

Új, hazai lehetőség a tartós orális antikoaguláns terápiában

Boda Zoltán

A NEW WAY OF LONG-TERM ORAL ANTICOAGULANT THERAPY IN HUNGARY

Az orális antikoagulánsok (kumarinok) széles körben használt gyógyszerkészítmények. Jelenőségük a vénás és artériás thromboemboliák megelőzésében folyamatosan nőtt az elmúlt 20 évben. A kumarinok K-vitamin-antagonisták, a májsejtekben a K-vitamin-függő alvadási fehérjék szintézisét bénítják. A hidroxikumarin felezési ideje hosszabb, mint az acenokumariné, ezért különösen alkalmas tartós orális antikoagulálásra. A hidroxikumarinnal kezelt betegeknél a szer hatásának ellenőrzésére szolgáló laboratóriumi paraméter, az INR-érték stabilabb. A kumarinok legfontosabb indikációi: a vénás thromboembolia szekunder prevenciója és az artériás embolisatio, mindenképp az emboliás stroke megelőzése cardiovascularis kórképekben.

A közlemény összefoglalja a tartós orális antikoaguláns terápia legfontosabb klinikai kérdéseit, beleértve az indikációt, kontraindikációt, az adagolás és a laboratóriumi kontroll mindennapos gondjait, és kiemelten tárgyalja a hidroxikumarin szerepét.

**tartós orális antikoaguláns terápia,
kumarinok, hidroxikumarin,
indikációk, kontraindikációk,
laboratóriumi kontroll, mellékhatások**

Coumarins have been widely used for the prevention of arterial and venous thromboembolism. The importance of oral anticoagulants has steadily increased in internal medicine and cardiology in the past 20 years. Coumarins are vitamin K antagonists by inhibiting the synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors in liver cells. Since the average half-life of hydroxycoumarin is longer than that of acenocoumarin, the INR of patients treated with hydroxycoumarin is more stable, thus making it especially suitable for long-term anticoagulant treatment. The main indications of coumarin therapy include secondary prophylaxis of venous thromboembolism, and primary and secondary prevention of arterial thromboembolism, particularly embolic stroke, in patients with cardiovascular disorders. This review summarizes the most important clinical issues of long-term oral anticoagulant therapy including indications, contraindications, dosing, therapeutic range, and laboratory monitoring. Special emphasis is placed on the role of hydroxycoumarin in long-term oral anticoagulant therapy.

**long-term oral anticoagulant therapy,
coumarins, hydroxy-coumarin,
indications, contraindications,
laboratory monitoring, side effects**

dr. Boda Zoltán (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Hemosztázis Tanszék/
University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, Institute of Internal Medicine,
2nd Department of Medicine, Faculty of Haemostasis;
H-4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: zboda@jaguar.unideb.hu

Érkezett: 2005. október 28. Elfogadva: 2006. február 14.

Tartós orális antikoaguláns kezelésre – kevés kivételtől eltekintve – kumarinszármazékokat használunk. A kumarinok K-vitamin-antagonisták, széles körben használt gyógyszerek a vénás és artériás thromboemboliák megelőzésére. Az elmúlt 20 évben az orális antikoagulánsok jelentősége folyamatosan nőtt a belgyógyászati és a kardiológiai gyakorlatban. A kumarinkészítmények közül hazai körülményeink között korábban, évtizedeken át csak az acenokumarin (Syncumar) volt elérhető. A közelmúltban – Marfarin néven – Magyarországon is törzskönyvezésre került a hidroxikumarin. Bár a hidroxikumarin-kezelésnek több mint 60 éves múltja van, a gyógyszer nemrég történt hazai bevezetése miatt célszerűnek látszik a legfontosabb gyakorlati, klinikai kérdéseket ismét áttekinteni.

Az orális antikoagulánsok története

Karl P. Link, a wisconsini egyetem biokémikusa 1941-ben a Mayo Klinikán tartott előadásában számolt be a dikumarinról (4-hidroxi-kumarin), mint új „toxinnal”. A dikumarin növényi eredetű, *Link* a Kanadában nagy területen elterjedt, édes lóhere nevű növényből állította elő. Korábban, 1924-ben kanadai állatorvosok beszámoltak arról, hogy tehenek ismeretlen

Az orális antikoaguláns terápiát mindig heparin- (LMWH) védelemben kezdjük el.

eredetű vérzéses megbetegedésben pusztultak el. *Link*nek 1939-ben sikerült az édes lóheréből kivonnia a dikumarint, és azt is sikerrel igazolta, hogy ez az anyag felelős a tehenek tüdővérzéséért. Az 1941-ben megtartott beszámolóját követően munkáját két irányban folytatta. Egyrészt állatkísérleteket végzett az új anyaggal thrombosisok kezelésére, másrészt K₁-vitaminnal kezdte kezelni a súlyosan vérzékeny teheneket, s ezek az állatok meggyógyultak. Így vált egyértelművé, hogy a dikumarin és a K-vitamin hatása összefügg, illetve hogy a dikumarin indukálta vérzékenységet K-vitamin adásával ki lehet védeni.

Link, laboratóriumi munkáját folytatva, előállította a dikumarin vízzoldékony formáját, a hidroxikumarint, amelyet Warfarinnak neveztek el. A Warfarin a mai napig a legnépszerűbb orális antikoaguláns. *Hugh R. Butt*, a Mayo Klinika munkatársa alkalmazta a dikumarint elsőként emberen. A Mayo Klinika munkacsoportjának sikerült igazolnia az új gyógyszer hatékonyságát a posztoperatív thromboemboliák megelőzésében. Elsőként bizonyították azt is, hogy a szer megnyújtja a protrombinidőt. Szintén *Butt* volt az, aki elsőként adott K-vitamint sárgaságban szenvedő, vérzékeny betegeknek. 1947-ben *Owen* és munkatársai ismertették, hogy a kumarinhatás független lehet a protrombintól (a véralvadás II-es faktorától). Így fedezték fel a véralvadás VII-es faktorát. A kumarinterápia laboratóriumi kontrolljára fejlesztette ki *Armand J. Quick* a protrombinidő vizsgálatát (korábban Quick-időnek is nevezték) (1).

A kumarinok hatásmechanizmusa

Alapvető különbség a heparinok és a kumarinok között, hogy ez utóbbiak a bélből kitűnően felszívódnak, ezért orálisan alkalmazhatók. Korábban hazánkban egyedül az acenokumarin (Syncumar) volt elérhető, ma már azonban Marfarin néven a hidroxikumarin is általánosan rendelkezésre áll. Ritkán használt készítmény a fenprokumarin (Marcumar).

A kumarinok széles körben alkalmazott gyógyszerek. Hatásuk lényege: a K-vitamin kompetitív antagonistái a májsejtekben. K-vitamin hiányában az alvadási fehérjék (faktor II, VII, IX, X, továbbá a protein C és S) szintézise gátolt. A szintézis utolsó lépéseként a májsejtekben gamma-karboxilálás történik. Ehhez a folyamathoz redukált K-vitaminra van szükség, amelyet az epoxid-reduktáz enzim állít elő. Ezt az enzimet bénítja a kumarin, ennek következtében nem keletkezik redukált K-vitamin, és hiányállapothoz hasonló helyzet jön létre. A folyamat eredményeként a K-vitamin-függő alvadási fehérjék olyan módosulata kerül a keringésbe, amely biológiailag inaktív, mert nem tartalmazza a kalciumion megkötéséhez szükséges gamma-karboxil-csoportot. A kalciumkötések hiányában a fehérje nem tud kötődni a foszfolipidmembránokhoz sem (például a trombocytamembránhoz), s ezért az ilyen fehérjemolekula hemosztatikus szempontból inaktív („protein induced by vitamin K absence”, PIVKA). A kalciumkötés a foszfolipidmembránokhoz való kötődés szempontjából elengedhetetlen.

A hidroxikumarin a klinikumban leggyakrabban használt kumarinszármazék. Gyorsan felszívódik a vékonybélből, a maximális vérszint 90 perccel a bevitelt követően kialakul. A hidroxikumarin különösen alkalmas tartós orális antikoaguláns terápiára, miután felezési ideje hosszabb, mint az egyéb kumarinoké, s ennek az a praktikus következménye, hogy az ezzel kezelték INR-je stabilabb. A hidroxikumarin átlagos fél életideje 36–42 óra, míg az acenokumariné 9–10 óra. A kumarinok több mint 90%-a albuminhoz kötődik a keringésben, amely ilyen formában hatástalan. A maradék néhány százaléknyi szabad kumarin fejt ki az antikoaguláns hatást. Genetikai tényezők (a citokróm P450 enzim CYP2C9-mutációi, elsősorban a CYP2C9-2 és a CYP2C9-3) jelentősen fokozhatják a kumarin hatását azáltal, hogy kifejezetten megnyújtják a kumarin felezési idejét; ezekben a ritka esetekben szokták a hidroxikumarin helyett a rövidebb felezési idejű acenokumarin szedését ajánlani. Ezek a genetikai eltérések klinikailag fokozott vérzékenységben nyilvánulnak meg, csakúgy, mint a FIX (IX-es faktor) propeptid mutációja, amely csökkent FIX-szintet eredményez. Számos környezeti tényező (gyógyszer-interakciók, diéta, betegségek) szintén befolyásolják a kumarinok farmakokinetikáját. Fokozzák a kumarinok hatását például a májbetegségek (az alvadási faktorok károsodott szintézise útján). A láz vagy a hyperthyreosis által indukált hipermetabolizmus a K-vitamin-függő alvadási faktorok katabolizmusának fokozása révén növeli a kumarinhatást (2–7).

A K-vitamin-függő alvadási fehérjék felezési ideje jelentősen különbözik egymástól. Légrövidebb a protein C-é (körülbelül hat óra), ezért a kumarinterápia bevezetésekor (az első 24–72 órában) – meglepő módon – hiperkoagulabilitással, fokozott thromboticus hatással kell számolnunk. Ebből következik, hogy a hidroxikumarin-terápiát mindig heparinvédelemben kell elkezdni! Különösen veszélyes lehet a kezelés első néhány napja a protein C- vagy S-deficit eseteiben, ilyenkor igen nagy a kumarin indukálta bőrnekrózis veszélye. Korábban nagy dózisu hidroxikumarint alkalmaztak kezdő adagként (napi 10–20 mg-ot vagy még többet), ez azért hátrányos, mert nemkívánatos mértékben csökkenti a protein C-szintet, s ezáltal fokozódik a thrombosisveszély (kumarinnekrózis!). A K-vitamin-függő alvadási faktorok fél élettartama a következő: FVII: hat óra, FIX: 24 óra, FX: 40 óra, FII: 96 óra, protein C: hat óra, protein S: 12 óra.

Ma már az is egyértelmű, hogy az antithromboticus hatást illetően fontosabb a kumarinoknak a II-es és a X-es faktor elleni, mint az anti-FVII vagy anti-FIX hatása. Az említettekből következik az is, hogy a kumarinhatást K-vitamin adásával felfüggeszthetjük. Nagyobb dózisu K-vitamin (>5 mg) a májsejtekben akkumulálódik, elérhetővé válik az epoxidreduktáz enzim számára, és körülbelül egyhetes kumarinrezisztenciát eredményez, amely többnyire nemkívánatos (2–8).

A hidroxikumarin-kezelés gyakorlati kérdései

A tartós orális antikoaguláns kezelés fontosabb indikációi a következők:

- a vénás thromboembolia (VTE) primer és szekunder prevenciója,
- a szisztémás embolisatio megelőzése krónikus pitvarfibrillációban,
- a szisztémás embolisatio megelőzése műbillentyűs betegekben,
- a reinfarctus, stroke megelőzése kiterjedt, anterior lokalizációjú akut myocardialis infarctust követően,
- a szisztémás embolisatio profilaxisa mitralis stenosisban,
- a stroke, a myocardialis infarctus, a hirtelen halál megelőzése kiterjedt artériás érbetegség esetén,
- az artériás thrombosis profilaxisa perifériás artériás érbetegségekben infrainguinalisan végzett érsebészeti beavatkozást követően.

Beállítás és fenntartó kezelés

A hidroxikumarin-kezelést kis dózisban kell indítani (napi 5–7,5 mg), ekkor kisebb a vérzés- és a kumarinnekrózis kialakulásának veszélye. Az orális antikoaguláns terápiát mindig heparin- (LMWH) védelemben kezdjük el. Három-négy órával a reggel beadott LMWH- (alacsony molekulatömegű heparin) injekció

után célszerű az első dózist (5–7,5 mg) a szervezetbe juttatni, és négy-hat napig együtt alkalmazni a két vér-alvadásgátlót. A kívánt INR-értéket általában a kezelés negyedik-ötödik napján érjük el. Akkor hagyhatjuk el a heparint, ha két egymást követő napon a kívánatos INR >2,0 értéket elértük. Ismételten hangsúlyozzuk, hogy kezdeti nagy adagú („loading dose”, >20 mg) hidroxikumarin adása nemcsak értelmetlen, hanem veszélyes is! Hasonló módon járunk el krónikus pitvarfibrilláció esetén is, de ekkor a LMWH-védelemben beadott hidroxikumarin kezdő dózisa napi 4–5 mg, és általában a kezelés hatodik napján érjük el a kívánatos 2,0-es INR-értéket (4–6, 8–12).

Idősebb korban (60 év felett) törekedjünk arra, hogy a hidroxikumarin kezdő dózisa soha ne haladja meg a napi 5 mg-ot (6)!

Monitorozás

A tartós orális antikoaguláns terápia monitorozására általánosan elterjedt a protrombinidő használata. Nemzetközi kifejezési formája az INR (international normalized ratio), ami a protrombinráta az ISI (international sensitivity index) hatványán. A protrombinráta a beteg és a kontroll protrombinidejének hányadosa. Az ISI a laboratóriumok által használt trombotasztin biológiai jellemzője, értéke optimálisan 1,0 körüli.

A hidroxikumarin-kezelés beállítása-kor naponta kell ellenőrizni az INR-t. A 2,0-es INR elérését követően további két hétig hetente két alkalommal célszerű kontrollálni. Később, a beteg INR-értékeinek stabilizálódását követően, már elegendő négyhetente egyszer ellenőrzést végezni.

Általános cél, hogy a kumarinnal kezelt beteg INR-je 2,0–3,0 között legyen. Néhány kivétel említhető: intenzívebb antikoagulálás (INR=2,5–3,5) szükséges a mitralis műbillentyűs betegek közül azoknál, akikbe még a régebbi típusú (csappantyús) műbillentyűt ültették be, vagy azoknál a betegeknek, akiknél már előfordult recidív thromboembolia. Elegendő az 1,8–2,5 közötti INR-érték mélyvénás thrombosit követően enyhe familiáris thrombophiliában (FV-Leiden-mutáció vagy FIIG20210A heterozigóta állapot) a kezelés második hónapjától. A tartós orális antikoaguláns kezelés optimális terápiás tartományait (INR-ben kifejezve) az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A kumarinkezelés időtartama

Az antikoaguláns terápia időtartama elsősorban a keringés vénás oldalán kialakuló thromboemboliát követően igényel igen gondos orvosi mérlegelést (2. táblázat). A fontosabb alapelvek az alábbiakban foglalhatók össze:

Idősebb korban
(60 év felett)
törekedjünk
arra, hogy
a hidroxikuma-
rin kezdő
dózisa soha ne
haladja meg a
napi 5 mg-ot!

1. TÁBLÁZAT

Terápiás tartományok (INR-ben kifejezve) tartós orális antikoaguláns terápia esetén

Indikáció	INR-érték
Akut vénás thromboemboliát követően	2,0–3,0
Krónikus pitvarfibrilláció	2,0–3,0
Reumás vitium	2,0–3,0
Antifoszfolipidantitest-szindróma	2,0–3,0
Mechanikus műbillentyű-védelem	2,0–3,5
Recidiváló thromboembolia	2,5–3,5
Akut myocardialis infarctus válogatott esetei	2,5–3,5
Akut myocardialis infarctus primer prevenciója	1,5–2,5

2. TÁBLÁZAT

Az orális antikoaguláns terápia időtartama vénás thromboemboliát követően

Három-hat hónap:

- Az első thrombosis után, ha ismert az átmeneti, jelentős provokáló tényező és thrombophilia nem igazolódott.

6–12 hónap:

- Első thrombosis után, ha FV-Leiden-mutáció vagy FII-G20210A heterozigóta állapot áll fenn.
- Első proximális thrombosis után.
- Fokozott vérzésveszély esetén.

12–24 hónap:

- PC- vagy PS-deficit esetén az első vénás thromboemboliás esemény után.
- Tartósan immobilis állapotban.
- Kezelést igénylő malignus alapbetegség esetén.
- Vénás insufficiencia fennállásakor.

Tartósan, a beteg élete végéig („life-long”):

- Ismétlődő thrombosisoknál, ha ismert egy génhiba.
- Az első thrombosisot követően, ha többszörös génhiba (kombinált defektus) ismert.
- Életet veszélyeztető thromboemboliás esemény után:
 - masszív pulmonalis embolia,
 - cerebrális vénás thrombosis,
 - visceralis vénás thrombosis,
 - végtagot fenyegető masszív thrombosis.
- Antitrombin-deficit vagy homozigóta FV-Leiden-mutáció vagy protrombin-polimorfizmus fennállása esetén.
- Antifoszfolipidantitest-szindrómában.

PC: protein C; PS: protein S; FII: II-es alvadási faktor

Thrombosisot követően legkevesebb három-hat hónapig kell antikoaguláns terápiát folytatni. Csak azoknál a betegeknek lehet ezt a legrövidebb időtartamot választani, akiknél biztosan kizárható a familiáris thrombophilia, és ismert olyan, a vénás thrombosis hátterében álló nagyobb, reverzibilis rizikófaktor (trauma, nagy műtét, immobilis állapot), amely magyarázza a thrombosis kialakulását.

Ha a háttérben a thrombosisot csak részlegesen ma-

gyarázó ok deríthető ki (például hormonkezelés, kisebb trauma, hosszú utazás), hat-tizenkét hónapig kell az orális antikoaguláns kezelést folytatni. Ebben a betegcsoportban, ha a szerzett okhoz még enyhe thrombophilia is társul (FV-Leiden- vagy protrombin G20210A heterozigóta állapot), minimum hat hónapig adunk antikoaguláns kezelést.

Thrombosisot követően 12–24 hónapig antikoaguláljuk a protein C- és protein S-deficitben szenvedőket, a tartósan immobilis állapotú betegeket, a malignus alapbetegség miatt kezelteteket és a súlyos krónikus vénás keringési elégtelenségben szenvedőket.

Meghatározatlan ideig, akár a beteg élete végéig adni kell az antikoagulánst, ha látszólag ok nélkül alakul ki recidiváló mélyvénathrombosis; már az első vénás thromboembolia után is abban az esetben, ha a betegnek súlyos veleszületett, thrombosis hajlammal járó betegsége van (a FV-Leiden-mutáció vagy a protrombin-polimorfizmus homozigóta formái, antitrombin-deficit, antifoszfolipid-szindróma).

Az első csoportban a thrombosis recidíva valószínűsége 5%/év, a második és harmadik csoportban 10%/év, a negyedik csoportban 12%/év.

Tartós, a beteg élete végéig tartó orális antikoaguláns kezelést érdemes alkalmazni krónikus pitvarfibrillációban vagy műbillentyű-implantációt követően (4–8, 13, 14).

A kumarinterápia szövődményei

Vérzés

A leggyakoribb szövődmény a vérzés. A kumarin indukálta vérzés lehet klinikailag enyhe, de életet veszélyeztető is. Egy nagyobb klinikai tanulmány adatai szerint tartósan kumarinnal kezeltékben a vérzéses szövődmények gyakorisága 7,6/100 betegév (ebből 0,25 fatális, 1,1 súlyos, 6,25 enyhe vérzést jelent 100 betegévre számítva) (4). Nagyobb vérzésrizikót jelentenek az alábbi állapotok: 1. 65 éven felüli életkor (kiemelkedően 80 év felett), 2. gastrointestinalis vérzés az anamnézisben, 3. cerebrovascularis történet az anamnézisben, 4. veseelégtelenség, 5. súlyos anaemia (hematokrit: <30%), 6. diabetes mellitus.

A legtöbb esetben az ideális INR-érték 2,0–3,0 közötti. Ha az INR >5,0, a vérzés veszélye exponenciálisan növekszik. Az életet veszélyeztető súlyos vérzések több mint felében az INR-érték 4,5 feletti. Ugyanakkor fontos adat az is, hogy a kumarinkezeltekben az agyvérzések közel fele terápiás tartományú INR-érték mellett következik be. A FIX mutációja kapcsán írták le, hogy fokozott vérzékenységet okozott akkor is, ha egyébként az INR-érték a kívánt, terápiás tartományban volt. A vérzések gyakrabban jelentkeznek az antikoaguláns terápia első hónapjaiban, a vérzéses szövődmények gyakorisága a már tartósan kumarinnal kezeltékben kisebb. A tartósan kumarinnal kezelt betegekben az intracerebrális vérzés kockázatát növelő tényezőket a 3. táblázatban mutatjuk be.

Teendők kumarintúlادagolás esetén

A kumarin indukálta vérzés kezelését a vérzés klinikai súlyossága és az INR-érték határozza meg. Amennyiben az INR-érték 3,5–5,0 közötti, és klinikailag nem észlelhető vérzés, elegendő a hidroxikumarin dózisát csökkenteni, s gyakrabban ellenőrizni az INR-t. Ha az INR 5–9 közötti, de vérzés nincs, egy-két napig hagyjuk ki a kumarint és 2,5 mg K-vitamint (Konakion tabletta) adunk orálisan. Ha a beteg protrombinideje mérhetetlenül hosszú (INR >9), de klinikailag számottevő vérzést nem észlelünk, akkor is a kumarin elhagyása és 2,5 mg K-vitamin orális alkalmazása ajánlott, esetleg ismételt.

Amennyiben lehetséges, igyekezzünk a K-vitamint orálisan alkalmazni, mivel így kisebb az anaphylaxia veszélye, mint iv. alkalmazás során, és ritkábban alakul ki kumarinrezisztencia is (3, 4).

A kumarin túlادagolása esetén elengedhetetlen az INR naponta végzett meghatározása. Ha az INR >9, és ehhez súlyos vérzés társul, akkor 10 mg K-vitamint kell adni lassan, intravénásan (egy ampulla Konakion iv.), majd 10–15 ml/ttkg friss fagyasztott plazmát (FFP) vagy 30–50 NE/ttkg protrombinkomplex-koncentrátumot (PCC, Prothromplex Total). A K-vitamin-injekciót 12 óránként ismétljük meg! A friss fagyasztott plazma vagy a protrombinkomplex-koncentrátum helyett adhatunk rekombinált FVIIa-t (NovoSeven injekció iv. 80 µg/ttkg dózisban).

Amennyiben a kumarintúlادagolás következtében életet veszélyeztető vérzés alakul ki (például intracerebrális vérzés) NovoSeven injekció (80 µg/ttkg dózisban), 10 mg Konakion injekció iv. lassan, esetleg protrombinkomplex-koncentrátum (30–50 NE/ttkg) adása indokolt. Az elérhető irodalmi adatok alapján kumarin indukálta súlyos vérzésekben 80 µg/ttkg NovoSeven alkalmazása után 10–20 perccel normalizálódott a protrombinidő, életet veszélyeztető vérzés esetén tehát ez az elsőként választandó gyógyszer. A kezelés gyakorlatát a 4. táblázatban foglaltuk össze (3–7, 10, 11).

Vérzés esetén se felejtjük azonban el, hogy bizonyos pitvarfibrillációk esetén (például műbillentyű, krónikus pit-

3. TÁBLÁZAT

Intracerebrális vérzés kockázatát növelő tényezők a tartósan antikoagulált betegeknél

Életkor (>70 év).

Az antikoaguláns kezelés intenzitása (INR-érték >3,0).

Ischaemiás cerebrovascularis betegség.

Hypertensio (szisztolés).

Diabetes mellitus.

Retinopathia.

Fejet ért trauma.

Akut alkoholos intoxikáció.

Acetilszalicilsav alkalmazása.

varfibrilláció) a betegnek antikoaguláns kezelésre van szüksége. Amennyiben arra a klinikai kép lehetőséget ad, igyekezzünk műbillentyű esetében 2–2,5 közötti, pitvarfibrilláció esetén 1,5–2,0 közötti INR-értéket biztosítani.

Bőrnekrózis

A bőrnekrózis a kumarinkezelés első hetében jelentkező súlyos thromboticus szövődmény. Nőknél gyakrabban fordul elő, és elsősorban a zsírszövetben gazdag régiókat érinti (emlő, fartájék, comb). A kezdeti panasz viszkető-bizsergő érzés, majd fokozatosan rendkívül fájdalmas haemorrhagiás bőrnekrózis alakul ki. Szövettanilag a bőr és a bőr alatti kötőszövet vénáinak és venuláinak thrombosisa jellemzi. Háttérben állhat protein C- vagy S-deficit, de kialakulásának minden részlete még ma sem tisztázott. A kumarint azonnal ki kell hagyni és protein C-koncentrátumot (rekombinált aktivált protein C-t tartalmazó Xigris injekció), annak hiányában friss fagyasztott plazmát kell adni. Később igen kis adaggal indítva, heparinvédelemben meg lehet kísérelni a kumarinterápia ismételt beállítását. Króni-

4. TÁBLÁZAT

A kumarintúlادagolás indukálta vérzés kezelése

INR: 3,5–5,0; klinikailag vérzés nincs

INR: >5,0 és <9,0; klinikailag vérzés nincs

INR: >9,0 klinikailag vérzés nincs

Klinikailag súlyos vérzés, bármilyen INR mellett

Életet fenyegető vérzés

a kumarin dózisának csökkentése, gyakoribb INR-kontroll
a kumarin kihagyása egy-két napig, 2,5 mg Konakion per os, gyakori INR-kontroll

a kumarin azonnali kihagyása, 5–10 mg Konakion per os szükség esetén ismételve, gyakori INR-kontroll

a kumarin azonnali kihagyása, 10 mg Konakion lassú iv. infúzióban (12 óránként a dózis ismételt), friss fagyasztott plazma (10–15 ml/ttkg) vagy protrombin komplex koncentrátum (30–50 NE/ttkg), vagy NovoSeven (80 µg/ttkg iv. injekció)

a kumarin azonnali kihagyása, NovoSeven (80 µg/ttkg iv. injekció) vagy protrombinkomplex-koncentrátum (30–50 NE/ttkg), 10 mg Konakion iv. lassan

kus máj- és vesebetegekben fokozott kumarinérzékenységgel kell számolni (részben eleve károsodott a máj fehérjesszintetizáló képessége, részben lassúbb a kumarin metabolizmusa). Homozigóta protein C-hiányos újszülöttekben a genetikai hiba miatt alakulhat ki a rendkívül súlyos klinikai képpel járó purpura fulminans (3, 4, 7, 10, 11).

Az antikoaguláns terápia vezetése sebészeti beavatkozás esetén

Amennyiben az antikoaguláns terápiát (például műbillentyűs betegek) nem lehet felfüggeszteni, a kumarint a műtét előtt négy nappal hagyjuk ki, naponta ellenőrizzük az INR-értéket, s ha az 2,0 alá csökken, indítsunk teljes dóziszú LMWH-kezelést (1 mg=100 NE/ttkg dózisban naponta kétszer sc.). A műtét előtt 12–24 órával már nem adunk LMWH-t, majd a műtét után 12–16 órával ismét a fenti dóziszú LMWH-val folytatjuk a kezelést, s amint arra a klinikai kép lehetőséget teremt, visszazépítjük a kumarinterápiát (3, 7).

Fogextrakció előtt legfeljebb az INR csökkentése ajánlott, optimálisan 1,6–2,5 közé, semmint a kumarin kihagyása. Szájsebészeti beavatkozás esetén kedvező eredménnyel alkalmazható az Exacyl szájvíz lokális vérzéscsillapításra (7).

Kumarinrezisztencia

A kumarin 97–99%-a a vérkeringésben albuminhoz kötve található meg. A kötött állapotú kumarin hatástalan. A hatásért a szabadon keringő maradék 1–3% tehető felelőssé. Ritkán, az alkalmazott kumarin teljes mennyisége fehérjéhez kötve található, így nem marad hatásos molekula a keringésben. Az acetilszalicilsav, illetve a nem szteroid gyulladáscsökkentők leszoríthatják a keringésben a kötési pontokról a kumarint, ezért kumarinrezisztencia esetén ajánlott a két szer együttes alkalmazása.

5. TÁBLÁZAT

Néhány fontosabb gyógyszer-interakció kumarinnal kezeltekben

A kumarin hatását fokozzák:

acetilszalicilsav, amiodaron, cephalosporinok, clopidogrel, ciprofloxacín, diclofenac, lovastatin, makrolidok, NSAID, simvastatin, tamoxifen, thyroid hormon, E-vitamin

A kumarin hatását csökkentik:

azathioprine, carbamazepine, haloperidol, phenobarbital, rifampin, spironolactone, C-vitamin, K-vitamin

Újabban kutatók a K-vitamin-epoxid-reduktáz enzim mutációját (VKORC1) teszik felelőssé a kumarinrezisztenciáért (3, 15). A leggyakoribb ok a rendszertelen és pontatlan gyógyszereszedés, tehát kumarinrezisztencia esetén meg kell győződnünk arról, hogy a beteg rendszeresen beveszi az ajánlott gyógyszer mennyiségét.

Az orális antikoaguláns terápia kontraindikációi

Kontraindikált kumarint adni akut gastrointestinalis vérzés esetén, ha a közeli anamnézisben (30 napon belül) idegsebészeti vagy szemsebészeti beavatkozás történt, valamint súlyos máj- vagy veseelégtelenség esetén. Alkalmazása megfontolandó előrehaladott cerebrális atherosclerosisban, mentális károsodás esetén, krónikus alkoholizmusban. Nem ajánlott akkor sem, ha nem oldható meg a rendszeres laboratóriumi ellenőrzés. S végül időről időre gondoljuk át, hogy betegünkönél fennáll-e még az orális antikoaguláns terápia indikációja (16).

Nem szabad adni kumarint terhességben, mivel a molekula áthatol a placentán, és súlyos foetopathiát okozhat különösen a terhesség 5–12. hetében; chondrodysplasia, nasalis hypoplasia, nervus opticus atrophia, törpenövés lehetnek a legsúlyosabb szövődmények. Ezen túlmenően a terhesség egész időszakában központi idegrendszeri vagy szemészeti abnormalitásokat okozhat. Az első harmadban a kumarinok használata mindenképpen kontraindikált, de a terhesség későbbi szakaszában is erősen megfontolandó (3, 4, 7).

Gyógyszer-interakciók

Jól ismert, hogy a kumarinok hatását számos gyógyszer jelentősen befolyásolja (7, 9–12, 17). A gyógyszerek egy nagy csoportja növeli, egy másik nagy csoportja pedig csökkenti a hatásukat. A legfontosabb gyógyszer-interakciókat az 5. táblázatban foglaltuk össze.

Az orális antikoaguláns terápia elhagyása mindig lassan, fokozatosan történjen a kumarin-rebound veszélye miatt!

A diéta szerepe

A tartós kumarinkezelésben részesülő betegek esetében nem elhanyagolható tényező a diéta K-vitamin-tartalma. Ahhoz, hogy a K-vitamin-függő fehérjék képzése zavartalan legyen, egy átlagos testsúlyú, egészséges felnőttnek napi 70–100 µg K₁-vitamin bevitelére van szükség. Átlagos táplálkozási szokásokat tekintve, ez a napi szükséglet bőségesen biztosított. Különösen a leveles zöldségfélék (spenót, saláta, káposzta, brokkoli), a gyümölcsök közül pedig az avokádó tartalmaznak nagy mennyiségben K₁-vitamint. Viszonylag nagy mennyiségű tartalmaz az olajok közül a margarin és a szójabab-

olaj. Tél végén, kora tavasszal fordulhat elő, hogy a kisebb K₁-vitamin-kínálat miatt csökkentenünk kell az addig adott kumarin dózist. Kerülni kell az igen nagy K₁-vitamin-tartalmú leveles zöldségek túlzott egyszeri fogyasztását is. Nem érdemes a diétát túlhangsúlyozni, mert csak riasztó lehet a kumarint szedők számára, és szakmailag sem indokolja semmi (10, 11).

Ki végezze a tartós orális antikoaguláns terápia ellenőrzését?

Fontos gyakorlati kérdés, hogy hol történjen a tartós orális antikoaguláns kezelésben részesülő beteg laboratóriumi és klinikai kontrollálása. A kontrollvizsgálatok három helyen történhetnek: 1. családorvosnál-szakorvosnál, 2. antikoaguláns szakambulancián, 3. a beteg önkontrollt is végezhet (erre használatos kis méretű műszerek, és egyszer használatos tesztszettek már rendelkezésre állnak, hasonlóan a vércukor-ellenőrzéshez). Az önkontrollos vizsgálat hazánkban még nem terjedt el általánosan (a műszer sem olcsó, a tesztszettek – vagyis egy vizsgálat ára – pedig drága), de kedvezőek a kezdeti tapasztalatok. Az antikoaguláns szakambulanciák eredményei messze felülmúlják a családorvosi-szakorvosi ellenőrzés eredményeit, lényegesen kevesebb a thromboembóliás és vérzéses szövődmények gyakorisága. Az eredményeket a 6. táblázatban mutatjuk be (18).

A hidroxikumarin és az acenokumarin összehasonlító klinikai vizsgálata

Pattacini és munkatársai egy korai tanulmányukban (1994) 432 beteg 7071 INR-eredményét hasonlították össze. A hidroxikumarinnal kezelték 72%-ában, míg az acenokumarinnal kezelték 67%-ában találták az INR-értékeket a terápiás tartományon belül (19). Az eredmény szignifikánsan jobbnak bizonyult a hidroxikumarinnal kezelték szempontjából.

Barcellona és munkatársai egy másik tanulmányban a hidroxikumarinnal kezelték 62%-ában, az acenokumarinnal kezelték 59%-ában találták az INR-értékeket a terápiás tartományban (20). További kedvező eredmény, hogy kevesebb volt a „túlkezelés” a hidroxikumarinnal kezelték csoportjában, mint az acenokumarinnal kezeltékben (2,8% vs. 4,4%). A szerzők azonban nem tekintették az eredményeket szignifikánsnak, és nem láttak klinikailag számottevő különbséget a kétféle kumarinszármazék között.

Laporte és munkatársai egy közelmúltban befejezett klinikai tanulmányban a kétféle kumarinnal kezelt betegcsoportokat összehasonlítva azonosnak találták a terápiás tartományban lévő INR-értékeket (53,5% vs. 53,8%) (21). Ugyanakkor a „variabilitási index” – ami egy-egy beteg egymást követő INR-értékeit veti össze, s minél alacsonyabb az értéke, annál stabilabb, egyenletesebb antikoagulálást tükröz – átlaga a hidroxikumarinnal kezelt betegekénél szignifikánsan alacsonyabbnak

6. TÁBLÁZAT

Ki végezze a tartós orális antikoaguláns terápia ellenőrzését? (18)

	Komplikációk száma (%/betegév)	
	Vérzés	Thromboembolia
A vs. B	7,6 vs. 2,8	8,1 vs. 2,6
A vs. C	10,9 vs. 4,5	3,6 vs. 0,9

A: családorvos; B: antikoaguláns szakambulancia; C: a beteg önmaga

bizonyult az acenokumarinnal kezeltéknél tapasztalt értékkel összehasonlítva (0,18 vs. 0,28). Kétségtelen tény, hogy a „variabilitási index” és a terápiás tartományban lévő INR-értékek között nincs összefüggés. Ez egyben jól rávilágít az orális antikoaguláns terápia nehézségeire napjainkban is.

Összességében a klinikai gyakorlat szempontjából inkább hidroxikumarint érdemes alkalmazni azoknál a betegek-nél, akiknél tartósan, akár életük végéig tervezzük az antikoagulálást (súlyos vénás thromboembóliát követően, krónikus pitvarfibrillációban, műbillentyűs betegekben). A rövid ideig antikoagulálni kívánt betegek esetében ma sem hiba az acenokumarin adása.

Acenokumarinról hidroxikumarinra azokat a betegeket érdemes átállítani, akiknek az INR-értékei erősen változóak (nagy a „variabilitási indexük”). A hidroxikumarin-kezelés mellett további érv lehet, hogy kevésbé érzékeny a beteg által fogyasztott napi K-vitamin sokszor változó mennyiségére (3, 4, 10, 11).

Új utak az orális antikoaguláns terápiában

Hatvan év óta (a hidroxikumarin felfedezése óta) nincs új orális antikoaguláns gyógyszerünk. Ugyanakkor már az elmúlt másfél évtizedben, a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) elterjedésével egyértelművé vált az a tendencia, hogy az FXa és az FIIa gyógyszeres gátlása fokozatosan el fog különülni egymástól. Ma már olyan új, specifikus, orális antikoagulánsokkal folynak klinikai kísérletek (hazánkban is), amelyek tisztán anti-FXa hatásúak (BAY59-7939, LY-517717, BMS-562247, DU-176b) vagy tisztán anti-FIIa hatással rendelkeznek (Exanta: ximelagatran/melagatran, dabigatran). Ezek az új, orálisan alkalmazható molekulák direkt antikoagulánsok, vagyis hatásukhoz nincs szükség antitrombin jelenlétére. A szabad és a kötött thrombin közömbösítésére egyaránt alkalmasak, gátolják a thrombin indukálta trombocitaaktivációt is. Vénás és artériás thromboembóliák kezelésére és megelőzésére egyaránt alkalmasak (22–25).

A legtöbb klinikai tanulmányt eddig a ximelagat-

Az életet veszélyeztető súlyos vérzések több mint felében az INR-érték 4,5 feletti.

rannal végezték. Az ezzel a gyógyszerrel elérhető eredmények felülmúlták az LMWH vagy a hidroxikumarin klinikai eredményeit, de a kezelt betegek 6–10%-ában májenzim-emelkedést észleltek. Májtoxikus mellékhatása miatt a ximelagatrant kivonták a forgalomból.

Annak ellenére, hogy a hidroxikumarint több mint 60 éve fedezték fel, ma is a legnépszerűbb, a leggyakrabban használt orális antikoaguláns. A hidroxikumarin szélesebb körű alkalmazása várható és ajánlható Magyarországon is.

IRODALOM

- Owen CA. A history of blood coagulation. *Minnesota: Mayo Foundation for Medical Education and Research Rochester*; 2001.
- Ansell JE. Outpatient anticoagulant therapy. In: Consultative hemostasis and thrombosis. *Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM (eds.). Philadelphia: WB Saunders Company*; 2002. p. 523-33.
- Ansell JE, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the Vitamin K antagonists. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:204S-33S.
- Hirsh J, Dalen JE, Poller L, Deykin D, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:(Suppl.)8S-21S.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology: Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003;107:1692-711.
- Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. *Hamilton London: BC Decker Inc.*; 2005.
- Boda Z. Antikoaguláns terápia. *Budapest: Springer Kiadó*; 2003.
- Chai S, Macik B. Improving the safety profile of Warfarin. *Sem Hematol* 2002;39:179-86.
- Sas G. A warfarin hazai bevezetéséről. *Gyógyszereink* 2003;53:3-8.
- Sas G. Thromboemboliás betegségek és véralvadás. Indikációk, lehetőségek, gyakorlati problémák. *LAM* 2004;14:241-48.
- Sas G. A tartós alvadásgátló kezelés gyakorlati problémái. *Hippocrates* 2005;VII/2:72-77.
- Tomcsányi J, Somló M, Bózsik B, et al. Antikoagulációs terápia a gyakorlatban. *Cardiologia Hungarica* 2004;34:132-5.
- Büller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis with Warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:702-4.
- Aujesky D, Smith KJ, Roberts MS. Oral anticoagulation strategies after a first idiopathic venous thromboembolic event. *Amer J Med* 2005;118:625-35.
- Rost S, Fregin A, Ivaskivicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-41.
- A thromboemboliák megelőzése és kezelése (Magyar konszenzus nyilatkozat). 2004. (szerk.: Pfliegler Gy.)
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106.
- Hirsh J, Daen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants. *Chest* 1998;114:445S-69S.
- Pattacini C, Manotti C, Pini M, et al. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost* 1994;71:188-91.
- Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, et al. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998;80:899-902.
- Laporte S, Quenet S, Buchmüller-Cordie A, et al. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial. *Thromb Haemost* 2003;89:458-67.
- Boda Z. Új stratégiák az antikoaguláns terápiaiban. *Orv Hetil* 2004;145: 2467-74.
- Moll S, Roberts H. Overview of anticoagulant drugs for the future. *Sem Hematol* 2002;39:145-57.
- Samama M, Gerotziafas G, Elalamy I, Horellou M, Conard J. New antithrombotic agents (pentasaccharides and oral thrombin inhibitors). *The Hematology Journal, 7th Congress of the European Hematology Association* 2002. p. 188-95.
- Kaplan K, Francis C. Direct thrombin inhibitors. *Sem Hematol* 2002;39:187-96.



STRUKTURÁLIS TECHNIKÁK GYÁSZOLÓKAT SEGÍTŐ CSOPORTOKBAN

A Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézete és a Napfogyatkozás Egyesület képzést indít gyászolókkal foglalkozó professzionális segítők (orvosok, pszichológusok, lelkészek, szociális munkások, mentálhigiénikusok, pedagógusok, védőnők, diplomás ápolók, hospice-tanfolyamot végzett szakápolók) számára.

Időpont: 2006. április 8. (szombat), 9.00–18.00. (A továbbképzés időtartama: 10 óra – egy oktatási nap.)

Helyszín: Hospice Ház, 1032 Budapest, Kenyeres u. 18–22.

A részvételi díj: 10 000 Ft.

A továbbképzés pontértéke: 10 pont orvosok és klinikai szakpszichológusok számára.

További információk és jelentkezés: dr. Pilling János, e-mail: pilljan@net.sote.hu, telefon: (1) 210-2930/6354.

Az orvosok jelentkezhetnek a www.oftex.hu honlapon is.