

PFLIEGLER GYÖRGY DR.

Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság

ANTIKOAGULÁNSOK SZEREPE A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEKBE

SZERZŐ AZ ANTIKOAGULÁNSOK PROFILAKTIKUS ÉS TERÁPIÁS INDIKÁCIÓIT TEKINTI ÁT A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK HÁROM NAGY TERÜLETÉN: KARDIÁLIS, AGYI, ILLETVE VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁK. A JELENLEG ELFOGADOTT IRÁNYELVEK AJÁNLÁSAIN TÚL RÖVID KITEKINTÉST AD AZ ÚJ, ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSOK VÁRHATÓ HELYÉT ILLETŐEN IS.

KULCSSZAVAK: ANTIKOAGULÁNSOK, KARDIOVASZKULÁRIS, CEREBROVASZKULÁRIS, TROMBOEMBÓLIA

PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC INDICATIONS OF ANTIKOAGULANT THERAPY IN THE CARDIOVASCULAR PREVENTION. PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC INDICATIONS OF ANTIKOAGULANT THERAPY IN THE THREE MAIN FIELD OF CARDIOVASCULAR DISEASES, I.E. CARDIAC, CEREBRAL AND VENOUS THROMBOEMBOLISM IS SHORTLY REVIEWED IN THE PRESENT PAPER. BESIDE ACTUAL GUIDELINES A BRIEF SUMMARY OF THE NEW ORAL ANTIKOAGULANTS AND THEIR POSSIBLE INDICATIONS IS ALSO GIVEN.

KEY WORDS: ANTIKOAGULANTS, CARDIOVASCULAR, CEREBROVASCULAR, THROMBOEMBOLISM

Jelen közleményben az antikoaguláns kezelés és megelőzés néhány fontosabb szempontját és gyakorlati tudnivalóit foglaltuk össze. Így – értelemszerűen – nem térünk ki, az antitrombotikus terápia antitrombocita részére (részletes leírását ld. Kiss Róbert Gábor ezen kötetbeli közleményét), illetve a trombolízisre, amely nem a prevenció része (1. ábra).

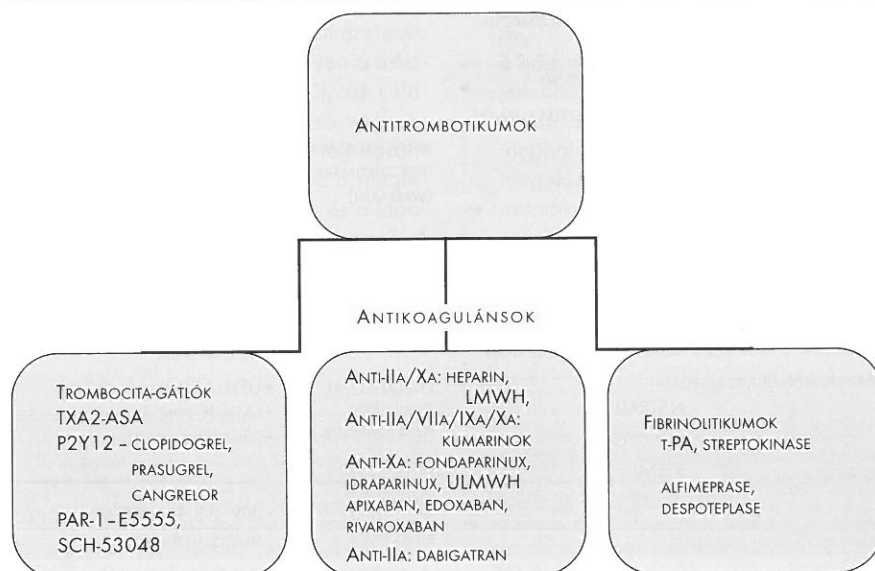
A kardiovaszkuláris (CV) betegségek kezelésének eredményessége szorosan összefügg az antitrombotikus, s azon belül az antikoaguláns kezeléssel. Ezért van kiemelt jelentősége ezen gyógyszerek alkalmazásának. Bármennyire meglepő, olyan – ma általánosan használt „mindennapos” – gyógyszerek, mint a heparin csak az 1940-es években, a kumarinok az 1950-es évek elején, míg a kismolekulatömegű heparinok (LMWH) a XX. század végén váltak a kezelés elfogadott résztvevőivé.

A nyilvánvaló előnyök mellett a véralvadást gátló kezelés jelenlegi gyakorlatának több hátránya is van: a heparinokat parenterálisan kell adni (ami a beteg számára nyilvánvaló kellemetlenség), fertőzésveszéllyel járhat, a nem-frakcionált heparin (és ugyan sokkal kisebb, de mégsem elhanyagolható mértékben az LMWH is) trombotopénit okozhat, a K-vitamin-antagonisták számos gyógyszerrel kölcsönhatásba lépnek, és ezért adagjukat olykor néhány naponta

módosítani kell, hogy az ún. biztonságos és hatásos tartományban maradjanak; rendszeres laboratóriumi kontrollt igényelnek stb. Érthető tehát a törekvés az ún. „ideális” antikoaguláns megtalálására. Több mint két évtizedig (a mai korban nagy idő) nem történt érdemi lépés, azonban azt követően több, szelektív – tehát egy kiválasztott faktor

ellen ható és szájon át alkalmazható – készítmény jutott III., vagyis beteg embereken történő kipróbálási fázisba. Az ún. új típusú, orális antikoagulánsok döntően a hemosztázis kaszkád két elemét gátolják, nevezetesen a Xa és a IIa (trombin) faktort. Mindkét elképzelés mögött megszívlelendő érvek sorakoznak: pl. az FXa esetén nem

1. ÁBRA: AZ ANTITROMBOTIKUS GYÓGYSZEREK FELOSZTÁSA



kell ún. pleiotróp hatással számolni, ami azt jelenti, hogy – mai tudásunk szerint – az FXa-nak a véralvadáson kívül nincs érdemi szerepe, tehát ideális az ún. célzott terápiára. A IIa elleni hatás kihasználására bíztat, hogy a közvetlen trombin gátlók mind a szabad, mind az alvadék-kötött trombin gátolják függetlenül attól, hogy az alvadási folyamat során keletkezett-e. Ennek előnyei: a kis mennyiségű „maradék” trombin is lehet „időzített bomba”; egy kimaradó adag kevésbé veszélyes (vö. I Xa → 1000 IIa); a thrombin minden protrombotikus aktivitása megszűnik (nem lesz fibrin képződés, vértlemezke és FVIII, FV, FXI aktiválás). A jelenlegi, illetve az új alvadásgátló gyógyszerek néhány, klinikailag fontosabb tulajdonságát Bauer (2) nyomán az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A nyilvánvaló előnyök mellett számolni kell azonban hátrányokkal is, mint például a specifikus ellenszer (antidotum) hiánya, a kötelező laborkontroll megszüntével a beteg-orvos találkozások számának ritkulása, amely utóbbi a betegek egy részénél hátrányt – sőt veszélyt – hordozhat magában. Az antikoagulánsok többsége a vesén át ürül, a májon át történő metabolizálódásnak főként idős korban, diabéteszben stb. lenne jelentősége, hiszen krónikus vesebetegségben (ami ezen betegcsoportokban gyakori) a gyógyszer könnyen kumulálódhat. Szerencsés lenne ezért, ha azonos hatású és értékű, ún. alternatív „párok” állnának rendelkezésünkre, legalábbis bizonyos gyógyszerek, így az alvadásgátlók esetén is megadva a lehetőséget, hogy a vesén vagy a májon át kiválasztódó formáját választja-e a kezelőorvos. Az antidotum kifejlesztése elsősorban a hosszabb felezési idejű készítmények esetén kívánatos.

1. TÁBLÁZAT: A HAGYOMÁNYOS ÉS AZ ÚJ ALVADÁSGÁTLÓ GYÓGYSZEREK, NÉHÁNY – KLINIKAILAG JELENTŐSEBB – TULAJDONSÁGA

TULAJDONSÁG	UFH	LMWH	FONDA-PARINUX	KUMARI NOK	Xa-GÁTLÓK	IIa-GÁTLÓK
PER OS ADHATÓ	NEM	NEM	NEM	IGEN	IGEN	IGEN
GYORS KEZDET	IGEN	IGEN	IGEN	NEM	IGEN	IGEN
KÖLCSÖNHATÁS GYÓGYSZER/ÉTEL	NEM	NEM	NEM	IGEN	KEVÉS	KEVÉS
KISZÁMÍTHATÓ ANTIKOAG. HATÁS	NEM	IGEN	IGEN	NEM	IGEN	IGEN
EXTRARENÁLIS KIVÁLASZTÁS	IGEN	NEM	NEM	IGEN	TÖBBNYIRE IGEN	NEM
GYORSAN LECSENGŐ HATÁS	IGEN	IGEN	NEM	NEM	IGEN	IGEN
ANTIDOTUM	IGEN	KEVÉSBÉ	NEM	IGEN	NEM	NEM
LABORKONTROLL	IGEN (APTI)	IGEN, DE NEM RUTINBAN (AXA)	NEM	IGEN (INR)	NEM	NEM

Mindenesetre az új típusú orális antikoagulánsok – ahogy általában összefoglaló néven emlegetik az anti-Xa- és anti-IIa-gátlókat – a közeljövőben feltehetően a mindennapok részeivé válnak, így kellő ismeretük valamennyi orvosi terület művelője számára elengedhetetlen. Az eddigi klinikai vizsgálatok elsősorban a vénás tromboembólia (VTE) profilaxis (Xa-gátlók: apixaban; ADVANCE-, rivaroxaban; RE-CORD-tanulmányok) és kezelés/másodlagos megelőzés (rivaroxaban; EINSTEIN, EINSTEIN-Extension), valamint pitvari fibrillációban a stroke megelőzés területén (IIa-gátló dabigatran; RE-LY) hoztak egyértelműen kedvező eredményeket (1, 3, 4, 7, 13). Mások, ún. non-inferiority eredményt adtak, ami a fő hatást illetően azt jelenti, hogy az új készítmény „nem-alábbvaló” az összehasonlítás alapjául szolgáló korábbi gyógyszerekkel (warfarin, enoxaparin) szemben. Ilyenek pl. az ADOPT, az ADVOCATE (apixaban), a MAGELLÁN, a ROCKET-AF (rivaroxaban) vagy a RE-

MODEL, a RE-MOBILIZE, a RE-COVER (dabigatran) tanulmányok (8, 9, 19, 20). Az egyes tanulmányok eredményeinek összegzését illetően utalunk közelmúltban megjelent összefoglalásunkra is (16, 17). Az érendszert egységessége mellett bizonyos különbségek is megfigyelhetők, mind a patomechanizmusban, mind a tünetekben és a kezelésben, attól függően, hogy az érpálya melyik szakasza érintett elsősorban. Az alábbiakban ennek megfelelően az antikoagulánsok indikációit először a kardiovaszkuláris, azt követően a cerebrovaszkuláris, végezetül a vénás szakasz körképeiben elemezzük.

ANTIKOAGULÁNSOK A KARDIOVASZKULÁRIS KÖRKÉPEKBEN

Az antikoaguláns kezelésnek számos – szívet érintő – megbetegedésben szerepe van, amelyeket a jobb áttekinthetőség végett a 2. táblázatban részletezünk. Általános szabály-

2. TÁBLÁZAT: AZ ANTIKOAGULÁNSOK KARDIOLÓGIAI INDIKÁCIÓI

INDIKÁCIÓ	GYÓGYSZER	MEGJEGYZÉSEK (INR)
BILLENTYŰHIBÁK+PF ÉS/VAGY ELŐZŐ TROMBOEMBÓLIA ÉS/VAGY BAL KAMRAI TROMBUS		• INR: 2-3
FORAMEN OVALE APERTUM+KRIPTOGÉN STROKE		
EGYÉBKÉNT INDIKÁLT ANTITROMBOCITA KEZELÉS ELLENÉRE ISMÉTELT EMBOLIZÁCIÓ	ACENOKUMARIN, HIDROKUMARIN (WARFARIN)	
AORTAÍV TROMBUS		• INR (ÁLTALÁBAN): 2,5-3,5 • AORTA BILLENTYŰ: 2-3 • MŰBILLENTYŰ+EGYÉB KOCKÁZATI TÉNYEZŐ: 2,5-3,5+100 MG ASA • AJÁNLOTT INR MELLETT EMBÓLIA: MAGASABB INR VAGY (HA MÉG NEM KAPTA)+ASA
MECHANIKAI MŰBILLENTYŰ		• INR: 2-3, HA NINCSEK EGYÉB KOCKÁZAT: 3 HÓNAPIG
BIOLÓGIAI MŰBILLENTYŰ		INR: 3-4+ASA
MŰBILLENTYŰ TROMBÓZIS TROMBOLÍZIS KEZELÉSE UTÁN		
AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA	LMWH, UFH, BIVALURIDIN, FONDAPARINUX	• UFH: APTI RÁTA (1,5-2,5) • LMWH, FONDAPARINUX: NEM SZÜKSÉGES, ESETENKÉNT ANTI-XA AKTIVITÁS • BIVALURIDIN: APTI
NSTEMI		
STEMI	ELŐZŐEK+PCI VAGY T-PA POST-STEMI KUMARINOK	• INR: 2-3, POST-STEMI, NAGY KOCKÁZATÚ CSOPORTBAN (PL. SZÍVÜREGI TROMBUS, PF, KITERJEDT ELÜLSŐFALI INFARKTUS)

Nem indikált azonban az antikoagulálás:

→ tünetmentes mitrális billentyűhiba/prolapsus, meszes aortabillentyű, aortafal meszesedés, foramen ovale apertum esetén

→ nem iszkémiás eredetű kongesztív szívelégtelenségben

→ koronária bypass-műtét (CABG) önmagában

ként elmondható, hogy a kezelést/megelőzést LMWH-val kezdjük, párhuzamosan vagy egy-két nap múlva indítva az orális antikoaguláns is, majd a kívánatos INR mellett stabil volta esetén az utóbbival folytatva. Az időtartam az egyedi indikációktól függ, így pl. mechanikai műbillentyű esetén élethosszig, biológiai műbillentyű behelyezését követően 3 hónapig folytatandó, míg akut koronária történést (ST-eleváció; STEMI és ST-elevációval nem járó; NSTEMI) eseteiben változó idejű lehet. Esetenként – pl. ajánlott INR melletti embolizáció fellépésekor – a cél-INR értékét emeljük: 3-3,5 vagy az antikoaguláns adását tromboticagátlóval (aszpirin; ASA) egészítjük ki (6, 11).

ANTIKOAGULÁNSOK A CEREBROVASKULÁRIS KÓRKÉPEKBE

A kardiális indikációk és a cerebrovaszkuláris betegségek között mintegy „átvezetést” képez a pitvari fibrilláció, hiszen a kórkép a két szervet együttesen érinti. A kérdést ugyancsak részletesen tárgyaltuk a közelmúltban (16). Röviden: az antikoagulálás indikálását abban lehet összefoglalni, hogy a megfelelő kockázati szint (CHA₂DS₂-VASC alapján megbecsülve 1 pontnál több) szerint minden olyan esetben indokolt a tartós antikoagulálás, amikor nincs erős ellenjavallata. Kardioverzió előtt, ha 48 óránál hosszabb ideje fennáll a PF, illetve a szinusz-ritmus helyreállta után is legalább négy hétig antikoagulálni kell a beteget. Megjegyzendő, hogy jelenleg a K-vitamin-antagonisták érhetők el erre a célra széles körben (mint a kardiális részről kitértünk rá, LMWH bevezetés szükséges elkezdésükkor), azonban a IIa-gátló dabigatran (szintén igényel LMWH „felvezetést”) már törzskönyvezésre került és várhatóan tavasszal kerül sor a Xa-gátlók (rivaroxaban, apixaban) befogadására. A kockázat és esetleges ellenjavallatok helyes felmérést Lip, illetve Pisters nyomán a 3. táblázat segíti (14, 15, 18).

ANTIKOAGULÁNSOK A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁK MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN

Az érpálya harmadik nagy szakaszát a vénás rendszer jelenti. Az antikoaguláns

3. A) TÁBLÁZAT: AZ ANTIKOAGULÁLÁS JAVALLATAI

CHA ₂ DS ₂ -VASC- KOCKÁZAT	PONTSZÁM
K(C)ONGESZTÍV SZÍVELÉGTELENSÉG VAGY BKEF<40%	1
MAGAS VÉRNYOMÁS (HIPERTENZIÓ)	1
KOR (AGE)>75 ÉV	2
DIABÉTESZ	1
STROKE VAGY TIA VAGY TROMBOEMBÓLIA	2
ÉRBTÉGSÉG (VASZKULOPÁRIA)	1
KOR (AGE): 65-74 ÉV KÖZÖTT	1
NŐI (SEX) NEM	1

STROKE MEGELŐZÉSE PITVARI FIBRILLÁCIÓBAN – AZ ANTIKOAGULÁNSOK INDIKÁCIÓI (A) ÉS ELLENJAVALLATAI (B).

kezelésnek a vénás trombozisos és embóliák (VTE) megelőzésében és kezelésében/másodlagos megelőzésében kitüntetett szerep jut. Mind az előző, mind az utóbbi indikációban LMWH az elsőként választandó készítmény, folytatva valamelyik kumarinszármazékkal. Ortopédiai nagyműtéteknél, posztoperatív megelőzésre Xa- vagy IIa-gátló is adható (LMWH bevezetést az előző készítmény nem igényel).

Az akut VTE kezelése ma elsősorban LMWH adását jelenti, kivéve néhány speciális indikációt, amikor helye van a trombolízisnek. Ilyenek pl. fenyegető végtag elvesztés, felső végtagi, súlyos funkcióvesztéssel fenyegető trombus vagy magasra terjedő, a veséket elérő v. cava inferior trombus. Ezek azonban – hangsúlyozzuk – a VTE esetek elenyésző hányada.

A másodlagos megelőzés időtartama változó, a kezelés folytatását vagy felfüggesztését leginkább az alábbi tényezők együttes figyelembevételével határozhatjuk meg:

ha volt szerzett tényező, megszűnt-e a döntés idejére? Van-e következetesen emelkedett D-dimer-szint? Milyen a reanalizáció mértéke? Van-e (súlyos) veleszületett trombozishajlam? Első vagy ismételt VTE volt-e? Milyen a beteg együttműködési hajlama, biztosított-e a megfelelően pontos gyógyszeresedés és a laboratórium ellenőrzés rendszeressége? A kérdéseket illetően jó támpontot ad a 4. Magyar Antithrombotikus Irányelv, illetve

3. B) TÁBLÁZAT: AZ ANTIKOAGULÁLÁS ELLENJAVALLATAI

BETŰ- JEL	KOCKÁZATI TÉNYEZŐ	PONT
H	HIPERTENZIÓ	1
A	KÓROS (ABNORMAL) VESE- (1) VAGY MÁJ- (1) MŰKÖDÉS	1 VAGY 2
S	STROKE	1
B	VÉRZÉS (BLEEDING)	1
L	LABILIS INR	1
E	IDŐSKOR (ELDERLY), >65 ÉV	1
D	GYÓGYSZER (DRUG) (1) VAGY ALKOHOL (1)	1 VAGY 2
MAX. PONTSZÁM		9

Vérzési kockázat: 0 pont = 1%/év; 5 vagy több pont: 12,5%/év

a Dávid-féle kérdőív és néhány közelmúltban megjelent összefoglaló (5, 6, 10, 12).

ÖSSZEGZÉS

A kardiovaszkuláris betegekben az antikoaguláns kezelésnek tehát széleskörűen helye van, legfontosabb szempontjait az alábbiakban foglalhatjuk össze:

- ➔ az antikoaguláns kezelésnek/megelőzésnek a kardiovaszkuláris betegségekben számos és jól meghatározható javallata van,
- ➔ a betegek száma az ún. I. világban (Európa, Észak-Amerika) rohamosan nő; emellett a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében és megelőzésében valamennyi orvosi szakma érintett,
- ➔ az antikoagulánsok a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének, kezelésének – egyéb gyógymódokkal és gyógyszerekkel együtt – hatásos eszközei,
- ➔ a hagyományos antikoagulánsok mellett napjaink jellemző kihívása az új típusú, szelektív, orális gátlók helyének meghatározása a kezelésben és a megelőzésben,
- ➔ az indikációk erőssége, a kezelés intenzitása és tartama az irányelvek alapján, de egyedi (személyre szabott) megközelítést igényel.

IRODALOM

- Ahrens I, Lip GY, Peter K, et al. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2011; 105: 574–578.
- Bauer K. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 1): 12–19.
- Cao YB, Zhang JD, Shen H. Rivaroxaban versus enoxaparin for

thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 1099–1108.

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- Dávid M, Losonczy H, Udvardy M, et al. Vénásthromboembolia-kockázati kérdőív kórházban kezelt sebészeti és nem sebészeti betegek részére. „A thromboembóliák kockázatának csökkentése és kezelése” című, 4.

Magyar Antithrombotikus Irányelvben. *Orv Hetil* 2010; 151: 1365–1374.

- Égésügyi Minisztérium Szakmai Irányelv (Pflieger G szerk) A thromboembóliák kockázatának csökkentése és kezelése. *Magyar Antithrombotikus Irányelv*. *Orv Hetil* 2009; 52: 2331–2403.
- EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. RE-MODEL Study Group. Oral

- dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178–2185.
9. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty. A randomised, double blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011; 15: 721–729.
 10. Es van J, Eerenberg S, Kamphuisen PW, et al. How to prevent, treat, and overcome current clinical challenges of VTE. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 1): 265–274.
 11. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–23429.
 12. Kovács E, Pfliegler G. Néhány gondolat az antitrombotikus terápia családorvosi gyakorlatához. *Magyar Orvos* 2010; 9: 31–34.
 13. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee-replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807–815.
 14. Lip GYH. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at „moderate risk” (CHADS₂score=1): simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010; 103: 683–685.
 15. Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (S1): 344–351.
 16. Pfliegler G. Antitrombotikus kezelés pitvari fibrillációban. *Magyar Családorvosok Lapja* (nyomdában)
 17. Pfliegler G, Kovács E. A vénás thrombemboliák megelőzésének és kezelésének mai gyakorlata. *Háziorvos Továbbképző Szemle* (nyomdában)
 18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* DOI 10.1378/chest.10-0134.
 19. RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24: 1–9.
 20. www.trialresultscenter.org/study7222-ROCKET-AF.htm