

# **Hemosztázis a klinikus szemével**

Domján Gyula

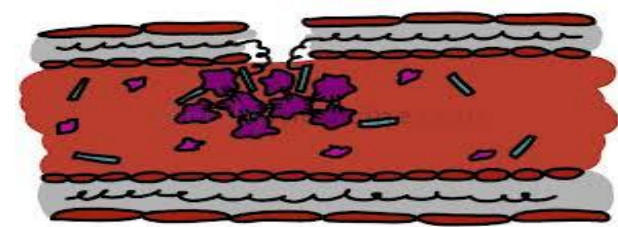
# A hemosztázis szerepe

- A sérülés helyén a vérzés megállítása
- A véráramlás folytonosságának biztosítása

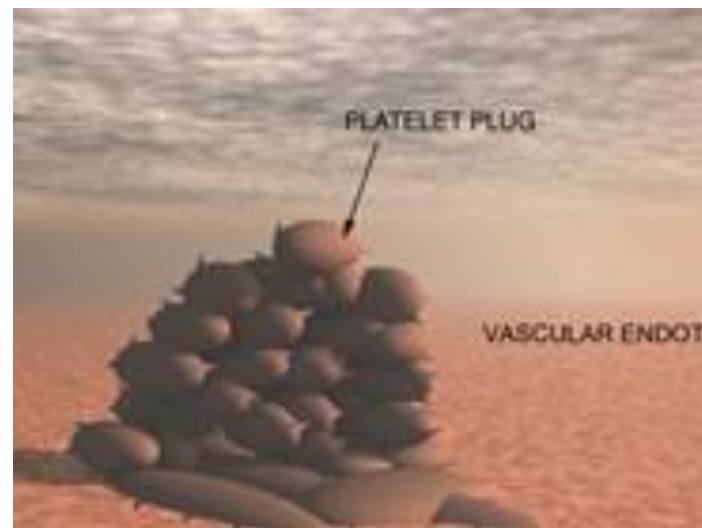
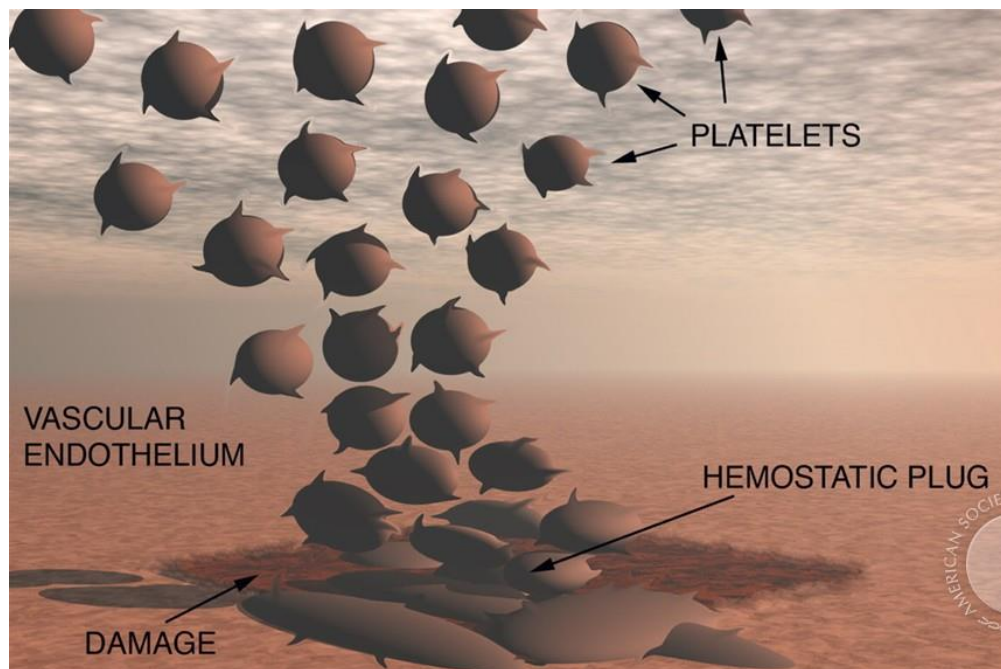
# A hemosztázis fázisai

- Primer hemosztázis
- Szekunder hemosztázis
- Fibrinolízis

# Primer hemosztázis

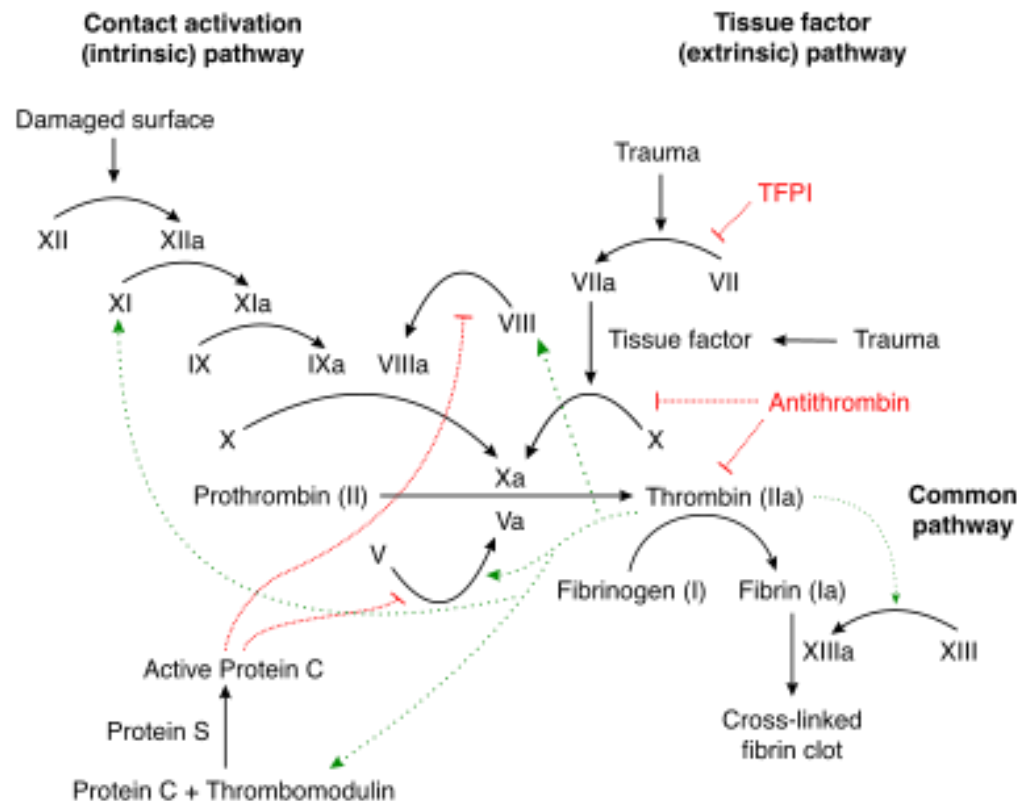


- A sérült endotélium helyén **thrombocytá dugó kialakulása**
- Érfal szerepe
- Thrombocytá szerepe
- Vizsgálata: vérzés idő



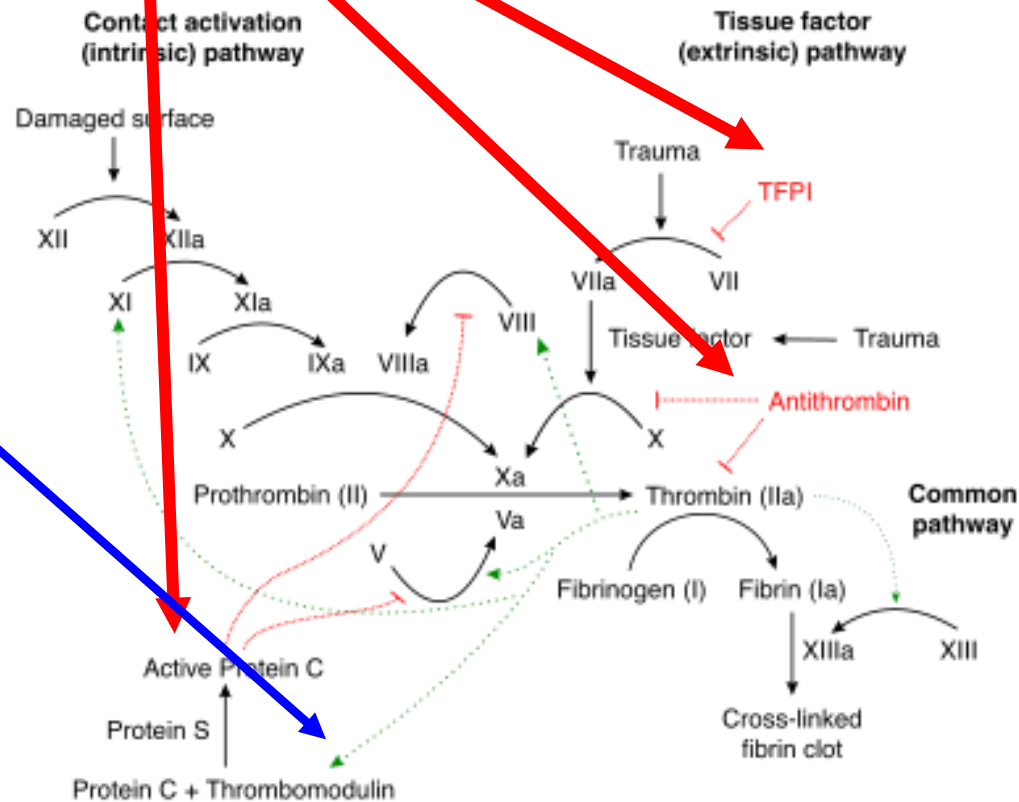
# Szekunder hemosztázis

- Az alvadási kaszkád aktivációja,
- Mely során fibrin tartalmú alvadék keletkezik
- Extrinsic út
  - TF útvonal
- Intrinsic út
  - kontakt aktiváció



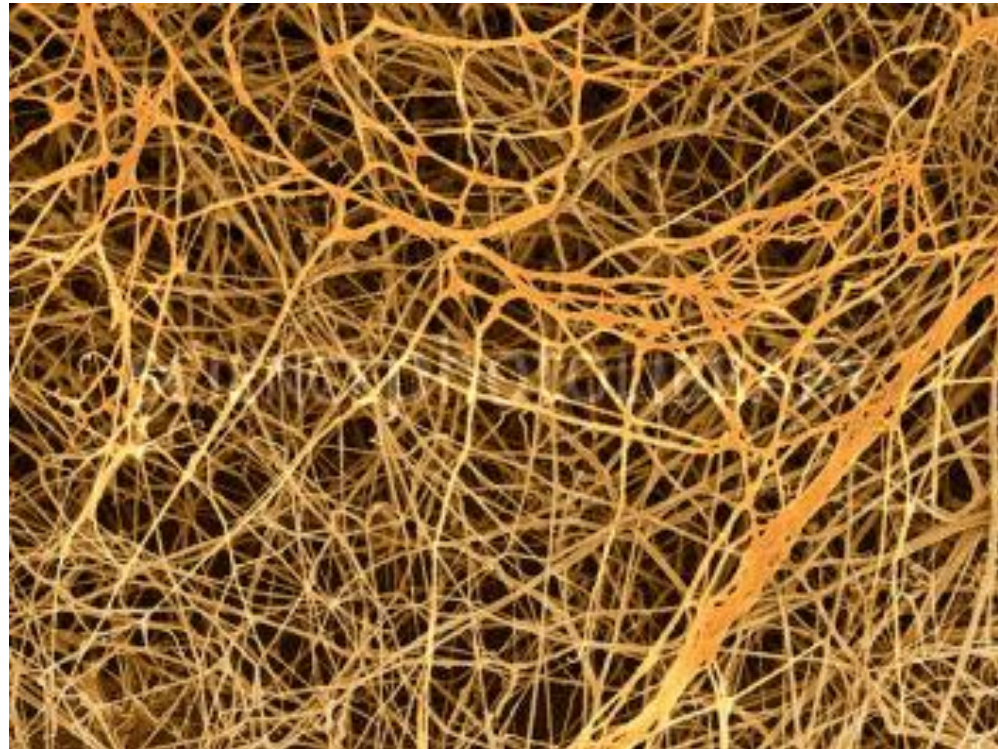
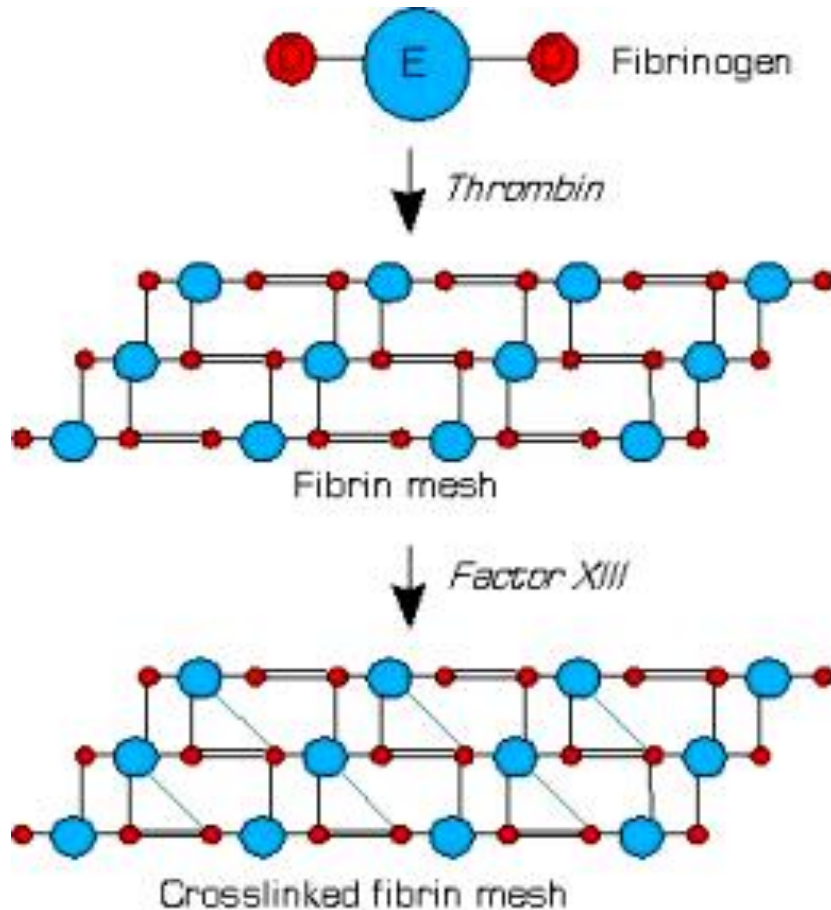
# Szekunder hemosztázis – folyamat leállítása

- A fibrin képződéssel párhuzamosan zajlik
- Az antikoagulánsok működése
- A thrombin saját termelődését is gátolja



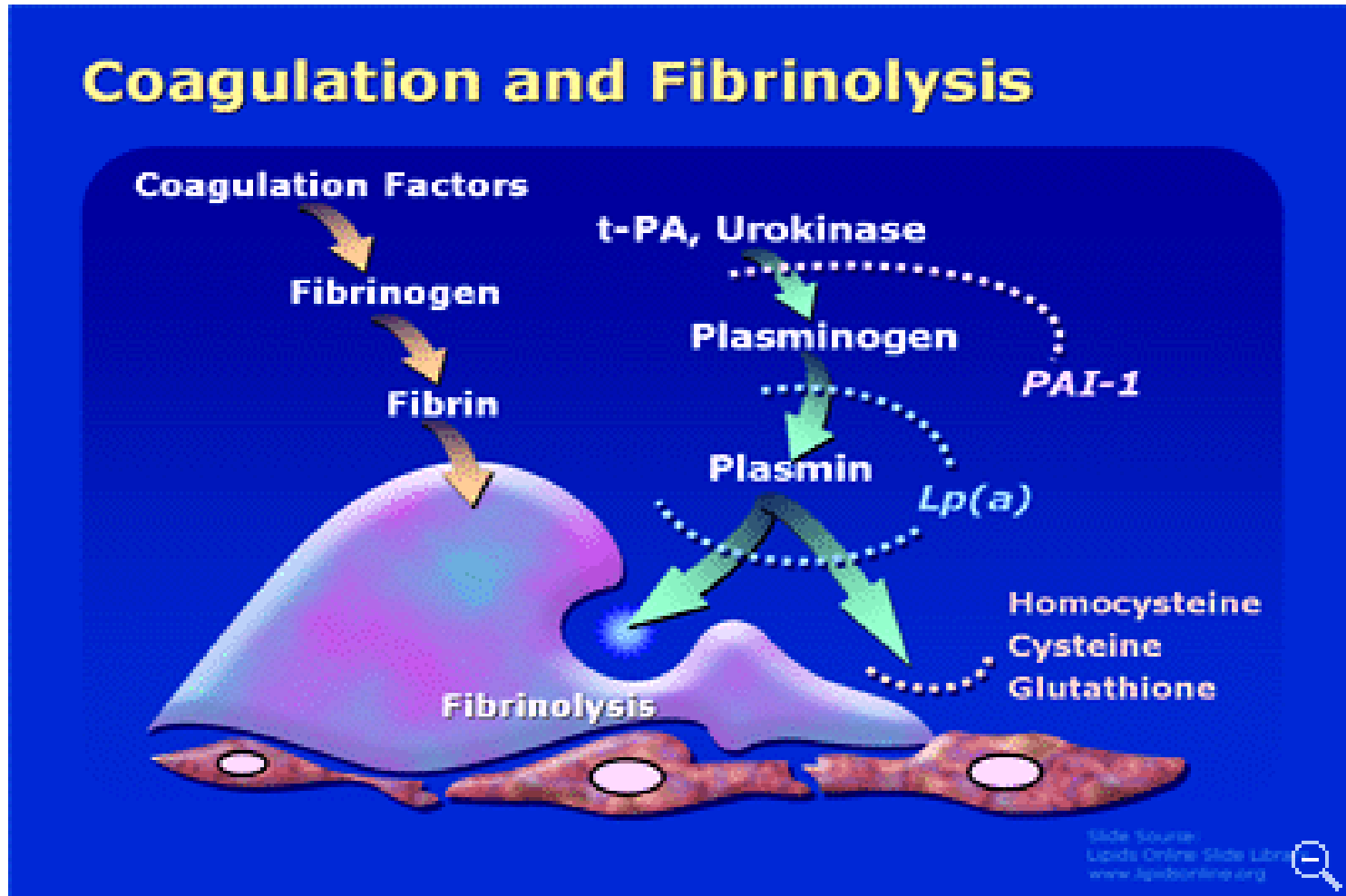
# A fibrinháló stabilizálása

- FXIII: keresztkötések kialakulása



# Az alvadék lebontása

- A fibrinolítikus rendszer





# A véralvadás zavarai

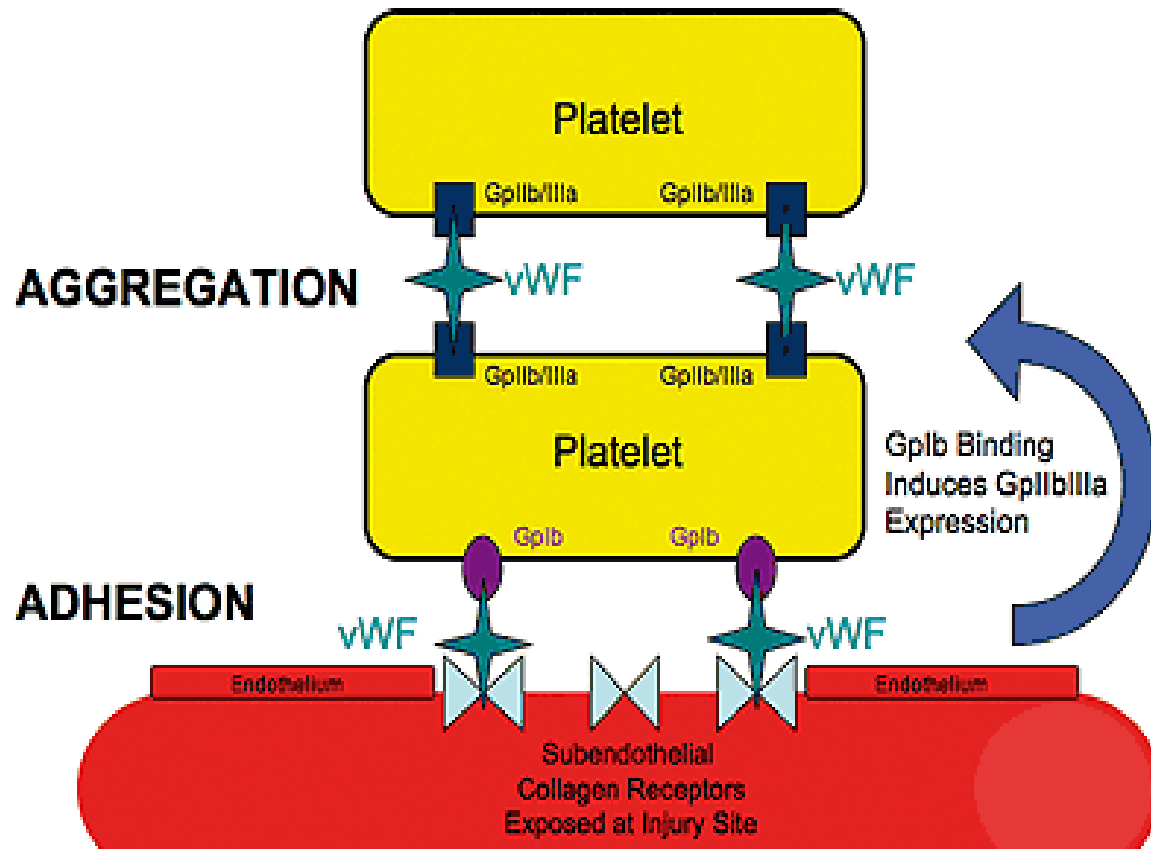
- Vérzékenység
- Fokozott alvadékonyság

# Vérzékenység

- Veleszületett:
  - Hemofília A és B
  - Von Willebrand betegség
  - Thrombocytopeniák és -pathiák
- Szerzett:
  - Májbetegségek
  - K vitamin hiány
  - uremia
  - iatrogénia

# Von Willebrand betegség

- **Szerep:**
  - FVIII stabilizálás
  - Thrombocyta adhézió



# Von Willebrand betegség

- Autoszómális domináns öröklődés menet
- vWf-t kódoló gén a 12. kromoszómán
  - A 22. kromoszómán kisebb méretű pseudogén
- MK, EC, placenta sejtjeiben expresszálódik
- Mutáció következtében
  - nem termelődik fehérje, vagy kóros funkció
- Férfiakat, nőket egyformán érinti
- Szerzett is lehet: aorta stenosis

# Gyakoriság

- Az átlagpopulációban 1-3 %-os prevalencia
- Kezelést igénylő betegség: 1/10.000
- A hordozók többsége tünetmentes
  
- 1. típus (70%): mennyiségi csökkenés  
általában heterozygota
- 2. típus: funkció zavar, heterogén csoport,  
heterozygoták
- 3. típus: vWf hiány,  
súlyos vérzékenység
- 2-3. típusnak autoszomális recesszív formája is van

# Klinikum

Mucocutan vérzés (pl. orrvérzés)  
menorrhagia,

Súlyosabb esetben

GI vérzés, spontán hemarthrosis

Sokszor foghúzást, vagy műtétet követően  
elhúzódó vérzés

# VWD laboratóriumi diagnosztikája

## Laboratory Workup for von Willebrand Disease

Laboratory Study	Expected Results
Complete blood count	Anemia or thrombocytopenia
Activated partial thromboplastin time	Increased
Bleeding time	Normal to increased
von Willebrand factor Ag (ELISA)	Present
Gplb receptor (ELISA) or ristocetin cofactor assay	Can indicate decreased von Willebrand factor activity
von Willebrand factor multimer analysis	Will differentiate type of disease
ABO group	Type O can have decreased von Willebrand factor

*Abbreviations: Ag=Antigen, ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay, von Willebrand factor= von Willebrand factor.*

## vWD versus Hemophilia



### vWD

Autosomal

Mucousal bleeding

PTT↑

F:VIII ↓

VWF:AG ↓

BT ↑

### Hemophilia

Sex-linked

Joint/muscle bleeding

PTT↑

F:VIII ↓

VWF:AG normal

BT normal



# A vWD kezelése

## Replacement Therapy for

- Fresh frozen plasma
- Cryoprecipitate
- Factor VIII/VWF concentrates
- Platelets - platelet type only

## Desmopressin

- DDAVP - 1-D-amino-8-D-arginine vasopressin
- Antidiuretic
- Released from endothelial
  - Factor VIII
  - von Willebrand factor
  - t-PA

### Indikáció:

- Mild hemophilia A
- Hemophilia carriers with low levels
- Type I von Willebrand's disease
- Acquired von Willebrand's disease
- Platelet function defects
- Other disorders

- Hemofília A  
FVIII hiány
- hemofília B  
FIX hiány, diszfukció

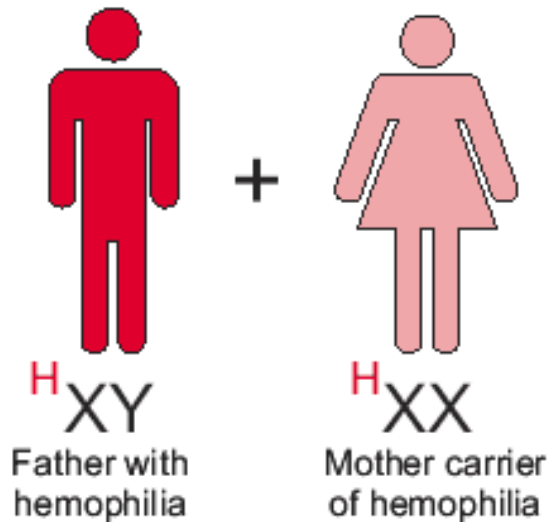
# HEMOPHILIA

# HEMOFÍLIÁK

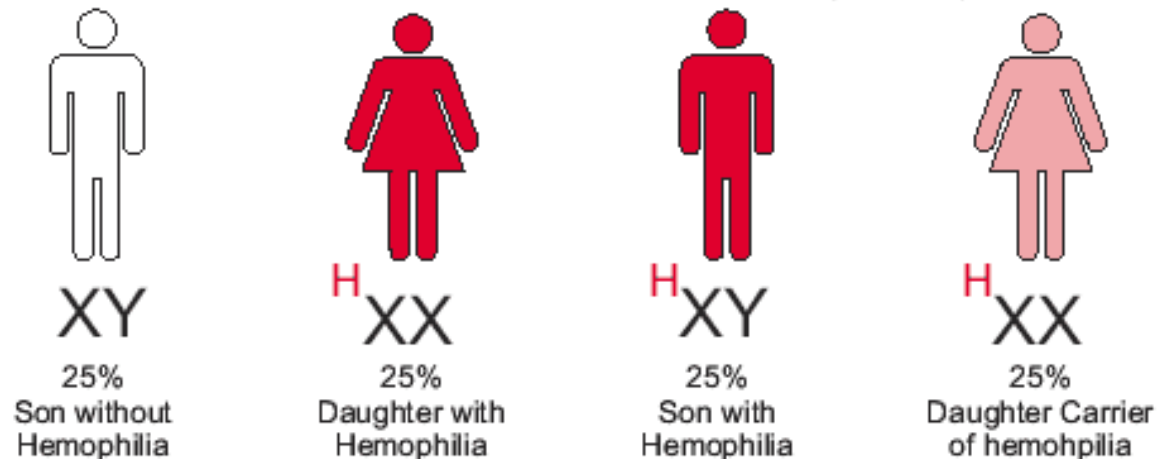
- FVIII és F IX génje az X kromoszómán
- Nők hordozók (heterozygoták)
- Férfiak betegednek meg (hemizygoták)
- Klinikailag nem különíthető el az **A** és **B** hemofília

# Ritkán a nők is lehetnek betegek

gén inaktiváció, mozaicizmus,  
hordozó anya-beteg apa overeke



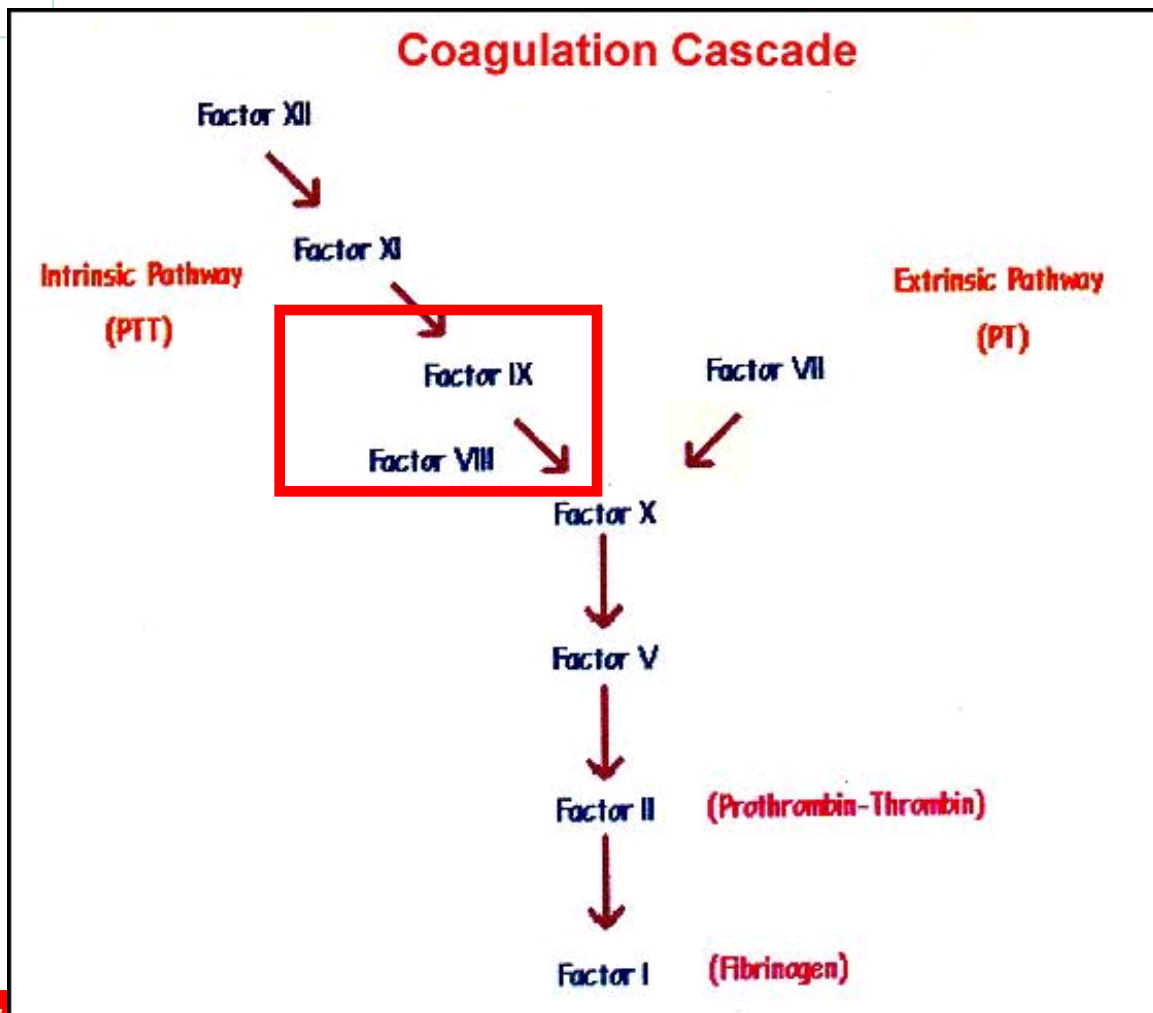
Possible outcomes for each pregnancy



# A BETEGSÉG SÚLYOSSÁGA

- A faktor szinttől függ
- Súlyos: < 1%
- Kp: 1-5 %
- Enyhe: > 5 %

- fVII, fIX szerepe:
- FX aktiválása



# „KIRÁLYI BETEGSÉG”

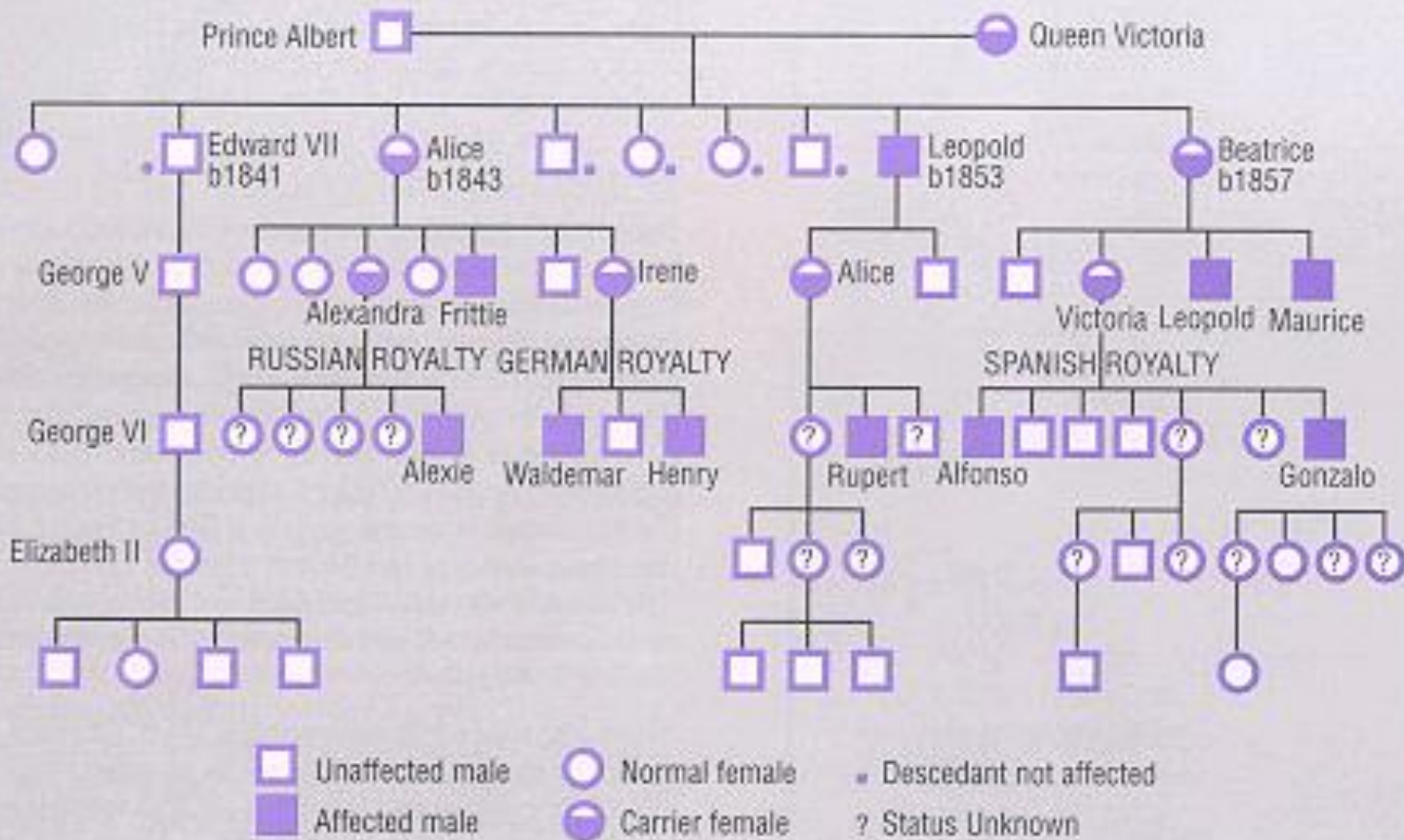
Viktória királynő



Alekszisz (II. Miklós cár fia)



# Queen Victoria – Family Tree





# HEMOFÍLIA A

- Gyakoriság: 1:10.000
- 5x gyakoribb, mint „B”
- 30 %-ban új mutáció
- Genetikai háttér:
  - Heterogén eltérések
  - Súlyos esetek 50 %-a: intron 22 inverzió
    - Southern blott-tal kimutatható
  - Többi eltérés indirekt molekuláris genetikai vizsgálatokkal

# HEMOFÍLIA B

- Kimutatás:  
indirekt genetikai vizsgálatok  
FIX génje rövidebb, szekvencia analízis

- Hordózó állapot, prenatális diagnosztika lehetséges

# KLINIKUM

- Izületi bevérzések, deformitások



- Nagy, lapszerű vérzések

Epiduralis hematoma



„re bleeding”



# Diagnózis

- aPTI megnyúlt
- Normál plazmával korrigálható  
(ha nem: gátlótest)

# A thrombocytopeniák felosztása

- Csökkent termelés
  - Aplasztikus anaemia
  - Tumorok csontvelői metastasisa
  - Myelodysplasiás szindróma
  - Heveny leukémiák

# A thrombocytopeniák felosztása

- Fokozott pusztulás/felhasználódás
  - Immun-thrombocytopeniás purpura (ITP)
  - Allo-immun thrombocytopenia
  - Microangiopathiás thrombocytopenia (TTP-HUS)
  - DIC
  - Heparin-indukálta thrombocytopenia
  - Gyógyszer-okozta thrombocytopenia
  - hypersplenia
  - Terhességi thrombocytopenia
  - Autoimmun betegségek, APS



# Differenciál diagnosztika

- Csökkent termelés/fokozott pusztulás
- Csontvelői kép:
  - Csökkent termelés:
    - sejtzegény csontvelő
    - Dysplastikus vérképzés
    - Tumoros infiltráció
    - *Kevés/kóros megakaryocyta*
  - Fokozott pusztulás:
    - *Sok megakaryocyta látható "megakaryocytás"*
    - A csv cellularitása normális

# Differenciál diagnosztika

- Csökkent termelés/fokozott pusztulás
- Perifériás vérkenet vizsgálata:
  - **Csökkent termelés:**
    - Kevés leukocytá, thrombocytá
    - Dysplastikus jelek MDS esetén
    - Magas MCV MDS esetén
  - **Fokozott pusztulás:**
    - *Fragmentocyták jelenléte mikroangiopathiás thrpenia esetén*

# Differenciál diagnosztika

- **Egyéb paraméterek:**
- **T. vérkép:**
  - **Fvs**
  - **vvt**
- **Megnyúlt aPTI**
  - Lupus antikoaguláns jelenléte
  - *vWD*

# Fokozott alvadékonyság

- Mélyvénás thrombosis
- tüdőembólia
- Artériás thrombosisok

# Klinikai tünetek

- Gyakori a tünetmentes MVT!
- Postthrombotikus szindróma népegészségügyi jelentősége



# Mélyvénás thrombosis

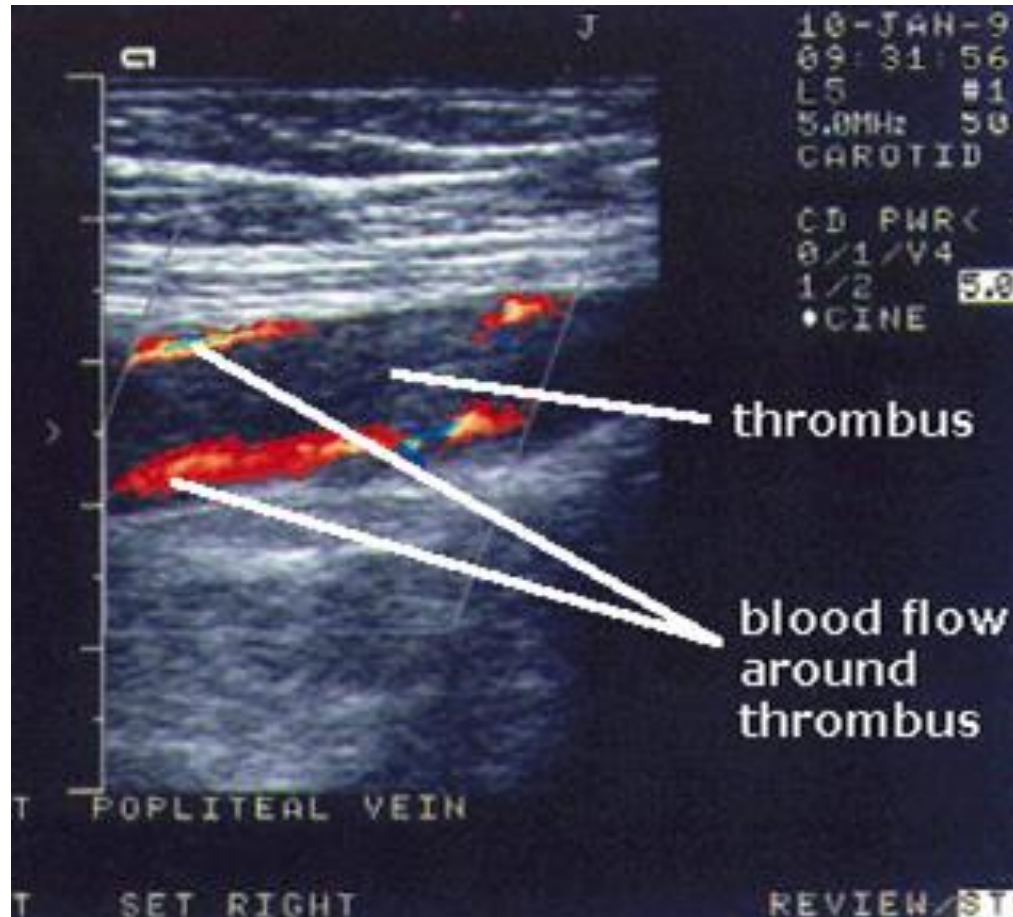
- betegség incidenciája 50-150/100 000 lakos/év
- Az esetek 10 %-a azonnal halálhoz vezet
- a túlélők között is 30 %-os a mortalitás
- Megfelelő kezelés esetén ez az arány 10 % alá csökkenthető
- Dg: spirál CT, echocardiográfia

# TUMOR ÉS THROMBOSIS

- A rejtett tumor első klinikai tünete lehet a thrombosis
- thrombosisban szenvedő betegek kb. 20 %-ában a háttérben daganatos megbetegedés áll
- MVT után 6-12 hónapon belül tumor: 4-7x gyakoribb
- Thrombosis esetén tumorkeresés

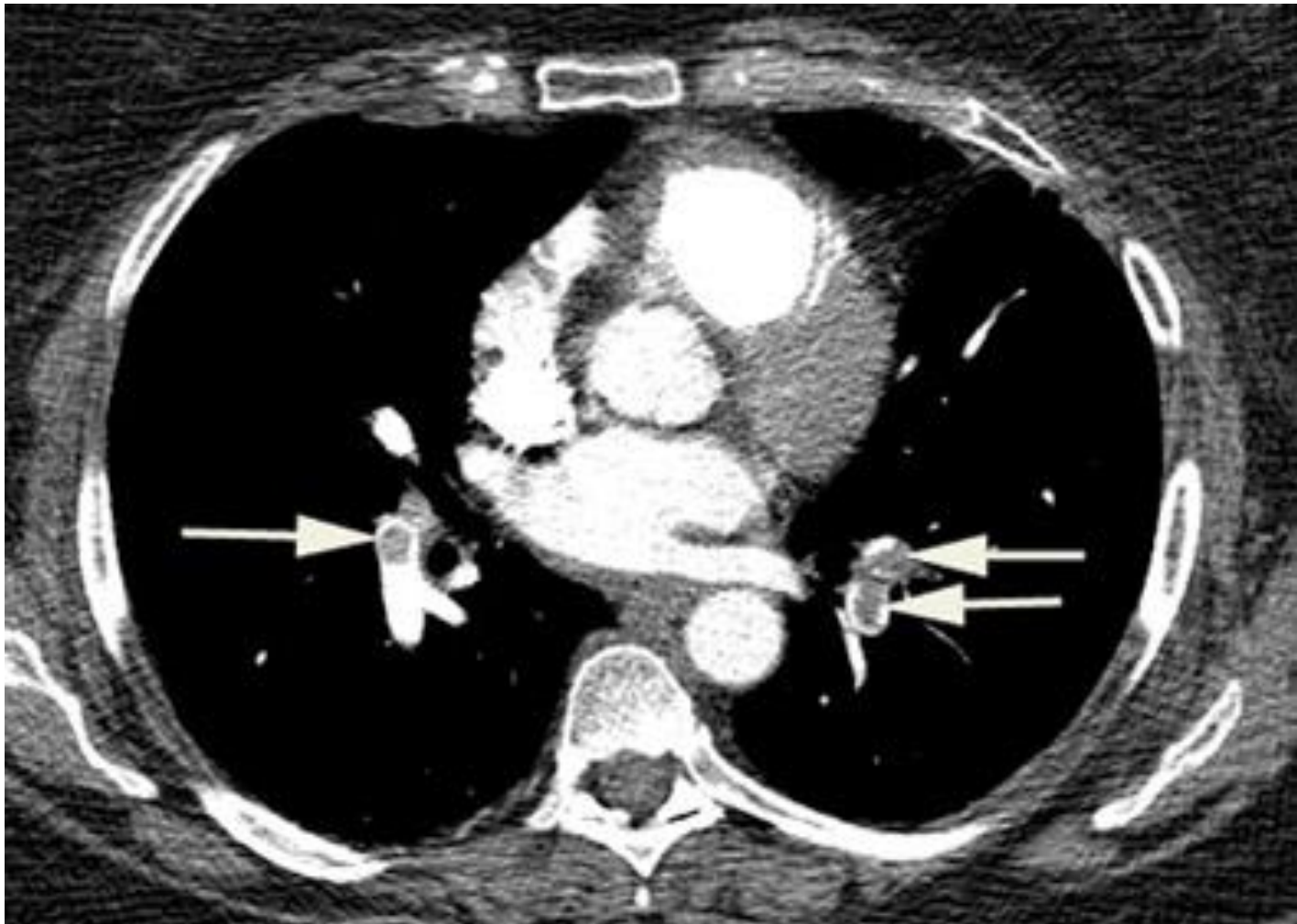


# Mélyvénás thrombosis



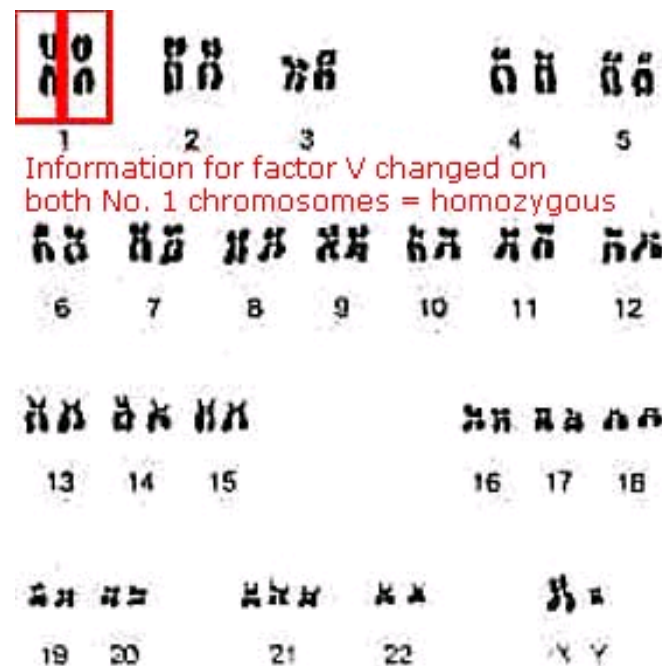


# Tüdőembólia



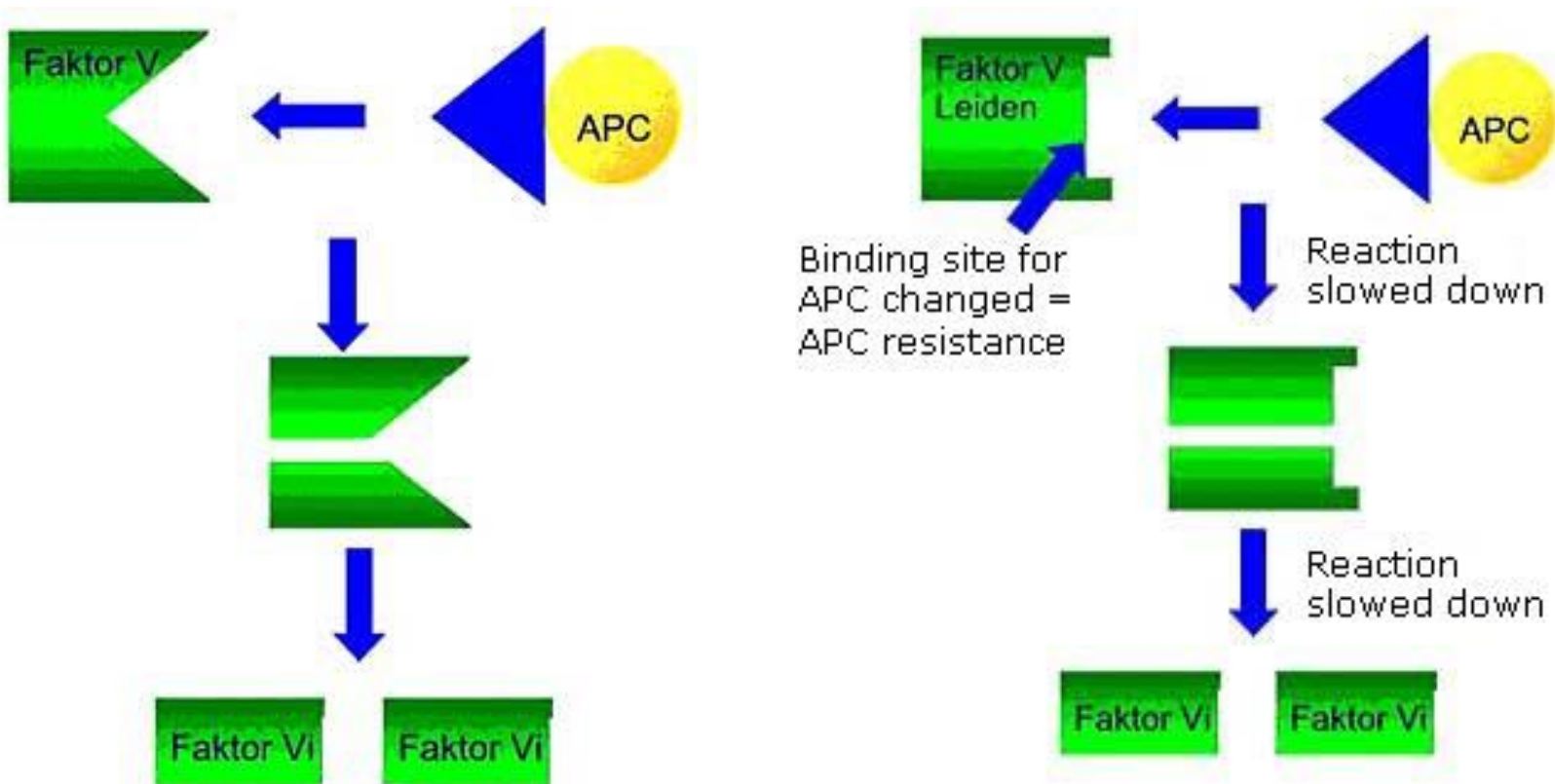
# FV - LEIDEN

- 1994-ben Bertina írta le; University of *Leiden*
- **FV pontmutációja**
- Kódoló gén az 1. kromoszómán
- Mutáns FV  $\Rightarrow$  lassabb inaktiválódás  $\Rightarrow$  fokozott trombózis készség
- FVIII hasítása zavartalan
- Autoszóm domináns öröklődés menet
- Ez felel az APC rezisztencia 95 %-áért



# APC REZISZTENCIA

- Mutáns FV  $\Rightarrow$  lassabb inaktiválódás  $\Rightarrow$  fokozott trombózis készség



# APC REZISZTENCIA

- Dahlback, 1993
- A leggyakoribb kongenitális trombofília
- Szerzett APC: aPL jelenléte esetén
- Kimutatás:  
egészséges: + APC → aPTI 2x megnyúlása  
APC rezisztens beteg: aPTI nem nyúlik meg
- Háttérben legtöbbször FV mutációja  
FV kóros, rezisztens az APC-vel szemben

# Veleszületett thrombophilia

- Mikor gondoljunk fokozott thrombosis hajlamra?
  - Fiatal korban jelentkező thrombosis
  - Rekurráló thrombosis
  - Szokatlan helyen kialakuló thrombosis
  - Profilaxis mellett kialakuló thrombosis
  - Enyhe stimuláló tényező mellett kialakuló thrombosis

# Fokozott alvadékonyság (thrombophilia)

- Szerzett
  - Antifoszfolipid szindróma
  - Malignus tumorok
  - Nefrózis szindróma
  - Szívelégtelenség
  - Obezitás
  - Gyógyszerek
  - varicositas

# Az antifoszfolipid szindróma (APS)

- **Autoimmun thrombophilia**
- **Klinikai jellemzők**
  - **Artériás és vénás thrombosis**
  - ***Terhességgel kapcsolatos problémák***
  - **Egyéb, nem thrombotikus eseménnyel összefüggő jelenségek**
- **Keringő antifoszfolipid antitestek jelenléte**
  - lupus anticoagulans (LA),
  - anticardiolipin antitest (aCL) és/vagy
  - anti- $\beta$ 2 glycoprotein-I antitestek

# APS

- A leggyakoribb szerzett thrombophilia
- Az egyik legjelentősebb thrombosis rizikót jelentő tényező



# Klasszifikáció

- Primer

- Szekunder

- Szisztémás autoimmun betegségek

- SLE 25-50%
    - Sjögren sy 42%
    - Rheumatoid arthritis 33%
    - AIHA 30%
    - Arthritis psoriatica 28%
    - Systemas sclerosis 25%

- Infectiok (HCV, HIV, syphilis)

# Klinikai jellemzők

- ✓ Artériás és vénás thrombosis
- ✓ *Terhességgel kapcsolatos problémák*
- ✓ Egyéb, nem thrombotikus eseménnyel összefüggő jelenségek

# Klinikai tünetek

- Terhességi manifesztációk:
  - Habitualis vetélés
  - Koraszülés
  - Halvaszülés
  - Preeclampsia, eclampsia
  - Placenta elégtelenség

# Klinikai tünetek

- Nem thrombotikus eseménnyel összefüggő tünetek:

- Livedo reticularis
- Hemolytikus anaemia
- Thrombocytopenia
- Szívbillentyű érintettség
- Neurológiai tünetek
- Pulmonalis hypertonia



# Thrombosis és vérzés együttes jelenléte

- DIC
- TTP
- HIT

# DIC

- Mindig szekunder jelenség!
- Acut, krónikus
- Kiváltó ok:
  - Szülészeti esemény
  - Trauma
  - Műtét
  - Infekció (szepszis)
  - Malignus betegségek
  - toxinok

# DIC

- Következmény:
  - Alvadási faktor felhasználódás
  - Fibrinolysis zavara
  - Thrombocyta felhasználódás
  - Intravaszkuláris thrombosis
  - Felhasználódás miatt vérzés

# A kiserekben kialakuló thrombusok perfúzió zavart, szövetelhalást okoznak

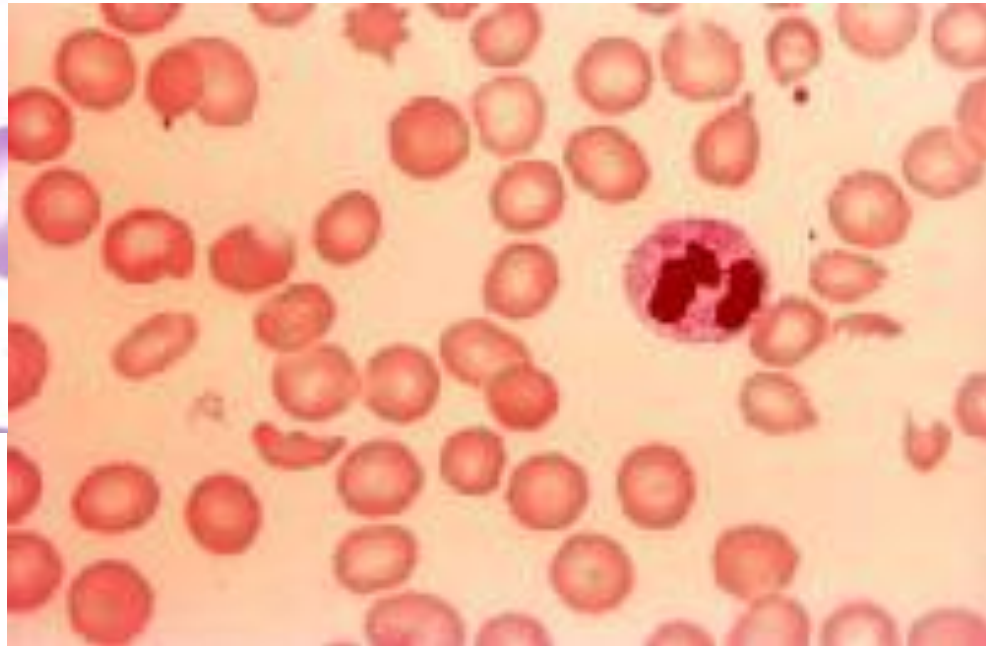
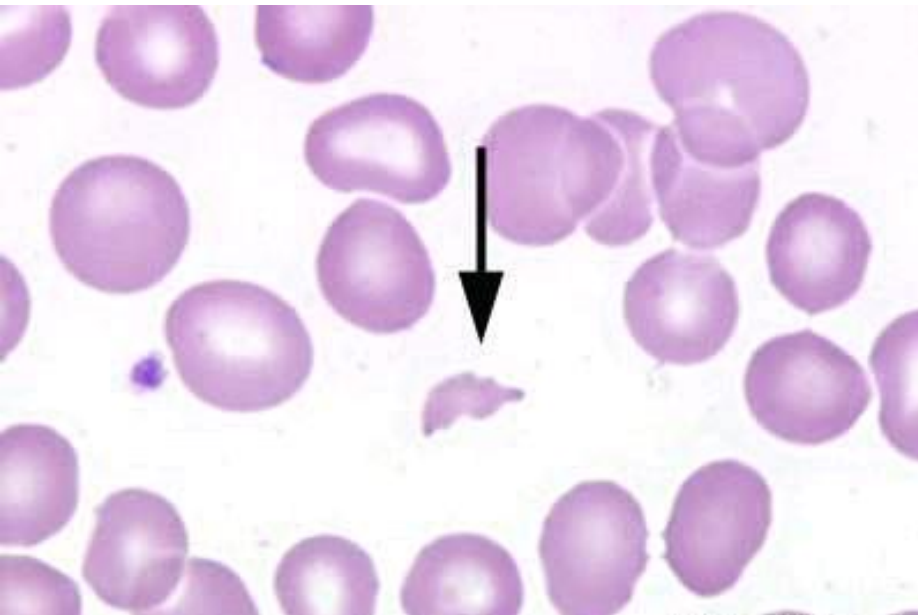




# Laboratóriumi eltérések

- Akut: vér nem alvad
- Thrombocyta szám ↓
- Fibrinogén ↓
- PC, ATIII ↓
- FDP ↑
- Prothrombin idő, aPTI ↑ (akut)
- Thrombin idő ↑
- FV, FVIII ↓
- Perifériás kenet: mikroangiopátiás hemolítikus anémia: fragmentocyták

- Thrombocytopenia, fragmentocyták (Wright festés X1000)



# DIC Scoring System

Measure	Score			
	0	1	2	3
Platelet count	>100 X 10 <sup>9</sup> /L	<100 X 10 <sup>9</sup> /L	<50 X 10 <sup>9</sup> /L	NA
PT prolongation,	0-3	3-6	6	NA
Fibrinogen level, mg/dL	>100	<100	NA	NA
Fibrin split products	-	NA	+	+++

NA = not applicable

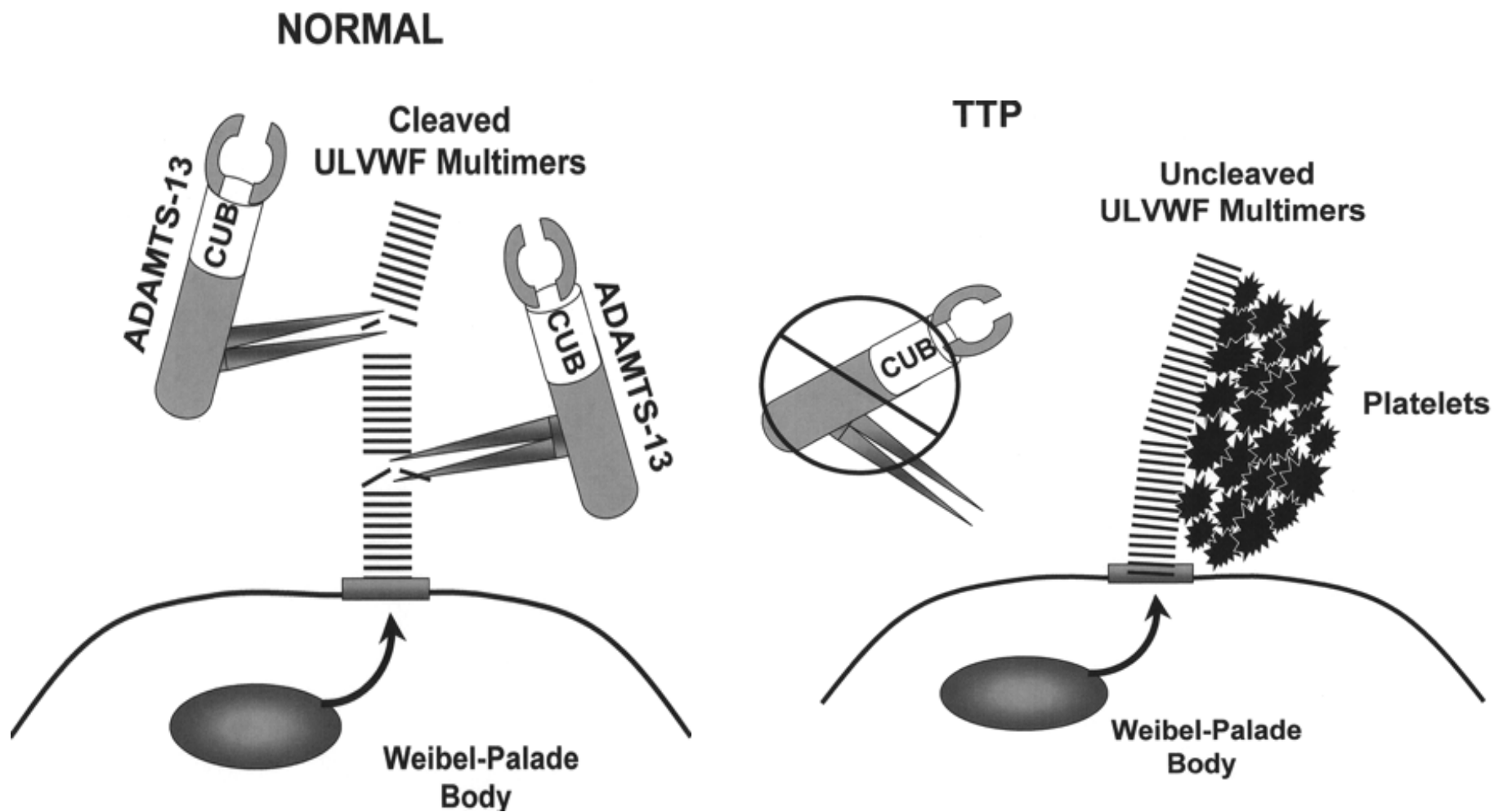
# Kezelés

- Alapbetegség kezelése
- Folyamat elején heparin: thrombosis kivédése
- Vérzés esetén:  
vvt, FFP, prothrombin komplex, aPC koncentrátum, thrombocyta koncentrátum, Novoseven

# Thrombotikus thrombocytopeniás purpura Moschcowitz-szindróma (TTP)

- „pentád”:
  1. Thrombocytopeniás purpura
  2. Mikroangiopátiás hemolítikus anaemia
  3. Láz
  4. Idegrendszeri tünetek
  5. Veseérintettség
- Változatos lefolyás
- Nőkön gyakoribb (tehesség)

# ADAMTS-13 funkciója



# TTP

## PATHOMECHANIZMUS

- EC-ből vWf felszabadulás
- ADAMTS-13 enzim (vWf cleaving protease) hiánya:
- elmarad a vWf hasítása
- ULvWf, nem keletkezik megfelelő nagyságú vWf
- Thrombocytá agglutináció, kiserekben mikrothrombusok
- Szervműködési zavar
- Thrombocyták felhasználódnak

# TTP

- Diagnózis:
- Fragmentocyták
- Hemolízis jelei
- Szervérintettség következményei
- ADAMTS-13 hiány, antitest kimutatása



# TTP KEZELÉS

- Plazmaferézis
- Thrombocyta szám  
> 100.000 G/l



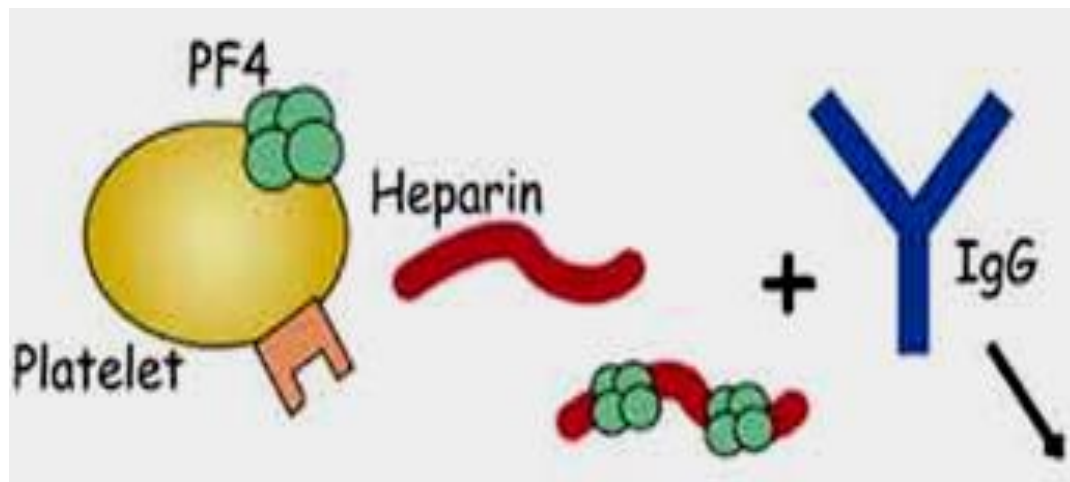
# A HIT

- 2. típus
- immun-mediált folyamat
- Potenciálisan halálos gyógyszer mellékhatás
- Protrombotikus állapot
- Thrombosis és thrombocytopenia egyidejű jelenléte

- **Mortalitás: 20%,**
- További 10 % végtag amputáció
  - Vénás és artériás thrombosis
  - Cerebrovascularis esemény
  - AMI
  - Végtag MVT
  - AV-i ischaemia

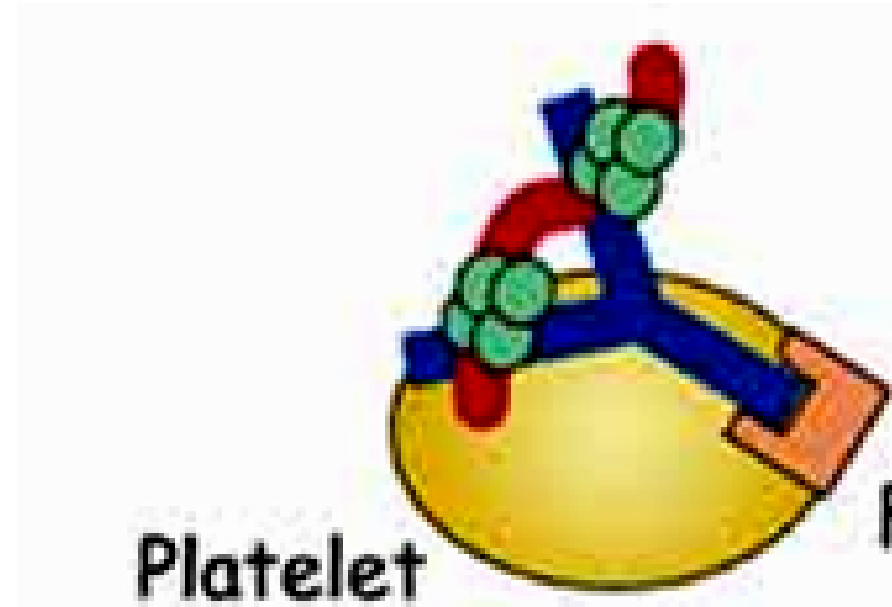
# A HIT KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSA

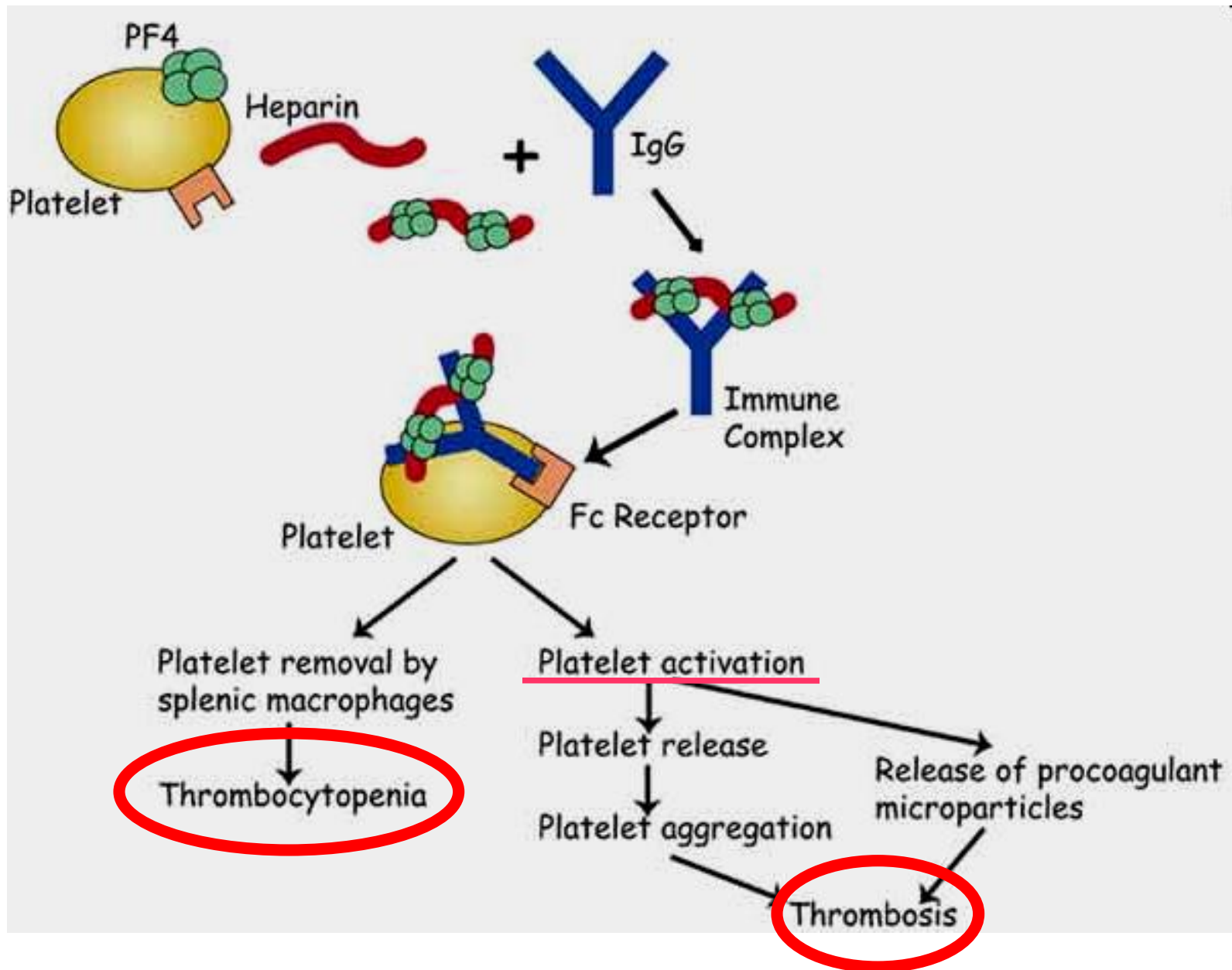
- Heparin és PF4 (thrombocytá faktor 4) komplex elleni antitestek okozzák
- Trombocita/monocita/endotél **aktivációt** okoz az antitest
- *Ezek az antitestek sok heparin-kezelt, nem HIT-es betegben is kimutathatók*



# A HIT KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSA

- Az immunkomplex a thrombocyta felszínéhez kötődik
- Keresztkötést alakít ki a IIA Fc receptorral, ez
- Thrombocyta aktivációt eredményez





# EPIDEMIOLOGIA

- **A leggyakoribb gyógyszer-indukálta thrombocytopenia**
- **Sokkal nagyobb az incidenciája, mint ahogy diagnózisra kerül**
- **USA adatok:**
  - **Incidencia: 1-5 %**
- **Nem mindenkinek lesz HIT-je, akinek antitestje van**

# KLINIKUM

- Kezdet:
  - 4-10 nappal a heparin terápia kezdetét követően
  - Ismételt adagolásakor hamarabb
- Thrombosis és thrombocytopenia
  - Konzumpció



- **Nehézségek:**
- A betegnek rendszerint thrombosisa van eleve
- Súlyos állapotban lévő beteg az ITO-n sok egyéb okból kifolyólag is lehet thrombocytopeniás

# Diagnózis

- Alapvetően klinikai diagnózis,
- Melyet
- A laboratóriumi teszt megerősít
- **Ha HIT gyanúja merül fel, a heparint fel kell függeszteni**

# A klinikai gyanú

- 4T:
- **T**hrombocytopenia
- **T**iming of the decrease of platelet count
- **T**hrombosis
- Other causes of **T**hrombocytopenia

# A HIT kezelése

- Direkt thrombin inhibitorok (DTI)
  - Lepirudin (Refludan)
  - Dabigatran (Pradaxa)
- Direkt X faktor inhibitor
  - Rivaroxaban (Xarelto)
- Fondaparinux

# Alvadásgátló kezelés

- Na-heparin iv ellenőrzés: aPTI
- Ca-heparin sc. ellenőrzés: aPTI
- LMWH sc. ellenőrzés: aXa
- Szájon keresztül:
  - K vitamin antagonisták:
    - Syncumar, Warfarin ellenőrzés: INR
  - Direkt X faktor gátló: ellenőrzés:  $\emptyset$ 
    - Xarelto
  - Direkt thrombin gátló: ellenőrzés:  $\emptyset$ 
    - Pradaxa

# Alvadásgátló kezelés

- Terhességben csak heparin (LMWH) adható
- Syncumar beállítás mindig heparinnal átfedésben

# PERIOPERATÍV TROMBOPROFILAXIS

- Trombocita aggregáció gátló felfüggesztése 1 héttel a műtét előtt
- OAK felfüggesztése, LMWH-ra átállítás
- Műtét előtt 12 órával Na-heparin
- EDA  
10-12 órával az LMWH után  
4 órával a beavatkozás után adható LMWH

# VESEELÉGTELENSÉG ESETÉN

- Heparin kiválasztása csökken, ezért
- Dózis csökkentés szükséges
- NOAC nem javasolt



# A kezelés hatékonyságának monitorozása

- Heparin terápia monitorozása:
- LA jelenléte esetén a kiindulási aPTI megnyúlt, így nem mérhető
- Ilyen esetben anti-Xa aktivitás meghatározása segíthet
- LMWH hatékonyságának monitorozása
- anti-Xa aktivitás
- Obes betegek
- terheseiken

# LMWH

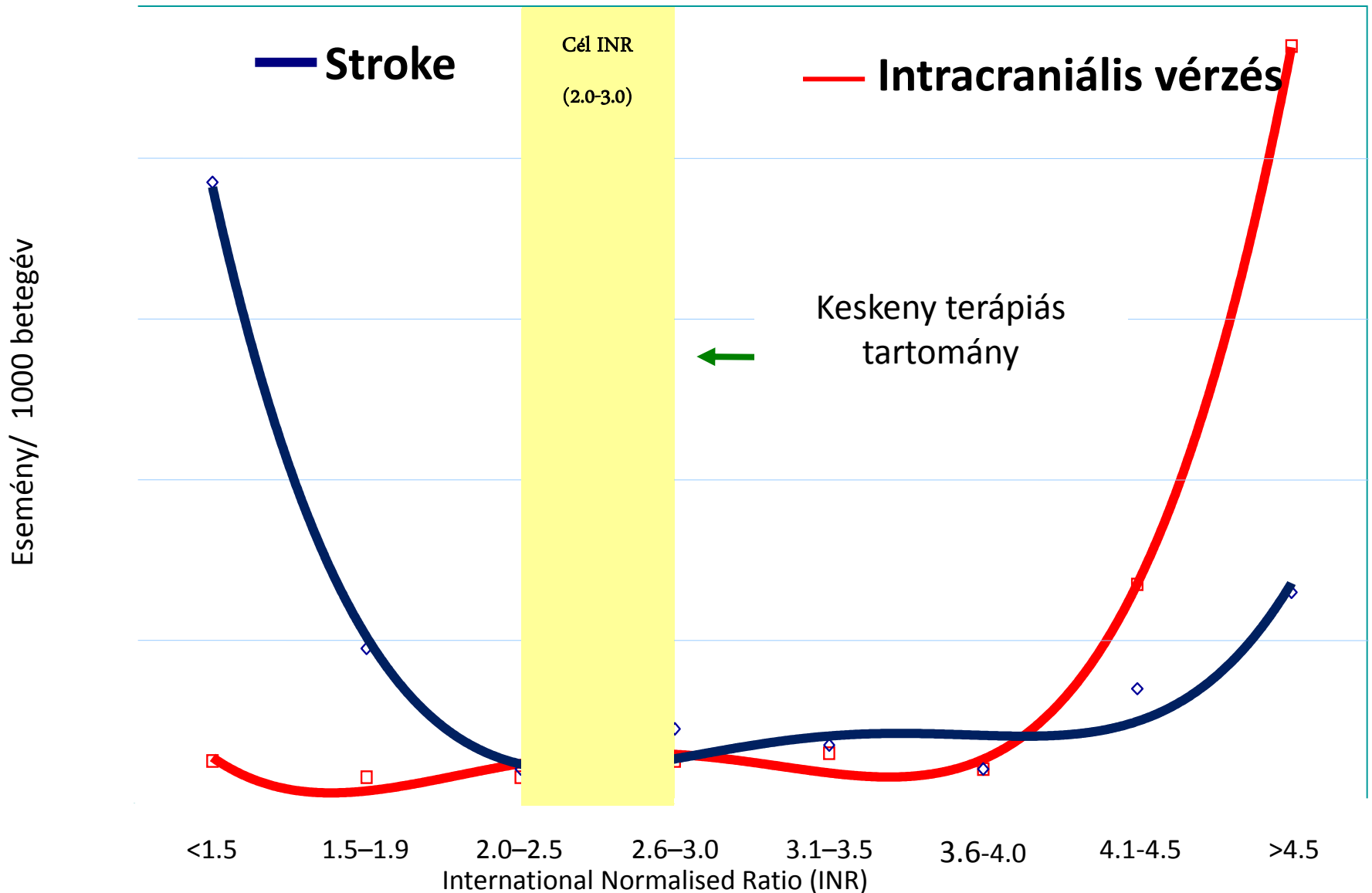


- Öninjekciózás
- Terápia pontos betanítása

# Syncumar

- Néhány szempont:
- Megfelelő dózis
- Kis dózissal kezdeni
- Kezdés: mindig heparinnal átfedésben
- Gyakori ellenőrzés
- Betegek edukációja (diéta, gyógyszerek)
- Időskor  
(nagyobb szenzitivitás, vérzés rizikó, gyógyszer interakciók)
- májbetegek

# Szűk terápiás tartomány





# SYNCUMMAR NECROSIS

- A terápia kezdetén
- Protein C hiányban gyakoribb
- Szövetten:  
fibrinoid thrombusok a kiserekben
- Profilaxis:  
alacsony kezdő dózis, heparin védelem

# TEENDŐ OA TÚLADAGOLÁSA ESETÉN

adag átmeneti csökkentése

egy adag kihagyása  
vérzés esetén 10 mg orális K vitamin  
napi INR kontroll

Syncumar kihagyása, 10 mg iv. K vitamin,  
protrombin komplex, FFP

# SYNCUMAR (ACENOCOUMAROL) KLINIKAILAG JELENTŐS INTERAKCIÓI

## A KUMARINOK JELENTŐS INTERAKCIÓT EREDMÉNYEZŐ TULAJDONSÁGAI:

- Szűk terápiás tartomány
- erős plazmafehérjékhez való kötődés
- CYTOCHROM P450-függő metabolizmus

## KÖVETKEZMÉNY:

- A hatás fokozódása, vagy csökkenése
- (vérzés, thrombosis)

# SYNCUMAR (ACENOCOUMAROL) KLINIKAILAG JELENTŐS INTERAKCIÓI V.

## KLINIKAILAG JELENTŐS INTERAKCIÓK:

- KARDIOVASZKULÁRIS SZEREK:  
AMIODARON (↑), , PROPAFENON (↑),
- ANTILIPAEMIÁS SZEREK: FIBRÁTOK (↑),
- ORÁLIS ANTIDIABETIKUM:  
GLIBENCLAMID(↑), BIGUANID(↓)



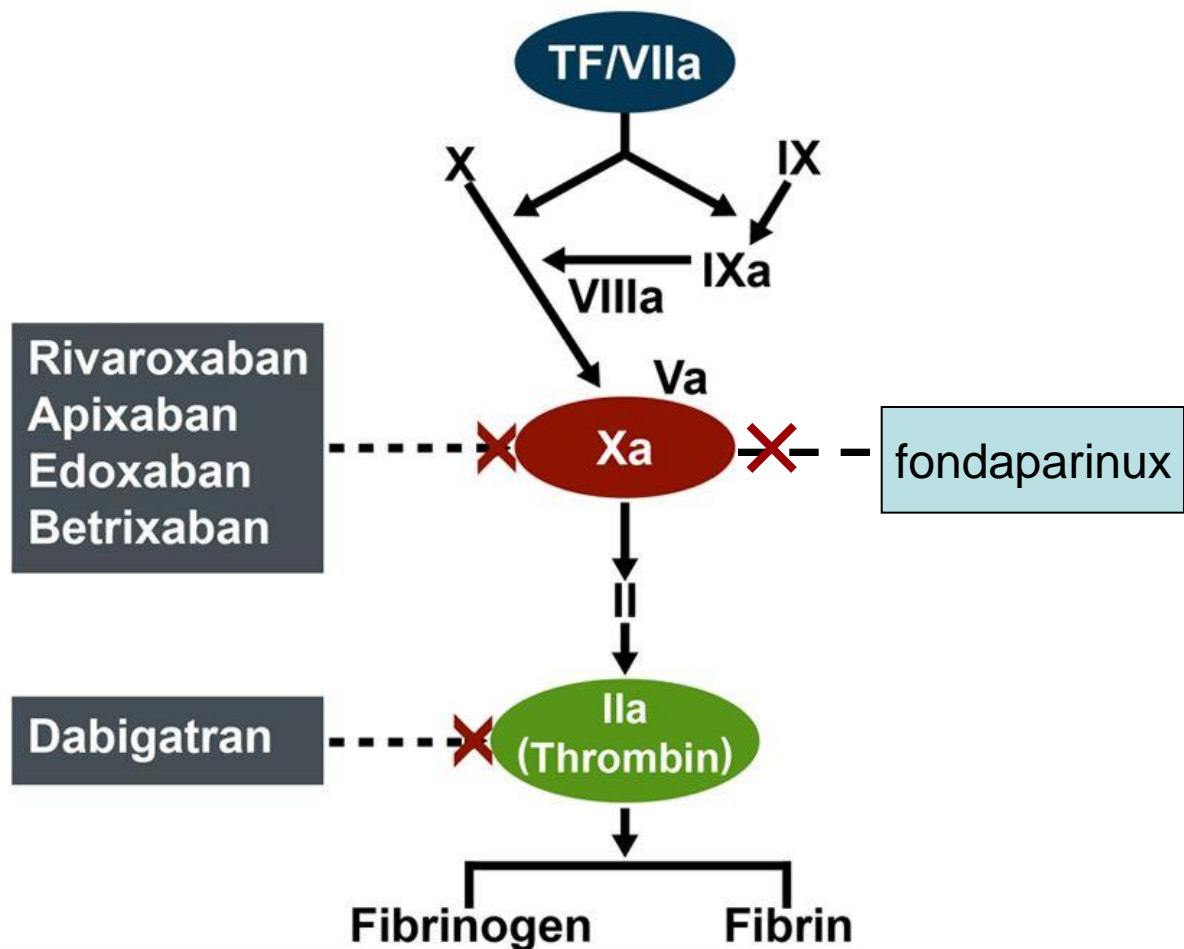
# WARFARIN

- **Hosszabb felezési idő**
- **Hatása lassabban alakul ki**
- **Diéta kevésbé befolyásolja a hatást**

# Újabb támadáspontok

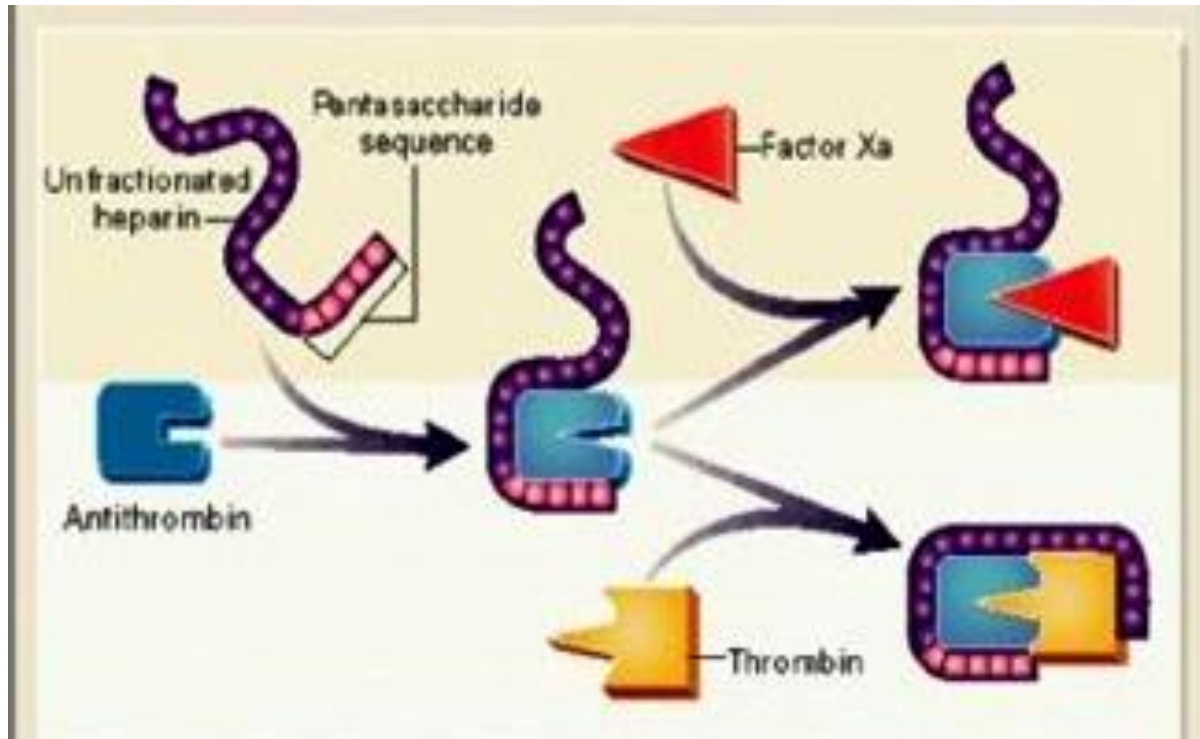
## Két, alapvetően új támadáspont

- Direkt X faktor gátlók
- Direkt II faktor gátlók



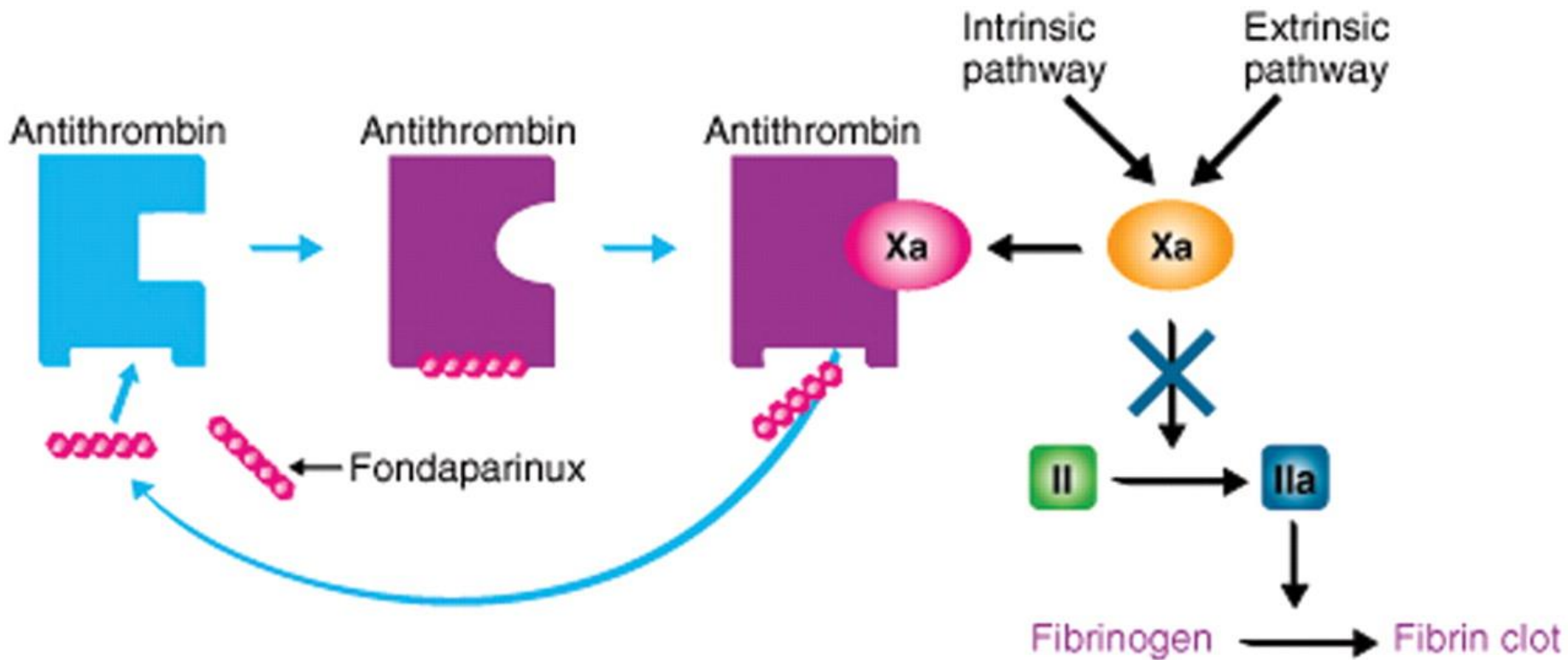
# X faktor gátlása

- A heparin az **antitrombint** mint kofaktort igényli a II<sub>f</sub> és X<sub>f</sub> inaktiválásához



# Fondaparinux

- **Szelektív**, de nem direkt X faktor gátló
- **Antithrombin** közreműködését igényli

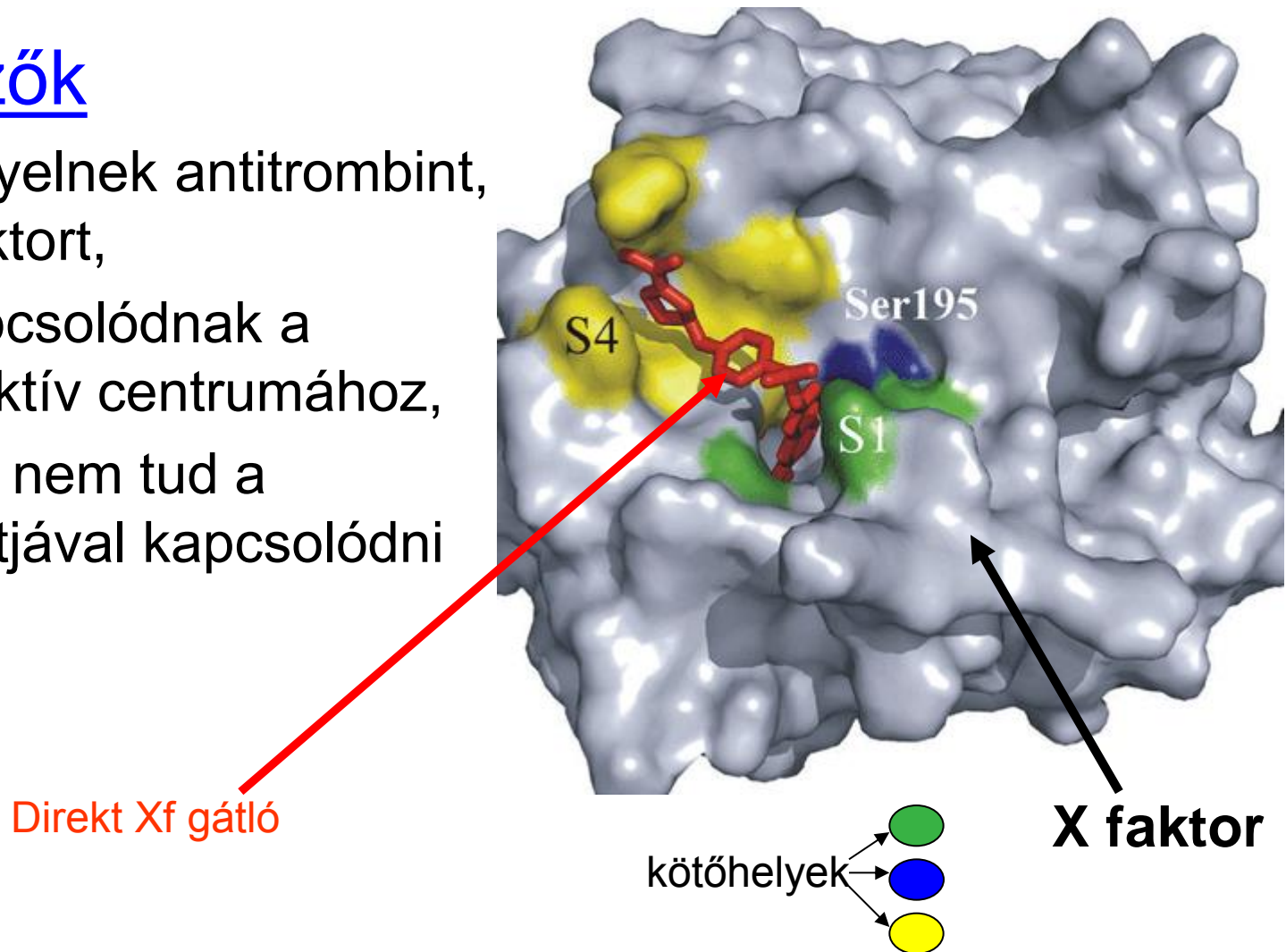


# Tapasztalat

- A három szerrel már több mint egymillió betegév tapasztalata áll rendelkezésre,
- és a támogatás hiánya ellenére már Magyarországon is 2000 pitvarfibrilláló beteg kapja

# Direkt X faktor gátlók

- Jellemzők
- Nem igényelnek antitrombint, mint kofaktort,
- Direkt kapcsolódnak a X faktor aktív centrumához,
- Ezáltal az nem tud a szubsztrátjával kapcsolódni



# Rivaroxaban (Xarelto)



- Szájon keresztül hat
- Reverzibilis a hatása
- Gyorsan felszívódik
- Gyors hatáskezdet (2-4 óra alatt eléri a max vérszintet)
- Felezési idő 5-13 óra
- Vesén keresztül, széklettel ürül ki
- Kóros veseműködés esetén dózis csökkentés
  - Tilos: kreatinin-clearance-érték  $< 15$  ml/perc.
  - óvatosan alkalmazható: kreatinin-clearance-értéke 15 - 29 ml/perc között

- 2/3 része a májban metabolizálódik (citokróm P450)
- gyógyszer interakció:
- azolok, HIV-proteáz inhibitorok (CYP, P-gp gátlás)



# A Xarelto indikációi

- Az egy vagy több rizikófaktorral rendelkező betegek **nem valvuláris pitvarfibrillációja** esetén a stroke és a perifériás embolizáció megelőzésében
- **elektív csípő- és térdprotézis-beültetés** esetén a **vénás tromboembólia megelőzésében**
- **mélyvénás trombózis kezelése és megelőzése, pulmonális embóliában**
- **troponin-pozitív akut koronária szindrómát követően az aterotrombotikus események megelőzésére**

# A Xarelto dozírozása

- Műtét utáni thromboprofilaxis:
  - naponta egyszer 10 mg rivaroxaban
  - Az első adagot 6 - 10 órával a műtét után kell bevenni, amennyiben a beteg hemosztázisa helyreállt.
- Stroke prevenció:
  - Napi 1x20 mg
- Mélyvénás thrombosis, tüdőembólia kezelése
  - Az első 3 héten 2x15 mg, majd naponta 1x20 mg
- A tabletták bevétele étkezés közben, vízzel

# A rivaroxaban interakciói

- Az erős CYP3A4 és P-likoprotein (P-gp) gátlók növelhetik a rivaroxaban plazmakoncentrációját, ez fokozott vérzési kockázathoz vezethet. *azol antimikotikumok és HIV-proteáz gátlók*
- Az erős CYP3A4 erős induktorok (*rifampicin, phenytoin, karbamazepin, phenobarbital vagy orbáncfű*) csökkent plazmakoncentrációt, csökkent hatékonyságot eredményezhet

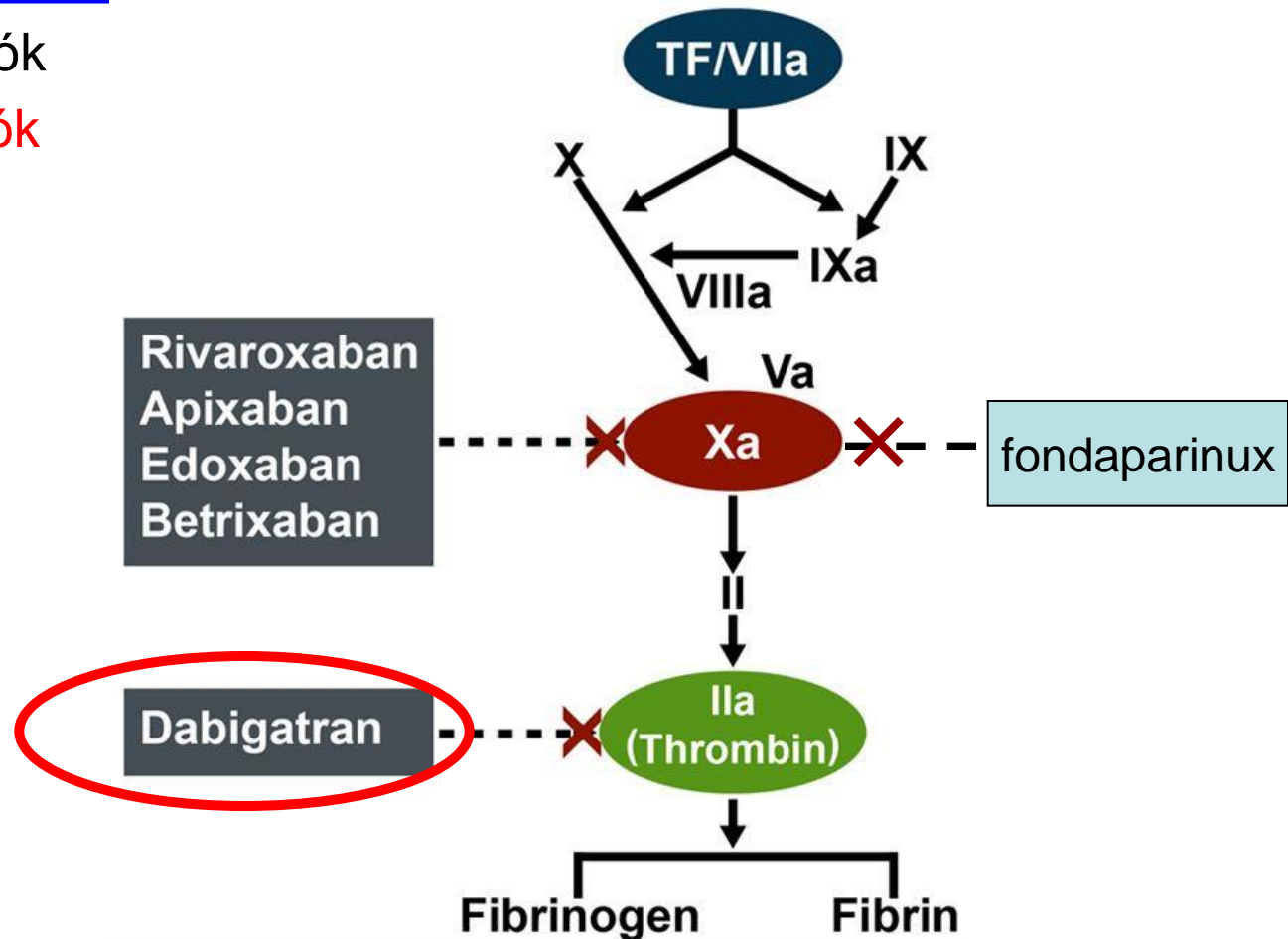
# Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)

- **Indikáció:**
- **A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése**  
nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél
  - javasolt adagja naponta 2 x 5 mg, szájon át
- **A vénás thromboembolia (VTE) megelőzése: elektív csípő- vagy térdprotézis műtétet követően**
  - javasolt adagja naponta 2 x 2,5 mg szájon át. Az első adagot a műtét után 12-24 órával kell bevenni.

# Újabb támadáspontok

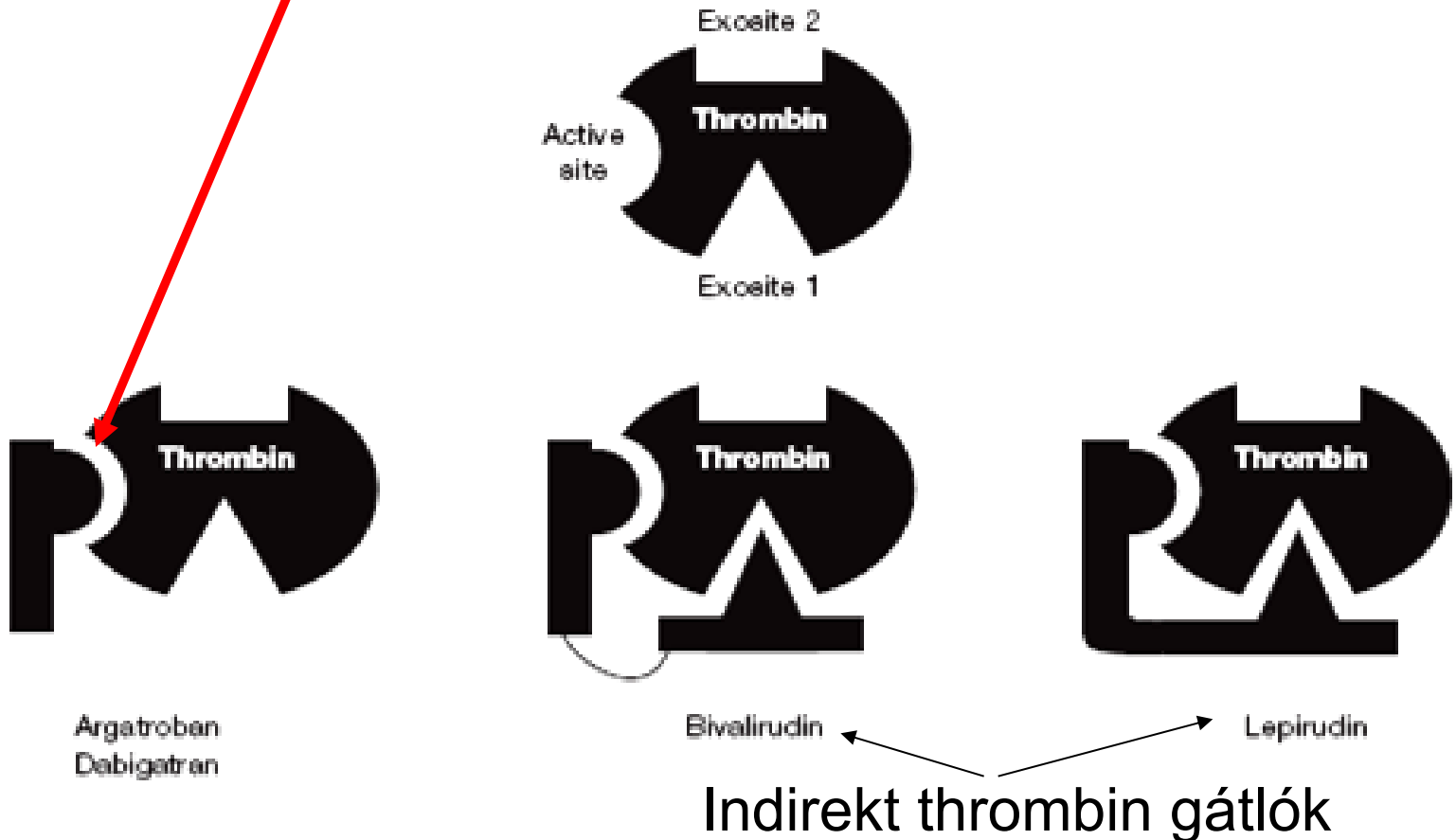
## Két, alapvetően új támadáspont

- Direkt X faktor gátlók
- Direkt II faktor gátlók



# Direkt thrombin gátlók

- Közvetlenül kapcsolódik a thrombin aktív centrumához



# Dabigatran (Pradaxa)

- orálisan adagolva jól felszívódik
- csúcshatás 1.5-3 óra
- Féléleletidő 12-14 óra, elhúzódó hatás:
- - napi kétszeri adagolás
- konjugációval a májban metabolizálódik
- 80% vizelettel, 20% széklettel ürül
- gyógyszer interakció:
  - gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal
  - - protonpumpagátlók, amiodaron, verapamil, kinidin, azolok



# Indikáció

- Ld. X. faktor gátlók





# Adagolás



- 75 mg, 110 mg, 150 mg-os kapszula
- Protézis műtétet követően:
  - a műtét befejezését követő 1-4 órán belül 1x110 mg, majd naponta 1x220 mg
- Mélyvénás thrombosiszt követően:
  - 2x150 mg

# Adagolás



- stroke, szisztémás embolizáció megelőzése pitvarfibrillációban
  - 2x150 mg

# Vesekárosodás esetén

- A Pradaxa ellenjavallt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CrCL < 30 ml/perc).
- CrCL: 30-50 ml/perc: dózis csökkentés: naponta 1x150 mg