Orális antikoaguláns terápia

Prof. Szökő Éva

Az antikoagulánsok terápiás indikációja

mélyvénás thrombosis és thromboembolia

prevenció és kezelés

szívinfarktus másodlagos prevenció,

thromboemboliás szövődmények megelőzése

stroke prevenció

pitvarfibrilláció, szívbillentyűhiba esetén

A vénás thromboemboliás betegségek (VTE) rizikófaktorai

Immobilizáció vagy hosszabb idejű hospitalizáció/ágynyugalom

Sebészi beavatkozás

Elhízás

Korábbi VTE

Alsó végtagi trauma

Daganatos betegség

Orális fogamzásgátló vagy hormonpótló terápia alkalmazása

Várandósság vagy postpartum státusz

Stroke

Családi halmozottság

Antikoagulánsok csoportjai

K vitamin antagonisták (VKA)

acenocoumarol, warfarin

Direkt Xa faktor gátlók

rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis),

edoxaban tosylat (Lixiana)

Direkt trombin (II faktor) gátlók

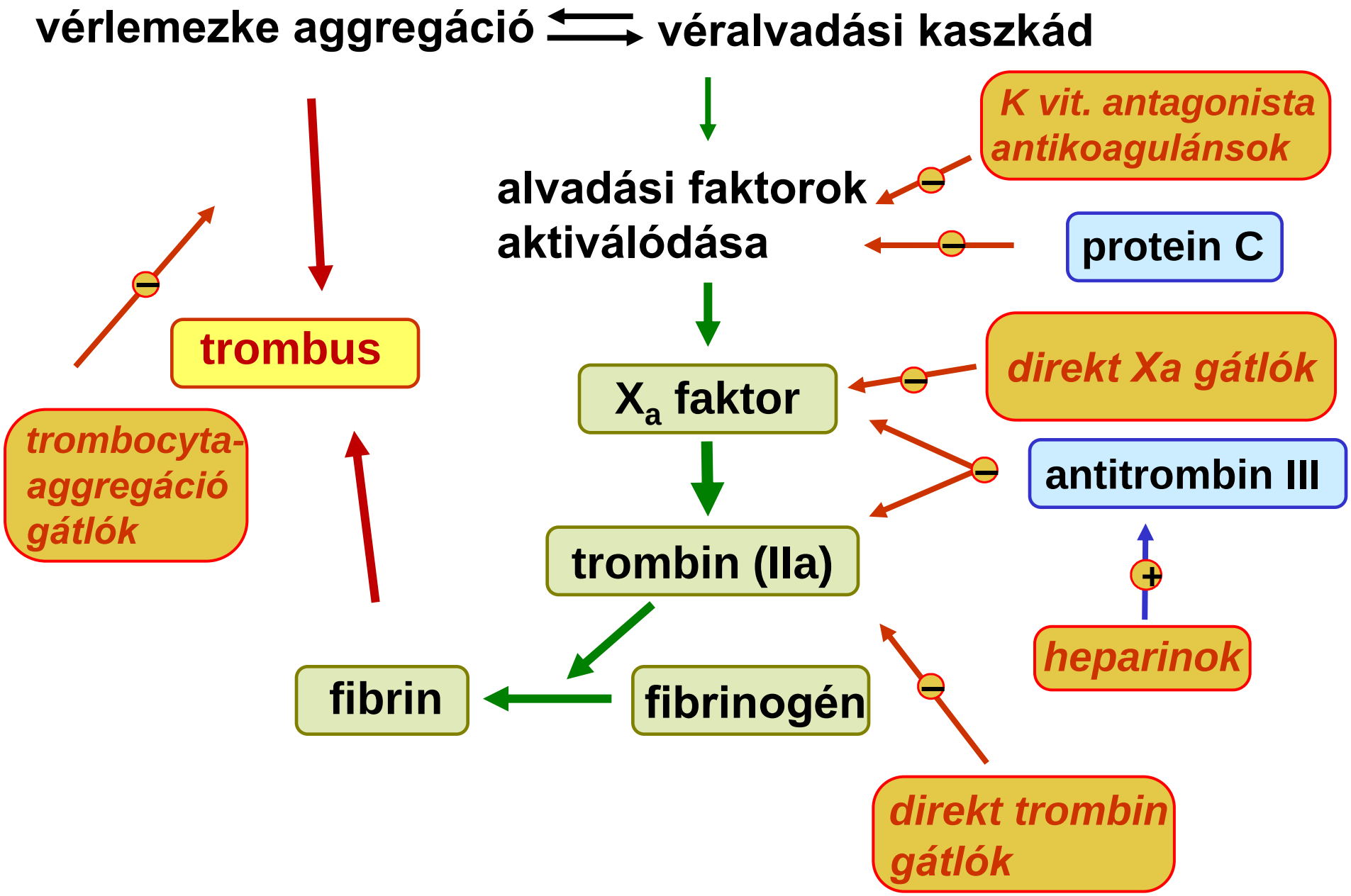
dabigatran etexilat (Pradaxa)

Heparinok

nem-frakcionált heparin

LMWH-k: dalteparin, enoxaparin, nadroparin

parnaparin, bemiparin


vérlemezke aggregáció ⇄ véralvadási kaszkád
K vit. antagonista antikoagulánsok
alvadási faktorok aktiválódása
protein C
trombus
direkt Xa gátlók
X_a faktor
trombocyta-aggregáció gátlók
antitrombin III
trombin (IIa)
heparinok
fibrin
fibrinogén
direkt trombin gátlók

K vitamin antagonisták (VKA)

Hatásmód: gátolják a véralvadási faktorok K-vitamin függő poszttranszlációs módosulását, aminek hiányában nem működőképesek

A hatás késleltetve, 3-5 nap alatt alakul ki

Mellékhatás: vérzés, kezdeti trombogén hatás, teratogén

A terápia kezdetén LMWH-val együtt

Terápiás szélességük kicsi

A hatás monitorozása szükséges – INR érték

Az acenocoumarol és a warfarin hatását fokozó gyógyszerek

CYP enzimgátlók

erythromycin, clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, cefalosporinok, antifungális azolok, amiodaron, paracetamol, SSRI, diltiazem, verapamil, alkohol

aldehid-dehidrogenáz gátlók (a warfarin esetében)

disulfiram, metronidazol

vérlemezke aggregáció gátlók

acetilszalicilsav, clopidogrel, prasugrel, nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID)

gyomornyálkahártya károsítók

NSAID

K vitamin szintézist gátlók

széles spektrumú antibiotikumok

Az acenocoumarol és a warfarin hatását csökkentő gyógyszerek

metabolizmust indukáló szerek

rifampicin, carbamazepin, phenytoin, kr. alkoholfogyasztás, Hypericum perforatum kivonatot tartalmazó készítmények

a véralvadási faktorok lebontását lassító szerek

thiamazol, propylthiouracil

a véralvadási faktorok képződését fokozó szerek

ösztrogének, orális fogamzásgátlók, androgének

a gyógyszerfelszívódást csökkentő szerek

sucralfat

K vitamin

A VKA orális antikoagulánsok hatását csökkentő magas K vitamin tartalmú ételek / táplálék-kiegészítők:

brokkoli, káposzta, karfiol, eper, málna, paprika,

paradicsom, spenót, spárga, saláta, máj, tojás, zöld tea

alma, narancs répa, zöldbab, uborka, gomba, étolaj, vaj

Coenzym Q10, multivitaminok

A VKA orális antikoagulánsok hatását fokozó ételek / táplálék-kiegészítők:

grépfrút dzsúsz **(metabolizmus és transzporter gátlása)**

fokhagyma, gyömbér, ginkgo **(vérlemezke-aggregációt gátlók)**

glucosamin-chondroitin, melatonin **(ismeretlen)**

kumarin tartalmú gyógynövény készítmények, pl. Salvia milthiorrhiza, Angelica, görögszéna mag **(hasonló hatás)**

omega-3 **(antitrombotikus)**

Mit kell tudnia a betegnek?

- ***Mi a terápia célja, várható időtartama –***

  az adherencia, perzisztencia fontossága

- ***A véralvadás rendszeres monitorozása szükséges***

- ***A napi adagot lehetőleg azonos időben egyszerre kell bevenni***

Mit kell tudnia a betegnek?

- ***A gyógyszerszedéssel kapcsolatos veszélyek***

  - vizelet, széklet színének ellenőrzése, ínyvérzés, véraláfutás jelentőségének felismerése

  - vérzés észlelése esetén azonnal forduljon orvoshoz

  - étkezés, egyéb aktivitás jelentősége, hatása

  - a legenyhébb betegség vagy a gyógyszerszedés bármely változása az antikoaguláns adagolásának módosítását teheti szükségessé

  - tájékoztassa fogorvosát, a gyógyszerészt

  - műtét előtt adagolásukat abba kell hagyni

Az orális antikoagulánsok összehasonlítása

Hatás kialakulása

VKA: 3-4 nap

új szerek (NOAC): gyors

Adagolás

VKA: titrálás INR szerint

NOAC: fix dózis

Hatékonyság

hasonló, vagy egyes indikációkban némileg jobb az új szerek esetében

Az orális antikoagulánsok összehasonlítása

Mellékhatások

VKA: súlyos vérzések némileg gyakoribbak

Interakciók

VKA > rivaroxaban > apixaban > dabigatran

Vérzés felfüggesztése

VKA: K-vitamin

NOAC: fejlesztés, engedélyezés alatt
Dabigatran: idarucizumab
Rivaroxaban, apixaban: andexanet-alfa

Hatás monitorozása

VKA: szükséges

NOAC: nincs validált módszer

A rivaroxaban P-gp és CYP 3A4 szubsztrát – hatását befolyásolják

P-gp gátlók és erős CYP3A4 inhibitorok – együttadás kerülendő!

itraconazol, voriconazol
ritonavir, saquinavir, telithromycin

P-gp gátlók és mérsékelt CYP3A4 inhibitorok – együttadás óvatosan, dóziscsökkentés

amiodaron, quinidin, diltiazem, verapamil, felodipin,
azithromycin, erythromycin, clarithromycin,
ciklosporin, fluconazol, grapefruit, tamoxifen, ticagrelor

P-gp induktor és erős CYP3A4 induktorok – együttadás kerülendő!

carbamazepin, dexamethason, rifampicin, Hypericum

erős CYP3A4 induktorok – együttadás kerülendő!

oxcarbazepin, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital

A dabigatran P-gp szubsztrát – hatását befolyásolják

Erős P-gp gátlók – együttadás KERÜLENDŐ!

ciklosporin, dronedaron, itraconazol, tacrolimus

P-gp gátlók

amoidaron, atorvastatin, carvedilol, diltiazem, verapamil, fenofibrat, azithromycin, erythromycin, clarithromycin, itraconazol, ciclosporin, grapefruit, ritonavir, tamoxifen, duloxetin

Dabigatran bevétele legalább 2 órával a P-gp gátló előtt

Erős P-gp induktorok – együttadás KERÜLENDŐ!

carbamazepin, dexamethason, rifampicin, Hypericum

Alacsony molekulatömegű heparinok (LMWH)

sc. **injekció, maximális hatás 3-5 óra alatt**

hosszú felezési idő, napi 1-2x alkalmazás

az antikoaguláns hatás a dózissal arányos

az antikoaguláns hatás monitorozása nem szükséges

(kivétel: túlsúlyosak vagy vesebetegek – a dózis beállításához anti-Xa mérés)

terhesség alatt is adhatók