

Direkt orális antikoagulánsok a kardiológiában

Kiss Róbert Gábor dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvédkórház, Budapest

Az antithromboticus gyógyszeres kezelés napjaink gyakorlati medicinájának egyik fontos, de sokszor bizony eléggé faragatlan talpköve. Az antithromboticus szerekkel kezelt betegek kíméletlenül megjelennek olyan kollégáink gyakorlatában is, akik nem feltétlenül a terület szakértői. Ráadásul az ezredfordulót követően a vérlemezkegátló és antikoaguláns gyógyszereknek új és újabb molekulái kerültek használatba, sokszor kombinációban. A betegek számára ez az ugrásszerű fejlődés fontos volt, hiszen a szívbetegségek gyógyszeres és legújabbban eszközös antithromboticus kezelése nyitotta meg az utat a kardiológia sok modalitásának fejlődéséhez. Sokáig a bevált „négyes” (heparin, kumarin, aszpirin és clopidogrel) elemeinek kombinálása jelentette a fejlődést. Időközben azonban új szerek, többek között direkt hatású orális antikoagulánsok bevonására is sor került. Itt az ideje felzárkóznunk az új antikoagulánsok használatának terén, tekintet nélkül arra, hogy az orvoslás mely területén dolgozunk. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(38), 1507–1510.

Kulcsszavak: antithromboticus kezelés, új orális antikoagulánsok, direkt orális antikoaguláns, pitvarfibrilláció

Direct oral anticoagulants in cardiology

Antithrombotic drug therapy is a main cornerstone – sometimes a fairly uneven cornerstone – of today’s clinical practice. Patients treated with antithrombotic drugs appear sometimes unawared at those of our colleagues, who are not necessarily experts of this narrow field. Furthermore, new and newer molecules of antiplatelet and anticoagulant medicines have come into practice, frequently in combination. This dramatic development has been important to patients; pharmacological – and recently nonpharmacological – antithrombotic treatment has paved the way to improve current modalities in cardiology. Combining elements of the “old four” (heparin, coumadin, aspirin, clopidogrel) have been the basis of any improvement for a long time. Nowadays, there has been an involvement of new drugs, direct oral anticoagulants into practice. It is time now to catch up in using new anticoagulants, regardless of our current speciality in medicine.

Keywords: antithrombotic therapy, novel oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, atrial fibrillation

Kiss, R. G. [Direct oral anticoagulants in cardiology]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(38), 1507–1510.

(Beérkezett: 2016. július 22.; elfogadva: 2016. augusztus 11.)

Rövidítések

DOAC = direkt orális antikoaguláns; LMWH = kis molekula-tömegű heparin; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; VKA = K-vitamin-antagonista

Indikációk

A vénás thrombosis, a tüdőembolia megelőzése és kezelése, valamint a pitvarfibrilláció emboli profilaxisa terén a Xa faktort gátló szerek (rivaroxaban, apixaban, edoxa-

ban), valamint a trombingátló dabigatran már a mindennapok részévé váltak. A vénás thromboembolia kezelésével foglalkozó összehasonlító elemzések kimutatták, hogy a direkt orális antikoagulánsok (DOAC) osztályhatás szinten a warfarinnal legalább azonos hatékonyságúak, de a K-vitamin-antagonistáknál biztonságosabb az alkalmazásuk, mivel a vérzésveszély csekélyebb [1]. Ráadásul a vénás thromboemboliák másodlagos megelőzésének kulcskérdését is megválaszolják. Mivel a warfarin-kezelés bonyolult, vesződéses és veszélyes, ezért

alapesetben a vénás thromboembolia után a warfarint egy idő után (3–12 hónap) elhagytuk és a betegek egy részénél a betegség recidivált. Ebben az első év letelte utáni időszakban a DOAC-ok alkalmazásának, úgy tűnik, van létjogosultsága, különösen, ha csökkentett adagban alkalmazzuk azokat [2, 3].

Meglehetősen hasonló üzenetekhez jutottunk a „non-valvularis” pitvarfibrillációban szenvedő betegek anti-thromboticus prevenciója terén. A szerek osztályhatás szinten eredményesebben előzik meg a stroke és szisztémás embolia előfordulását a warfarinhoz képest, ugyanakkor a kezeléssel összefüggésbe hozható agyvérzés esélye felére csökken [4].

Mielőtt még a derék olvasó itt összecsapná ezeket az oldalakat a „Megvan az új kényelmes kumarin, minek olvasnám tovább!” felkiáltással, sajnos ki kell térnünk a különbségekre is.

A legfontosabb különbség a DOAC-ok mesterséges felszíneken való nem megbízható thrombosismegelőző hatékonyságában rejlik. Mechanikus műbillentyűs betegek antikoaguláns kezelésére nem alkalmazhatók, mivel nem védik meg tökéletesen a műbillentyűt [5]. Ismert, hogy a véralvadás mechanizmusai mesterséges és „saját”, biológiai felszíneken más mechanizmussal zajlanak, továbbá más olyan szert is használunk (például fondaparinux), amely mesterséges felszínen, például szívkatéteren, nem tudja megelőzni a thrombosiszt, ugyanakkor az éren belül kiválóan működik.

Az artériás thrombosis, jelesül az atherothrombosis antithromboticus prevenciójára mind az akut, mind pedig a krónikus prevenció terén rendelkezünk tapasztalatokkal az akut coronariaszindróma prevenciója esetén. Osztályhatás szintjén elmondható, hogy ebben az indikációban a DOAC-ok a vérzésveszélyt fokozzák és a mortalitást nem befolyásolják [6]. Intravénás alkalmazásuk nem előnyösebb a hagyományos szereknél (heparin és glikoprotein IIb/IIIa) [7]. Az akut coronariaszindróma utáni szakaszban alkalmazott ultra kis adagú rivaroxaban azonban érdekes módon hatékonyan bizonyult a kettős vérlemezkegátló kezeléssel kombinált módon alkalmazva [8]. Összességében jelenleg az akut coronariaszindróma általában nem indikációja a DOAC-kezelésnek.

Terheseknek a DOAC-ok nem adhatók, mert a placentán átjutnak.

Végezetül pedig még mindig vannak betegségek, ahol nem próbáltuk ki a DOAC-okat, például a szívüregi thrombussal élők vagy a natív mitralis stenosisal élők esetén. A világ bizonytalan a biológiai műbillentyűs betegek kezelését illetően. Amerikában tilos, Európában szabad a DOAC alkalmazása közöttük. (Legtöbbször itt nem maga a műbillentyű az indikációja az antikoaguláns kezelésnek, hanem például pitvarfibrilláció.)

DOAC-indikációk:

- a vénás thromboembolia prevenciója és kezelése, továbbá
- a nem billentyűbetegséghez társuló pitvarfibrilláció emboliaprofilaxisa.

Általános ismeretek a DOAC-okról

Szemben a kumarinok bonyolult, az emberi szervezet működő aktív rendszereit felhasználó, rendkívül változékony mértékű hatásmechanizmusával, a direkt orális antikoaguláns molekulák kisméretű, a bélhuzamból jól felszívódó molekulák, amelyek hatása vérszintjükkel együtt járó „direkt” hatás. Az aktivált X. véralvadási faktor-komplex (-xabanok), illetve a trombin (dabigatran) aktív centrumát célzó, kereső kis molekulák az említett, a véralvadásban kulcsszerepet kapó enzimek, faktorok működését kapcsolják ki dóziszfüggő módon. Tehát hatásuk akkor van, ha a véráramban jelen vannak. Molekulától és indikációtól függően napi egyszeri vagy kétszeri alkalmazásuk esetén várható el a hatás. Az új szerek alkalmazásával kapcsolatban általános ismeret, hogy alkalmazásuknál a laboratóriumi adatok szerinti dózismódosítás alig szükséges, ha mégis történik ilyen, akkor sem a véralvadási, hanem a vesefunkciós paraméterekhez, vagy a beteg, a betegség kockázati fokához illesztjük az adott új szer adagját.

Laboratóriumi vizsgálatok

Laboratóriumi vizsgálatra időnként a DOAC-szedés mellett is szükség van, ezek az esetleges anaemizálódás, vérzés, illetve a vesefunkció ellenőrzését jelentik és nem a kumarinoknál megszokott véralvadási vizsgálatra alapuló folyamatos dózismódosítást. A legsúlyosabb esetekben háromhavonta ellenőrizzük a veseműködést és a véréképet, kisebb kockázat esetén is legalább évente. Néhány véralvadási vizsgálat értékét módosítják, de ezek az adatok nem használhatók fel a kezelés vezetésére. Ezek a mérések csak arra lehetnek jók, ha például akut műtét, sérülés, stroke esetén meg szeretnénk bizonyosodni, hogy a beteg bevette-e, szedi-e az új szerek valamelyikét. A protrombinidő megnyúlása a -xabanok, az aktivált parciális tromboplastinidő megnyúlása pedig a dabigatran jelenlétére utalhat. Sürgősségi központokban érdemes ennél pontosabb és specifikusabb mérőmódszereket is beállítani az új szerek miatt. Természetesen léteznek specifikus esszék is mérésükre, dabigatranra validált thrombinidő, például rivaroxabanra validált anti-Xa-esszék.

Csoportosítás

Az újabb orális antikoaguláns szerek két csoportba sorolhatók. Az aktivált X. faktor antagonistái a trombingenerációt gátolják az aktivált X. faktor elleni hatásuk révén. Nevük xaban-ra végződik. Létezik intravénás (otamixaban) és orális (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) formájuk is, noha az intravénás formát vélhetően nem fogják forgalomba hozni. A májon és a vesén egyaránt ürülnek, nem dializálhatóak. Antidotumaik ígéretesek, kifejlesztés alatt állnak (Andexanet alpha, ciraparantag) [9].

A trombin direkt gátlói léteznek parenteralis formában (hirudinanalógok), továbbá orális formában (da-

bigatran). Utóbbi neve – funkciójának megfelelően – „tran”-ra végződik. A dabigatran nem a trombin képződését gátolja, hanem a képződött trombin direkt antagonistája. Természetesen a trombin hatásának ön-maga termelődésével kapcsolatos pozitív visszahatásait is kikapcsolja. Méretéből fakadóan kiürülése érdemben kizárólag renalis. A dabigatran dializálható. Megjelent a dabigatran monoklonálisantitest-alapú antidotuma, az idarucizumab, Praxbind [10]. Alkalmazása 5 g idarucizumab intravénás beadását jelenti, amely a vérben lévő dabigatrant prompt, mintegy 3 perc alatt semlegesíti. Ez óriási áttörést jelent az orális antikoaguláns kezelés biztonságosságát illetően, a K-vitamin-antagonistákkal való összehasonlításban is, hiszen ott az antidotum hatásának kialakulása sok órát igényel.

Vérzés, akut műtét

Teendő vérzés vagy akut műtét esetén: vérzéscsillapítás, vér, vérkészítmények, frissen fagyasztott plazma adása. Utóbbtól – a kumarinkezeltek vérzésselátásától eltérően – nem várhatunk specifikus haemostypticus hatást. Súlyos és nem uralható vérzés esetén négy faktort tartalmazó protrombinkomplex-koncentrátum (PCC), aktivált-protrombin-komplex (FEIBA), végső esetben aktivált VII. faktor (Novoseven) adása szóba jön. A dabigatran esetén az antidotum alkalmazása a kézenfekvő megoldás, nem pedig a drága és bizonyos thrombosisveszélyt is hordozó véralvadást fokozó szerek használata. Sürgősségi központok tartsanak idarucizumabot a hűtőben [11]! Megemlítendő, hogy óriási számú kezelt beteg adatainak áttekintése után kiderült, hogy a vártnál sokkal ritkábban kerülnek DOAC-kezelt betegek ilyen elkeserítő helyzetbe, mivel ennek a gyógyszeresaládnak pontosan a direkt hatása az előnye. Legfontosabb antidotumuk az idő. Ha a kis molekulák annak rendje és módja szerint elhagyják a szervezetet, a vérzés és annak veszélye megszűnik. Ez pedig a kumarinnál megszokott faktordepléció helyreállításához képest sokkalta rövidebb idő alatt lezajlik.

Elektív műtét – bridging

Alapesetben el kell döntenünk, hogy az orális antikoagulánsal kezelt, műtetre váró betegnél az a betegség, amely miatt a beteg az antikoagulánst szedi, milyen mértékben thrombosisveszélyes. Klasszikusan thrombosisveszélyes állapot a mechanikus műbillentyű, a friss (három hónapon belüli) vénás thromboembolia, de ide sorolhatjuk azokat a pitvarfibrilláló betegeket is, akiknél életük során már történt cardiogen, a ritmuszavarral összefüggésbe hozható embolia. Ezekben az esetekben testsúlykilogramra illesztett teljes terápiás adagú kis molekulatömegű heparinra (LMWH) kell állni, elvégezni a műtétet, majd LMWH-hatásban felépíteni az orális antikoagulánst. Az említett recept a kumarinkezelt betegek átállításának receptje. DOAC alkalmazása esetén a nagy thrombosisveszélyű betegeknél az eljárás annyiban

különbözik, hogy a DOAC-ot egyfajta „tablettás LMWH-nak” is felfoghatjuk, ha a műtét előtt egy vagy két nappal kihagyjuk a DOAC-ot, egyszerűen a következő DOAC-adag idejében megkezdjük az LMWH-t. Vissza pedig úgy állunk, hogy az utolsó LMWH-adag képzeletbeli ideje előtt két órával adjuk be az első DOAC tablettát/kapszulát. Értelemszerűen mechanikus műbillentyűsök nem lesznek a DOAC-kezeltek között. Kisebb műtétek, szívkatéterezés esetén általában egy nap, nagy, testüregmegnyitással járó vagy ortopédiai műtéteknél általában két nap DOAC-szünet szükséges a műtét előtt. Ez alól csak a rossz veseműködésű, dabigatrankezelt beteg a kivétel, akinél akár négy nap szünet is szükséges lehet a műtét előtt.

A legtöbbször azonban LMWH-bridgingre nincsen szükség. Ha betegünk nem tartozik a fent felsorolt magas kockázatú állapotúak egyikéhez sem, például egyszerűen pitvarfibrillál, akkor az ezzel foglalkozó tanulmányok [12] és regiszterek [13] sem kumarin, sem pedig DOAC alkalmazása esetén nem támasztják alá az LMWH-bridging adásának értelmét, mivel a thromboticus események esélye amúgy is alacsony közöttük, viszont a perioperatív vérzés veszélyét az LMWH növeli. Hagyjuk ki a DOAC-ot a fentebb részletezett módon a műtét nagyságára és a beteg vesefunkciójára vonatkozó időhatárral 1–2 napra, történjék meg a műtét és a posztoperatív haemostasis helyreállását követően a műtétet végző orvos és az aneszteziológus engedélye szerint kezdjük mielőbb újra a DOAC-ot. Ez rutinesetben akár mindössze 6–8 óra is lehet.

Mikor VKA és mikor DOAC?

Pitvarfibrilláció

Pitvarfibrillációban, ha a klinikai kockázati score alapján az indokolt, orális antikoaguláns kezelés alkalmazása javasolt. Ez lehet kumarin vagy DOAC egyaránt. Ha valamiért nem sikeres, nem kivihető a K-vitamin-antagonista kezelés, a beteg INR-je nem tartható a terápiás tartományban, vagy logisztikailag nem megoldható a vérvételeken alapuló kezelés stb., akkor a DOAC preferálandó a kumarinhoz képest. Végül pedig a kényelmesebb, de legfőképp biztonságosabb és legalább hasonlóan eredményes kezelés reményében minden betegnél mérlegelhető a DOAC a warfarin helyett. Itt természetesen népegészségügyi kérdéstről is szó van, országonként nagyon különbözőek a szabályok, a DOAC-finanszírozás különbségeket mutat. Fontos, hogy az ajánlások nem tesznek különbséget a négy DOAC között. A kísérő betegségek, a beteg fragilitása adott esetben azonban útba igazíthat bennünket, hogy melyik szert és melyik dózist alkalmazunk. Egy tudottan gyomorpanaszokkal küszködőnél apixabant, infarktusz után esetleg rivaroxabant, nagy stroke-kockázat esetén akár dabigatrant választhatunk az egyéni mérlegelés után. Rendkívül fragilis betegnél szóba jöhet az edoxaban csökkentett adagja, mint választandó szer.

Mikor ragaszkodjunk a kumarinhoz?

A mechanikus műbillentyűsök, a venacava-filteresek, a 30 ml/min alatti kreatininclearance-értékkel rendelkezők számára a warfarin, a K-vitamin-antagonista (VKA) az indikált szer. Tudnunk kell, hogy a Magyarországon oly elterjedt acenokumarollal jóval kevesebb tudományos tapasztalat áll a rendelkezésre. Célszerű ragaszkodni a warfarinkezeléshez mitralis stenosisban is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerző előadói díjazást kapott a Bayer, a Pfizer, a Bohringer Ingelheim és az MSD hazai képviselőitől.

Irodalom

- [1] Van der Hulle, T., Kooiman, J., den Exter, P. L., et al.: Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.*, 2014, 12(3), 320–328.
- [2] The EINSTEIN investigators, Bauersachs, R., Berkowitz, S. D., Brenner, B., et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(6), 2499–2510.
- [3] Ruff, C. T., Giugliano, R. P., 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(9921), 955–962.
- [4] Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., et al.: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368(8), 699–708.
- [5] Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Brueckmann, M., et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(13), 1206–1214.
- [6] Komócsi, A., Vorobcsuk, A., Kehl, D., et al.: Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.*, 2012, 172(20), 1537–1545.
- [7] Steg, P. G., Mehta, S. R., Pollack, C. V. Jr., et al.: Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The TAO randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 310(11), 1145–1155.
- [8] Mega, J. L., Braunwald, E., Murphy, S. A., et al.: Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome – thrombolysis in myocardial infarction-51). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 61(18), 1853–1859.
- [9] Hu, T. Y., Vaidya, V. R., Asirvatham, S. J.: Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2016, 12, 35–44.
- [10] Pollack, C. V. Jr., Reilly, P. A., Eikelboom, J., et al.: Idarucizumab for dabigatran reversal. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(6), 511–520.
- [11] Heidbuechel, H., Verhamme, P., Alings, M., et al.: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015, 17(10), 1467–1507.
- [12] Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Kaatz, S., et al.: Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373, 823–833.
- [13] Beyer-Westendorf, J., Gelbricht, V., Förster, K., et al.: Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur. Heart J.*, 2014, 35(28), 1888–1896.

(Kiss Róbert Gábor dr.,
Budapest, Róbert Károly krt. 44., 1134
e-mail: robertgaborkiss@gmail.com)

Az Orvosi Hetilap egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.

Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948