IDA-TALLINNA KESKHAIGLA

Kodade virvendusarütmia (KVA) antitrombootiline ravi

H. Kaljusaar
AS ITK
2019

“ Heal lapsel mitu nime”

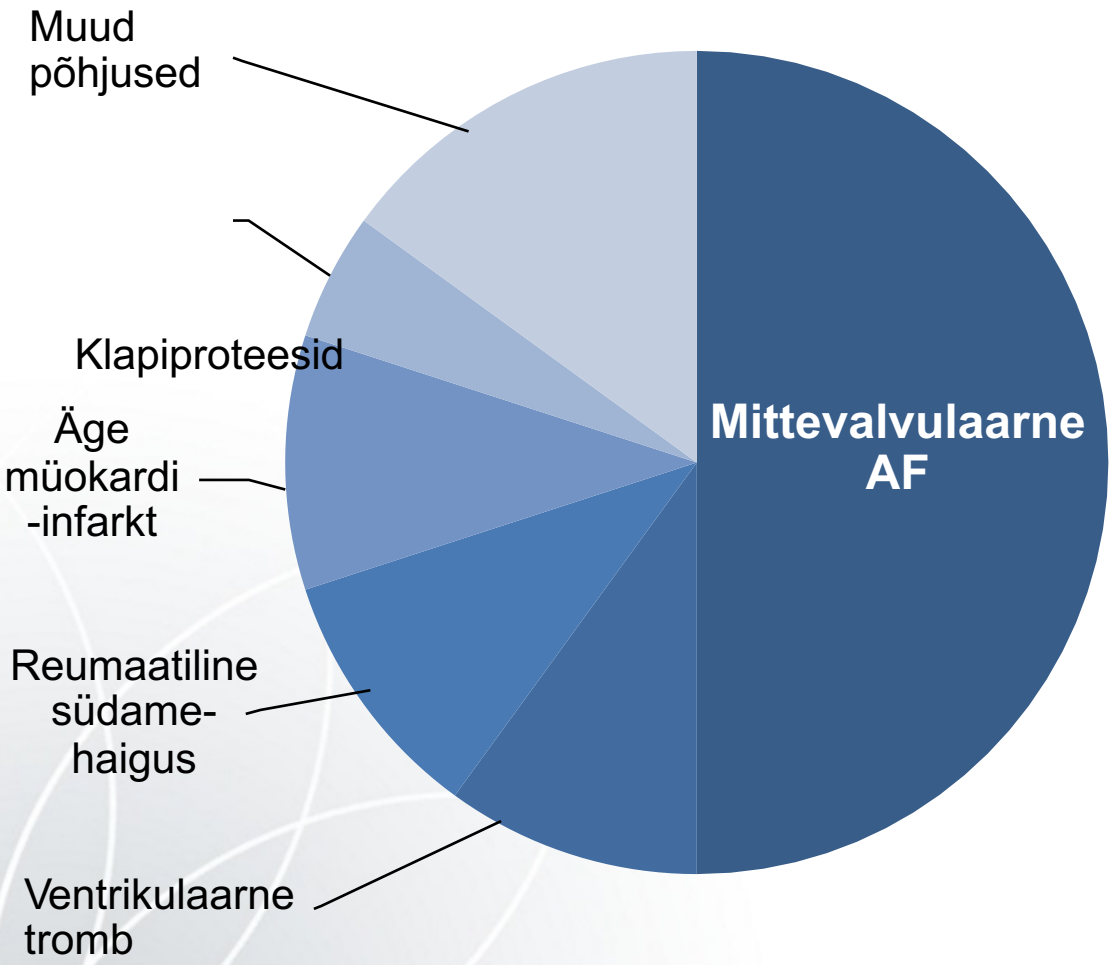
AF = FA = KVA = NVAF

- AF - atrial fibrillation (ingl keel)
- FA – fibrillatio atriorum (ladina keel)
- KVA -kodade virvendusarütmia
- NVAF – nonvalvular atrial fibrillation

NOAC = DOAC = NOAC = OSAK

- DOAC direct oral anticoagulant
- NOAC non-vitamin K antagonist oral anticoagulant või novel oral anticoagulant
- NOAK eestikeelne variant NOAC-ist
- OSAK otsesed suukaudsed antikoagulandid

50% kardioemboolilistest insultidest on tingitud mittevalvulaarsest AF-ist



- Üle 40-aastaste risk saada elu jooksul AF on 25%[1]
- AF tõstab insuldi riski 5x[2]
- AF-st tingitud insuldi 1-aasta suremus on 50%[3]

Joonis: Schneck MJ et al. Cardioembolic Stroke. Kättesaadav aadressil: http://emedicine.medscape.com/article/1160370-overview. September 2014 1. Lloyd-Jones DM, et al. *Circulation*. 2004;110:1042–6. 2. Wolf PA. et al. *Stroke*. 1991;22:983–88. 4. Marini C et al. *Stroke*. 005;36:1115–9.

Tromboosirisk ja aastane insuldi risk

CHA$_2$DS$_2$-VASc		
C	Südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon	1
H	Hüpertensioon	1
A$_2$	Vanus üle 75 aasta	2
D	Diabeet	1
S$_2$	Insult, transitoorne ajuisheemia, süsteemne embolism	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, perifeersete arterite haigus või aterosklerootiline naast aordis

TALLINNA KESKHAIGLA
– inimlikult inimesega –

Veritsusriski hindamine

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

- Hüpertoonia -vererõhk >160 mmHg
- Neerufn. häire: kr. dialüüsi patsient, neerutransplantatsiooni pt, kreatiniin > 200 µmol/L
- Maksafn. häire: kr. maksahaigus (sh tsirroos), bilirubiin tõusnud > 2 x, ALT, AST, ALP >3 x
- 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

IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
– inimlikult inimesega –

Guidelines for management of atrial fibrillation, Camm AJ et al, 2010, www.escardio.org/guidelines-surveys/

Veritsusriski modifitseeritavad ja mitte modifitseeritavad tegurid

Modifitseeritavad veritsuse riskitegurid
Hüpertensioon (RR >160 mmHg)
Kõikuv INR või INR –i TTR < 60%
Kaasuv ravi, mis tõstab veritsusriski: antiagregandid ja NSAID
Alkoholi liigne tarbimine (≥ 8 joogi näd.)
Potensiaalselt modifitseeritavad faktorid
Aneemia
Neerufn. häired
Maksafn. häired
Trombotsüütide fn. või hulga langus

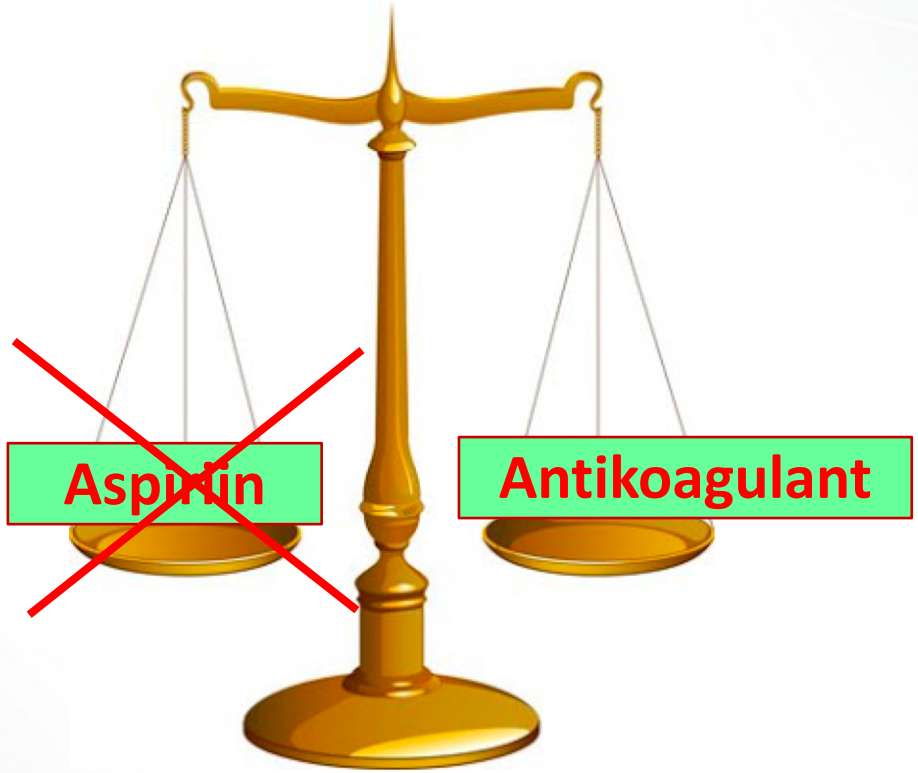
Mittemodifitseeritavad veritsuse riskitegurid
Vanus (> 65 a; >75 a)
Anamneesis suur verejooks
Eelnev insult
Dialüüsi vajav neeruhaigus, neeru transplantaat
Maksatsirroos
Pahaloomuline kasvaja
Geneetilised faktorid
Biomarkeritel põhinevad faktorid
Troponiin
Kreatiniin/ GFR

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016

Insuldi ja veritsusriski hindamine: millal, kuidas ja miks?

- **HAS-BLED skoor 3, kõrge veritsusrisk**
- HAS-BLED on ravikäsitluses oluline, kuid mitte antikoagulantravi ravi alustamise otsustamisel
- Riski hindamine on dünaamiline protsess ja peab olema korratud regulaarse intervalliga
- Soovitused kõrge veritsusriskiga patsientide jälgimiseks
  - RR monitoorimine- RR < 160 mmHg
  - Vältida ASA/NSAID kasutamist
  - 1 kuu järel vastuvõtule +analüüsid: Hgb, kreatiniin, GFR

KVA tänapäevane antitrombootiline ravi = antikoagulantravi



Antiagregandi monoteraapiat (ASA või klopidogreel) ei soovitatata insuldi preventsiooniks (IIIB)

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016

Aspiriini ei soovitata kasutada KVA trombemboolia ennetuses

- 2016 ESC guidelines: Class III indication for antiplatelet monotherapy for SPAF patients, regardless of stroke risk[a]

AVERROES[b]

Outcome	Apixaban (n = 2808)		Aspirin (n =2791)		Hazard Ratio With Apixaban (95% CI)	*P* Value
	No. of Patients With First Event	%/y	No. of Patients With First Event	%/y		
Stroke or systemic embolism	51	1.6	113	3.7	0.45 (0.32, 0.62)	<.001
Bleeding event						
Major	44	1.4	39	1.2	1.13 (0.74, 1.75)	.57
Intracranial	11	0.4	13	0.4	0.85 (0.38, 1.90)	.69

BAFTA[c]

	Warfarin (n = 488)		Aspirin (n = 485)		Warfarin vs Aspirin	
	n	Risk per Year, %	n	Risk per Year, %	RR (95% CI)	*P* Value
Stroke	21	1.6	44	3.4	0.46 (0.26, 0.79)	.003
Hemorrhage (fatal and non-fatal)						
Major extracranial hemorrhage	18	1.4	20	1.6	0.87 (0.43, 1.73)	.67
Other hospital admission for hemorrhage	24	1.8	19	1.5	1.22 (0.64, 2.36)	.52
All major hemorrhages (including intracranial and hemorrhagic stroke)	25	1.9	25	2.0	0.96 (0.53, 1.75)	.90

a. Kirchhof P, et al. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962; b. Connolly, et al. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817; c. Mant J, et al. *Lancet*. 2007;370:493-503.

Patsiendid, kes ei vaja antitrombootilist ravi

- Kui pt.-l pole insuldiriskitegureid siis on antikoagulantravi ja antiagregantravi vastunäidustatud (IIIB) ehk **madala riski patsient ei vaja mingisugust pikaajalist antitrombootilist ravi**

- Naistel, kellel CHA_2DS_2-VASc skoor on 1 (st naissugu) ei vaja antikoagulantravi, kuna naissugu ilma teiste riskiteguriteta ei tõsta insuldi riski

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016

Antikoagulatsiooni otsus sõltub patsiendi soost

- Suukaudset antikoagulantravi soovitav kaaluda meessoost KVA patsientidel, kellel CHA_2DS_2-VASc skoor on 1 võttes arvesse patsiendi individuaalsust ja patsiendi eelistust (tõenduspõhisus IIaB)

- Suukaudset antikoagulantravi soovitav kaaluda naissoost KVA patsientidel, kellel CHA_2DS_2-VASc skoor on 2 , võttes arvesse patsiendi individuaalsust ja patsiendi eelistust (tõenduspõhisus IIaB)

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016

Kindel antikoagulantravi näidustus arvestades patsiendi sugu

- Suukaudne antikoagulantravi on soovitatav **meessoost KVA patsientidel**, kellel **CHA_2DS_2-VASc skoor on 2 ja enam** (tõenduspõhisus IA)

- Suukaudne antikoagulantravi on soovitatav **naissoost KVA patsientidel**, kellel **CHA_2DS_2-VASc skoor on 3 ja enam** (tõenduspõhisus IA)

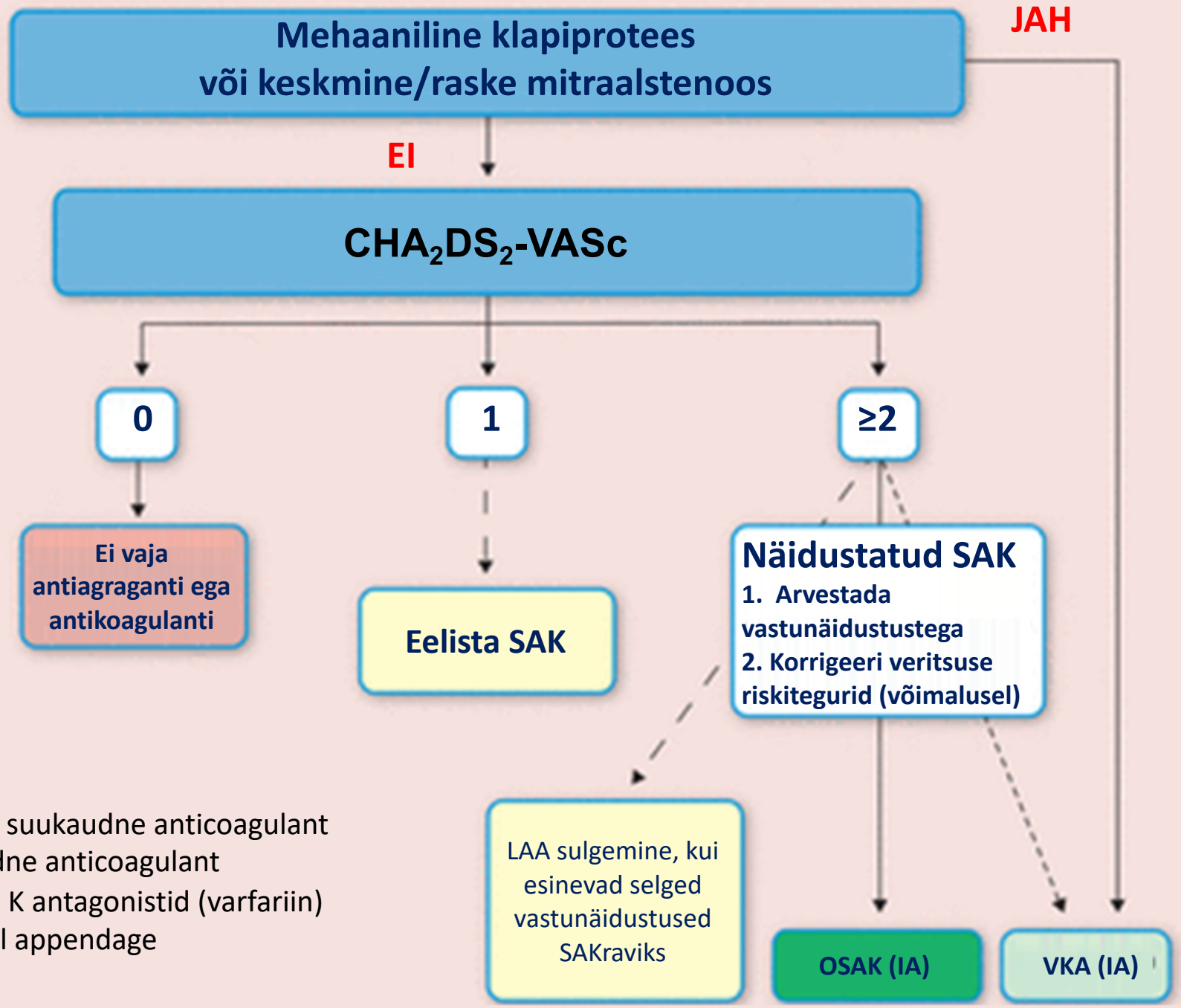
ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016

Kombinatsioonravi: AK pluss antiagregant KVA patsiendi ravis pole näidustatud

- Antikoagulandi ja antiagregandi kombinatsioon kasutamine suurendab veritsusriski ning seda peab vältima v.a. juhtudel, kui mingil teisel kaasuval näidustusel on vajalik kasutada antiagreganti (IIIB)

- Kombinatsioonravi kasutatakse ainult koronaarhaigel stentimise jägselt

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016



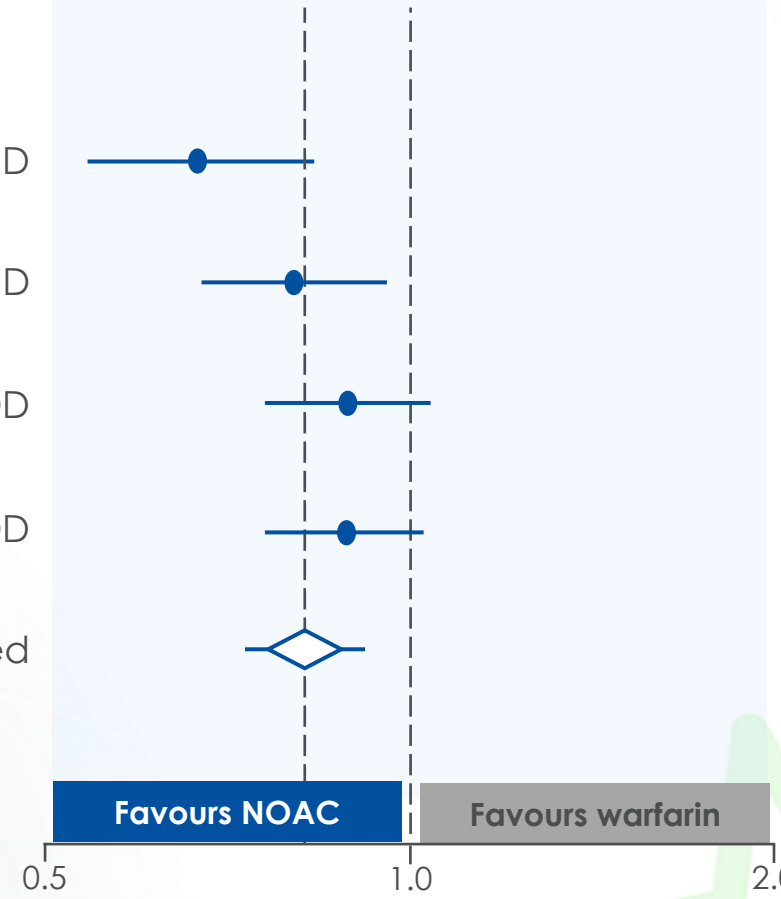
Lühendid:
OSAK- otsene suukaudne anticoagulant
SAK - suukaudne anticoagulant
VKA- Vitamiin K antagonistid (varfariin)
LAA- left atrial appendage

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016

OSAK-id vs varfariin efektiivsus

Insuldi ja süsteemse embolismi vähenemine 19% vs varfariin

Insuldi ja süsteemse embolismi sündmused



	RR (95% CI)	P
Dabigatran 150 mg BID	0.66 (0.53–0.82)	0.0001
Apixaban 5 mg BID	0.80 (0.67–0.95)	0.012
Rivaroxaban 20 mg OD	0.88 (0.75–1.03)	0.12
Edoxaban 60 mg OD	0.88 (0.75–1.02)	0.10
Combined	0.81 (0.73–0.91)	<0.0001

Note: Important differences between the treatments, patient demographics and trial characteristics that might affect study outcomes were not accounted for in the meta-analysis.
Ruff et al. Lancet 2014

OSAK-id vs. varfariin KVA ravijuhises

- KVA patsiendile, kellele insuldi preventsiooniks on näidustatud suukaudne antikoagulantravi (SAK) ja kes on sobilikud OSAK-id, (*apiksabaan, dabigatraan, rivaroksabaan, edoksabaan),* **tuleb eelistada OSAK-it varfariinile** (tõenduspõhisus IA)

- Kui pt. ravitakse varfariiniga, tuleb hoida TTR* võimalik kõrge ja pt.-i sageli monitoorida (IA)

- Varfariini soovitatatakse mehhaanilise klapiproteesiga ja keskmise/raske reumaatilise mitraalstenoosi pt.-dele (IB). OSAK-id neile vastunäidustatud (III B/C)

- Kui KVA patsient on varfariinravil, siis teda soovitatakse üle viia OSAK-ile, kui TTR on halvasti kontrollitav vaatamata heale ravisoostumisele või kui patsient ise soovib üle minna OSAK-ile (+ puuduvad vastunäidustused) (IIbA)

*TTR- time in therapeutic range

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, 2016

CHA_2DS_2-VASc skoor 1, kas vajab alati antikoagulantravi (AKravi)?

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy (2019) **5**, 171–180
doi:10.1093/ehjcvp/pvz016
REVIEW

Thrombosis and antithrombotic therapy

Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA_2DS_2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke

Patrick Sulzgruber[1], Sven Wassmann[2,3], Anne Grete Semb[4], Wolfram Doehner[5,6], Petr Widimsky[7], Thomas Gremmel[1,8], Juan Carlos Kaski[9], Gianluigi Savarese[10], Giuseppe M.C. Rosano[11,12], Claudio Borghi[13], Keld Kjeldsen[14,15], Christian Torp-Pedersen[16,17], Thomas Andersen Schmidt[18], Basil S. Lewis[19,20], Heinz Drexel[21,22], Juan Tamargo[23], Dan Atar[24], Stefan Agewall[24], and Alexander Niessner[1]*

OLULINE!

Mõõduka riski patsiendil AKravi otsus baseerub kasu-riski suhte põhjalikul kaalumisel st kas AKravist saadav kasu on suurem kui oht veritsusele

CHA_2DS_2-VASc skoor 1 – aastane insuldirisk

- Lip-i andmetel aastane insuldirisk on 1,3%
- Euro Heart Survey andmete põhjal aastane insuldirisk on 0,6%
- Rootsi AF registry andmetel aastane insuldirisk on 0,5-0,9%
- *AKravi soovitatakse alustada alates 1% aastase insuldiriskist*

CHA_2DS_2-VASc score		HAS-BLED score	
Category	**Thromboembolic event rate/year**	**Category**	**Bleeding event rate/year**
0	0	0	0.59–1.13
1	0.6–1.3	1	1.02–1.51
2	1.6–2.2	2	1.88–3.20
3	3.2–3.9	3	3.74–19.51
4	1.9–4.0	4	8.70–21.43
5	3.2–6.7		
6	3.6–9.8		
7	8.0–9.6		
8	6.7–11.1		
9	>15.2		

Adjusted event rates within categories of CHA_2DS_2-VASc score and HAS-BLED score. Data obtained via Pisters R (CHEST, 2010), Lip GYH (CHEST, 2010), and Lip GYH (Stroke, 2010)—Euro Heart Survey.[7,9–11]

HAS-BLED 1 aastane veritsusrisk 1,02-1,51 %

CHA_2DS_2-VASc skoor 1 ja HAS-BLED skoor 1
pole veel head kasu-riski suhet

Sullzgruber P, et al Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA_2DS_2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke; *EHJ - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 5, Issue 3, July 2019,

CHA_2DS_2-VASc 1 ja HAS-BLED 2

- Aastane veritsusrisk 1,88-3,2 %
- Aastane veristsusrisk kaalub üle tromboosiriski ja antikoagulantravi ei soovitata
- ***Mõõduka tromboosiriskiga patsiendil CHA_2DS_2-VASc 1, kellel on mõõdukas veritsusrisk st HAS-BLED 2 ei soovitata AKravi***

Sullzgruber P, et al Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA_2DS_2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke; *EHJ - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 5, Issue 3, July 2019, Pages 171–180

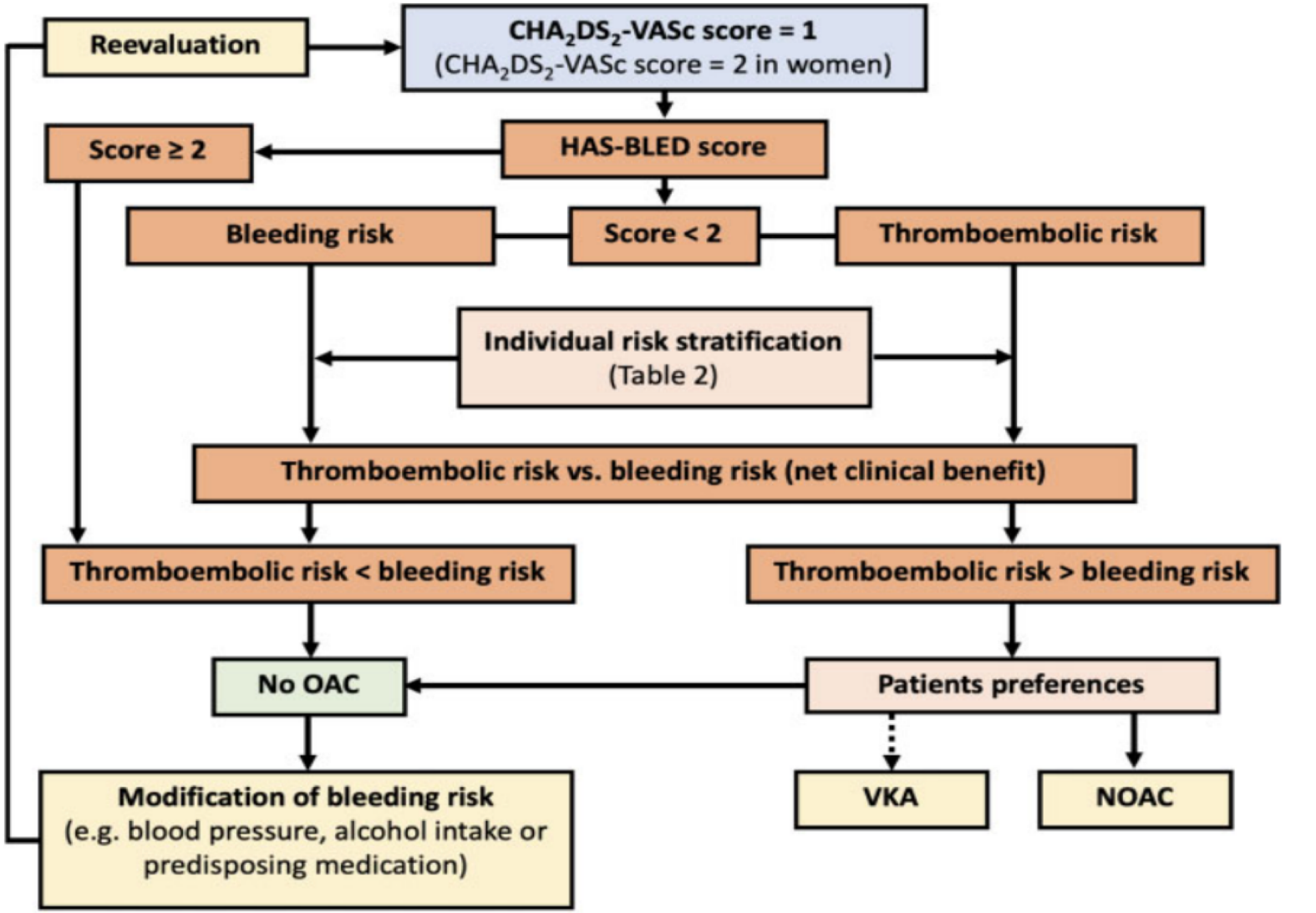
Kas kõik riskitegurid on ühesuguse tugevusega?

EI OLE !

- **Tugevaimaid trombemboolia riskitegurid on**
  - **vanus 65-74 aastat**
  - **II t. diabeet**
- Südamepuudulikkus (SP)
  - EF langusega SP või sümptomaatiline SP (nagu patsiendid paljudes registritesse on võetud)
  - On leitud, et stabiilne SP madala proBNP-ga ei tõsta trombemboolia riski[1]
- Hüpertensioon
  - Halvasti ravitud hüpertensioon ja hästi ravitud hüpertensioon ei ole ühesuguse tugevusega riskitegurid
  - On leitud, et hästi ohjatud hüpertensioon ei tõsta insuldi riski
- Koronaarhaigus
  - Kolmikraviga veritsuserisk kõrgem kui trombemboolia risk
  - Kasuta DAPT 1 aasta, eriti kui KVA olnud MI ajal
  - Peale 1 a. otsuta, kas ASA või OSAK monoteraapia kaaludes kasu-riski suhet
- KVA vorm
  - Permanentne KVA on suurema trombemboolia riskiga kui mittepüsiv AF[3]

1. Hijazi Z, Oldgren J, et al Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: a RE-LY substudy. Heart 2014;100: 1193–1200
2. Ishii M, et al Relationship of hypertension and systolic blood pressure with the risk of stroke or bleeding in patients with atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. Am J Hypertens 2017;30:1073–1082
3. Ganesan AN, et al The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-

CHA_2DS_2-VASc 1-raviotsuste algoritm



Sullzgruber P, et al Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA_2DS_2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke; *EHJ - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 5, Issue 3, July 2019, Pages 171–180

CHA_2DS_2-VASc 1, millal ravida antikoagulandiga?

- **Eelista antikoagulantravi (kui on madal veritsusrisk)**
  - Vanus > 65 a
  - DM t II
  - KVA, mitte laperdusarütmia
  - Persistentne/ permanentne KVA
- **Trombemboolia lisariskifaktorid**
  - Ülekaal KMI ≥ 30 kg/m^3
  - Proteinuuria (> 150 mg/24 t või ekvivalent)
  - eGFR <45
  - proBNP >1400 ng/L
  - Positiivne troponiin T ja troponiin I
  - Suurenenud vas. koda (≥ 73 ml) või diameeter (≥ 4,7 cm)
  - Vas. koja kõrva voolukiirus < 0,2 m/s (TEE-l)
  - ABC (age/ biomarker/clinical history) skoor

Sullzgruber P, et al Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA_2DS_2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke; *EHJ - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 5, Issue 3, July 2019, Pages 171–180

Kardioversioon

KVA kestus > 48 t ja kardioversioon

- Kui KVA > 48 tunni, siis antikoagulatsioon 3 nädalat enne ja 4 nädalat peale kardioversiooni

- 3 nädalat enne st varfariinravil INR 2,0-3,0 vähemalt 3 nädalat

Mis on antikoagulantravi miinimum aeg?

- 4 nädalat peale kardioversiooni, kui trombemboolia riskifaktoreid pole

- Pikaajaline/eluaegne antikoagulantravi kui esinevad trombemboolia riskitegurid

Guidelines for management of atrial fibrillation, Camm AJ et al, 2016, www.escardio.org/guidelines-surveys

EHRA juhised 2018:
kardioversioon ja OSAK-id > 48 tunni kestnud KVA korral

Enne kardioversiooni

OSAK ≥ 3 nädalat

JA

kohustuslik küsida patsiendilt ravisoostumust

JA/ VÕI

TEE vasaku koja trombi välistamiseks*

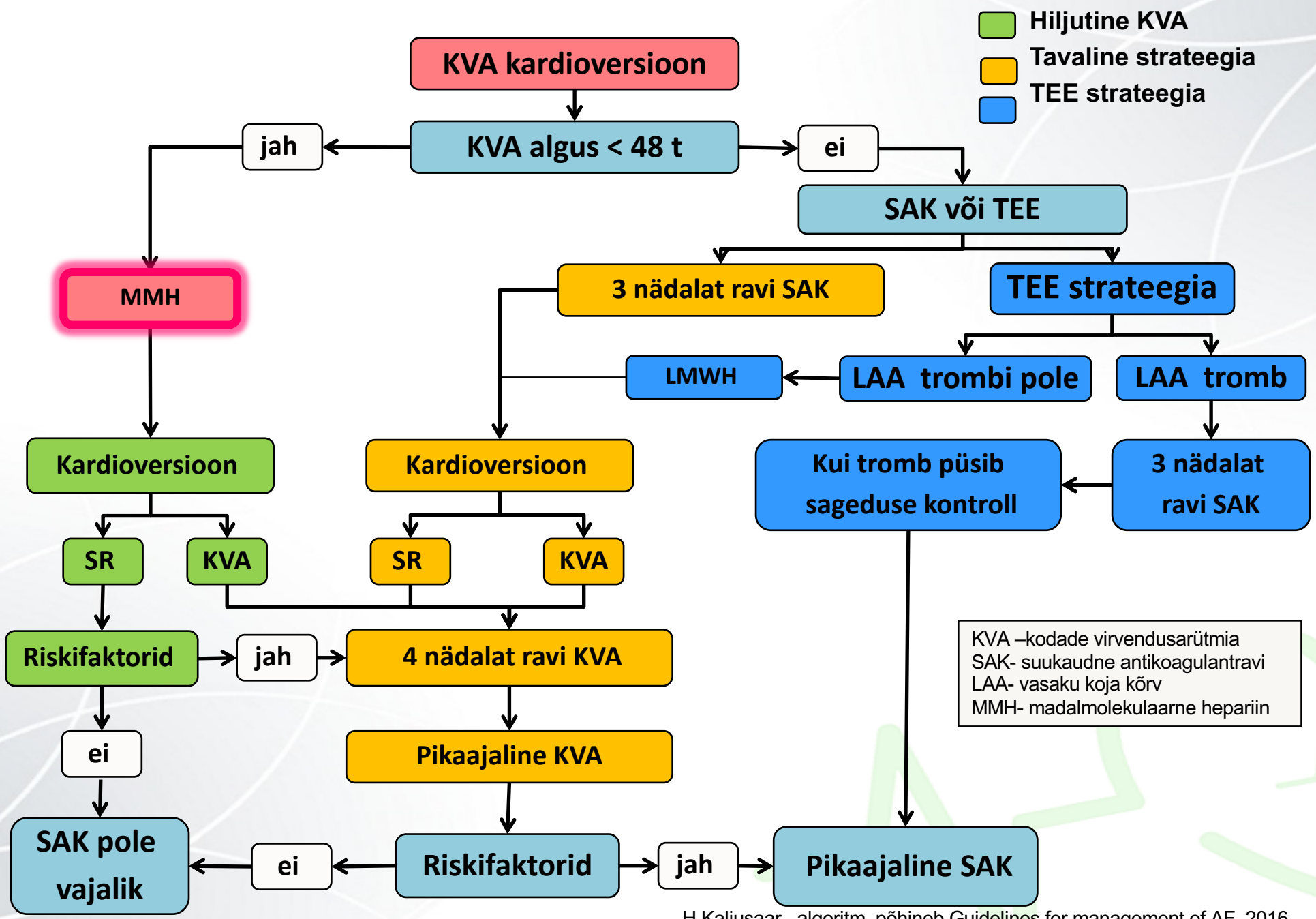
Kardioversioon

Peale kardioversiooni

Jätka kindlasti OSAK 4 nädalat

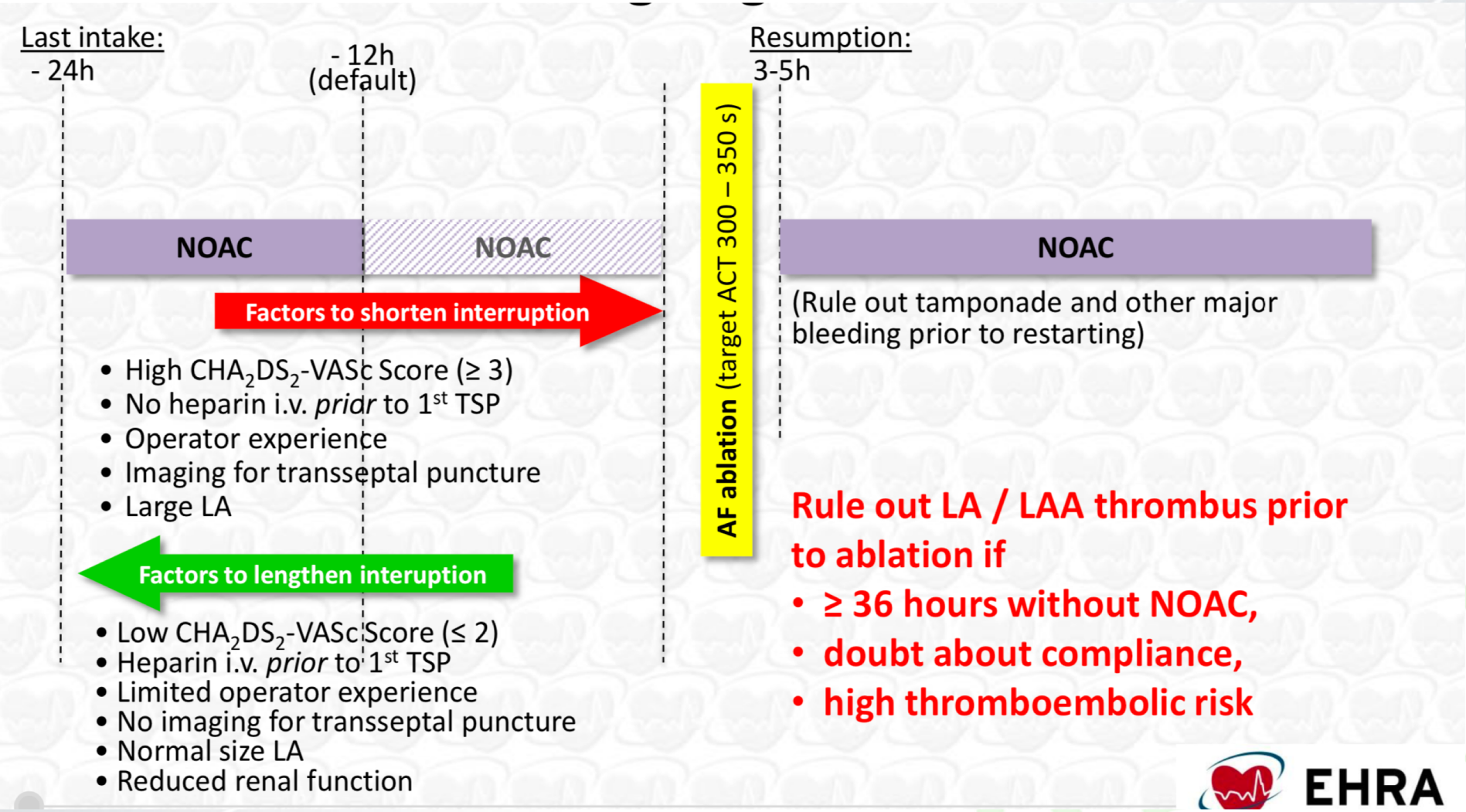
* TEE vajalik teostada, kui kahtled patsiendi ravisoostumuses

www.escardio.org/EHRA



H.Kaljusaar, algoritm põhineb Guidelines for management of AF, 2016

OSAK-ite kasutamine ablatsioonile suunamisel



EHRA

Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

Annusta OSAK-it õigesti

	Apiksabaan*	Rivaroksabaan*	Dabigatraan*	Edoksabaan
Annus	5 mg x2	20 mg x1	150 mg x2	**60 mg x1**
Redutseeri-tud annus	2,5 mg x2 • CrCl 15-29 mL/min 2 tegurit kolmest: • 80a + • <60 kg + • kreat >133 mkmol/l	15 mg x1 • CrCl 15-49 mL/min	110 mg x2 • >80 a. • Verapamiili kasutaja Kaalu annuse vähendamist: • 75-80 a • CrCl 30-50 mL/min • Gastriit, ösofagiit, reflukshaigus • Teised patsiendid, kellel on kõrge veritsusrisk	• 30 mg x1 • CrCl 15-50 mL/min • ≤ 60 kg • Kaasuv ravi P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega: tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool.
Vastu-näidustatud	CrCl <15 mL/min	CrCl <15 mL/min	CrCl <30 mL/min Dronedarooni kasutajatel	CrCl <15 mL/min

* Andmed Apiksabaani, Rivaroksabaani, Dabigatraani , Edoksabaani ravimi omaduste kokkuvõtetest (SPC-st)

OSAK-ite farmakokineetika

	Apiksabaan[1, 2]	Rivaroksabaan[1, 3]	Dabigatraan[1, 4]	Edoksabaan[5]
Toime-mehhanism	Faktori Xa otsene inhibiitor	Faktori Xa otsene inhibiitor	Otsene trombiini inhibiitor	Faktori Xa otsene inhibiitor
Suukaudne biosaadavus	~ 50%	80–100%	~ 6,5%	62%
Eelravim	Ei	Ei	Jah	Ei
Toidu toime	Ei	Jah (20 ja 15 mg tuleb võtta koos toiduga)	Ei	Jah, kerge toime
Neerukliirens	~ 27%	~ 33% *	85%	50%
Dialüüs	Ei soovitata	Ei ole dialüüsitav	Dialüüsitav	Ei ole dialüüsitav
Keskmine poolväärtusaeg ($t_{1/2}$)	~ 12 h	5-13 h	12–17 h	10-14 h
Tmax:	3–4 h	2–4 h	0,5–2 h	1-2 h

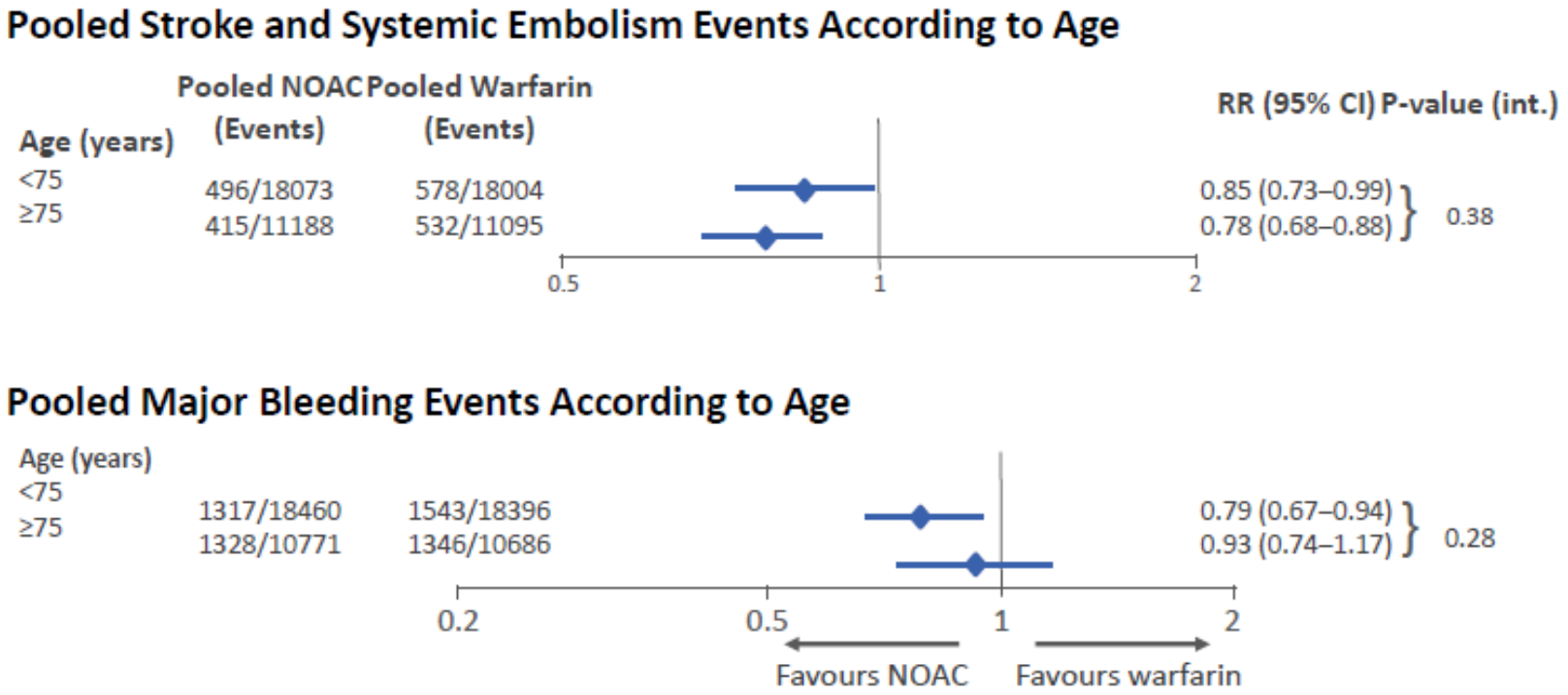
•otsene eritamine neerude kaudu muutumatu aktiivse ainena

1. Ansell J. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:221-8. 2. Apixaban, SPC 2013, 3. Rivaroxaban SPC 2012. 4. Dabigatran SPC 2012., Lixiana SPC

Kõrge vanus

- Kõrge vanus ei ole antikoagulantravi vastunäidustus
- OSAK on eakal KVA patsiendil ohutum ja efektiivsem kui varfariin

Relatiivne efektiivsus ja ohutus OSAK vs varfariin eakatel patsientidel (vanus>75 a)



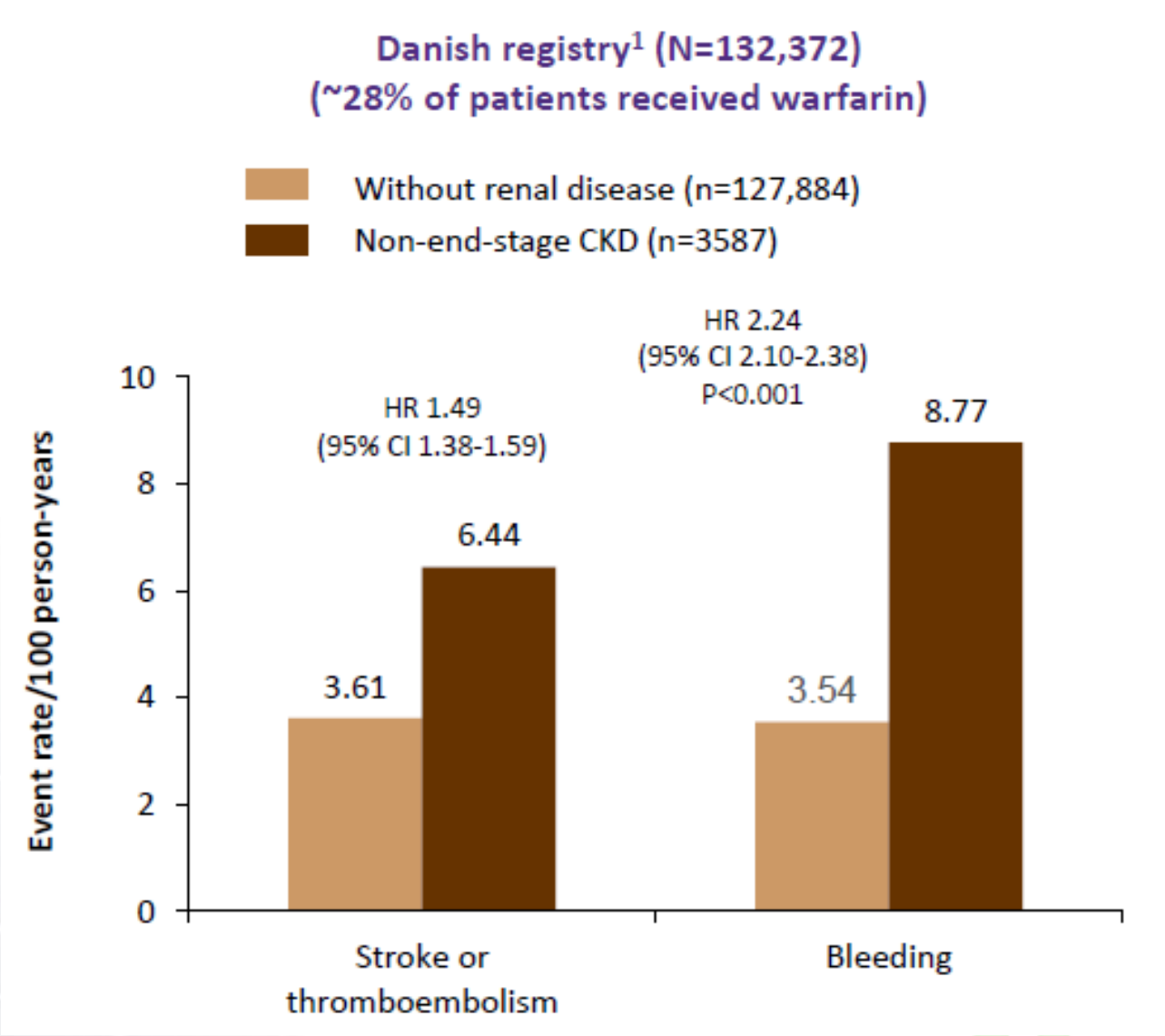
Ruff et al. *Lancet* 2014;383:955–62.

Antikoagulantide koostoimed teiste ravimitega

- Varfariini üks puudusi on koostoime paljude ravimite, toidulisandite, loodustoodetega
- OSAK-itel on ka koostoimed, kuid vähem interaktisoone kui varfariinil
- Peamised OSAK-ite ohukohad on nende ravimitega, mille substraat on P-glükoproteiin ja CYP3A4
  - Krambivastased ravimid
  - Seenevastased ravimid
  - Kemoterapeutikumid
- Ravimite interaktsioone saab kontrollida EHRA NOAC-ite ravijuhisest

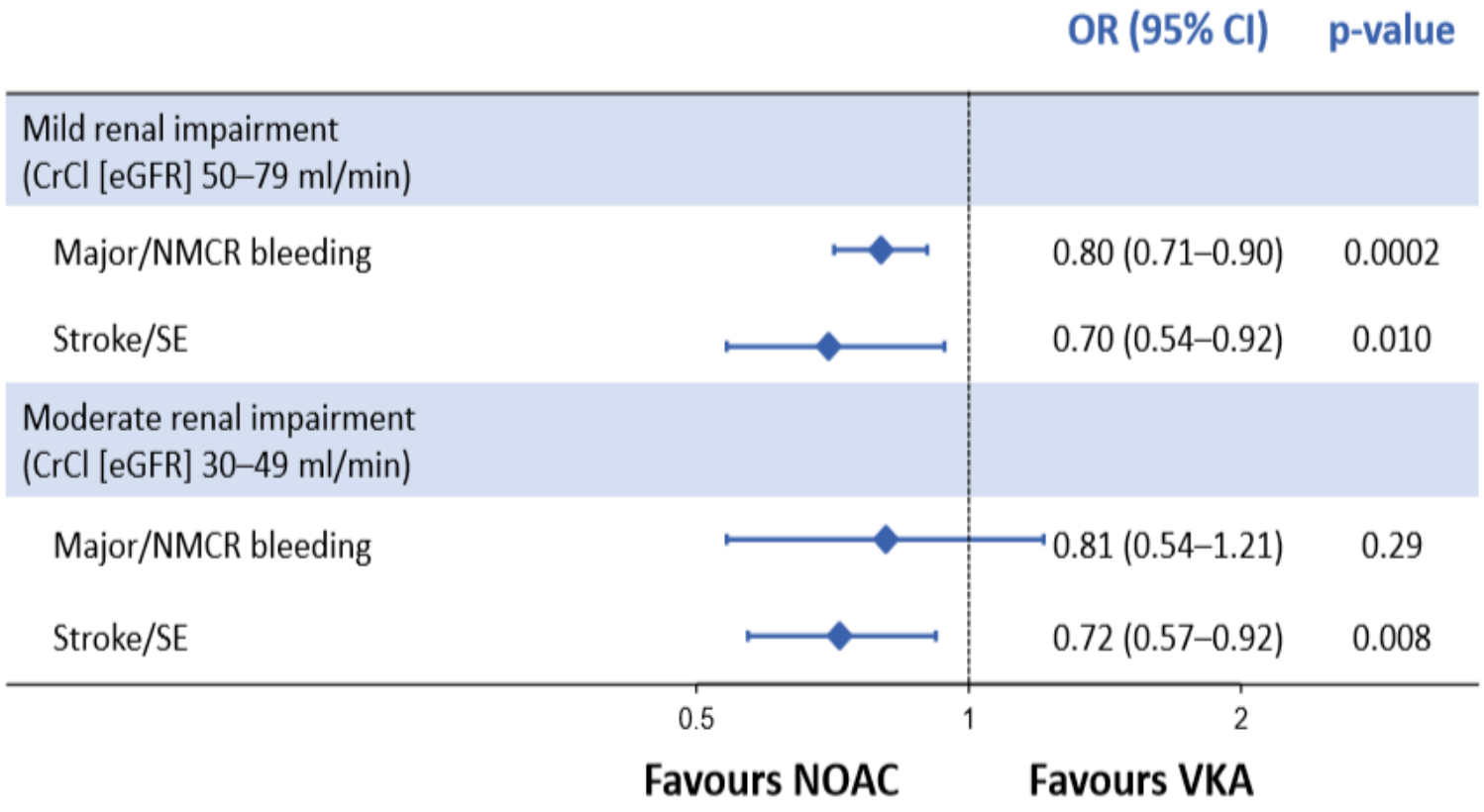
https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation

Krooniline neerupuudulikkus (KNP) tõstab nii veritsuse kui insuldi riski



Olesen JB *et al*, *N Engl J Med*2012;367:625–635; 2. Capodanno D *et al*, *Circulation*2012;125:2649–2661

OSAK-ite ohutus ja efektiivsus neerupuudulikkusega pt-del



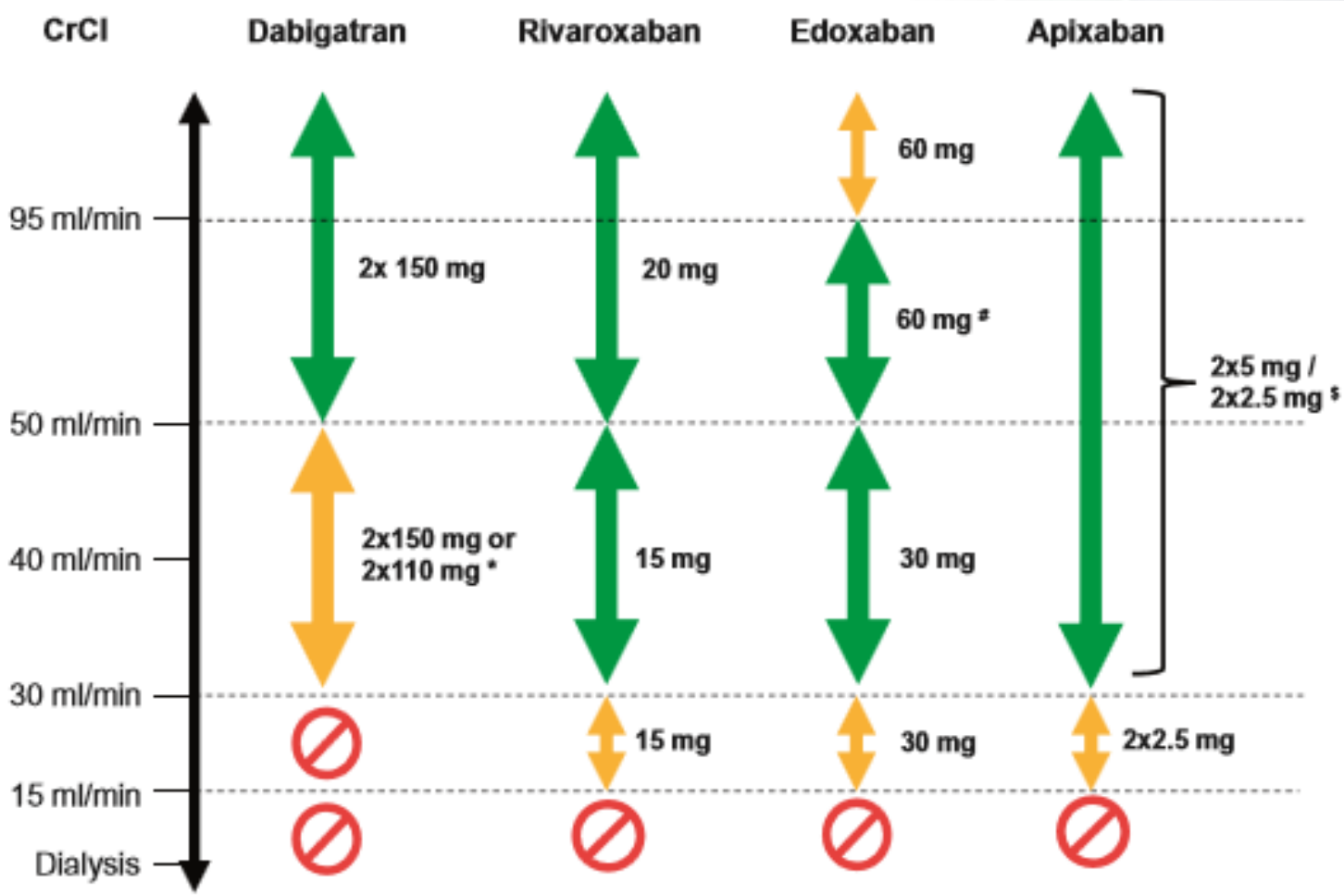
Sardar et al. *Can J Cardiol* 2014;30:888–97.

OSAK-id ja raske neerupuudulikkus

- Kerge ja mõõduka NP-ga on OSAK-id enam efektiivsed ja ohutud kui varfariin
- ESRD- varfariin pole käsitletav ja enamus dialüüsi ravijuhised ei soovita seda. **Kaltsifülaksis**- harva esinev varfariinravi tüsistus raske NP patsientidel. Kaltsifülaksist iseloomustab süsteemne arterioolide media kaltsifikatsioon, millele järgneb isheemia ja subkutaanne nekroos
- Euroopas Rivaroksabaani, Apiksabaani, Edoksabaani võib kasutada kui CrCl 15-30 ml/min, USA-s rivaroksabaan ja apiksabaan on kasutusel dialüüsi patsientidel
- Raske NP käimasolevad uuringud apiksabaaniga
  - AXADIA patsientidel, kellel lõppstaaduimis neeruhaigus
  - RENAL-AF hemodialüüsi pt-del, kellel AF

Hayashi M, et al. Nephrol Dial Transplat. 2012, 27(4):1580-1584
Heidelbuchel et al, Europace 2015;17:1467-1607
Heine GH et al Dtsh Arztebl int 2018;115:28-294
Clinical Trial gov NCT02933697; Clinical Trial gov NCT029441407

OSAK-ite annustamine neerupuudulikkusega patsientidel



J.Steffel et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Giude ob the use on non-vitamiin K antagonist oral antikoagulants in patients with atrial fibrillation

Kuidas teha KNP patsiendil ohutult antikoagulantravi

- OSAK-id on antikoagulantidena mõistlik valik KVA patsientide jaoks, kellel on kerge või mõõdukas KNP.

- Monitoorida neerufunktsiooni regulaarselt ja vajadusel kohandada doosi

Kord aastas	I-II st (GFR ≥ 60 ml/min)
Kuue kuu järel	III st (GFR 30–60 ml/min) , eakad (> 75 a) või põdurad patsiendid
Kolme kuu järel	IV st (GFR ≤ 30 ml/min)

Antikoagulantravi alustamine ja jälgimine

Ravi alustav arst:

- Kontrollib ravi näidustatust
- Määrab hemogrammi, ALT, kreatiniini ja eGFR (CKD-EPI), TSH
- Planeerib uuringud
- Valib koostöös patsiendiga antikoagulandi
- Määrab antikoagulandi annuse vastavalt patsiendi eripäradele
- Otsustab prootonpumba inhibiitori (PPI) ennetava kasutamise vajaduse
- Selgitab patsiendile ravimi tarvitamise eesmärki ja pideva kasutamise vajalikkust, annab juhised raviks
- Täidab ja annab patsiendile antikoagulandi kasutajakaardi
- Korraldab ravi jälgimise, jääb ravi vajadusel koordineerima

Kodade virvendusarütmia (KVA) ravi- ja käsitlusjuhend (RJ- I/27.1-2018)

Ravi jälgimise sagedus

- **<u>Stabiilse varfariinravi puhul</u>**
  - INR igal kuul, vajadusel sagedamini
  - Täismahus jälgimisvisiit iga 6 kuu järel või ägeda haigestumise korral, mis võib maksa- või neerufunktsiooni mõjutada
- **<u>OSAK puhul</u>**
  - ≥ 75 aastased ja põdurad patsiendid vähemalt iga 6 kuu järel
  - *kui eGFR (CKD-EPI) ≤ 60 ml/min/1,73m2, siis intervall kuudes = eGFR / 10*
  - ägeda haigestumise korral, mis võib maksa- või neerufunktsiooni mõjutada
  - ülejäänud juhtudel kord aastas

Kodade virvendusarütmia (KVA) ravi- ja käsitlusjuhend (RJ- I/27.1-2018)

Antikoagulantravi alustaja

Selge näidustus
Antikoagulandi valik
Hgb, neeru- ja maksafunktsiooni hinnang
Kas vajab PPI-d
Patsiendiõpetus
Antikoagulantravi kaart
Jälgimine (kes, millal, mida?)

Esmane kontroll 1 kuu pärast

Jälgimine: perearst, tromboosikabinet, ravi alustaja

Kontrolli:
- Ravisoostumus (tabletid kaasa)
- Veritsustüsistused
- Trombemboolilised tüsistused
- Kõrvaltoimed
- Vereanalüüside vajadus

+/- 3 k
1-6 k sõltub
mitmetest
teguritest:
vanus, neerufn
komormbiidsus

Probleemide korral pöördu ravi alustaja poole. Keerukad otsused lahendab multidistsiplinaarne meeskond

Täida antikoagulantravi kaart ning määra järgmine visiit

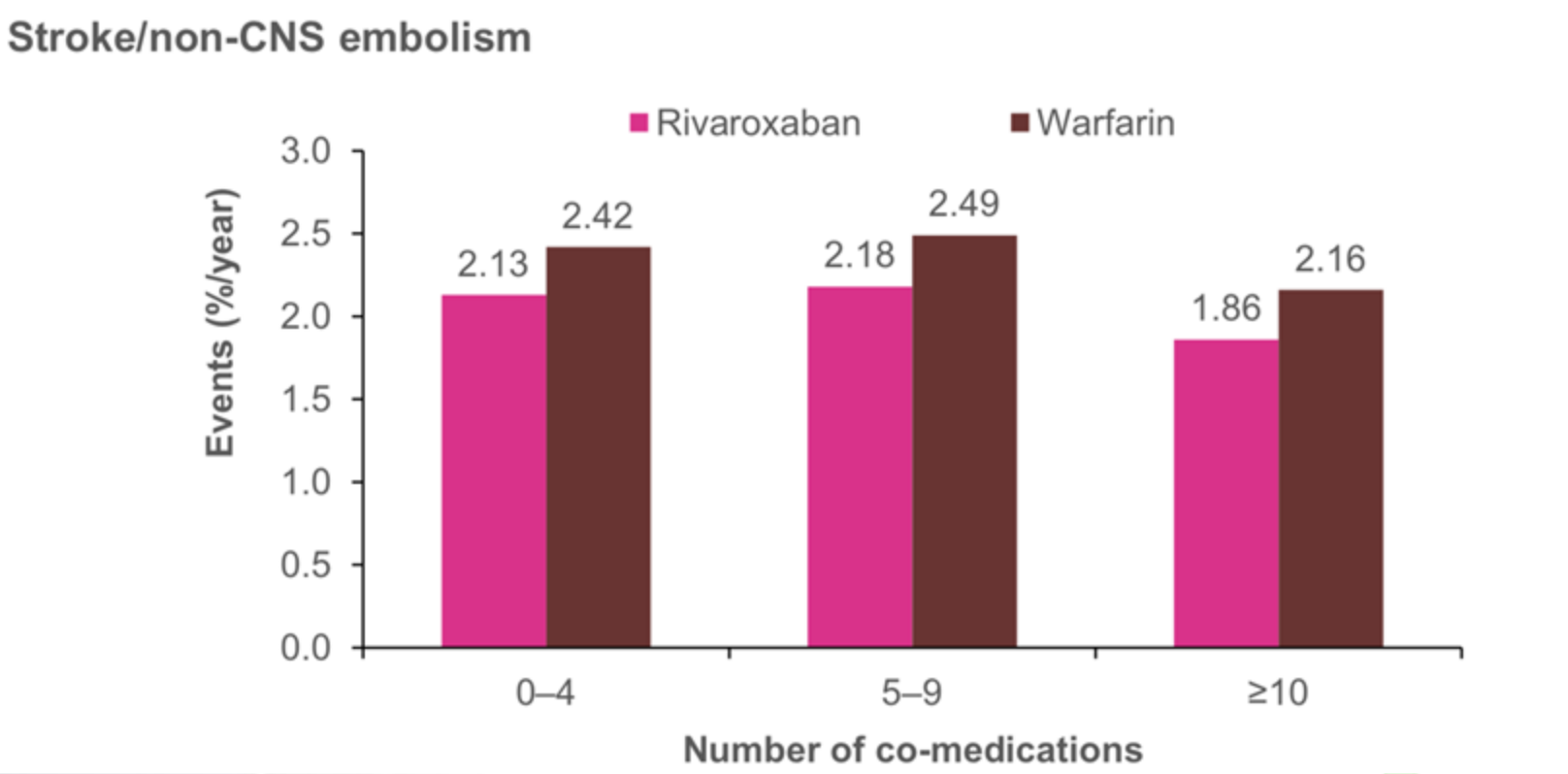
Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

Väga eakate KVA patsientide probleemide rägastik

- Multimorbiidsus-> polüfarmakoteraapia
  - Ravimite koostoimed, olid enam probleemiks varfariinil
- Langenud neerufn ja krooniline neerupuudulikkus
- Kõrgenenud risk kukkumistele
- Kognitiivse funktsiooni langus ja dementsus
- Kaasnevate haiguste tõttu oht suuremale veritsusele (kasvajad, polüübid seedetraktis, maopatoloogia)
- Kuulmiselangus, nägemiselangus.

Polüfarmakoteraapia ja efektiivsus

ROCKET AF

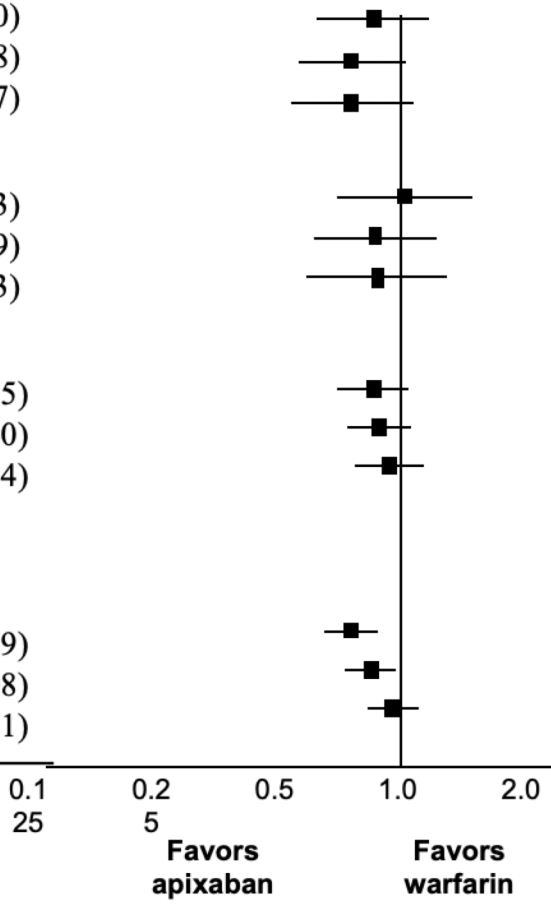


Polüfarmakoteraapial polnud olulist erinevust insuldi ja süsteemse embolismi ennetamisel, rivaroksabaan vs varfariin

Piccini CP et al , Circulation 2016; 133, 352-360

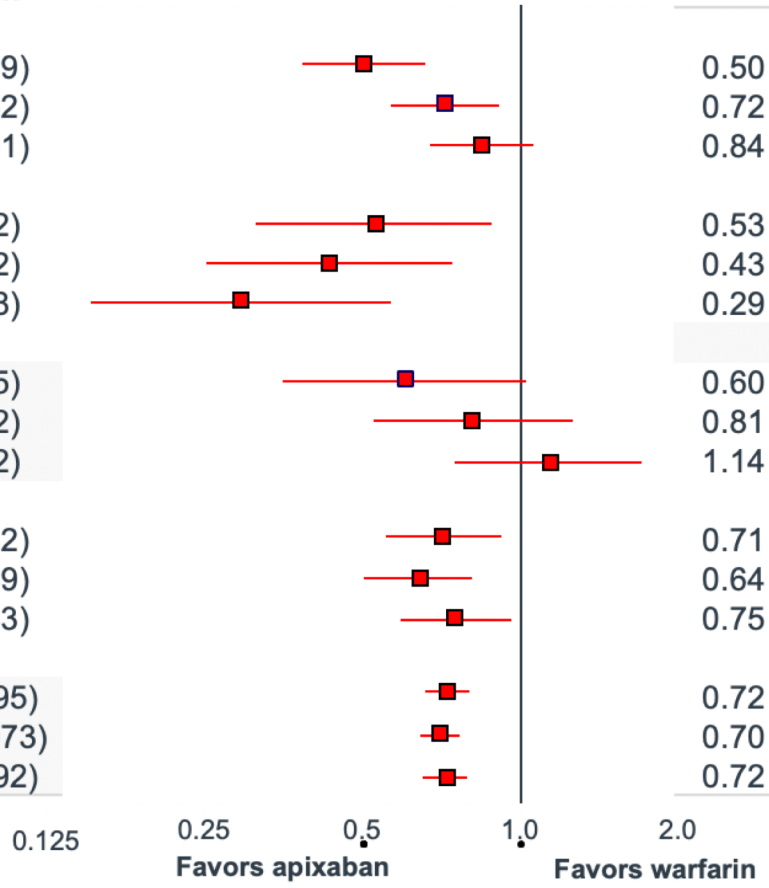
Polüfarmakoteraapia efektiivsus ARISTOTLE alusel

Event	Rate (n) Apixaban	Rate (n) Warfarin	HR (95% CI)	$P_{interaction}$
Outcomes				
Stroke/SE				0.82
0–5 medications	1.19 (76)	1.39 (90)	0.86 (0.63–1.17)	
6–8 medications	1.29 (78)	1.69 (98)	0.76 (0.57–1.03)	
≥9 medications	1.35 (58)	1.79 (77)	0.76 (0.54–1.07)	
Ischemic/uncertain type stroke				0.81
0–5 medications	0.83 (53)	0.82 (53)	1.02 (0.70–1.49)	
6–8 medications	1.04 (63)	1.19 (69)	0.87 (0.62–1.23)	
≥9 medications	1.07 (46)	1.23 (53)	0.88 (0.59–1.30)	
All-cause death				0.81
0–5 medications	2.78 (181)	3.24 (215)	0.86 (0.70–1.05)	
6–8 medications	3.57 (222)	4.04 (240)	0.89 (0.74–1.06)	
≥9 medications	4.55 (200)	4.85 (214)	0.94 (0.77–1.14)	
Net benefit outcomes				
Stroke/SE/major bleeding/all-cause death				0.10
0–5 medications	4.52 (286)	5.97 (379)	0.76 (0.65–0.88)	
6–8 medications	6.05 (361)	7.15 (408)	0.85 (0.73–0.97)	
≥9 medications	8.70 (362)	9.14 (381)	0.95 (0.83–1.10)	



Polüfarmakoteraapia ohutus ARISTOTLE alusel

Event	Rate (n) Apixaban	Rate (n) Warfarin	HR (95% CI)	$P_{interaction}$
Major bleeding				0.017
0–5 medications	1.27 (75)	2.55 (149)	0.50 (0.38–0.66)	
6–8 medications	2.06 (115)	2.88 (152)	0.72 (0.56–0.91)	
≥9 medications	3.55 (137)	4.21 (161)	0.84 (0.67–1.06)	
Major bleeding: intracranial				0.37
0–5 medications	0.37 (22)	0.71 (42)	0.53 (0.31–0.88)	
6–8 medications	0.34 (19)	0.79 (42)	0.43 (0.25–0.74)	
≥9 medications	0.28 (11)	0.97 (38)	0.29 (0.15–0.56)	
Major bleeding: gastrointestinal				0.18
0–5 medications	0.36 (21)	0.59 (35)	0.60 (0.35–1.03)	
6–8 medications	0.64 (36)	0.79 (42)	0.81 (0.52–1.26)	
≥9 medications	1.23 (48)	1.08 (42)	1.14 (0.75–1.72)	
CRNM bleeding				0.65
0–5 medications	1.73 (101)	2.44 (142)	0.71 (0.55–0.92)	
6–8 medications	1.93 (108)	3.05 (159)	0.64 (0.50–0.81)	
≥9 medications	2.83 (109)	3.78 (143)	0.75 (0.59–0.96)	
Any bleeding				0.83
0–5 medications	14.54 (747)	20.45 (995)	0.72 (0.66–0.80)	
6–8 medications	17.57 (835)	25.77 (1073)	0.70 (0.64–0.76)	
≥9 medications	24.64 (774)	35.19 (992)	0.72 (0.65–0.79)	



CI, confidence interval; CRNM, clinically relevant nonmajor; HR, hazard ratio.

Jaspers Focks J et al BMJ 2016 Jun 15;353:i2668

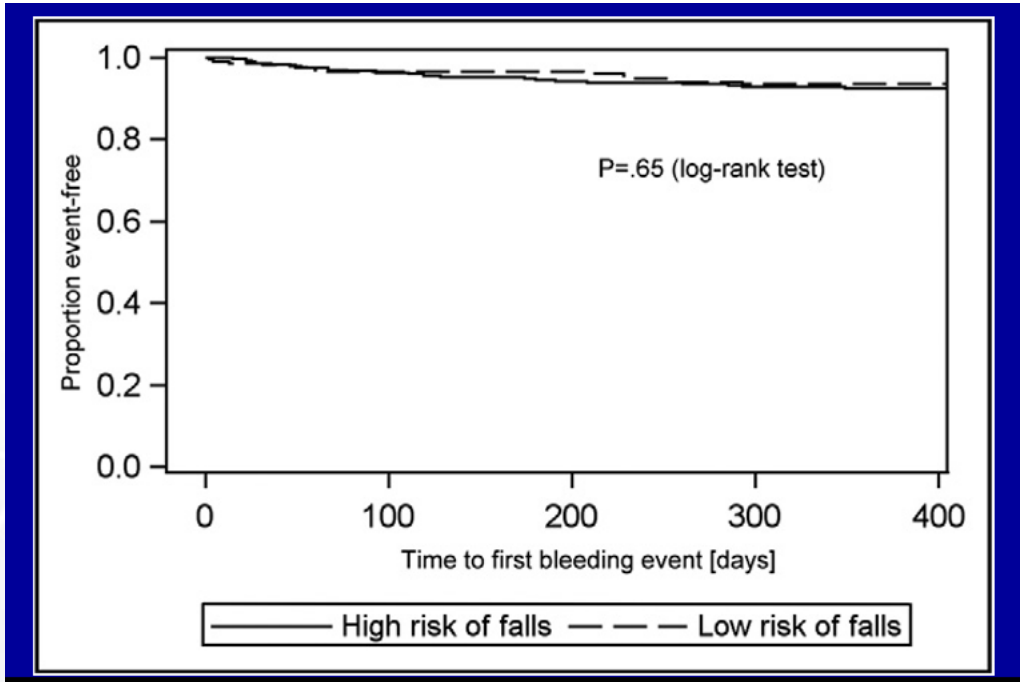
KVA ja dementsus

- KVA ise põhjustab dementsust
- Uuringutes leitud, et suukaudne antikoagulantravi vähendab dementsust
- Dementsust ei saa vaadelda kui absoluutset vastunäidustust antikoagulantravile, eriti kui on võimalik hästi toimiv tugivõrgustik
- Samas dementsel pt-l tuleb hoolikalt kaaluda, kas saab aru miks ja kuidas ravimeid võtta, kui pole tugiisikuid.
- Meetodid ravisoostumuse parandamiseks
  - Kasuta ravimikarpe (1 nädal)
  - Kasuta 1 kord päevas ravimeid
  - Arvesta ravimite erisustega- dabigatraani ei tohi blisterist välja võtta
- Paradoksaalne fakt: ravisoostumus on dementsetel sageli parem, ravimid antakse sugulaste poolt patsiendile

J.Steffel et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Giude ob the use on non-vitamiin K antagonist oral antikoagulants in patients with atrial fibrillation

Kõrgenenud risk kukkumistele ja antikoagulantravi

- Vana teada fakt, et oht kukkumisele ei kaalu üle antikoagulantravist saadavat kasu
  - ✓ Varfariinravi patsientidel on hinnatud üks inimene peab kukkuma 295 korda enne kui varfariini risk saada intrakraniaalne verejooks kaalub üles kasuteguri[1]



Donze J, et al. *Am J Med* 2012;125:773-778.

1.. GladstoneDJ,Bui E, et al, Potentially prevetable strokes in high-risk patsient with atrial fibrillation who are not adequatelyanticoagulated; Stroke 2009;235-240

Kokkuvõtteks
Varfariin vs OSAK

Otsesed suukaudsed antikoagulandid on

- **Tõhusamad kui varfariin**
  - Vähendades insulti ja süsteemset embolismi 20-22 %, isheemilist insulti 13%
- **Ohutumad kui varfariin**
  - Riski langus hemorraagilisel insuldil ja intrakraniaalsel hemorraagial 50-55%
  - Suurte veritsuste riski 13 %
  - Suremuse langus 12%
- **Mugav kasutada, fikseeritud doos**

Jäta meelde!

- Antikoagulantravi tänapäeval on üsna ohutu ravivõimalus AF patsientidel
- OSAK-d on andnud võimaluse ravida turvaliselt eakaid, põduraid ja komorbiidseid patsiente
- OSAK-ite omavahelised erinevused on oluliselt väiksemad kui OSAK-ite ja varfariini vahelised erinevused
- **Suurim erinevus** on, kas patsient on antikoaguleeritud või mitte antikoaguleeritud
- “Real word data” aitavad aru saada meie igapäevastest tavadest ja objektiviseerida meie, kui praktiseerivate arstide hirmusid, vigasid, kuid nendest on vähem kasu OSAK-ite võrdleva efektiivsuse valguses