

A pitvarfibrillációban szenvedő beteg antikoaguláns-terápiájának gyakorlata és kihívásai napjainkban

KISS DÉNES ZSOLT, KISS BOLDIZSÁR, ZIMA ENDRE ISTVÁN

PRACTICE AND SPECIAL CHALLENGES OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

A pitvarfibrilláció az egyik legfontosabb, klinikai jelentőséggel bíró gyakori ritmuszavar. Önmagában a leggyakrabban stroke-ot, egyéb szisztémás thromboembolisatiót (STE), szívelégtelenséget okozó aritmia. A pitvarfibrilláció 2,5-szeresére növeli a stroke, 5-szörösére a szívelégtelenség kockázatát, 2-szeresére a cardiovascularis mortalitást. Prevalenciája 20 éves életkor felett már 3%, illetve ennél nagyobb a szelektált betegpopulációkban, úgymint hypertóniás, obes, diabeteses, szívelégtelen, veseelégtelen, billentyűbetegségben szenvedő betegek esetében. 65 éves életkor felett pedig a populáció 2,3%-ában fordulhat elő pitvarfibrilláció.

Előfordulását a 2010-es évek első felében összességében 33,5 millió főre becsülték (ebből 20,9 millió férfi), de hangsúlyozottan regionális heterogenitások megadása mellett. A pitvarfibrilláció incidenciája 0,2–0,4/1000 főre tehető évente. A prevalencia az európai adatok alapján az 50 év alatti korosztályt vizsgálva 0,12–0,16%, a 60–70 éves korosztályban pedig 3,7–4,2%, míg a 80 éves és idősebb lakosság esetén elérheti 10–17%-ot. Magyarországon az újonnan diagnosztizált betegek aránya 0,46%, 3,1%-os prevalenciával. 2015-ben a pitvarfibrillációval kezelt betegek száma 306 914 fő volt, az újonnan felismert betegek száma pedig 45 333.

Európai felmérésekre alapozott becslések alapján 2030-ra 14–17 millió betegnél várható diagnosztizált pitvarfibrilláció, mintegy 100 000/év feletti új diagnosztizált esettel.

A fenti adatokból látszik, hogy a pitvarfibrilláció előfordulása növekszik, így megfelelő, korszerű ellátása kiemelt jelentőségű

Atrial fibrillation is one of the most important, common and clinically significant arrhythmia. This arrhythmia alone is the most common that causes stroke, other systemic thromboembolism (STE), and heart failure. Atrial fibrillation increases the risk of stroke 2.5-fold, the risk of heart failure 5-fold, and cardiovascular mortality 2-fold. Prevalence in patients over 20 years of age is already 3%, and higher in selected patient populations such as patients with hypertension, obesity, diabetes, heart failure, renal failure, and valvular disease. Atrial fibrillation may occur in 2.3% of people over 65 years of age.

In the first half of 2010, the total number of patients with atrial fibrillation was estimated at 33.5 million (of which 20.9 million were men), but with regional heterogeneities. The incidence of atrial fibrillation is 0.2–0.4 / 1,000 per year. Prevalence - based on European data - in the under-50 age group is between 0.12–0.16%, in the 60–70 age group is between 3.7–4.2%, and in the 80 year and older population it can reach 10% to 17%. The number of newly diagnosed patients in Hungary is 0.46%, with a prevalence of 3.1%. In 2015, the number of patients treated with atrial fibrillation was 306,914 and the number of newly diagnosed patients was 45,333.

Based on European surveys, 14–17 million patients are expected to have diagnosed atrial fibrillation by 2030, which means more than 100,000 new diagnosed cases per year than now.

The incidence of atrial fibrillation is increasing, therefore its appropriate and up-to-date treatment is particular importance both at the level of primary care and

dr. KISS Dénes Zsolt, dr. KISS Boldizsár, dr. ZIMA Endre István (levelező szerző/correspondent):
Simmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Kardiológiai Intenzív Osztály/
Simmelweis University, Heart and Vascular Centre, Cardiology Intensive Care Unit;
H-1122 Budapest, Városmajor u. 68. E-mail: zima.endre@gmail.com

Érkezett: 2022. április 25. Elfogadva: 2022. augusztus 19.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.024A>

mind az alapellátás, mind pedig a szakellátás szintjén. Jelen publikációban a szerzők a pitvarfibrillációban szenvedő páciensek antikoaguláns kezelésére vonatkozó ajánlásokat és kihívásokat mutatják be.

pitvarfibrilláció, antikoagulánsok, gyógyszeres terápia, Covid-19

specialized care. In this publication, the authors present guidelines and challenges related to anticoagulation in patients with atrial fibrillation.

atrial fibrillation, anticoagulants, drug therapy, Covid-19

Pitvarfibrilláció

A pitvarfibrilláció az egyik legfontosabb, klinikai jelentőséggel bíró gyakori ritmuszavar, mely leggyakrabban stroke-ot, egyéb szisztémás thromboembolisatiót (STE), szívelégtelenséget okozhat. A pitvarfibrilláció 2,5-szeresére növeli a stroke, 5-szörösére a szívelégtelenség kockázatát, 2-szeresére a cardiovascularis mortalitást (1). Prevalenciája 20 éves életkor felett már 3%, de ennél nagyobb különböző szelektált betegpopulációkban, mint hypertóniás, obes, diabeteses, szívelégtelen, veseelégtelen, billentyűbetegségben szenvedő betegek esetében. 65 éves életkor felett 2,3%-ban fordulhat elő pitvarfibrilláció. A 2010-es évek első felében összességében 33,5 millió főre becsülték (ebből 20,9 millió férfi) a pitvarfibrillációban szenvedő páciensek számát az egész világon, de hangsúlyozott regionális heterogenitások megadása mellett. A pitvarfibrilláció incidenciája 0,2–0,4/1000 főre tehető évente. A pitvarfibrilláció prevalenciája európai adatok alapján az 50 év alatti korosztályban 0,12–0,16%, a 60–70 éves korosztályban 3,7–4,2%, míg a 80 éves és idősebb lakosság esetén elérheti 10–17%-ot (2). Magyarországon az újonnan diagnosztizált betegek aránya 0,46%, 3,1%-os prevalenciával. 2015-ben a pitvarfibrillációval kezelt betegek száma 306 914 fő volt, az újonnan felismert betegek száma pedig 45 333 (3). Európai felmérésekre alapozott becslések alapján 2030-ra 14–17 millió betegnél várható biztosan diagnosztizált pitvarfibrilláció, mintegy 100 000/ év feletti új diagnosztizált esettel (4).

A pitvarfibrilláció lehet de novo felismert (akár ismeretlen ideje fennálló), paroxysmalis (48 órán belül spontán szűnő, maximum 7 napos), perzisztens (7 nap és 1 év közötti ideig fennálló), hosszú ideje perzisztáló: több mint 1 éve fennálló, de organikus állapot (normál tágaságú szívüregek, az alapbetegség, reverzibilis kiváltó okok, általános állapot miatt még várható

sikeres ritmuskontroll), illetve permanens (a frekvenciakontroll-stratégia célcsoportja, mivel itt sinusritmus nem várható) (1).

A pitvarfibrilláció felismerésében fontos a beteg pulzusának rendszeres „monitorozása”, mivel a pitvarfibrillációban szenvedő betegek mintegy 2/3-a – 3/4-e tünetmentes, azaz nem érzéki meg a ritmuszavarát, mindaddig, amíg egy szisztémás thromboemboliás esemény (STE) fel nem hívja a figyelmet rá. A legsúlyosabb STE-k a rövid időablakú irreverzibilis célszerv-károsodás kockázata miatt a stroke, a visceralis embolisatio, illetve a vértágembolia. Ezek akut fennállása esetén a célszerv tartós károsodásának megelőzése nagyon rövid reakcióidejű, gyors beavatkozást sürget, úgymint sebészi vagy invazív neuroradiológiai, radiológiai vagy angiológiai embolectomiát, vagy thrombolysist.

A pitvarfibrilláció diagnózisának arany standardja az elektrokardiográfiás vizsgálat (EKG), de a pulzustapintással észlelt irreguláris ritmus is felhívhatja rá a figyelmet, mely esetén az első kötelező lépés az EKG elkészítése. A betegeknél a potenciálisan fellépő pitvarfibrilláció diagnosztikai lehetőségei a kontrollvizsgálatokon történő EKG, a betanított, rendszeres, a betegek által végzett pulzusszámolás, illetve pulzuszámolás noninvazív vérnyomásmérővel, vagy háziorvos/szakrendelő által telemetriás EKG rendszeres készítése. Szabadon elérhetőek már a beteg által aktiválható, EKG-rögzítésre képes felhasználóbarát készülékek, melyekkel egészségügyben nem jártas ember is tud felvételt készíteni ritmusáról. Újabban egyes okosórák is képesek aritmia kijelzésére, illetve egysatornás EKG elkészítésére, melyet kezelőorvosának például PDF-formátumban el tud juttatni a beteg. Nehézséget jelent azonban a mintavételezés pontossága, melyet a felhasználó kooperációja is erősen meghatároz.

A 2021-es évben megtartott XIII. Aritmia és Pacemaker Kongresszuson az egyik fő téma a praxisközösségek szerepét hangsúlyozta, mely-

nek alapvető része lett a Covid-19-pandémia idején a telemonitorozás. A háziiorvosi vagy szakrendelő orvosának a felismerésben jelentős szerepe van, mivel a beteggel való direkt kapcsolata miatt – legyen az személyes vagy online –, meg tudja határozni azt a betegcsoportot, akiknél a pitvarfibrilláció új keletűen kerül felismerésre.

A pitvarfibrilláció kezelése – általánosságban – három részre osztható: a szisztémás thromboembolia megelőzése, a ritmuszavar direkt kezelése, illetve az etiológiai faktorok feltérképezése és kezelése.

Az első észlelés esetén a kezelés kezdő lépése, az antikoaguláns kezelés, amely már háziiorvosi gyakorlatban is elkezdendő. A legtöbb pitvarfibrillációban szenvedő betegnek az élete végéig antikoaguláns-kezelést kell kapnia. Az antikoaguláns-kezelést kapó betegek többségében a potenciális vérzéses kockázatnál messze nagyobb a várható STE-megelőzésből fakadó haszon.

A pitvarfibrilláció esetén az aritmiakezelés stratégiája lehet: ritmus- vagy frekvenciakontroll. A ritmuskontrollra irányuló stratégia elsősorban ambuláns szakellátás vagy kórházi befejezés keretén belül oldható meg. A ritmuskontroll célja gyógyszeresen és/vagy elektromosan visszaállítani a sinusritmust, majd antiaritmiás kezelés beállításával fenntartani azt. Kuratív megoldást jelenthet a pitvarfibrilláció-abláció, mely egyre jobb hatékonysággal tud tartós sinusritmust eredményezni, meghatározott indikációval, preszelektált betegpopulációban. A 2020-as évben Magyarországon az egymillió lakosra jutó ablációk száma 378, a pitvarfibrilláció miatt végzett ablációk száma pedig 157 volt (5).

A frekvenciakontrollra irányuló stratégia célja a tachycard kamrai frekvencia normálisra „szelídítése”, mely megfelelő ellenőrzési gyakoriság mellett legtöbb esetben, háziiorvosi/ szakrendelői praxis keretében, ambuláns megjelenések során is menedzselhető. Amennyiben a betegnél bradyarrhythmia áll fenn, az egyéb reverzibilis okok kizárását követően a beteg pacemakerkezelést igényelhet a normofrekvens kamrai ritmus elérése céljából.

A ritmuszavar kezelése esetében sem kerülhető meg az etiológiai faktorok feltérképezése és szükség esetén kezelése. Egyes alapbetegségek kezelése önmagában megoldja a ritmuszavart, úgy, mint a hyperthyreosis, a hypokalaemia, az adrenerg krízis, toxinok, az ischaemiás szívbetegség, a szívértelenség, a valvularis szívbetegség, az infekció és a szepszis.

Az antikoaguláns-kezelés arany standardja évtizedekig a K-vitamin-antagonista (VKA) warfarin és acenokumarol volt. Ebben az esetben szükséges a laboratóriumi vizsgálattal meghatá-

rozható INR- (international normalised ratio) érték rendszeres kontrollja. A VKA-kezelés esetén a terápiás INR-érték pitvarfibrillációban szenvedő betegek esetén 2,0–3,0 közötti. Mechanikus műbillentyűvel élő személyek esetén pedig 2,5–3,5 közötti érték elérése szükséges. A 2000-es években piacra került új típusú orális antikoagulánsok hatékonyság és biztonságosság szempontjából a VKA reális alternatívájává váltak.

A direkt orális antikoaguláns-kezelés indikációi

Az antikoaguláció több betegcsoportnál szükséges, legyen szó a thromboembolia primer, vagy szekunder prevenciójáról, illetve a kezeléséről. A nonvalvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegek esetén indokolt a direkt orális antikoaguláns (DOAC-) kezelés beállítása antikoaguláció céljából, amennyiben a stroke-rizikót becsülő CHA₂DS₂-VASC pontrendszer férfiaknál minimálisan 2 pontot, nőknél 3 pontot mutat (1. táblázat) (6).

1. táblázat. CHA₂DS₂-VASC pontrendszer. A beteg kórelőzményére, betegségre optimalizált, a thromboemboliás rizikót felmérő pontrendszer. Értéke minimálisan 0, maximálisan 9 pont. Férfiak esetében 1 pontnál megfontolandó, 2 vagy a fölötti érték esetén indokolt az antikoaguláns-kezelés megkezdése. Nők esetében megfontolandó az orális antikoaguláns kezelés 2 pontnál, 3 pont vagy a fölött pedig indokolt (6)

Congestive heart failure (pangásos szívértelenség)	1 pont
Hypertension (magas vérnyomás)	1 pont
Age (életkor) >75 év	2 pont
Diabetes mellitus	1 pont
Stroke/TIA	2 pont
Vascularis betegség	1 pont
Age (életkor) 65–74 év	1 pont
Sex Category (nem)	1 pont

A direkt orális antikoaguláns kezelés kontraindikációi

A DOAC-ok hatásosságának ellenére számos kórkép, illetve állapot esetén alkalmazásuk kontraindikált. Ide tartozik a mechanikus műbillentyűvel élő beteg, a várandós kismama, a súlyos reumás mitralis billentyű stenosisal élő páciens, továbbá a nagy vérzéses kockázatú beteg, megemlítendő még az antifoszfolipid szindróma is, melynek fennállása esetén csak VKA alkal-

mazható antikoaguláns kezelés céljából. Tekintettel a DOAC-ok vesén keresztüli eliminációjára a krónikus veseelégtelenségben szenvedő páciensek esetén dóziscsökkentés szükséges, illetve akár kontraindikáció is fennállhat (lásd később). Ezen felül súlyos májelégtelenség (Child–Pough C stádium) esetén szintén kontraindikált a DOAC-ok alkalmazása. (7)

Az antikoaguláns-kezelés gyógyszerhatástana

A különböző STE-k megelőzésére és kezelésére több hatásfokú gyógyszer áll rendelkezésünkre. Az úgynevezett antikoaguláns gyógyszerek a véralvadási kaskád egy vagy több ponton gátolják, hatásmechanizmusuk széles skálán mozog, beleértve a direkt enzimgátlást, indirekt gátlóhatást az antitrombin gátlásán keresztül, illetve a K-vitamin-függő alvadási faktorok szintézisének gátlását. Több gyógyszer-család tartozik közéjük, a legújabb gyógyszer-csoport a DOAC-ok csoportja. Ezeket a gyógyszereket korábban új orális antikoagulánsként emlegettük, azonban ez utóbbi mára kissé elavult, szerencsésebb a non-K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns (NOAC) elnevezés vagy a direkt orális antikoaguláns elnevezés. Jellemzőjük, hogy ezek a gyógyszerek a véralvadási kaskád egy adott pontján fejtik ki hatásukat (8, 9).

A DOAC-ok családját hatásmechanizmus alapján két alcsoportra oszthatjuk:

Direkt hatású trombin- (FII) inhibitor a fibrinogénnek a trombin által fibrinné történő hasítását gátolja úgy, hogy direkt módon kötődik a trombinhoz. Orális és parenteralis alkalmazási módjai is ismertek. Parenteralisan adható az argatroban, illetve a hirudin szintetikus származéka, a bivalirudin is ide sorolható. Az egyetlen forgalomban lévő, orálisan alkalmazható direkt trombininhibitor a dabigatran-etaxilát. A dabigatran-etaxilát az úgynevezett prodrugok közé sorolható. Önmagában nincs farmakológiai aktivitása, azonban a keringésbe kerülve a plazmában és a májban egy észteráz által katalizált hidrolízis segítségével biológiailag aktív dabigatran-alkal (10).

Az aktivált Xa faktor (FXa) direkt hatású inhibitorai a protrombin-trombin hasítás gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, melyet az aktivált X-es faktorhoz való direkt kötődéssel érnek el. A direkt FXa-gátlók esetén csak orális beviteli forma ismert: apixaban, rivaroxaban, edoxaban. [A gyógyszerek neve segít a hatásmechanizmus megjegyzésében, hiszen ezen hatóanyagok neve „xaban”-ra végződik (10).]

Farmakodinámiás hatások

Direkt trombininhibitor: dabigatran-etaxilát

Egyértelmű összefüggés van az antithromboticus hatás és a plazma dabigatrankoncentrációja között. A szer meghosszabbítja az aktivált partialis tromboplasztinidőt (aPTI), a trombinidőt (TI), továbbá az ecarin alvadási időt (ECI) is. Ez utóbbi paraméter a direkt trombininhibitorok hatásának közvetlen mérésére alkalmas, azonban elérhetősége korlátozott. Az aPTI széles körben elterjedt, jó megközelítést ad a dabigatran antikoaguláns hatására vonatkozóan, de nem alkalmas precíz mérésekre, különösen a magas plazmakoncentrációk esetén. Az aPTI magas értéke jelzi, hogy a beteg antikoaguláns hatásban van. Dabigatran-etaxilát alkalmazása esetén rutinszerűen nem szükséges az antikoaguláns hatás monitorizálása, ennek inkább kórházi körülmények között van jelentősége (10).

Direkt hatású FXa-inhibitorok: rivaroxaban, apixaban, edoxaban

A direkt FXa inhibitorok dóziszfüggően, kompetitív módon, reverzibilisen gátolják az aktivált X-es faktort. Szintén dóziszfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt, azonban az INR-érték nem alkalmazható DOAC-ok esetén. Megfigyelték továbbá az aPTI dóziszfüggő meghosszabbítását is. Ezek a változások nagyon variábilisak így alkalmatlanok az érdemi monitorizálásra, emellett a DOAC-ok esetén a rutinszerű hatásmonitorizálás nem indokolt (10). Amennyiben megoldható és indokolt, úgy anti-Xa-szint meghatározásával monitorozható a DOAC-ok hatása.

Farmakokinetika

Direkt trombininhibitor

Dabigatran-etaxilát

A bevételt követően teljes mértékben átalakul aktív formájú dabigatranná, melynek a plazmakoncentrációja gyorsan emelkedik. Az abszolút biohasznosulás körülbelül 6-7%, melyet az étkezés nem befolyásol, azonban meghosszabbítja körülbelül 2 órával a csúcskoncentráció elérését. A dabigatran megközelítőleg 35%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez. Eliminációja elsősorban a vesén keresztül történik, változatlan formában, a plazmakoncentráció felezési

ideje átlagosan 11 óra, dózistól függetlenül. A felezési idő megnyúlását, meghosszabbítását tapasztalták csökkent vesefunkciójú betegek esetében (10).

Direkt FXa-inhibitorok

Rivaroxaban

Gyors felszívódás jellemzi, melyet követően hamar, 3-4 óra alatt felépül a csúcskoncentrációja. Biohasznosulása nagymértékű (80-100%), a 20 mg-os dózis esetén ez valamivel kevesebb. A dózis körülbelül 2/3-a bomlik metabolikusan, ennek a fele a vesén át, a másik fele pedig a széklettel távozik a szervezetből. A fennmaradó 33% a vesén keresztül távozik aktív kiválasztás révén, változatlan formában (10).

Apixaban

Felszívódása után 3-4 órával eléri csúcskoncentrációját, körülbelül 50-52%-os biohasznosulás mellett. Metabolizmusa főként a CYP3A4/5A enzimen keresztül történik, eliminációja körülbelül 25%-ban renális, emellett biliaris és intestinalis kiválasztás jellemzi. Felezési ideje körülbelül 12 óra (10).

Edoxaban

Felszívódást követően 1-2 órával eléri csúcskoncentrációját, 62%-os biohasznosulás mellett, eloszlása kétfázisú. Metabolizációja hidrolízis, konjugáció és CYP3A4 általi oxidáció útján történik. Eliminációja részben (35%) a veséken keresztül, részben pedig az emésztőrendszeren keresztül, illetve biliarisán történik. Felezési ideje 10 és 14 óra között van (10).

Dozírozás

Napi két alkalommal szedendő dabigatran szokásos dózisa kétszer 150 vagy 110 mg; az apixabané kétszer 5 vagy 2,5 mg; a napi egy alkalommal szedendő rivaroxabané egyszeri 20 vagy 15 mg; az edoxabané egyszeri 60 vagy 30 mg (10).

A pitvarfibrillációban szenvedő beteg antikoagulációja percutan coronariaintervenciót (PCI) követően mindig a stentthrombosis és a vérzéses rizikó mérlegelésétől függ. Akut coronariaszindróma miatt, azoknál a nem komplikált PCI-n átesett betegeknél, akiknél a stentthrombosis kockázata kicsi, vagy a vérzéses kockázat felülmúlja azt, az acetilszalicilsav korai (≤ 1 hét) elhagyása és ezt követően 12 hónapig kettős

antithromboticus kezelés javasolt P2Y₁₂-gátló és VKA/DOAC alkalmazásával. ACS-t követően azokban az esetekben, amikor a stentthrombosis kockázata felülmúlja a vérzéses kockázatot, a hármas antithromboticus kezelés (acetilszalicilsav, clopidogrel, VKA/DOAC) több mint egy hétig folytatandó. A hármas terápia időtartamát (≤ 1 hónap) ezen rizikófaktorok alapján kell meghatározni (1).

Gyakran a DOAC-kezelés dóziscsökkentését indokolja a beteg életkora, jelentősen csökkent testtömege, krónikus veseelégtelenség mellett jelentősen beszűkült vesefunkció, illetve májelégtelenség. Az egyes egyéb szívbetegségek, speciális beavatkozások, melyek thrombocytaaggregáció-gátló készítmények szedését indokolják egyidejűleg, ugyancsak csökkentett dózisu DOAC-kezelést tehetnek szükségessé, például primer PCI utáni átmeneti kettős, majd tartósan egyes thrombocytaaggregáció-gátlás javallat.

Külön megfontolást igényel az onkológiai kezelést igénylő, nagy thromboemboliás kockázattal bíró betegpopuláció, ahol limitált számú vizsgálat igazolja a DOAC-kezelés biztonságosságát (11).

Az együtt szedett gyógyszerekkel a VKA-knak jelentős, a DOAC-oknak kis interakciós rátája van. A DOAC-ok esetében az elfogyasztott étel minősége, mennyisége, időzítése is kevés limitet szab.

Jelenleg a DOAC-kezelés periproceduralis/perioperatív alkalmazásánál/leállításánál az Európai Szívritmus Társaság (EHRA) 2021-es állásfoglalása az irányadó. Alapvetően a beavatkozás kapcsán a DOAC-kezelés leállításának időzítését a vérzéses és thromboemboliás kockázatok, a beteg- és a sebészi faktorok határozzák meg (2. táblázat). Minden esetben a beavatkozást végző orvos, aneszteziológus, és a beteg közös egyeztetése a legfontosabb (4).

A direkt orális antikoaguláns-kezelés tervezett visszaállítása a perioperatív szakban

Minor vérzéses kockázat esetén a beavatkozás az utolsó antikoaguláns bevitelét követően 12-24 órával végzendő (DOAC átmeneti hatás), és a műtét napján vagy másnap folytatandó a DOAC-kezelés. Mindemellett a betegek esete individúálisan mérlegelendő társbetegségek tekintetében, azaz egyéni időzítés mindig megfontolandó, a biztonságosság figyelembevételével. Azoknál a betegeknél, akiknél a DOAC szervezeten belüli akkumulációja várható (veseelégtelenség, idősebb életkor, társgyógyszerelés), a 3. táblázathoz ké-

2. táblázat. A vérzéses rizikót meghatározó betegasszociált és orvosi rizikó-faktorok

Betegasszociált rizikófaktorok	Sebészeti és aneszteziológiai rizikófaktorok
Életkor	Beavatkozás vérzéses kockázata
Stroke	Vérzéses szövődmény következményei
3 hónapon belüli cardiovascularis esemény	Tervezett anesztézia módja
Pre- és posztoperatív vérzéses kockázat	
Veseelégtelenség	
Kiegészítő, vérzésveszélyt fokozó gyógyszerek (thrombocytá-aggregáció-gátló és nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmények)	
Májelégtelenség	
Thrombocytaszám	
Haemophylia	

pest további 12–24 órával korábbi abbahagyás javasolt. Nagyon fontos üzenete a legfrissebb, 2021. évi EHRA állásfoglalásnak, hogy a rutin-szerű heparinalapú (alacsony molekulású vagy ultrafrakcionált) antikoaguláns-átfedés (bridging) kontraindikált (4)!

A direkt orális antikoaguláns-kezelés dóziscsökkentésének kritériumai

A napi gyakorlatban sokszor találkozunk olyan esetekkel, amikor valamely alapbetegség (pitvarfibrilláció, mély vénás thrombosis, pulmonalis embolia stb.) miatt indokolt az antikoaguláns-terápia, azonban valamely társbetegség, magas vérzéses rizikó miatt a terápiás dózis csökkentése szükséges. Ezeknek összefoglalóját alább részletezzük:

Dabigatran: A dabigatran szokásos dózisa, megtartott vesefunkció (CrCl >30 ml/min) esetén napi kétszer 150 mg. Nagy vérzéses rizikó esetén (HAS-BLED pontrendszer alapján) napi kétszer 110 mg adása javasolt. Csökkentett vesefunkció (CrCl 15–30 ml/min) esetén napi kétszer 75 mg adása megfontolható, azonban ebben az esetben a dabigatran adása kerülendő. Súlyos veseelégtelenség (CrCl <15 ml/min), illetve vesepótló kezelés estén a dabigatran adása kontraindikált (10).

Apixaban: Az apixaban szokásos dózisa napi kétszer 5 mg. Dóziscsökkentés szükséges, ha az alábbiak közül kettő fennáll: 80 év feletti életkor,

testsúly ≤60 kg, szérumkreatinin-szint ≥1,5 mg/dl (133,0 μmol/l). Ebben az esetben napi kétszer 2,5 mg adása javasolt (10).

Edoxaban: Edoxaban esetében a dóziscsökkentés a CrCl-érték alapján történik.

95 ml/min CrCl fölött az edoxaban nem javasolt, mivel a nagyfokú renális kiválasztás miatt csökken a hatékonysága, ezekben az esetekben másik DOAC választása szükséges. 50–95 ml/min CrCl-érték esetében napi egyszer 60 mg edoxaban javasolt. Ha a CrCl-érték 15–50 ml/min, akkor napi egyszer 30 mg az ajánlott dózis. 15 ml/min CrCl-érték alatt elegendő adat hiányában nincsen evidencia az edoxaban alkalmazására.

Az edoxaban esetében szükséges dóziscsökkentés továbbá az alábbi esetekben:

Napi egyszer 30 mg adása javasolt 65 évnél idősebb páciensek esetében, akiknél az alábbiak közül legalább egy fennáll: testsúly ≤60 kg; potens P-glikoprotein-inhibitor (quinidin, verapamil) párhuzamos alkalmazása (10).

Idős, 80 év feletti, alacsony testsúlyú páciensek esetében az ELDERCARE-AF study eredményei alapján napi egyszer 15 mg edoxaban adása is hatásos és biztonságos lehet (12).

Rivaroxaban: A rivaroxaban esetén a szokásos napi egyszeri 20 mg-os dózis csökkentése szükséges csökkentett vesefunkció (CrCl 15–50 ml/min) esetén. Ekkor napi egyszer 15 mg adása javasolt. 15 ml/min CrCl-érték alatt a rivaroxaban adása nem javasolt (10).

A napi gyakorlat alapja: Négy mérföldkő, randomizált, kontrollált, multicentrikus DOAC-vizsgálat

A DOAC-kezelés a real-world analízisek alapján neutrális vagy jobb eredményt tud felmutatni az ischaemiás stroke, illetve intracranialis vérzés tekintetében (13).

Négy mérföldkő, randomizált, kontrollált, multicentrikus DOAC-vizsgálat adta az új ajánlások alapját: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; dabigatranal végzett vizsgálat), a ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, rivaroxabannal végzett vizsgálat), az ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, apixabannal végzett vizsgálat) és az ENGAGE AF-TIMI (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Genera-

3. táblázat. Az elektív beavatkozások előtti DOAC utolsó dózisbevételének javallata az EHRA 2021-es állásfoglalása alapján (4)

	Dabigatran		Apixaban, edoxaban, rivaroxaban	
	kis vérzéses kockázat	nagy vérzéses kockázat	kis vérzéses kockázat	nagy vérzéses kockázat
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h		
CrCl 30–49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h		
CrCl 15–29 ml/min	nem adható	nem adható	≥ 36 h	
CrCl < 15 ml/min	nincs hivatalos ajánlás a használatára			

tion in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48; edoxabannal végzett vizsgálat). Egy 71 683 beteget involváló meta-analízis, mely e vizsgálatok betegpopulációit elemezte, kimutatta a DOAC-készítményeknek kecsgetően jó kockázat-haszon arányát, 10%-os mortalitáscsökkentő hatással, a haemorrhagiás stroke csökkent kockázatával, de emelkedett gastrointestinalis vérzés eséllyel (14–18).

A Covid-19-fertőzés thromboemboliás hatásainak kivédése

Napjaink speciális kérdésköre a Covid-19-fertőzött betegek antikoagulációja, közismert ugyanis, hogy a Covid-19-infekció okozta betegség esetén fokozott a thromboemboliás események rizikója (19). Covid-19 esetén főként a vénás thromboemboliás események száma nagyobb, azonban az artériás vérrögzépződés rizikóját is fokozza, emiatt fontosnak tartjuk itt tárgyalni. Megjegyzendő, hogy a Covid-19-ben szenvedő, különösen a súlyos állapotú betegek között gyakoribb a pitvarfibrilláció és az ezzel összefüggő thromboembolia-incidencia (20). Megoszlanak a vélemények, hogy SARS-CoV-2-infekció esetén milyen módon végezzük a preventív/terápiás antikoagulációt. Fontos eldönteni, hogy kit, mikor, és milyen típusú antikoagulánssal kezeljünk. A kórházi kezelést nem igénylő esetekben, amennyiben nem áll fenn egyéb, véralvadást gátló kezelést igénylő kórkép [pitvarfibrilláció, korábbi tüdőembolia vagy mélyvénás thrombosis (MVT)], vagy a thromboemboliás esemény nagy kockázata, úgy a rutinszerű, akár profilaktikus dózissal antikoaguláns-kezelés nem ajánlott (21). Hasonló a helyzet a kórházi kezelésre szoruló Covid-19-betegek hazabocsátása kapcsán. Amennyiben tartós antikoaguláns-kezelés szükséges vagy

fokozott a thromboemboliás rizikó, úgy az antikoaguláns-terápia folytatása ajánlott, ezek hiányában azonban a hazabocsátást követően az antikoaguláció elhagyható. Itt megjegyzendő, hogy természetesen minden beteg egyedi elbírálást igényel, a döntéshozatalt segítheti a különböző rizikóbecslő pontrendszerek alkalmazása (22).

A kórházi kezelést igénylő esetekben szintén egyrészt meghatározó az egyedi elbírálás, a különböző társbetegségek, az egyéb alkalmazott gyógyszerek, illetve a kockázat-haszon arány is. Azon betegek esetében, akik egyébként is antikoaguláns kezelésben részesülnek, egyértelműen folytatandó a terápia, itt főként az egyes gyógyszerekkel való interakcióra érdemes figyelni. A Covid-19-terápia egyik központi eleme a dexamethason, mely indukálja a CYP3A4 enzimrendszert, ezáltal befolyásolhatja egyes DOAC-ok hatását. A ritonavir nevű antivirális szerről ismert, hogy szignifikáns interakció áll fenn közte és egyes DOAC-ok (rivaroxaban, apixaban) között, így ezekben az esetekben megfontolandó más antivirális készítmény adása. A Magyarországon leggyakrabban alkalmazott remdesivirnek ilyen jellegű interakciója nem ismert.

Általánosságban elmondható, hogy a kórházban kezelt Covid-19-fertőzött betegek esetében legalább profilaktikus antikoaguláció szükséges, ha nincsen kontraindikáció. Amennyiben gyógyszeres ez nem lehetséges, úgy legalább mechanikus profilaxis (például kompressziós harisnya) szükséges. A kiszámíthatóbb hatás, jobb kontrollálhatóság, és a kevesebb gyógyszer-interakció miatt az LMWH-k preferálandók (23).

Több multicentrikus tanulmány vizsgálta a kórházban ápolat Covid-19-betegek antikoagulációjának kérdését. A kritikus állapotú, intenzív terápiára szoruló betegek esetén, akiknél nem áll fenn thromboemboliás esemény, vagy annak gyanúja, a fenti tanulmányok adatai alapján az

Amerikai Hematológus Társaság (ASH) ajánlása profilaktikus dózisú antikoagulálást javasol, hiszen a terápiás dózis esetén annak kockázata nagyobb volt, mint a Covid progressziójából származó előny. Az intenzív terápiára nem szoruló pácienseknél az ASH ajánlása szerint abban az esetben is ajánlott a terápiás antikoagulálás, amikor nem áll fenn thromboemboliás esemény, abban az esetben, ha a vérzéses rizikó nem magas (24).

A jövő?

A legújabb típusú DOAC-ként említhető az aktivált XI. faktor-gátló asundexian. A PACIFIC-AF vizsgálat eredményei biztatóak, itt napi egyszeri 20 mg-os és 50 mg-os dózisban alkalmazott asundexian adásánál alacsonyabb vérzési arányt találtak, mint az apixaban standard adagolása mellett, pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél (25).

Irodalom

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab648>
- Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol* 2017; 14(3):195-203.
- Tomcsányi J, Salfér B, Nagy B. Régi és új orális antikoagulánsok hazai alkalmazása pitvarfibrillációban. *Orvosi Hetilap* 2017;158(39):1545-9. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30802>
- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23(10):1612-76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
- Vamos M, Clemens M, Tahin T, Földesi Cs, Duray GZ, Zima E, et al. Szív-elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk Magyarországon 2017 és 2020 között. *Cardiologia Hungarica* 2021;51:183-8. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.3.183>
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
- Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017559. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017559>
- Husted S, de Caterina R, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K, et al. ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014;111(5):781. <https://doi.org/10.1160/TH14-03-0228>
- Brinkman HJ. Global assays and the management of oral anticoagulation. *Thromb J* 2015(10):13-9. <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0037-1>
- Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Atrial fibrillation in adults: Use of oral anticoagulants. *Elérhető online:* <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-in-adults-use-of-oral-anticoagulants>. Utolsó frissítés: 2022. május 16.
- Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1891-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14219>
- Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. ELDERCARE-AF Committees and Investigators. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020 29;383(18):1735-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012883>
- Coleman CI, Briere JB, Fauchier L, Levy P, Bowrin K, Toumi M, et al. Meta-analysis of real-world evidence comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with vitamin K antagonists for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Mark Access Health Policy* 2019 4;7(1):1574541. <https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1574541>
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- ASH. ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19. <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19> Letöltés ideje: 2022. szeptember 03.
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York city health system. *JAMA* 2020; 324(8):799-801. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
- Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous

- thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(7):1178-91.
<https://doi.org/10.1002/rth2.12439>
22. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(17):1703-12.
23. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated d-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4(1):e59-e65.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1705137>
24. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
25. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al. Safety of the oral factor Xla inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 2022;399(10333):1383-90.