

Thrombocyta aggregációra ható gyógyszerek, antikoagulánsok

2019

Dr. Köles László

koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

<http://semmelweis.hu/pharmacology>

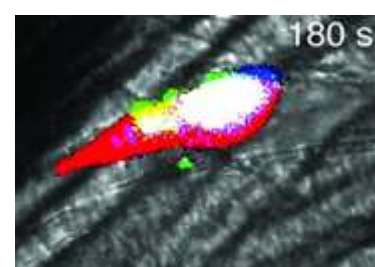
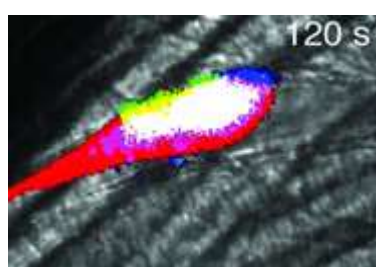
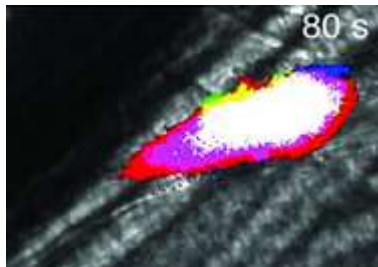
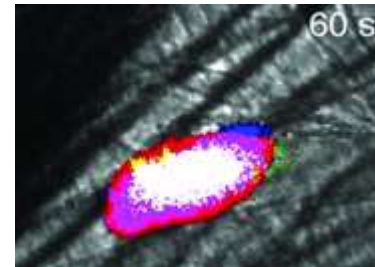
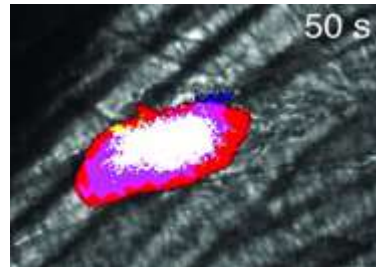
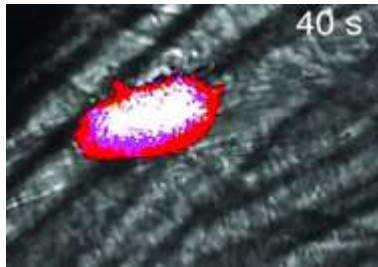
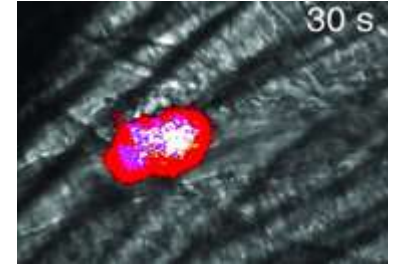
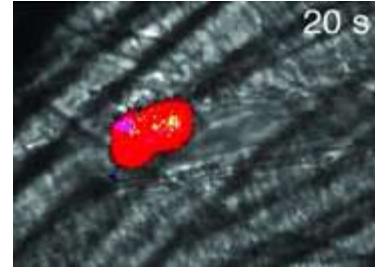
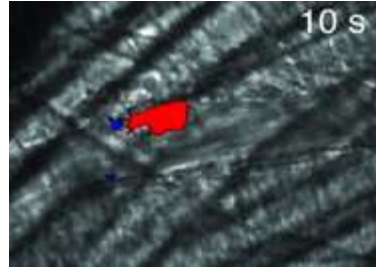
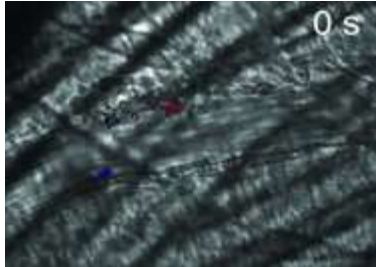
A véralvadás alapjai

Nem károsodott endothel – antitrombogén tulajdonságú

Az érfal sérülése a következő eseménysort váltja ki:

- **vazospazmus**
- **vérlemezke adhézió és aggregáció – fehér thrombus**
- **a vér alvadása (koaguláció) – vörös thrombus**
- **fibrinolízis**
- **sejtproliferáció, repair mechanizmusok**

A trombus keletkezése



vérlemezke

fibrin

szöveti faktor

**vérlemezke +
szöveti faktor**

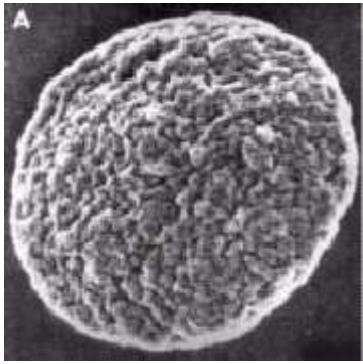
**vérlemezke +
fibrin**

**vérlemezke +
fibrin + szöveti
faktor**

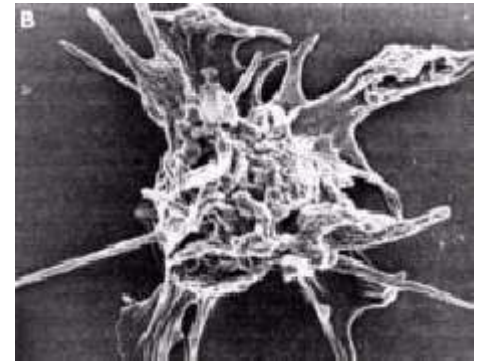
THROMBOEMBOLIÁS ÁLLAPOTOKBAN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK

- **Vérlemezkegátlók**
- **Antikoagulánsok**
- **Fibrinolítikumok**

Vérlemezkegátló gyógyszerek



Thrombocyták



A nyugalomban levő keringő thrombocyták – kis, korong alakú, sejtmag nélküli sejtek

Az érfal sérülése – vérlemezke adhézió, aktiváció, aggregáció

kollagén kontaktus – a vérlemezkek adhéziója a felszínhez

glycoprotein Ib/IX - vWF, fibronectin, vitronectin, thrombospondin

aktiváció

release reakció (pl. ADP, szerotonin)

nyúlványok (felszín megnő)

thromboxán A₂ szintézis

A thrombocyták aktivátorai

kollagén-kontaktus

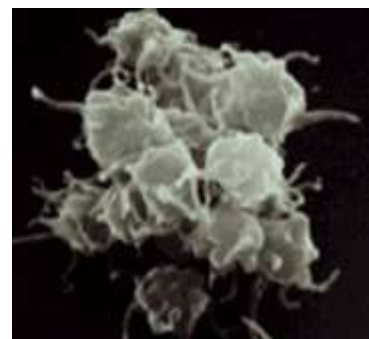
felszíni G-protein kapcsolt receptorok
agonistái

trombin (PAR-1 receptor)

ADP (P2Y₁ and P2Y₁₂ receptorok)

szerootonin (5-HT_{2A} receptor)

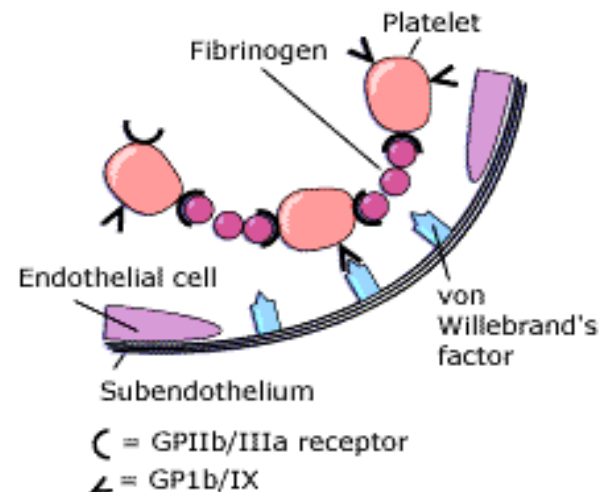
adrenalin (α_2 receptor)



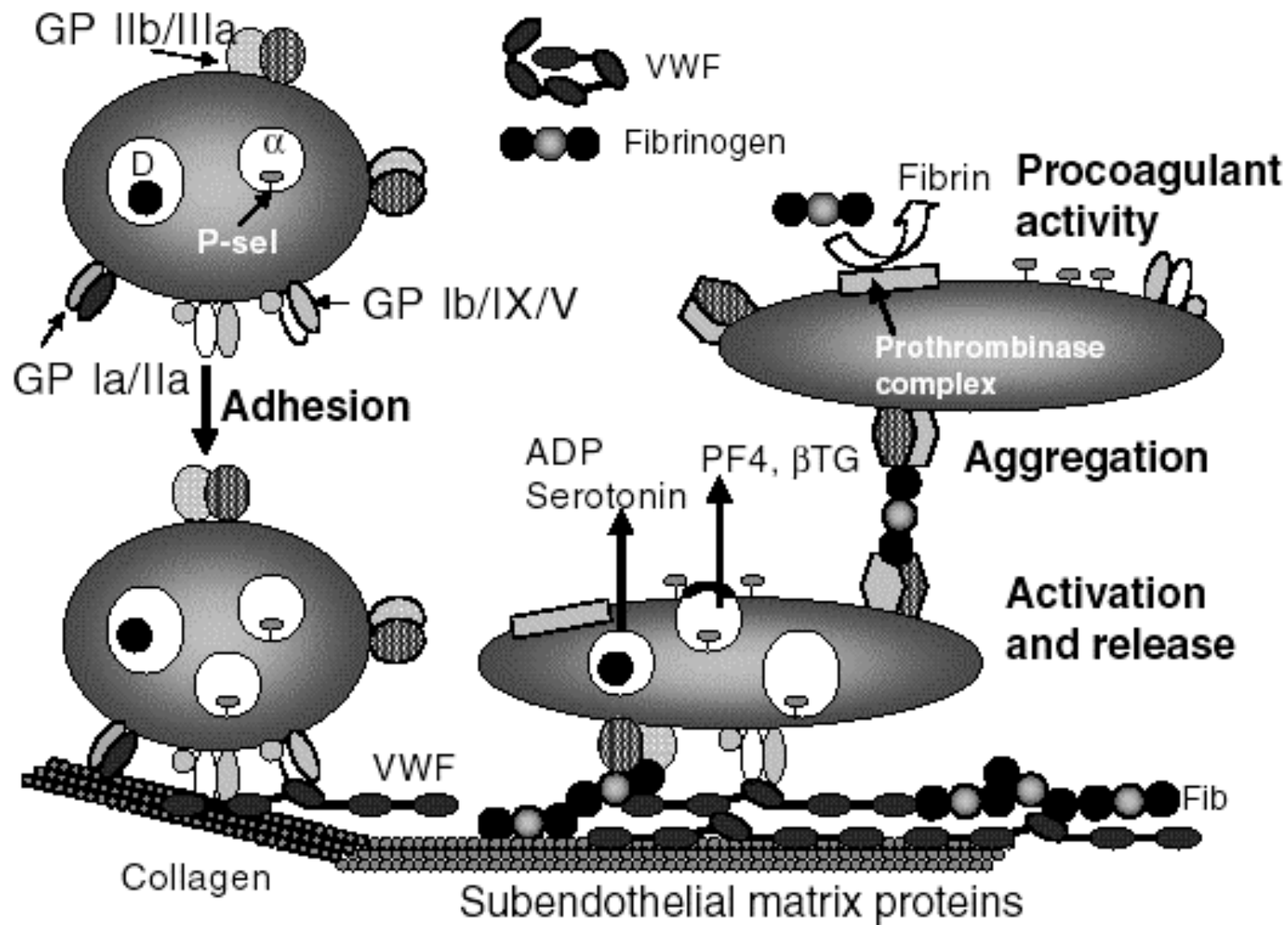
Eicosanoidok szerepe: tromboxán A₂ ↔ prosztaciklin

Vérlemezke aggregáció

GP IIb/IIIa receptor – fibrinogént és egyéb ún. RGD fehérjéket köt (-Arg-Gly-Asp pl. vWF, vitronectin) – azok hidakat képeznek a thrombocyták között



Vérlemezke adhézió, aktiváció és aggregáció



A vérlemezkegátló hatás mechanizmusa

- A thromboxán A_2 szintézis gátlása

acetilszalicilsav

- A felszíni $P2Y_{12}$ receptorok antagonizmusa

ticlopidin, clopidogrel, prasugrel

- PAR-1 (trombin) receptorok antagonizmusa

vorapaxar

- A felszíni GP IIb/IIIa receptorok gátlása

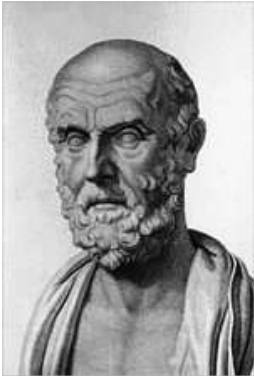
abciximab, eptifibatid, tirofiban

- Foszfodiészteráz gátlók

dipyridamol, cilostazol

A vérlemezkegátló szerek kizárólag artériás thromboembóliás kórállapotokban használhatók





fűzfa (Salix alba)



Filipendula (spiraea)
ulmaria - legyezőfű



Charles Frederic Gerhardt 1853 -
acetilszalicilsav szintézise



Felix Hoffmann 1897 - acetilszalicilsav
„újralfedezése”
forgalmazása Aspirin néven

(a név eredete „**A**” acetyl
„**spir**” spiraea ulmaria (a növény,
amelyből akkoriban a szalicilsavat nyerték)
„**in**” a hatóanyagoknak akkoriban adott végződés)





Demand

BAYER

ASPIRIN

SAY "BAYER ASPIRIN" - *Genuine*

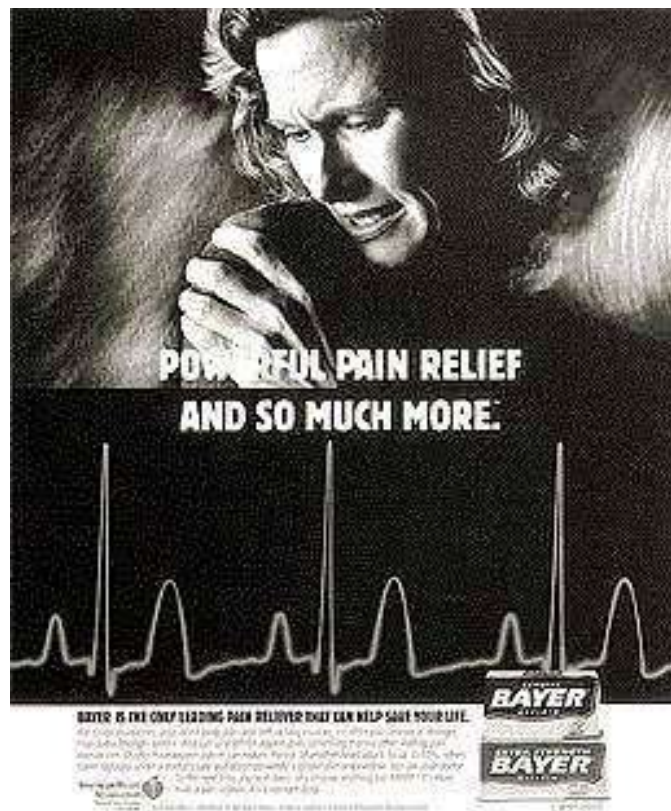
Unless you see the "Bayer Cross" on tablets, you are not getting the genuine Bayer Aspirin proved safe by millions and prescribed by physicians over 25 years.

DOES NOT AFFECT THE HEART

Safe → Acquire only "Bayer" package which contains proven directions. Handy "Bayer" boxes of 25 tablets also bottles of 24 and 100—Eugene

For Colds
Pain
Headache
Nausea
Toothache
Neuralgia
Lumbago
Rheumatism

Aspirin is the trade mark of Bayer Manufacturing of Monroeville, Pa. U.S.A.

**POWERFUL PAIN RELIEF
AND SO MUCH MORE.**

BAYER IS THE ONLY LEADING PAIN RELIEVER THAT CAN HELP SAVE YOUR LIFE.

BAYER

BAYER

1980-as évek - Az aspirin alkalmazásának jóváhagyása szívinfarktus szekunder prevenciójára, és instabil angina kezelésére.

Később további thrombocitagátló indikációk megjelenése (pl. TIA, stroke).

Acetilszalicilsav

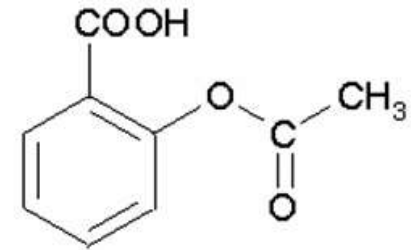
**Klasszikus indikációk: fájdalom-
és lázcsillapítás, gyulladásgátlás**



A COX enzim **irreverzibilis gátlója**

- mind a tromboxán A_2 mind a prosztaciklin szintézisét gátolja
- a prosztaciklin/ tromboxán A_2 arány a prosztaciklin javára tolódik el
→ a vérlemezke aggregáció gátlása
 - a tromboxán A_2 a thrombocitákból származik – nem képesek új enzim szintézisére – a gátló hatás kumulálódik;
 - a prosztaciklin az endothelsejtek terméke – folyamatosan új enzimeket szintetizálnak, a gátló hatás részben kompenzálódik
- first pass átalakulás a májban (reverzibilis gátló szalicilsavvá) → lassan felszívódó orális aspirin kis adagja (~100 mg/nap) tartósan aspirin jelenlétet eredményez a v. portaében, míg a szisztémás keringésben, ilyen adagolási séma esetén inkább csak szalicilsav jelenik meg
- aspirin kis adagjai erősebben gátolják a COX-1 enzimet (tromboxán A_2 szintézist), mint a COX-2-t (jelentősebb szerep a prosztaciklin szintézisben)

Acetilszalicilsav



Farmakokinetika

jó felszívódás

kis mennyiségek jelentős first pass metabolizmusa → szalicilsav

nagyfokú plazma fehérje kötés

metabolizmus a májban

Indikációk

artériás thromboembóliás események profilaxisa (kezelése)

– akut esetben telítő adag (250-500mg), aztán ~100 mg/day

pl. instabil angina pectoris, szívinfarktus, cerebrovaszkuláris keringési zavarok (ischémiás stroke) stb.

Mellékhatások

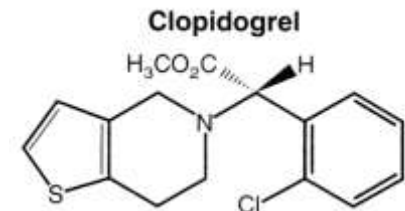
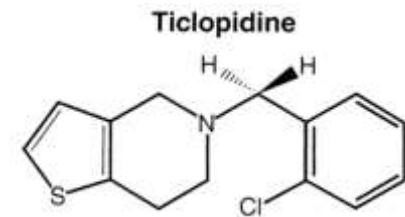
vérzés, fekély, stb.

P2Y₁₂ receptor antagonisták

Thienopyridinek:

ticlopidin, clopidogrel, prasugrel

- nem-kompetitív antagonisták a vérlemezke ADP receptorán
- prodrug-ok, a májban aktiválódnak
- jó felszívódás, nagyfokú fehérje kötés
- más vérlemezkegátlókkal additív szinergista hatás
- indikációk: kardio- és cerebrovaszkuláris keringési zavarok (az aspirinhez hasonlóan)



P2Y₁₂ receptor antagonisták

ticlopidin, clopidogrel, prasugrel

- **toxicitás: gasztrointesztinális zavarok, vérzés, ritkán leuko- és thrombocytopenia (elsősorban a ticlopidin esetében → rendszeres vérképpenőrzés az első 3 hónapban)**
 - a clopidogrel és a prasugrel kevesebb mellékhatást okoz, különösen a hematológiai problémák ritkábbak → vérképpenőrzés nem szükséges
- **interakciók: CYP2C19 inhibitorok (pl. omeprazol, fluoxetin, fluconazol) gátolják a clopidogrel átalakítását a májban aktív hatóanyaggá**

Ticagrelor (orális), cangrelor (iv)

reverzibilis antagonisták, nem kell aktiválódniuk, gyorsan kialakuló hatás

Aspirinnel kombinálva:

cangrelor – iv. perkután coronaria intervenció,

ticagrelor – orálisan atériás thromboembóliás események megelőzésére

Mh: vérzés veszélye

PAR-1 antagonisták

Vorapaxar

- orálisan adható
- trombin receptor antagonistista
- indikációk: szívinfarktus (szekunder profilaxis), perifériás art. thromb. (aspirinnel kombinálva)
- mh: vérzés
- metabolizmus: máj (CYP3A – interakciók)
- 2016-ban az USA-ban, majd 2017 júniusában Európában a gyártó kérésére a forgalomba hozatali engedélye megszűnt (hatásosság problémák?, vérzéses szövődmények?)

GP IIb/IIIa receptor antagonisták

Abciximab

- a IIb/IIIa komplex elleni monoklonális antitest, nagy affinitású, irreverzibilis antagonist; kötődik az endothel sejtekhez és a vitronectin receptorokhoz is
- csak i.v. hatékony, a metabolikus felezési ideje rövid (30 perc), a biológiai felezési ideje (hatástartama) azonban 18-24 óra
- indikációk: elsősorban PTCA
- toxicitás: vérzés (súlyosabb – 4%), thrombocytopenia (0,5-2%), vérnyomásesés, bradycardia, hányinger, hányás; súlyos vérzés thrombocyta transzfúziót igényelhet (a hosszú hatástartam miatt)

Szintetikus, kompetitív antagonisták

- csak i.v. hatékonyak, rövidebb hatástartam (2-4 óra), szelektívebb hatás a thrombocytákra
- **eptifibatid**: ciklikus heptapeptid, a fibrinogén karboxi terminális analógja
- **tirofiban**: kisebb, nem peptid molekula

Dipyridamol

- vasodilatátor és a vérlemezke funkció gátlója
- lehetséges hatásmódja
 - foszfodiészteráz gátlás
 - adenozin uptake gátlás
- önmagában nincs (ill. ha van, nagyon csekély) kedvező hatása
- warfarinnal kombinálva műbillentyű beültetés után a thromboemboliás események primér profilaxisára esetleg szóba jöhet
- i.v. alkalmazása, nagy i.v. adagjai kerülendőek - „steal effektust” okozhat, anginát provokálhat

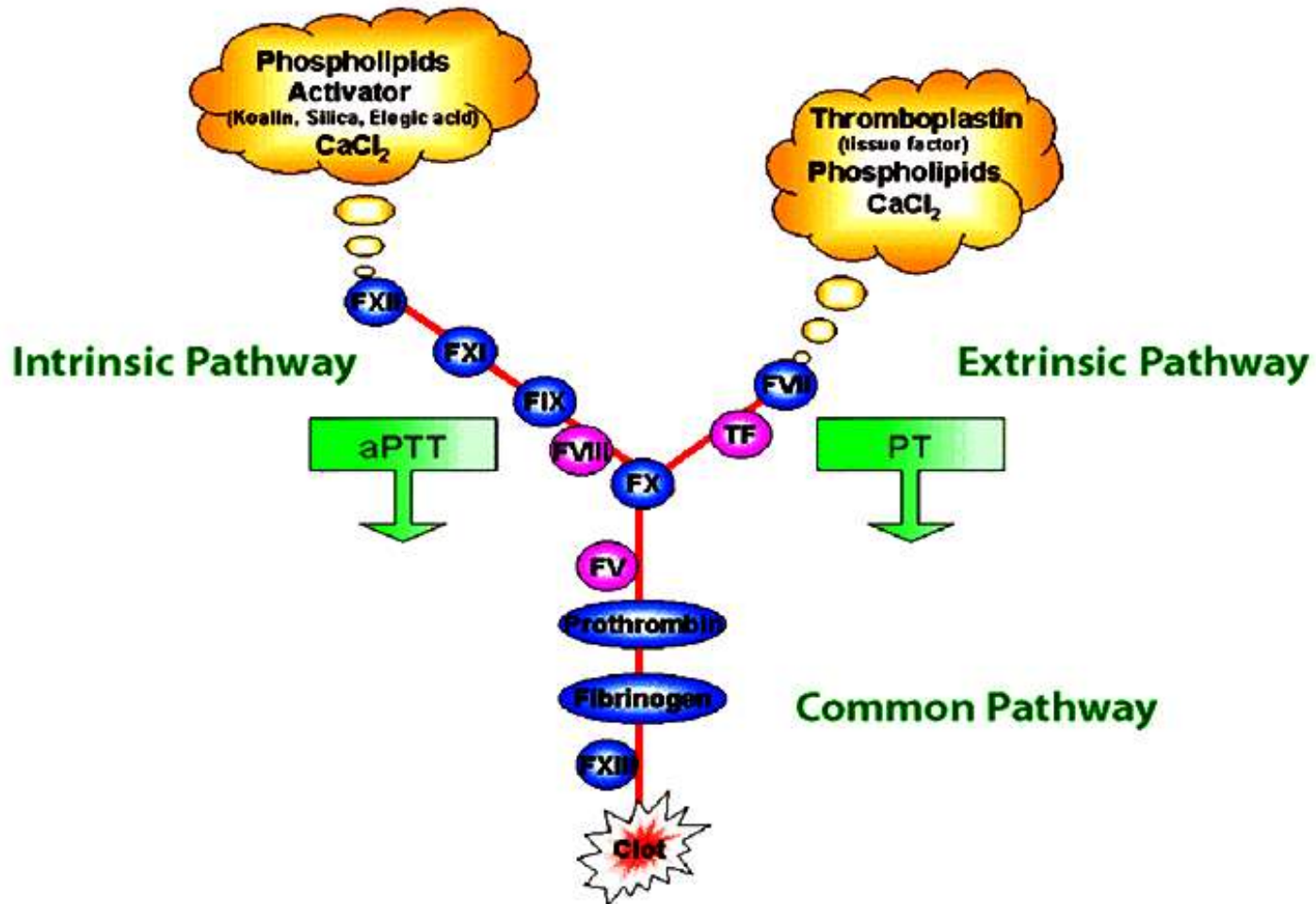
Újabb foszfodiészteráz gátló: **cilostazol** – claudicatio intermittens terápiája

Antikoagulánsok

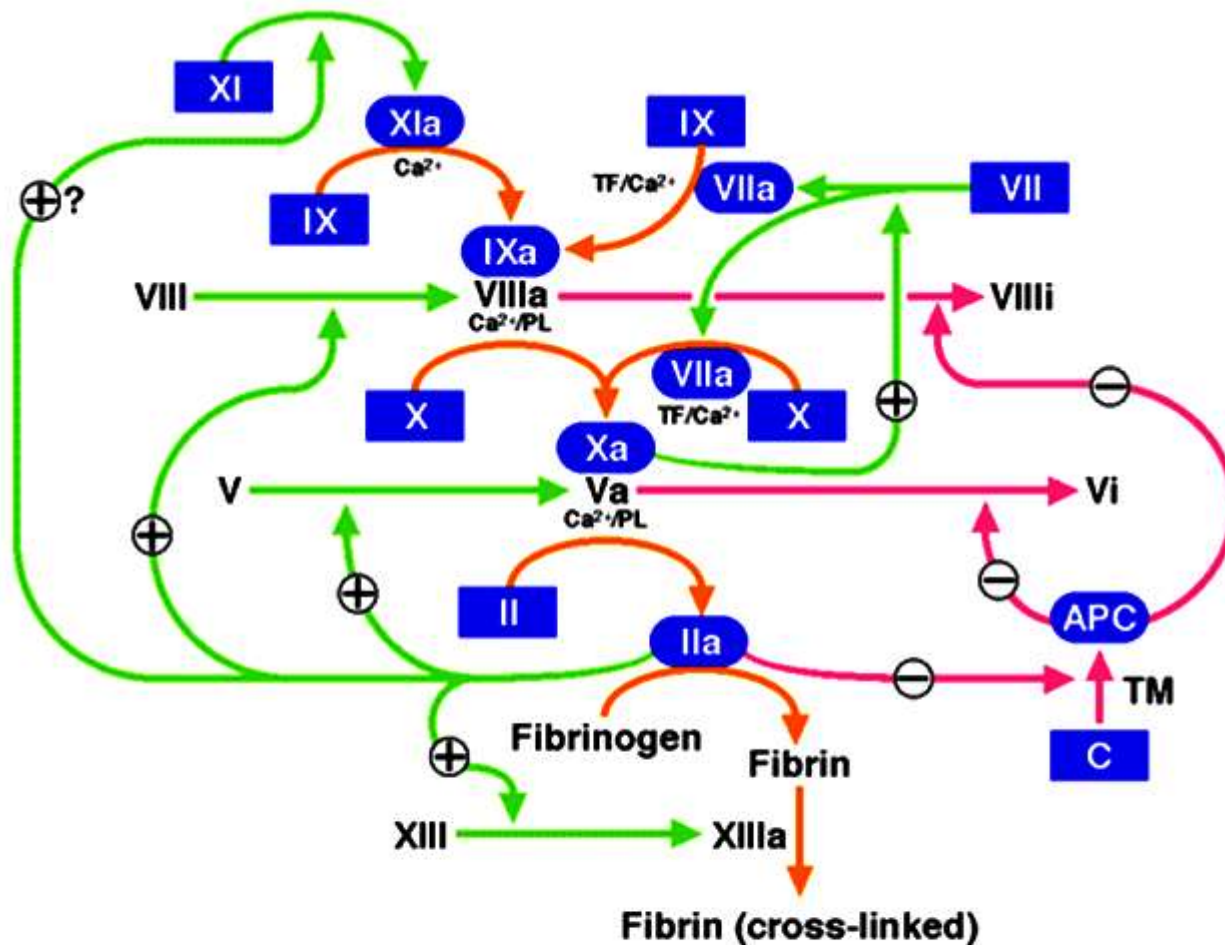
A koagulációs kaszkád

Fibrinogénnek oldhatatlan fibrinné történő alakítása

- Szerin proteázok által katalizált limitált proteolitikus lépések kaszkád-szerű folyamatsora



A koagulációs kaszkád



TF = tissue factor
PL = platelets
APC = activated protein C
Vi = degraded Va
VIII = degraded VIIIa

⊕ Procoagulant
⊖ Anticoagulant

Antikoagulánsok – A véralvadási kaszkád gátlói

Hatásmód

1. Kötődés a véralvadási faktorokhoz, és azok inaktiválása – **inaktiváló típusú antikoagulánsok** (jellemzően csak parenterálisan hatékony vegyületek)

- vagy egy inaktiváló komplex részeként

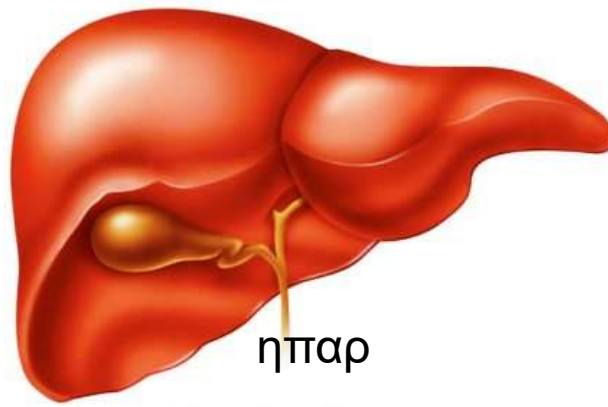
heparin, heparinoidok

- vagy direkt módon

hirudin, bivalirudin, argatroban,
orálisan adható új szerek (NOAK): pl. dabigatran, rivaroxaban

2. A faktorok szintézisének a gátlása, ami funkcionálisan inaktív faktorok szintézisét eredményezi – **szintézisgátló antikoagulánsok**

kumarinok, pl. warfarin (orális antikoagulánsok)



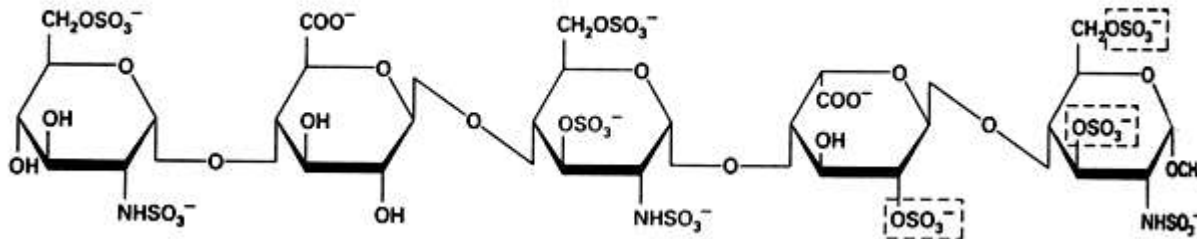
Jay McLean, 1915-1916
cephalin, heparphosphatid - 1916



William Howell, 1918
heparin - 1918

Heparin

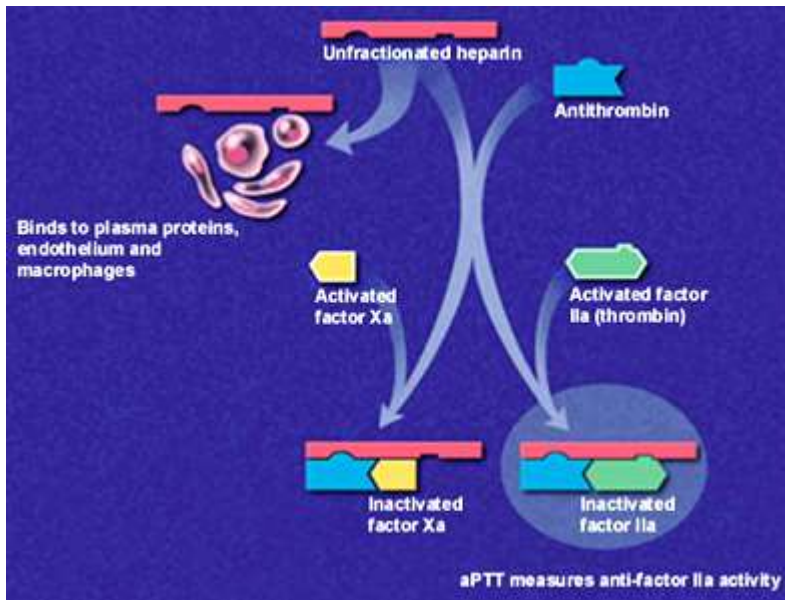
- Szulfatált mukopoliszacharidok heterogén keveréke, egy negatív töltésű glükózaminoglikán (5-30 kD)
- A természetes, nem frakcionált heparinból (UFH) kis molekulású heparin (LMWH) készítményeket (1-10 kD) lehet izolálni
- A heparint a hízósejtek termelik, in vivo kicsi a szerepe – fontosabb lehet az endothelsejtek által termelt heparin-szerű vegyület, a heparán szulfát
- A heparin funkcionális egysége egy pentaszacharid, amely az antitrombin III-hoz kötődik, és annak aktivitását 1000-szeresére növeli.



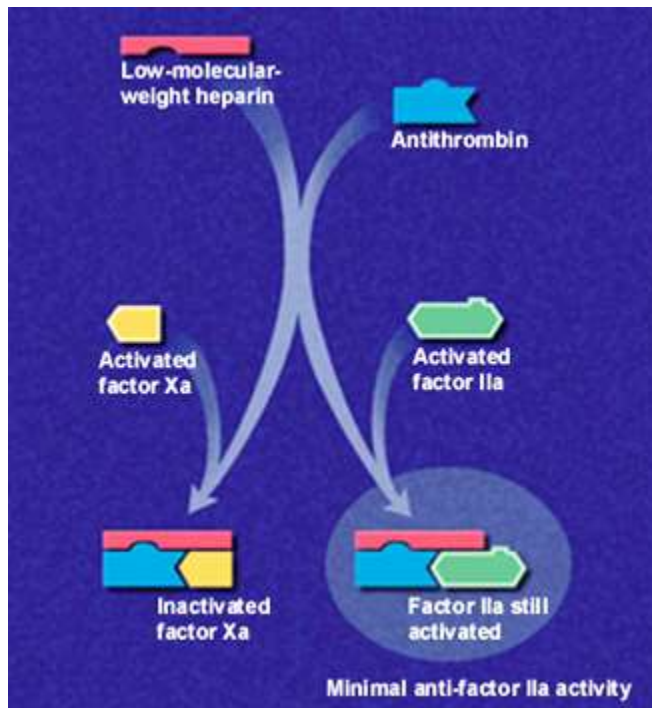
- Az antitrombin III egy (szerin proteáz inhibitor), amely a trombint és a Xa faktort (valamint egyéb faktorokat, pl. IXa) inaktiválja

Heparin

- A 18 monosaccharid egységnél hosszabb heparin láncok (jellemző az **UFH**-ra) mind a thrombint, mind a Xa faktort inaktiválják (1:1)



- A 18 monosaccharid egységnél rövidebb láncok (jellemző az **LMWH**-ra) elsősorban Xa faktort inaktiválják (trombinhoz viszonyítva az arány 2-4:1)



A heparin farmakokinetikája

- rossz felszívódás – csak parenterálisan alkalmazható (i.v. vagy s.c.)
- s.c. alkalmazás esetén
 - az UFH kb. 30%-a szívódik fel, és a biológiai hasznosulás bizonytalan
 - az LMWH-k biológiai hasznosulása magas (>90%) és stabil
- eloszlás
 - UFH – kötődés az endothelhez, macrophagokhoz, plazmafehérjékhez → a kezelés kezdetén először ezeket a kötőhelyeket szaturálni kell, és hasonlóan, az elimináció is bonyolultabb lesz
 - LMWH – nem kötődik jelentős mértékben a fenti kötőhelyekhez – kiszámíthatóbb dózis-hatás összefüggés és elimináció
 - sem az UFH sem az LMWH-k nem mennek át a placentán
- elimináció
 - UFH – 60-90 perces felezési idő
 - LMWH-k – hosszabb (2-4 órás) felezési idő

Az UFH klinikai alkalmazása

- mélyvénás thrombosis, akut tüdőembólia, artériás embolizáció kezelése
- posztoperatív vénás thrombosisok és visszatérő thromboembóliák prophylaxisa
- szívinfarktus (thrombolízist követően, vagy anélkül), és instabil angina kezelése
- antikoaguláns terápia a terhesség alatt (ha szükséges)
- extracorporális keringés
- adagolás
 - profilaktikusan – általában 2-3x5000-7500 NE s.c vagy 5-7 NE/kg/h i.v. inf.
 - akut terápia – általában 5000 NE kezdő bolus i.v., majd 1000-1500 NE/h i.v. inf.
- nem megbízható farmakokinetika → **a hatást monitorozni kell, az aPTI mérésével** (a kontroll 1,5-2,5-szeresére kell megnyúlnia)

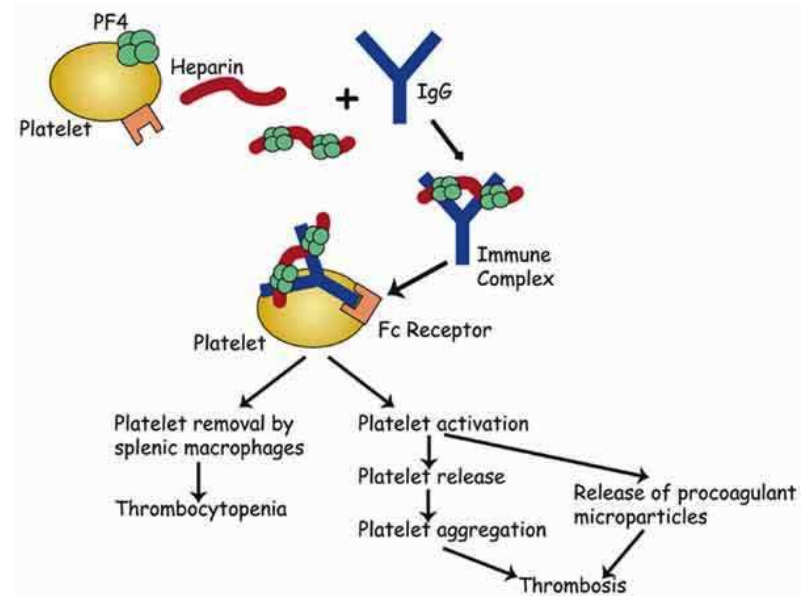
Az LMWH-k klinikai alkalmazása

- enoxaparin, certoparin, dalteparin, ardeparin, nadroparin, reviparin, tinzaparin
- a különböző LMWH készítmények nem azonosak (összetétel, pontos farmakokinetikai jellemzők, stb.)
- az indikációk az UFH-hoz hasonlóak, masszív embolizáció esetén inkább UFH-t adunk (legalábbis kezdetben), megelőzésre viszont ma már szinte kizárólag LMWH-t
- adagolás
 - profilaktikus alkalmazás – általában 2500-5000 NE egyszer naponta
 - akut kezelés – általában 175-200 NE/kg s.c. 1x vagy 2x naponta
- az LMWH-k az aPTI-t nem nyújtják meg, így hatásuk ezen a módon nem monitorozható, de erre általában nincs is szükség a megbízhatóbb farmakokinetikájuk miatt (ha mégis szükség van rá, pl. veseelégtelenség esetén – anti-Xa assay)

A heparin nemkívánatos hatásai

- **vérzés (súlyosabb vérzés – 3-6%, halálos vérzés <1%)**
az i.v. terápia nagyobb vérzésveszéllyel jár
- **heparin által indukált thrombocytopenia (HIT)**
 - I. típus – 5-10% - reverzibilis, átmeneti (általában a kezelés első 4 napján)
 - II. típus – 0,5-3% - rendkívül veszélyes (20-30%-ban halálos), antitest-mediált vérlemezke aggregáció → paradox módon a klinikai képet a thromboembóliás események uralják
- **ritkán: hajhullás, allergia, enyhe transzamináz emelkedés, nagy adagok – csökkent aldosteron szintézis, tartós (3-6 hónap), nagy dózisú kezelés – osteoporosis gyakorisága nő**
- **a legtöbb mellékhatás ritkább az LMWH-k használata esetén**

A II. típusú HIT keletkezési mechanizmusa



A heparin hatásának a felfüggesztése

- protamin szulfát
- lazac spermából izolálták
- erősen bázikus protein, a savanyú heparin a vérben semlegesíti (az LMWH-t csak részben és nagyobb adagban)



Fondaparinux

- a „legkisebb LMWH”
- szintetikus pentaszacharid, a heparin antitrombin III kötő egységének az analógja
- csak a Xa faktort inaktiválja
- csak parenterálisan használható, s.c. - 100% biológiai hasznosulás, $t_{1/2}$:15-17h
- fő indikációja a mélyvénás thrombosis lehet, nem okoz II. típusú HIT-et, de vérzést okozhat, és protaminnal nem antagónizálható

Heparinoidok

Danaparoid

- heparán szulfát (84%), dermatán szulfát (12%) és chondroitin szulfátok keveréke
- elsősorban a Xa faktort inaktiválja (az antitrombin III hatását fokozva)
- csak parenterálisan használható, s.c. - 100% biológiai hasznosulás, $t_{1/2}$:25h
- II. típusú HIT esetén használatos
- legfontosabb veszélye a vérzés, protaminnal nem antagónizálható

Direkt trombin inhibitorok

Hirudin

- az orvosi piócából (*Hirudo medicinalis*) származik
- recombináns analógja: **desirudin**
- direkt módon a trombinhoz kötődik, és azt irreverzibilisen inaktiválja
- csak parenterálisan használható (s.c. - 100% biológiai hasznosulás)
- a vesén keresztül ürül, $t_{1/2}$ 1-1,5h (veseelégtelenség esetén jóval hosszabb!)
- indikáció: antikoaguláns hatás biztosítása II. típusú HIT esetén
- hatásának monitorozása: aPTI (a kontroll 1,5-3-szorosa legyen)
- komplikáció: vérzés
- ellenszere nincs



Direkt faktor inhibitorok

Bivalirudin

- szintetikus, hirudin-szerű vegyület (direkt thrombin inhibitor)
- gyorsabban kialakuló és rövidebb tartamú hatás (a hirudinhoz képest)
- csak i.v. alkalmazható - percutan coronaria intervención (PCI) áteső felnőtt betegek esetén antikoagulánsként ; instabil anginában, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctusban szenvedő betegeknél tervezett beavatkozás előtt
- eliminációja nagyrészt független a vesétől

Argatroban

- szintetikus direkt trombin inhibitor
- rövid felezési idő, a vesétől független, a máj állapotától függő elimináció
- csak i.v. használható, antikoaguláns hatás biztosítására II. típusú HIT esetén

Direkt / új orális antikoagulánsok (DOAC, NOAC)

Dabigatran etexilát – direkt trombin gátló

- **orálisan hatékony** (1-2x/nap), prodrug
- **indikáció:** vénás thromboemb. prevenciója orthopédiai műtéteknél (csípő, térdpr.)
- **ellenszer:** Idarucizumab inj/inf. (antitest – specifikus dabigatrán-ellenszer)

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban – direkt Xa gátlók

- **orálisan hatékonyak (napi 2x)**
- **indikáció:**
 - Rivaroxaban – akut koronária szindr. után thrombotikus események megelőzése
 - Apixaban, Edoxaban
 - stroke és a sziszt. embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban,
 - mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia kezelése, kiújulásának megelőzése;
 - (csak apixaban): vénás thromboemb. megelőzése csípő- vagy térdprotézis műtét után
- **lehetséges ellenszerek (klinikai fejlesztés alatt):**
 - Adexanet-alfa (Xa faktor rekombinás analógja) – csak Xa-gátlók ellen
 - Ciraparantag – köti a Xa-gátlókat, dabigatránt, heparint

A faktorok szintézisét gátló antikoagulánsok



A faktorok szintézisét gátló antikoagulánsok

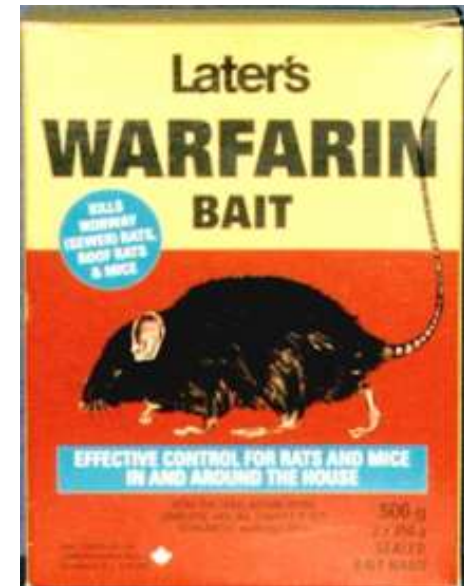


A faktorok szintézisét gátló antikoagulánsok



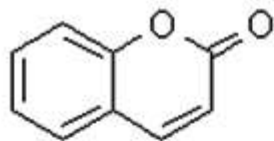
A véralvadási faktorok szintézisét gátló antikoagulánsok: kumarinok

- a XIX. század végén az USA északi államaiban és Kanadában fehér somkórót kezdtek használni a szarvasmarhák takarmányozására
- 1924 - jelentések a szarvasmarhák rejtélyes betegségéről, elhullásáról
- az állatok belső vérzései, oka a nem helyesen erjesztett (rothadó) silótakarmány
- 1939 – azonosították a vérzést okozó vegyületet: dicoumarol (egy kumarin származék)
- a kumarinokat parkányirtóként kezdték használni
- 1948 – a warfarint (a név eredete: Wisconsin Alumni Research Foundation-é a szabadalom + kumarin) bevezették patkányirtóként
- 1951 óta – warfarin a humán terápiában

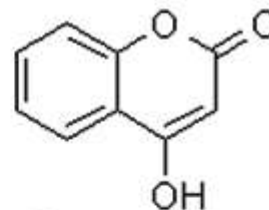


A kumarinok kémiája

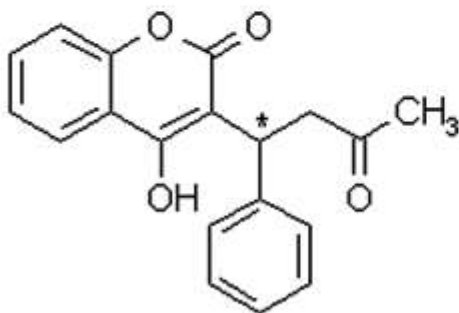
4-OH-kumarin származékok – azonos hatásmód, különbségek csak a hatékonyságban és a hatástartamban (farmakokinetikában)



coumarin

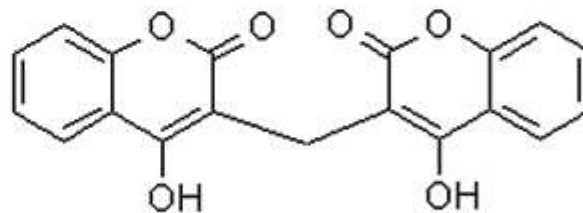


4-hydroxycoumarin



warfarin

* chiral center

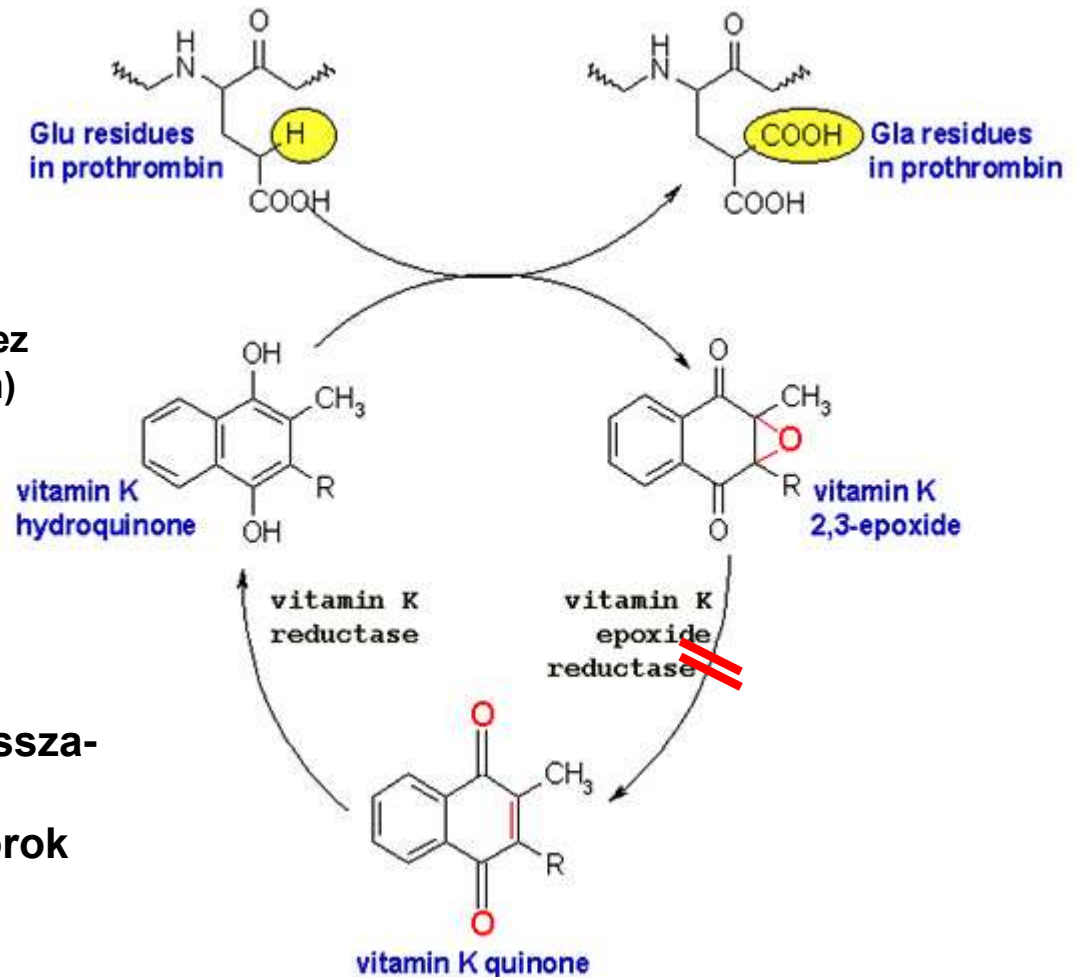


bishydroxycoumarin

(dicoumarol)

A kumarinok hatásmódja

- bizonyos véralvadási faktorok (II, VII, IX, X és protein C) teljes értékű szintéziséhez a májban szükséges egy végső, γ pozícióban történő karboxiláció a faktorok glutamát oldalláncain
 - (a Ca^{2+} -hoz és így a foszfolipidekhez történő kötődéshez nélkülözhetetlen)
- a γ -karboxiláció a redukált K vitamin (hidrokinon forma) epoxid formává történő oxidációjához kapcsolt
- a kumarinok blokkolják a K vitamin epoxid reduktázt, és így a vitamin visszaalakulását hidrokinon formába \rightarrow funkcionálisan inaktív alvadási faktorok képződnek



\rightarrow 8-12 órás latencia az antikoaguláns hatás kialakulásakor

\rightarrow hatásuk K vitaminnal antagonizálható (ugyancsak több órás latenciával)

A kumarinok farmakokinetikája

- jó felszívódás a bélből (közel 100%) → orális antikoagulánsok
- 90-99% albumin kötődés a plazmában
- átjutnak a placentán, a warfarin kivételével megjelennek az anyatejben
- a májban metabolizálódnak (glükuronid konjugáció a fő lépés)
- elsősorban a vizelettel ürülnek, kisebb részben az epével
- felezési idő – jelentős egyéni variabilitás

acenocoumarol 9-24h

warfarin 25-60h (általában 40h körül)

phenprocoumon 130-160h

A kumarinok klinikai alkalmazása

- jellemző alkalmazás: a heparin terápia folytatása, a thromboemboliás események profilaxisa

- dózis

warfarin 2-10 mg

acenocumarol 1-12 mg

phenprocoumon 0,75-6 mg

Az első néhány napban a fenti dózisok kétszeresével vezethetjük be a terápiát

- **a hatást monitorozzuk** (INR meghatározása), az adagolást a mérési eredmények ismeretében korigálni kell (ha szükséges)

INR („international normalized ratio”) = $(PT_{\text{beteg}}/PT_{\text{referencia}})^{ISI}$

(ISI = „international sensitivity index” a tromboplastin reagensre vonatkozóan)

Terápiás cél: INR=1,5-3 (profilaktikus használat esetén esetleg kisebb INR célérték - 1,2)

A kumarinok toxicitása

- vérzés (kisebb vérzés 10-20%, súlyosabb vérzés <5%, halálos <1%), rizikója drámaian nő, ha INR>4
- fejlődési rendelleneségek, a magzat halála **(terhesség kontraindikáció!)**
- szubkután szövetek és a bőr nekrozisa – ritka, de súlyos komplikáció
 - érintheti a végtagokat, az emlőt, a zsírszövetet, de akár a beleket is
 - lehetséges oka – először a protein C gátlása teljesedik ki – lokálisan thromboembóliás komplikáció jön létre (jellemző az első héten)
- egyéb ritka mellékhatások
 - allergia, gasztrointesztinális panaszok, hajhullás
 - „purple toe” szindróma
- a hatás felfüggesztése – K₁ vitamin (lassan alakul ki a hatása), súlyosabb esetekben friss-fagyasztott plazma, faktor koncentrátumok

A cumarinok interakciói

- A kumarinok hatásainak szempontjából lényeges a vér K vitamin koncentrációja, ami az étrend, és bakteriális bélflóra függvénye
- Farmakokinetikai interakciók
 - felszívódás – antacidok, cholestyramin gátolják a cumarinok felszívódását
 - albumin kötés – különböző gyógyszerek (pl. NSAID-ok) leszoríthatják a kumarinokat – a klinikai jelentősége azonban kicsi
 - metabolizmus
 - enzim inhibitorok: phenylbutazon, sulfinpyrazon, metronidazol, fluconazol, szulfonamidok, amiodaron, disulfiram, cimetidin
 - enziminduktorok: barbiturátok, rifampicin, carbamazepin, phenytoin, griseofulvin
- Farmakodinámiás interakciók
 - fokozzák a kumarinok hatását: heparin, aspirin, májbetegség, hipertireózis, bizonyos cephalosporinok (pl. cefamandol, cefoperazon)
 - gátolják a kumarinok hatását: K vitamin, hipotireózis, erős diuretikus terápia, kortikoszteroidok

Kumarin rezisztencia

- ritka, a K vitamin epoxid reduktáz mutációjának következménye

Fokozott kumarin érzékenység

- a kumarinokat bontó enzimet (CYP2C9) kódoló gén genetikai polimorfizmusa – csökkent aktivitás
 - ~ 10% (kaukázusi embertípus 10-20%, afro-amerikai, ázsiai <5%)

A kumarinok kontraindikációi

- terhesség, szoptatás ideje
- aktív vérzés, veszélyes vérzés rizikójával járó alapbetegség