

ZDRAVLJENJE Z NOVIMI PERORALNIMI ANTIKOAGU- LACIJSKIMI ZDRAVILI

NEW ORAL ANTICOAGULANTS

AVTOR / AUTHOR:

dr. Monika Štalc, dr. med.,
doc. dr. Alenka Mavri, dr. med.

Ustanova

*Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: monika.stalc@gmail.com

1 UVOD

Antikoagulacijska (AK) zdravila posredno ali neposredno vplivajo na faktorje koagulacije in zavrejo tvorbo fibrina. Na voljo imamo parenteralna in peroralna AK zdravila. Med slednjimi smo dolga leta uporabljali izključno antagoniste vitamina K (napr. varfarin), v zadnjih letih pa so na voljo nova peroralna AK zdravila (napr. dabigatran, rivaroksaban,

POVZETEK

Več kot pol stoletja smo v peroralnem antikoagulacijskem zdravljenju uporabljali izključno kumarine, med njimi najpogostejše varfarin. V zadnjih letih pa so na voljo nova peroralna antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban). V prispevku obravnavamo indikacije za uporabo novih antikoagulacijskih zdravil, vodenje bolnikov, prehode med posameznimi zdravili, ukrepe ob zapletih (krvavitvah in tromboemboličnih zapletih) ter pripravo na invazivne posege.

KLJUČNE BESEDE:

nova peroralna antikoagulacijska zdravila, atrijska fibrilacija, venska tromboembolija, krvavitve, posegi

SUMMARY

Coumarins, most commonly warfarin were exclusively used in oral anticoagulant therapy for more than half a century. In recent years, however, new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) have emerged. This paper discusses the indications for the use of new oral anticoagulants, switching between different anticoagulant drugs, management of bleeding and thromboembolic complications and management of patients undergoing invasive procedures.

KEY WORDS:

new oral anticoagulant drugs, atrial fibrillation, venous thromboembolism, bleeding, surgery

apiksaban), ki imajo hiter in predvidljiv AK učinek ter podobno učinkovitost in varnost kot antagonisti vitamina K.

Dabigatran

Dabigatran ima neposreden, reverzibilen učinek na trombin. Vezava dabigatrana na trombin je specifična in selektivna, zajame tako prosti trombin, kot trombin vezan v strdku. Zdravilo doseže največjo koncentracijo v krvi v 1–3 urah po zaužitju. Okoli 35 % zdravila je vezanega na plazemske beljakovine. Izločanje poteka v 80 % preko ledvic. Njegov razpolovni čas je 14 do 17 ur.

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je bil dabigatran preizkušen v dveh odmerkih. Zdravljenje z dabigatranom v odmerku 2 x 150 mg je bilo v preprečevanju možganskih kapi bolj



učinkovito kot zdravljenje z varfarinom s ciljnimi območjem INR (iz angl. International Normalised Ratio - mednarodno umerjeno razmerje) 2.0 do 3.0, ob podobnem tveganju za velike krvavitve. Pri odmerku 2 x 110 mg je bila učinkovitost podobna kot pri varfarinu, velikih krvavitev pa je bilo manj (1). Ob obeh odmerkih dabigatrana je bilo manj možganskih krvavitev kot ob zdravljenju z varfarinom. Tveganje za srčni infarkt je bilo nekoliko večje ob dabigatranu kot ob varfarinu, kljub temu pa je bila srčno-žilna umrljivost ob dabigatranu manjša kot ob varfarinu (2, 3). Ob zdravljenju z dabigatranom je bila pogostejša dispepsija in velik delež bolnikov je v prvem mesecu opustil zdravljenje. Ob večjem odmerku dabigatrana je bilo več gastrointestinalnih krvavitev in krvavitev pri starejših bolnikih kot ob varfarinu (4). Tudi pri bolnikih z vensko tromboembolijo se je zdravljenje z dabigatranom po začetnem zdravljenju z nizkomolekularnim heparinom (NMH) izkazalo za enako varno in učinkovito kot doslej uveljavljeno zdravljenje z NMH in varfarinom (5).

Rivaroksaban

Rivaroksaban ima neposreden, reverzibilen učinek na aktivirani koagulacijski faktor X (Xa). Selektivno se veže tako na prosti faktor Xa kot na faktor Xa vezan v protrombinaznem kompleksu in tako preprečuje nastajanje trombina in s tem tvorbo strdka. Zdravilo doseže največjo koncentracijo v krvi v 1–3 urah po zaužitju. Velik delež zdravila (95 %) je vezanega na plazemske beljakovine. Izločanje poteka v 33 % preko ledvic, ostali delež zdravila se metabolizira v jetrih. Njegov razpolovni čas je 8 do 13 ur.

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je bil rivaroksaban preizkušen v odmerku 20 mg dnevno in se je izkazal kot enako učinkovit in varen kot varfarin. Pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo pa je bil učinkovit in varen odmerek 15 mg dnevno (6, 7). Ob zdravljenju z rivaroksabanom je bilo manj možganskih krvavitev, manj usodnih krvavitev, več gastrointestinalnih krvavitev in podobna pogostnost srčnega infarkta kot ob zdravljenju z varfarinom. Podobno je bilo tudi število neželenih učinkov in delež bolnikov, ki so opustili zdravljenje. Tudi pri bolnikih z vensko tromboembolijo se je zdravljenje z rivaroksabanom brez začetnega zdravljenja z NMH izkazalo za enako varno in učinkovito kot doslej uveljavljeno zdravljenje z NMH in varfarinom (8, 9).

Apiksaban

Apiksaban neposredno, reverzibilno zavira faktor Xa. Zdravilo doseže največjo koncentracijo v krvi v 3–4 urah po zaužitju. 87 % zdravila je vezanega na plazemske beljakovine. Izločanje poteka v 27 % preko ledvic, ostali delež

zdravila se metabolizira v jetrih. Razpolovni čas apiksabana je 12 ur.

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je bil preizkušen v odmerku 2 x 5 mg. Manjši odmerek 2 x 2,5 mg so preizkusili pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in s serumskim kreatininom > 133 mmol/l ter starostjo nad 80 let ali telesno težo pod 60 kg. Zdravljenje z apiksabanom je bilo bolj učinkovito v preprečevanju možganskih kapi, hkrati pa je povzročalo manj velikih krvavitev in možganskih krvavitev kot zdravljenje z varfarinom. Ugodno razmerje med učinkovitostjo in varnostjo se je odražalo tudi v manjši umrljivosti bolnikov. Število gastrointestinalnih krvavitev je bilo podobno kot ob zdravljenju z varfarinom (10, 11, 12). Zdravljenje z apiksabanom brez začetnega zdravljenja z NMH se je pri bolnikih z vensko tromboembolijo izkazalo za enako učinkovito in bolj varno kot zdravljenje z NMH in varfarinom (13).

2 INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE Z NOVIMI AK ZDRAVILI

Atrijska fibrilacija

Pri večini bolnikov z atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo AK zdravljenje, imajo nova AK zdravila prednost pred zdravljenjem z antagonistami vitamina K (14).

Venska tromboembolija

Pri bolnikih z vensko tromboembolijo predstavlja zdravljenje z novimi AK zdravili alternativo doslej uveljavljenemu zdravljenju z NMH in varfarinom tako pri bolnikih z vensko trombozo kot pri bolnikih s pljučno embolijo. Zaradi pomanjkanja podatkov jih zaenkrat ne uporabljamo pri bolnikih z vensko tromboembolijo in pridruženim aktivnim rakom, antifosfolipidnim sindromom, ter pri nosečnicah in doječih materah (15). V Sloveniji je trenutno razvrščen na pozitivno listo zdravil z omejitvijo predpisovanja za zdravljenje venske tromboembolije le rivaroksaban. Dabigatran in apiksaban v Evropi za zdravljenje venske tromboembolije še nista odobrena.

Pri bolnikih z drugimi indikacijami za AK zdravljenje, novih AK zdravil ne uporabljamo, pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami pa je tovrstno zdravljenje kontraindicirano. Pri bolnikih, ki zaradi atrijske fibrilacije ali venske tromboembolije že prejemajo varfarin, zdravljenje z njim pa je dobro urejeno

Preglednica 1: Indikacije za zdravljenje z novimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili.

Table 1: Indications for new oral anticoagulant drugs.

Indikacija	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Atrijska fibrilacija	2 x 150 mg dnevno	20 mg dnevno	2 x 5 mg dnevno
	2 x 110 mg dnevno pri bolnikih z oGF 30–50 ml/min ali povečanim tveganjem za krvavitev	15 mg dnevno pri bolnikih z oGF 30–50 ml/min	2 x 2,5 mg dnevno pri bolnikih s kreatininom >133mmol/l in/ali 80 let in/ali ≤60kg
Venska tromboza in pljučna embolija		2 x 15 mg dnevno od 1. do 22. dne	
		20 mg dnevno od 22. dne dalje	

oGF-ocena glomerulne filtracije

in poteka brez zapletov, prevajanje na nova AK zdravila ni smiselno (14, 16).

Odmerjanje trenutno odobrenih novih peroralnih AK zdravil prikazuje preglednica 1.

3 UVEDBA NOVEGA AK ZDRAVILA IN SPREMLJANJE BOLNIKA

Nova peroralna AK zdravila uvajamo bolnikom z atrijsko fibrilacijo in vensko trombembolijo, pri katerih za takšno zdravljenje ne najdemo zadržkov. Glavni zadržki za zdravljenje z novimi AK zdravili so: aktivna ali nedavna krvavitev, veliko tveganje za veliko krvavitev, nedaven velik operativni poseg, neurejena arterijska hipertenzija (krvni tlak več kot 180/100 mmHg), pomembna anemija in pomembna trombocitopenija ter ledvična ali jetrna odpoved, sočasna uporaba močnih zaviralcev ali induktorjev glikoproteina P (P-gp) ali citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in drugih zdravil, ki povečajo tveganje za krvavitev ter nosečnost in dojenje (16).

Pred uvedbo novega AK zdravila moramo opraviti osnovne laboratorijske preiskave: hemogram, kreatinin, oceno glomerulne filtracije (oGF) ter jetrne teste. Vedno preverimo seznam zdravil, ki jih bolnik prejema. Odmerek novega AK zdravila, ki ga predpišemo, je odvisen od indikacije. Posebno previdni moramo biti pri bolnikih z ledvično okvaro in oGF 30–50 ml/min, oziroma vrednostmi kreatinina nad 133 mmol/l, saj pri njih za zdravljenje pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo uporabimo manjše odmerke zdravila. Ustrezna edu-

kacija, ki naj bo v ustni in pisni obliki, bolniku omogoči razumevanje AK zdravljenja in je pomembna v preprečevanju zapletov zdravljenja, trombemboličnih dogodkov in krvavitev (16).

Vodenje zdravljenja z vsemi novimi AK zdravili poteka v AK ambulantah, podobno kot že sedaj poteka zdravljenje z varfarinom. Podatki o indikaciji za zdravljenje, dejavnih tveganja za trombembolični dogodek in krvavitev, potek vodenja AK zdravljenja, zapleti zdravljenja in ukrepi ob njih ter priprava na kirurške posege morajo biti sproti zabeleženi v računalniški program Trombo (16).

V nasprotju z varfarinom, je učinek novih peroralnih AK zdravil predvidljiv, zato rutinsko spremljanje zdravljenja s koagulacijskimi preiskavami ni potrebno. Število kontrolnih pregledov je tako bistveno manjše kot ob zdravljenju z varfarinom. Bolniki obiščejo ambulantno trikrat v prvem letu zdravljenja, nato pa enkrat letno. Osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, kreatinin, oGF in jetrne teste) je treba preveriti najmanj enkrat letno, patološke izvide preverjamo pogosteje in ustrezno prilagajamo zdravljenje. Dodatne preglede izvajamo pri bolnikih, ki imajo več sočasnih obolenj, katerih poslabšanje in sprememba zdravljenja povečajo tveganje za krvavitev ob novih AK zdravilih. Predčasne preglede omogočimo tudi bolnikom, ki jim je potrebno zaradi različnih posegov ali zapletov prilagoditi zdravljenje, ga začasno ali trajno prekiniti ali zamenjati AK zdravilo (14, 16).



4 PREHODI MED RAZLIČNIMI AK ZDRAVILI

V primerih, ko želimo eno AK zdravilo zamenjati z drugim, moramo ukrepati tako, da bolnika izpostavimo najmanjšemu možnemu tveganju za trombembolijo (času, ko ni AK učinka) ali krvavitev (čas v katerem se AK učinka zdravil prekrivata).

Zamenjava varfarina z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom

Kadar uvajamo nova peroralna AK zdravila bolniku, ki že prejema varfarin, najprej varfarin ukinemo. Začetek zdravljenja z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom je odvisen od vrednosti INR. Pri INR < 2,0 zdravljenje pričnemo takoj. Če je INR 2,0–2,5, zdravljenje pričnemo naslednji dan, pri vrednostih INR > 2,5 uvedbo odložimo dokler INR ne doseže 2,5 ali manj (14, 16).

Zamenjava dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana z varfarinom

Pri bolniku, ki prejema nova AK zdravila lahko nastopijo za-
držki za nadaljevanje zdravljenja (npr. poslabšanje ledvične

funkcije). Takemu bolniku lahko novo AK zdravilo zamenjamo z varfarinom po navodilih v preglednici 2 (14, 16).

Zamenjava nizkomolekularnega heparina z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom

Kadar uvajamo nova peroralna AK zdravila bolniku, ki prejema NMH, najprej NMH ukinemo, prvi odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana pa bolnik prejme tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek NMH (14, 16).

Zamenjava dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana z nizkomolekularnim heparinom

Kadar je pri bolniku, ki prejema nova peroralna AK zdravila potrebna uvedba NMH, najprej dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban ukinemo, prvi odmerek NMH bolnik prejme tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana (14, 16).

Zamenjava nefrakcioniranega heparina z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom

Kadar uvajamo nova peroralna AK zdravila bolniku, ki prejema nefrakcionirani heparin v intravenski infuziji, lahko bolnik prejme prvi odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali

Preglednica 2: Zamenjava dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana z varfarinom.

Table 2: Switching between dabigatran, rivaroxaban, apixaban and warfarin.

oGF (ml/min)	Dabigatran	Rivaroksaban in apiksaban
> 50	- uvedemo varfarin - zdravljenje z dabigatranom nadaljujemo še 3 dni po uvedbi varfarina - INR določimo 2. ali 3. dan zdravljenja z varfarinom - dabigatran ukinemo 4. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR	- uvedemo varfarin - zdravljenje z rivaroksabanom/apiksabanom nadaljujemo - INR določamo na 1-2 dni - rivaroksaban/apiksaban ukinemo, ko INR doseže 2,0
30–50	- uvedemo varfarin - zdravljenje z dabigatranom nadaljujemo še 2 dni po uvedbi varfarina - INR določimo 2. ali 3. zdravljenja z varfarinom - dabigatran ukinemo 3. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR	- uvedemo varfarin - zdravljenje z rivaroksabanom/apiksabanom nadaljujemo - INR določamo na 1-2 dni - rivaroksaban/apiksaban ukinemo, ko INR doseže 2,0
< 30	- uvedemo varfarin - zdravljenje z dabigatranom nadaljujemo še 1 dan po uvedbi varfarina - INR določimo 2. dan zdravljenja z varfarinom - dabigatran ukinemo 2. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR	- uvedemo varfarin - zdravljenje z rivaroksabanom/apiksabanom nadaljujemo še 1 dan po uvedbi varfarina - INR določimo 2. dan zdravljenja - rivaroksaban/apiksaban ukinemo 2. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR

oGF-ocena glomerulne filtracije

apiksabana takoj, ko prekinemo infuzijo nefrakcioniranega heparina (14, 16).

Zamenjava dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana z nefrakcioniranim heparinom

Kadar je pri bolniku, ki prejema nova peroralna AK zdravila potrebna uvedba nefrakcioniranega heparina v intravenski infuziji, najprej dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban ukinemo, z infuzijo pričnemo tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana (14, 16).

Zamenjava dabigatrana z rivaroksabanom ali apiksabanom

Pri zamenjavi dabigatrana z rivaroksabanom ali apiksabanom je treba upoštevati bolnikovo ledvično funkcijo (preglednica 3) (14, 16).

Preglednica 3: Zamenjava dabigatrana z rivaroksabanom ali apiksabanom.

Table 3: Switching between dabigatran and rivaroxaban or apixaban.

oGF (ml/min)	Dabigatran
> 50	- ukinemo dabigatran - uvedemo rivaroksaban ali apiksaban 12-24 ur po zadnjem odmerku dabigatrana
30–50	- ukinemo dabigatran - uvedemo rivaroksaban ali apiksaban 24-48 ur po zadnjem odmerku dabigatrana

oGF-ocena glomerulne filtracije

Zamenjava rivaroksabana in apiksabana z dabigatranom

Kadar je pri bolniku, ki prejema rivaroksaban ali apiksaban potrebna uvedba dabigatrana, najprej rivaroksaban ali apiksaban ukinemo, prvi odmerek dabigatrana bolnik prejme tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek rivaroksabana ali apiksabana. Odmerek dabigatrana mora biti prilagojen ledvični funkciji (14, 16).

Podatek o AK učinku dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana pa je ključen za ustrezno ukrepanje v primerih kot so: krvavitev ali trombembolija med zdravljenjem, nujni in veliki posegi, namerno ali nenamerno zaužitje prevelikega odmerka, poslabšanje ledvične ali jetrne funkcije, ocena compliance ter ob sumu na interakcijo z drugimi zdravili (14, 16).

Ob zdravljenju z dabigatranom, rivaroksabanom in apiksabanom se povečajo vrednosti rezultatov koagulacijskih testov. Klasični koagulacijski testi: trombinski čas (TČ), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ), protrombinski čas (PČ), aktivirani čas strjevanja krvi (ACT) so primerni le za kvalitativno oceno AK učinka novih AK zdravil. Za kvantitativno oceno AK učinka (merjenje koncentracije zdravila v plazmi), pa moramo uporabiti specifične koagulacijske teste, prilagojene za posamezno zdravilo (17). Rezultat koagulacijskega testa je odvisen tudi od farmakokinetike posameznega zdravila, zato je podatek o času zaužitja zdravila pred odvzemom krvi za koagulacijske preiskave, ključen za njegovo interpretacijo (16, 17).

Za kvalitativno oceno AK učinka **dabigatrana** določimo APTČ ali TČ. Za kvantitativno oceno, oziroma določitev koncentracije dabigatrana v plazmi, pa lahko uporabimo le specifični, za dabigatran posebej prilagojeni trombinski čas (Hemoclot thrombin inhibitor) (16, 18).

Za kvalitativno oceno AK učinka **rivaroksabana** določimo PČ (ocenjujemo rezultat v sekundah, ne pa vrednost INR, ki je prilagojena izključno za vodenje zdravljenja s kumarini). Za kvantitativno oceno, oziroma določitev koncentracije rivaroksabana v plazmi, pa lahko uporabimo le specifični, za rivaroksaban posebej prilagojeni test določanja aktivnosti faktorja X (anti-Xa) (16, 18).

Za kvalitativno oceno AK učinka apiksabana nimamo ustreznih testov. Za kvantitativno oceno, oziroma določitev koncentracije apiksabana v plazmi, pa lahko uporabimo le specifični, za apiksaban posebej prilagojeni test določanja anti-Xa (18).

5 KOAGULACIJSKE PREISKAVE

Zaradi predvidljivega učinka novih AK zdravil redni laboratorijski nadzor s koagulacijskimi preiskavami ni potreben.

6 UKREPI OB KRVAVITVAH

Za pravilno ukrepanje ob krvavitvah med zdravljenjem z dabigatranom, rivaroksabanom in apiksabanom je ključno

poznavanje časa zaužitja zadnjega odmerka in farmakokinetike zdravila, predvsem razpolovne dobe in časa največje koncentracije v krvi. AK učinka dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana ne moremo zavreti, saj s specifičnimi antidoti zaenkrat še ne razpolagamo. Zaradi njihove kratke razpolovne dobe pa lahko pričakujemo, da bo AK učinek po prekinutvi zdravljenja dokaj hitro izzvenel. Ukrepi ob krvavitvah so prikazani v preglednici 4 (14, 16, 19).

Po zaustavitvi velike ali majhne krvavitve je vedno potrebna skrbna presoja o nadaljevanju in izbiri vrste AK zdravljenja. Na odločitev vplivajo: stanje bolnika, pridružene bolezni, ogroženost za ponovno krvavitev in trombombolični dogodek, pa tudi bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju in compliance (16).

Preglednica 4: Ukrepi pri aktivni krvavitvi ob zdravljenju z novimi antikoagulacijskimi zdravili.

Table 4: Management of bleeding complication in patients treated with new oral anticoagulant drugs.

Majhna krvavitev	Velika krvavitev
Prekinitev zdravljenja	
Anamneza: čas od zaužitja zdravila, spremljajoče bolezni, interakcije z drugimi zdravili	
Laboratorijski testi: hemogram, kreatinin, oGF, jetrni testi, koagulacijski testi	
Simptomatski ukrepi: zaustavitev krvavitve	Simptomatski ukrepi: kompresija, nadomeščanje tekočin in krvnih pripravkov, endoskopski/kirurški posegi
	Specifični ukrepi: • aktivno oglje (do 2 uri po zaužitju dabigatrana in do 8 ur po zaužitju rivaroksabana) • pri dabigatranu hemodializa ali hemofiltracija • pri življenju ogrožujoči krvavitvi: neaktivirani ali aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (25-50 E/kg iv) in/ali rekombinantni aktivirani faktor VII (90 µg/kg iv)

7 UKREPI OB TROMBEMBOLIČNEM DOGODKU

Vsak trombombolični dogodek med zdravljenjem z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom mora biti objektivno potrjen. Tudi ob trombomboličnem dogodku je ključno poznavanje časa zaužitja zadnjega odmerka in razpolovne dobe zdravila, posebno še, če se bomo pri bolniku z akutno ishemično možgansko kapjo odločali za trombolizo ali mehansko odstranjevanje strdka oziroma, če bomo pri bolniku z akutno vensko trombombolijo uvedli zdravljenje s heparinom.

Bolnika s sumom na prehodni ishemični napad (TIA) ali možgansko kap napotimo k nevrologu in na računalniško tomografijo glave. Pri bolniku, ki je ob zdravljenju z novim AK zdravilom utrpel TIA in je bila z računalniško tomografijo glave izključena možganska krvavitev, zdravljenja ne prekinjamo. Bolnika, ki je ob zdravljenju z novim AK zdravilom utrpel možgansko kap, napotimo v bolnišnico. Zdravljenje z AK zdravili prekinemo, določimo hemogram, kreatinin, oGF, jetrne teste in ustrezne koagulacijske teste. AK zdravljenje ponovno uvedemo tedaj, ko ni več nevarnosti hemoragične transformacije. Pri bolnikih, hudo prizadetih po možganski kapi, se običajno za nadaljevanje AK zdravljenja ne odločimo. Sicer ponovno uvedemo AK zdravljenje, ko ni več nevarnosti hemoragične transformacije, npr. 7.-10. dan po manj obsežnih možganskih kapi. Pri obsežnih možganskih kapeh pa vedno opravimo kontrolno računalniško tomografijo glave (npr. 14. dan po kapi) in ponovno uvažamo AK zdravljenje, če ni znakov za hemoragično transformacijo (20).

ALI STE VEDELI?

- Nova peroralna antikoagulacijska zdravila odlikuje hiter in predvidljiv antikoagulacijski učinek, ki ne zahteva laboratorijskega nadzora.
- Če želimo v klinični praksi doseči podobno varnost in učinkovitost novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil kot je bila dokazana v velikih randomiziranih raziskavah, je ključen pravilen izbor bolnikov in redno vodenje zdravljenja.
- Za nova peroralna antikoagulacijska zdravila antidote še razvijajo.

Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem z rivaroksabanom objektivno potrdimo ponovno vensko trombomboljo, rivaroksaban ukinemo in uvedemo NMH v terapevtskih odmerkih za 5–7 dni. V tem času opravimo preiskave za opredelitev vzroka za ponovitev bolezni. Po zaključenih preiskavah, če nismo dokazali malignoma, ponovno uvedemo peroralno AK zdravilo (15).

Po dogodku se moramo odločiti o nadaljevanju in izbiri vrste AK zdravljenja. Na odločitev vplivajo: stanje bolnika, pridružene bolezni, ogroženost za ponovno trombomboljo in krvavitev ter tudi bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju in komplanca. Pri bolnikih s ponovitvijo venske trombombolije je izbira AK zdravila za nadaljevanje zdravljenja odvisna predvsem od razloga za ponovitev bolezni (15, 20).

8 UKREPI OB POSEGIH

Za pravilno ukrepanje ob posegih med zdravljenjem z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom je ključno poznavanje bolnikove ledvične funkcije in farmakokinetike zdravila, predvsem razpolovne dobe in časa največje koncentracije v krvi. Priprava na predvidene posege poteka v AK ambulantni, ki naj jo bolnik obišče teden dni pred predvidenim posegom.

Majhni predvideni posegi, kamor sodijo majhni stomatoški posegi, odstranitev manjših kožnih sprememb in oskrba kožnih ran, operacija katarakte, punkcije bezgavk in kostnega mozga, plevralne in abdominalne punkcije ter endoskopske preiskave prebavil brez biopsije, zahtevajo le kratko prekinitev AK zdravljenja. Od zaužitja zadnjega odmerka zdravila do posega naj preteče vsaj 18 ur. Zdravilo lahko ponovno uvedemo 12–24 ur po posegu (14, 16).

Veliki predvideni posegi zahtevajo daljšo prekinitev AK zdravljenja. Čas prekinitve je odvisen od vrste posega (poseg z zmernim oziroma poseg z velikim tveganjem za krvavitev) in ledvičnega delovanja (14, 16, 21). Bolnikom vsaj 5 dni pred posegom določimo serumski kreatinin, saj bo prekinitev zdravljenja pred posegom daljša ob slabši ledvični funkciji. Preglednica 5 prikazuje pripravo bolnika na velik predviden kirurški poseg z zmernim tveganjem za krvavitev: manjše abdominalne in torakalne operacije, radiofrekvenčna ablacija atrijske fibrilacije, vstavev srčnega

Tabela 5: Priprava bolnika na velik predviden kirurški poseg z zmernim tveganjem za krvavitev.

Table 5: Management of patients undergoing a procedure with intermediate perioperative bleeding risk.

AK zdravilo	oGF ml/min	Ukinitev pred posegom	Ponovna uvedba po posegu
Dabigatran	> 50	≥ 24 ur	≥ 24 ur
	30 – 50	≥ 48 ur	≥ 24 ur
Rivaroksaban, Apiksaban	> 50	≥ 24 ur	≥ 24 ur
	30 – 50	≥ 24 ur	≥ 24 ur

oGF-ocena glomerulne filtracije

Preglednica 6: Priprava bolnika na velik predviden kirurški poseg z velikim tveganjem za krvavitev.

Table 6: Management of patients undergoing a procedure with high perioperative bleeding risk.

AK zdravilo	oGF ml/min	Ukinitev pred posegom	Koagulacijski testi na dan posega	Ponovna uvedba po posegu
Dabigatran	> 50	72 – 96 ur	APTČ, TČ ali TČ s Hemoclotom	48 – 96 ur
	30 – 50	≥ 96 ur		48 – 96 ur
Rivaroksaban, Apiksaban	> 50	≥ 48 ur	PČ ali anti-Xa za rivaroksaban oz. apiksaban	48 – 96 ur
	30 – 50	> 48 ur		48 – 96 ur

oGF-ocena glomerulne filtracije

spodbujevalnika/defibrilatorja ter punkcije velikih arterij in sklepov. Preglednica 6. prikazuje pripravo bolnika na velik predviden kirurški poseg z velikim tveganjem za krvavitev: ortopedske operacije, večje abdominalne in torakalne operacije, nevrokirurške, urološke in srčno-žilne operacije, operacije zaradi raka, polipektomije in biopsije prebavnega trakta, punkcije in biopsije parenhimskih organov ter spinalna anestezija.

Pred posegi z velikim tveganjem za krvavitev na dan posega opravimo tudi ustrezne koagulacijske teste. Poseg lahko izvedemo le, če so vse vrednosti koagulacijskih testov v mejah norme (16, 22).

9 SKLEP

Nova AK zdravila prinašajo številne prednosti tako za bolnike kot tudi za zdravnike, ki tovrstno zdravljenje vodijo. Vendar pa je za varnost in učinkovitost zdravljenja ključen pravilen izbor bolnikov, redno spremljanje zdravljenja in pravično ukrepanje ob zapletih in posegih.

10 LITERATURA

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; The RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669–76.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342–52.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–94.
- EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
- EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1749–58.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:503–11.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094–106.
- Vižintin Cuderman T, Štalc M. Venski tromboembolizmi. In: Mavri A, Vene N, eds. *Priročnik za uporabo novih peroralnih antiokoagulacijskih zdravil v klinični praksi*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antiokoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 48–62.
- Mavri A. Nova peroralna antiokoagulacijska zdravila. In: Mavri A, Vene N, eds. *Priročnik za uporabo novih peroralnih antiokoagulacijskih zdravil v klinični praksi*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antiokoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 5–20.
- Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1473–84.
- Tripodi A. The laboratory and the new oral anticoagulants. *Clin Chem* 2013; 59: 353–62.
- Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012; 35: 730–7.
- Vene N. Atrijska fibrilacija in undulacija In: Mavri A, Vene N, eds. *Priročnik za uporabo novih peroralnih antiokoagulacijskih zdravil v klinični praksi*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antiokoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 21–47.
- Liew A, Douketis J. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 477–84.
- Banović S, Plut S, Mavri A, et al. Priporočila za endoskopske gastroenterološke posege in ukrepanje ob krvavitvah pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antiokoagulacijska zdravila. V: Fras Z, Poredoš P (ur.). *Zbornik prispevkov 55. Tavčarjevi dnevi, Porotorož, 7.–9. november 2013*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2013, 51–6.