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.