

UUED ANTITROMBOOTILISED RAVIMID

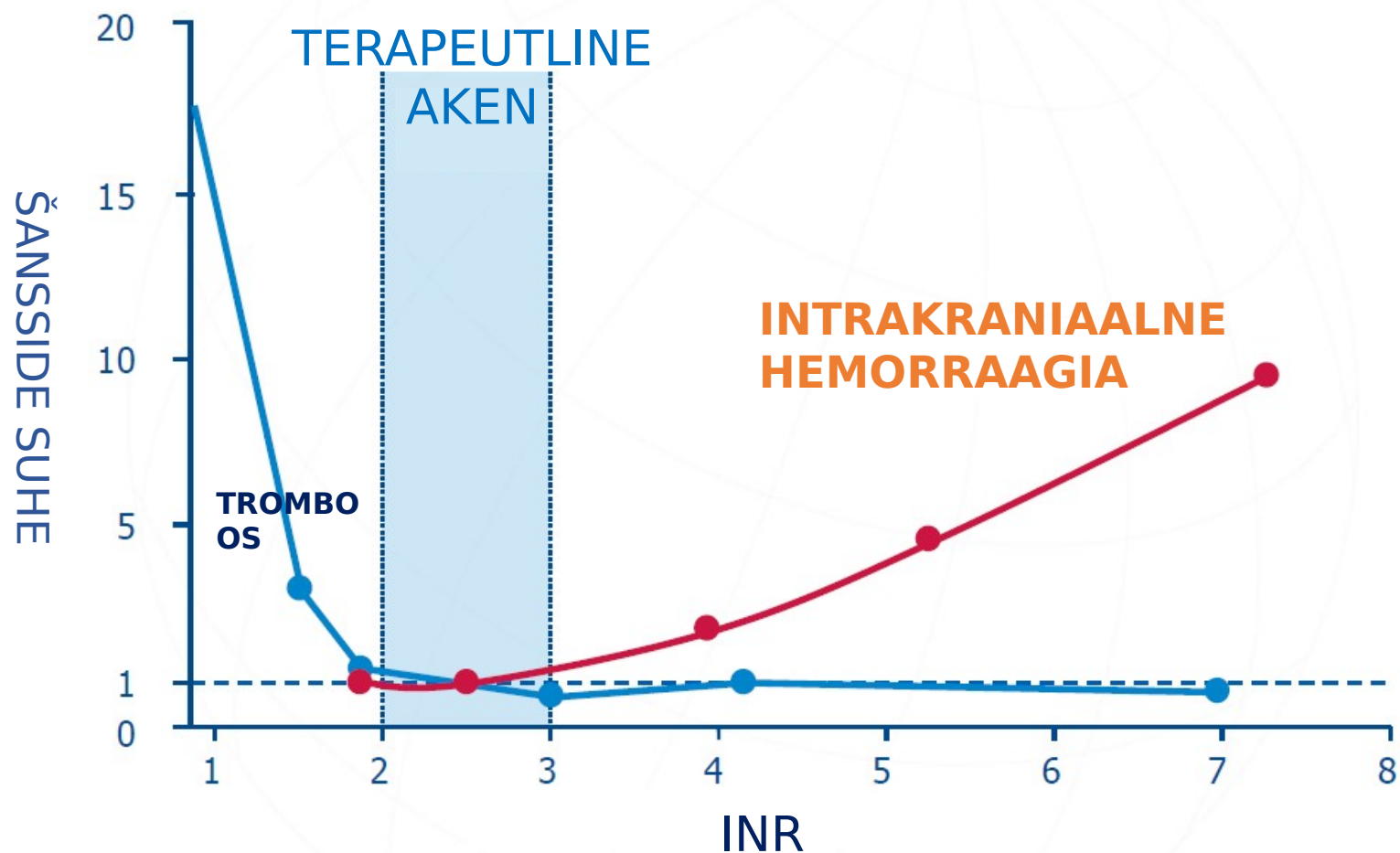
Peeter Saadla
SA TÜK sisekliinik
Tartu Ülikooli sisekliinik

11. aprill 2013

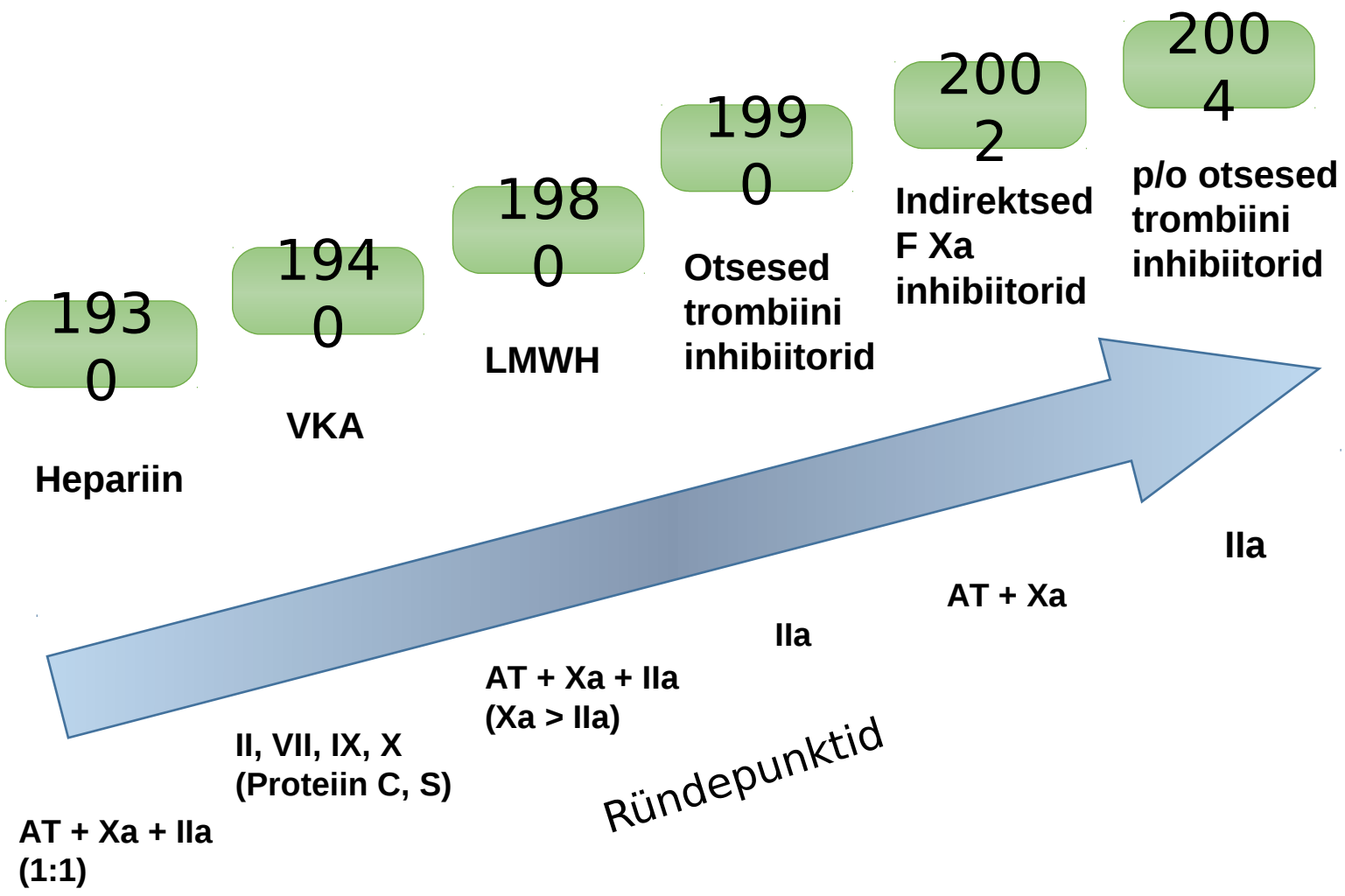
Näidustus antikoagulantraviks

- Kodade virvendusarütmia
 - kõrge riski haigel näidustatud pikaaegne antikoagulantravi insuldi ennetamiseks
- Pikaaegne antikoagulantravi on nurgakiviks ka järgnevatel juhtudel:
 - Mehaanilised klapiproteesid
 - Süvaveenitromboos
 - Kopsuarteri trombemboolia

VKA on väike terapeutiline vahemik



Antikoagulantide areng



2008

p/o otsesed F Xa Inhibiitorid

Xa

Antikoagulantide areng

193
0

Hepariin

194
0

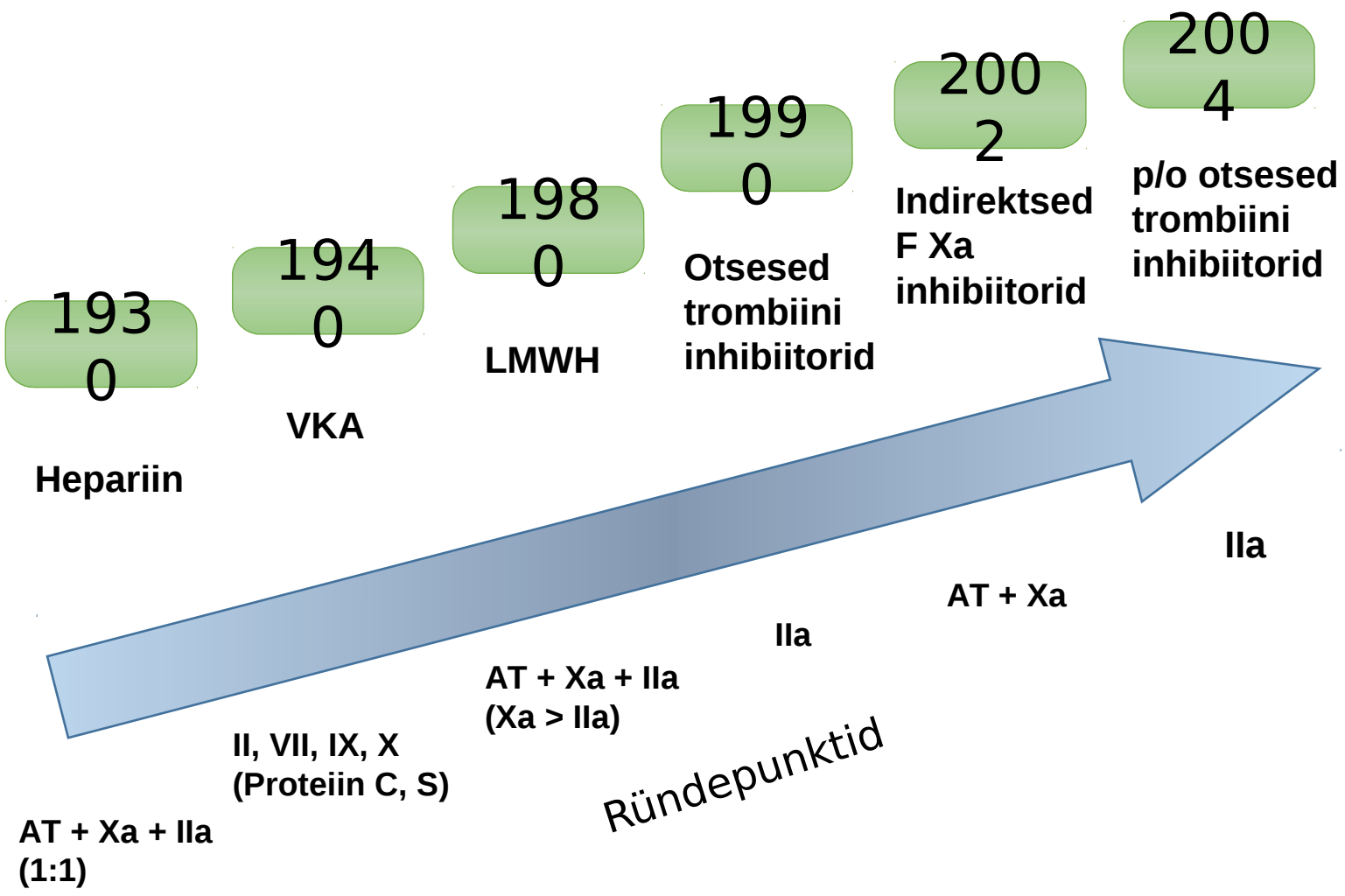
VKA

II, VII, IX, X
(Proteiin C, S

AT + Xa + IIa
(1:1)



Antikoagulantide areng



2008

p/o otsesed F Xa Inhibiitorid

Xa

Ideaalne antikoagulant

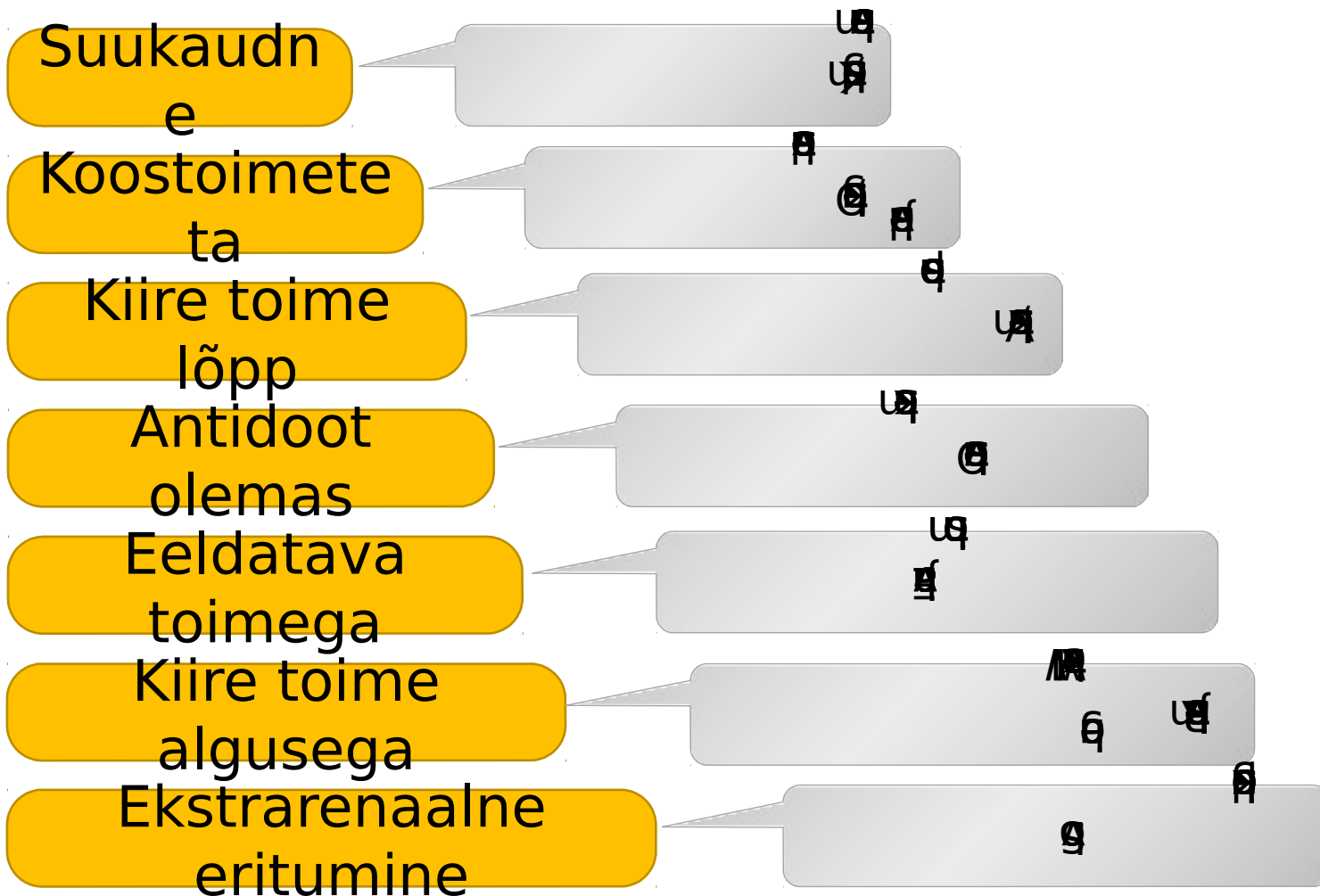
Vähemalt sama efektiivne või efektiivsem

kui praegused antikoagulandid

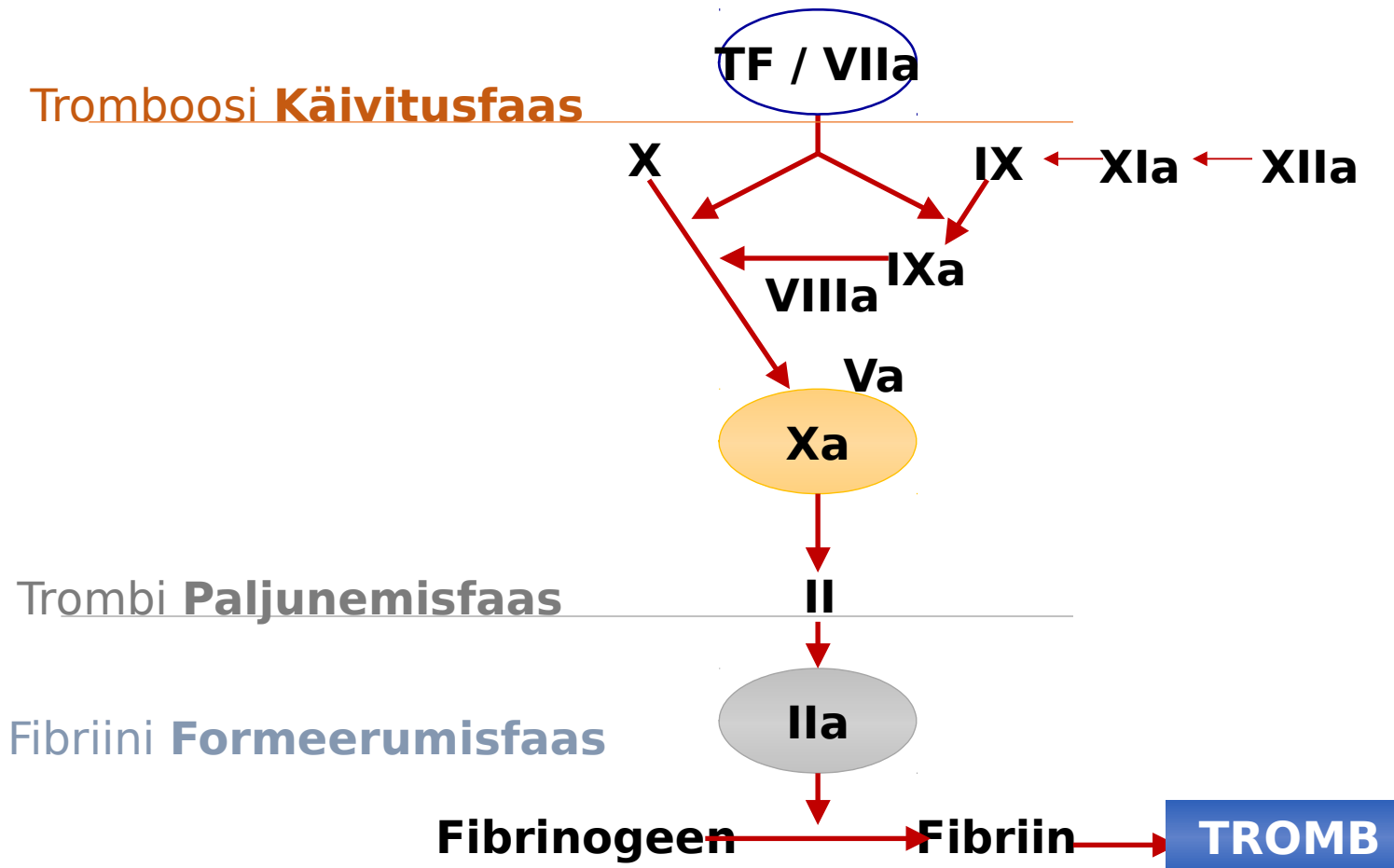
Vähemalt sama ohutu või ohutum

kui praegused antikoagulandid

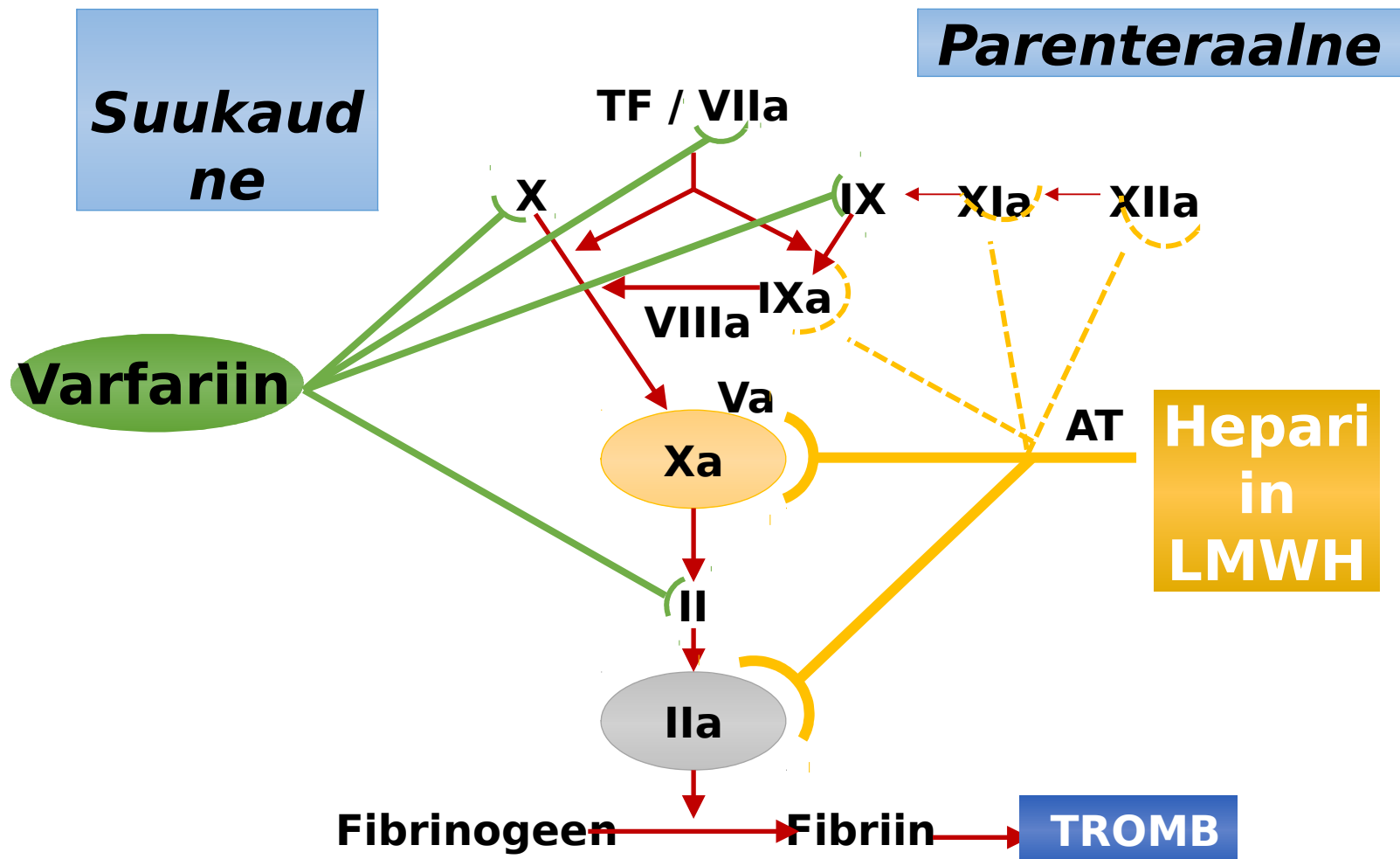
Ideaalne antikoagulant



Lihtsustatud hüübimissüsteem



„VANAD“ ANTIKOAGULANDID = mitmed ründepunktid

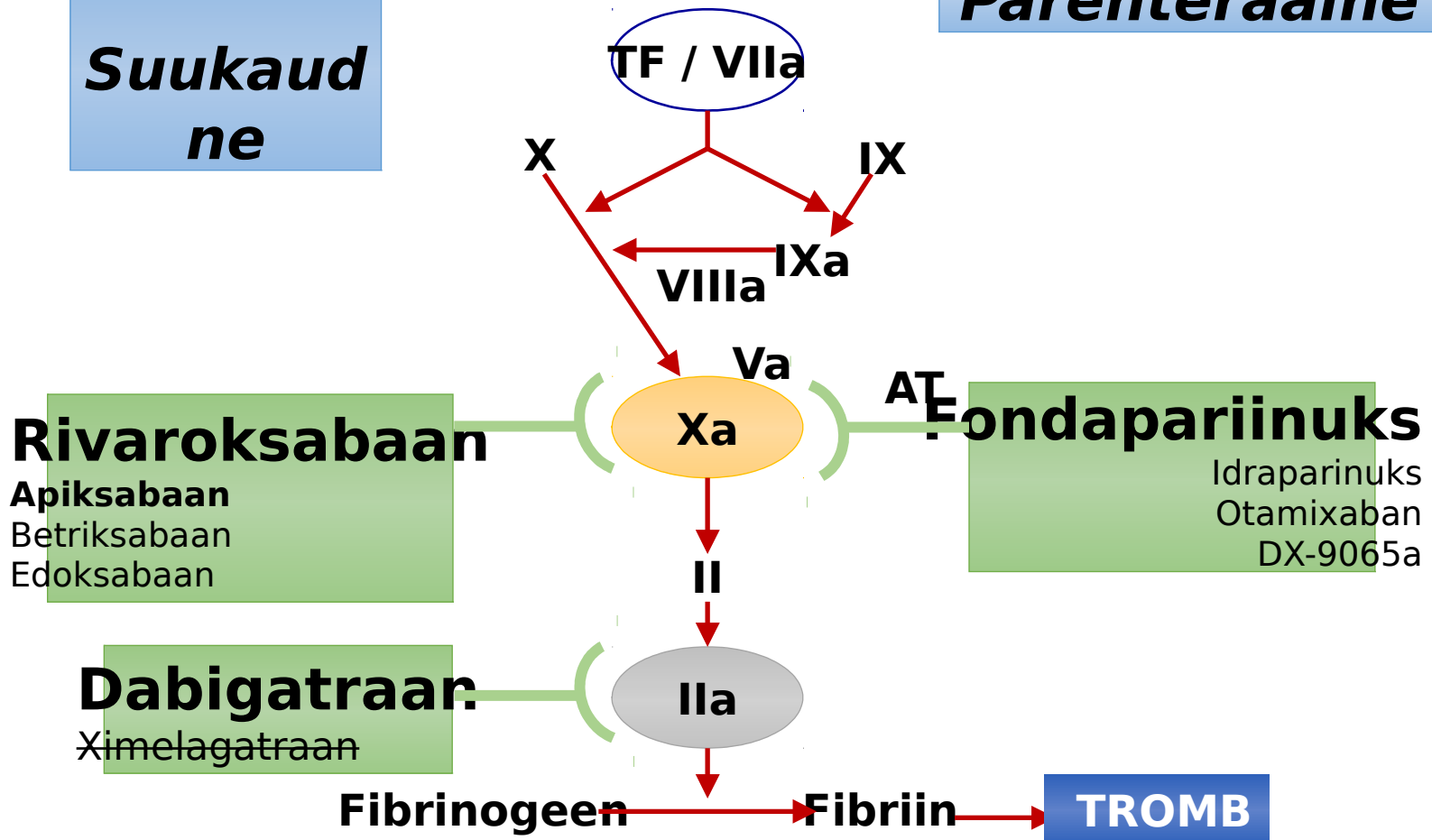


UUED

ANTIKOAGULANDID = üksik ründepunkt

Parenteraalne

Suukaudne



Uute antikoagulantide farmakokineetika

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksabaan	Edoksabaan
Toimekoht	Ila (trombiin)	Xa	Xa	Xa
Cmax	2	2-4	2-3	1-2
CYP metabolism	Ei	32 %	15 %	< 4 %
Biosaadavus	5-6 %	80 -100 %	66 %	> 45 %
Poolväärtusae g	12-14	5-9 (noor) 11-13 (eakas)	8-15	8-10
Renaalne eliminatsioon	80%	1/3	Ja	Ja

Uute antikoagulantide farmakokineetika

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksabaan	Edoksabaan
Toimekoht	Ila (trombiin)	Xa	Xa	Xa
Cmax	2	2-4	2-3	1-2
CYP metabolism	Ei	32 %	15 %	< 4 %
Biosaadavus	5-6 %	80 -100 %	66 %	> 45 %
Poolväärtusae g	12-14	5-9 (noor) 11-13 (eakas)	8-15	8-10
Renaalne eliminatsioon	80%	1/3	Ja	Ja

Dabigatraan eteksilaat (Pradaxa®)

Profülaktika

Ortopeedias TKR, THR:

- 110 mg 1...4 h peale operatsiooni, edasi
- 220 mg päevas
 - 10 p. (TKR)
 - 28...35 p. (THR)
- 150 mg päevas, kui
 - Mõõdukas eGFR ↓
 - >75 a.
 - Amiodarooni, kinidiini, verapamiili tarvitaja

Ravi

Insuldi profülaktika mitte-valvulaarse FA haigel

- 150 mg 2 korda päevas
- 110 mg 2 korda päevas, kui
 - > 80 a.
 - Kõrge veritsusrisk ja madal tromboosirisk
 - Tarvitab verapamiili
 - Kaasneb GERD, ösofagiit, gastriit

Rivarokksabaan (Xarelto®)

Profülaktika

Ortopeedias TKR, THR:

- 10 mg 6...10 h peale operatsiooni
 - 2 nädalat (TKR)
 - 5 nädalat (THR)
- Reieluu murruga haigetel ei kasutata

Ravi

Insuldi profülaktika mitte-valvulaarse FA haigel

- 20 mg 1 kord päevas kui CrCl > 50 ml/min
- 15 mg 1 kord päevas kui CrCl 15-49 ml/min

SVT ja KATE ravi; korduva SVT ja KATE ennetamine

- 15 mg 2 korda päevas 1-15 päeva, edasi
- 20 mg päevas

THR - kogu põlveliigese asendamine; THR - kogu puusaliigese asendamine; FA - kodade virvendusarütmia

Uued antikoagulandid ja neerupuudulikkus

Dabigataraan

- **Raske neerukahjustus** (CrCl < 30 ml/min)
 - Ravi on vastunäidustatud
- **Mõõdukas neerukahjustus** (CrCl 30...50 ml/min)
 - ole ettevaatlik. Soovitatav annus 150 mg 2 korda ööpäevas
 - Kui suur veritsusrisk, siis 110 mg 2 korda päevas
- **Ägeda neerupuudulikkuse tekkimisel**
 - ravimi manustamine tuleb lõpetada

Rivaroksabaan

- **Kerge** (CrCl 50...80 ml/min) ja **mõõdukas neerupuudulikkus** (CrCl 30...49 ml/min)
 - annust ei pea kohandama
- **Raske neerupuudulikkus** (CrCl 15...29 ml/min)
 - infot vähe, plasmakontsentratsioon tõuseb olulisel määral
- **CrCl <15 ml/min**
 - ravimit ei soovitata manustada

Uued antikoagulandid ja teised ravimid

Dabigatraan

- **Vastunäidustatud**
 - koos rifampitsiini, karbamasepiini, fenütoiiniga
 - samaaegne süsteemne ravi ketokonasooliga
- **Annust vähendada**
 - amiodarooni, verapamiili tarvitavatel haigetel
- **Veritsusrisk suureneb**
 - samaaegsel ASA, NSAID, klopidogreeli tarvitamisel

Rivaroksabaan

- **Ei soovitata kasutada:**
 - Samaaegselt süsteemse raviga tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega
 - Asool-tüüpi seenevastased ravimid: ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool - veritusoht
 - Samaaegselt HIV-proteaasi inhibiitoritega: ritonaviir
- **Ettevaatusega** kasutada neil, kes tarvitavad:
 - Rifampitsiini, fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali, flukonasooli, harilikku naistepuna – toime väheneb
 - ASA, NSAID, klopidogreel, ja muud antitrombootilised ravimid – veritsusrisk suureneb

Ravi monitoorimine

- Pole head testi
- INR ei ole vaja määrata !!!
- **Dabigatran**
 - aPTT pikeneb – mittelineaarselt
 - ECT lineaarne
- **Rivaroksabaan**
 - PT aeg (**NB! Mitte INR!**) tõenäoliselt parim
 - anti Xa monitoorimine

Uued antikoagulandid ja veritsus

Haige tarvitab NOAC, tekkinud veritsus

Hinda hemodünaamikat, määra hüübimistestid, et hinnata antikoagulatsiooni taset (aPTT dabigatraanile, PT või anti-Xa aktiivsus rivaroksabaanile), neerufunktsioon jne.

Väheseid muutused

Viivita järgmise doosiga või lõpeta ravi

Olulised muutused

- Sümptomaatiline/toetav ravi
- Mehhaaniline kompressioon
- Vedeliku asendus
- Veretoodete ülekanne
- Suukaudne aktiivsüsi, kui ravim äsja võetud

Tõsised muutused

- Kaalu rFVIIa või protrombiini kompleksi kontsentradi kasutamist
- Söega filtratsioon
- Vaid dabigatraaniga: hemodialüüs

Millal lõpetada ravi enne operatsiooni?

- **Dabigatraan**

CrCl (ml/min)	T1/2 tundides	Dabigatraani lõpetamine enne plaanilist operatsiooni	
		Kõrge veritsusrisk või suur operatsioon	Tavarisk
≥ 80	~13	2 päeva varem	24 tundi varem
≥ 50 ... < 80	~15	2...3 päeva varem	1...2 päeva varem
≥ 30 ... < 50	~18	4 päeva varem	2...3 päeva varem (>48 tunni)

- **Rivaroksabaan**

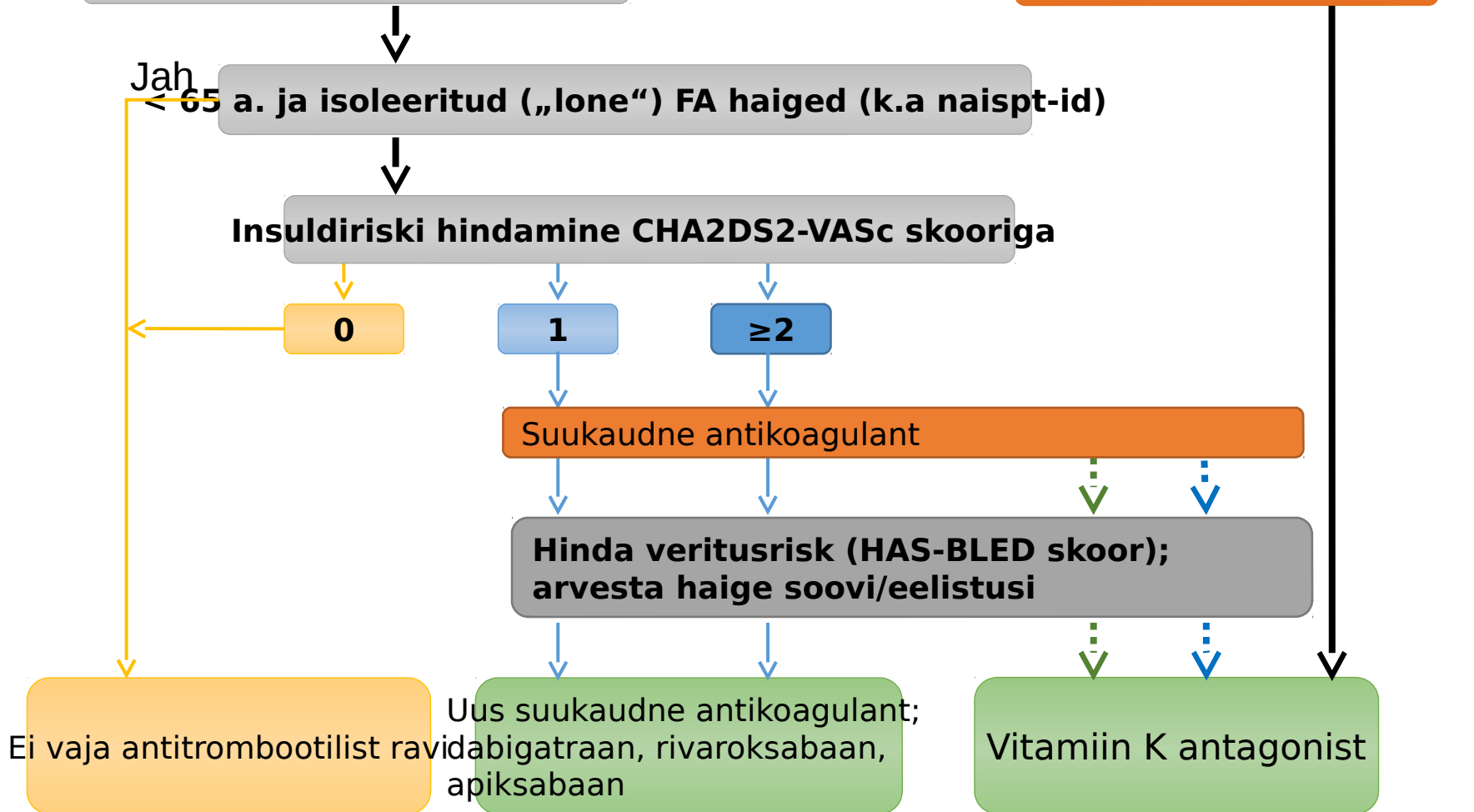
- tarvitamine lõpetada 24 tundi enne planeeritavat operatsiooni
- Raviga taasalustamine 6-8 tundi pärast operatsiooni (hemostaas peab olema saavutatud!)

Virvendusarütmia ja
insult

ESC 2012 ravijuhis: haigete valik

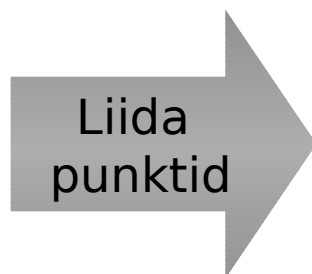
Mittevalvulaarne kodade virvendus

Valvulaarne kodade virvendus



CHA2DS2-VASc skoor ja insuldirisk FA korral

CHA2DS2-VASc	Skoor
Kr. SP või LVEF \leq 40%	1
Hüpertensioon	1
Vanus üle 75 a.	2
Diabeet	1
Insult, TIA, VTE	2
Vaskulaarne haigus (MI, perifeerne arteri haigus, lubinaast aordis)	1
Vanus 65-74	1
Naissugu	1
Max. punktid	9



CHA2DS2-VASc	1-aasta insuldi risk
9	23.64%
8	22.38%
7	21.50%
6	19.74%
5	15.26%
4	9.27%
3	5.92%
2	3.71%
1	2.01%
0	0.78%

Left ventricular ejection fraction \leq 40%

Veritsusrisk – HAS-BLED skoor

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Skoor:

≥4 kõrge risk (> 4% /a.)

2-3 keskmise risk (2-4 %/a.)

0-1 madal risk (< 2 %/a)

ESC 2012 ravijuhis: CHA₂DS₂-VASc insuldiriski määramisel

Soovitav kasutada FA haigetel, kel „**tõeliselt madal**“ insuldirisk:

- **CHA₂DS₂-VASc = 0**: ei vaja antitrombootilist ravi
- **CHA₂DS₂-VASc = 1**: suukaudne antikoagulant (v.a. naised <65 a., isoleeritud FA-ga; IA)
- **CHA₂DS₂-VASc ≥ 2**: NOAC parem kui VKA (IA)

ESC 2012 ravijuhis: soovitused uutele antikoagulantidele

- **Dabigatraan** 150 mg x 2

- **Dabigatraan** 110 mg x 2 kui:

- ≥ 80 a
- Raviskeemis koostoimetega ravimid
- HAS-BLED ≥ 3
- CrCl 30-49 mL/min

- Kardioversioonil (3 nädalat enne ja ≥ 4 nädalat peale)

- **Rivaroxaban** 20 mg x 1

- **Rivaroxaban** 15 mg x 1 kui:

- HAS-BLED ≥ 3
- CrCl 15-49 mL/min

- CrCl < 15 mL/min - ei ole soovitatav

- Soovitusi kardioversiooni kohta ei ole*

- **Apiksabaan 2,5 ja 5 mg**

- CrCl < 30 mL/min - ei ole soovitatav

- Soovitusi kardioversiooni kohta ei ole *

• CrCl < 30 mL/min - ei ole soovitatav
Kõik NOAC on soovitatavad/eelistatud võrreldes VKA-ga SPAF-i korral, kui CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

Kellele sobib uus antikoagulant?

- Raske saavutada stabiilset INR varfariini tarvitajal
- Puudub võimalus INR kontrolliks
- CrCl > 30 ml/min
- Korrektne ravimitarvitaja
- Olnud varfariini foonil suur veritsus
- < 75 aasta vana
- Võimeline ostma ravimit

Kellele ei sobi uus antikoagulant?

- Stabiilne INR varfariiniga
- Tõsine neerupuudulikkus (dabigatraan ja rivaroksabaan)
- Eelnev koagulopaatia
- Anamneesis tõsine GI haigus ja/või verejooks
- Halb ravimitarvitaja
- Ei ole võimeline ravimit ostma

Missugune antikoagulant valida?

	Sobiv ravim	Põhjendus
Mehaaniline klapp, valvulaarne FA	varfariin	NOAC uurimata
Maksafunktsiooni häire koos INR ↑	varfariin	NOAC metabolism maksas
Halb ravisooatumus	varfariin või mitte midagi	Lühikese T1/2 ravimil võtmata jäetud doosi korral tõsisemad tagajärjed
Stabiilne INR varfariiniga	varfariin	Ravi muutus vaid patsiendi soovil
CrCl < 30ml/min	varfariin	NOAC uuringutes sellised haiged välja arvatud
CrCl 30-50 ml/min	rivaroksabaan või apiksabaan	F Xa inhibiitorid sõltuvad vähem neerupuudulikest kui dabigatraan

Missugune antikoagulant valida?

	Sobiv ravim	Põhjendus
Düspepsia või ülemise GI trakti sümptomid	rivaroksabaan või apiksabaan	Ca 10% dabigatraani tarvitajatel düspepsia
Äsjane seedetrakti veritsus	apiksabaan	Uuringutes rohkem GI verejookse dabigatraani (150 mg x 2) ja rivaroksabaani grupis võrrelduna varfaiiniga
Äsjane isheemiline insult varfariini tarvitajal	dabigatraan	Dabigatraani (150 mg x 2) grupis vähem isheemilist insulti kui varfariini grupis
Äsjane äge koronaarsündmus	rivaroksabaan või apiksabaan	Statistiliselt mitteoluline tendents MI sagenemisele
Halb soostumus võtta ravimit 2 korda päevas või haige soov 1 kord päevas tarvitada	apiksabaan	Ainus ravim kord päevas võtmiseks

Kokkuvõte

- Tasuta lõunaid pole
 - kõik antikoagulandid põhjustavad veritsusi ja harva fataalseid veritsusi
- Veritsusrisk NOAC madalam kui VKA
- Veritsusi saab vähendada kui:
 - Leida sobiv haige
 - Õpetada haigeid korrektselt
 - Hinnata neeru- ja maksafunktsiooni regulaarselt
 - Arvestada kaasnevate haigustega / patsiendi eelistustega