

# Antikoagulantravi Varfariiniga (Marevaniga)

Koostas dr. H.Kaljusaar

**NB!** Materjal on autori omand ja kaitstud autoriõiguse seadusega. Materjali võite kasutada isiklikuks vajadusteks. Materjali reprodutseerimisel muudel eesmärkidel on vajalik autori nõusolek või kasutades kohustuslikult ära näidata teose autor, pealkiri ja avaldamisallikas.

Varfariinravi on väga ulatuslik teema, kuid käesolevas materjalis peatun rohkem ravi alustamisest, varfariinravi dooside tiitrimisest, veritsusriskidest, ravimitega koostoimetest ja patsiendi käsitlesest kõrge INR väärtuste korral. Varfariinravi patsiendi toitumissoovitusi võib vaadata patsiendi infomaterjalidest.

## Varfariinravi kasutamise peamised näidustused

- Kodade virvendusarütmia
- Mehhaaniliste klapiproteesid
- Venosse trombemboolia profülaktika ja ravi
- Kopsuarteri trombemboolia ravi
- Arteriaalse trombemboolia profülaktika ja ravi
- Pahaloomuliste kasvajatega patsientidel trombemboolia profülaktika ja ravi
- Trombid südameõõntes

## Enne ravi alustamist soovitav vastata järgmistele küsimustele

1. Kas antikoagulantravi on näidustatud?
2. Kas on vastunäidustusi antikoagulantravile?
3. Kas patsiendil on kõrge veritsusrisk?
4. Kas kaasuv medikamentoosne ravi või haigused mõjutavad antikoagulantravi?
5. Kas patsiendil on võimalik käia INR kontrollimas?
6. Kas patsient käib regulaarselt arsti vastuvõtul?
7. Milline on patsiendi ravisoostumus?

## Riskifaktorid, mis tõstavad veritsusriski varfariinravi saaval patsiendil

- Vanem iga, vanus >65 a
- Naissugu
- Diabeet
- Pahaloomuline kasvaja
- Ravimata hüpertensioon
- Maksahaigus ( tsirroos, maksapuudulikkus)
- Neerupuudulikkus
- Aneemia
- Eelnev ajuinfarkt või intrakraniaalne hemorraagia
- Hüübivushäired, trombotsütopeenia
- Kaasuvad ravimid -antiagregandid, mittesteroidsed põletikuvastased ained, antibiootikumid

- Ebastabiilne INR kontroll
- INR üle 3,0
- Ravi-eelne INR üle 1,2
- Eelnev hemorraagia varfariinravi ajal, kui INR oli terapeutilises vahemikus
- Halb ravisoostumus
- Äge haavandtõbi
- Seedetrakti või uroloogiline verejooks anamneesis
- Alkoholi kuritarvitamine
- Patsiendi kognitiivne defitsiit

## Varfariinravi alustamine

Varfariini ravitoime tekib ravi alustamisest 2-7 päevaga. Alustada soovitatakse selles doosis, millist arvatakse olevat säilitusdoos, tavaliselt algannus 5 – 10 mg/päevas. INR sihtväärtuseni jõutakse tavaliselt 4-5 päevaga.

Kui soovitakse kiiret toimet, siis varfariinravi alguses kasutatakse paralleelselt fraktsioneerimata hepariini või madalmolekulaarset hepariini. Hepariinravi lõpetatakse, kui INR on olnud  $\geq 2,0$  kahel järjestikusel päeval.

Ravi eel soovitav kontrollida INR, väljaheide peitverele (soovituslik). Kui INR  $>1,2$  ravieelselt, siis patsiendil kõrgeenenud veritsusrisk ning soovitav ravi alustada madalamates doosides.

Ravi alustades soovitav INR kontrollida iga päev, kui INR-i on stabiliseerunud 2-3 korda nädalas 1-2 nädalat, edasiselt 1 kord kuus. Kui raviskeemi lisatakse uus ravim soovitav sagedasem INR kontroll.

Eakatel patsientidel  $>75a$  soovitatakse algdoosi  $< 5mg$ , tuleb vältida löökannuseid. Kuna varfariini vajadus vanusega väheneb, siis ravi alustamisel annuses 5 mg (mis on tavaline algannus noorematel) saavutatakse sageli ülemäärane antikoagulatsioon ja nn supratherapeutiline INR (INR  $>3,0$ ). Süstemaatiline varfariini üledoseerimine eakatel seletabki suuremat riski verejooksudeks antikoagulantravi varases staadiumis. Enne antikoagulantravi alustamist soovitatakse eakatel kontrollida väljaheidet peitvere suhtes ja määrata ravieelne INR väärtus. Vanemaealistel patsientidel on lihtne ja ohutu alustada varfariinravi väiksemas doosis, näiteks üle 70 aastastele algdoosiks 3mg/päevas, alla 70 aastastel 4mg/päevas.

Ka alatoitunud patsientidel, südamepuudulikkusega ja kroonilise maksahaigusega patsientidel soovitatakse alustada ravi väiksema annusega ( $< 5 mg$ )

## Varfariini doosi korrigeerimise algoritm

Tabel on kohandatud Michigani Ülikooli tromboosalaselt kodulehelt

### Eesmärk INR 2.5 (vahemik 2.0 - 3.0)

Patsiendi INR	$< 1.5$	1.5 - 1.9	2.0 - 3.0	3.1 - 3.9	4.0 - 4.9	$> 5.0$
Nädala doosi muutus	Tõsta 10 - 20% Kaalulisadoosi	Tõsta 5 - 10%*	Ei muuda	Langeta 5 - 10%**	Jäta vahele 0 - 2 päeva ja langeta 10%	Kasuta kõrge INR algoritmi
Järgmine INR	4 - 8 päeval	7 - 14 päeval	Vaata jälgimise algoritmi	7 - 14 päeval	4 - 8 päeval	

\* Kui INR 1.8 - 1.9, kaalu mitte muuta varfariini annust → korda INR 7 - 14 päeva järel.

\*\* Kui INR 3.1 - 3.2, kaalu mitte muuta varfariini annust → korda INR 7 - 14 päeva järel.

<b>Jälgimise algoritm</b>	
<b># Eesmärk INR püsinud järjestikustel määramistel (kordades)</b>	<b>Korda INR</b>
1	5 - 10 päeval
2	2 nädala pärast
3	3 nädala pärast
4	4 nädala pärast

Märkused: Kui INR 2.0 - 2.1 või 2.9 - 3.0, soovivat korrata INR 2 - 3 nädala pärast, edasine käsitus vastavalt # eesmärk INR püsinud järjestikustel analüüsidel järgi.

#### **Pea meeles:**

1. Varfariini doosi määramisel arvesta alati eelnevaid INR-e ja varfariini doose.
2. Kaalu korrata INR samal päeval või järgmisel päeval, kui saadud INR väärtus erineb oluliselt oodatavast väärtusest ( võib olla labori viga)

#### **Varfariin ja teised ravimid**

Varfariinil on koostoimed paljude ravimitega ja loodustoodetega. Seepärast alati uue ravimi lisamisel on soovitatav kontrollida INR sagedamini. INR kõikumisel või muutumisel varfariini tavaannuse juures tasub alati patsiendilt küsida, kas ta kasutab uusi ravimeid, loodustooteid või on olulisi muutusi dieedis, aga ka infot alkoholi tarbimise kohta.

Varfariini sagedasemad farmakokineetilised koostoimed teiste ravimitega vaata tabel 1 ja loodustoodetega vaata tabel 2

**Tabel 1. Varfariini sagedasemad farmakokineetilised koostoimed teiste ravimitega.**

<b>INR elevatsioon:</b>	<b>INR langus</b>
Amiodaroon Tsiprofloksatsiin Trimetoprim/Sulfametoksasool Metronidasool Flukonasool Fluvastatiin Sertaliin Gemfibrosiil Etanool Klaritromütsiin Erütromütsiin	Rifampitsiin Karbamasepiin Fenütoiin Suitsetamine

**Tabel 2. Varfariini koostoimed vitamiinide ja loodustoodetega**

Toimet tugevdavad	Toimet vähendavad
A-vitamiin E-vitamiin Küüslauk Papaia Gingko ( <i>Ginkgo biloba</i> ) Alkohol (>40 g absoluutset etanooli/päevas)	K-vitamiin C-vitamiin Ženženn Naistepuna Suitsetamine

### Varfariin ravi ajutine katkestamine

Kodade virvendusarütmia patsientidel, kellel rütmihäire ei ole tingitud klapihaigusest ja kellel ei ole mehhaanilist klapiproteesi, võib katkestada antikoagulantravi varfariiniga 1 nädalaks ilma asendusravita hepariiniga, kui planeeritakse kirurgilist või diagnostilist protseduuri, mis on seotud veritsusriskiga.

Kõrge trombemboolia riskiga patsientidel on soovitatav sildamine madalmolekulaarse hepariini (LMWH) või fraktsioneerimata hepariiniga (UFH) antikoagulantravi katkestamise ajaks (vt sildamise materjale)

### Mida teha kui INR on kõrge

Risk veritsusele tõuseb oluliselt kui INR >4,5. Kui INR > 6,0, on eriti kõrge risk veritsusele ning patsient tuleb hospitaliseerida. Suukaudne antikoagulantravi peatatakse ja INR-i langetamine toimub järk- järgult. Klapiproteesiga patsientidel tuleb võimalusel vältida K vitamiini manustamist, kuna võib põhjustada klapiproteesi tromboosi, sest INR langeb ettearvatult. Spontaanne INR langemine on aeglasem eakatel ja südamepuudulikkusega patsientidel. (vt. tabel 3)

**Tabel 3. Antikoagulantravi juhtimine, kui INR on kõrge.**

Kliiniline seisund		Ravi				kommentaariid
INR	Veritsus	Varfariin	Vitamiin K	VKP*	INR kontroll	
INR 3,0-5,0	Veritsus puudub	Vähenda annust või jäta järgmine annusvahele	-	-	-	Varfariini väiksem annus kuni INR-i terapeutilise väärtuse saavutamiseni. Kui INR <10% üle terapeutilise väärtuse, annuse vähendamine pole vajalik
INR 5,0-9,0	Veritsus puudub	katkesta	-	-	24t	Varfariini väiksem annus kuni INR-i terapeutilise väärtuse saavutamiseni
	Veritsus puudub (kõrge risk**)	katkesta	1,0-2,0 mg p/o või 0,5-1,0 mg i/v	-	24 t	Varfariini väiksem annus kuni INR-i terapeutilise väärtuse saavutamiseni

<b>INR &gt;9,0</b>	<b>Veritsus puudub</b>	<b>katkesta</b>	<b>2,5-5,0 mg p/o või 1,0 mg i/v</b>	<b>-</b>	<b>6-12 t</b>	<b>Varfariini väiksem annus kuni INR &lt; 5,0</b>
	<b>Veritsus puudub (kõrge risk**)</b>	<b>katkesta</b>	<b>1,0 mg i/v</b>	<b>150-300 ml</b>	<b>6-12 t</b>	<b>Varfariini väiksem annus kuni INR &lt; 5,0</b>
<b>Kliiniliselt oluline veritsus, kus varfariin on kaasa aitav faktor</b>		<b>katkesta</b>	<b>5,0-10,0 mg i/v</b>	<b>150-300 ml</b>	<b>Jälgi patsienti kuni INR &lt;5,0 ning verejooks lakanud. Kui VPK manustamine pole võimalik, siis asendada Vit.K 5,0-10,0 mg i/v.</b>	

\* VKP -värskelt külmutatud plasma

\*\* Kõrge risk- patsiendid, kellel eeldatavasti kõrge veritsusrisk. Need on patsiendid kellel anamneesis seedetrakti haigused (peptiline haavand, põletikuline soolehaigus) ja/või kaasuv antiagregantravi ja/või kirurgiline operatsioon viimase 2 nädala jooksul ja/või trombotsütopeenia

### **Varfariini toime neutraliseerimine**

**Värskelt külmutatud plasmat** (15 ml/kg) kasutatakse varfariini toime kiireks neutraliseerimiseks ainult raske veritsuse või kohese operatsiooni vajaduse korral, samaaegselt manustatakse K-vitamiini 2,5- 5 mg i/v.

Veritsuse puudumisel või kerge veritsuse korral manustatakse K-vitamiini 2,5- 5 mg i/v.

Vit K (Konakion) toimealgus aeglane, 24 t. jooksul. Tuleb vältida i/m ja s/c kasutamist (kumulatsioonioht, prognoosimatu toime algus, lihasesisesed hematoomid), samas võib i/v lahust kasutada suukaudseks manustamiseks.