

Dr. Pecze Károly, Dr. Diós Erzsébet

## AZ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS KEZELÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor úti Kórház és Sürgősségi Központ, C Belgyógyászati Osztály és IV. K. Egészségügyi Szolgálat

*„Az antikoaguláns kezelés hosszú, empirikusnak tekinthető gyakorlatát most, korunkban válthatja fel a hatékonyan bizonyult szerek racionális alkalmazása. Csak ettől várható a tömegpusztító thromboembolia további és sikeresebb megfékezése.”*

Rák Kálmán dr.

### Thromboemboliák

Az elmúlt évtizedben bekövetkezett kedvező változások ellenére nemzetközileg, így hazánkban is a thromboemboliás betegségek morbiditási és mortalitási tényezői egyre nagyobb jelentőséggel bírnak, még inkább a figyelem középpontjába kerültek. Napjainkban a fejlett országokban a halálozás első helyén a thrombosisok állnak. Az összes thrombosisos halálozás USA-ban 790/100 000, ugyanabban az évben az összes dagantos halálozás ennél kevesebb, 222/100 000 volt. Továbbá a kórházi halálozás okait áttekintve közel 10%-a pulmonális embolia, s további halálozások 10%-ban is kimutatható a mikroembolizáció.

Az érpályán belül a vérrögök az artériás rendszerben leggyakrabban a szívben, agyban és perifériás végtagi ágakban alakulhatnak ki, míg a vénákban kialakuló vérrögök okozta vénás thrombosisok heveny szövődményeként tüdőembólia, míg későként a krónikus vénás elégtelenség (KVI) léphet fel. Klinikai jelentősége azonban mindkettőnek nagy.

A pulmonális embolia mortalitása még napjainkban sem elhanyagolható, míg a krónikus vénás elégtelenség – melynek hátterében az esetek felében lezajlott mély véna thrombosis áll – évente ezeket tesz munkaképtelenné. Az artériákban a vérrög kialakulásáért elsősorban az érfal károsodás és trombocyták fokozott működése, míg a vénákban kialakuló vérrög előidézésében a pangás és a véralvadás gátló és fokozó tényezőinek egyensúly megbomlása játszik szerepet. E faktorok különbözősége magyarázza, hogy az artériás

és vénás vérrög kialakulás megelőzése és kezelése más-más szerekekkel érhető el. Míg az artériás rendszerben a vérrög keletkezését leginkább a trombocytá aggregáció gátlók akadályozzák meg; addig a vénás vérrög kialakulását az antikoagulánsok alkalmazásával és a stasis elkerülésével lehet megelőzni. Közbülső helyzetet az intrakardiális thrombusok jelentenek. A kialakulás útja vegyes, mert részben az idegen felület (billentyűk) vagy a stasis (renyhén összehúzódó pitvar) hatására keletkezik a thrombus. Az utóbbiak miatt a kezelési lehetőség is kombinált, mert az antikoagulánsok alkalmazása mellett a trombocytá aggregációt gátló (aspirin) kezelés együttesen szükséges.

A thrombophilia, fokozott thrombosis készség lehet veleszületett vagy szerzett. Thrombophilia alapos gyanúját veti fel az ismeretlen eredetű thrombosis, a fiatal korban jelentkező thrombosis, a pozitív családi anamnézis, az ismétlődő thrombosis, de a szokatlan lokalizációjú cerebrális vagy mesenterialis thrombosis is.

A klinikailag legjelentősebb **veleszületett thrombosis hajlam** között a protein C-, protein S- és antithrombin III. hiányállapot, ill. képzési zavar, az aktivált protein C rezisztencia (leggyakrabban V. faktor Leidenként említett anomália), emelkedett VIII. faktor szint, a fibrinogen képzés mennyiségi és minőségi eltérései és a hyperhomocysteinaemia említhető ki. A klinikailag jelentősebb, tisztázott **szerzett thrombosis hajlam** között említhetőek a malignus betegségek, az érfal atherosclerosisos betegségei, paroxysmális éjszakai haemoglobinuria (PNH), haemolysis, terhesség, elhízás, nagy sebészeti műtétek, antiphospholipid syndroma. A szerzett és veleszületett tényezők természetesen kombinálva is előfordulnak az egyedi esetekben. A thrombosis hajlam szűrővizsgálat eredményeinek interpretálása kellő önmérsékletet kíván, mert mindkét irányú túlzás is előfordulhat és jelent csapda helyzetet. Nemritkán találkozunk olyan állapottal, hogy több, egyenként jelentéktelen rizikótényező jelenléte okozza a vérrög kialakulás fokozott kockázatát, másrészt az olyan állapot sem ritka, melyben az észlelt rizikótényező és vérrög kialakulás között érdemi összefüggés nincs. Gyakorisága és következményének jelentősége miatt

nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy valamennyi thrombosisnál daganatos betegségre gondolni kell.

A thromboemboliás betegségek terápiájában – anélkül, hogy az orális antikoaguláns kezelésen kívül részletesen a többieket említenénk – a felsorolás szintjén említjük, hogy a következő kezelési eljárások terjedtek el. A képződött vérrögök gyors oldása thrombolysissal végezhető. A plasminogen aktivátornak közvetlenül a véráramba való juttatása a plasminogent plasminná alakítja, mely a fibrinogen hálót (thrombus) feloldja. A vérrög műtétileg is eltávolítható thrombectomia ill. embolectomia kapcsán. Az utóbbi, mechanikus módszer nem kezelésre, hanem megelőzésére alkalmas módja még a vénákba helyezett szűrő alkalmazása, az elasztikus harisnya, ill. pneumatikus kompresszió. Az antithrombotikus gyógyszerek egyik módja a heparin kezelés, másik módja a K-vitamin antagonistá alvadás gátlók használata révén valósul meg.

A thromboembolia heveny szakában elengedhetetlen az azonnali alvadás gátlás, mely kumarinnal nem valósítható meg; a thrombust oldó és a heparin kezelést követi a recidíva megelőzése céljából az orális alvadás gátló kezelés. Az artériás és mesterséges szívbillentyűkön kialakuló vérrögök megelőzésére kifejezettebb kezelés (INR: 3,0–4,0), míg a vénás és szívüregi vérrög kialakulás megelőzésére mérsékelt fokú (INR: 2,0–3,0) alvadás gátlás szükséges.

### Az antikoaguláns kezelésről

Hazánkban a nagyon ritka kivételektől eltekintve a tartós antikoaguláns kezelés céljából kumarin készítményeket használnak. E szernek a rendszeres és ellenőrzött adása jelenti az orális antikoaguláns kezelést. Az elmúlt két-három évtizedben e készítmények jelentősége fokozatosan növekedett, mert a halálozásban még mindig nagy jelentőségűek, első helyen állnak az artériás és vénás thromboemboliás betegségek. Alkalmazásuk területe tovább szélesedett és gyakoriságuk növekszik mind a belgyógyászati, de a kardiológiai, és angiológiai klinikai gyakorlatban is.

A májban történő K-vitamin anyagcserét két vegyületcsoport, a kumarinok és az indandion-származékok gátolják, a májkárosító hatásuk miatt az utóbbiak nem terjedtek el, használatuk mindössze kumarin allergia eseteire korlátozódik, ma már csak néhány országban alkalmazzák. A prothrombin (II. faktor), és a VII. IX. X.-es véralvadási faktorok képzéséhez van szükség K-vitaminra. A biológiailag aktív K-vitamin képződését akadályozzák meg a kumarinok, létrehozva ezáltal vérzékenységet, véralvadás gátlást. K-vitamin hiány normális táplálkozási és ép felszívódási körülmények között általában nem fordul elő. A fenti véralvadási faktorok utolsó lépéséhez, az ún. kokarboxiláláshoz van szüksége a K-vitamin redukált formájára. E lépés során a K-vitamin epoxidja képződik. Az epoxidot a májban

enzimek újra redukálják. Ennek a lépésnek egyik enzimjét a kumarin vegyületek gátolják, s így nem tud újraképződni a biológiailag aktív K-vitamin redukált formája. Ez a gátló hatás jelentős individuális különbséget mutat, ez a magyarázata annak, hogy a kumarin érzékenysége igen jelentős a betegek között, s ezzel párhuzamosan az a kumarin dózis, mely szükséges az antikoagulálás eléréséhez.

A kumarinok használata több mint hat évtizede vonult be a klinikai gyakorlatba. 1941-ben Link számolt be elsőként a növényi eredetű, lóheréből kivont dicumarin hatásáról. Később annak vízdékony formáját, a hidroxikumarint warfarinnak nevezte el. Kimutatta, hogy emberen való alkalmazása növeli a prothrombin időt. Az emberi szervezet gyakorlatilag csak a táplálékkal jut K-vitaminhoz zsírodékony K1 vitamin formájában. Ha a K-vitamin felszívódás gátolt, mint malabsorptiós szindrómában, gyakran előfordul vérzékenység.

A **kumarin vegyületcsoportból** Észak-Amerikában és Angliában a warfarin, míg Európában a warfarin, az acenokumarol (Syncumar, Syntrone) és a phenprocumon (Marcumar) használatos. Hazánkban évtizedeken keresztül csak az acenokumarol volt törzskönyvezve, csak az elmúlt években jelent meg a nemzetközileg széles körben használt warfarin (Marfarin és a Warfarin Orion). A három vegyület farmakológiai tulajdonsága, így alvadás gátló hatása is lényegesen különbözik (4). Az acenokumarol felezési ideje a leg-rövidebb, 8-10 óra, a leghosszabb a phenprocumoné 100-140 óra, míg a warfariné 36-42 óra.

Az **acenokumarol** hat a leggyorsabban a rövid felezési idő miatt, a terápiás érték 2-3 napon belül elérhető, elhagyása esetén rövid idő múlva hatása megszűnik. Az étrend K-vitamin tartalmának hirtelen ingadozása nagymértékben változtatja meg a prothrombin hatást. Syncumar alkalmazása esetén az egyenes K-vitamin tartalmú étrend jelentőségére érdemes felhívni a figyelmet.

A **warfarin** hatása 4-5 nap alatt lép fel, elhagyása esetén is kb. 4-5 nap múlva normalizálódik a prothrombin szint (5). Az étrend K-vitamin tartalma kevésbé befolyásolja az alvadás gátlást, mint acenokumarol terápiánál.

A kumarinok napi dózisa egyénileg változó, de vannak követhető irányelvek. Az OAK (orális antikoagulálás) célja vénás thromboemboliában a recidíva megelőzése, artériás rendszer fokozott thrombózis kockázatában a vérrög kialakulás megelőzése.

Többen hangsúlyozzák, hogy az idiopathias, proximális mélyvéna thrombosis eseteiben az orális alvadás gátló kezelés tartósan, akár egész életen át történjen (1, 2). Az elmúlt tíz évben jelentős fejlődés következett be az antikoaguláns kezelés területén is, az indikációk gyarapodtak, a hazánkban elérhető szerek száma növekedett, a rutin laboratóriumi ellenőrzés módja, kivitelezése változott.

Nagy irodalma van az OAK alkalmazásának, időtartam-

nak. Ha a kockázat nagy és a rizikótényező tartós (stationer), recidív thrombosis esetén az OAK legalább egy évi időtartamú, vagy hosszabb, akár egész életen át tartó legyen. Olyan esetekben, amikor a thrombosis kialakulásának átmeneti oka van (mint pl. műtét, trauma stb.), elhúzódó alvadásgátló kezelés ne történjen, az eddigi klinikai tapasztalatok szerint általában 3–6 hónapig történő OAK alkalmazás elegendő.

Szellemesen fogalmazta meg Monreal (8), hogy a kis molekulású heparin (LMWH) megfelelő alternatívája a kumarinnak, ha ez ellenjavallat miatt nem adható (nagyon idős kor, terhesség, malignóma esetei, aktív ulcus, súlyos máj- veseelégtelenség, bizonyos műtétek után, monitorozás vagy beleegyezés hiánya). Kumarin a long-term kezelés legjobb eszköze, jó az UH (Unfractionated heparin) is, bár tartós adása az osteoporosis és a csontfractura veszélyét rejti; az ajánlható második szer ma az LMWH.

### **A családorvosi ellátás jelentősége az OAK vonatkozásában**

A tartós antikoaguláns kezelés bevezetése általában kórházi osztályokon vagy szakambulanciánkon történik, de ezen kezelés folytatása azonban már rendszerint a családorvos feladata. Ahhoz hogy történjen OAK, az állapot felismerése, azaz hogy az adekvát kezelést a betegek megkaphassák, a családorvos kellő szakmai ismerete döntő jelentőségű. A pitvarfibrilláció, mély véna thrombosis, vagy tüdőembólia tüneteinek felismerése, valamint a megfelelő diagnosztikai ill. therapias egységbe irányítást általában az alapellátás végzi.

Az esetenként előforduló mélyvéna thrombosis állapotaiban a betegeket legjobban ismerő orvosok felelősségi kompetenciája a családban előforduló korábbi thrombosisoknál a veszélyes fokozott alvadékonysággal járó eltérések (protein C-, protein S-, antithrombin III. hiányállapot, antiphospholipid szindróma) kiderítése, az ilyen szűrővizsgálatok kezdeményezése.

### **Antithrombotikus, antikoaguláns kezelés és a terhesség**

Az irodalom külön figyelmet szentel a terhességben alkalmazott megelőzés módjának.

A prophylaxis az európai és az amerikai gyakorlatban jelentősen eltér. A terhesek kumarint nem kaphatnak Észak-Amerikában, ezért a terhesség egész idején heparint (napjainkban rendszerint már csak LMWH) adnak azoknak, akiknél indokolt a megelőzés. Európában az első hetek (6–12 hét) és a terhesség utolsó 2–4 hetének kivételével adható a kumarin készítmény, tartós megelőzésre lehet használni. Az ezen kívüli időszakokban használható vagy a nem frakcionált heparin, vagy valamelyik LMWH készítmény prophylaktikus, testsúlyra

adaptált dózisban való alkalmazása a gyakorlat. Itt is érdemes kiemelni, hogy a mechanikus-szívbillentyű protézissel bíró terhesek számára terápiás dózisu heparin adás szükséges.

### **OAK és a táplálkozás kapcsolata**

A tartós kumarin kezelésben részesülők érzékenyen reagálnak az étrend váltakozó K-vitamin tartalmára, mely döntően a növényi táplálékok ún. filloquinon tartalmával kapcsolatos. Az étrendből való fluktuáló K-vitamin felvétel mind egészséges, mind beteg egyéneknél előfordul. A fokozott K-vitamin tartalmú étrend esetén az OAK-ra adott válasz csökken, mint vegetáriánusoknál, a sok zöldséget vagy a nagy K-vitamin tartalmú ételeket fogyasztó fogyókúrázó betegeknél, ezért az antikoaguláns dózisát rendszerint növelni kell. Ezzel szemben a csökkent K-vitamin tartalmú étrend fokozza az OAK hatékonyságát olyan betegeknél, akik antibiotikum vagy iv. K-vitamin kezelésben részesülnek. A csaknem vagy teljes zsírmentes, fogyókúrázó étrend esetén a K-vitamin felszívódása gátolt, ezért az átlagos kumarin dózisok mellett jelentősen növekedhet az INR érték és a dózist csökkenteni kell. Az étrendben a szélsőséges korlátozásokat kerülni kell, mert ezek is okai lehetnek olykor az OAK abbahagyásának.

A májműködési rendellenességben a véralvadási fehérjék csökkent termelődése miatt az OAK-ra adott válasz fokozódik. Normális májfunkció esetén a kis mennyiségű alkoholt fogyasztóknál (kevesebb, mint 2 E/nap) érdemi kölcsönhatás nem várható, a kumarin alkalmazása biztonságos.

### **Gyógyszerek és az OAK interakciója**

Számos gyógyszer befolyásolja az OAK farmakodinamiai hatását. A szerek egy része a K-vitamin dependens véralvadási faktorok termelődését csökkenti, mások e faktorok metabolikus clearance-t fokozzák, vagy a haemostasis egyéb útjain interferálnak. Gyakorisága miatt kiemeljük, hogy az aspirin, dipyridamol, clopidrogel, ticlopidin vagy nem-steroid gyulladásgátlók adásakor a kumarinokhoz társuló thrombocyt funkció gátlása által okozott vérzés rizikója nő. Az aspirin a legfontosabb, mert széles körben használatos gyógyszer és a haemostasis elhúzódó változását eredményezi, gyakran okoz gyomor eróziót és növeli a gastrointestinalis vérzés rizikóját. A klinikailag is fontos vérzés rizikójának növekedése nagy jelentőséggel bír azon állapotokban, amikor nagy dózisu aspirint használunk intenzív, élesre állított kumarin kezeléssel kombinálva. Számos szer – mint az erythromycin, anabolikus steroidok – esetében a kumarin okozta fokozott antikoagulációs hatás előidézésének mechanizmusa nem ismert.

A sulfonamidok és több széles spektrumú antibiotikum azáltal eredményezi a megnövekedett antikoagulációs hatást, hogy eliminálja a bélcsatorna baktérium flóráját, mellyel K vitaminhiányt idéz elő. Az utóbbi mellett, ezen antibiotikumok közvetlen K-vitamin szintézist gátló hatással is bírnak.

A cholestyramin kötődik a kumarinokhoz és így azok felszívódásának csökkenését eredményezi.

Láz vagy hyperthyreosis okozta hypermetabolikus állapotokban az antikoaguláns kezelésre adott válasz fokozódik, melyet a K-vitamin dependens véralvadási faktorok megnövekedett katabolizmusa eredményez.

### Kumarinok és az alternatív kezelések

Számos alternatív terápia a kumarinokkal kölcsönhatásba lép. A kumarin kezelésben részesülő betegek ilyen kezelést sokszor nemcsak az öngyógyítás részeként, hanem tanácsra is használnak. Egy angol tanulmányban a kumarin kezelésben részesülő betegek 92%-a nem informálta a konvencionális egészségügyi ellátókat az bio/alternatív kezeléstről (7).

Közülük egyesek (mint a fokhagyma, gyömbér) interferálnak a haemostasisal és a thrombocytá aggregációval. Mások (mint coenzim Q10, zöld tea) szerkezetileg a K-vitaminhoz hasonló szerkezetű anyagokat is tartalmaznak, melyek procoaguláns aktivitással bírnak. A Ginseng és a Szent János kivonat a cytochrom rendszer gátlása vagy a kumarin metabolizmussal való kölcsönhatása révén fejt ki hatását. Néhány növény (mint az ánizs, kamilla, vörös gyöngy) kumarin vagy salicylat anyagot is tartalmaznak.

### Kumarinok kontraindikációja

Az ellenjavallat az egyéni körülményektől függ és nagyon ritkán abszolút. Általánosan elfogadott, hogy a kezelés elindításakor mérlegeljük az egyéni kockázatot és évente indokolt a revideálás, ismételt megfontolás.

**Abszolút az ellenjavallat** a következő esetekben (7):

- Terhesség első harmada (a kumarinok valódi teratogének, ezért a fogantatás előtti kockázatról kellő informálás szükséges), de a későbbi időszakban is megfontolandó alkalmazásuk
- haemophilia (a vérzékenységi predispositio)
- heveny gastrointestinalis nagyfokú vérzés
- thrombocytopenia ( $\leq 40$  G/l)
- nem kontrollálható hypertonia ( $\geq 180/100$  Hgmm)
- súlyos máj, vagy veseelégtelenség
- az együttműködés teljes hiánya

A **relatív kontraindikációként** említhető a nagyfokú alkoholfogyasztás az esetenkénti egyéni fokozott kockázatok mellett.

Sokat említett kérdés az idős kor, amikor a thrombosis veszély – különösen a járnai alig tudó, vagy teljesen moz-

gásképtelen betegek esetén – fokozott. Ezzel szemben még ideálisnak látszó antikoagulálás mellett is a vérzésveszély a fiatalabb korosztályhoz képest fokozott. Abszolút ellenjavallatot az előrehaladott életkor nem jelenthet, de fokozott óvatosságot, gyakoribb ellenőrzést igényel és a nagyobb, élesre állított 3,0 feletti INR értékre törekedni nem ajánlott.

### A kumarin kezelés mellékhatásai

A leggyakrabban észlelt mellékhatás a vérzés, mely rendszerint a túladagolás következménye. Előfordulhatnak kisebb bőr alatti bevérzések még akkor is, ha a beállított INR érték 2,0–3,0 közötti. Súlyos vérzések a központi idegrendszerben, tüdőben léphetnek fel nagyon ritkán. Vérzések gyakrabban jelentkeznek az OAK első hónapjaiban, mint a tartós alkalmazás során. A túladagolásnak korai prediktív első tünete a haematuria, melaena. A betegek kellő tájékoztatása, oktatása és megfelelő időben végzett ellenőrző vizsgálatokkal elkerülhető a túladagolás és vérzés jelentkezése. A jelentősebb mellékhatásnak a vérzésen kívül a kumarin bőrnekrozis, alopecia és osteoporosis említhető. A kumarinok (mind az acenokumarol, mind a warfarin) **túladagolása** esetén:

- Ha nem észlelhetőek vérzés jelei 3,0 és 5,0 közötti INR érték esetén elegendő a dózis csökkentése vagy annak 1 napig történő kihagyása, de az INR értéket gyakrabban kell ellenőrizni.
- Ha az INR 5,0 és 9,0 közötti, de klinikailag nem észlelhető vérzés, 1–2 napig ajánlott kihagyni mind az acenokumarolt, mind a warfarint és 2,5–3 mg Konakiont adni orálisan.
- Azon esetekben, ha az INR 9,0 feletti, de manifeszt vérzés jelei nincsenek, a kumarin kihagyása mellett orálisan K-vitamin adása javasolt. Ha vérzés jelei is kialakultak, akkor 10 mg K-vitamin adás mellett friss fagyasztott plazmát (FFP 10–15 ml /tskg) vagy prothrombin-komplex koncentrátumot (PCC 30–50 NE/tskg) kell alkalmazni. Az utóbbiak helyett rekombináns aktivált VII-es faktor készítmény is adható (NovoSeven iv. 80 ug/tskg).
- Súlyos, az életet veszélyeztető vérzés esetén rekombináns készítmény az elsőként ajánlott választandó készítmény (6).

Szükséges hangsúlyozni, hogy az OAK abszolút indikációinak eseteiben a vérzést követő napokban is szükség van antikoaguláns kezelésre.

### OAK ellenőrzése, gyakorisága, helye

A kumarin kezelésnek a célja, a folyamatos optimális alvadásgátló szint biztosítása, mely csak rendszeres ellenőrzés mellett érhető el. A táplálék K-vitamin tartalma változó, a K-vitamin érzékenység is különböző, az

OAK során számos új gyógyszert vezetnek be, ill. hagynak el, melyek mind változással lehetnek az INR értékre. Az OAK hatékonyságának ellenőrzése a prothrombin idő meghatározásával történik. Evidenciaként említhető, hogy az OAK nem a friss thrombosis kezelésére, hanem azok megelőzésére alkalmas, vagy a kezdeti hevenyen kialakult thrombosisnál a kezdeti heparin kezelést követően gátolják a thrombus növekedését, recidíváját, vagy a vérrög leszakadását.

Az OAK hatékonysága és biztonsága függ az INR terápiás tartományban való tarthatóságától, tartásától, optimális szintje: 2,0–3,0 közötti. Az ezzel foglalkozó tanulmányok egyértelműen bizonyították, hogy mind a thromboemboliás, mind a vérzéses események gyakrabban fordultak elő, ha az INR nem volt a terápiás tartományban. Az ellenőrzések során arra kell törekedni, hogy ez ne jelentsen megterhelést a betegek számára. Ma már az ambuláns ellátások, megjelenések számát jelentősen csökkenthetik az e célra – a vércukor ellenőrzés mintájára – otthon az INR-t egyénileg mérhető eszközök. A készülékekhez rendelkezésre állnak a dózist meghatározó szoftverek is.

A kumarin kezelés beállításakor az INR értéket általában naponta ellenőrizni kell. A terápiás szint elérését követően két hétig heti két alkalommal, majd a tartós optimális INR érték mellett minimum négyhetente.

Ha a kumarin dózisan változtatni kell, vagy más gyógyszer kerül bevezetésre, célszerű hetente-kéthetente ellenőrizni az INR értéket, amíg az optimális véralvadás gátlást nem értük el. Ha az INR érték relatíve stabil, kellő együttműködés is biztosított, akkor elegendő az INR értékeket 5–6 hetente, esetleg kéthavonta ellenőrizni. Mindkét hatóanyag alkalmazása esetében a napi szükséges dózis egyénileg változó, míg acenokumarol mellett 2–3 mg, addig warfarin esetén 4–5 mg a napi igény, mely dózisosztól az egyes esetekben jelentős különbség is előfordulhat. Az optimális véralvadás gátlást, az ezt előidéző napi dózist, sok tényező befolyásolja. Ezek között említhető az életkor, a nem, a táplálkozás, s annak K-vitamin tartalma, a felszívódási állapot, az esteleges társbetegségek előfordulása és a májműködés. Az ellenőrzés célja a terápiás INR érték biztosítása és a betegek klinikai kontrollja, mely megvalósítható az alapellátásban vagy speciális haemostasis ambulanciákon, de önkormányos vizsgálattal is, mely hazánkban ma még nem elterjedt. Előnye mindegyik helynek van. Az OAK indikációjának bővülésével számos esetben komplex klinikai kérdések merülnek fel, melyek megoldásában hazai körülmények között a speciális haemostasis szakambulanciáknak vitathatatlan helye van a klinikai gyakorlatban.

### Kumarin adásának gyakorlata

A *acenokumarol* alkalmazására utalunk egy korábbi, e lap hasábjain megjelent közleményre (2).

A warfarin kezdő dózisének 5–10 mg ajánlott az *első két napon*, melyet az INR-től függően módosítunk a következő napokban. Az idősebb betegeknek, vagy olyan egyéneknek, akiknek gyógyszerei között az antikoaguláns kezelést módosítóak is szerepelnek, óvatosság ajánlott, ezért a kezdő dózis napi 5 mg.

A *harmadik napon* a kettő alatti INR érték esetén a dózison nem célszerű változtatni, míg 2,5–3,0 közötti INR értéknél kis arányú csökkentés, 3,0–4,0 közötti értéknél nagyobb arányú dóziscsökkentés indokolt, addig 4,0 feletti értéknél egy napra a warfarin kihagyása ajánlható.

A *negyedik-hatodik napon* terápiás szintű (2,0–2,9) értékű INR esetén a dózist ne változtassuk, 2,0 alatti INR-nél értéktől függő dózis növelés, míg 2,9–4,0 közötti INR érték esetén dózis csökkentés kívánatos. Ha az INR 4,5 feletti, a kezelést szüneteltetni kell, amíg az INR 4,5 alá nem csökken, majd alacsonyabb dózissal folytatni.

Terápiás szintű INR ellenőrzés négyhetente, esetenként ritkábban, vagy gyakrabban is történhet a korábban leírtak figyelembe vételével. A módosításnál a heti dózist célszerű figyelembe venni. Ha az INR a terápiás tartományú 2,0–3,0 közötti, a dózis változtatás nem indokolt. Az 1,5 alatti INR érték minimum heti 20%-os, 1,5–1,9 közötti INR érték minimum heti 10%-os dózis növelést tesz szükségessé. A 3,1 és 4,5 közötti INR érték minimum heti 10%-os dózis csökkentést indokol. A 4,5 feletti INR esetén az INR 4,0 4,5 értékre való csökkenéséig a szer kihagyandó, majd 20%-kal kisebb dózissal folytatandó átmenetileg a kezelés. A terápiás szint elérését ellenőrizni szükséges.

Használatosak táblázatok is, melyek irányt kívánnak mutatni a szükséges dózisiról, azonban e kérdéskör komplex klinikai judicium közé tartozik, sokféle tényezőt figyelembe szabad és kell venni, előnye mellett hátránya sem elhanyagolható.

Ez évben jelent meg az amerikai orvosok szövetségének ajánlása (12), melyek közül a legfontosabbakat említjük: Túladagolás esetén a K-vitamint inkább orálisan célszerű alkalmazni. Tervezett műtét előtt négy nappal kihagyandó a warfarin, s fokozott rizikó esetén teljes dózisu LMWH is ajánlott. Szájsebészeti beavatkozások előtt nem szükséges a kumarin kezelés kihagyása, lokálisan tranexamsav szájvíz használata ajánlott.

### Kumarin készítmények összehasonlítása

Hazánkban több évtizedig csak az acenokumarol (Syncumar) volt forgalomban. Csak sokkal később került törzskönyvezésre a hidroxikumarin, mint például a Warfarin Orion. A két hatóanyag között azonban farmakológiailag számos különbség említhető (4, 5). Az optimális véralvadásgátlást előidéző napi dózis szükséglet is különböző, acenokumarol esetén 2–3 mg, a warfarin (Warfarin Orion) esetében ez napi 4–5 mg. A warfarin véralvadásgátló hatása az acenokumarolhoz

képezt a jelentősen hosszabb felezési idő miatt (36–42 vs. 8–10 óra) lényegesen lassabban alakul ki, de a hatása is lassabban szűnik meg. A diétánál már említettük, hogy az utóbbi készítmény kevésbé érzékeny az étrend napi változó K-vitamin mennyiségére. A hatás kifejlődéséhez szükséges időtartam különbség eltérő, akut thromboembolia esetén az acenokumarol adását a heparin kezelés elindítása után 2–3 nappal kezdjük el, míg warfarin esetén korábban, vagy már a heparin kezeléssel együtt (5).

A klinikofarmacologiai vizsgálatok jelentős részét is warfarinnal végezték.

Három nagy tanulmány (9, 10, 11) is foglalkozott az acenokumarol és a warfarin kezelés összehasonlításával. Azon acenokumarolt szedő betegeket, akiknél jelentősen változó INR értékek észlelhetők (nagy a variabilitási indexük), érdemes hidroxikumarinra átállítani.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A napjainkban is jelentős morbiditási és mortalitási vonásokkal említhető thromboemboliának nemcsak a diagnosztikájában, kezelésében, hanem megelőzésében is jelentős változás következett be az elmúlt két év-tizedben. Bővült a hatékony megelőzés, az orális antikoaguláns kezelésnek a területe, a recidív thrombosis szövődményeinek megelőzése mellett a kardiológiai indikációk is növekedtek. A tartós és optimális véralvadásgátlás kellő odafigyelés mellett megvalósítható. Ma már nemcsak az acenokumarol, hanem a warfarin is

elérhető hazánkban és az egyedi kumarin érzékenységtől függően alkalmazható, melytől a népegészségügyi mutatók javulása várható.

### IRODALOM

1. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV et al.: Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline. *Annals Org.* 2007. 146. 211-222.
2. Sas G: A tartós, orális alvadásgátló (Syncumar) kezelés korszerű alkalmazása a családorvosi gyakorlatban. *Medicus Universalis* 1998. 31. 33-37.
3. Menno VH: Treatment of venous thromboembolism: duration and new options *J. Hematol* 2004. 5. 24-28.
4. Doi SAR: Pharmacodynamic optimization of warfarin therapy II. *Am. J. Therapeutics* 2001. 8. 41-47
5. Tonna A, Tonna I: The complexity of treatment with warfarin *J. M College Pharm.Practice* 2006. II. 31-35.
6. Boda Z: Új, hazai lehetőség a tartós orális antikoaguláns terápiaiban. *LAM* 2006. 16. 203-210.
7. Ramsay NA, Kenny MW, Davies G, Patel JP: Complimentary and alternative medicine use among patients starting warfarin. *Br. J. Haematol.* 2005. 130. 777-780.
8. Monreal M: Heparin in patients with venous thromboembolism and contraindications to oral anticoagulant therapy. *Semin. Thromb. Hemost.* 1997. 23. 69-75.
9. Pattacini C, Manotti C, Pini M et al.: A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin vs acenocumarol). *Thromb. Hemost* 1994.80. 188-191.
10. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L et al.: Warfarin or acenocumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb. Hemost.* 1998. 80. 899-902.
11. Laporte S, Quenet S, Buchmüller-Cordie A et al.: Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomized trial. *Thromb.Hemost.* 2003. 89. 458-467.

## VIII. HÁZIORVOS NAPOK

2009. MÁJUS 22-24.

## MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLET VÁNDORGYŰLÉS

2009. OKTÓBER 9-11.