin kell 100 NE heparin közömbösítéséhez.
  + Kis molekulatömegű heparinok:
    - Főleg a Xa faktort inaktiválja.
    - Kevésbé okoz vérzékenységet.
    - Teljes körben alkalmas a tromboprofilaxisra, egyenértékű a hagyományos heparinnal.
    - Szívüregi thrombus megelőzésére, kezelésére is alkamas.
    - Instabil angina kezelésének részeként, valamint haemodialysis során az antikoaguláns hatás biztosítására jönnek szóba.
    - Placentán nem jut át, terhességben is adható!
    - enoxaparin, nadroparin, deltaparin, sulodexid
  + Egyéb orális direkt trombininhibitorok:
    - Pentosan polysulfuricum(SP54):
      * Gátolja az Xa faktort és a trombint.
    - Rivarosaban:
      * Az Xa faktor szelektív inhibitora.
      * Térd vagy csípőízületi protézisműtéten átesett betegek prevenciós kezelésére, PF-ben szenvedő betegek trombózis profilaxisa.
    - Apixaban: Dirakt Xa faktor inhibitor.
    - Dabigatran: direkt trombininhibitor
    - Antitrombin III: Öröklött és szerzett antitrombin III hiány esetén profilaktikusan és terápiásan.
  + Kumarinok: Faktor szintézisgátlók.
    - A II, VII, IX, X alvadási faktoroknak csak K-vitamin jelenlétében alakul ki a működőképes vegyületük.
    - A kumarinik a K-vitamin antagonistái, hatásukra nem jön létre működő faktor.
    - Trombózis megelőzésére pitvarfibrillatioban, 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.
    - Acenokumarol:
      * Adagolás 1-12 mg
    - warfarin: II, VII, IX, X faktor termelését csökkenti. Adagolás: 2-10 mg.
    - Kumarinhatás felfüggesztése: K-vitamin adása orálisan vagy parenterálisan: Konakion inj.

Plazmin: enzim, amely végzi a már létrejött fibrintartalmú thrombus oldását, plazminogénből képződik.

Fibrinolitikum: Gyorsítják a plazminogén-plazmin átalakulást.

* **Alteplase:** szöveti plazminogén aktivátor, a plazminogént direkt módon plazminná alakítja.
* Trombolítikus kezelés szívizom infarktus esetén:
  + Ha a terápiát a panaszok jelentkezésétől számított 6 órán belül el lehet kezdeni.
  + Ha a terápia a panaszok fellépésétől számított 6-12 órán belüli időszakban történik.
* Haemodinamikai zavarokat okozó masszív tüdőembólia esetén: A kórismét lehetőség szerint objektív módszerekkel kell igazolni.
* Heveny ischaemiás stroke esetén: A trombolízis kizárólag abban az esetben végezhető, ha a klinikai tünetek kialakulását követő 3 órán belül elkezdhető a kezelés, megfelelő képalkotó eljárásokkal kizárták az intracranialis vérzés lehetőségét.
* AMI esetén a percután koronaintervenciók előnyt élveznek a trombolízissel szemben.
* Minden fibrinolitikus kezelést antikoaguláns, és ha szükséges trombocytagátló kezelésnek kell követni, hogy megakadályozzuk a rethrombotisatiot.
* Mellékhatások: vérzés.
* Kontraindikáció: aktív vérzés, haemorrhagiás betegségek, 3 hónapon belül történt agyvérzés, súlyos GI vérzés, 10 napon belül végzett sebészi beavatkozás, aortaaneurysma, bakteriális endocarditis és mitralis stenosis PF-al.

Vérzéscsillapítás:

* Fokozhatják a véralvadást.
* Gátolhatják a fibrinolízist.
* Érszűkítő vagy fehérje denaturáló 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 alakul ki, a vérzés vagy a vérzésveszély elhárítása céljából fibrinolízis-gátlókat alkalmazhatunk.
  + Ha a túladagolt thrombolítikumokkal 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 hidrogén-peroxid oldat.
  + Nagy molekulájú anyagok:
    - Aktiválják az intrinsic alvadási utat.
    - kollagén, zselatin, fibrinhab.
  + 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 faktorok hiánya vagy csökkent működése alakul ki.
    - A vérzés a csökkent véralvadás következménye.
    - Hemophilia A: VIII faktor hiánya
    - Hemophilia B: IX faktor hiánya.
  + Friss fagyasztott plazma:
    - A legtöbb alvadási tényezőt- II, V, VII, X, XI, XIII faktor, antitrombin III, protein C, fibrinogén- az eredeti koncentráció 70%-ában tartalmazza.
    - Vérvételt követően 6-24 órán belül megfagyasztva -18 fok alatt tárolják.
    - Súlyos faktorhiányban használható, mindig vércsoport azonos plazmát kell adni.
  + Faktorkoncentrátumok:
    - Haemophili A és 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 együtt tartalmazzák.
    - A XIII-as faktor veleszületett hiánya igen ritka, súlyos májbetegségben, szerzett leukémiában előfordulhat. Pótlására a XIII faktor mellett friss fagyasztott plazma is adható.
  + Thrombocyta pótlás:
    - Szűrt thrombocyta, VVT-k nincsenek benne.
    - Indikáció: Transzplantáció, súlyos thrombocitopenia, thrombocytopathia.
    - Törekedni kell az AB0 kompatibilitásra.
  + Fibrinolízis gátlók:
    - Fokozott fibrinolízis eesetén.
    - Túladagolt thrombolitikumokkal mi magunk váltottuk ki a kórosan fokozott fibrinolízist.
    - Antifibrinolitikus omega-aminokarbonsavak:
      * aminocaproic acid, tranexanic acid.
      * Kompetitive gátolja a plazminogén lysin-kötő helyét, és így meggátolja aktív plasminná alakulását.
      * Orálisan szükség esetén im. iv.
      * Indikáció:
        + Fokozott fibrinolysis következtében kialakult heveny vérzés.
        + Olyan vérzéseket célszerű velük csillapítani, ahol nem kell tartani az üreg alvadékokkal való eldugulásától és következményes szervkárosodástól.
        + Túladagolás esetén a thrombosis kockázata nő!
  + K-vitamin:
    - phytomenadion
    - II, XII, IX, X. alvadási faktor teljes értékű szintéziséhez való.
    - K-vitamin kumarin túladagolásban jön szóba, ha az INR magas, 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.
  + Etamsylat: A vérlemezkék endotelhez történő adhéziós képességét javítja, és a kapillárisok rezisztenciáját helyreállítva csökkenti a vérzésidőt és a vérzékenységet.