

A TROMBOEMBÓLIÁS KOCKÁZAT ANTITROMBOTIKUS (ANTI-KOAGULÁNS ÉS TROMBOCITAGÁTLÓ) GYÓGYSZERES CSÖKKENTÉSE KARDIOVASZKULÁRIS VESZÉLYEZTETETTSÉG ESETÉN

Pfliegler György dr.

*DEOEC, Belgyógyászati Intézet,
II. Belklinika,
Ritka Betegségek Tanszéke,
Debrecen*

Az egységes érrendszer vénás betegségeiben inkább az antikoagulánsok, a kardiális, cerebrovaszkuláris megbetegedésekben a trombotagátlok, illetve a kombinált készítmények állnak az első helyen. Szerző a tromboembóliák megelőzésének jelen antikoaguláns és antitrombocita gyógyszeres gyakorlatát, az alábbi pontok kiemelésével vázolja: antikoaguláns (heparinok, K-vitamin antagonisták), trombotagátlok (aszpirin, illetve clopidogrel) monoterápia indikációi, ellenjavallatai; kombinált antiplatelet kezelések; kombinált antiplatelet és antikoaguláns terápia, illetve egyéb, nem szorosan vett antitrombotikus kezelés szerepe a tromboembóliák megelőzésében.

Az eddigi legnagyobb, a világ 35 országára kiterjedő, közel 68.000 beteg adatait feldolgozó REACH-regiszter (REDuction of Atherothrombosis for Continued Health) alapján új-fent igazolást nyert a korábbi tanulmányokból és klinikai tapasztalatokból alaposan gyanított tény, hogy az érrendszer egységes, s az első trombotikus eseményt követően az újabb kockázata sokszorosára nő, s nemcsak ugyanott, hanem bárhol az egész (globális) érrendszerben (3). A koronáriabetegség (CAD), a cerebrovaszkuláris (CVD) vagy a perifériás érbetegség (PAD) tehát egyazon szervrendszer megbetegedése, csak a megjelenés helye más. A kérdés jelentőségét alátámasztja az is, hogy az ún. fejlett világban az aterotrombotikus eredetű halálok miatt elhunytak száma meghaladja a fertőzésekben, a rákban, a tüdőbetegségben vagy az erőszakos cselekmények által meghaltakét, s a WHO statisztikai előrejelzései arra utalnak, hogy legalábbis 2020-ig tovább nő a CVD/CAD okozta halálozás részaránya. A kétségtelen

ijesztő jelenség oka azonban többrétű, s azok nem mindegyike negatív tényező: az életkor kitolódása miatt a népességben az idősök számarányának növekedése, a diagnosztika fejlődése, a malignus betegségekből a jobb túlélési esély szintén okai a változásnak, csakúgy, mint a puhány, ám egyidejűleg hajszolt életmód, az elhízás társadalmi mértékű elterjedése, a dohányzás stb. (3).

További hozadéka a REACH-felmérésnek, hogy a regionális különbségekre is ráirányította a figyelmet, vagyis a betegség globális megjelenése mellett figyelembe kell venni az egyes területek etnikai, étkezési, társadalmi, életkörülményekben meglévő különbségeit is, hogy igazi, kockázatra illesztett, „risk assessment” modell (RAM) révén megtaláljuk a leghatékonyabb gyógyszeres és életmódbeli védekezés eszközeit. Ilyen felismerés, hogy pl. az elhízott, s azon belül is a kórosan kövérek aránya Észak-Amerikában a legaggasztóbb, számunkra viszont különösen azok az adatok kedvezőtlenek, amelyek arra utalnak,

1. táblázat:
Az antitrombotikus
gyógyszerek
alkalmazásának
területei

- ▶ antikoaguláns monoterápia: heparin, LMWH, VKA
- ▶ trombotagátló (aszpirin vagy clopidogrel) monoterápia
- ▶ kombinált trombotagátló kezelés
- ▶ kombinált trombotagátló és antikoaguláns terápia
- ▶ egyéb, nem szorosan vett antitrombotikus kezelés szerepe a tromboembóliák megelőzésében

hogymind a magas vérnyomás, mind a hypercholesterinaemia, illetve a vaszkuláris történést követően is dohányzók körében a kelet-európai régió áll az „élen” (12, 18).

Az érbetegségek megelőzésében a megfelelő táplálkozásról, az elhízás elleni harcról, a zsírcsökkentők és az antidiabetikumok szerepéről, a helyes vérnyomás-beállításról és a megfelelő stratégia megválasztásához elengedhetetlen kockázati felmérésről és besorolásról, a II. Magyar Terápiás Konszenzus Ajánlás (10) óta eltelt időszak új szempontjairól ezen kiadvány többi munkájában olvashatunk szakavatott szerzőktől iránymutatást. A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság „A tromboembóliák megelőzése és kezelése” címmel – két korábbi munka által megalapozva – 22 szakmai kollégium együttműködésével és jóváhagyásával 2005-ben dolgozott ki, elsősorban a vénás tromboembóliák (VTE) megelőzésére irányelveket, amelyek az Egészségügyi Minisztérium hivatalos állásfoglalásának rangjára emelkedtek (14). Ennek során, pl. belgyógyászati betegekben három nagy kockázati kategóriát különítettek el, amelyek közül a közepes és nagy kockázatú csoportokban egyértelmű (1A-bizonyíték szintű, tehát randomizált, kettős vak, kontrollált tanulmányokon alapuló) igazolást nyert az antikoaguláns, mindekelőtt a kis molekulatömegű (LMWH) heparin profilaxis átmeneti vagy tartós alkalmazásának előnyös volta. Nagy kockázatot jelent a 70 év feletti életkor, a 72 óránál hosszabb ágyhoz kötöttség, a szívelégtelenség NYHA III-IV. stádiuma, a nephrosis szindróma, a krónikus obstruktív tüdőbetegség, a kórelőzményben szereplő VTE vagy a súlyos thrombophilia (pl. protein-C vagy antitrombin-hiány, homozigóta Leiden-mutáció). Míg a vénás oldalon az alvadást gátló heparinok, illetve K-vitamin-antagonisták; VKA, illetve újabb közvetlen trombotagátló vagy anti-Xa hatású készítményeknek, az artériás ágon

(koszorúerek, agyi erek) inkább a vérlemezke-gátlóknak (aszpirin, clopidogrel) van kitüntetett – de nem kizárólagos(!) szerepe (13). Az antitrombotikus készítmények alkalmazásának szempontjait az 1. táblázatban rendszereztük.

ANTIKOAGULÁNS MONOTERÁPIA

VTE KEZELÉSE ÉS MEGELŐZÉSE

KEZELÉS

Indokolt az antikoaguláns kezelés a VTE minden formájában, ha abszolút ellenjavallat (pl. koponyaűri vérzés) nem áll fenn. Az alvadást gátló kezelést minden esetben heparin (elsősorban LMWH, esetenként nem frakcionált, Na-heparin; UFH) adása vezeti be, amelyet aznap vagy a rákövetkező nap indított VKA adása követ, ha a beteget orális alvadást gátlóra (OAC) tervezzük átállítani. A két készítmény együtt alkalmazandó, a nemzetközi normalizált ráta, azaz a cél-INR (2–3) eléréséig. A heparinkezelés előtt és a 3., 5. napon meghatározandó a trombocitaszám, az esetleges heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) idejében történő észlelésére. A VTE-kezelés egyben másodlagos megelőzést is jelent.

ELSŐDLEGES MEGELŐZÉS

Indokolt az alvadást gátló (többnyire LMWH) megelőzés a VTE bekövetkeztének közepes és/vagy nagy kockázata esetén. Ezek (a részleteket illetően hivatkozunk az idézett Irányelvre): ún. nagy sebészeti beavatkozások során, ha a beteg életkora >40 év, de kisműtétek kapcsán is, ha egyéb kockázati tényezők – pl. ismert trombozishajlam – áll fenn. 60 éves kor felett mindenki fokozott, illetve nagy trombozishajlamú. Az elvek igazak az általános sebészeti gyakorlaton túl a nőgyógyászati, az urológiai, az idegsebészeti, illetve az ortopédiai műtétek, a traumatológia területén is. Az irodalmi adatok a műtéteket követő, ún. időben elnyújtott profilaxis (4-6 hét) mellett szólnak a rövid (perioperatív, illetve 5-7 nap posztoperatív) megelőzéssel szemben. A megelőzés kis kockázat esetén korai mobilizálást jelent, illetve fizikai módszereket. Súlyos vérzésveszélykor ez utóbbit (megfelelő minőségű pneumatikus kompresszió, rugalmas harisnya) önmagában is alkalmazzuk. A háziiorvosi, illetve belgyógyászati gya-

Vénás tromboembólia (VTE)

- kezelése és másodlagos megelőzése
- közepes és nagy trombóziskockázattal járó beavatkozások állapotok

Kardiológiai indikációk (határozatlan ideig, tartósan)

- pitvari fibrilláció
- mitralis stenosis, ha a kórelőzményben embólia és/vagy tág bal pitvar
- biológiai műbillentyű+egyéb indikáció

Kardiológiai indikációk (≤3 hónap)

- billentyű plasztika
- biológiai műbillentyű egyéb indikáció nélkül

2. táblázat:
Az antikoaguláns
monoterápia
indikációi

korlatban ugyancsak, mint fentebb már utaltunk rá, indokolt az antikoaguláns (LMWH) profilaxis a közepes és nagy kockázatú csoportokban. Az onkológiai betegek esetén különösen fontos nagy trombogenitású tumorokban, illetve a kezelések időtartamára biztosítani a megfelelő antikoaguláns (LMWH) adását (15).

A profilaxis időtartama általában a kockázat fennállásának idejére szorítkozik. Ez jelenthet egy-két alkalmat (pl. utazási trombózis nagy kockázatú esetei), de éveket (pl. súlyos poszttrombotikus szindróma, thrombophilia) is. Az alvadásgátlás intenzitását a kockázat és a vérzéses szövődmény együttes figyelembevételével határozzuk meg.

KARDIOLÓGIAI INDIKÁCIÓK

Az antikoaguláns kezelés indikált pitvari fibrillációban (PF), mivel bizonyítottan hatékonyabb, mint a trombocitagátló monoterápia és biztonságosabb, mint az antikoaguláns+trombocitagátló kombinált kezelés. Határozatlan (évekig) ideig mitralis billentyű szűkületében sinusritmus esetén akkor kell antikoagulálni a beteget, ha a kórelőzményben embólia szerepel és/vagy tág bal pitvart észlelünk. Biológiai műbillentyű esetén csak egyéb indikáció egyidejű fennállta esetén kell az előzőeknek megfelelően, határozatlan ideig folytatni az alvadásgátlást. Billentyű-plasztika, illetve biológiai műbillentyű önmagukban csak a beavatkozástól számított 3 hónapig igényel alvadásgátlást. A megelőzést (kezelést) ezekben az esetekben is LMWH/UFH adása vezeti be, s az átállás is hasonló a VTE-nél leírtakkal. A cél-INR általában 2–3 (8).

Az antikoaguláns monoterápia indikációit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A fentebb vázolt elvekben és gyakorlatban – amennyiben a széles körű alkalmazás igazolja a várakozásokat – az új antikoagulánsok (közvetlen FX-gátlók: pl. fondaparinux, idraparinux), közvetlen, orális FII gátlók: pl. dabigatran elterjedésével jelentős változások várhatók.

TROMBOCITAGÁTLÓ MONOTERÁPIA

A vérlemezke-gátló készítmények közül a ciklooxygenáz utat irreverzibilisen gátló aszpirin, illetve az ADP-receptort gátló thienopyridinek (clopidogrel, ticlopidin), jönnek elősorbán a gyakorlat szempontjából számításba, de esetenként egyéb készítmények is, mint pl. nem-kardiogén stroke-ot követően a dipyridamol. Alkalmazásukkor (a vérzésveszéllyel járó beavatkozásokhoz) tudni kell, hogy a vérlemezkék élettartama kb. 7 nap, tehát – figyelembe véve az újonnan képződőteket – pl. a ma bevett aszpirin hatása, igaz csökkenő mértékben, de még 4-5 nap múlva is észlelhető. A dózis általában napi 1 tableta, ami az aszpirin esetén 75-150 mg-ot, a clopidogrelnél 75 mg-ot jelent. Ez utóbbi feltétlenül előnyben részesítendő a sokkal gyakoribb mellékhatással (elsősorban neutropenia) járó ticlopidinnel szemben.

Gondot jelenthet a trombocitagátlók alkalmazásakor az aszpirinnel szembeni érzéketlenség (aszpirin non-reszponzió), amikor kezdetben sem észlelünk, legalábbis laboratóriumi módszerrel kimutatható hatást, illetve amikor a beteg kezdetben jól reagáló vérlemezkéi néhány hónapos aszpirinszedést követően válnak érzéketlenné (aszpirinrezisztencia). Ez utóbbit, pl. nagymérvű hyperlipidaemia esetén tapasztaljuk. Aszpirin-intolerancia áll fenn, ha bronchospasmus vagy gasztrointesztinális okok miatt nem tudja valaki szedni az acetil-szalicilsav-tartalmú készítményeket (2).

PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG (PAD)

A trombocitagátlók ugyanolyan hatékonyaknak bizonyultak, mint az OAC monoterápia, a vérzéses szövődmények száma viszont kisebb. Az antiplatelet és OAC kombinációja szintén megengedhetetlenül növelte mind az ösztörtalitást, mind a súlyos vérzés veszélyét. Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlásában korábban megfogalmazott aszpirin elsődleges stroke-megelőzésre nem állta ki az idő próbáját (már csak azért sem, mert

3. táblázat:
A trombotagátó kezelé indikációi

<p>Trombotagátó monoterápia</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Perifériás érbetegség <p>Trombotagátó kombinált terápia</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Koronária stent: (aszpirin+clopidogrel) ➤ Akut koronária szindróma nem-ST-elevációs formájában (NST-ACS) tartós másodlagos megelőzésre: aszpirin (határozatlan ideig)+ clopidogrel (9–12 hónapig) ➤ Nem-kardiogén (iszkiémás) stroke: aszpirin+dipyridamol retard

éppen a diabéteszesek közt igen magas az aszpirinrezisztensek aránya (1).

KOMBINÁLT TROMBOTAGÁTÓ KEZELÉS

Aszpirin és elnyújtott hatású dipirydamol előnyösebbnek bizonyult a stroke másodlagos megelőzésében, mint az aszpirin monoterápia (4, 6, 9). A kiegészítő heparin, illetve VKA-kezelés a hatékonyságot nem növelte, a vérzésveszély viszont szignifikánsan nőtt.

Az aszpirin és a clopidogrel egyidejű adása a koronária stentek elzáródásának megelőzésére hatékonyabb, mint akár egyik, akár másik monoterápiában történő alkalmazása.

Akut koronária szindróma nem-ST-elevációs formájában (NS-ACS) tartós másodlagos megelőzésre: aszpirin (határozatlan ideig)+ clopidogrel (9-12 hónapig) (11).

A vérlemezke gátlók adásának indikációit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

KOMBINÁLT ANTIKOAGULÁNS ÉS TROMBOTAGÁTÓ KEZELÉS

Az antikoaguláns és az antiplatelet készítmények egyidejű alkalmazás bizonyosan fokozott vérzésveszéllyel jár. Mégis, lehetnek

4. táblázat:
Kombinált antikoaguláns és trombotagátó kezelé indikációi

<p>Antikoaguláns+antiplatelet (mono)terápia</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ akut koronária szindróma (NST-ACS, ST-ACS), kezdeti és hosszú távú kezelése ➤ mechanikai műbillentyű ➤ VKA-rezisztencia/túlzott igény ➤ ismételt VTE adekvát INR ellenére; ragadós trombotocita szindróma ➤ perkután koronária-intervenció (PCI) <p>Antikoaguláns+antiplatelet (dual) terápia</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ koronária stent+pitvari fibrilláció

olyan helyzetek, amikor ennek tudatában is vállalni lehet és kell együttes alkalmazásukat. Az indikációk nagy betegszámon nyert olyan tanulmányokon alapulnak, amelyekben az ún. keményvégpontot a halál, illetve a miokardiális infarktus jelentette, és figyelembe vették, a „rentábilisságot” is vagyis azt, hogy hány beteget kell kezelni ahhoz, hogy az esetleges előny érvényre jusson.

Ezek alapján a kombinált antiplatelet+antikoaguláns kezelés indokolt az akut koronária szindróma mindkét (tehát ST-elevációval járó; ST-ACS, illetve – anélküli; NST-ACS) formájában kezdeti kezelésére, illetve ST-ACS-ben és NST-ACS-ben tartós kezelésre is (hatékonyabb, mint az antiplatelet kombináció, de több a vérzés is) (7, 16, 19). A jelenlegi, még további vizsgálatokat igénylő helyzetet jól jellemzi azonban az OASIS-6 és OASIS-5 tanulmány.

Az előzőben UFH-val, az utóbbiban LMWH-val (enoxaparin) hasonlították össze a fondaparinux hatásosságát és biztonságosságát. A fondaparinux szignifikánsan csökkentette mind a halálozást, mind a reinfarktust, azonban, ha a PCI-vel kezelt csoportot külön vizsgálták, a 30. napon, igaz, nem szignifikánsan de a fondaparinux kezeltekben volt magasabb a halálozás (17, 20, 21). Kombinált antikoaguláns antiplatelet kezelés javallt továbbá golyós mechanikai műbillentyűvel élők esetén, egyidejű artériás betegség fennállásakor, ha stentje van a betegnek, illetve ha adekvát antikoagulálás mellett lépett fel embólia; túlzottan nagy VKA-igény esetén annak csökkentésére (napi 100 mg aszpirin hozzáadásával kisebb kumarin/ warfarin adagok esetén érhető el a kívánt INR); adekvát INR mellett ismételten fellépő VTE esetén, illetve a thrombophilia speciális formája, az ún. „ragadós trombotocita” szindróma fennállásakor. Perkután koronária-intervenció (PCI) során, bár erre nem áll randomizált tanulmány rendelkezésre (5). Antikoaguláns és kettős antitrombotocita kezelés (ún. hármas kombináció) adása koronária stent és pitvari fibrilláció egyidejű fennállása esetén indokolt. A kombinált kezeléseket a 4. táblázat tekinti át. A kardiovaszkuláris kockázat antikoaguláns és/vagy antitrombotocita szerekkel történő csökkentésén túlmenően lényegében hasonló indikációval kerülhet sor, nem a fenti hatáscsoportba tartozó készítmények alkalmazására, pl. magas homociszteinszint esetén (B₆-, B₁₂-vitamin és folsav), lipidcsökkentők adására, a vérviszkozitás csökkenté-

sére stb. Ezekről részletesebben máshol szölkünk (13).

VÉGEZETÜL, MERRE TOVÁBB?

Az elmúlt évek gyógyszergyári törekvéseinek iránya a minél ritkábban, lehetőleg szájon át beveendő/bevehető, laboratóriumi kontrollt nem igénylő, biztonságos, az adott egyénre

szabott, vagyis mind az indikációt, mind a mellékhatás kockázatát figyelembe vevő készítmények felé mutat. A mi teendőnk pedig az irányelvek és statisztikai igazságok alapos ismerete mellett a beteg lehető legtöbb tényezőjének (társbetegségek, vesefunkció, tünetek ideje, kora, általános egészségi állapota, egyéb gyógyszerek stb.) mind jobb megismerése után a rá szabott, csak neki szóló döntés meghozatala – vele együtt.

IRODALOM

- Ambrosi P, Villani P, Bouvenot G. Antiplatelet therapy for primary prevention in diabetes. *Diabetes Metab* 2006; 32: 2552–2556.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherosclerosis. *JAMA* 2006; 295: 180–189.
- Diener HC. Primary and secondary stroke prevention with antiplatelet drugs. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1293–7.
- Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (S1): 255–263.
- Fintel DJ. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disease: implications on MATCH and CHARISMA results for cardiologists. *Clin Cardiol* 2007; Sep 10 (Epub ahead of print)
- Jánosi A. Az akut koronária szindróma kezelése. In: A kardiológiai betegségek kezelése. Czuriga I, editor. *Docindex*; 2007. p. 107–113.
- Lengyel M, Kiss RG. Balszívfél eredetű tromboemboliák megelőzése és kezelése. *Kardiológiai Útmutató*. 2007. március pp. 35–50.
- Lutsep HL. New developments in secondary stroke prevention: impact of the European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT) on clinical management. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16: 263–267.
- Pados Gy, Szollár L, Farsang Cs, et al. II. Magyar Terápiás Konszenzus Ajánlás a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11: 131–138.
- Peters RJ, Mehta S, Yusuf S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *BMJ* 2007; 334: 1265–9.
- Pfliegler G. REACH – Nemzetközi felmérés az atherothrombosis kockázatának csökkentésére. *Hippocrates* 2005; 7: 150–151.
- Pfliegler G. A vénás tromboembóliák megelőzése és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2007; 12: 10–14.
- Pfliegler G, editor. A tromboemboliák megelőzése és kezelése. *Magyar Irányelvek 2005, Hematologia – Transzfuziológia* 2005; 38 (Suppl 2): 2–46.
- Pfliegler G. Tumor és thrombosis. <http://www.webdo-ki.hu>, 2007. szeptember
- Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eu Heart J* 2007; 28: 1193–1204.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241–250.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.
- Voith L, Pfliegler G, Hegedűs I, et al. Kumarin és kis adagú acetilszalicilsav együttes adása mitralis és aorta mechanikus műbillentyűs betegek tromboemboliás szövődményeinek megelőzésében. *Orv Hetil* 1997; 138: 925–929.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–30.