

Véralvadásgátlás aktuális kérdései

Antikoaguláns és thrombocyta aggregáció gátló szerek



2014.nov 20
Dr Egyed Miklós

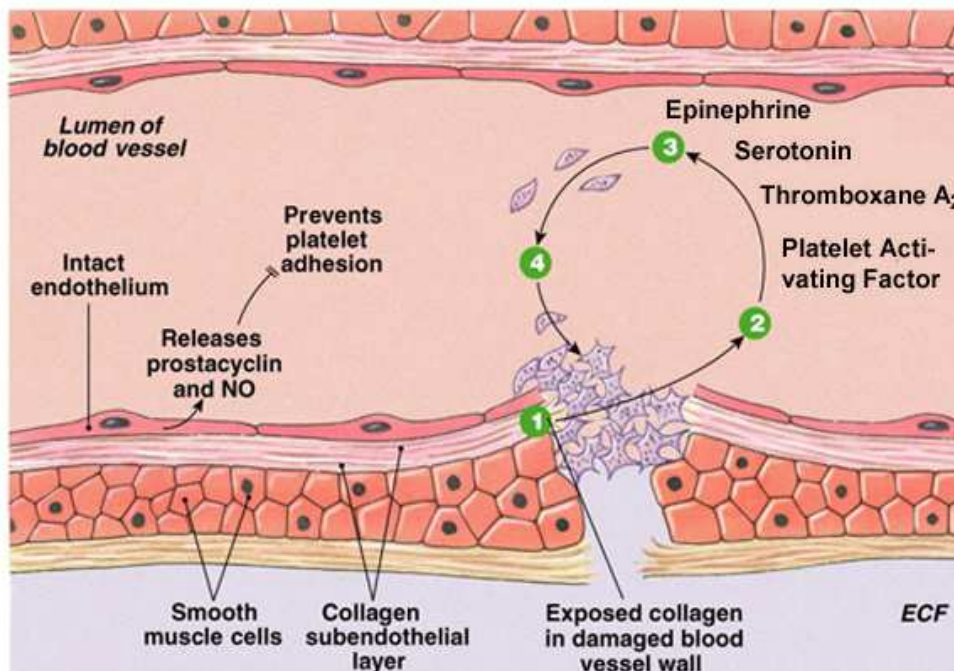


Cardiológia

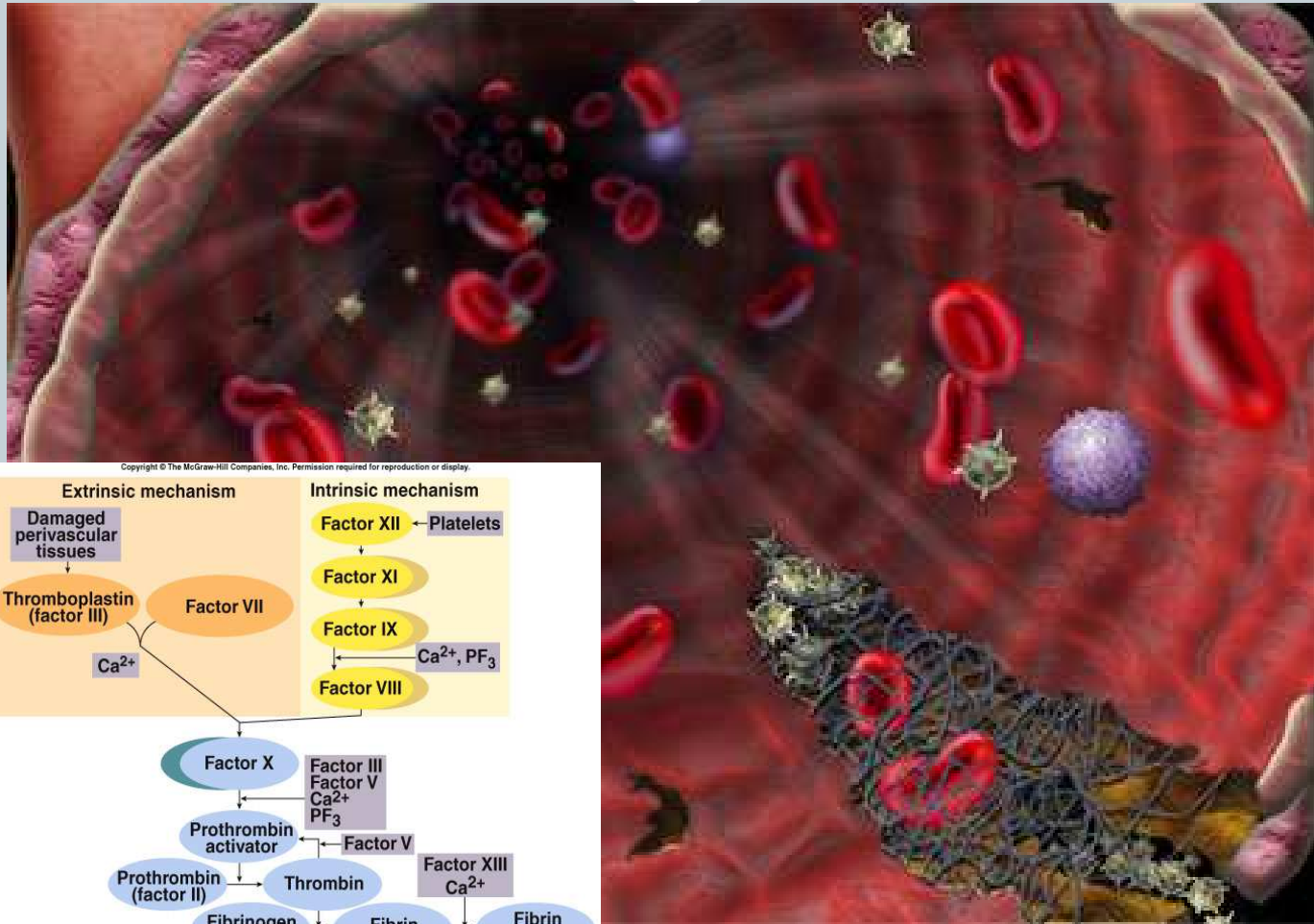
Hema

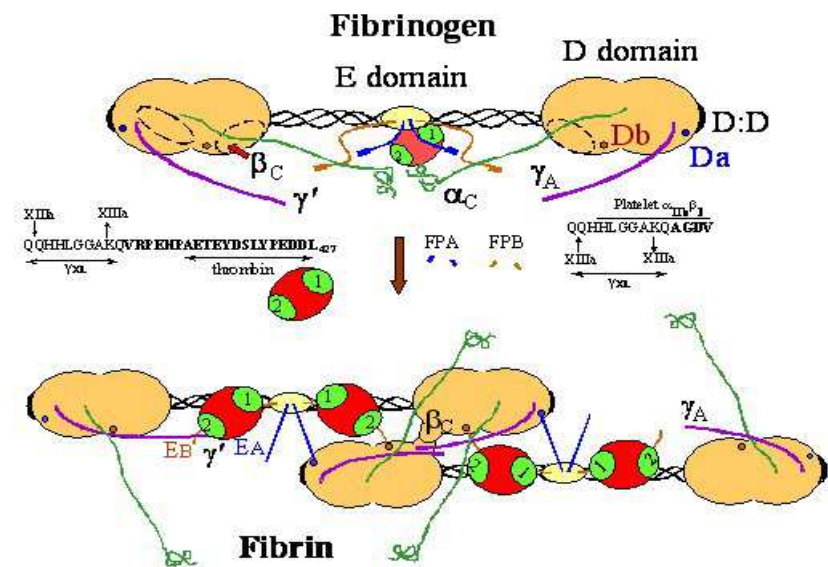
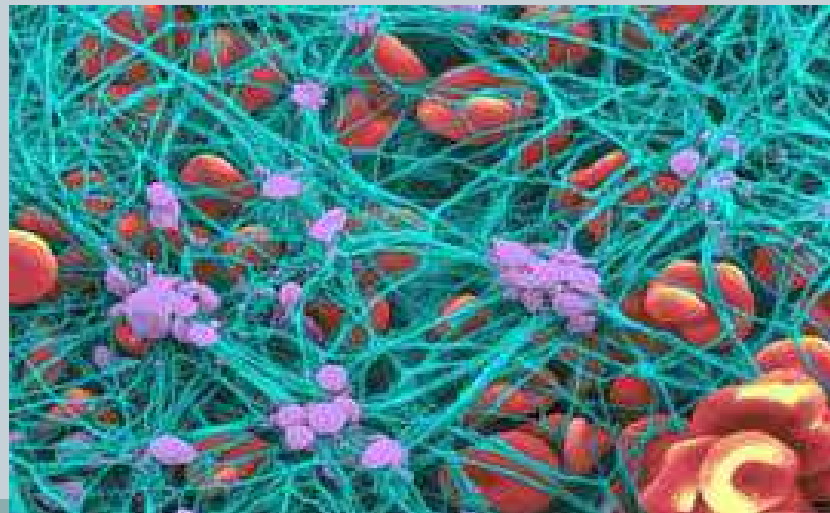
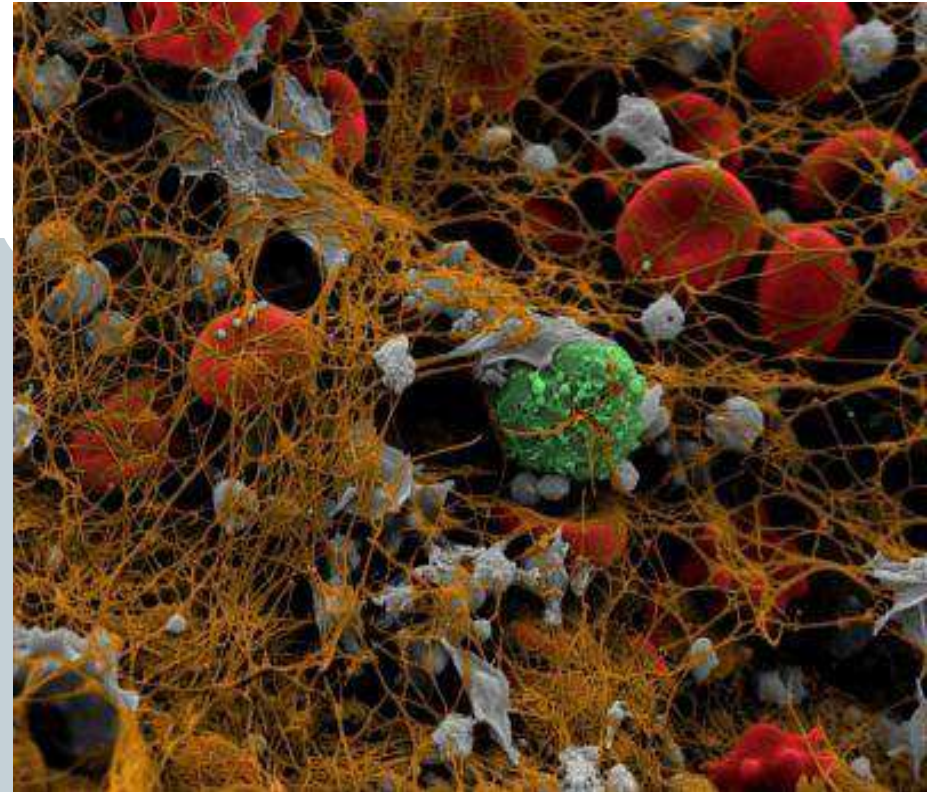
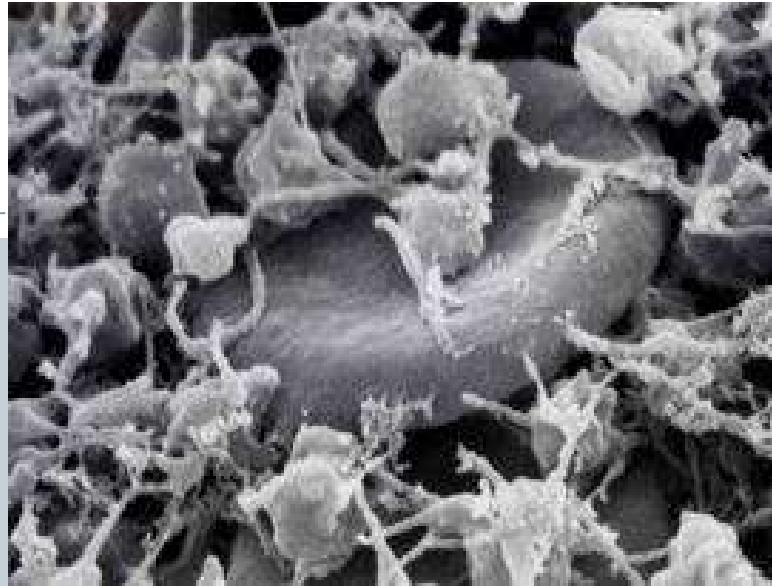
Gasztro

„kinek alvadását gátoljuk, vérzés által vesz el „'



- 1 Exposed collagen binds and activates platelets.
- 2 Platelet factors are released.
- 3 Factors attract more platelets.
- 4 Platelets aggregate into platelet plug.

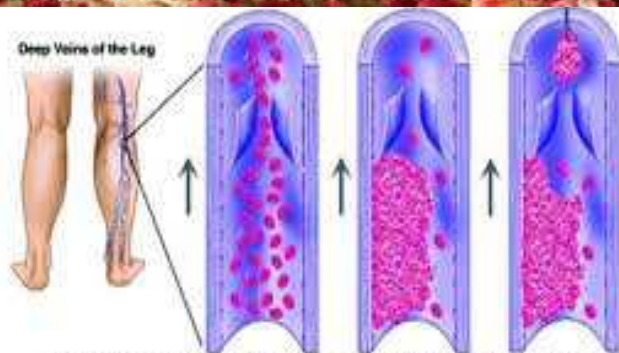
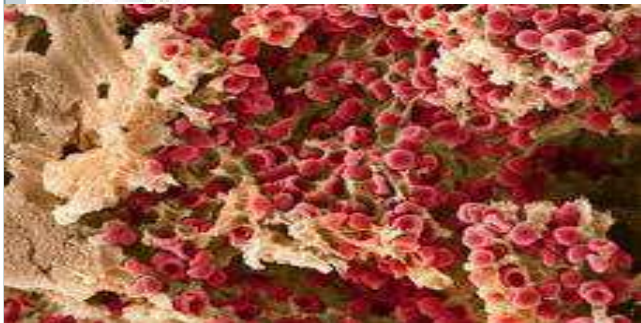
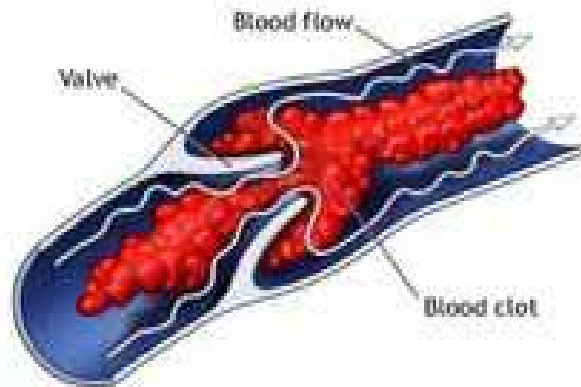




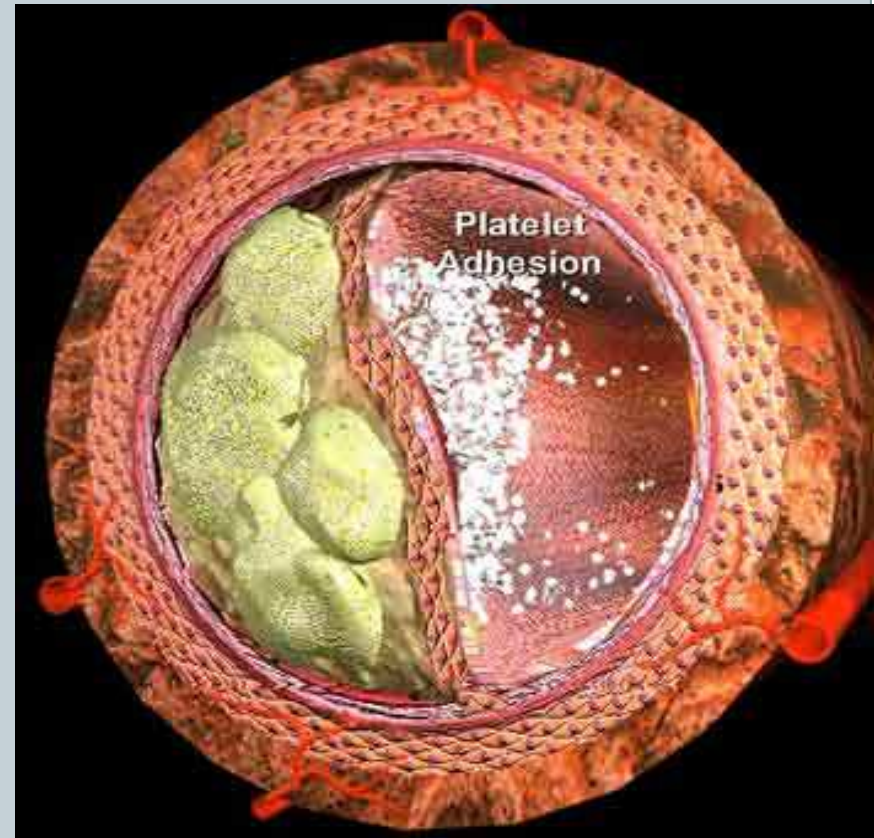
Pathológiás véralvadás

Vénás thrombembólia (VTE)

Arteriás thrombozisz

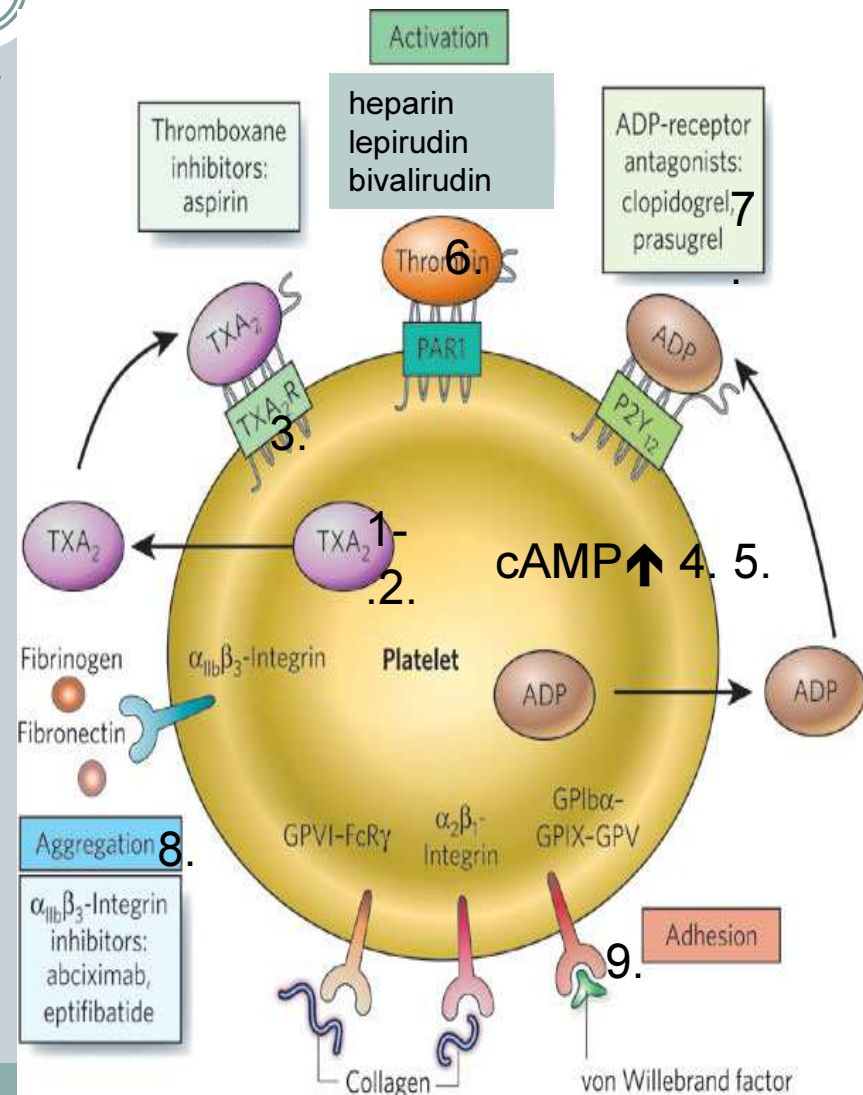


Reprinted with permission of the Society of Interventional Radiology, ©2004, www.SIRweb.org



A Tcy aggregáció alapvető az artériás thrombozisekban-
KIR,CAD,PAD
aggregáció gátlás= preventio(primer-sec.)

- 1, - Tcy COX -**ASA** irrev acetylalja.
- 2, - TxA synth -: dazoxiben, imidazol
- 3, - TxA₂-R antagonisták: BM 531
- 4, - PG E₂ ill P.cyclin Tcy cAMP↑ adenilcyclase akt. ↑
- 5, - Dipyridamol: Tct cAMP ↑phosphodiesterase akt ↓
- 6, - **thrombin gátlása - heparin,**
argatroban,**lepirudin,bivalirudin**
- 7, - **ADP aggr. gátlása**
thienopyridinek: ticlopidin,
clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
- 8, - **GPIIb-IIIa MoAT-k**
- 9, - von Willebrand f. R(GPIb)
gátlók-adheziógátlók



Thrombocyta aggregáció gátló szerek



Aspirin (Acetylsalicylsav) a „leg”..ősi , olcsó , használt tanulmányozott irreverzibilisen gátolja (acetylációval) a prostaglandin H synthase (cyclooxygenase) COX aktivitását

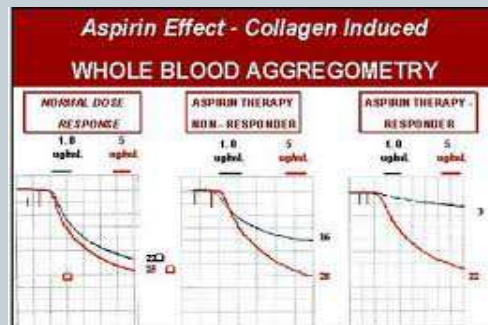
Gyors absorptio-plazma csúcskoncentráció 1 óra alatt, hatásos aggr. gátlás 1 óra alatt és a Tcy egész élettartamára

Toxicitás: GI dyscomfort és vérzés

- dózisfüggő-

- dózis 75mg/nap

kevésbé gátolja az endothel COX aktivitását



Thrombocytá aggregáció gátló szerek



Bizonyítottan hatékony: stabil és instabil angina pectoris, AMI
TIA, incomplett és complett stroke,
coronaria bypass utáni preventio

287 tanulmány metaanalysis (200 ezer!) 22% ↓ súlyos érbetegek halálozását
primér prevenció: (60 ezer!) AMI risk ↓ 32%
jelentős vasc.esem. ↓ 15%

Cardiovasculáris halálozást nem csökkentette!!

secunder prevenció 194 tanulm metaanalysis-
AMI, TIA, stroke: súlyos vasc esemény

↓ 25%

ACS ban a vasculáris halálozás

↓ 23%



Thrombocyta aggregáció gátló szerek

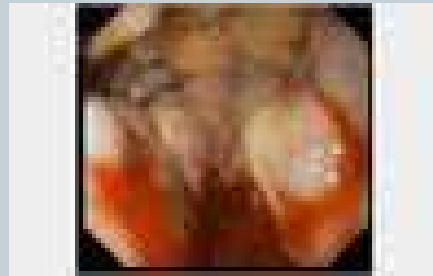


ASA problémák !!

I, ASA rezisztencia/nonreszponderség : 24%-ban hatástalan

- 1, klinikai okok : dohányzás, NSAID-ok gátolják az ASA COX 1 acetylációt,
non compliance
- 2, biológiai okok : Tcy aktiváció egyéb utakon, nem ASA érz-TXA2 synth,
túl erős COX 2 aktiváció,
PG szerű anyagok képzése Arachidonsavból.
- 3, genetikai okok: COX 1 polymorfizmus(csökkent ASA érz.)
GPIIb-IIIa polimorfizmus

II, GAI mellékhatások



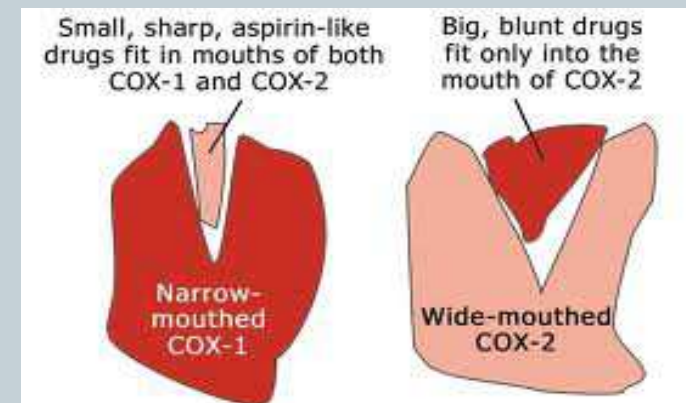
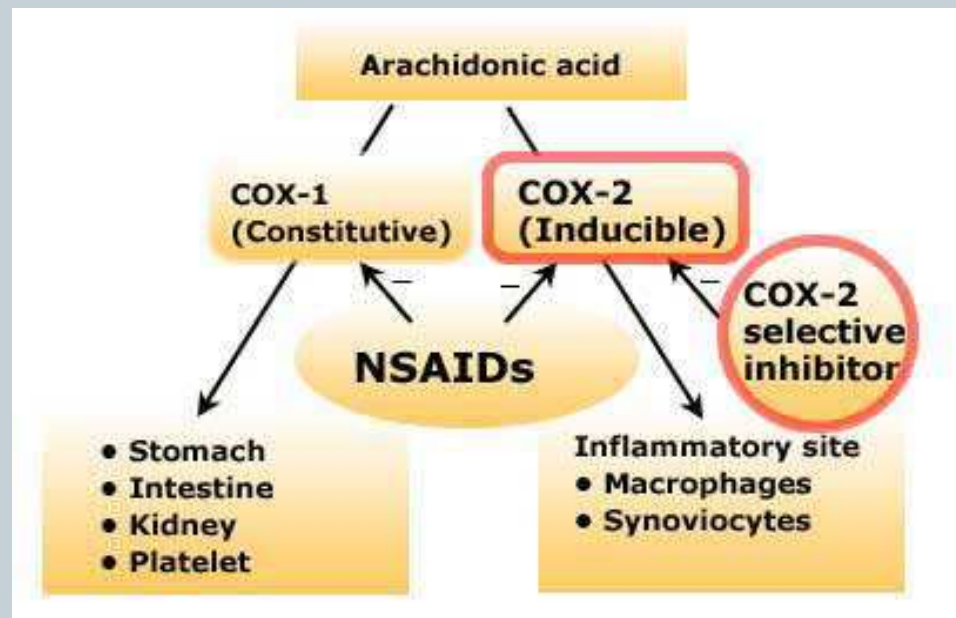
Thrombocyta aggregáció gátló szerek-ASA

A COX-1 út(dominans) gátlása (NSAID ASA)

csökkenti a protectiv Prostaglandinok képzését, amelyek a GI mucosát a véráram fokozásával, nyák és bicarbonat szekrecióval, epihelsejt proliferációval védik

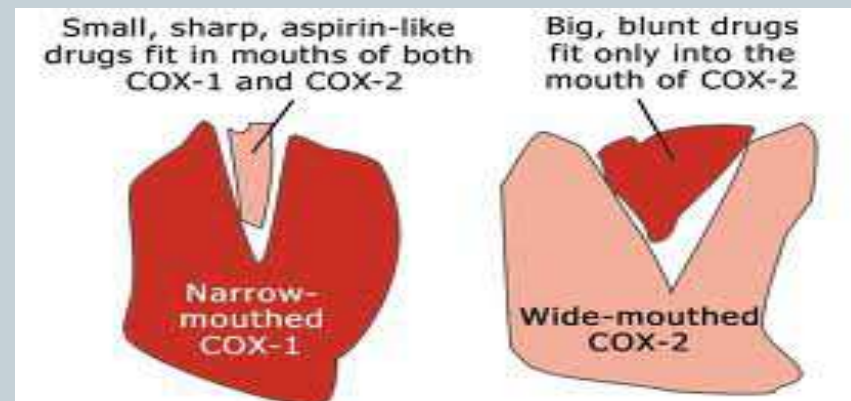
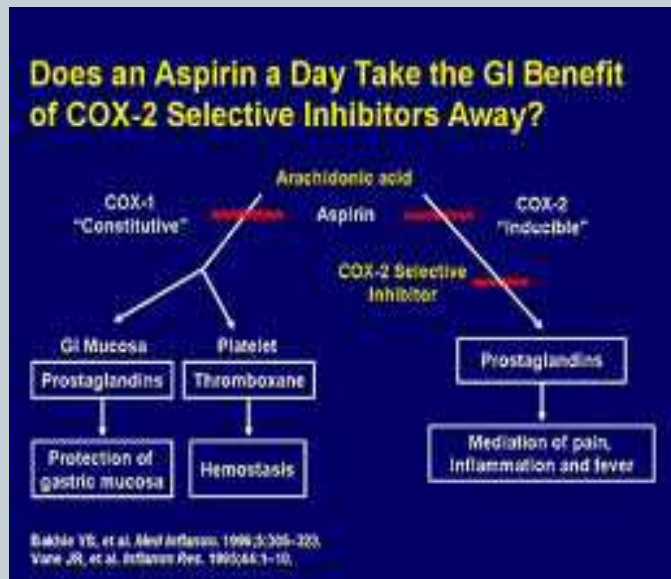
A mucosa sérülékenyebb lesz a topikus és endogén faktorokra : sav, pepsin, epesók, HP -- ulcerogenitás-vérzés

COX-2 út (indukálható) NSAID fő targetje, szelektív blokkolása –fájdalomcsillapítás ulcerogenitás nélkül.(ulcerogenitáshoz mindkét COX ut gátlása szükséges



Thrombocytá aggregáció gátló szerek-ASA

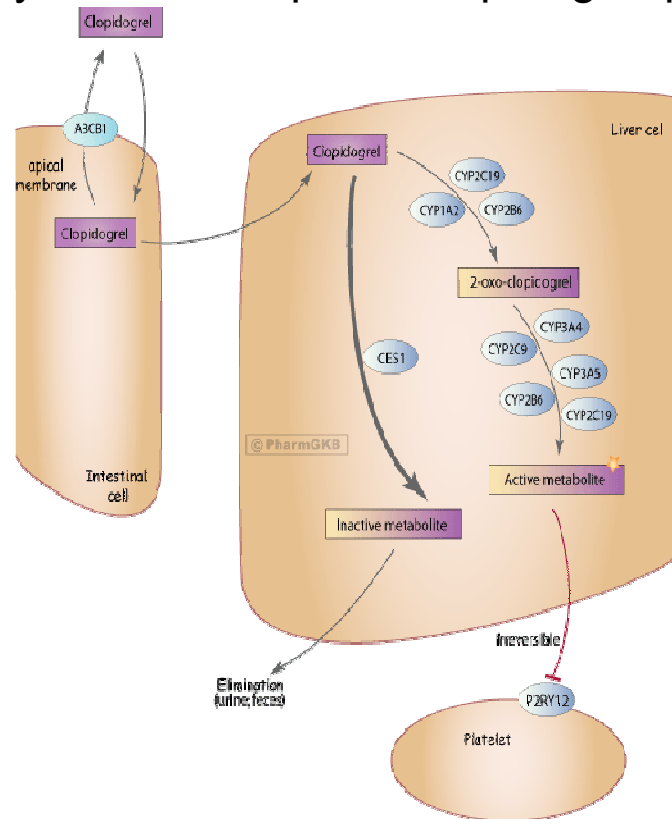
- A- COX 2 szelektív inhibitorok(Coxibok) nem ulcerogének,de a betegek több mint fele (USA)emellé ASA-t szed és ezáltal NSAID-vá válik



Clopidogrel



Thienopyridines: ticlopidine, clopidogrel, prasugrel ADP aggregation inhibitors



85% esterasek útján elbomlik
15% metabolizálódik CYP450 rendszeren
Inductorok? inhibitorok? competitorok?
makrolid AB, statinok (atorva) erősen
csökkentik hatásos metabolitá
transzformációját

clopidogrel nem okoz fekélyt de gátolja a GAI erosiók ill felszínes fekélyek gyógyulását, amelyeket egyéb hatások ill HP infectio okoz és sav jelenlétében fekélyképződéshez vezethetnek..

Thrombocyta aggregáció gátló szerek

Clopidogrel / ASA Jobb-e a Clopidogrel mint az ASA?



?



?

stroke, AMI, symptomás PAD betegek esetén clopidogrel kissé hatékonyabb volt a vasculáris események prevenciójára

5.32% Clop vs. 5.82% (ASA) /év

Clopidogrel+ASA : Jobb-e a Clopidogrel+ASA mint ASA ?



+



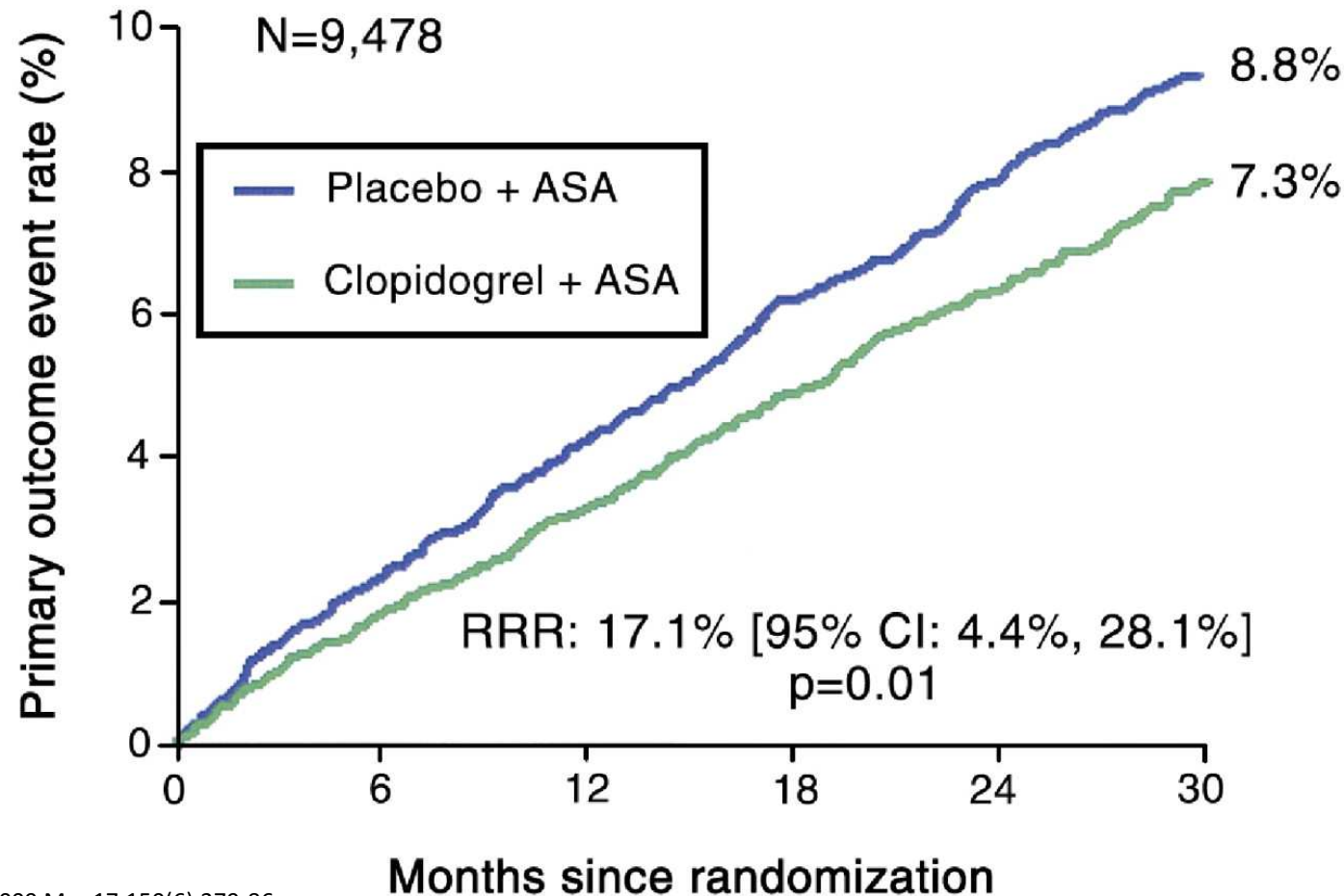
?



?

CHARISMA

Cardiovascular Death, MI, or Stroke for Clopidogrel + ASA Versus Placebo + ASA



Ann Intern Med. 2009 Mar 17;150(6):379-86.

Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding.

[Steinhubl SR](#), [Bhatt DL](#),...

Clopidogrel for **H**igh **A**therothrombotic **R**isk and **I**schemic Stabilization, **M**anagement, and **A**voidance

Thrombocyta aggregáció gátló szerek



J.Cardiol. 2009 Feb 2;103(3 Suppl):40A-51A.

Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development.

[Angiolillo DJ](#), [Bhatt DL](#), ..

Tcy aggr.gátlók ma alapvetőek
ACS és PCI -ben.

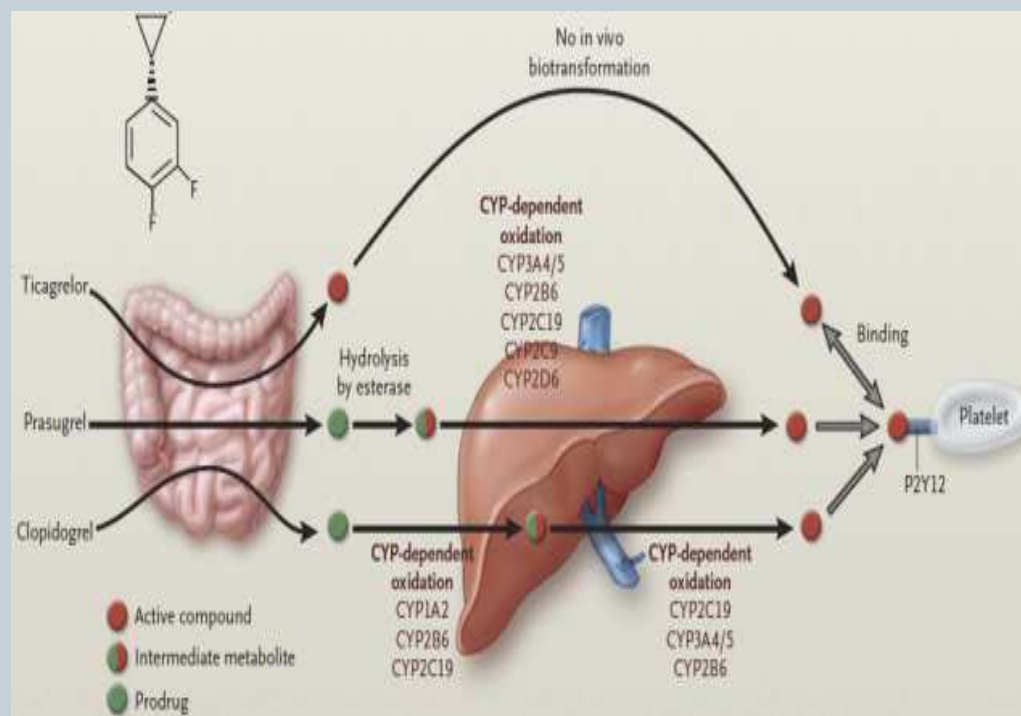
"gold standard" = ASA+Clopido.

Rezisztencia: mindkettőre

Prasugrel: farm.kinetikája jobb

Ticagrelor: nem thienopyridine
reverzibilis kötődés Tcy ADP P2Y-R

Cangrelor: a ticagrelor iv analogja



Thrombocytá aggregáció gátló szerek

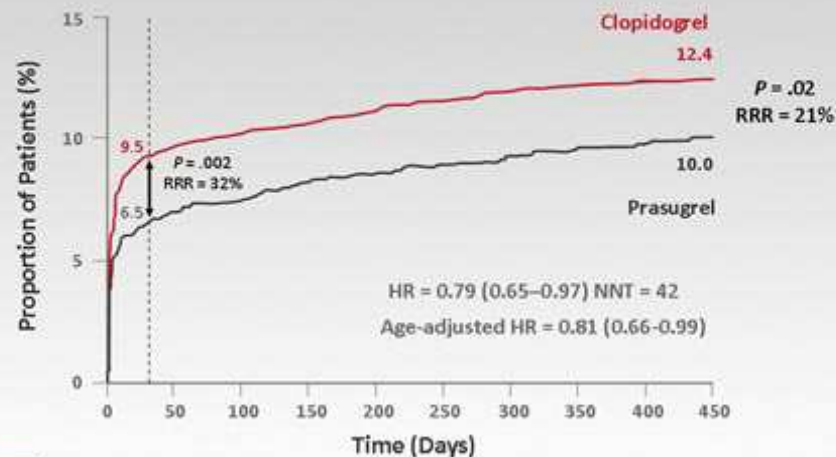


Am Heart J. 2009 Sep;158(3):e21-6.

TRITON-TIMI.

Prasugrel+ASA / vs Clopido.+ASA PCI-n átesett ACS betegeken :

TRITON Primary Endpoint (CV Death, MI, and Stroke at 15 Months)



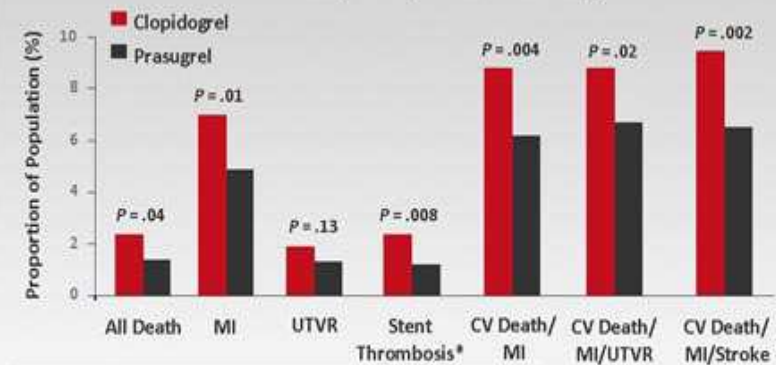
Acute Coronary SYNDROMES

Montalescot G, et al. *Lancet*. 2009;373:723–731.

the heart.org MedscapeCME

TRITON STEMI Population

Efficacy Endpoints at 30 Days



Primary endpoint:	0.68 (0.54–0.87)
Stent thrombosis:	0.49 (0.28–0.84)
TIMI major non-CABG bleeding:	0.74 (0.39–1.38)
Life-threatening bleeding:	0.99 (0.41–2.39)

Montalescot G, et al. *Lancet*. 2009;373:723–731.

the heart.org MedscapeCME

Concl : ACS –betegek PCI során alkalmazott prasugrel terapia egyformán hatékony volt stent implantált és a stent nélküli betegcsoportban!! (kell-e stent??)



Ticagrelor vs Clopidogrel ?

Ticagrelor vs Clopidogrel in Patients With ACS Undergoing CABG: Results From the PLATO Trial



MedscapeCME the heart.org

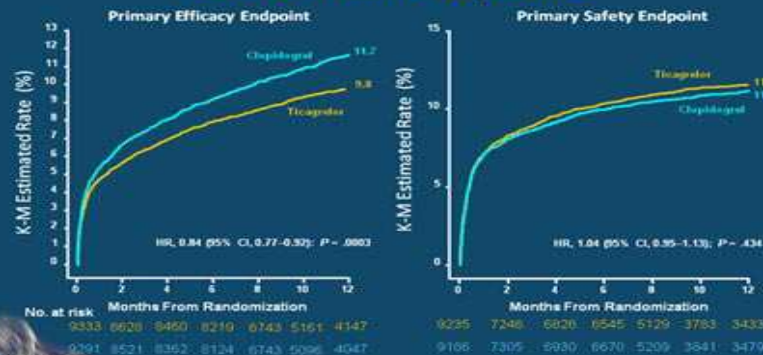
Ticagrelor: Oral Reversible P2Y₁₂ Antagonist

- **Direct acting**
 - Not a prodrug; does not require metabolic activation
 - Rapid onset of inhibitory effect on the P2Y₁₂ receptor
 - Greater inhibition of platelet aggregation than clopidogrel
- **Reversibly bound**
 - Degree of inhibition reflects plasma concentration
 - Faster offset of effect than clopidogrel
 - Functional recovery of circulating platelets within ~48 hours



MedscapeCME the heart.org

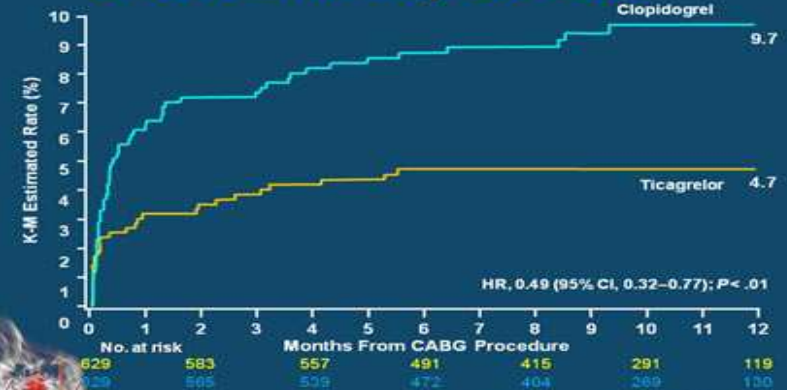
PLATO Main Endpoints



Wallentin L, et al. *New Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.

MedscapeCME the heart.org

All-Cause Mortality Post-CABG



Held C, et al. Presented at American College of Cardiology; 2010; Atlanta, Georgia.

MedscapeCME the heart.org



CANGRELOR

A novel intravenous anti-platelet agent



Cangrelor

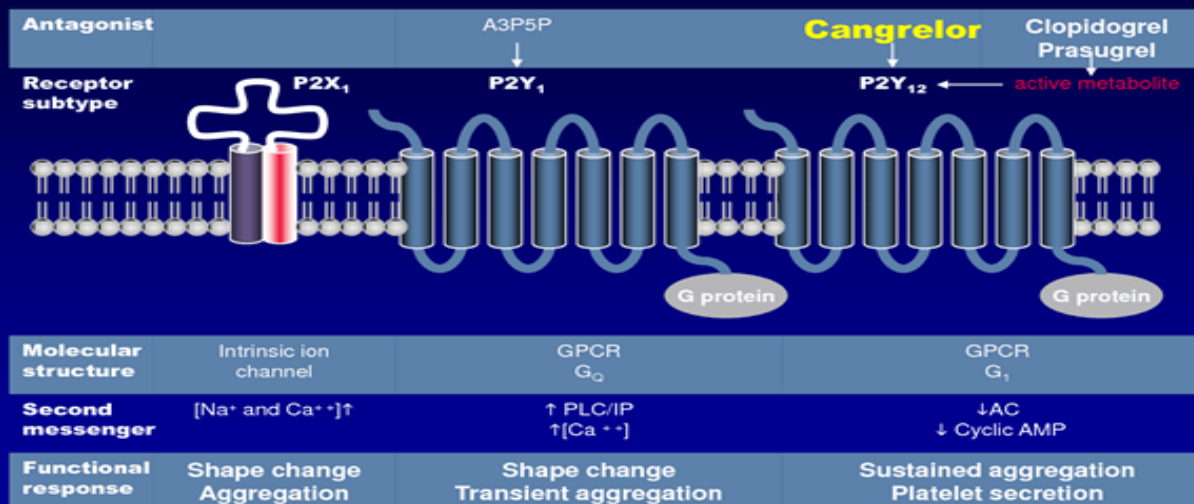


- Intravenous P2Y₁₂ Inhibitor
- Plasma half-life 3-5 minutes
- Full recovery of platelet function <60 minutes

Data on file, The Medicines Company

2

The P2Y₁₂ Receptor: An Established Therapeutic Target



Bhatt D, Topol E. *Nat Rev Drug Disc* 2003;2:15-28.

3

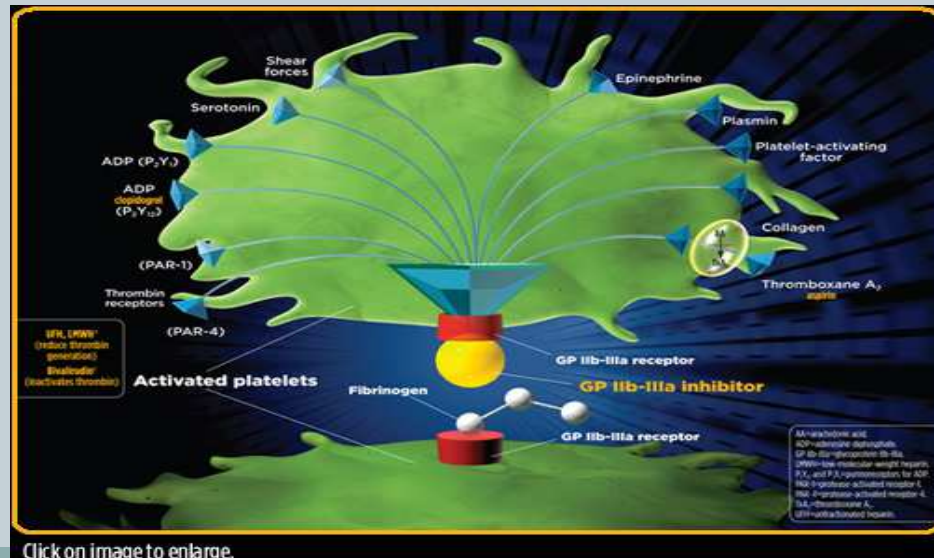
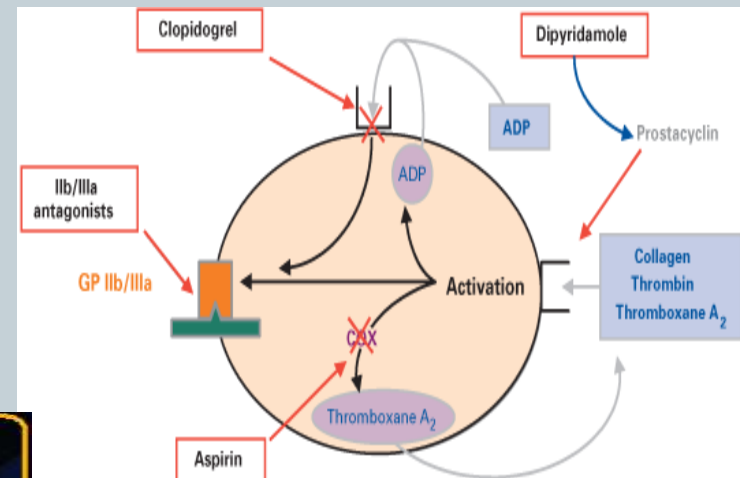
Thrombocyta aggregáció gátló szerek

GpIIb-IIIa gátlók—főleg PCIben használatosak

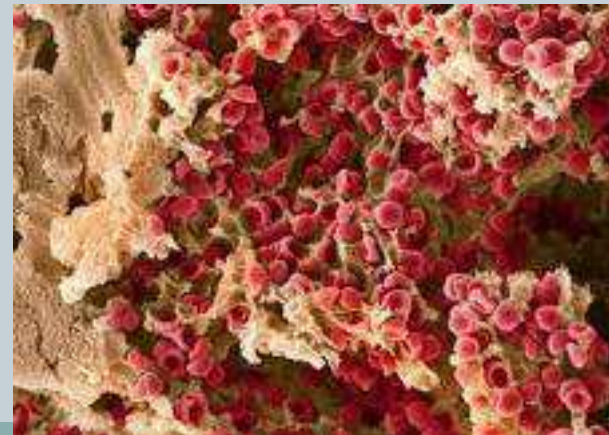
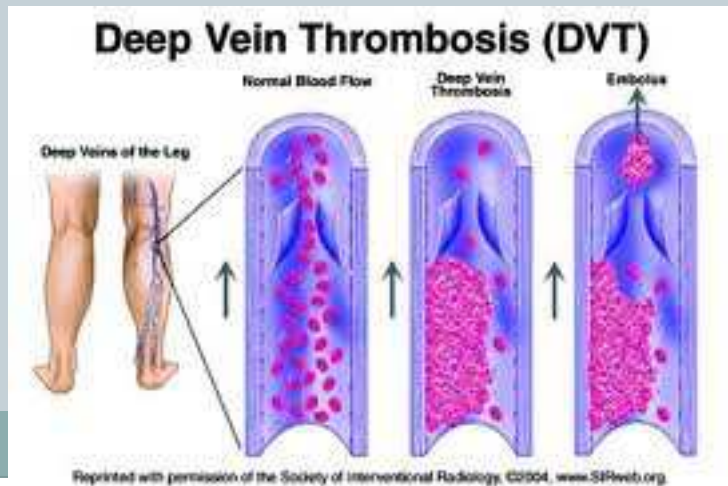
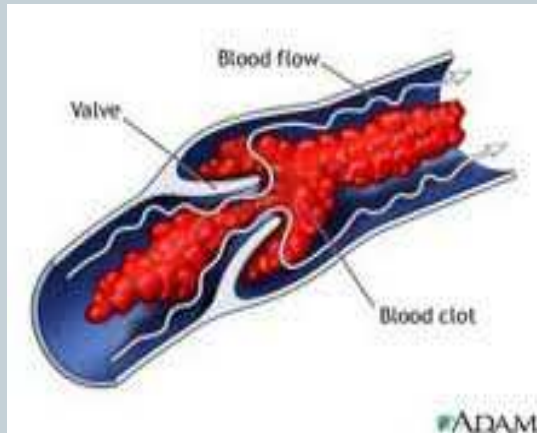
Abciximab-chimera Fab fragmens

Eptifibatide –szintetikus ciklikus heptapeptid

Tirofiban-szintetikus peptidomimetikum



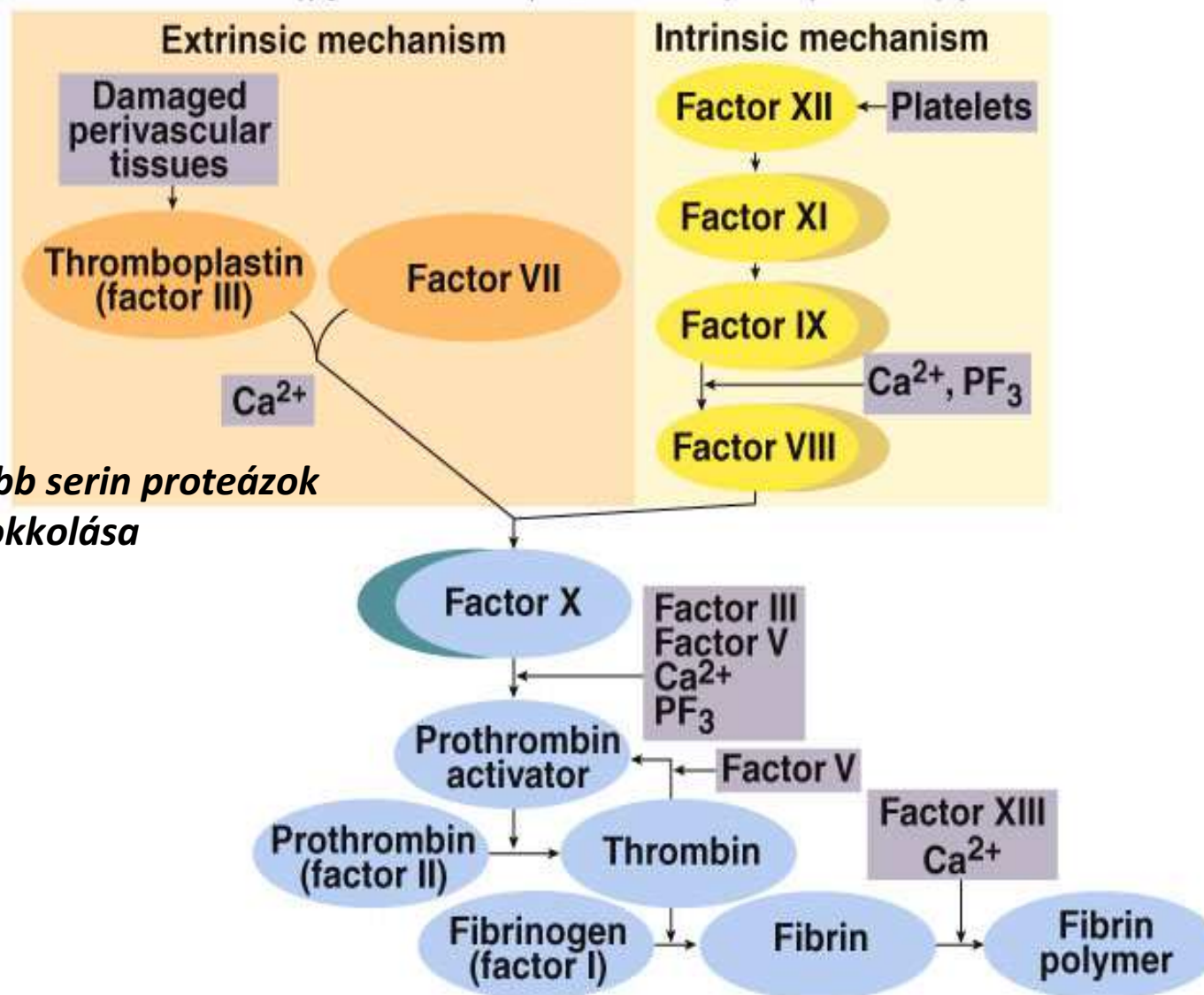
Vénás thrombembólia (VTE)

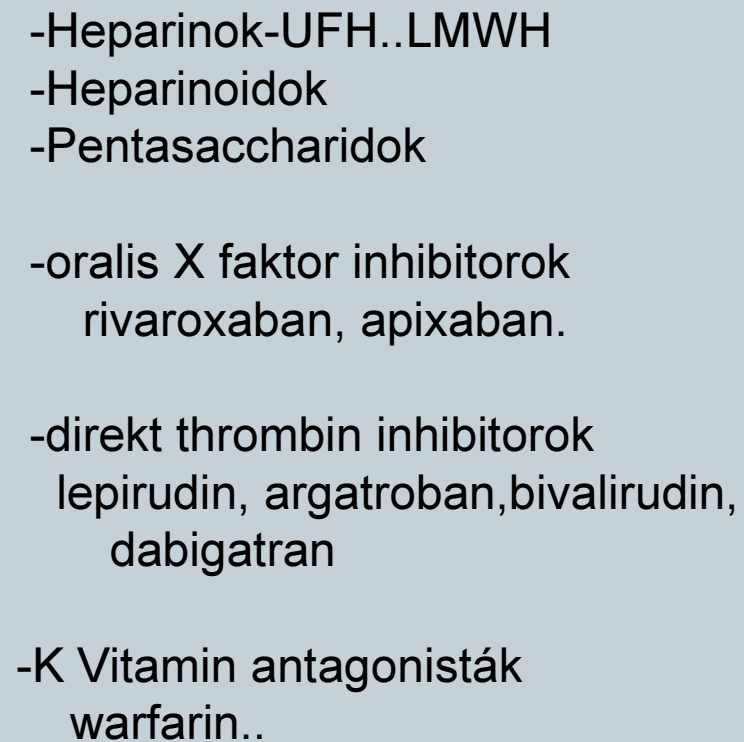


Anticoagulánsok

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

*A legaktívabb serin proteázok
Xa és IIa blokkolása*

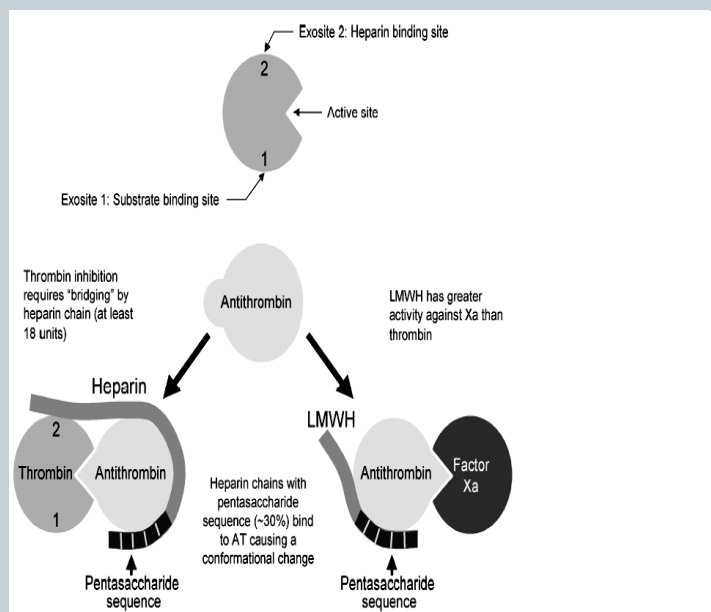




Anticoagulánsok



A heparinok többszörösen sulfatált glycosaminoglycanok
Hatásukat antithrombinon keresztül fejtik ki
4-30 ezer D ms. 30-50 egységből állnak
Az antithrombin kapcsolódáshoz pentasacharid egység kell ,



Ha a kapcsolat létrejön akkor a serin proteázok inaktiválódnak..különösen a Xa és a IIa

A lánc hossz befolyásolja melyik -rövidebb inkább Xa-t inaktivál.

Fondaparinux. –pentasacharid

-csak Xa inaktiváló

LMWH-k is inkább Xa inaktiválók.

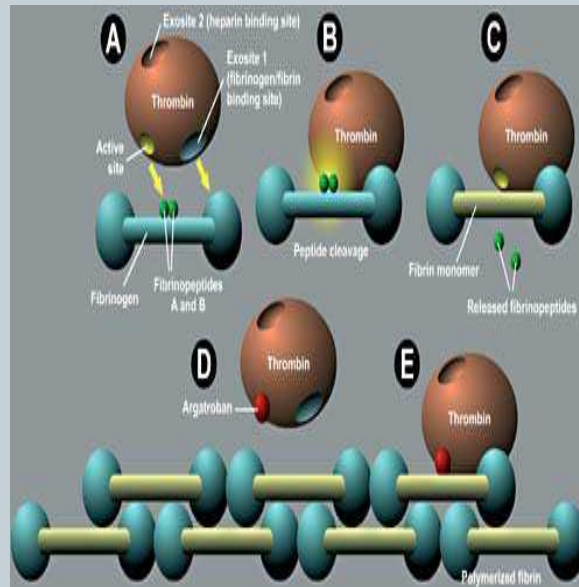
Anticoagulánsok-UFH



UFH(nem frakcionált heparin) hatásereőség és tartam dóziszfüggő, nehezen kiszámítható-a thrombus mennyisége , plasmafehérjék és különböző sejtek megkötik-

RES sejtek szűrik ki, májban metabolizálódik- vesén keresztül ürül.
Gondos laboratoriumi monitorozás szükséges a Th hatás elérése és a vérzés elkerülése érdekében

Vérzés esetén Protamin szulfát-1mg=100 U UFH



„**Heparin rezisztencia**”inadequate anticoag(aPTI) és antithrombotikus hatás(Xa) ≥ 1500 E/h---

Ok:kötődés Monocyta ,vasc endothel,Acut fázis
fehérje : vitronectin , PF-4 faktor.

Látszólagos Heparin rezisztencia : aPTI norm.-
Xa Th-s.(0,3-0,7 U/ml)

Ha nem tudunk Xaf szintet mérni a H dózisemelés
vérzéshez vezethet

-ok VIII faktor szint magas, DIC-ben AT hiány!

HIT-HITT.

Anticoagulánsok-LMWH-k

LMWH:UFH-ból, 5000 ms , 15 sach.

Xa-t inaktívál - IIa/Xa inakt 1:2-4...vérzés

biohasznosulás 90%(UFH 30%)

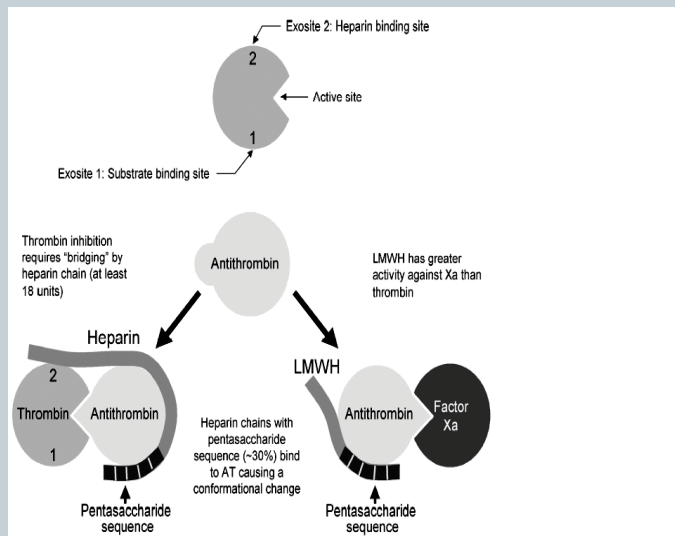
nem kötődnek plasmap.,endothelhez,macrophaghoz

hatásuk kiszámíthatóbb, T ½ hosszabb,

1-2x sc -ttkg –excreció vesén át..!!

Laboratoriumi monitorozás nem szükséges aPTI nem is alkalmas

Kontraindikáltak:vérzés,HIT,allergia esetén



Heparinoidok :nem H eredetű
gly.aminoglycanok

Dermatan szulfát és danaparoid
Xa inhibitorok,de egyre kevésbé
használtak

Anticoagulánsok-Pentasacharidok



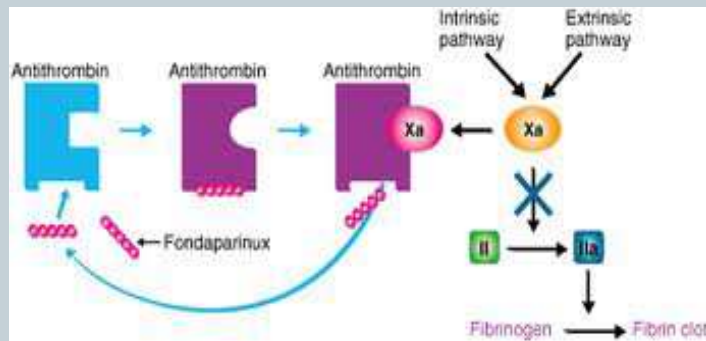
AT kötő pentasacharid egység- Xa inaktívátor

Fondaparinux.(2,5mg/d sc).

Thrombint nem inaktívál így az kis mennyiségben képződik –vérzés nem jelentős
Sc .T ½ 17 óra -vesén át ürül (vesebeteg és 75 é felett dózisredukció!)

7 344 pts (4 orthop.study) metaanalysise 55% VTE risk redukció/ enoxaparin

Major vérzés 1,7% vs enox 2,7%



VTE kezelésére UFH val egyenértékű
HIT kezelésére jó.

ACS-ban egyenértékű enoxaparinnal
OASIS(Organisation to Assess strategies for Ischaemic Syndromes)
de 48%-os major vérzés redukció!!

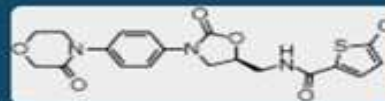
Anticoagulánsok-X faktor inhibitorok

- **Rivaroxaban: 2008 óta EU ban elfogadott térd és csípőprotezis műtétek VTE prevenciójára**
- **Jelenleg VTE kezelésére és tarós anticoagulálásra**
- **ROCKET-AF 1,2,3,4 (rivaroxaban in atrial fibrill): non-inferiority a stroke prev.,**



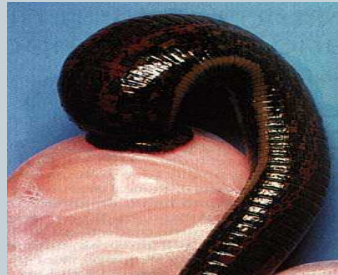
Rivaroxaban: Xa Inhibitor

- Oral, direct, reversible, specific Xa inhibitor
- Inhibits free and fibrin-bound Xa
- High bioavailability; rapid onset of action (1-4 hours) and maintained for at least 12 hours
- Half-life 5-9 hours at steady state
- Predictable pharmacokinetic and pharmacodynamics with no need for monitoring
- Low propensity to interact with concomitant medications
- Food improves absorption
- No effect on platelet function
- Elimination 66% renal, and 28% biliary/fecal

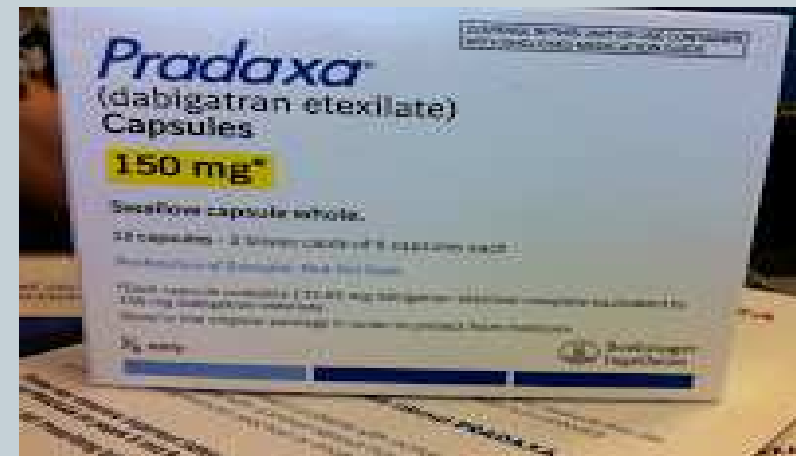
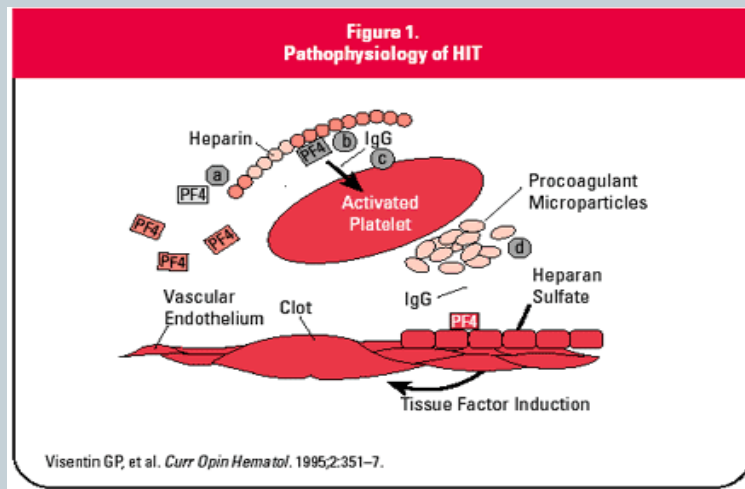


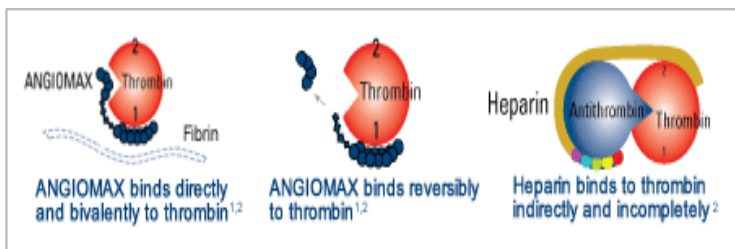
Anticoagulánsok-direkt Thrombin(II fact) inhibitorok

- Hirudin volt az első

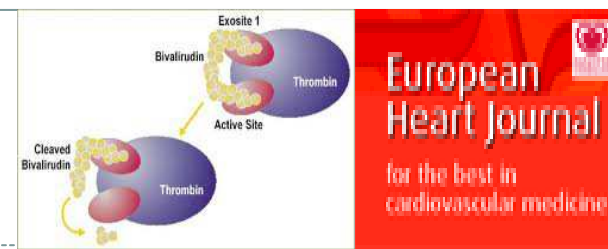


- Lepirudin (recomb hirudin analog)
- Argatroban



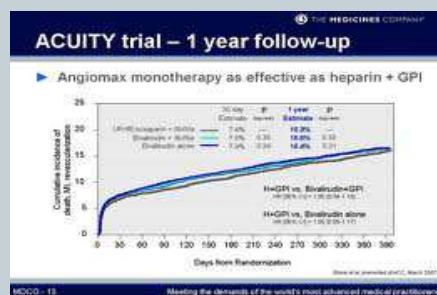
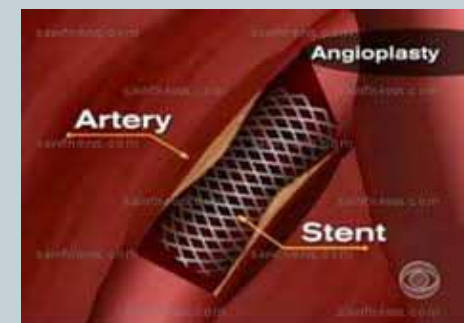


Bivalirudin



Safety and Effectiveness of Bivalirudin in Routine Care of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention
Jeremy A. Rassen; Murray A. Mittleman; Robert J. Glynn; M. Alan Brookhart; Sebastian
04/02/2010; European Heart Journal. 2010;31(5):561

A bivalirudin hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták
Bivalirudin / vs UFH+GPIIb/IIIa inhibitor PCI során .
A transfúziós igény és a rövidtávú halálozás csökkenését észlelték a Biv karon



Concl :

A Bivalirudin “non-inferior” a UFH +Gp inh-hoz viszonyítva a revascularizáció és összhálalozás tekintetében ,a major vérzések rizikója csökkent

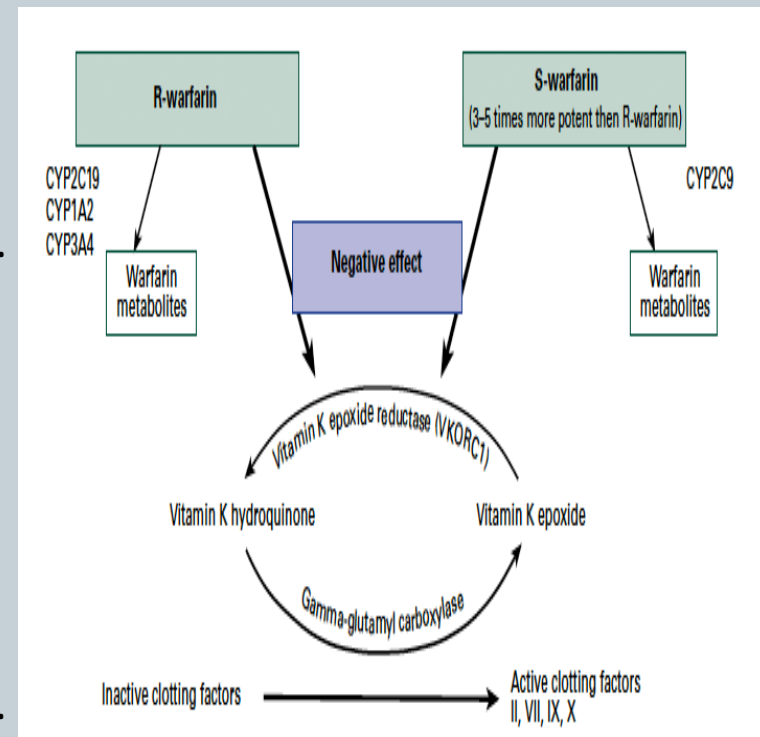


Kumarinok



A kumarinok a K-vitamin kompetitív antagonistái
faktor II, VII, IX, X, protein C és S g-karboxil. gátolt.

a K-vitamint a VKORC1- enzim redukálja
ezt bénítja a kumarin-
inaktív coag.factor képződik,
Ca kötéséhez szűks -COOH- hiányzik
nem tud kötődni a foszfolipid memb (Tcy)
a fehérje hemosztatikusan inaktív
(„protein induced by vitamin K absence", PIVKA).

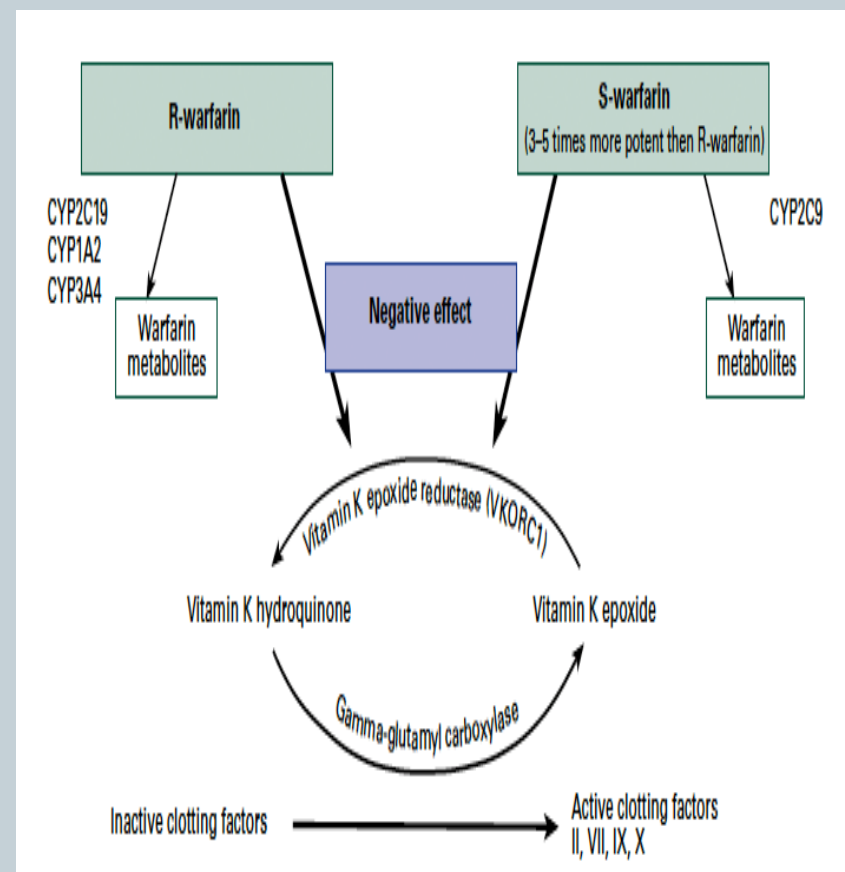




K vitamin antagonisták



- A leginkább használt anticoagulánsok:
- VTE primer és szekunder prevenciója,
 - chr PF
 - műbillentyűs betegekben,
 - a reinfarctus, stroke prev, ext ant AMI
 - mitralis stenosisban,
 - a stroke, MI, hirtelen halál prev
kiterjedt artériás érbetegség esetén,
 - az artériás thrombosis profilaxisa
perifériás artériás érbetegség esetén

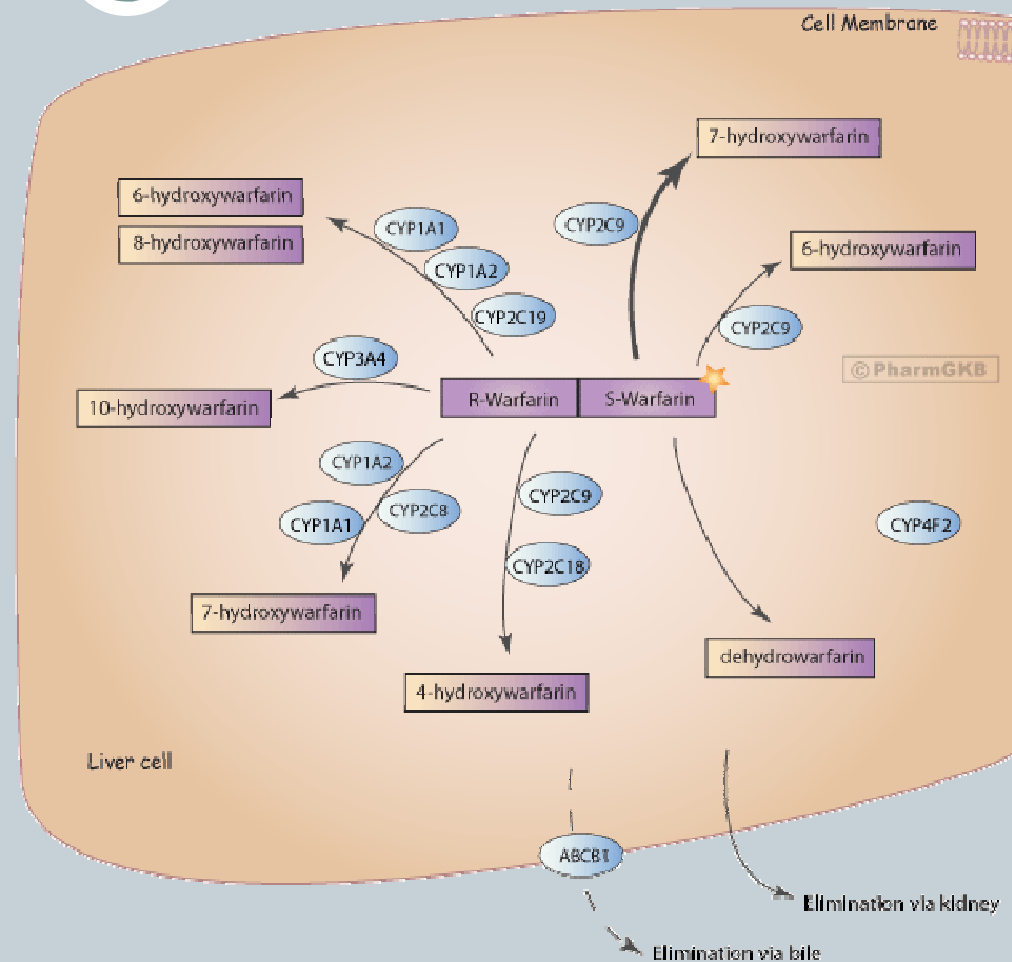
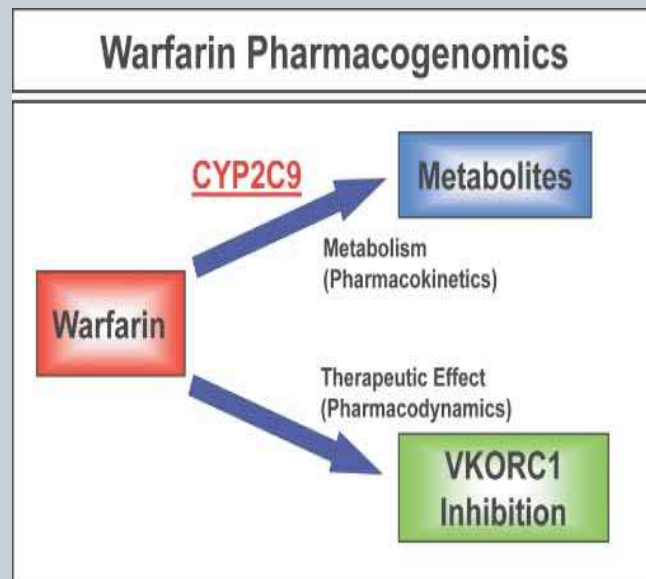




Kumarinok



Orálisan jól felszívódnak
a plazmában albuminhoz kötődnek-
szabad kumarin 1% !!
májsejtben hatnak VKORC1..
CYP 450 en keresztül metabolizálódnak



Hydroxokumarin? Acinokumarin?



hidroxikumarin T $\frac{1}{2}$ 36 h



acenokumarin 6-8 h

Pattacini 1994- 432 beteg 7071 INR-eredmény OHkum. 72%vs acenokum. 67%
-terápiás tartományon belül , szign. jobb a Ohkum.

Barcellona OHkum. 62% , az acenokum. 59% INR th tart.
nem szign.-klinikailag nincs számottevő különbség a kétféle kumarinszármazék között.

Laporte a kétféle kumarinnal azonosnak találták a terápiás tartományban lévő INR-értékeket (53,5% vs. 53,8%)

inkább OHkum. Élethosszig AC szüks. , súlyos VTE,chr PF, műbillentyű
rövid AC th –acenokum..

Acenokum.-→ OHkum. Ha az INR-értékei erősen változóak



Warfarin

Problémák: USA-ban a leghasználtabb AC
2Millió új beteg/év
Hospitalizáció drug miatt a 2.hely

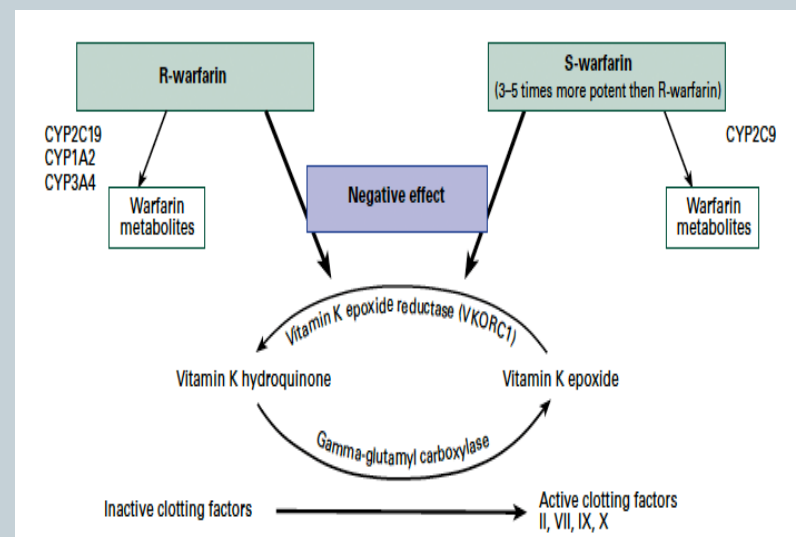
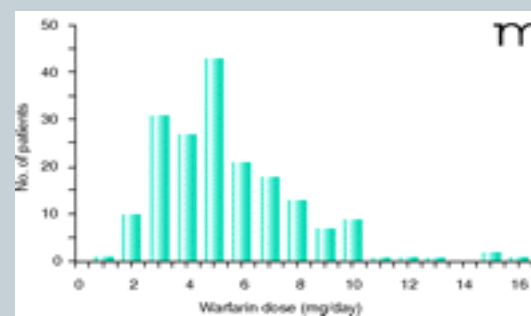
Szűk therápiás szélesség

INR :2 alatt elégtelen thromb prevenció

INR 4 felett vérzékenység

A betegek között óriási egyéni dózis eltérések
(rassz is) co-morbiditások, májmetab.

Egyéb gyógyszerek erősen befolyásolják



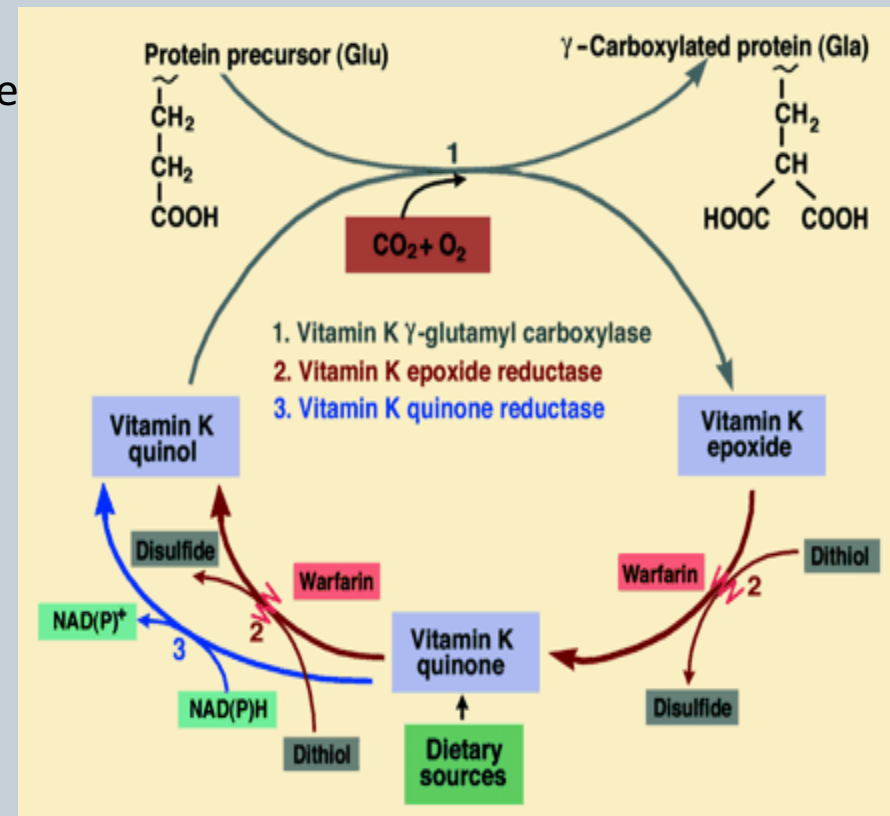
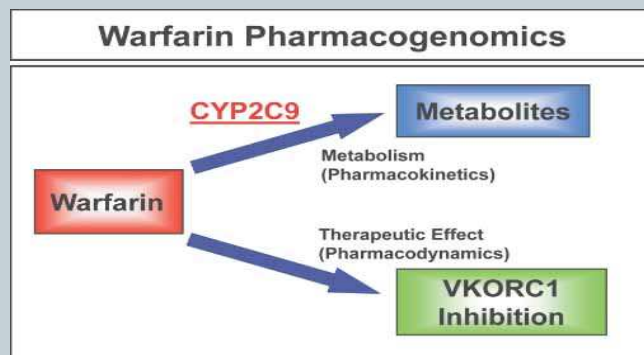


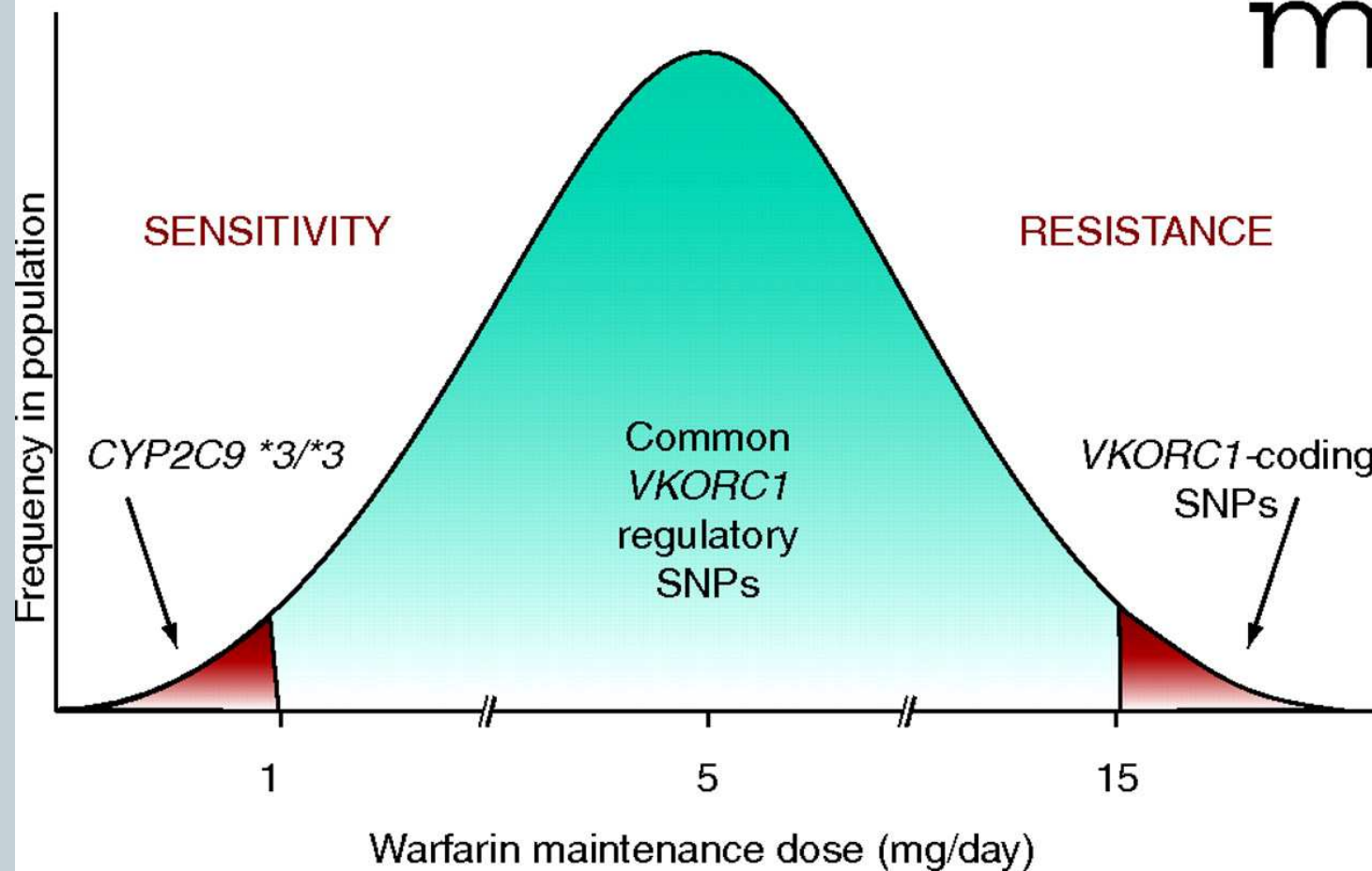
Kumarinok



Mi okozza ezt a nagy egyéni különbséget a Kumarinok hatásában ?

- 1, A K vitamin a targetjük, K vitamin anyagcsere
- 2, A VKORC1 en keresztül hatnak --SNP
- 3, Elimináció CYP 450 en--SNP
enziminduktorok...
enziminhibitorok-...
együtt metabolizálódók kompetíciója
- 4, Kumarin plazmatranszport



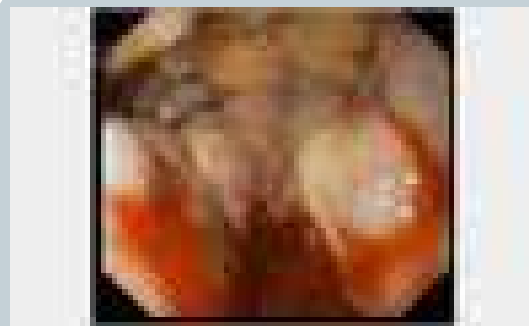




Mellékhatások



Vérzés: INR(dózisfüggő)



Bőrnekrózis: protein C és S
Y- carboxilációja gyorsabb
kiterjedt thrombozisz





INR

Intervenció

3 < 5 (nem vérzik)

**dózis csökkentés INR 3-7 nap múlva
újraindítás csökk v azonos dózisban ha INR 2-3**

5.0–9.0 (nem vérzik)

**1 - 2 dózis kimarad- INR 24-48 h
újraindítás csökk dózisban ha INR 2-3
1-4 mg K vitamin pos**

> 9.0 (nem vérzik)

**warfarin leáll+ 5 mg K vitamin pos.
INR 12-24 h—ha még > 9.0, 5mg K Vitamin
INR in 24 h**

>20 és/vagy vérzés!!

**FFP 10-15ml/kg a faktorok 30%os szintjéig
5-10 mg K Vitamin lassú infúzióban
hatás 12 h múlva kezdődik**

Összefoglaló I



- A véralkadási rendszer egymástól csak didaktikailag elkülöníthető két részből áll, amelyeket az inflamm. folyamatok coagulációs irányba erősítenek (Fbg, VIII f)
 - A tcyk kóros aggregációjának elsősorban az Art- TE-k patomechanizmusában van meghatározó jelentősége - az aggregáció gátlása preventív
 - Az ASA ma is bázisgyógyszer, a kezelték közel 25 %-ban hatástalan - noncompliance
- Az újabb aggregáció gátlók ASA-val kombinálva jobb antithrombotikus eredményt mutatnak, általában magasabb vérzéses szövődménnyel.
- A prasugrel és ticagrelor jobb metabolizmusuk miatt hatékonyabbnak tűnnek

Összefoglaló II



Az anticoagulánsok között ma még a széles hatásspektrumú szerek : Heparin, Warfarin a leginkább használtak, de a szűk támadáspontú(anti Xa v IIa)szerek gyorsan terjednek

Az új p.os anti Xa szerek [rivaroxaban](#), [apixaban](#), [betrixaban](#) megbízhatóak, egyszerűen alkalmazhatók, kontrollt nem igényelnek. K Vitamin antagonistákat leváltják-e??

Az új direkt thrombin inhibitorok, dabigatran(Pradaxa) lepirudin, bivalirudin rendkívül hatékonyaknak látszanak a kialakult thrombotikus esemény kezelésére (ATE és VTE)

Az AC kezelés során talán a legfontosabb tényező a beteg kooperációja- a refrakteritás és a súlyos mellékhatások gyakran az együttműködés hiánya miatt alakulnak ki!

Ideális szer nincs, a beteg nélkül nem megy !!



Kellemes Ünnepeket!
Köszönöm a figyelmet !