

Orális antikoagulánsok alkalmazásának biztonsági kérdései

Bor Andrea¹, Dóczy Veronika², Doró Péter¹



A K-vitamin antagonistá orális antikoaguláns gyógyszereket több mint 50 éve alkalmaznak különböző thromboemboliás betegségek kezelésére, megelőzésére. Magyarországon évente több mint 250 ezer beteg részesül hosszabb-rövidebb ideig orális antikoaguláns kezelésben [1]. Bár a szájon át alkalmazható K-vitamin antagonisták (acenokumarol, warfarin) nagyon hatásos szerek a thromboemboliás betegségekben és megelőzésükben, mindennapos használatuk számos kihívás elé állítja mind a betegeket, mind pedig az egészségügyi dolgozókat, így a gyógyszereket is. A gyógyszerek alkalmazása során jelentkező problémák miatti kórházi felvételek egyik vezető oka az antikoagulánsok okozta nemkívánatos hatások; egy átfogó tanulmány adatai szerint az esetek 8%-áért tehető felelőssé [2].

A K-vitamin antagonisták jellemzői, hogy szűk terápiás tartománnyal rendelkeznek, számos gyógyszer-és étel-interakció fellépésére lehet számítani, illetve, hogy a genetikai és egyéb faktorok erőteljesen befolyásolják a gyógyszerek hatását, egyénekenként jelentős eltérést mutatva. Ezért a szükséges gyógyszeradagot individuálisan kell beállítani. Az optimális gyógyszer-szint fenntartásához nélkülözhetetlen a szerek farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságainak kellő ismerete, továbbá a beteggel történő megfelelő kommunikáció [3]. A terápia eredményessége szempontjából elengedhetetlen a betegek megfelelő terápiás együttműködése, amely a pontos gyógyszer-szedés mellett magába foglalja a megfelelő diéta betartását és a laborkontrollokon történő rendszeres részvételt [4]. Rossz terápiás együttműködésű beteg részére, illetve a laboratóriumi monitorozás lehetőségének hiányában, ellenjavallt az orális antikoagulánsok rendelése [5, 6].

A K-vitamin antagonistákkal szemben számos előnnyel rendelkező új típusú orális antikoagulánsok első képviselője, a dabigatran, 2008-ban került törzskönyvezésre az EU-ban, majd ezt követte 2009-ben a rivaroxaban és 2011-ben az apixaban.

Terápia monitorozása

A K-vitamin antagonisták véralvadás-gátló hatásának mérésére a gyakorlatban a prothrombin időt (PT) alkalmazzák, amelyet INR-ben kifejezve használunk. Az INR (International Normalized Ratio), nemzetközi normalizált ráta az ISI (International Sensitivity Index), nemzetközi érzékenységi index hatványra emelt,

a beteg prothrombin idejének (PT) és a kontrollként alkalmazott prothrombin idejének aránya [7]:

$$\text{INR} = (\text{PT}_{\text{beteg}}/\text{PT}_{\text{kontroll}})^{\text{ISI}}$$

Az INR használatát évtizedekkel ezelőtt vezették be a WHO (Egészségügyi Világszervezet) és a Nemzetközi Thrombózis és Hemosztázis Bizottság kezdeményezésére, annak érdekében, hogy a különböző laborok által mért antikoagulációs értékek összehasonlíthatóak legyenek.

A K-vitamin antagonistá kezelés során elengedhetetlen a rendszeres laboratóriumi vizsgálat: a terápia kezdetén az első 6 hét során az INR értéket kéthetente, ezt követően, stabil INR esetén, 4 hetente szükséges ellenőrizni. Ha a beteg bármilyen új gyógyszert kezd el szedni, vagy a régiek közül abbahagyja valamelyik szedését, illetve ha vérzéses szövödmények jelentkeznek, soron kívüli INR ellenőrzést kell végezni.

A legtöbb indikációban általában az INR 2,0 és 3,0 közötti céltartományban tartása szükséges. A mechanikus szívbílyentyűvel rendelkezők és az olyan betegek esetében, akiknél erős thrombogén körülmények állnak fenn, az INR céltartomány 2,5–3,5 közötti [8].

A kumarinok nemkívánatos hatásai

1. Vérzéses szövödmények

A K-vitamin antagonistá orális antikoagulánsok leggyakoribb mellékhatásai a vérzéses szövödmények. Az INR érték céltartomány fölé emelkedésével a vérzések kockázata jelentősen nő, ugyanakkor vérzések előfordulhatnak terápiás INR érték esetében is. A vérzések többek között az alábbi formákban jelentkezhetnek: hematóma, orrvérzés, fogínyvérzés, véres köpet, hematuria, gasztrointesztinális vérzés, subconjunctivális vérzés, intracranialis vérzés. A súlyos vérzéses szövödmények előfordulásáról az irodalmi adatok jelentősen megoszlanak. A legtöbb közlemény szerint évente a betegek 1–5%-ánál alakul ki súlyos vérzéses szövödmény [9]. Súlyos vérzésnek az tekinthető, amely életet veszélyeztető, a beteg rokkantságához vezet vagy halált okozza, továbbá ha kórházi ellátásra szorul a beteg vagy kórházi ápolását meghosszabbítja. A készítmények expedálásakor a beteg figyelmét minden esetben fel kell hívni az esetleges vérzéses szövödmények-

re, ezek egyértelmű és kevésbé nyilvánvaló tüneteire is. Vérzéses szövödmények jelentkezésekor azonnali INR ellenőrzés szükséges. Emelkedett INR esetében szükséges lehet az antikoaguláns alkalmazásának átmeneti felfüggesztése, súlyos esetekben pedig per os vagy parenterális K-vitamin adagolása.

2. Interakciók

A K-vitamin antagonisták alkalmazása során számos gyógyszer–gyógyszer illetve gyógyszer–élelmiszer interakció fordulhat elő. Az étrend K-vitamin tartalma a legnyilvánvalóbb faktor az antikoaguláns hatást befolyásoló tényezők közül. Ezen kívül alkalmazásukat megnehezíti, hogy nagyszámú farmakokinetikai és farmakodinámiás eredetű gyógyszer-interakcióval rendelkeznek [10]. Azonban ezen interakciók ismeretében, kellő odafigyeléssel, a beteg-együttműködés javításával a nemkívánatos hatások jelentős hányada kivédhető.

Bármilyen új gyógyszer felírása vagy rendszeresen szedett gyógyszer abbahagyása esetén, a gyakori gyógyszerkölcsonhatások miatt, elengedhetetlenül fontos az INR érték mielőbbi, néhány napon belüli el-

lenőrzése és a K-vitamin antagonistá adagjának szükség szerinti módosítása. Helytelen és elfogadhatatlan az a megközelítés, miszerint K-vitamin antagonistá kezelés alatt álló betegeknek bizonyos gyógyszerek (pl. antibiotikumok, fájdalomcsillapítók) nem írhatók fel. Kellő óvatosság és gyakoribb ellenőrzés mellett, az egyébként valós indikáción alapuló gyógyszerfelírás indokolt [8].

A legfontosabb gyógyszeres interakciókat az **I. táblázat** foglalja össze, amely az interakciókat kimenetlül valószínűsége szerint nagyon valószínű és valószínű csoportba rangsorolja. A könnyebb átláthatóság érdekében a hatóanyagok hatástani csoportok szerint kerültek rendezésre [7].

2.1. Farmakokinetikai interakciók

A felszívódást gátolhatják, így a vérszintet csökkenthetik az adszorbens típusú vegyületek, az antacidumok. A kumarinok jelentős mértékben kötődnek plazmaalbuminhoz, ezért azok a vegyületek, melyeknek nagy az albuminkötő kapacitásuk (pl. NSAID), könnyen leoszoríthatják onnan őket, ezzel fokozva a vérzéses szövödmények kialakulását. A kumarinok metabolizmu-

I. táblázat

K-vitamin antagonisták jelentősebb gyógyszer interakciói [7]

	Mikróba- ellenes szerek	Kardióvaszkuláris rendszer gyógyszerei	Fájdalom- csillapítók, gyulladásgátlók, immunológiai szerek	Központi idegrend- szerre ható szerek	Gasztro- intesztinális rendszerre ható szerek	Egyéb gyógyszerek
Antikoaguláns hatást fokozó szerek						
Nagyon valószínű	Ciprofloxacín Szulfametoxazol +trimetoprim Eritromicin Flukonazol Izoniazid Metronidazol Mikonazol Vorikonazol	Amiodaron Diltiazem Digoxin Fenofibrát Propafenon Propranolol	Indometacín Naproxen Fenilbutazon Piroxicam	Alkohol (májelégtelen- séggel páro- sulva) Citalopram Entakapon Sertralin	Omeprazol	Anabolikus szteroidok
Valószínű	Amoxicillin/ Klavulánsav Azitromycin Klaritromicin Itrakonazol Levofloxacin Ritonavir Tetraciklin Nalidixsav	Aszpirin Fluvasztatin Furoszemid Lovasztatin Kinidin Szimvasztatin	Aszpirin Celecoxib Interferon Paracetamol Tramadol	Klorál hidrát Diszulfiram Fenitoin Fluvoxamin		Allopurinol Fluorouracil Gemcitabin Paklitaxel Tamoxifen Tolterodin
Antikoaguláns hatást gátló szerek						
Nagyon valószínű	Grizeofulvin Ribavirin Rifampicin		Meszalazin	Barbiturátok Karbamazepin		Merkapto- purin
Valószínű	Ritonavir		Azatioprin	Klórdia- zepoxid Haloperidol Primidon	Szukralfát	Influenza- elleni védő- oltás Multivitamin készítme- nyek Raloxifen

sának gátlása révén szintén a vérzés előfordulását fokozzák például a metronidazol, flukonazol, szulfonamidok, amiodaron, a diszulfiram és a cimetidin. Más vegyületek, éppen a metabolizmus gyorsításával, az antikoaguláns hatást csökkenthetik. Tipikus példák erre a barbiturátok, a rifampicin, a karbamazepin, fenitoin, grizeofulvin és a haloperidol is [7, 10].

2.2. Farmakodinámiás interakciók

Egyéb véralvadásgátló szerekkel adva fokozottabb véralvadásgátló hatás érvényesül. Szinergizmus lép fel pl. thrombocytá-aggregáció gátlókkal, fibrinolitikumokkal, a legtöbb nem-szteroid gyulladásgátlóval, heparinokkal való együttes alkalmazás során. A májbetegség és az anabolikus szteroidok fokozzák a kumarinok hatását, a véralvadási faktorok termelésének csökkenése révén. Farmakodinámiás okokból a véralvadásgátló hatást gátolja az erőteljes diuretikus terápia (faktorok koncentrációja megnövekszik a vérben) és pl. a kortikoszteroidok is (faktorok termelését fokozza) [7, 10].

2.3. Interakciók következményeinek megelőzése

Ha orális antikoaguláns terápia mellett új gyógyszer kerül felírásra, melyet a beteg korábban nem szedett rendszeresen, kívánatos az INR érték mielőbbi ellenőrzése, majd szükség esetén a kumarin dózisának módosítása is. Hangsúlyozandó, hogy jelentős egyéni érzékenységbeli különbségeket figyeltek meg, ezért a laborérték követése elsődleges kell, hogy legyen. Ebben a gyógyszerészek szerepe nélkülözhetetlen, hiszen sokszor előfordul, hogy egy új gyógyszert felíró orvos nem szerez tudomást a beteg antikoaguláns terápiajáról, ekkor a gyógyszerész feladata felhívni a beteg figyelmét az INR ellenőrzés szükségességére.

Az orális antikoagulánszt szedő betegek esetében nemcsak a vényköteles gyógyszerek, hanem számos esetben a vény nélkül kapható készítmények is gondot okozhatnak. Egy 2008-as magyar tanulmány szerint a betegek közel egyharmada nem is hallott arról, hogy az acenokumarol-kezelés során bizonyos gyógyszereket, táplálék-kiegészítőket csak orvosa engedélyével

II. táblázat

K-vitamin antagonisták hatását befolyásoló élelmiszerek és táplálék kiegészítők [5, 6, 13, 14]

Magas K-vitamin tartalmú ételek	Közepes K-vitamin tartalmú ételek	Alacsony K-vitamin tartalmú ételek	Táplálék-kiegészítők, melyek befolyásolhatják a hatást	
Bab	Avocado	Áfonya	Aloe	↑
Búzakorpa	Brokkoli	Alma	A-vitamin	↑
Káposzta	Karfiol	Banán	Kondroitin	↑
Kelbimbó	Olíva olaj	Burgonya	Koenzim Q10	↓
Kelkáposzta	Petrezselyem	Földieper	C-vitamin	↓
Lencse	Spárga	Kenyér	Csipkebogyó	↓
Lucerna	Uborkahéj	Mazsola	E-vitamin	↑
Máj	Újhagyma	Narancs	Feketetea	↓
Mángold	Zeller	Őszibarack	Fokhagyma	↑
Mustármag	Zöldbab	Paradicsom	Ginkgo Biloba	↑
Savanyúkáposzta	Zöldborsó	Répa	Glukozamin	↑
Spenót		Rizs	Grapefruit	↑
Szója		Zab	Guarana	↑
Zöldsaláta			Gyömbér	↑
			Halolaj (omega-3 zsírsav)	↑
			Kamilla	↑
			Koffein	↑
			K-vitamin (a legtöbb multivitamin készítményben)	↓
			Lime	↑
			Mangó	↑
			Melatonin	↑
			Oolong tea	↑
			Orbánfű	↓
			Panax Ginseng	↑ vagy ↓
			Senna	↑
			Torma	↑
			Tökmag	↑
			Vörösfonya, Tőzegáfonya	↑
			Zöldtea	↑ vagy ↓

↑ = hatásvnövekedés / emelkedett INR érték

↓ = hatásvcsökkenés / csökkent INR érték

III. táblázat

Orális antikoagulánsok összehasonlítása [5, 6, 15, 16, 17]

	acenocumarol	warfarin	rivaroxaban	apixaban	dabigatran
Készítmény neve	Syncumar	Marfagen, Marfarin, Warfarin-Orion	Xarelto	Eliquis	Pradaxa
Hatásmechanizmus	K-vitamin antagonistá	K-vitamin antagonistá	Xa faktor gátló	Xa faktor gátló	direkt thrombin gátló
Biohasznosulás	>90%	>90%	80%	60%	6%
Féléletidő (t_{1/2})	8-11 óra	20-60 óra	7-11 óra	8-15 óra	12-17 óra
T_{max}	2-4 nap	3-5 nap	2-4 óra	3-4 óra	0,5-2 óra
Fehérjekötődés	>98%	>98%	>90%	87%	35%
Renális clearance	<1% ürül a vizelettel változatlan formában	1% ürül a vizelettel változatlan formában	66%	25%	80%
Lehetséges gyógyszer-interakció források	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, K-vitamin	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, K-vitamin	CYP3A4, P-GP-inhibitorok	CYP3A4, P-GP-inhibitorok	P-GP-inhibitorok
Gyógyszer-interakció	lásd I. táblázat	lásd I. táblázat	ritonavir, ketokonazol	klaritromicin	amiodaron, kinidin, verapamil
Antidotum	K-vitamin, friss fagyasztott plazma, Protrombin komplex koncentrátum	K-vitamin, friss fagyasztott plazma, Protrombin komplex koncentrátum	Protrombin komplex koncentrátum	nincs	nincs
Adagolás	napi 1x, adag egyénileg beállítva INR alapján	napi 1x, adag egyénileg beállítva INR alapján	napi 1x10-20 mg (dózis indikációtól függ)	napi 2x2,5-5 mg (dózis indikációtól függ)	napi 2x75-150 mg (dózis indikációtól függ)

szedhet. A felmérés arra is rávilágított, hogy az acenokumarolt szedő betegek 48%-a fogyaszt vény nélküli gyógyszert vagy gyógyhatású készítményt orvosa tudta nélkül: táplálék-kiegészítőt 12%, paracetamolt 21%, aszpirint 11% és Algopyrint 34% [11].

Táplálkozás

Az orális antikoaguláns-kezelés hatékonyságát nagyban befolyásolja a táplálékkal bevitt K-vitamin mennyisége. K-vitamint jelentős mennyiségben zöldségfélék és gyümölcsök (spenót, brokkoli, káposzta, karfiol, kelbimbó, saláta, eper, szójabab stb.), valamint májból és tojásból készült ételek tartalmaznak. Emiatt a beállítás és az ellenőrzés során figyelembe kell venni a beteg táplálkozási szokásait [8]. Fontos tisztázni a beteggel, hogy ezekből az ételekből nem tilos fogyasztani, csak a rendszerességre kell odafigyelni. Akár naponta többször is fogyaszthat K-vitamin tartalmú ételeket, viszont lényeges, hogy a szokásos mennyiségtől alkalmanként ne térjen el kampányszerűen, például eper-szezon, vagy káposztaszezon idején. Az előzőekben már említett magyar felmérésben a betegek 23%-a

nem hallott az étrend szerepéről acenokumarol-kezelés kapcsán [11].

Gyógyszerészként tájékoztatnunk kell betegeinket – és meg kell győződnünk – a helyes gyógyszeralkalmazásról, a lehetséges mellékhatásokról és az étrend szerepéről is, hiszen a folyamatos betegoktatás nagyban hozzájárul a terápia sikerességéhez [12]. A II. táblázatban a K-vitaminban gazdag ételeket és a K-vitamin antagonistá hatását leggyakrabban befolyásoló táplálék-kiegészítőket tüntettük fel [5, 6, 13, 14].

Új típusú orális antikoagulánsok

A K-vitamin antagonisták fent ismertetett alkalmazási nehézségei miatt jelentős igény merült fel egyszerűbben, biztonságosabban használható orális antikoaguláns gyógyszerekre. Az elmúlt évek során több új típusú orális antikoaguláns (*novel oral anticoagulants*, NOACs) bevezetésének lehettünk tanúi, melyek egyben a véralvadásgátlás új korszakát is jelentik.

Az új szerek a véralvadási kaszkád egy-egy specifikus lépését vagy enzimét közvetlenül és szelektíven gátolják. A legtöbb új szer támadáspontja az aktivált

X faktor vagy a thrombin. Hazánkban jelenleg három, az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által engedélyezett szer érhető el: a Xa faktort gátló apixaban és a rivaroxaban, illetve a direkt thrombin gátló dabigatran. Ezen új szereket a megjelenésükkor csípő és térd protézis műtéteket követő trombózis profilaxisra engedélyezték, mára az indikációs terület kibővült a pitvar fibrillációban szenvedő betegek stroke prevenciójával [15, 16, 17]. A rivaroxaban további indikációs területei a mélyvénás thrombózis és a pulmonális embólia kezelése és megelőzése, továbbá az atherothrombotikus események megelőzése akut koronária szindróma esetében [15].

Az új szerek számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek a K-vitamin antagonistákkal szemben. Fix dózisban adagolhatóak és nincs szükség a gyógyszer-szint ellenőrzésére. Rövidebb idő szükséges a hatás beállításához, így egyéb antikoagulánsokról történő átálláskor nem szükséges a párhuzamos adagolás. Felezési idejük szintén rövidebb, a rivaroxabant naponta egyszer, az apixabant és dabigatrant naponta kétszer kell adagolni. Az új szerek további előnyei közé tartozik, hogy alkalmazásuk során nincs szükség diétás megkötésekre. Gyógyszer-interakciók ugyanakkor fel léphetnek, bár jóval kevesebb esetben, mint a K-vitamin antagonistáknál.

A dabigatran készítmény valójában dabigatran etexilátot tartalmaz, tehát prodrug. Tárolása során fokozottan ügyelni kell a nedvességtől való védelemre, így a bliszter közvetlenül felhasználás előtt történő kinyitására, illetve a tartály zárva tartására.

A gyógyszerek alkalmazása során különösen oda kell figyelni a mellékhatások, főleg a vérzések előfordulására. Az új szerek esetében ugyanis nem létezik még specifikus antidotum, amely fel tudná függeszteni hatásukat. Ez különösen veszélyes lehet trauma vagy más hirtelen esemény (pl. stroke) bekövetkeztekor. Féléletidejük rövidebb, mint a K-vitamin antagonistá szereké, így a megfelelő beteg-együttműködés ezen új szerek esetében sem elhanyagolható, hiszen alkalmazásuk során akár egyetlen kihagyott adag is súlyos következményekkel járhat. A **III. táblázatban** található a K-vitamin antagonisták és az új típusú antikoagulánsok összehasonlítása.

Összegzés

Az orális antikoagulánsok alkalmazásával jelentősen csökkenthetők a thromboemboliás események, illetve az ezek miatt bekövetkező halálozások. Ugyanakkor az antikoaguláns kezelés nem mentes a kockázatoktól, számos nehézséget, kihívást jelent az egészségügyi dolgozók számára. A gyógyszerezés megfelelő körültekintéssel ezen kockázatok minimalizálásában aktív szerepet tölthetnek be.

IRODALOM

1. Országos Egészségbiztosítási Pénztár: Gyógyszerforgalmi adatok. www.oep.hu – 2. Howard, R.L., Avery, A.J., Slavenburg, S., Royal, S., Pipe, G., Lucassen, P., Pirmohamed, M.: Br J Clin Pharmacol. 63(2), 136-147 (2007). – 3. Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., Palareti, G.: Pharmacology and management of the vitamin k-antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008;133:160S–198S – 4. Kimmel, S.E., Chen, Z., Price, M., Parker, C.S., Metlay, J.P., Christie, J.D., Brensinger, C.M., Newcomb, C.W., Samaha, F.F., Gross, R.: Arch Intern Med. 167, 229-235 (2007). – 5. Warfarin alkalmazási előírata: www.ogyi.hu – 6. Acenokumarol alkalmazási előírata: www.ogyi.hu – 7. American College of Chest Physicians: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition. Chest 2012; 141 (2) (Suppl): e44S–e88S. – 8. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A thromboemboliák megelőzése és kezelése. www.kollegium.gyemszi.hu – 9. Lindh, J.D., Holm, L., Dahl, M.L., Alfredsson, L., Rane, A.: J Thromb Thrombolysis. 25, 151-159 (2008). – 10. Füst Zs, Gyires K.: A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó Zrt., 2011 ISBN: 9789632263423 – 11. Várnai R, Végh M, Póto L, Nagy L.: Orv Hetil. 149, 2047-2051 (2008). – 12. National Health Service (NHS): Anticoagulant therapy: information for community pharmacists. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid=45=59814>. – 13. Micromedex 2013: Warfarin drug interactions. Acenokumarol drug interactions. www.micromedexsolutions.com. – 14. Wells, P.S., Holbrook, A.M., Crowther, R.N. et al.: Annals of Internal Medicine 121, 676-683 (1994). – 15. Xalerto alkalmazási előírata. www.ema.europa.eu – 16. Pradaxa alkalmazási előírata. www.ema.europa.eu – 17. Eliquis alkalmazási előírata. www.ema.europa.eu

Bor, A., Dóczy V., Doró P.: *Safety issues with oral anticoagulant medication*

¹Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, Szeged, Szikra utca 8. – 6725

²Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest, Hőgyes E. u. 7-9. – 1092

