

Krónikus antikoaguláns kezelés – alkalmazott szerek, szövődmények

Járai Zoltán
Fővárosi Szent Imre Kórház - Kardiológia

Orális antikoaguláns kezelés indikációi

Klinikai szituáció	Cél INR	Ajánlás
PF (parox. is) + megelőző stroke/TIA/szisztémás embolisatio	2,0-3,0	1/A
PF (parox. is) + CHADS2 pont \geq 2 (1?)	2,0-3,0	1/A
Pitvarlebegés (megítélése azonos a pitvarfibrillációval)	2,0-3,0	1/C
PF + mitralis stenosis	2,0-3,0	1/B
PF (tartama > 48 óra) nyitott szívűműtétet követően	2,0-3,0	2/C
PF elektív cardioversio előtt 3 hétig, utána legalább 4 hétig	2,0-3,0	1/C
Reumás mitrális billentyűbetegség + PF és/vagy szisztémás embolisatio és/vagy bal pitvari thrombus	2,0-3,0	1/A
Reumás mitrális billentyűbetegség + BP rövid átmérő > 55 mm	2,0-3,0	2/C
Mechanikus műbillentyű (aorta)	2,0-3,0	1/B
Mechanikus műbillentyű (mitralis)	2,5-3,5	1/B
Mechanikus műbillentyű (aorta vagy mitralis) + rizikó faktorok*	2,5-3,5	1/B
Mechanikus műbillentyű (mitralis) + embolizáció	3,0-4,0	2/C
Bioprotézis (mitralis, aorta) – első 3 hónapban	2,0-3,0	1/B

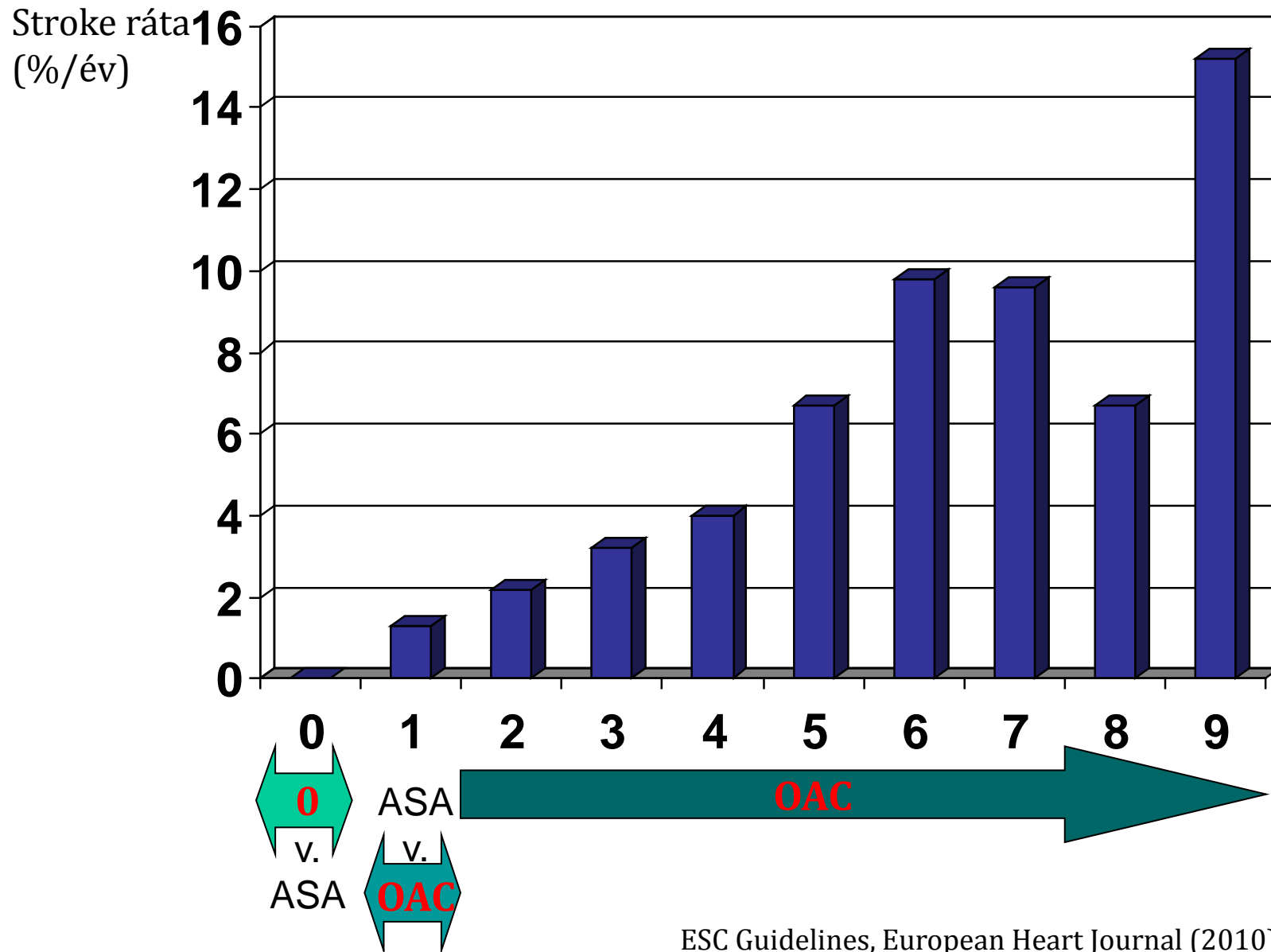
Rövidítések: PF: pitvarfibrilláció, TIA: transiens iszkémás attack, BP: bal pitvar

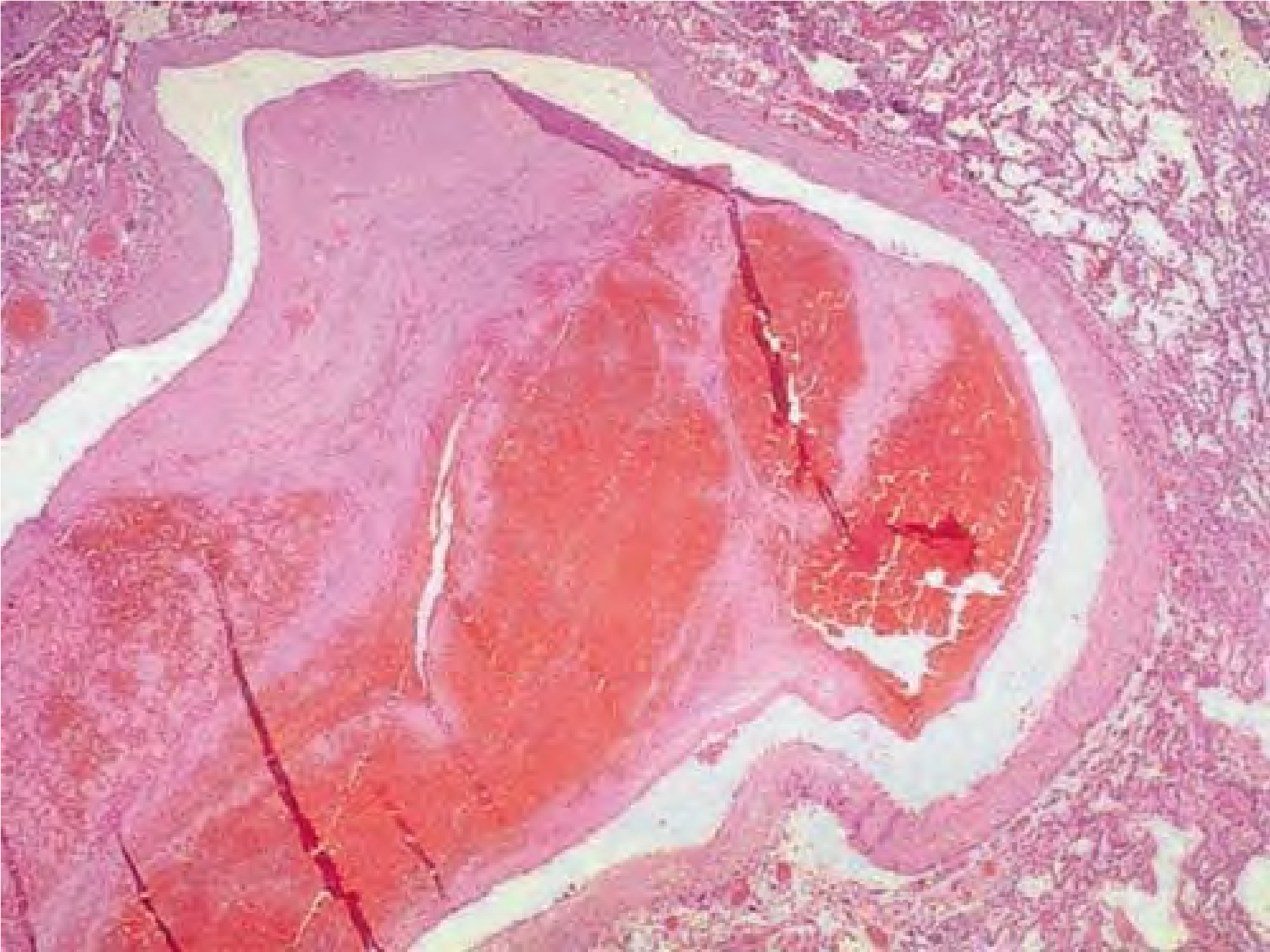
* rizikó faktorok: PF, anterior-csúcsi ST elevációs infarctus, BP megnagyobbodás, csökkent ejekciós frakció, hypercoagulabilitás

CHA₂DS₂-VASc pontrendszer

Kockázati tényező	Pontszám
C ongestiv szívelégtelenség/BK diszfunkció	1
H ypertonia	1
Idős kor (A ge, kor>75 év)	2
D iabetes mellitus	1
S troke/TIA/TE az anamnézisben	2
V ascularis betegség (korábbi MI, PAD, aortaplakk)	1
Kor (A ge, kor>65 év)	1
Női nem (S ex C ategory)	1
Maximum pontszám	9

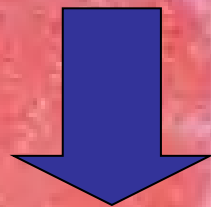
Éves stroke ráta CHA_2DS_2 -VASc pont szerint





A histological section of a blood vessel, likely a coronary artery, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The vessel lumen is partially filled with a large, dense, reddish-brown mass, which is an intracardial thrombus. The vessel wall is visible, showing the intima, media, and adventitia. The surrounding tissue is stained pink and purple.

Intracardialis thrombus = fibrin-polymer

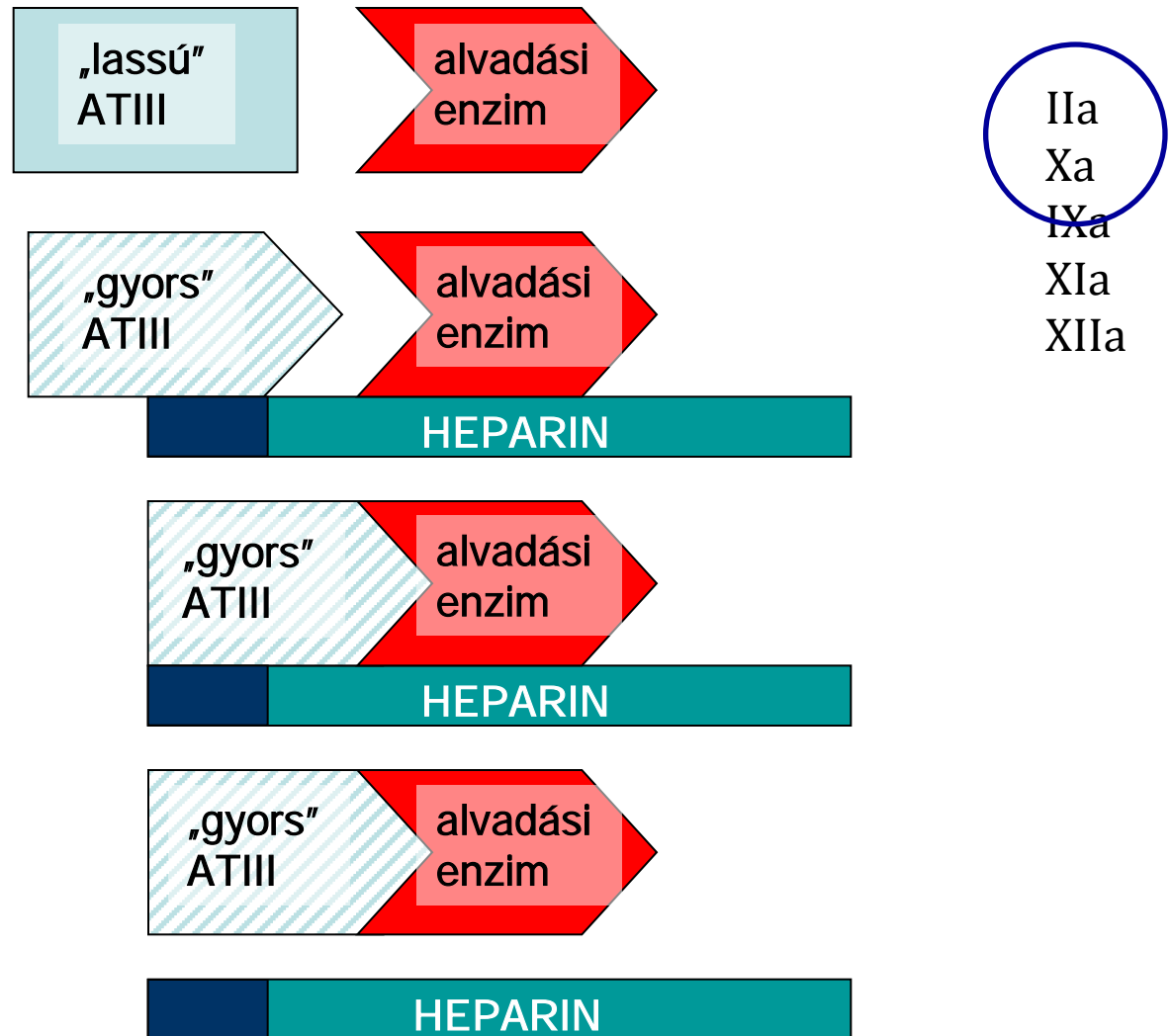


terápia: antikoaguláns kezelés

Heparinok hatásmechanizmusa



Jay McLean, 1916



Módosítva:
Hirsh et al, Chest 2001;119:64

Heparinkezelés antikoagulánsként

- Általában „bridge” kezelésként vagy sürgős indikáció esetén, de sok beteg krónikusan kapja
- Testtömegre illesztve előírat szerint
- 100 kg testsúly felett anti-FXa meghatározás javasolt
- GFR 30 ml/min esetén dózis felezés javasolt
- Súlyos veseelégtelenség esetén Na-heparin (1,5-2,5x APTI értékre illesztve) adása javasolt

Heparin Indukált Thrombocytopenia (HIT)

- Antitest mediálta heparin mellékhatás
 - UFH: 3% {0,8-26%} – LMWH: 0,8%, (1,5% npl)*
- Definíció/jellemzők:
 - Mással nem magyarázható thrombocyta szám esés
 - Heparin beadási helyén jelentkező bőrlézió/szokatlan lokalizációjú thrombózis + HIT antitest kimutatás
 - 5-15 nap között (lehet azonnali, ha 100 napon belül kapott heparint)

A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. Szerk. Pfiégler György
Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve. Budapest, Egészségügyi Minisztérium, 2010.

*Girolami et al, Blood, 2003;101:2955

Heparin Indukált Thrombocytopenia (HIT)

- HIT prevenciója:
 - Heparin adását csak vérlemezke szám ismeretében lehet megkezdeni
 - Tartós heparin kezelés esetében havonkénti thrombocytaszám ellenőrzés javasolt
- Therápia:
 - heparin azonnali leállítása, NO thrombocytá
 - lepirudin
 - Oralis AK vénás gangrénát eredményezhet, ezért csak akkor kezdhető, ha a thrombocytaszám $> 100 \times 10^9 / L$.



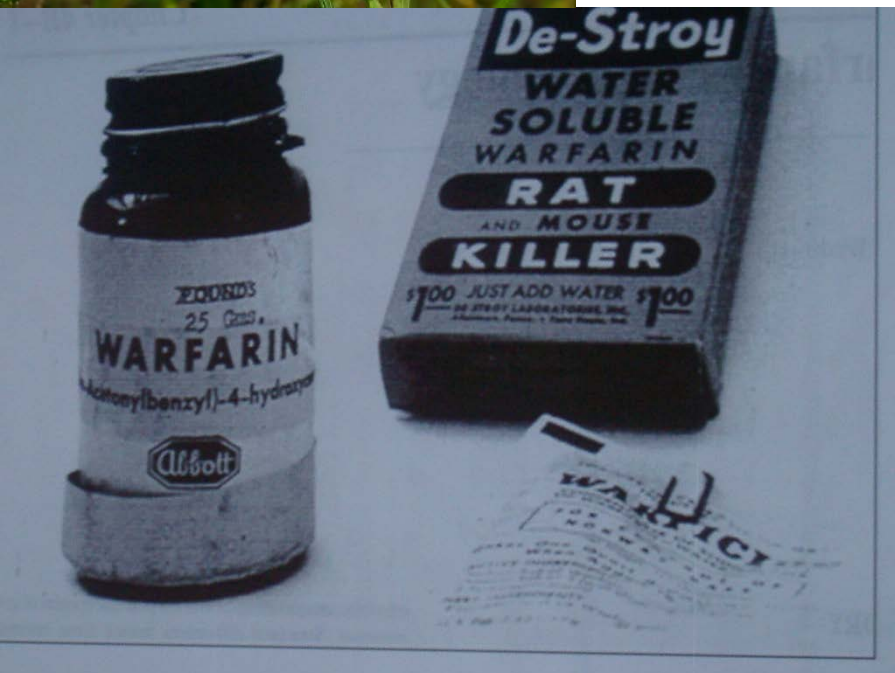
Orvosi somkóró
(*Melilotus officinalis*)



1933 február:
Ed Carlson



„A pretty bad thing for rats,
but a good thing for humans.”
Karl Paul Link – 1941: dicoumarol



KVA kezelés beállítása

- Első héten 2 alkalommal, majd hetente a stabil INR-ig
- INR kontroll ezt követően 4-6 hetente
- Antikoaguláns ambulanciák (Skandinávia)
- Otthoni önellenőrzés „point of care” (POC) technikával.

Teendők KVA (acenokumarin, warfarin) túladagolásakor

INR érték	Klinikum	Teendő
Terápiás szint <INR<5,0	Vérzés nincs	adag átmeneti csökkentése
5,0<INR<9,0	Vérzés nincs	KVA-t egy két napig kihagyni + 2 mg K vitamin inj. per os. Gyakori (napi 1-2x) INR kontroll. Sürgős műtét előtt PCC-t (25-50 NE/kg) vagy ha az nem elérhető, FFP-t kell adni.
INR>2,0	Súlyos vérzés	KVA azonnali elhagyása mellett PCC (25-50 NE/kg), ha nem elérhető, FFP adandó. Hatástalanságuk esetén rFVIIa (80-90 ug/tskg egyszeri dózis) jöhet szóba.
INR>2,0	Életet veszélyeztető vérzés	KVA azonnal elhagyandó, rFVIIa (80-90 ug/tskg egyszeri dózis), esetleg PCC (INR-től, egyedi megfontolástól függően: (25-50 NE/kg) adandó). Adásuk minden esetben kiegészítendő 10 mg iv K-vitaminnal (szükség esetén 12 óránként ismételve).

Klinikofarmakológiai jellemzők

	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Hatás	Thrombin (IIa)	Xa faktor	Xa faktor
T max (óra)	1,25-3	2-4	1-3
Féléletidő (óra)	12-14	9-13	8-15
Renális ürülés (%)	80	66	25
Étkezés hatása a felszívódásra	késlelteti	késlelteti	N/A
Életkor hatása	nincs	változó	N/A
Testsúly hatása	nincs	nincs	N/A

A 3 vizsgálat összehasonlítása

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Aktív szer és adag	Dabigatran etexilate 2x150 mg vagy 2x110 mg	Rivaroxaban, 1x20 mg (1x15 mg, ha kreatinin clearance 30- 49 ml/min között)	Apixaban 2x5 mg
Komparátor szer	Cél INR értékre illesztett dózisú warfarin (az idő 67%-ban INR 2-3 között)	Cél INR értékre illesztett dózisú warfarin (az idő 57,8%-ban INR 2-3 között)	Cél INR értékre illesztett dózisú warfarin (az idő 62,2%-ban INR 2-3 között)
Betegszám	18113	14000	18201
Klinikai vizsgálat típusa	Randomizált, nyílt, vak végpont értékelésű	Randomizált kettős vak	Randomizált kettős vak

A 3 vizsgálat összehasonlítása

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Állapot	Randomizációt megelőző 6 hónapon belüli pitvarfibrilláció + 1 kockázati tényező	Randomizációt megelőző 6 hónapon belüli pitvarfibrilláció + 2 kockázati tényező	Randomizációt megelőző 12 hónapon belüli pitvarfibrilláció + 1 kockázati tényező
Megelőző stroke (%)	20%	55%	19%
Átlagos CHADS ₂ pontérték	2,1	3,5	2,1

A 3 vizsgálat összehasonlítása

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Elsődleges végpont: Stroke és szisztémás embolizáció (%/év)	Warfarin: 1,71% Dabigatran 110 mg: 1,54% (p=0,34) Dabigatran 150 mg: 1,11% (p<0,001)	Warfarin: 2,42% Rivaroxaban: 2,12% (p=0,117)	Warfarin: 1,6% Apixaban: 1,27% (p=0,01)
Major vérzéses szövődmények	Warfarin: 3,57% Dabigatran 110 mg: 2,87% (p=0,003) Dabigatran 150 mg: 3,32% (p<0,31)	Warfarin: 3,45% Rivaroxaban: 3,6% (p=0,576)	Warfarin: 3,09% Apixaban: 2,13% (p=0,001)

Új szerek és warfarin

	RE-LY (dabigatran)	ROCKET-AF (rivaroxaban)	ARISTOTLE (apixaban)
Stroke + szisztémás embolisatio	110: non- inferior 150: superior	non-inferior	superior
Major vérzés	110: superior 150: non- inferior	non-inferior	superior
Intra- cranialis vérzés	110: superior 150: superior	superior	superior

HAS-BLED pontrendszer

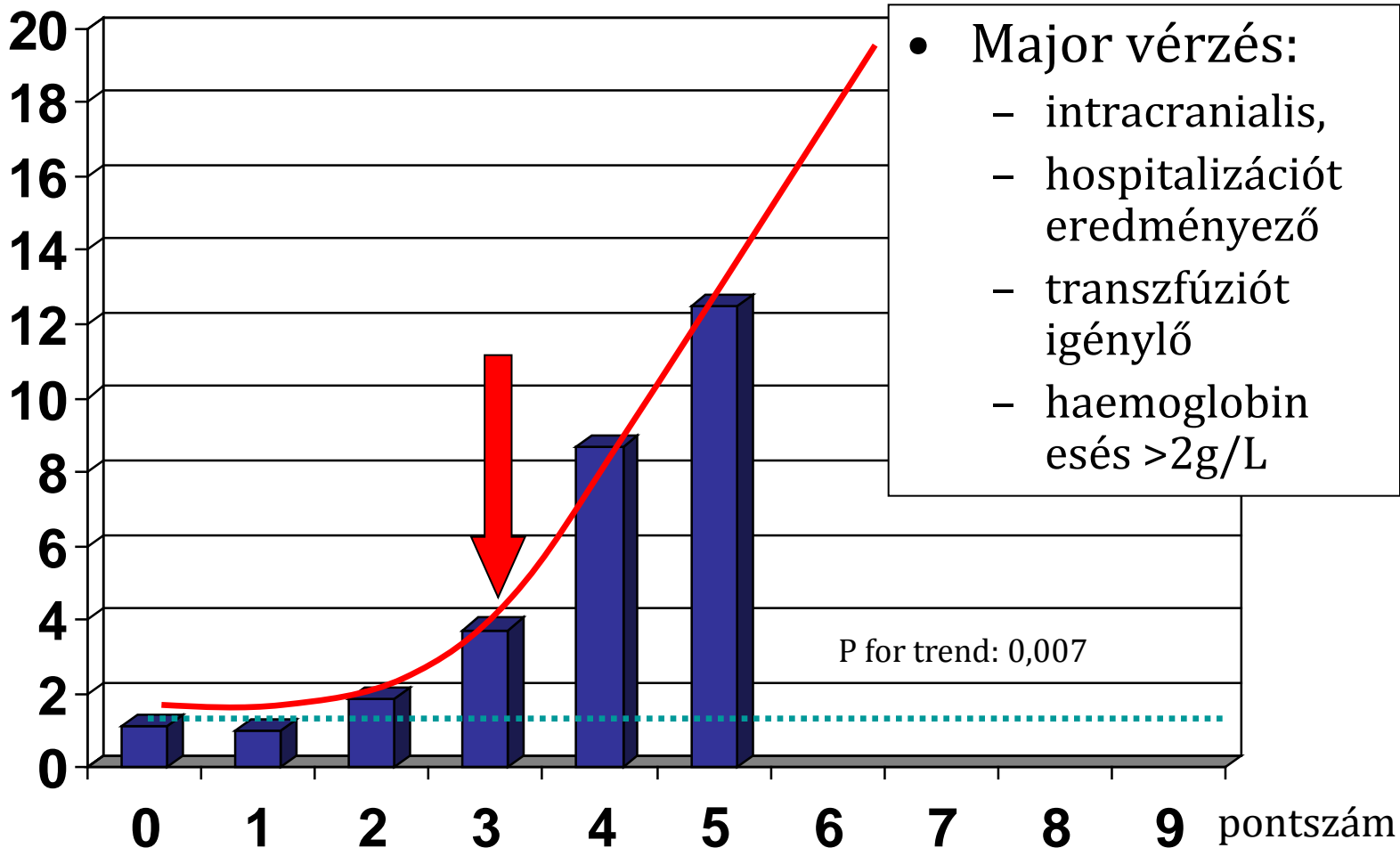
Kockázati tényező	Pontszám
H ypertonia	1
A bnormális vese- és/vagy májfunkció	1 vagy 2
S troke az anamnézisben	1
Vérzés (B leeding)	1
L abilis INR érték (TTR<60%)	1
Idős kor (E lderly, kor>65 év)	1
Gyógyszer és/vagy alkoholfogyasztás (D rug)	1 vagy 2
Maximum pontszám	9

HAS-BLED pont és vérzési kockázat

Euro Heart Survey

Vérzés/
100 betegév

AF



Összefoglalás

- Ajánlásokban rögzítettekhez képest ritkán alkalmazunk antikoaguláns kezelést
- KVA kezelés hatékony – de jelentős szövődeményekkel és nehézségekkel járhat (sok interakció, szűk terápiás ablak)
- Az „új” orális készítmények előnye, hogy nem kell monitorozni és úgy tűnik az i.c. vérzési kockázat kisebb
- A betegekben javasolt a vérzési kockázat becslése (HAS-BLED), amelynek alapján szorosabb betegkövetés válhat szükségessé.