

**Kodade
virvendusarütmia.
Igale haigele õige ravim.
Uute antikoagulantide kasutamine.**

Tiina Uuetoa

ITK Südamekeskus

Tromboosikongress 27.03.2015.

AF epidemioloogia

- **Esinemus:**

 - Euroopa: 4.5 miljonit¹**

 - USA: 5.1 miljonit (5.6 – aastaks 2030)²**

- **Eestis ~33 000 AF-i patsienti**

- **> 60% AF-haigetest on hüpertoonikud**

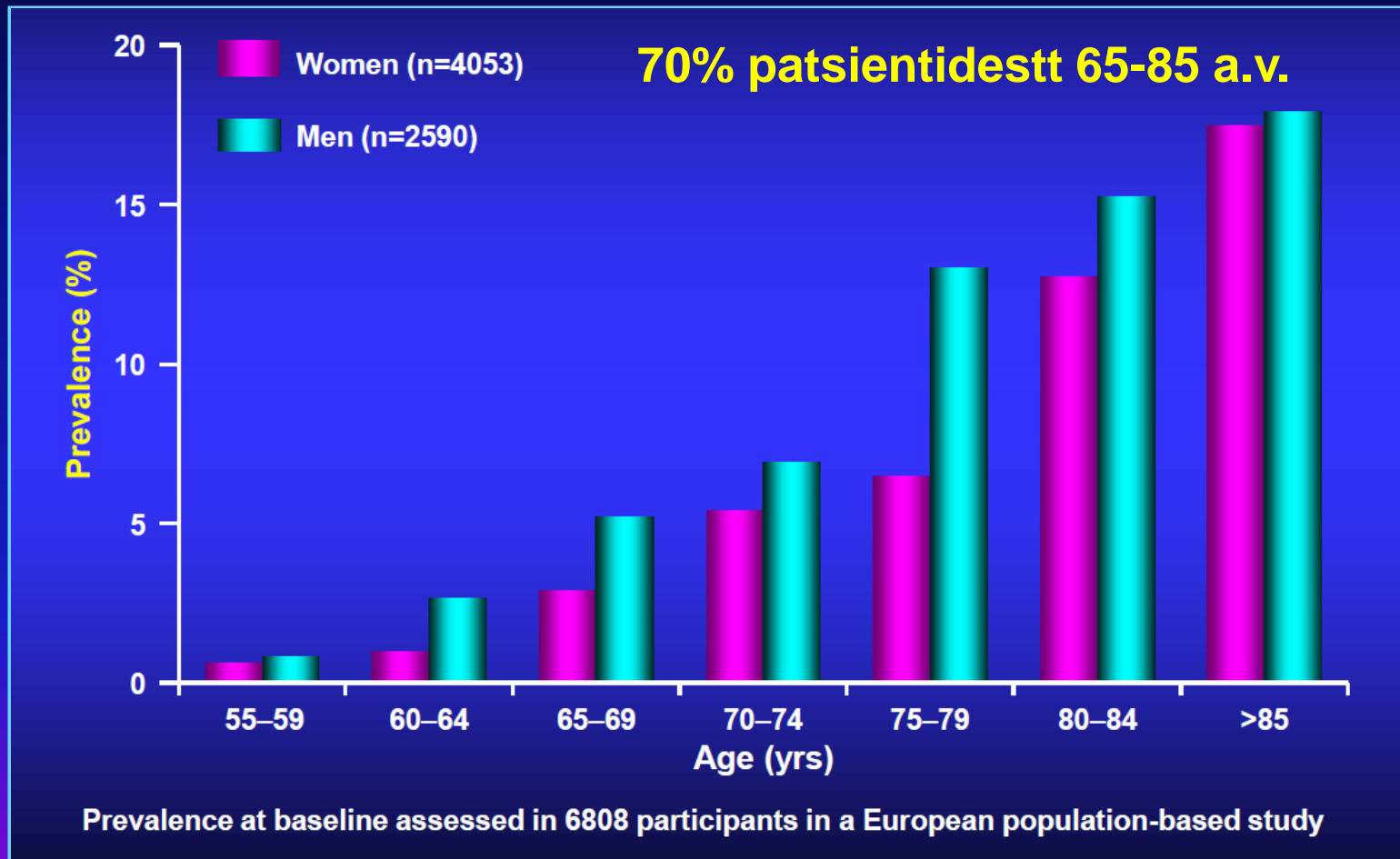
- **Meestel 1,5 x sagedasem kui naistel¹**

1.ACC/AHA/ESC Guidelines: Fuster V et al. Circulation 2006;114:e257–354 & Eur Heart J 2006;27:1979–2030;

2. Miyasaka Y et al. Circulation 2006;114:119–25.

AF vanuseline jaotus: vanematel enam

1 – 3 % elanikonnast (ca 10% >65 aastastest)



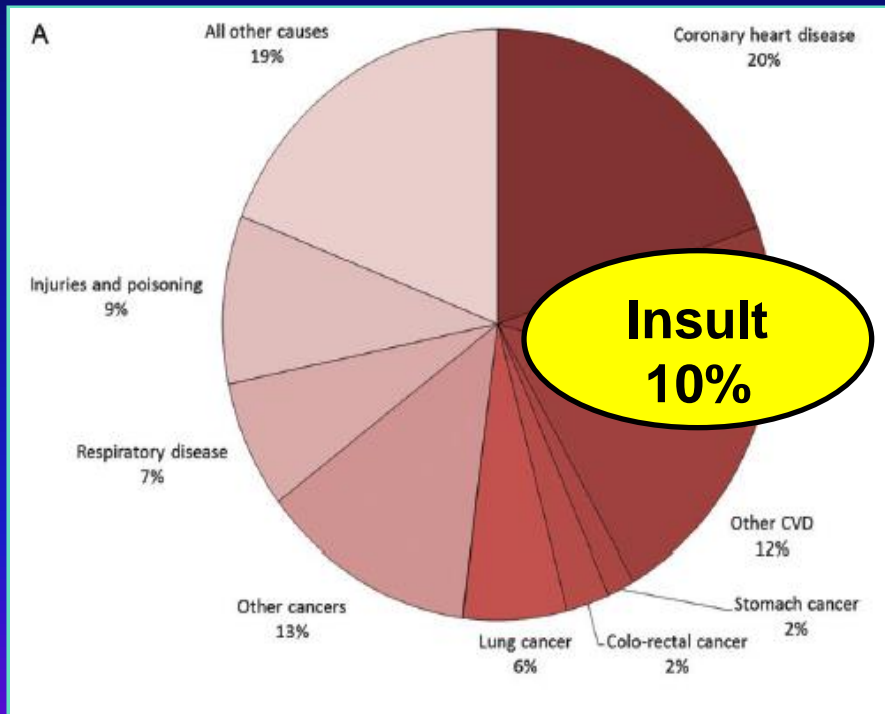
Heeringa J et al. Eur Heart J 2006;27:949-53

Veel fakte: AF

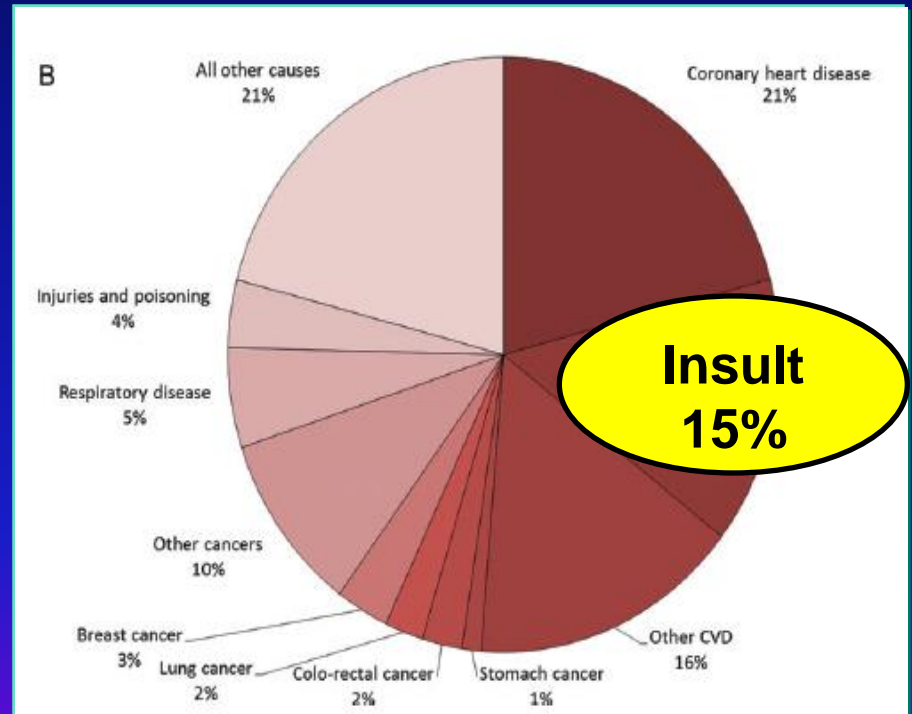
- 1/3 rütmihäiretega hospitaliseerimistest on põhjuseks AF s.j. 52% ravikuludest seotud hospitaliseerimistega
- AF iseenesest on väga harva eluohtlik rütmihäire, **ohtlik on:**
 - AF-i trombogeensus
 - Vasaku vatsakese süstoolset f-ni pärssiv toime pikas perspektiivis, kui AF on tahhüfrekventne

Surmapõhjused Euroopas: WHO Mortality Database

MEHED

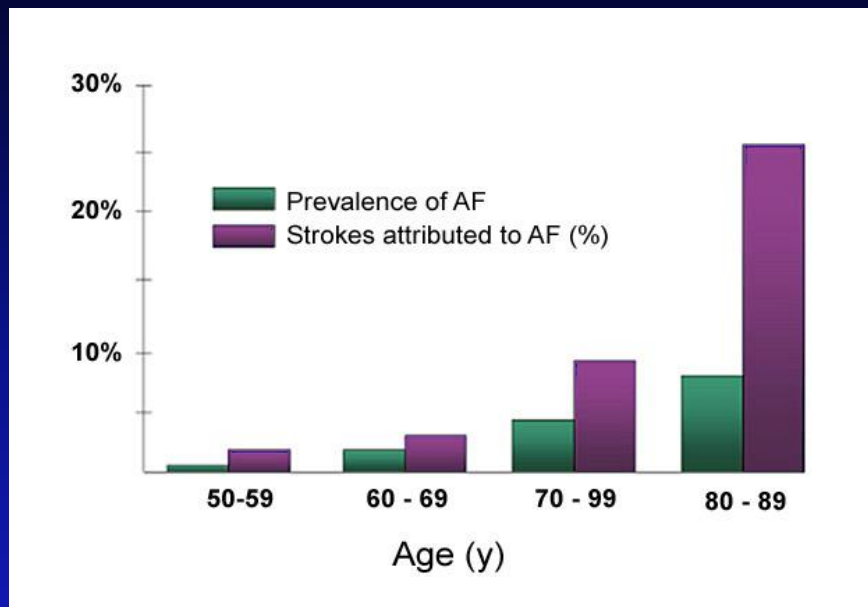


NAISED



AF ja insuldirisk

Eestis ~33 000
AF-i patsienti



AF tõttu tekib **15-25%** kõikidest isheemilistest insultidest¹

AF tõstab insuldi riski ~ 5 korda

Insuldi tekkes pole oluline, kui sümptomaatiline on patsient

- **2/3-I AF patsientidest on kõrge insuldi tekke risk**
- **35%-I AF-patsiendil tekib elu jooksul insult**
- AF-ga seotud suremuse risk on valdavalt seotud insuldi ja trombemboolia riskiga
- **>90% trombidest** mittevalvulaarse AF-patsientidel asub vasaku koja kõrvas
- AF-st põhjustatud isheemilised insuldid on ~ 2x **enam fataalsed**



2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

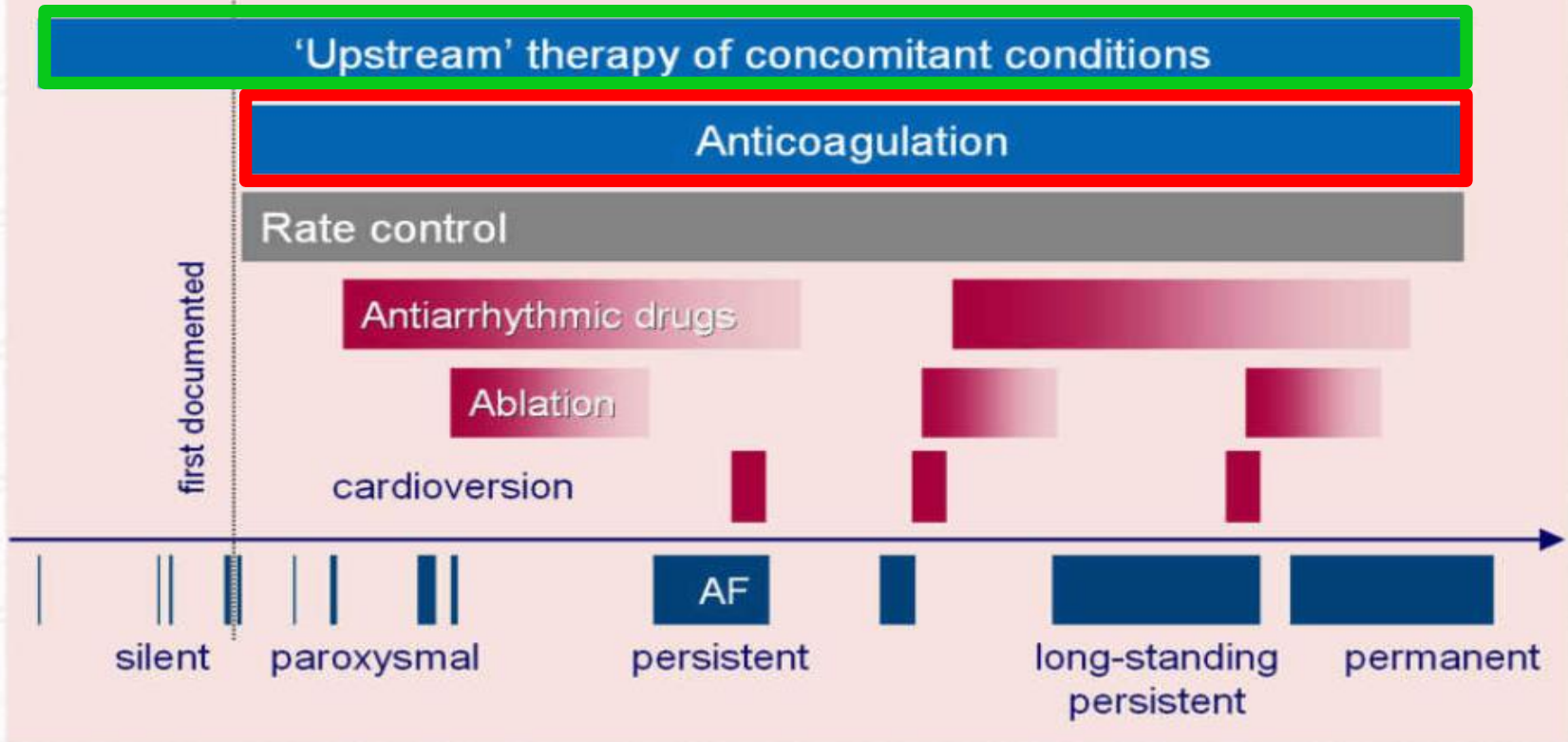
An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof (Germany), Gregory Y. H. Lip (UK), Ulrich Schotten (The Netherlands), Irene Savelieva (UK), Sabine Ernst (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Nawwar Al-Attar (France), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Prendergast (UK), Hein Heidbuchel (Belgium), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Dan Atar (Norway), Paolo Colonna (Italy), Raffaele De Caterina (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Magnus Heldal (Norway), Stefan H. Hohloser (Germany), Philippe Kolh (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Piotr Ponikowski (Poland), Frans H. Rutten (The Netherlands).

Antikoagulantravi otsus tehakse AF diagnoosimisel!



AF = atrial fibrillation

5 olulist küsimust

- Milline AF-patsient vajab trombemboolia profülaktikat?
- Kas trombemboolia profülaktikas kasutada antiagreganti või antikoagulanti?
- Kas uued antikoagulandid on paremad kui vitamiin K antagonistid?
- Kas uute antikoagulantide vahel on olulisi erinevusi?
- Kas vasaku koja kõrva sulgemine/ligeerimine/ekstsissioon on tõhusam ravi kui antikoagulandid?

Millisele patsiendile milline ravi?

Tromboosirisk ja aastane insuldi risk

CHA₂DS₂-VASc

C	Südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon	1
H	Hüpertensioon	1
A₂	Vanus >75 aasta	2
D	Diabeet	1
S₂	Insult, transitoorne ajuisheemia	2
V	Vaskulaarne haigus*	1
A	Vanus 65–74 a	1
Sc	Naissugu	1
Maksimumpunktid		9

Score	Annual stroke rate, %	
n	1084	73 538
0	0	0.78
1	1.3	2.01
2	2.2	3.71
3	3.2	5.92
4	4.0	9.27
5	6.7	15.26
6	9.8	19.78
7	9.6	21.50
8	6.7	22.38
9	15.2	23.64

Lip GYH, et al.
Chest 2009

Olesen JB et al.
BMJ 2011;342:124

- Vaskulaarne haigus: varasem müokardi infarkt, perifeersetes arterite haigus või aterosklerootiline naast aordis

Antitrombootiline ravi

Riski- skoor	Risk	Ravi
0	Madal	Antitrombootilist ravi ei vaja, võib kasutada ASA 75-100 mg*
1	Mõõdukas	Eelistada antikoagulantravi kui võimalik (DOAC või varfariin INR-ga 2,0-3,0) Alternatiiv ASA 75-100 mg*
>2	Kõrge	Antikoagulantravi pikaajaliselt (DOAC või varfariin INR-ga 2,0-3,0)

- ASA soovitatav võimalikult väikeses st “ohutus “ annuses ≤ 100 mg/d
- DOAC – Direktne suukaudne antikoagulant

Veritsusriski hindamine - HAS-BLED

Täht	Kliiniline seisund	Punktid
H	Hüpertensioon (<i>Hypertension</i>)	1
A	Neeru- ja maksafunktsiooni häired <i>Abnormal renal and liver function</i>	1 või 2 (kumbki 1 punkt)
S	Insult (<i>Stroke</i>)	1
B	Veritsus (<i>Bleeding</i>)	1
L	Ebastabiilne INR (<i>Labile INR</i>)	1
E	Vanus > 65 a. (<i>Elderly, age >65 years</i>)	1
D	Ravimid või alkohol (<i>Drugs or alcohol</i>)	1 või 2 (kumbki 1 punkt)
		Maksimum 9 punkti

- Hüpertensioon = vererõhk >160 mmHg
- Neerufn. Häire = kr. dialüüsi patsient, neerutrantsplaatatsiooni pt, kreatiniin > 200 µmol/L
- Maksafn. Häire = kr. maksahaigus (sh tsirroos), bilirubiin tõusnud >2x, ALT, AST, ALP >3x
- Veritsus = anamneesis veritsus, eelsoodumus veritsusele, aneemia
- Ebastabiilne INR: ebastabiilne/kõrge või <60% terapeutilises vahemikus
- Ravimid või alkohol kaasuv ravi antiagregantidega, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega, alkoholi kuritarvitamine

Uued antikoagulandid ja insuldiriski vähendamine AF-patsientidel

ROCKET AF 

 **RELY**[®]
Study of stroke prevention
in atrial fibrillation

AVERROES

 **Engage AF**
TIMI 48



5 uurimust
4 ravimit

- Dabigatraan
- Apiksabaan
- Rivaroksabaan
- Edoksabaan

>76,000 pt erineva riskiprofiiliga, lähtuvalt kaasuvatest haigustest-seisunditest

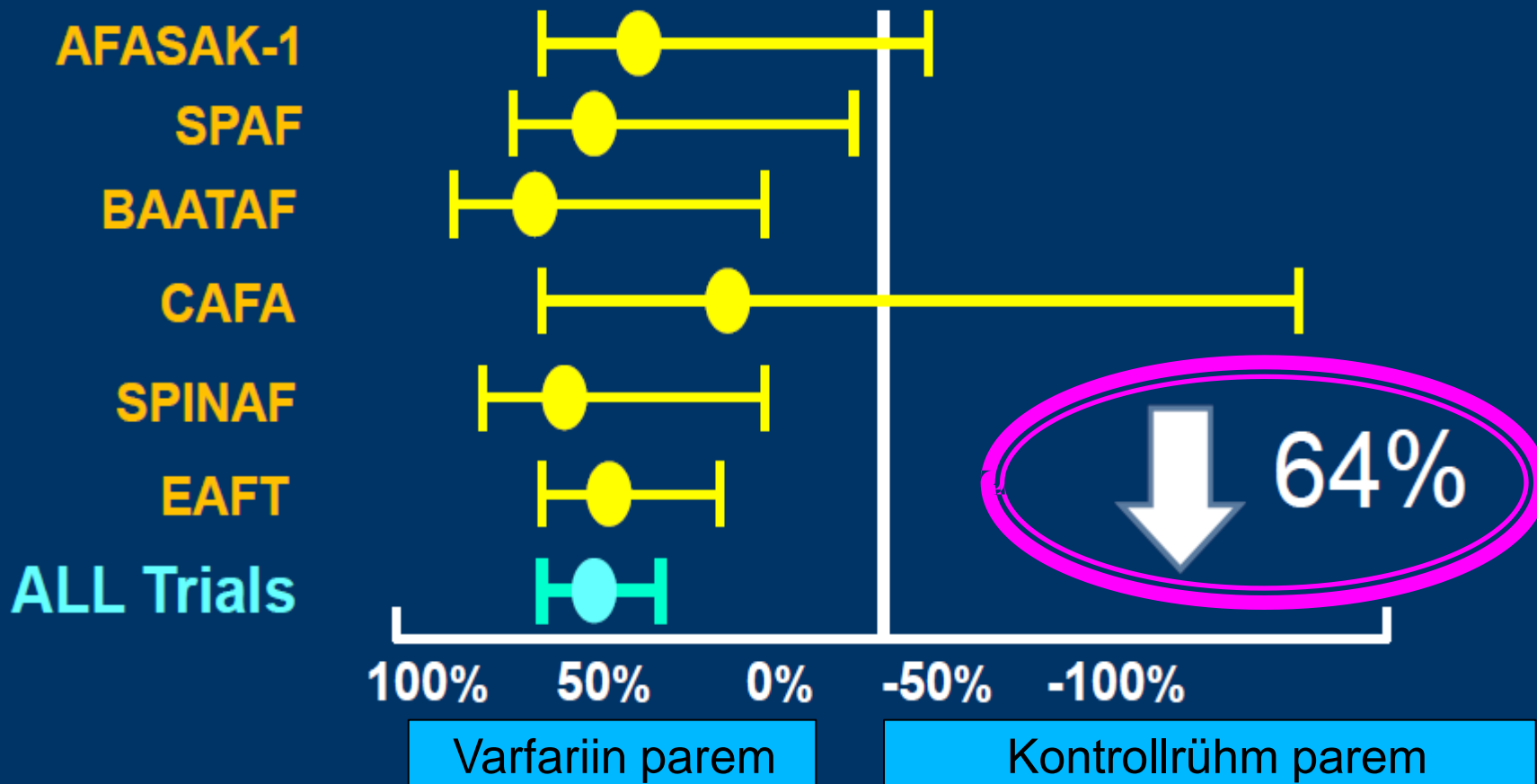
Uued antikoagulandid AF uuringutes

Uuring	ROCKET AF	RE-LY	ARISTOTLE	AVERROES
Ravim	Rivaroksabaan	Dabigatraan	Apiksabaan	Apiksabaan
Osalejate arv	14 264	18 113	18 201	5599
Annused	20 mg x1 ja 15 mg x1*	110 mg x2 ja 150 mg x2	5 mg x2 ja 2,5 mg x2**	5 mg x2 ja 2,5 mg x2**
Eesmärk	Sama efektiivne kui varfariin	Sama efektiivne kui varfariin	Sama efektiivne kui varfariin	Efektiivsem kui ASA
Esmane efektiivsusnäitaja	Insult ja süsteemne embolisatsioon	Insult ja süsteemne embolisatsioon	Insult ja süsteemne embolisatsioon	Insult ja süsteemne embolisatsioon
Esmane ohutusnäitaja	Suur verejooks ja mitteduur kliiniliselt oluline verejooks	Suur verejooks	Suur verejooks	Määramata

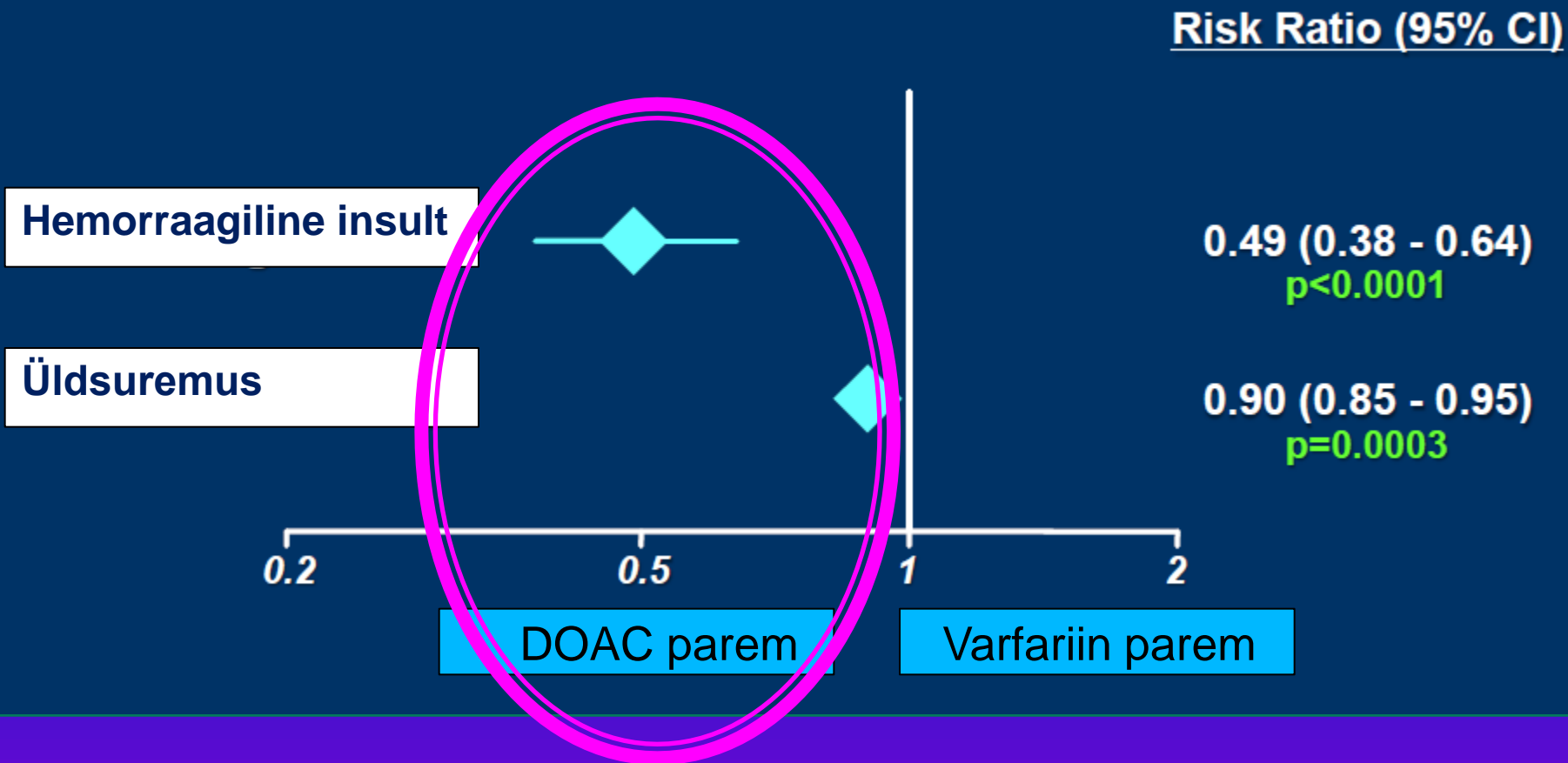
*neerupuudulikkusega patsientidel

**2.5 mg x2 kaks tegurit järgnevast: vanus \geq 80 või kehakaal \leq 60 kg või kreatiniin \geq 1.5 mg/dL (133 μ mol/l)

Varfariin vähendab tõhusalt insuldi riski (Varfariin vs platseebo: 6 uurimust, N=2900)



4 DOAC-uurimust vs varfariin (N=72 000 patsienti)



Mis on valvulaarne AF?

- ESC 2012 ja AH/ACC 2014
- VALVULAARNE = reumaatiline klapihäjatus (peamiselt mitraalstenosis) ja/või klapiprotees
- MITTEVALVULAARNE = AF, millega ei kaasne reumaatilist mitraalstenosi, mitraalplastikat ega misiganes südameklapi mehaanilist proteesi või bioproteesi

MITTEVALVULAARNE AF → DOAC

AF: ESC 2012 antikoagulantravi soovitused

OAC - suukaudne antikoagulantravi, DOAC - uued suukaudsed antikoagulandid

Mittevalvulaarne AF

Valvulaarne AF

reumaatiline klapihaigus ja klapiprotees

Varfariin

<65 aasta ja idiopaatiline AF (sh naine)

Ei

Hinnata insuldi riski (CHA₂DS₂-VASc skoor)

JAH

0

1

≥2

EI VAJA

antitrombootilist ravi

OAC ravi

Hinnata veritsusriski (HAS-BLED skoor)

Kaalu patsiendi riske ja eeliseid

CHA₂DS₂-VASc = 1 ja keeldub OAC või ei ole DOAC või varfriini kandidaat

Kaaluda ASA+klopidogreel või ASA

Sobilik OAC ravile

DOAC*

Varfariin

CHA₂DS₂-VASc ≥2 ja keeldub OAC

Kaaluda ASA + klopidogreel või ASA

CHA₂DS₂-VASc ≥2 ja OAC ei saa kasutada



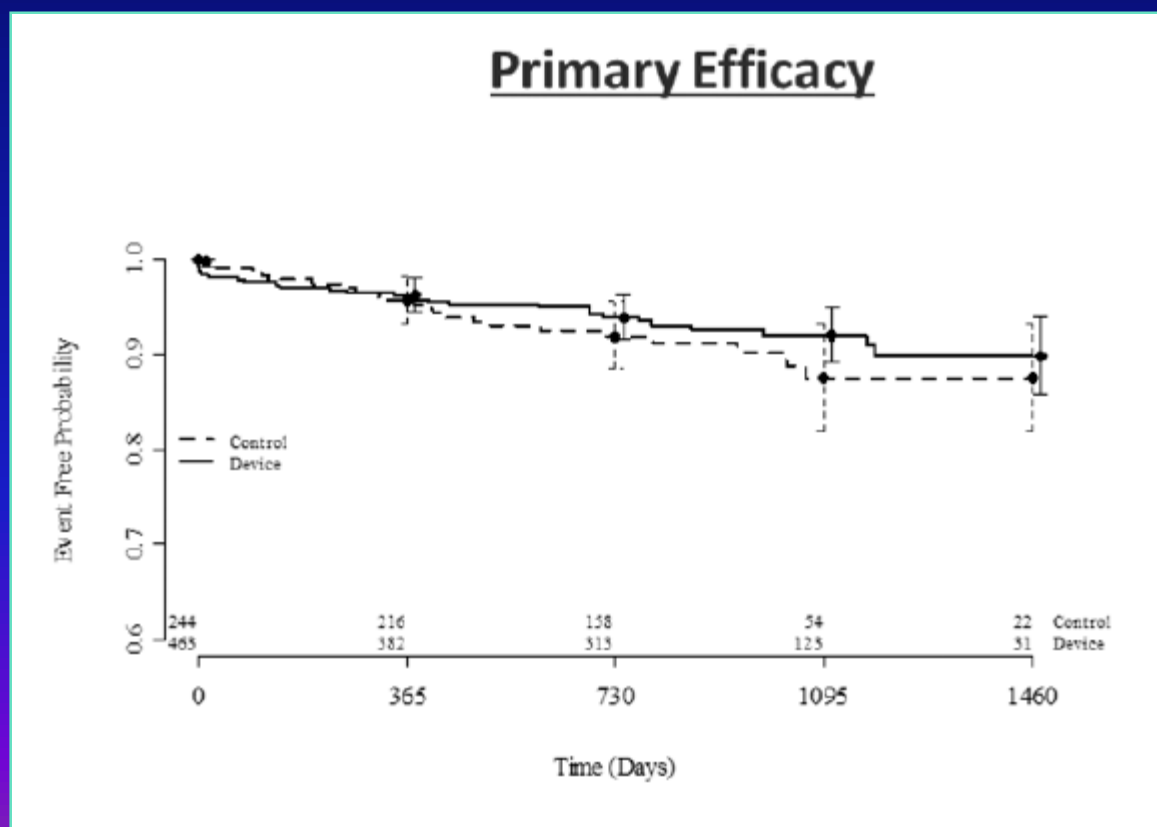
Kaaluda vasaku koja kõrva sulgurit

Lokaalne \approx süsteemne strateegia:

vasaku koja kõrva sulguriga prognoos samaväärne
varfariiniga

**PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System
for Embolic Protection In Patients With Atrial Fibrillation)**

Trial



Circulation 2013;127:720-729. N=707, FU 2,2 \pm 1,1 a, 1588 patsiendi-aastat

Antikoagulandid vs antiagregandid

- **Antikoagulantravi efektiivsem kui aspiriin**
 - Metaanalüüside alusel varfariin insuldi RRR langus 62-68% vs ASA 21-22%
 - Apiksabaan RRR langus 54 % võrreldes ASA-ga (AVERROES), veritsusrisk samaväärne
- **Varfariinravi efektiivsem kui aspiriin + klopidooreel**
(ACTIVE-A)
- **Aspiriin + klopidooreel - efektiivsem kui aspiriin**
veritsusrisk suurem (ACTIVE-A)
 - kaaluda neil, kellel suukaudne antikoagulantravi on näidustatud, kuid ei saa kasutada
- **Varfariin koos antiagregandiga ei ole efektiivsem, kuid hemorraagiaid on kombinatsioonravis rohkem**
- **DOAC samaväärsed või paremad vs varfariin**

Kokkuvõte:

ASA vs antikoagulandid

- **ASA on AF-i ravis ülehinnatud**
- Praeguste teadmiste valguses - ASA on minevik
- **Ainult antikoagulantravi on piisavalt efektiivne antitrombootiline ravi AF-patsientidel**
- ASA kasutada ainult siis, kui antikoagulantravi pole teostatav

Uute antikoagulantide farmakokineetika

	Apiksabaan^{1, 2}	Rivaroksabaan^{1, 3}	Dabigatraan^{1, 4}
Toimemehhanism	Faktori Xa otsene inhibiitor	Faktori Xa otsene inhibiitor	Otsene trombiini inhibiitor
Suukaudne biosaadavus	~ 50%	80–100%	~ 6,5%
Eelravim	Ei	Ei	Jah
Toidu toime	Ei	Jah (20 ja 15 mg annused tuleb võtta koos toiduga)	Ei
Neerukliirens	~ 27%	~ 33% *	85%
Dialüüs	Ei soovitata	Ei ole dialüüsitav	Dialüüsitav
Keskmine poolväärtusaeg (t_{1/2})	~ 12 h	5-13 h	12–17 h
Tmax	3–4 h	2–4 h	0,5–2 h

1. Ansell J. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:221-8. 2. Apixaban, SPC 2013.

3. Rivaroxaban SPC 2012. 4. Dabigatran SPC 2012.

*otsene eritamine neerude kaudu muutumatu aktiivse ainenä

DOAC: soovitud vähendatud dooside kasutamiseks – ESC 2012



SOOVITUS	Class	Level
DABIGATRAAN: kasutada doosis 150 mg x 2 DABIGATRAAN: kasutada doosis 110 mg x 2 -eakad, vanus ≥ 80 a. -koostoimete tõttu teiste ravimitega (nt. <u>verapamiil</u>) -kõrge veritsusriskiga (HAS-BLED skoor ≥ 3) -mööduka neerukahjustusega (GFR 30-49 <u>mL/min</u>)	Ila	B
RIVAROKSABAAN: kasutada doosis 20 mg x 1 RIVAROKSABAAN: kasutada doosis 15 mg x 1 -kõrge veritsusriskiga (HAS-BLED skoor ≥ 3) -mööduka neerukahjustusega (GFR 30-49 mL/min)	Ila	C
Hinnata neerufunktsioon ENNE ravi alustamist ja REGULAARSELT ravi käigus 1x aastas. Mööduka neerukahjustus korral tuleb neerufunktsiooni hinnata 2-3 x aastas.	Ila	B

DOAC ja krooniline neerupuudulikkus



- Monitoorida **regulaarselt** neerufunktsiooni ja vajadusel kohaldada doosi
- Monitoorida neerufunktsiooni järgmise **intervalliga**:

Kord aastas	St. I-II (CrCl \geq 60 ml/min)
6 kuu tagant	St. III (CrCl 30–59 ml/min), eakad (>75 a) või haprad patsiendid
3 kuu tagant	St. IV (CrCl \leq 30 ml/min)

DOAC ja eakas patsient

≥80

VÄHENDATUD DOOSI KASUTAMINE

■ Rivaroksabaan 15 mg x1

Otseselt vanus ei ole näidustuseks doosi langetamisel, hinnata veritsusriski!

■ Dabigatraan 110 mg x2

Vanus \geq 80 a.

■ Apiksabaan 2,5 mg x2

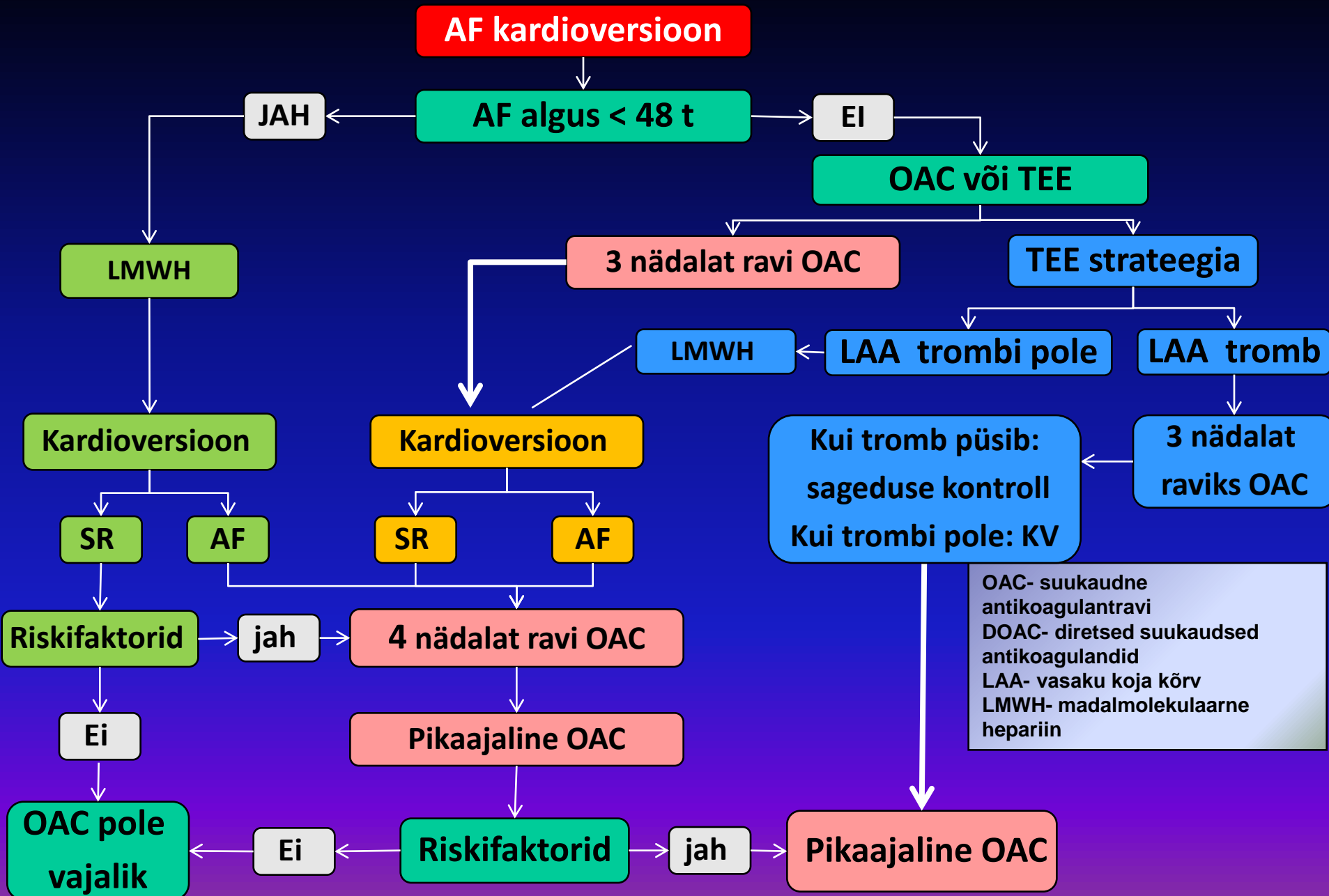
Vähemalt kaks järgmist tegurit: vanus \geq 80 a, kaal \leq 60 kg või kreatiniin $>$ 133 $\mu\text{mol/l}$

DOAC plasmaväärtused ja ravimite koostoimed

	via	DABIGATRAAN	APIKSABAAN	RIVAROKSABAAN
Ketokonasool	P-pg tugev CYP3A4	1,5x	2x	2,5x
Digoksiin	P-pg	Koostoime puudub	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad
Verapamiil	P-pg nõrk CYP3A4	+12-180% vähendada doosi, kui koos	Andmed puuduvad	Efekt väike, kasutada ettevaatusega, kui GFR15-50 mL/min
Diltiatseem	P-pg nõrk CYP3A4	Koostoime puudub	+40%	Efekt väike, kasutada ettevaatusega, kui GFR15-50 mL/min
Amiodaroon	P-pg	+12-60%	Andmed puuduvad	Efekt väike, kasutada ettevaatusega, kui GFR15-50 mL/min
Dronedaroon	P-pg nõrk CYP3A4	+70-100%	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad

Mitte kasutada
 Vähendada doosi
 Vähendada doosi, kui ≥ 2 faktorit
 Pole andmeid

ESC 2012 kardioversioon



EHRA juhised 2013:

kardioversioon ja DOAC >48 tunni kestnud AF korral

Enne kardioversiooni

OAC ≥ 3 nädalat

JA

kohustuslik küsida
patsiendilt

ravisooatumust

JA/ VÕI

TEE vasaku koja
trombi välistamiseks*

Kardioversioon



Peale kardioversiooni

Jätkata kindlasti

OAC

4 nädalat

* TEE vajalik teostada, kui kahtlus
patsiendi ravisooatumuses

Kellele milline antikoagulant?

- Suurim isheemilise insuldi suhtelise riski vähenemine: dabigatraan
- Vähendab trombogeense insuldi riski ja suuremate VJ riski: apiksabaan
- Doseerimiseks olemas skeemid kõrge riskiga haigetel mõõduka neerupuudulikkuse kaasumisel: rivaroksabaan ja apiksabaan, dabigatraan
- Neerupuudulikkusega - ettevaatust dabigatraaniga
- 1x-päevas: rivaroksabaan, edoksabaan
- Raske neerupuudulikkus, mehaanilised klapiproteesid: varfariin
- Kõige odavam: varfariin