



Ne vitamino K antagonistų geriamųjų antikoagulantų vartojimo praktiniai aspektai

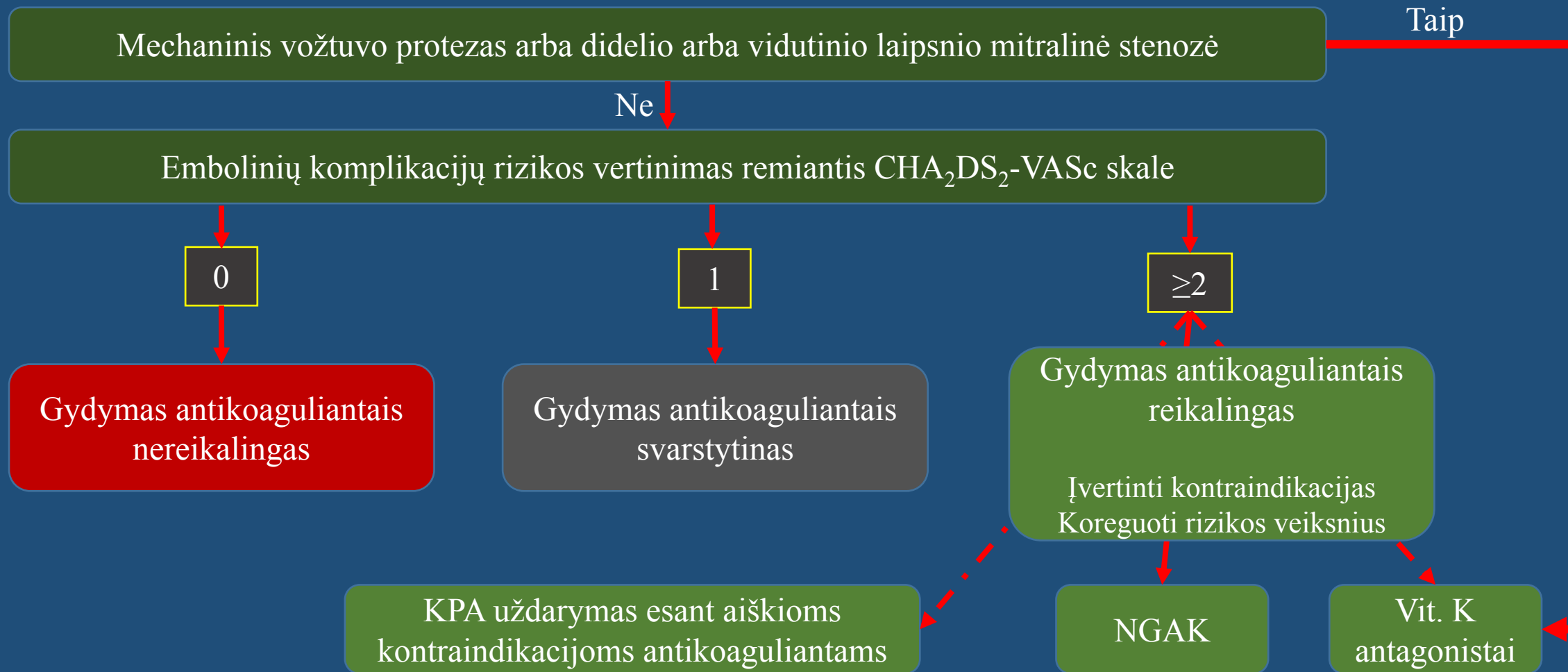
Dr. Aleksandras Vilionskis

VU, Medicinos fakultetas, Neurologijos ir Neurochirurgijos klinika
Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė, Neurologijos skyrius

Interesų konfliktas

- Honorarai:
 - Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
 - Pfizer Luxemburg Sarl
 - Akcinės bendrovės „Grindeks“
- Moksliniai ir kelionės grantai:
 - Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
 - Pfizer Luxemburg Sarl

PV ir embolinių komplikacijų profilaktika



Kraujavimo rizikos stratifikavimas

HAS-BLED skalė

Rodiklis	Balas
Arterinė hipertenzija (>160/90 mmHg)	1
Labilus TNS	1
Vaistai, didinantys kraujavimo riziką ir/arba piktnaudžiavimas alkoholiu	2

≥3 balai – aukšta kraujavimo rizika

Praktinės rekomendacijos

- Esant didelei kraujavimo rizikai geriamieji antikoagulantai gali būti skiriami, tačiau tokiems ligoniams reikia

Didelė kraujavimo rizika nėra kontraindikacija antikoagulantų skyrimui

oai naudojama didžiojo kraujavimo modifikuojamiems rizikos veiksniams nustatyti. (IIa, B)

Kraujavimo rizikos veiksnių klasifikacija

Modifikuojami

Arterinė hipertenzija
Labilus INR arba TTR < 60%
Kraujavimą skatinantys medikamentai
Piktnaudžiavimas alkoholiu

Dalinai modifikuojami

Anemija
Sutrikusi inkstų funkcija
Sutrikusi kepenų funkcija
Trombocitopenija arba trombocitų funkcijos sutrikimas

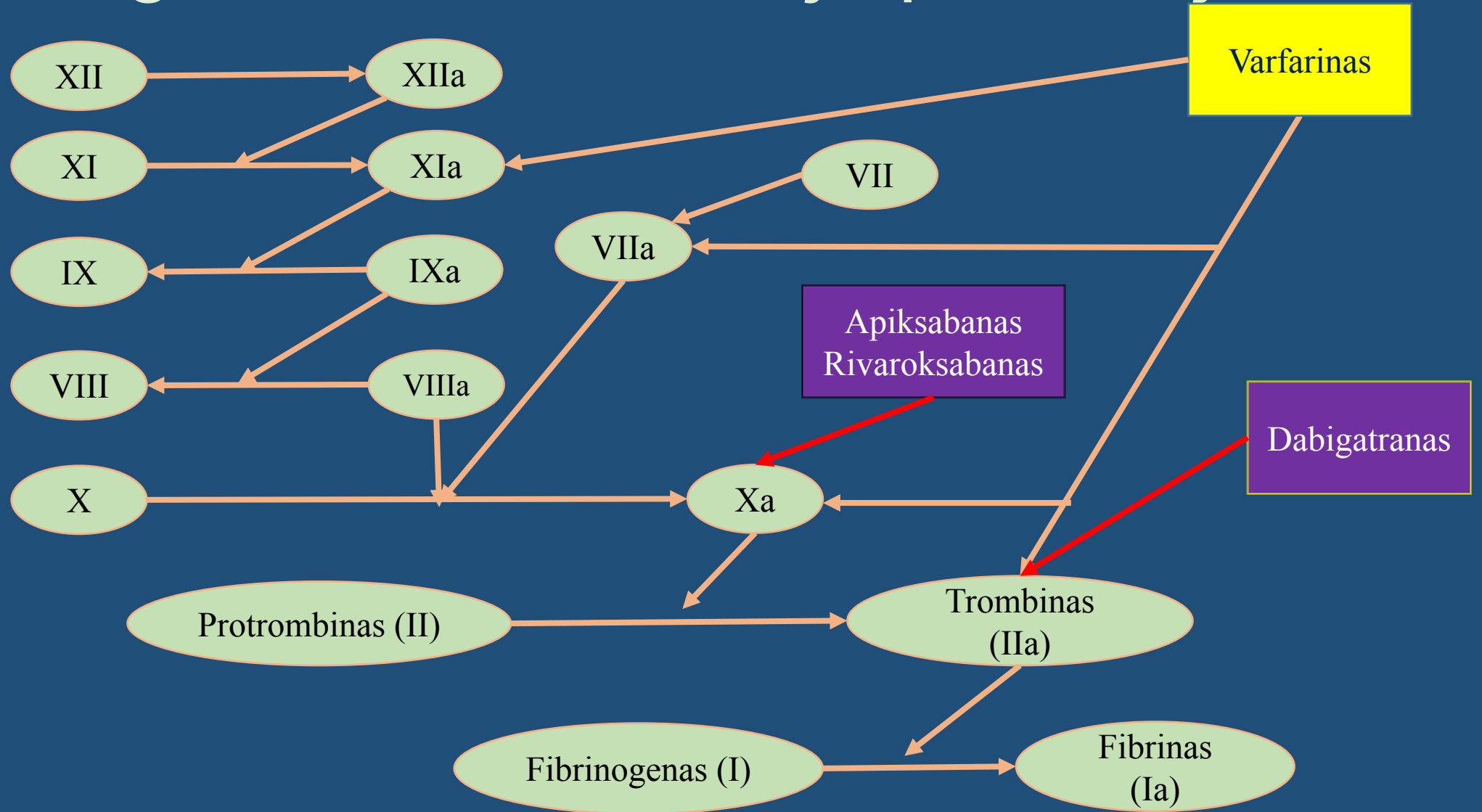
Nemodifikuojami

Amžius
Didysis kraujavimas anamnezėje
Buvęs insultas
Taikoma hemodializė arba inkstų transplantacija
Lėtinė kepenų liga
Onkologinis susirgimas
Genetiniai veiksniai

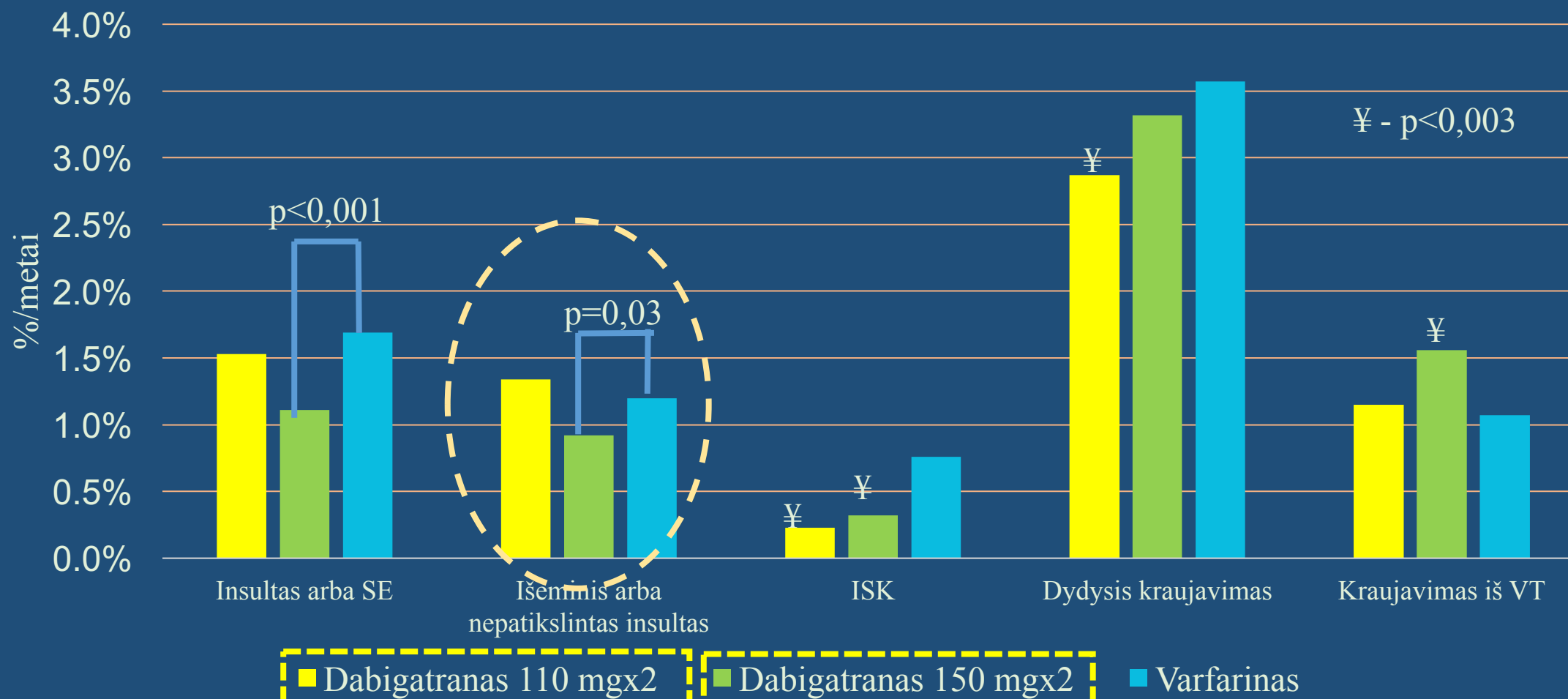
Kraujavimo rizikos veiksnių biomarkeriai

Aukšto jautrumo troponinas
Augimo diferenciacijos faktorius
Kreatininas kraujyje/numatomas kreatinino klirensas

Antikoagulantai kasdienėje praktikoje

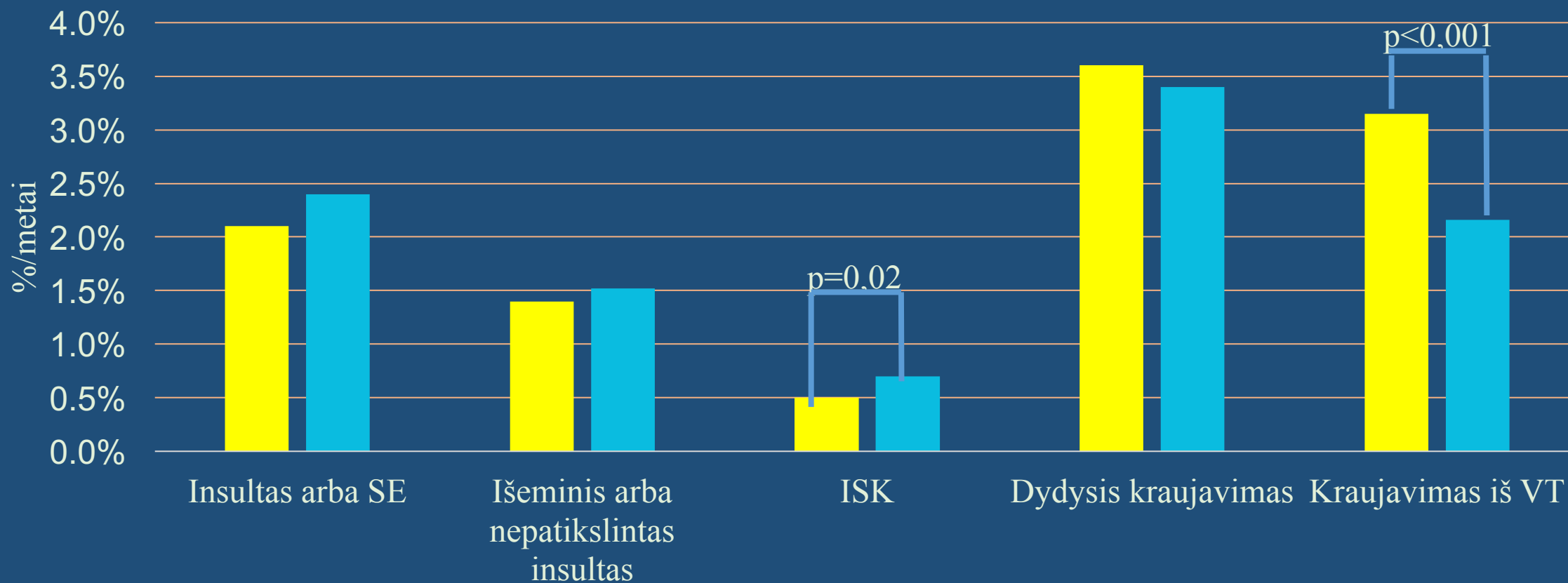


Dabigatranas ir varfarinas



SE – sisteminė embolija
 ISK – intrasmegeginė kraujosruva
 VT – virškinamasis traktas

Rivaroksabanas ir varfarinas



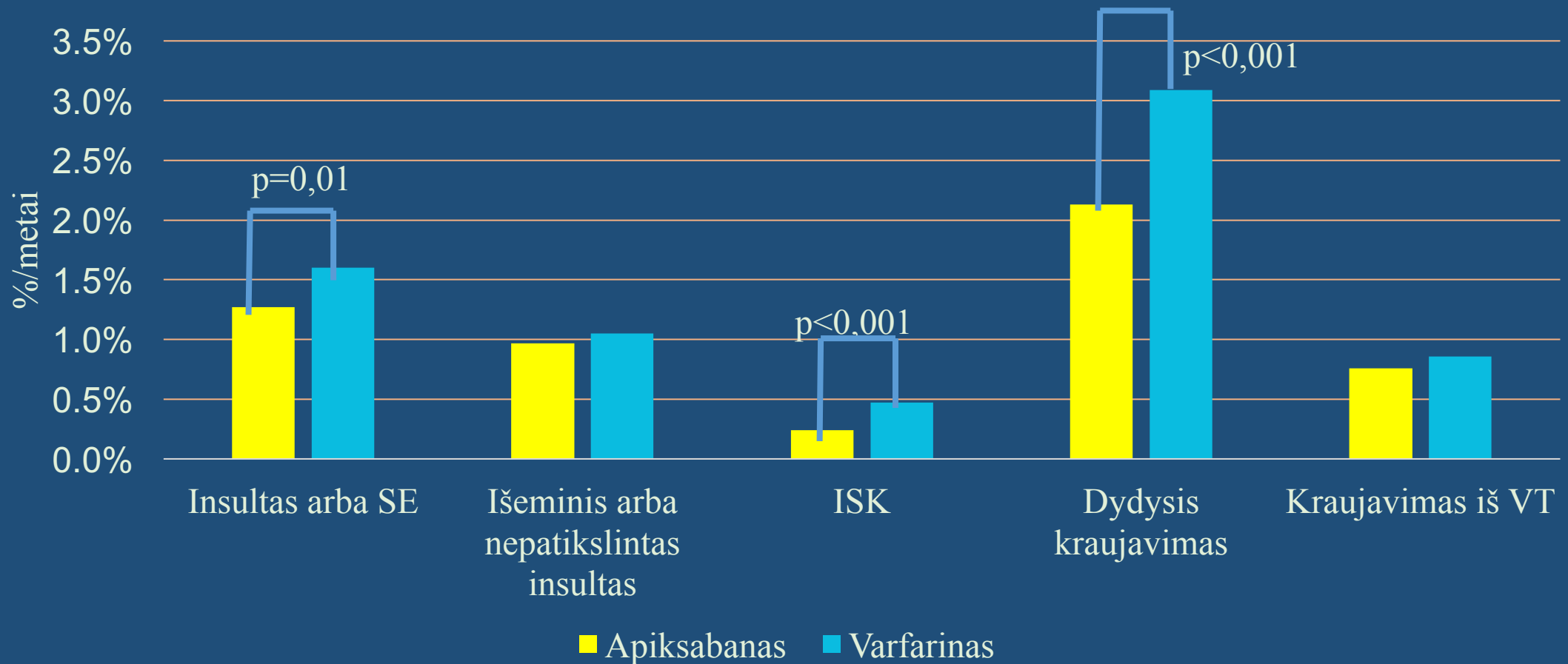
SE - sisteminė embolija

ISK – intrasmegeninė kraujosruva

VT – virškinamasis traktas

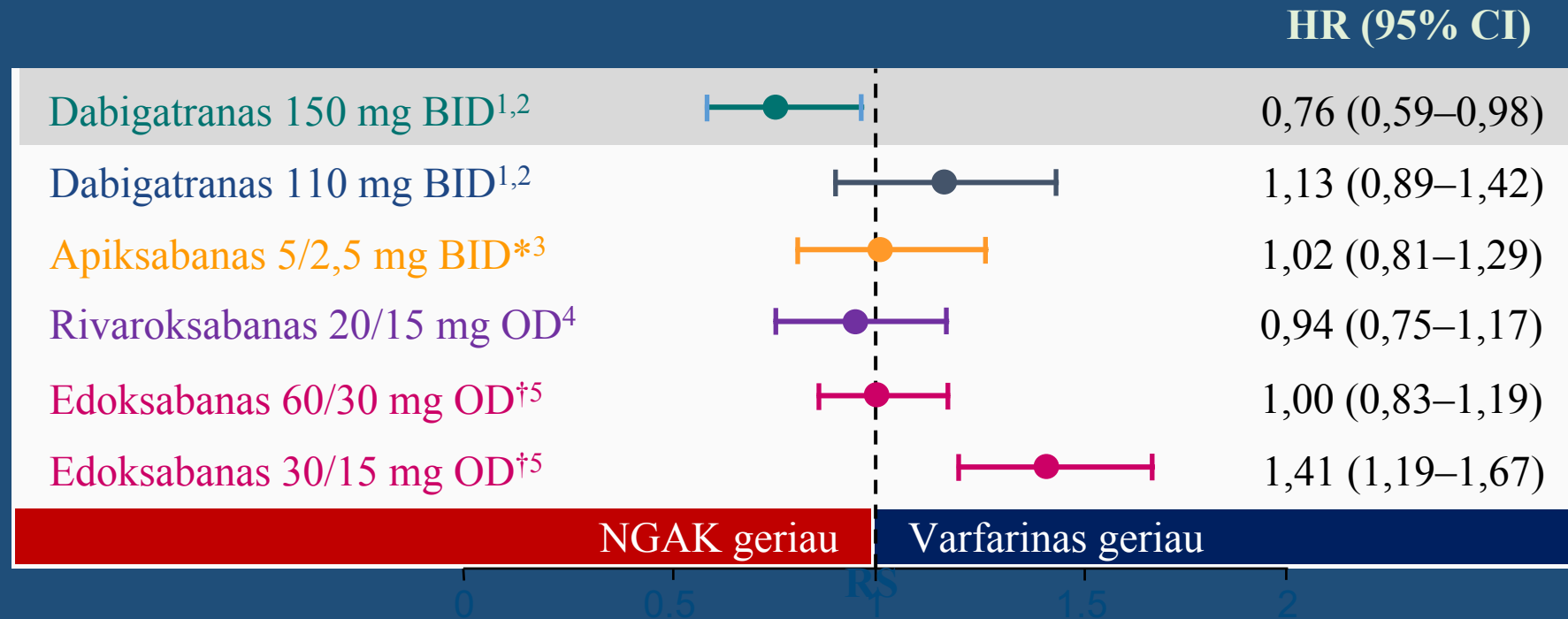
■ Rivaroksabanas ■ Varfarinas

Apiksabanas ir varfarinas



SE – sisteminė embolija
ISK – intrasmegeginė kraujosruva
VT – virškinamasis traktas

NGAK ir kardiembolinio išeminio insulto rizika



Not head-to-head comparison – no clinical conclusions can be drawn – adapted from references 1–5

*Revised data; re-categorized following original publication. †Edoxaban dose halved (from 60 mg to 30 mg OD in the high-dose group; from 30 mg to 15 mg OD in the low-dose group) if CrCl 30–50 mL/min, weight ≤60 kg, or concomitant verapamil, quinidine, or dronedarone.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;
2. Pradaxa®: EU SPC, 2015;
3. Lopes et al. Lancet 2012;
4. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;
5. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013

NGAK saugumo profilis

	Dabigatranas ^{1*} 110/150 mg	Apiksabanas ² 5/2,5 mg	Rivaroksabanas ^{3,4} 20/15 mg	Edoksabanas ⁵ 60/30 mg
ISK	↓ 72%	↓ 58%	↓ 33%	↓ 53%
Didysis kraujavimas	↓ 15%	↓ 31%	↔	↓ 20%
GI kraujavimas [†]	↔	↔	↑ 66%	↑ 23%
Insultas/SE	↓ 26%	↓ 21%	↔	↔
Mirtingumas	↓ 14%	↓ 11%	↔	↔

Tiesioginių atsitiktinių imčių kontroliuojamų palyginamųjų tyrimų neatlikta. RE-LY tyrimo rezultatai pateikiami pagal „ad hoc“ EU ženklinimo analizę.

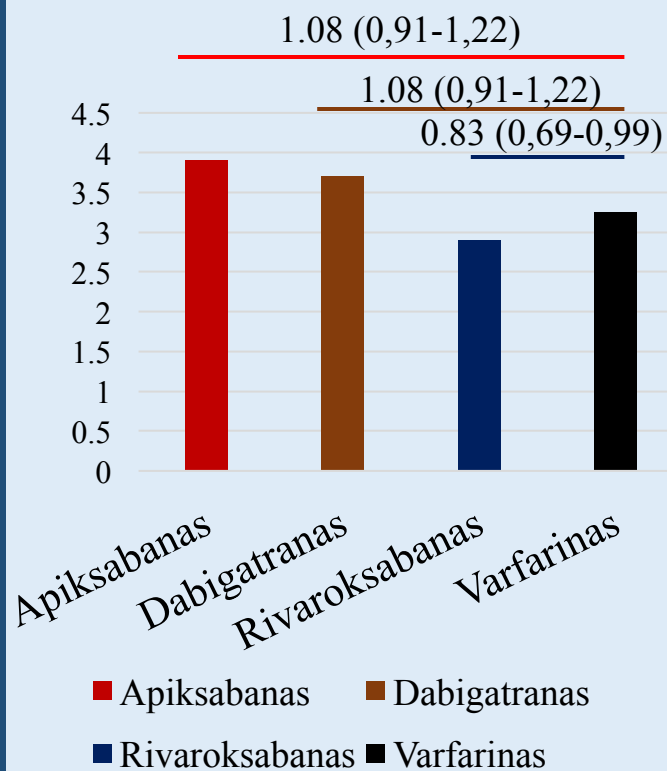
[†]Didįjį kraujavimą apibrėžiantys kriterijai skirtinguose tyrimuose buvo nevienodi. ISK, intrasmeginė kraujosruva

↔ Nėra reikšmingo skirtumo, palyginus su varfarinu

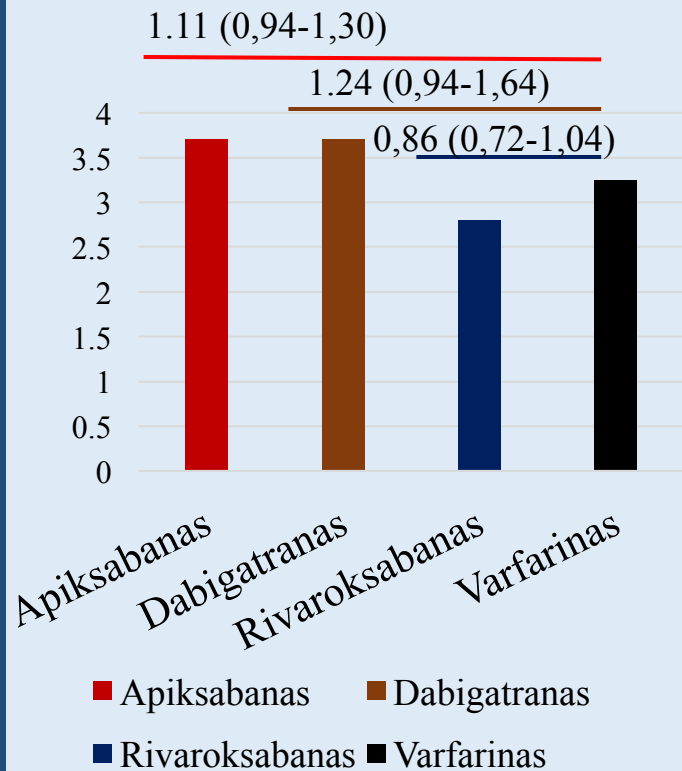
1. Lip GY et al. Thromb Haemost 2014;
2. Granger et al. N Engl J Med 2011;
3. Patel et al. N Engl J Med 2011;
4. Sherwood et al. J Am Coll Cardiol 2015;
5. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Antikoagulantų efektyvumas realiame gyvenime

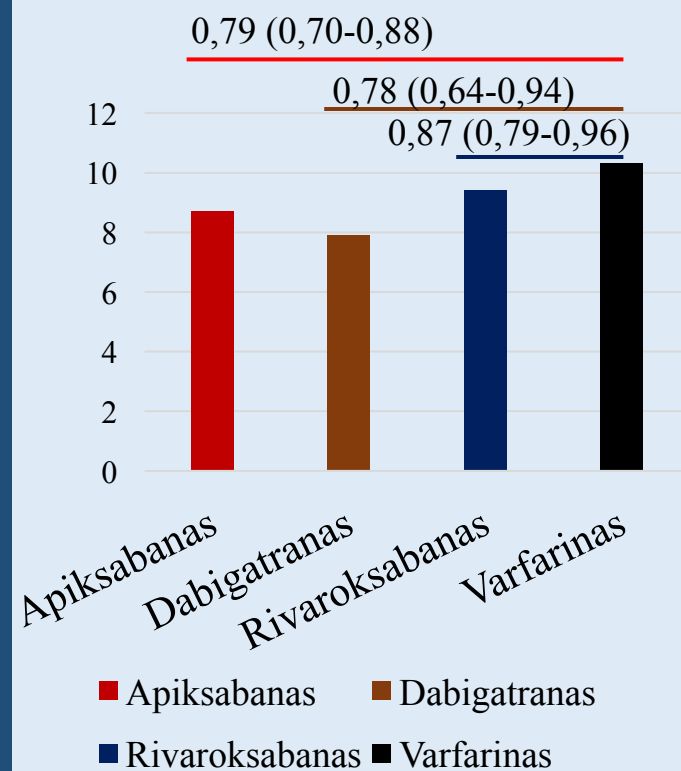
Išeminis insultas ir sisteminė embolija



Išeminis insultas

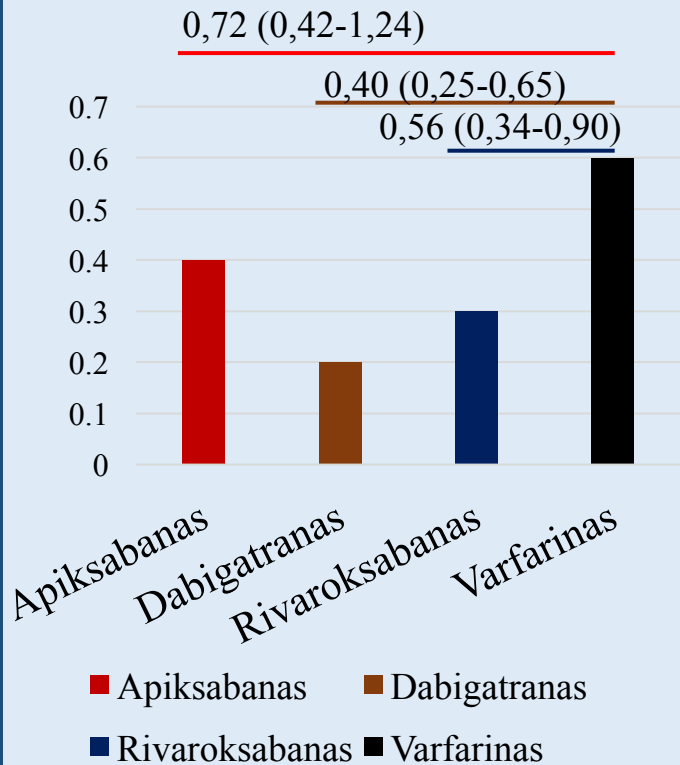


Išeminis insultas, sisteminė embolija, mirtis

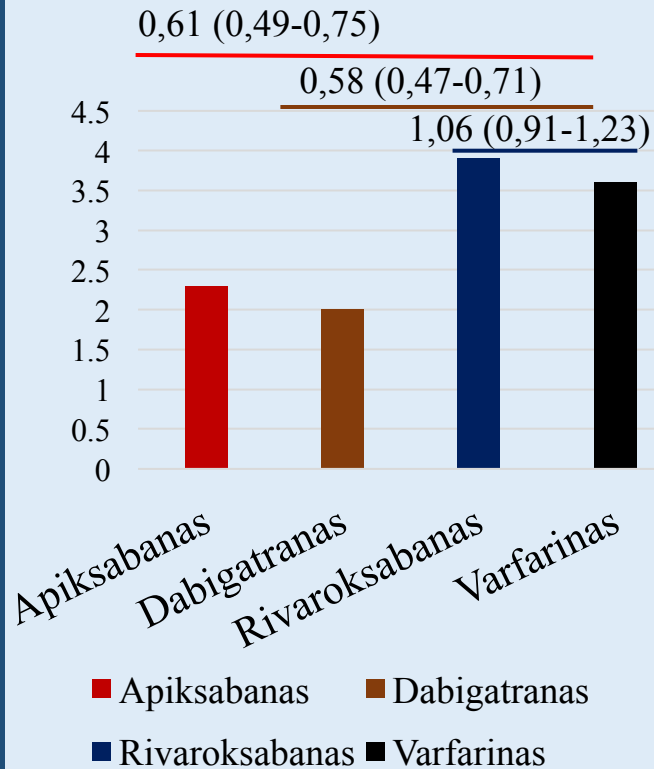


Antikoagulantų saugumas realiame gyvenime

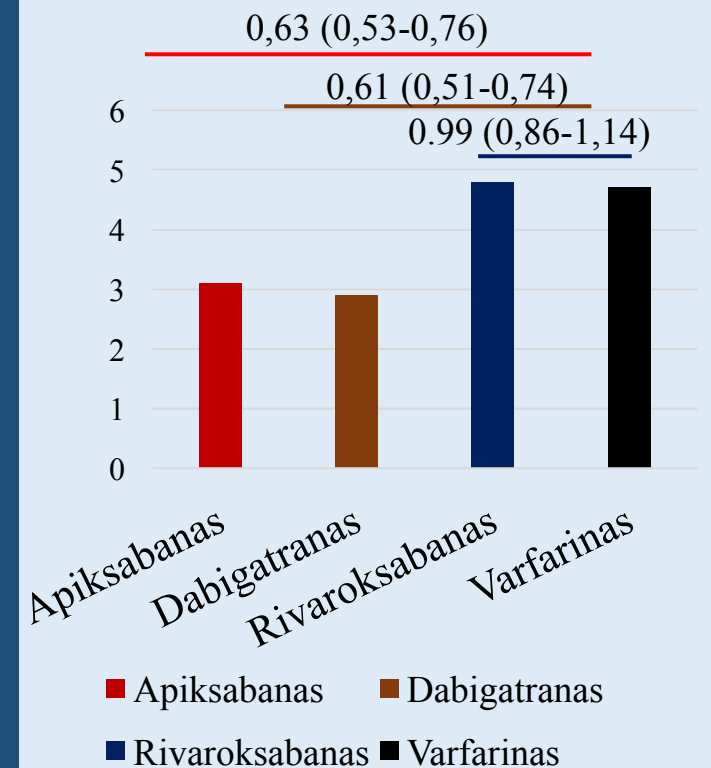
Intrakranijinis kraujavimas



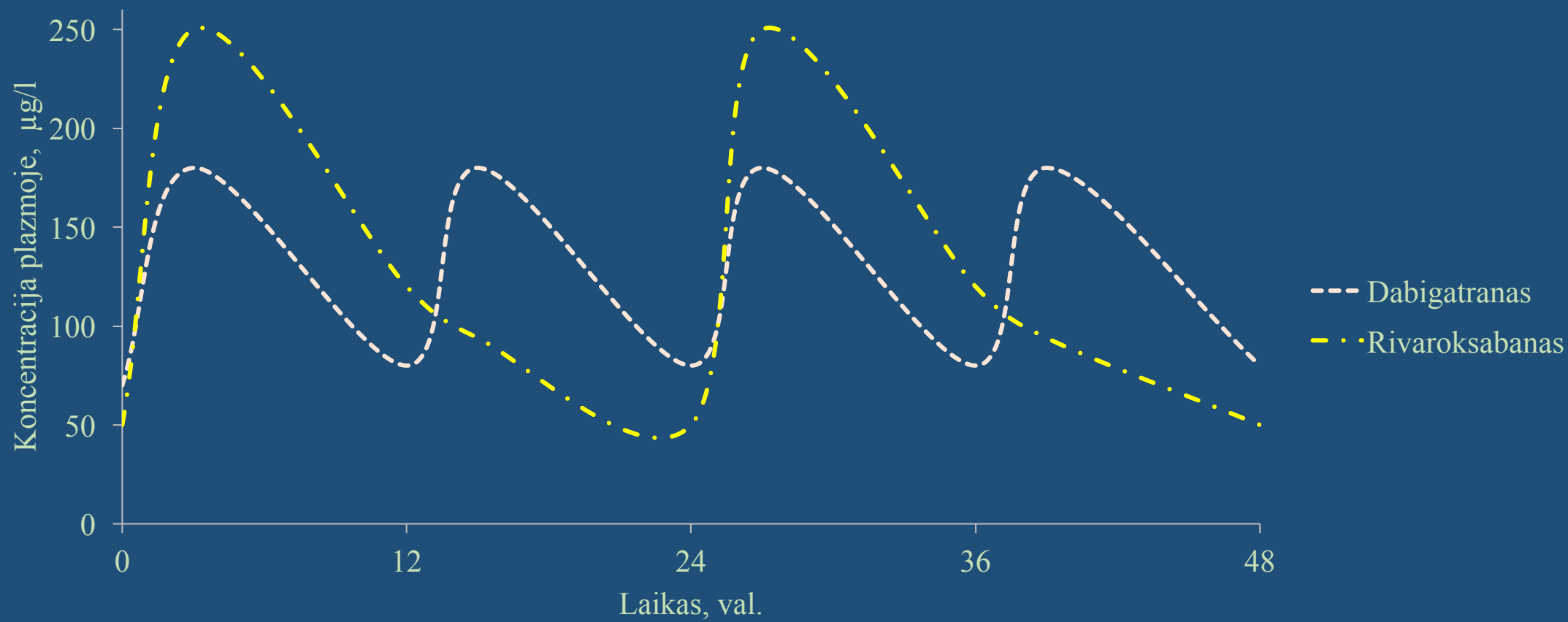
Didysis kraujavimas



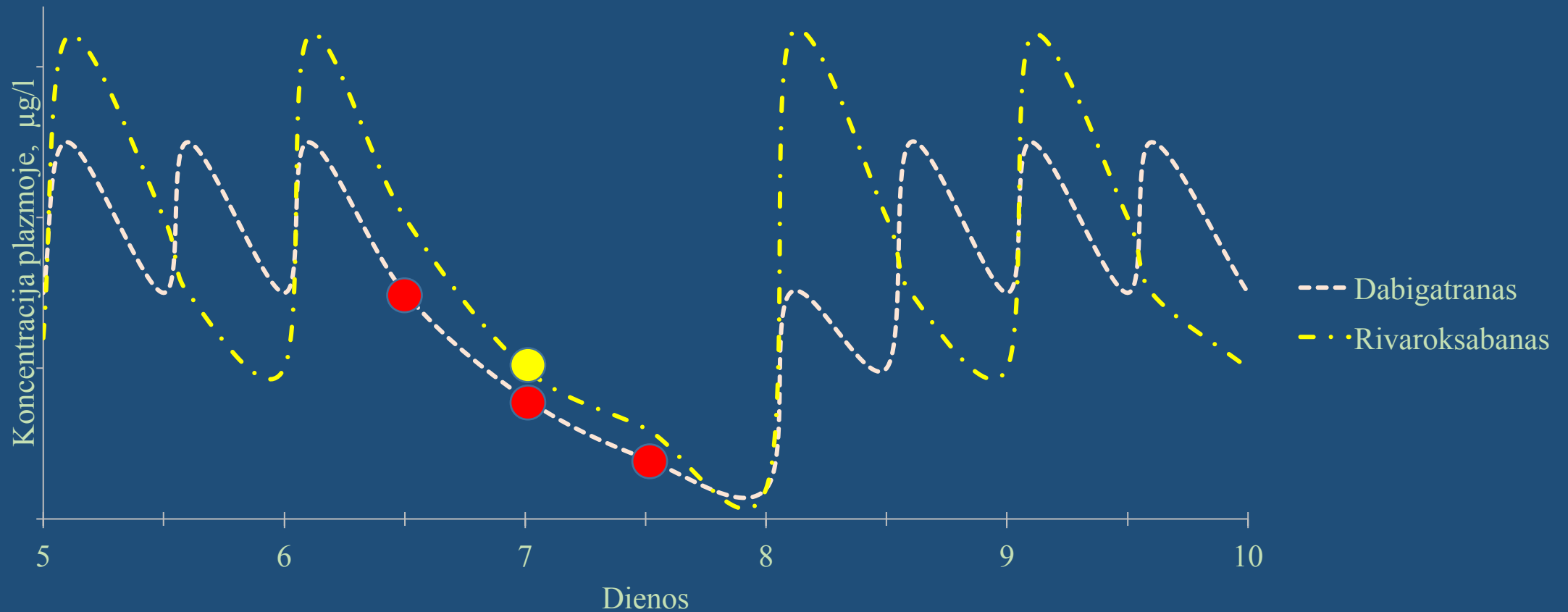
Bet koks kraujavimas



NGAK farmakokinetika: 1 vs. 2 k/d





















Vartojimo dažnis ir praleistos dozės reikšmė



● - praleista dozė

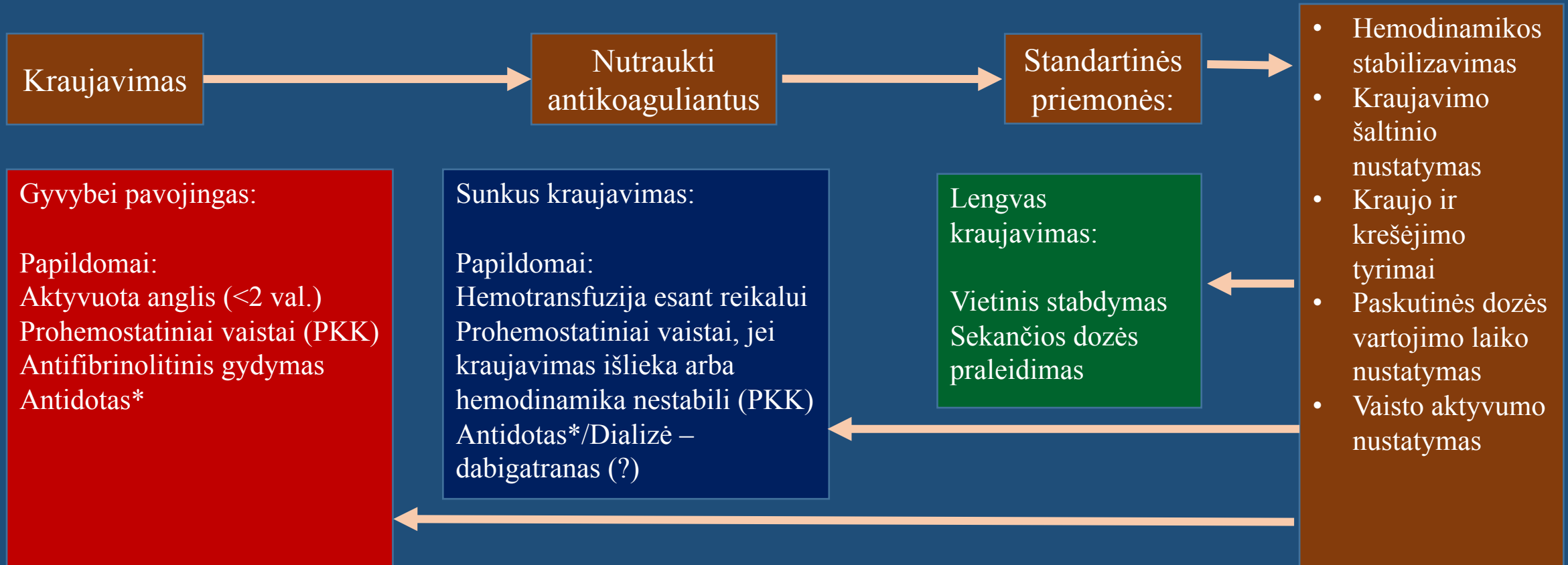
NGNK veikimo vertinimo galimybės

	Dabigatranas	Rivaroksabanas	Apiksabanas
dATL			
TT, dTT			
ECT			
Anti-FXa aktyvumas			
PT			
TNS			

-  kiekybinis
-  kokybinis
-  netaikomas

dATL – dalinis aktyvuotas tromboplastino laikas,
TNS – tarptautinis normalizuotas santykis
(d)TT – (atskiestas) trombino laikas
ECT - eucarino krešėjimo laikas
PT – protrombino laikas,

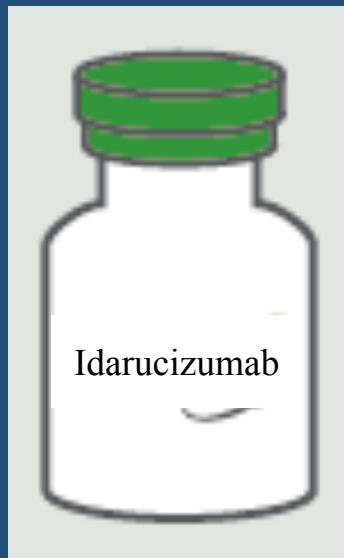
Naujų antikoagulantų sukeltų kraujavimų gydymo principai



PKK – protrombino komplekso koncentratas
* tik vartojant dabigatraną

Idarucizumabas - specifinis dabigatrano antidotas

Idarucizumabas specifiškai jungiasi prie dabigatrano ir neutralizuoja jo antikoaguliacinį efektą

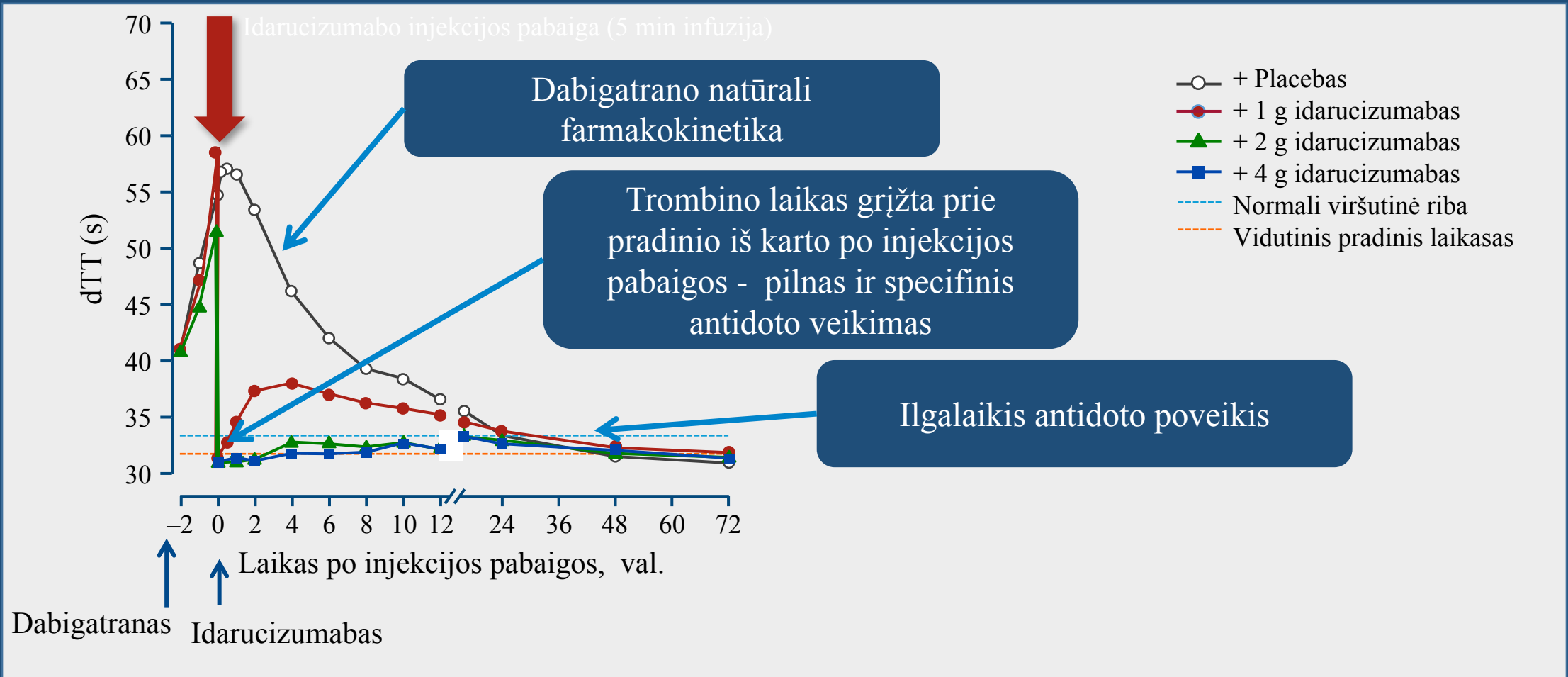


Idarucizumabas indikuotinas kai pacientui, vartojančiam dabigatraną reikalingas skubus jo poveikio neutralizavimas

Gyvybei pavojingas arba nevaldomas kraujavimas

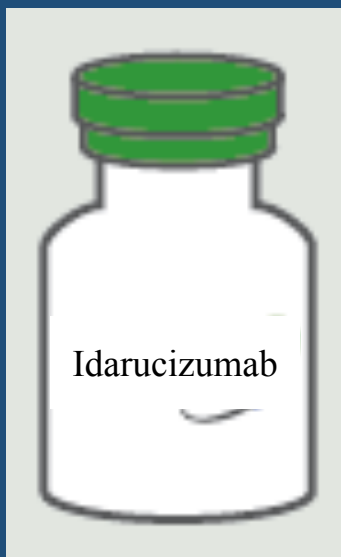
Skubi chirurgija arba kita intervencija

Idarucizumabas pasižymi greitu, pilnu ir ilgalaikiu poveikiu





Idarucizumabo vartojimo rekomendacijos



Rekomenduojama dozė - 5 g (padalinama per du kartus)

Rekomenduojamas idarucizumabo naudojimas

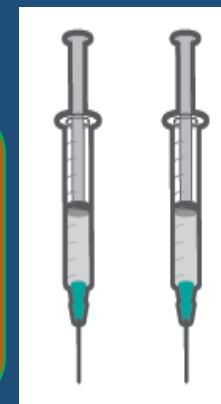


Intraveninė infuzija

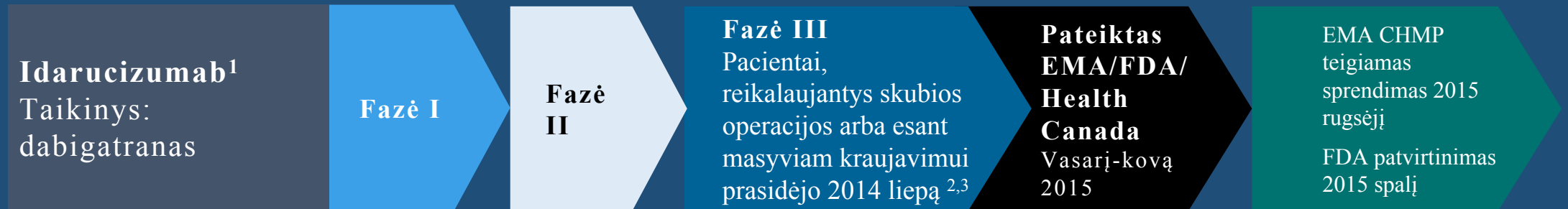
Pilna 5 g dozė
suleidžiama kaip dvi
infuzijos iš eilės,
kiekvienos trukmė 5 –
10 min.

Intraveninė injekcija

Pilna 5 g dozė
suleidžiama kaip dvi
atskiros intraveninės
injekcijos (tarpas 5
min.)



Ne vitamino K antagonistų antikoagulantų antidotai



Dabigatranas - vienintelis ne vit. K antagonistas geriamas antikoaguliantas turintis antidotą



¹Adapted from Greinacher A et al. Thromb Haemost 2015;

²Pollack C et al. N Engl J Med 2015;

³Pollack CV et al. Thromb Haemost. 2015;

⁴FDA 2015 <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm467396.htm>

⁵ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02329327; 6. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02207257

Apibendrinimas

- Esant nevožtuviniam prieširdžių virpėjimui ir esant didelei insulto rizikai turi būti skiriami antikoagulantai, pirmumą taikant ne vitamino K antagonistų geriamiems antikoagulantams
- Ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantų efektyvumas ir saugumas patvirtintas tiek klinikiuose tiek realaus gyvenimo tyrimuose
- Aukšta kraujavimo rizika nėra kontraindikacija antikoagulantų skyrimui
- Skiriant ne vitamino K antagonistus geriamuosius antikoagulantus būtina skirti didesnę dozę, nebent tam yra kontraindikacijos
- Dabigatarno abi dozės *atskirai* ištirtos klinikiuose tyrimuose
- Dabigatarnas vienitelis NGAK turintis patvirtintą antidotą

Antikoagulantų skyrimo inicijavimas

- Gydomo pradžia:
 - Indikacijų įvertinimas
 - Antikoagulianto pasirinkimas, atsižvelgiant į medicines indikacijas ir paciento pageidavimą
 - Hb, inkstų ir kepenų funkcijos įvertinimas
 - Paciento ir artimųjų mokymas
 - Antikoagulantų vartojančio paciento kortelės išdavimas (?)
 - Stebėjimo plano sudarymas
 - Atsakingo asmens įvardijimas (?)

Ambulatorinės priežiūros principai

- Po 1 mėn.:

- Antikoagulianto vartojimo kokybė

- Trombemboliniai įvykiai

- Kraujavimo įvykiai

- Kiti šalutiniai poveikiai

- Kitų medikamentų vartojimas

- Kraujo tyrimų poreikio įvertinimas:

- Hb, inkstų ir kepenų tyrimas - kasmet

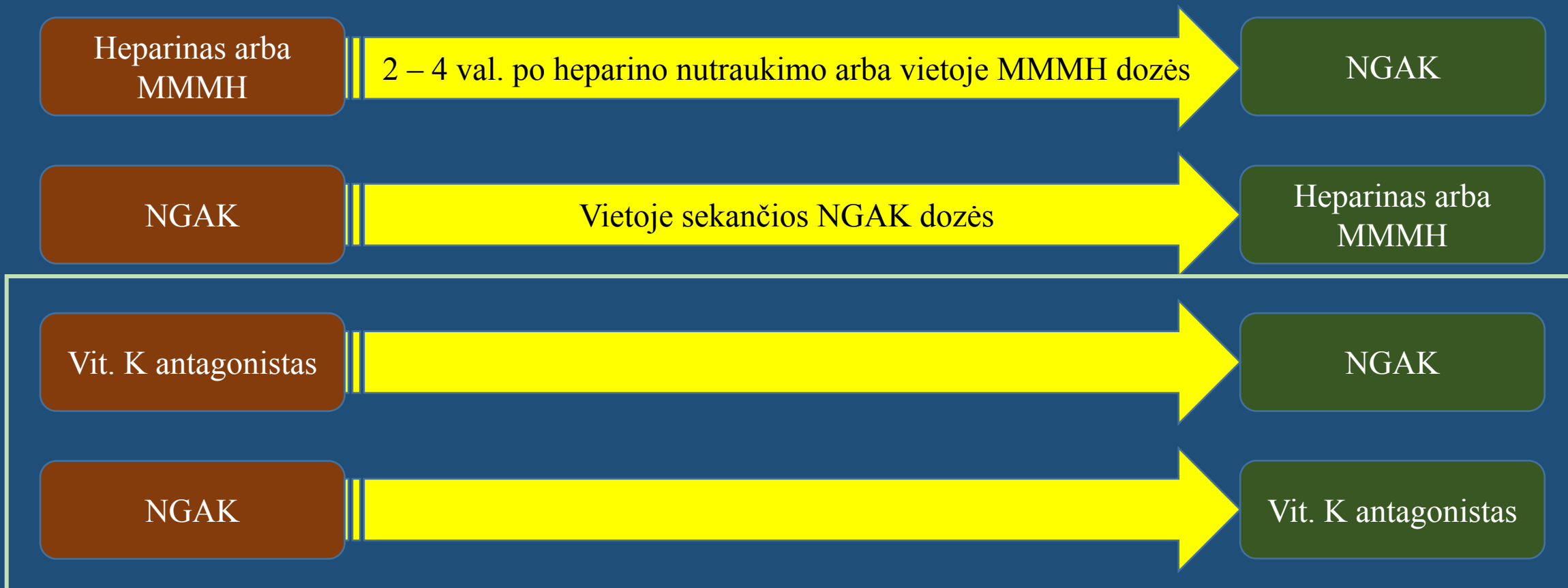
- >75 – 80 m. amžius – kreatinino klirensas kas 6 mėn. (ypač jei dabigatranas)

- Kreatininas <60 ml/min - kas (kreatinino klirensas/10) mėn.

- Esant klinikinėms situacijoms – pagal poreikį

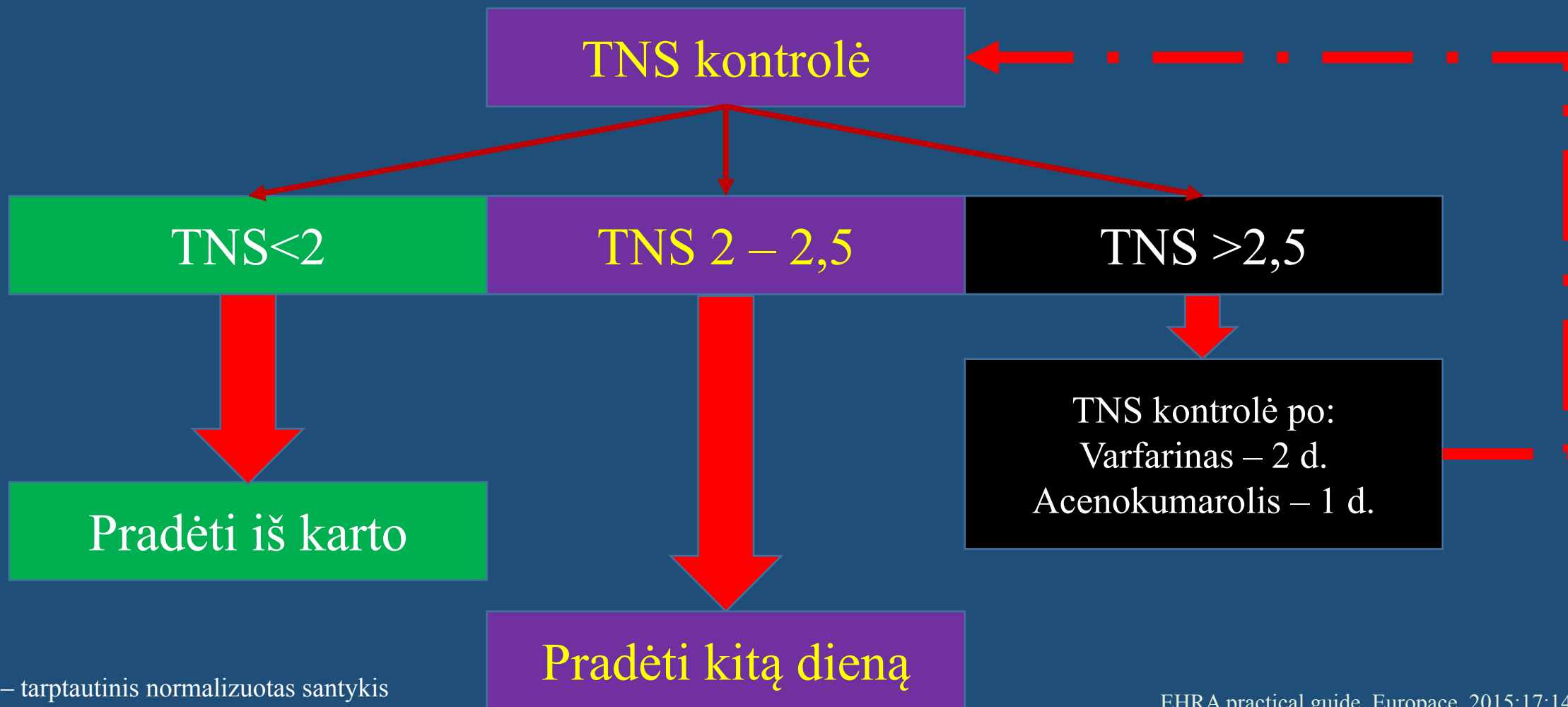
- Tolimesnės priežiūros plano sudarymas

Antikoaguliantų keitimas



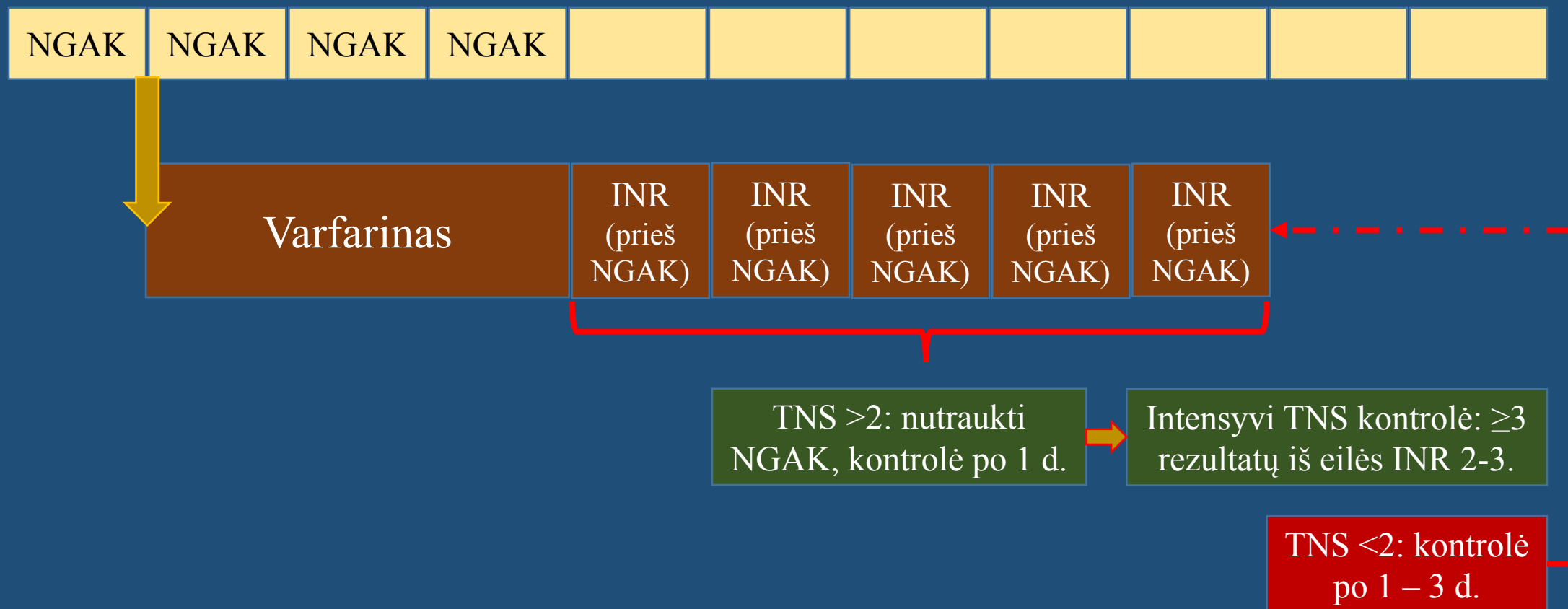
NGAK – ne vit. K geriamieji antikoaguliantai
MMMH – mažos molekulinės masės heparinas

Varfarino keitimas į NGAK



TNS – tarptautinis normalizuotas santykis

NGAK keitimas į varfariną



Klinikinė situacija Nr. 1

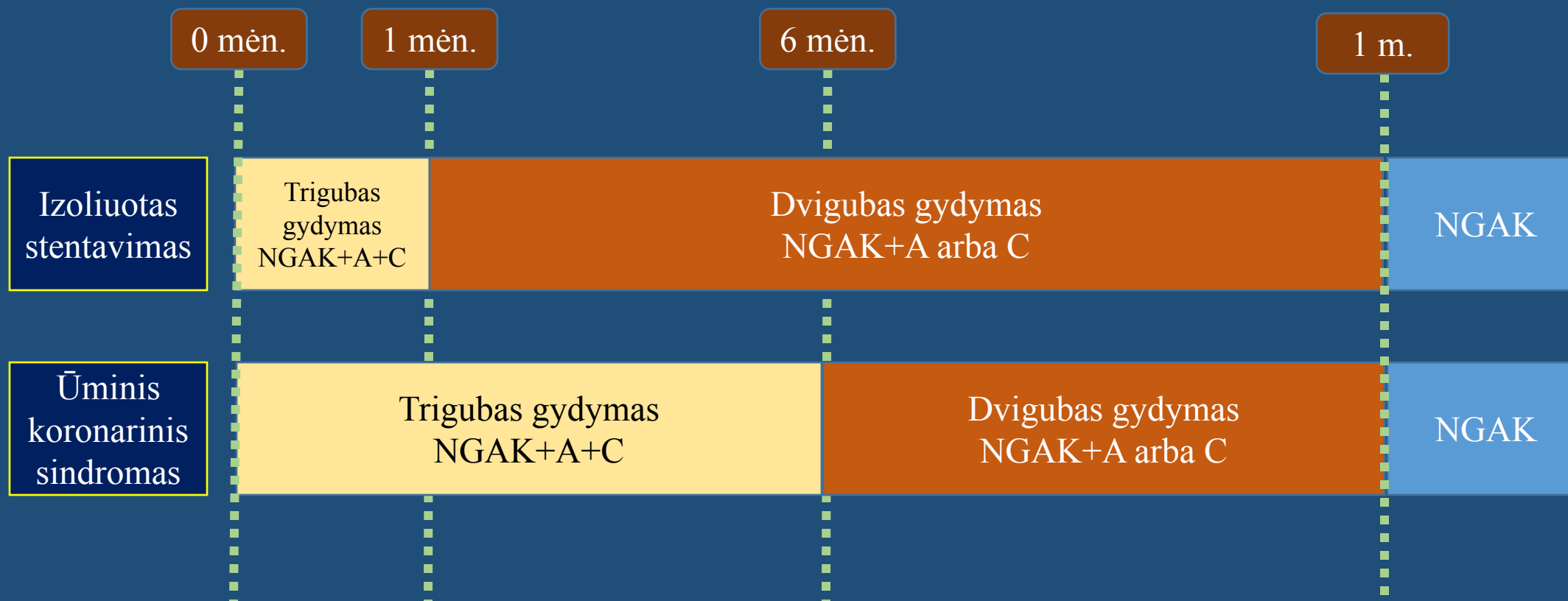
- 76 m. amžiaus vyras, sergantis lėtiniu PV
- Serga PAH
- Prieš 3 sav. patyrė ūminį išeminį insultą
- Diagnozuota simptominė sunkaus laipsnio VMA stenozė
 - Kokia gydymo taktika?
 - Kokia numatoma tolimesnė ligonio priežiūra?

Žinomi faktai

- Antikoagulantų ir antiagregantų kombinacija nemažina išeminių įvykių lyginant su gydymu antikoagulantais¹
- Registrų duomenis rodo, kad triguba arba dviguba antitrombotinė terapija ženkliai didina kraujavimo riziką^{2,3}
- Tęsiami klinikiniai tyrimai su ligoniais po vainikinių arterijų stentavimo
- Panašu, kad ligoniams, vartojantiems antikoagulantus prieš stentavimą ir jo metu nėra būtina skirti hepariną^{4,5}

1. Lamberts M, et al. Circulation 2014;129:1577–85.
2. Oldgren J, et al. Eur Heart J 2013;34:1670–80.
3. Wallentin L, et al. N Engl J Med 2009;361:1045–57.
4. Karjalainen PP, et al. Eur Heart J 2008;29:1001–10.
5. Vranckx P, et al. EuroIntervention 2013;8:1052–60.

Antikoaguliantų ir antiagregantų derinimas



NGAK – ne vit. K antagonistas geriamasis antikoaguliantas

A – aspirinas

C - klopidoirelis

Situacijos sprendimas

- Rekomenduojamas operacinis gydymas:
 - Vengiama trigubos (dvigubos) terapijos
 - Stentavimo ir operacinio gydymo efektyvumas vienodas, operacinis gydymas vyresniame amžiuje saugesnis lyginant su stentavimu
 - Po operacinio gydymo papildomai skirti aspiriną 10 d.
- Jei operacinis gydymas negalimas:
 - NGAK + aspirinas + klopidogrelis – 1 mėn.
 - NGAK + aspirinas – 11 mėn.
 - NGAK – visam laikui

NGAK ir išeminis insultas

- Ligonis 75 m. amžiaus,
- Susirgo staiga prieš 2 val.: deš. hemiplegija, dalinė motorinė afazija,

Intraveninė trombolizė kontraindikuotina
Mechaninė trombektomija

- Galvos smegenų KT be patologijos, KT-A – kairės VSA M1 segmento okliuzija

Gydymo taktika?

* Klinikinė situacija yra virtuali

NGAK ir išeminis insultas

- Ligonis 75 m. amžiaus,
- Susirgo staiga prieš 2 val.: deš. hemiparezė 3 balai, deš.

Intraveninė trombolizė kontraindikuotina

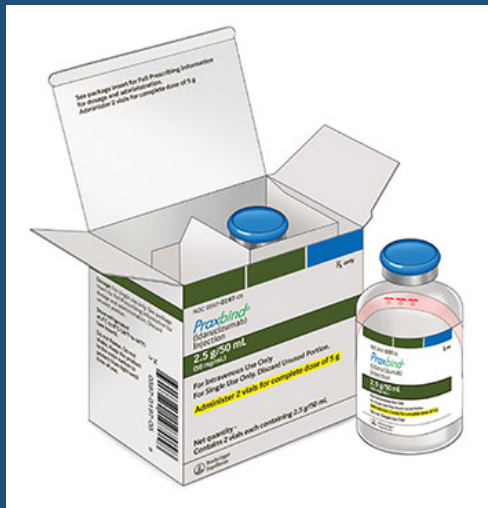
Mechaninė trombektomija neindikuotina - nėra stambios arterijos okliuzijos

- Galvos smegenų KT: be pataloginių pakitimų, KT-A – stambių intrakranijinių arterijų okliuzijos nėra

Gydymo taktika?

* Klinikinė situacija yra virtuali

JŪS GALITE TAIKYTI INTRAVENINĘ TROMBOLIZĘ!



Idarucizumabas indikuotinas kai pacientui, vartojančiam dabigatraną reikalingas skubus jo poveikio neutralizavimas



Skubi chirurgija arba **kita intervencija**

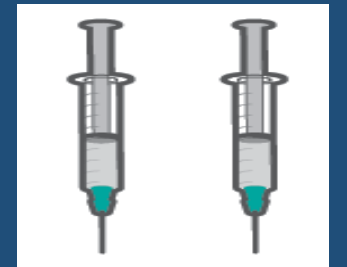


Intraveninė infuzija

Pilna 5 g dozė suleidžiama kaip dvi infuzijos iš eilės, kiekvienos trukmė 5 – 10 min.

Intraveninė injekcija

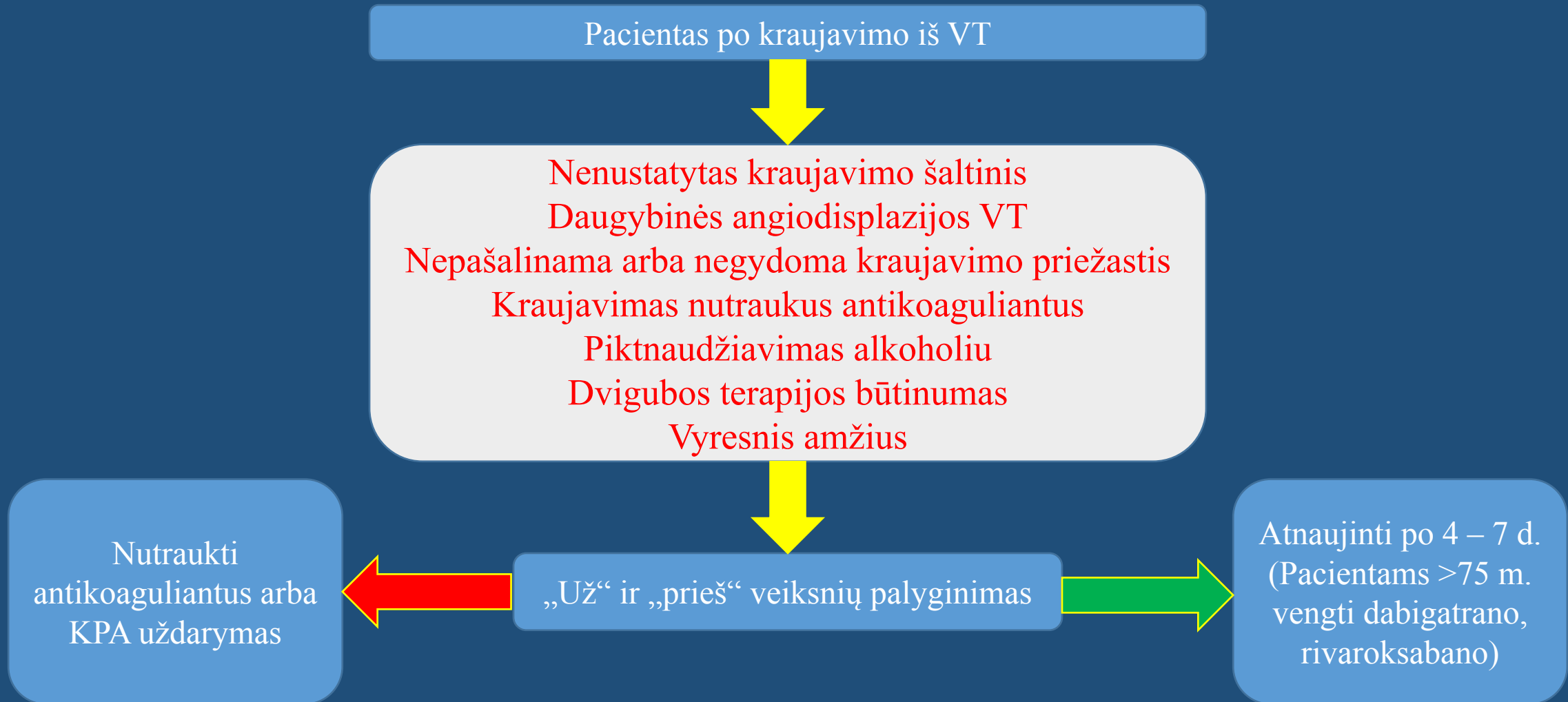
Pilna 5 g dozė suleidžiama kaip dvi atskiros intraveninės injekcijos (tarpas 5 min.)



Antikoagulantai ir kraujavimai

- Intrakranijinių kraujavimų dažnis patikimai mažesnis vartojant NGAK
- Didžiųjų kraujavimų dažnis yra mažesnis arba nesiskiria lyginant su varfarinu
- Kraujavimo iš VT dažnis yra didesnis (dabigatranas 300 mg, rivaroksabanas) arba panašus (dabigatranas 220 mg arba apiksabanas) lyginant su varfarinu
- Esant mažajam kraujavimui užtenka praleisti vieną - dvi dozes
- Po didžiųjų arba gyvybei pavojingų kraujavimų būtina peržiūrėti embolijos ir kraujavimo riziką, vaistų vartojimą ir alternatyvaus gydymo galimybes

Antikoaguliantai po kraujavimo iš VT



Antikoagulantai po intrakranijinio kraujavimo

Pacientas po intrakranijinio kraujavimo

Sunkus intrakranijinis kraujavimas
Daugybinės intrasmeninės mikrokraujosruvos (>10)
Nepašalinama arba negydoma kraujavimo priežastis
Vyresnis amžius
Kraujavimas nutraukus antikoagulantus
Kraujavimas vartojant optimalias arba suboptimalias dozes
Nekontroliuojama hipertenzija
Piktnaudžiavimas alkoholiu
Dvigubos terapijos būtinumas

Nutraukti
antikoagulantus arba
KPA uždarymas

„Už“ ir „prieš“ veiksmų palyginimas

Atnaujinti po 4 – 8 sav.
(Prieš atnaujinant būtina
atlikti galvos smegenų
KT/MRT)

Apibendrinimas

- Kardioembolinių insultų profilaktikai turi būti skiriami antikoagulantai
- Antikoagulantų parinkimas turi būti individualus, atsižvelgiant į klinikinę situaciją ir paciento pageidavimus
- Vartojant antikoagulantus būtina užtikrinti pacientų adekvačią priežiūrą
- Vaisto ypatumų žinojimas leidžia priimti teisingus sprendimus specifinėse situacijose

Ačiū už dėmesį!