

Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 2(82), p. 93–103.

Antikoagulantus vartojančio paciento parengimas intervencinei procedūrai

Diana Maldžiūtė¹
Saulius Vosylus²

Santrauka

Įvadas. Siekiant išvengti trombinių komplikacijų, ilgalaikiam gydymui vis dažniau skiriami antikoagulantai – įprastas netiesioginio veikimo vitamino K antagonistas varfarinas ar naujos kartos antikoaguliantas (NKA): tiesioginis trombino arba Xa faktoriaus inhibitorius. Pripažįstama, kad vis dar sudėtinga laboratoriniais tyrimais įvertinti NKA specifinį poveikį krešėjimo sistemai, o greitai reversijai trūksta antidotų.

Darbo metodai. „PubMed“ duomenų bazėje pagal atrankos kriterijų „anticoagulants“ atrinktos 2017–2019 metų publikacijos anglų kalba ir parengta jų apžvalga.

Darbo tikslas. Pateikti rekomendacijas, kaip antikoaguliantais gydomą pacientą parengti planinei intervencinei procedūrai bei skubiai operacijai, kaip koreguoti koaguliacijos sutrikimus vykstant kraujavimui bei kaip ir kada įvertinti antikoagulantų poveikį krešėjimo sistemai.

Rezultatai. NKA efektyvumu nenusileidžia varfarinui, jų vartojimas yra saugesnis dėl mažesnės kraujavimo rizikos. Jei kraujavimo rizika prieš planinę intervencinę procedūrą yra maža, antikoagulantų vartojimas nenutraukiamas. NKA neskiriami 1–3 dienos iki numatomos intervencinės procedūros, įvertinus vaisto veikimo pusperiodį, sąveiką su kitais skiriamais vaistais, paciento kepenų, inkstų funkciją, amžių ir kūno svorį. Nutraukus NKA vartojimą pakaitinis gydymas dažniausiai nereikalingas. NKA nebūdingi akivaizdūs pokyčiai, randami atliekant įprastinius koaguliacijos tyrimus. NKA koncentracijos kraujyje nustatymo laboratoriniais tyrimais galimybės išlieka ribotos, terapinis langas nėra aiškus, tačiau to prireikia retai esant specifinėms klinikinėms situacijoms. Jei pacientas nekraujuoja, o intervencinė procedūra gali būti atidėta, reversinių medžiagų neskiriama. Šiuo metu rinkoje yra antidotas dabigatrano poveikio reversijai, kitais atvejais skiriamas protrombino komplekso koncentratas.

Išvados. Antikoaguliantais gydomą pacientą galima tinkamai parengti saugiai planinei ir skubiai intervencinei procedūrai, atsižvelgus į farmakologines NKA savybes. Jei reikia, galima vertinti ir paciento krešėjimo funkciją. Antikoagulantų reversijos indikacijos yra pakankamai aiškos, o NKA antidotų trūkumas kompensuojamas kitomis reversinėmis medžiagomis.

Reikšminiai žodžiai: antikoagulantai, intervencinė procedūra, kraujavimas.

Įvadas

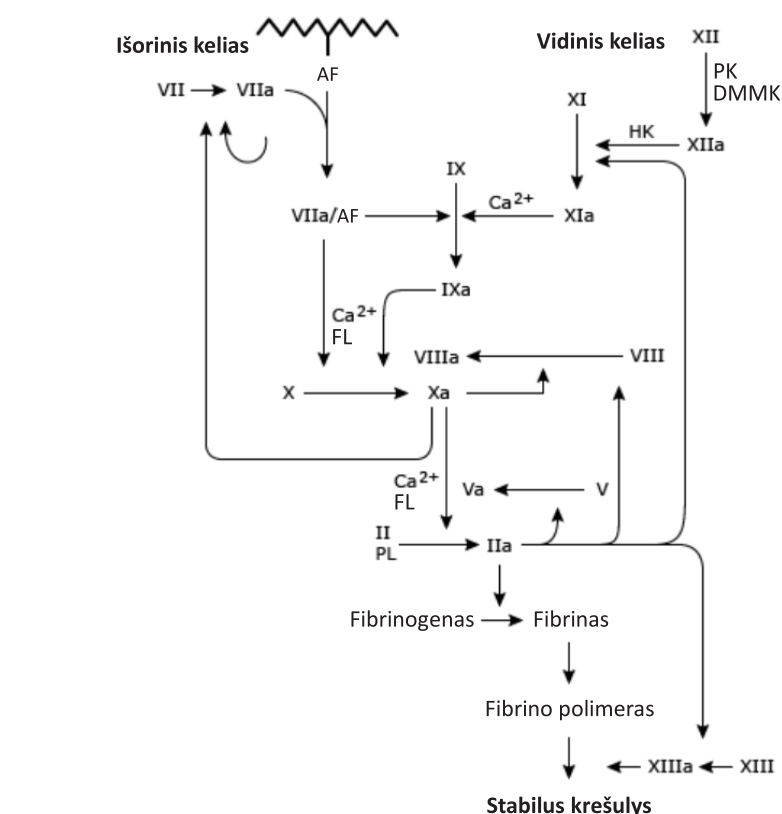
Krešėjimo sistemą veikiantys vaistai skirstomi į antiagregantus, antikoagulantus ir trombolitikus. Pagal vei-

kimo mechanizmą antikoagulantai skirstomi į vitamino K antagonistus, netiesioginius trombino inhibitorius, tiesioginius trombino inhibitorius, netiesioginius ir tiesioginius X krešėjimo

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: diana.maldziute@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika
Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

faktoriaus inhibitorius. Atsiradus naujos kartos (geriamiesiems) antikoagulantams (NK(G)A), arba kitaip tiesioginiams (geriamiesiems) antikoagulantams (T(G)AK), pasaulyje šių medikamentų vartojimas vis didėja, ir šie naujos kartos vaistai klinikinėje praktikoje pakeičia senesnius antikoagulantus (hepariną ir vitamino K antagonistus, įskaitant varfariną). Geriamasis tiesioginis trombino inhibitorius (dabigatranas) ir geriamieji tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai (rivaroksabanas, apiksabanas ir edoksabanas) daugelyje šalių sistemškai pakeitė antikoaguliacinį gydymą tų pacientų, kurie turi širdies ritmo sutrikimų (tachikardiją ir/ar skilvelio ritmo sutrikimus), plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę [1–3]. Atliktų studijų duomenimis, NKA nedidina tromboembolijos rizikos, tačiau mažina gausaus nukraujavimo (angl. *major bleeding*) ir mirštamumo rizikos dėl visų mirties priežasčių dažnį. NKA vartojimas yra patogesnis gydymui stebėti, nes NKA pradeda veikti greičiau – turi trumpesnį veikimo pradžios laiką (angl. *onset of action*), turi trumpesnį veikimo pusperiodį (angl. *half-life*), todėl yra greičiau pašalinami iš organizmo, vartojama dozė visada ta pati, nėra koreguojama pagal krešėjimo funkcijos rodiklius, pradedant skirti šiuos antikoagulantus nereikalinga palaikomoji terapija (pradėjus skirti varfariną, kurį laiką kartu skiriami mažos molekulinės masės heparinai (MMMH)), poveikiui mažai įtakos turi vartojami maisto produktai, daug rečiau pasitaiko vartojamų vaistų ir antikoagulantų tarpusavio sąveika (angl. *drug-drug reactions*). Kita vertus, NKA yra brangūs, skiriami atsižvelgiant į pa-



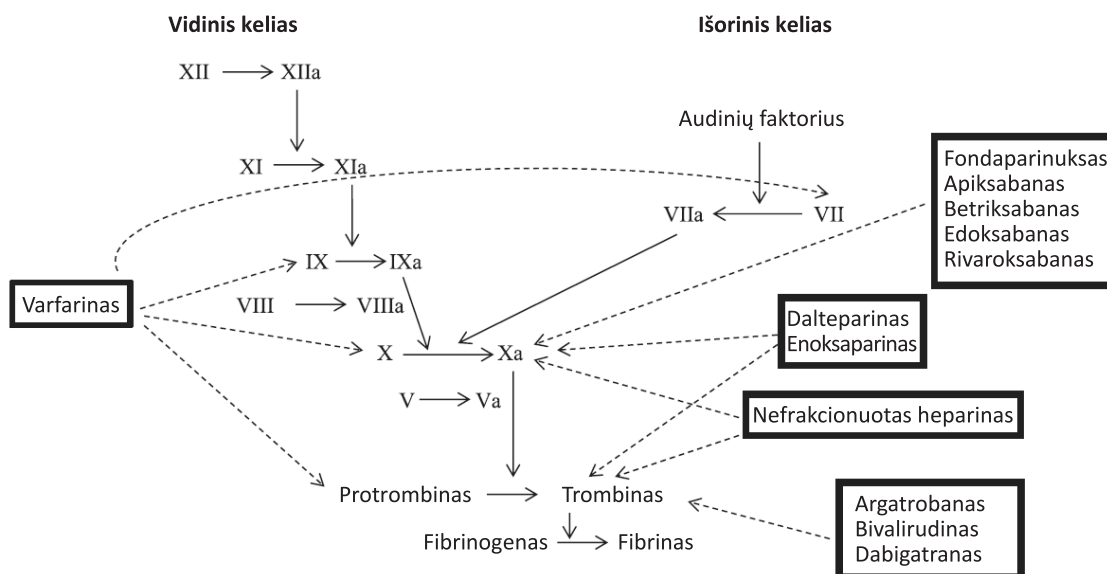
1 pav. Vidinis, išorinis ir bendras krešėjimo kaskados keliai [4]

PK – prekalikreinas, DMMK – didelės molekulinės masės kininogenas, FL – fosfolipidai, AF – audinių faktorius

Fig. 1. Intrinsic, extrinsic and common coagulation pathways [4]

ciento inkstų funkcija, jų terapiniai intervalai nėra parengti ir patikimai kliniškai validuoti, rutininiai krešėjimo tyrimai nėra informatyvūs vertinant poveikį krešėjimo sistemai, NKA neturi specifinių antidotų (Lietuvoje turime tik dabigatranas antidotą), dėl trumpo veikimo pusperiodžio, pamiršus išgerti vieną dozę NKA, kyla didesnė rizika patirti tromboemboliją nei

vartojant vitamino K antagonistus [2, 4]. Šiame straipsnyje apžvelgsime 1) kaip antikoagulantais gydomą pacientą parengti planinei intervencinei procedūrai; 2) kada ir kaip įvertinti antikoagulantų poveikį krešėjimo sistemai; 3) kaip antikoagulantais gydomą pacientą parengti skubiai operacijai ir kaip stabilizuoti hemodinamiką vykstant kraujavimui.



2 pav. Antikoagulantų poveikio vieta krešėjimo sistemoje [2]

Fig. 2. The sites of action of anticoagulants in coagulation cascade [2]

Krešėjimo sistema

Krešėjimo kaskadą sudaro trys keliai: vidinis, išorinis ir bendras. Vidinis kelias aktyvinamas pažeidus endotelį. Pažeisti audiniai per audinių faktorių aktyvina išorinį kelią. Bendrasis kelias aktyvinamas, kai tampa aktyvus X faktorius. Trombinas (aktyvus IIa faktorius) yra centrinė bendro kelio vieta, nes aktyvina tolesnes grandis – fibrinogeno virmimą fibrinu, V, VIII, XI, XIII faktorius ir trombocitus. Aktyvus XIIIa kofaktorius dalyvauja paskutinėje reakcijoje – fibrinui virsiant stabilu krešuliu (1 pav.) [5].

Visi antikoagulantai veikia tam tikrą krešėjimo kaskados grandį. Vitamino K antagonistai slopina nuo šio vitamino priklausomų krešėjimo faktorių (IX, VII, X ir II) sintezę kepenyse. Netiesioginiai trombino inhibitoriai blokuoja aktyvius XIIa, XIa, IXa, Xa ir IIa faktorius per antitrombiną (labiausiai veikia IIa ir Xa faktorius), blokuoja fibrinogeno virmimą fibrinu. MMMH silpniau veikia IIa, bet stipriau – Xa, palyginti su nefrakcionuotu heparinu (NH). Tiesioginiai trombino inhibitoriai blokuoja trombiną. X faktoriaus inhibitoriai veikia aktyvų Xa faktorių (fondaparinuxas jungiasi per antitrombiną), blokuoja protrombino virmimą trombinu (2 pav.) [1, 2, 4].

Ar reikia nutraukti antikoagulantų vartojimą prieš planinę intervencinę procedūrą?

Antikoagulantų nutraukimui prieš planinę intervencinę procedūrą įtakos turi du veiksniai: trombembolijos rizika ir kraujavimo rizika. Kuo didesnė trombembolijos rizika ir kuo mažesnė kraujavimo rizika, tuo svarnesnis argumentas nenutraukti antikoagulantų, ir atvirkščiai. Atkreipiamas dėmesys, kad per pirmas 30 dienų po antikoagulantų nutraukimo labai padidėja trombembolijos rizika. Kita vertus, ne-

1 lentelė. CHADS2 ir CHA2DS2-VASc skalės [6]

Table 1. CHADS2 ir CHA2DS2-VASc scales [6]

Rizikos veiksniai	Priskiriami balai	
	CHADS2	CHA2DS2-VASc
Amžius (metai) 65–74 75 > 75		+1 +2
Lėtinis širdies nepakankamumas	+1	+1
Hipertenzija	+1	+1
Cukrinis diabetas	+1	+1
Insultas / praeinantis smegenų išemijos priepuolis	+2	+2
Kraujagyslių liga*		+1
Moteriškoji lytis		+1
Suminis balas	0–6	0–9

*Miokardo infarktas, periferinių arterijų liga, aortos plokštelė.

Insulto rizikos vertinimas CHADS2 / CHA2DS2-VASc: 0 / 0 balai – maža rizika, 1 / 2 balai – vidutinė rizika, 2–6 / 2–9 balai – didelė rizika

nutraukus antikoagulantų padidėja kraujavimo operacijos metu rizika [6]. Trombembolijos rizikai vertinti naudojamos CHADS2 ir CHA2DS2-VASc skalės. Į jas įtraukti pacientui specifiniai veiksniai: amžius, lėtinis širdies nepakankamumas, hipertenzija, cukrinis diabetas, insultas / praeinantis smegenų išemijos priepuolis, kraujagyslių liga, moteriškoji lytis (1 lentelė) [7]. Trombembolijos rizika didėja, jei po giliųjų venų trombozės (GVT) praėjo < 12 mėn., po išeminio insulto < 3 mėn. Šią riziką didina ir pakartotinė GVT (tarpas > 12 mėn.), pakartotinis insultas (tarpas > 3 mėn.), piktybinė neoplazinė liga, reumatinė vožtuvų liga, trombofilija, implantuoti mechaniniai vožtuvai. Pagal trombembolijos riziką pacientai skirstomi į mažos, vidutinės ir didelės rizikos grupes (2 lentelė). Teigiama, kad testai antikoagulantų vartojimą yra geriau nei ji nutraukti arba skirti pakaitinę terapiją vidutinės ar didelės trombembolijos rizikos pacientams [8].

Kraujavimo rizika vertinama atsižvelgus į intervencinės procedūros kraujavimo riziką ir pacientui specifi-

nus kraujavimo rizikos veiksnis. Atliekant minimalios kraujavimo rizikos procedūras, antikoagulantai tęsiami. Taigi manoma, kad atliekant odontologines, odos ir akių operacijas, endoskopijas be biopsijos antikoagulantų vartojimas gali būti tęsiamas. Remiantis skirtingais šaltiniais, širdies stimulatoriaus ar kardioverterio-defibriliatoriaus implantavimas ar radiodažninė abliacija yra priskiriamos prie skirtingų kraujavimo rizikos grupių. Kai kurie autoriai mano, kad atliekant minėtas intervencijas antikoagulantų taip pat galima nenutraukti (3 lentelė). Tęsiant antikoagulantus, svarbu atsižvelgti ir į pacientui specifinius veiksnis: buvusį kraujavimą, trombocitopeniją, antiagregantų vartojimą, tarptautinį normalizuotą santykį – TNS (angl. *International normalized ratio*, INR), buvusį periprocedūrinį kraujavimą, HAS-BLED skalės įvertį (4 lentelė) [8–10].

Įvertinus literatūroje pateikiamą informaciją, galima daryti išvadą, kad prieš planinę intervencinę procedūrą, jei kraujavimo rizika yra maža, antikoagulantai nenutraukiami (5 lentelė) [6–10].

2 lentelė. Trombembolijos rizika [8]

Table 2. Risk of thromboembolism [8]

Trombembolijos rizika	Prieširdžių virpėjimas	Giliųjų venų trombozė (GVT)	Mechaniniai širdies vožtuvai
Didelė	CHA2DS2-VASc – 7–9 balai Insultas (< 3 mėn.) Reumato pažeisti vožtuvai	GVT (< 3 mėn.) Sunki trombofilija (pvz.: C arba S baltymų, antitrombino nepakankamumas, antifosfolipidinis sindromas)	Bet koks mitralinio vožtuvo protezas Mitralinio ar aortos vožtuvo rutulinis arba diskinis protezas Su mechaniniais vožtuvais susijęs insultas (< 6 mėn.)
Vidutinė	CHA2DS2-VASc – 5–6 balai Pakartotinis insultas (tarpas > 3 mėn.)	GVT (3–12 mėn.) Trombofilija (pvz.: V Leiden faktoriaus mutacija, protrombino geno mutacija) Pakartotinė GVT GVT sergant onkologine liga	Naujos kartos mechaninis aortos vožtuvas ir bent vienas didysis insulto rizikos veiksnys
Maža	CHA2DS2-VASc – 0–4 balai	Pakartotinė GVT (tarpas > 12 mėn.)	Naujos kartos mechaninis aortos vožtuvas be didžiųjų insulto rizikos veiksnių

3 lentelė. Intervencinių procedūrų kraujavimo rizika [8–10]

Table 3. Peri-interventional risk of bleeding [8–10]

Maža	Vidutinė	Didelė
Dermatologinės procedūros (paviršinio odos sluoksnio)	Biopsija: limfmazgio, prostatos, šlapimo pūslės	Abdominalinės ir virškinamojo trakto operacijos, ERCP, perkutaninė endoskopinė garstrostomija, storosios žarnos polipo rezekcija, žarnyno rezekcija
Kataraktos, glaukomos operacija	Endoskopija su biopsija	Gera vaskuliarizuotų organų (inkstų, kepenų, blužnies) operacijos
Minimalios odontologinės procedūros	Pilvo hernioplastika, hidrocelė, hemorojinių mazgų chirurgija	Širdies, krūtinės, galvos ir nugaros smegenų, kraujagyslių operacijos
Endoskopija be biopsijos	Ginekologinės procedūros (abdominalinė histerektomija, dilatacija, kiuretažas)	Urologinės procedūros (TURP, šlapimo pūslės rezekcija, naviko abliacija)
Kardioverterio-defibriliatoriaus implantavimas ar radiodažninė abliacija	Artroskopija, rankos, pėdos chirurgija	Didelės apimties ortopedinės, rekonstrukcinės, onkologinės operacijos
	Plastinė ir rekonstrukcinė chirurgija	Inkstų, kepenų biopsija, endoskopinė plonos adatos aspiracinė biopsija
	Bronchoskopija su biopsija ir be jos	Operacija > 45 min., didelės apimties operacija
	Angiografija	Spinalinė, epidurinė analgezija, juosmeninė punkcija
	Kardioverterio-defibriliatoriaus implantavimas ar radiodažninė abliacija	Onkologinė chirurgija
		Kardioverterio-defibriliatoriaus implantavimas ar radiodažninė abliacija

4 lentelė. Pacientui specifiniai kraujavimo rizikos veiksniai [8]

Table 4. Patient-specific factors of bleeding risk [8]

Pacientui specifiniai kraujavimo rizikos veiksniai	HAS-BLED (po 1 balą už kiekvieną) 0–2 – maža kraujavimo rizika; 3–9 – didelė kraujavimo rizika
Ūmus kraujavimas per paskutinius 3 mėn.	Hipertenzija
Trombocitopenija	Inkstų funkcijos sutrikimas
Kartu su antikoaguliantais vartojami antiagregantai	Kepenų funkcijos sutrikimas
TNS > 1,7	Buvęs insultas
Prieš ar per procedūrą atsiradęs kraujavimas	Buvęs kraujavimas / didelė kraujavimo rizika
HAS-BLED skalės įvertis > 3	Svyruojantis TNS (vartojantiems varfariną)
	Vyresnis amžius
	Kartu su antikoaguliantais vartojami antiagregantai
	Alkoholio / narkotinių medžiagų vartojimas

5 lentelė. Ar reikia nutraukti antikoaguliantų vartojimą prieš planinę intervencinę procedūrą (sudaryta pagal [6–10] šaltinius)

Table 5. Do we need to discontinue anticoagulants before elective intervention (according to sources [6–10])

Kraujavimo rizika		Trombembolijos rizika		
		Maža	Vidutinė	Didelė
	Maža	Palikti	Palikti	Palikti
	Vidutinė	Nutraukti	Nutraukti	Nutraukti
	Didelė	Nutraukti	Nutraukti	Nutraukti

6 lentelė. Perėjimas nuo ilgalaikių antikoaguliantų prie MMMH [8]

Table 6. Transition from long-term anticoagulants to LMWH [8]

Varfarinas	MMMh	Likus 5 dienoms iki intervencinės procedūros nutraukti varfarino vartojimą. Likus 3 dienoms iki intervencinės procedūros pradėti vartoti MMMH
Apiksabanas	MMMh	Nutraukti apiksabano vartojimą ir pradėti vartoti MMMH numatytos paskesnės apiksabano dozės metu
Dabigatranas	MMMh	Laukti 12 val. (kreatinino klirensas > 30 ml/min) ar 24 val. (kreatinino klirensas < 30 ml/min) po paskutinės suvartotos dabigatrano dozės prieš pradėdant vartoti MMMH
Edoksabanas	MMMh	Nutraukti edoksabano vartojimą ir pradėti vartoti MMMH numatytos paskesnės edoksabano dozės metu
Rivaroksabanas	MMMh	Nutraukti rivaroksabano vartojimą ir pradėti vartoti MMMH numatytos paskesnės rivaroksabano dozės metu

Ar nutraukus ilgalaikius antikoaguliantus reikia pakaitinės terapijos?

Pakaitinio gydymo nereikia nutraukus NKA laikotarpiu, kuris yra mažesnis ar lygus dviem vaisto veikimo pusperiodžiams. Tačiau jeigu NKA nutraukiami laikotarpiu, kuris yra lygus penkiems vaisto veikimo pusperiodžiams, pakaitinė terapija reikalinga didelės trombembolijos rizikos pacientams ir tiems, kurie turėjo plaučių arterijos trombemboliją per paskutines 6 savaites. Svarstoma, ar pakaitinė terapija reikalinga nutraukus vitamino K antagonistus. Manoma, kad ji nereikalinga mažą trombembolijos riziką turintiems žmonėms. Jeigu pakaitinė terapija reikalinga, skiriami MMMH [9–14].

Kada nutraukti antikoaguliantų vartojimą prieš planinę intervencinę procedūrą?

Varfarino vartojimas nutraukiamas pagal TNS, tiksliausiai apskaičiuojamą iš protrombino laiko rodmenis, nu-

7 lentelė. **Farmakokinetinės antikoagulantų savybės** (sudaryta pagal [6, 9–15])
 Table 7. **Pharmacokinetic properties of anticoagulants** (according to sources [6, 9–15])

Pavadinimas	Veikimo mechanizmas	Kaip skirti	Veikimo pusperiodis (val.)
Varfarinas	Vit. K inhibitorius	<i>Per os</i>	20–60
Nefrakcionuotas heparinas (NH)	Netiesioginiai trombino inhibitoriai	i. v. / s. c.	0,5–1,5
MMMH: Bemiparinas (<i>Zibor</i>) Dalteparinas (<i>Fragmin</i>) Enoksaparinas (<i>Clexane</i>) Nadroparinas (<i>Fraxiparine</i>)	Netiesioginiai trombino inhibitoriai arba netiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	s. c.	3–8
Fondaparinas (<i>Arixtra</i>)	Netiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	s. c.	17–21
Apiksabanas (<i>Eliquis</i>)	Tiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	<i>Per os</i>	8–15
Edoksabanas (<i>Lixiana</i>)	Tiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	<i>Per os</i>	10–14
Betriksabanas	Tiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	<i>Per os</i> (be maisto)	35–45
Rivaroksabanas (<i>Xarelto</i>)	Tiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	<i>Per os</i> (su maistu)	5–13
Argatrobanas	Tiesioginiai trombino inhibitoriai	i. v.	0,5–2
Bivalirudinas	Tiesioginiai trombino inhibitoriai	i. v.	0,5
Dabigatranas (<i>Pradaxa</i>)	Tiesioginiai trombino inhibitoriai	<i>Per os</i>	12–17

Per os – pro burną; i. v. (lot. *intra venum*) – į veną; s. c. (lot. *sub cutis*) – į poodį

statyto OWREN metodu. Pacientams, kurių TNS 3.0, varfarinas nutraukiamas mažiausiai prieš 5 dienas iki procedūros; jeigu TNS 2.0–3.0 – prieš 5 dienas iki procedūros; jeigu TNS 1.5–1.9 – prieš 3–4 dienas iki procedūros. Nefrakcionuotas heparinas nutraukiamas likus 4–6 val. iki procedūros pagal aktyvintą dalinį tromboplastino laiką – ADTL (angl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT). Dažniausiai NKA nutraukiami prieš 1–3 dienas (mažiausiai 12 val.), o MMMH – prieš 24 val. iki numatomos intervencinės procedūros, atsižvelgiant į veikimo pusperiodį (7 lentelė) [11–13].

Norint nutraukti NKA, reikia atsižvelgti ne tik į veikimo pusperiodį, bet ir į paciento kepenų, inkstų funkciją ir antikoagulantų sąveiką su kitais pacientui vartojamais vaistais, paciento amžiu ir svoriu. Visi NKA metabolizuojami kepenyse ir visi, išskyrus betriksabaną, šalinami per inkstus. Esant sutrikusiai kepenų ar inkstų funkcijai, tikėtina, kad vaistai kaupsis organizme. P glikoproteino (P-gp) nešiklį ir citochromo 3A4 (CYP3A4) sistemą veikiančius vaistus daro įtaką ir NKA metabolizmui (8 lentelė). Mažesnės kūno masės pacientų vaisto koncentracijos plotas po kreive yra didesnis, ir atvirkščiai. Visi NKA, išskyrus dabigatraną, jungiasi su plazmos baltymais,

todėl gali kauptis senų, išsekusių žmonių organizme [11, 13, 15].

Amerikos širdies asociacija supaprastina NKA nutraukimą ir pateikia lentelę, kurioje, atsižvelgiant tik į paciento kraujavimo riziką ir inkstų funkciją, nurodoma, kada prieš operaciją nutraukti NKA (9 lentelė) [8].

Nutraukus NKA tinkamu laiku, siekiama, kad vaisto koncentracija kraujyje prieš intervencinę procedūrą būtų < 30 ng/ml [8]. Tačiau pastebėta, kad ne visada nutraukus vaistus pagal minėtas rekomendacijas (7–9 lentelės) vaisto koncentracija būna tokia, kokios tikimės, nes a) kreatinino klirensas blogai koreliuoja su NKA kon-

8 lentelė. **Farmakodinaminės antikoagulantų savybės** [6, 9–15]
 Table 8. **Pharmacodynamic properties of NOAC's** [6, 9–15]

Pavadinimas	Metabolizmas	CYP (+/-)	Jungimasis su plazmos baltymais (+/-)	Šalinimas per inkstus (+/-; %)	Antikoagulianto ir kitų vaistų tarpusavio sąveika (+/-)
Varfarinas	Kepenys	+	+	–	+
Nefrakcionuotas heparinas	Retikulo-endotelinė sistema	–	+	–	–
MMMH: Bemiparinas (<i>Zibor</i>) Dalteparinas (<i>Fragmin</i>) Enoksaparinas (<i>Clexane</i>) Nadroparinas (<i>Fraxiparine</i>)	–	–	+	> 50 %	–
Fondaparinas (<i>Arixtra</i>)	–	–	+	> 50 %	–
Apiksabanas (<i>Eliquis</i>)	Kepenys	+	+	< 50 %	+
Edoksabanas (<i>Lixiana</i>)	Kepenys (4 %)	+	+	50 %	+
Betriksabanas	Kepenys	–	+	< 50 %	+
Rivaroksabanas (<i>Xarelto</i>)	Kepenys	+	+	< 50 %	+
Argatrobanas	Kepenys	+	+	–	+/-
Bivalirudinas	Kepenys	–	+	+	+/-
Dabigatranas (<i>Pradaxa</i>)	Kepenys Plazmos esterazės	–	–	> 50 %	+

CYP (+/-): citochromo 3A4 (CYP3A4) sistemos poveikis antikoagulantams. (+) – yra, (–) – nėra, (+/-) – dalinė

centracija kraujyje, t. y. net esant gerai inkstų funkcijai vaistas iš organizmo gali būti nepasišalinęs; b) NKA pašalinimas iš organizmo priklauso ir nuo genetinių veiksnių; c) pacientų (panašaus amžiaus, svorio, geros inkstų ir kepenų funkcijos, nevartojančių kitų vaistų), geriančių tas pačias NKA dozes, šio vaisto koncentracija kraujyje skiriasi (angl. *inter-individual variability*); d) NKA koncentracija kraujyje priklauso nuo to, kada buvo suvartota paskutinė vaisto dozė – pacientas gali to tiksliai nežinoti [12–14]. Jeigu ir pasiekiamas, kad NKA koncentracija kraujyje būtų < 30 ng/ml, reikia suprasti, kad ne visiems pacientams tokia NKA koncentracija yra nepavojinga, nes gali neatspindėti tikrojo antikoagulianto aktyvumo *in vivo*. Todėl pacientui, kuriam numatoma planinė intervencinė procedūra ir nustatyta didelė kraujavimo rizika, siūloma prieš intervenciją atlikti krešėjimo funkcijos tyrimus ir, jei reikia, procedūrą atidėti. Nutraukus vaistus pagal minėtas rekomendacijas ir esant mažai kraujavimo rizikai, papildomos atsargumo priemonės nereikalingos [11, 15].

Antikoagulantų poveikio krešėjimo sistemai vertinimas

Vidinis ir bendrasis krešėjimo kaskados keliai yra vertinami matuojant ADTL. Pastarasis naudojamas stebint NH poveikį krešėjimo sistemai. Išorinis ir bendrasis kelias vertinami matuojant protrombino laiką – PL (angl. *prothrombin time*, PT). TNS yra išvestinis rodiklis, naudojamas vitamino K antagonistų poveikiui stebėti. Trombino laikas – TL (angl. *thrombin time*, TT) parodo fibrinogeno virtimą fibrinu. Fibrino virtimo stabiliumi krešuliu nerodo niekas. MMMH ir fondaparinuxso poveikio vertinti nereikia. Iš esmės NKA farmakokinetika ir farmakodinamika yra stabili ir stebėti jų poveikį krešėjimo sistemai taip pat nėra reikalo. Tačiau kai kurie autoriai mano, kad tam tikromis situacijomis reikia vertinti NKA koncentraciją kraujyje.

Varfarino stebėsenos svarba

Paskyrus gydymą vitamino K antikoagulantais ilgiau nei keturias dienas, o ypač jei taikomas ilgalaikis antikoaguliacinis gydymas (bet kokio intensyvumo), būtina nuolat vertinti antikoagulianto veikimą ir, jei reikia, kartoti tyrimus pakeitus dozę. Būtina laboratoriniais tyrimais visą laiką stebėti terapinį poveikį – tam tikru dažniu tiriant

9 lentelė. NKA nutraukimas atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją ir kraujavimo riziką [8]

Table 9. NOAC's discontinuation dependance on patient renal function and bleeding risk [8]

	Kreatinino klirensas (ml/min.)	Kiek val. iki intervencijos nutraukti	
		Maža kraujavimo rizika	Didelė kraujavimo rizika
Rivaroksabanas, apiksabanas, edoksabanas	30	24	48
	15–29	36	72 ?
	< 15	48 ?	?
Dabigatranas	80	24	48
	50–80	36	72
	30–49	48	96
	15–29	72	120
	< 15	?	?

? – trūksta duomenų

10 lentelė. NKA laboratorinio įvertinimo indikacijos (sudaryta pagal [16–21] šaltinius)

Table 10. Indications for NOACs laboratory assessment (according to sources [16–21])

Aiškos priežastys atlikti laboratorinius tyrimus
1. Trombozės ar hemoragijos atvejų pradžia esant medikamentų vartojimui (nesėkmingas gydymas, netinkamas medikamentas ar pacientas nesilaikė medikamentų vartojimo sąlygų?)
2. Pacientui, vartojančiam NKA, dėl indikacijų skirti reversinių medžiagų: a) prieš intervencinę procedūrą, kurios negalima atidėti, jeigu nustatoma didelė kraujavimo riziką ir (ar) žinoma, kad pacientas neseniai (t. y. nuo 1 iki 3 val.) vartojo NKA; b) kraujuojančiam pacientui
3. Reversinių medžiagų poveikiui stebėti – antros dozės poreikiui vertinti
4. Kitos priežastys, dėl kurių būtina nedelsiant nutraukti antikoagulantų vartojimą: atsiradęs įvairaus intensyvumo kraujavimas dėl trombocitų funkcijos sutrikimo ir (ar) dėl kraujagyslių būklės, dauginė trauma, atsiradusi nėštumo patologija (persileidimo grėsmė), trombolizė
5. NKA vartojančiam nustatytos didelės kraujavimo rizikos pacientui prieš planinę intervencinę procedūrą, kurią galima atidėti
6. Įtarimas dėl per didelės medikamento dozės ar intoksikacijos
7. Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas
8. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas
Galimos priežastys atlikti laboratorinius tyrimus
1. Pacientams įvyksta tam tikros klinikinės situacijos (pvz.: trauma su sąmonės praradimu ir stipriu kraujavimu; sunki insulto forma ar stacionarizavimas dėl ūminio širdies veiklos sutrikimo) ir nežinoma, ar jie vartoja antikoagulantus
2. Pacientams reikalinga skubi chirurginė operacija, tačiau nežinoma, ar jie vartoja antikoagulantus
3. Labai didelio / mažo svorio pacientams
4. Nėščioms moterims
5. Vaikams ar senyvo amžiaus pacientams
6. Kitų grupių pacientams, kurie nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus ir kuriems skirti antikoagulantai
7. Medikamentų vartojimo sąlygoms įvertinti (ar atitinka paskirtą gydymą)
8. Su NKA kartu paskirtas gydymas P glikoproteina (P-gb) skatinančiais ar slopinančiais medikamentais
9. Su NKA kartu paskirtas gydymas kitais medikamentais, kurių poveikis NKA nežinomas
10. Lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas
11. Lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas
12. Virškinamojo trakto malabsorbcija
13. Padidėjusi inkstų funkcija

kraujo krešėjimo protrombino komplekso aktyvumo (PKA) rodiklį Owren metodu ir vertinant TNS [16, 17]. Kai „gydymas varfarinu yra kontraindikuojamas arba neefektyvus“ gydant tachikardiją ir skilvelio ritmo sutrikimus ir kai „gydymas varfarinu yra kontraindikuojamas arba per 3 mėnesius pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės, kad TNS (INR) rodiklis ne mažiau kaip 70 % atliktų tyrimų būtų 2.0–3.0“ gydant plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę, skiriami naujos kartos tiesioginiai geriamieji antikoagulantai [3]. Atkreipiamas dėmesys, kad vitamino K antagonistų, pavyzdžiui, varfarino, neefektyvumas turi būti įrodytas laboratoriniais tyrimais.

NKA poveikio vertinimo indikacijos

Nors NKA skiriami fiksuotomis dozėmis ir tarytum nereikalauja rutininės laboratorinės stebėsenos dozei reguliuoti, tačiau esama aplinkybių, kuriomis to gali prireikti. Nuostata, kad NKA terapinės dozės stebėsenos nereikia, šiuo metu vis labiau diskutuojama atsiradus daug pripažintų aplinkybių, kai laboratorinis įvertinimas gali suteikti reikšmingų duomenų klinikiniam gydymui. Nors NKA yra apibūdinami kaip turintys labiau prognozuojamą farmakokinetinį profilį, palyginti su kitais antikoagulantais, jų metabolizmas *in vivo* yra kompleksiškas ir sudėtingas. Priežastys ir situacijos, kai reikia atlikti NKA laboratorinį tyrimą, pateikiamos 10 lentelėje [16–21].

NKA poveikio vertinimo būdai

Klinikinėje praktikoje NKA koncentracijai kraujyje nustatyti naudojami krešėjimo funkcijos vertinimo tyrimai. Skiriami kokybiniai, vadinamieji skriniginiai, testai ir kiekybiniai testai. Rivaroksabano skriniginiai gali būti naudojamas PL tyrimas. Rutininiai koaguliacijos tyrimai nėra jautrūs apiksabanui. Kai kurie autoriai mano, kad edoksabano skriniginiai PL gali būti naudojami. Dabigatrano skriniginiai gali būti naudojami ADTL ir TL. PL ir ADTL tyrimų rezultatai, patenkantys į normos ribas, nepaneigia rivaroksabano ar dabigatrano buvimo kraujyje, o normalus TL paneigia dabigatrano buvimą organizme. Kita vertus, šis tyrimas gali būti klaidingai teigiamas dėl didelio TL tyrimo jautrumo dabigatrano. Kalbant apie kiekybinius testus, rivaroksabanui, apiksabanui ir edoksabanui pirmo pasirinkimo tyrimas yra anti-Xa faktoriaus testai naudojant standartizuotą specifinį reagentą su specialiais kalibratorių kiekvienam vaistui. Dabigatrano tirti naudojamas praskiestas TL (angl. *diluted TT*, dTT), ekarino krešėjimo laikas – EKL (angl. *ecarin clotting time*, ECT) ar ekarino krešėjimo laiko nustatymas chromogeniniu metodu (angl. *ecarin chromogenic assay*, ECA). Jeigu šių tyrimų rodmenys patenka į normos ribas, vadinasi, vaisto koncentracija kraujyje nedaro įtakos krešėjimo funkcijai, ir priešingai – šių rodmenų padidėjimas leidžia nustatyti vaisto koncentraciją organizme ir spręsti apie konkretaus vaisto terapinį poveikį (11 lentelė). Apibendrinant teigtina, kad šiuo metu NKA laboratorinei diagnostikai rekomenduojami anti-Xa faktoriaus tyrimai taškiniais Xa faktoriaus slopikliams ir ekarino laiko tyrimai tiesioginiams trombino inhibitoriams stebėti. Kiti NKA įtakos krešėjimo sistemai vertinimo testai yra: praskiestų Russello angies nuodų krešėjimo laikas (angl. *The dilute Russell viper venom time*, dRVV-T), viskoelastiniai kraujo tyrimai (VET) – tromboelastografija (TEG) ir rotacinė tromboelastometrija (ROTEM/TEM), trombino generacijos testai (angl. *thrombin generation assay*, TGA), protrombinazės indukuotas krešėjimo laikas (angl. *prothrombinase-induced clotting time*, PiCT), praskiestas PT (angl. dPT) ir labai paskiestas PT (angl. *highly diluted Fiix-PT*, dFiix-PT). Aukso vertės standartas tyrimas ar „etaloninis metodas“ kiekybiniam NKA medikamentų lygiui įvertinti yra pagrįstas tiesioginiu medikamento koncentracijos matavimu naudojant skysčių chromatografijos kartu su masių spektrometrija (SC-MS/MS) arba analoginį metodą. Tačiau šiam būdui reikia sudėtingos ir brangios įrangos bei igūdžių dirbti su šia įranga turinčių specialistų, kurių dažniausiai nėra rutininis tyrimas atliekančiose laboratorijose. Tos laboratorijos, kur tokių specialistų yra, įprastai negali

11 lentelė. NKA koncentracijos kraujyje vertinimas (sudaryta pagal [16, 17, 21–23] šaltinius)

Table 11. Measurement of NOAC's concentration in the blood (according to sources [16, 17, 21–23])

	aPTT (ADTL)	PT (PL)	TT (TL)	dTT, ECT, ECA	Anti-Xa faktoriaus testai
Apiksabanas (<i>Eliquis</i>)					+
Edoksabanas (<i>Lixiana</i>)		+			+
Betrixabanas					+
Rivaroksabanas (<i>Xarelto</i>)		+			+
Dabigatranas (<i>Pradaxa</i>)	+		+	+	

? – trūksta duomenų

per reikiamą laiką pateikti tyrimų rezultatus, kurie būtų kliniškai naudingi skubiam paciento situacijos valdymui. Kitas trūkumas, kylantis iš NKA koncentracijos matavimo, yra tas, kad medikamento koncentracija kraujyje gali neatspindėti tikrojo antikoagulianto aktyvumo *in vivo*. Negana to, visuotinai pripažintų terapinių intervalų nėra vienam NKA medikamentui taip pat nėra, ir kol kas tik labai mažai duomenų buvo publikuoti apie validuotą dozės koregavimą pagal laboratorinių tyrimų rezultatus. Yra žinomos tik preliminaros vaisto koncentracijos vartojant tam tikrą dozę, kuri, kaip minėta, varijuoja tarp pacientų. Siūloma neviršyti 200 ng/ml dabigatrano koncentracijos (praėjus 12 val. po paskutinės suvartotos dozės). Taip pat siūloma neviršyti 150 ng/ml edoksabano koncentracijos. Kitiems NKA, kaip minėta, siekiama < 30 ng/ml prieš intervencinę procedūrą [16, 17, 21–23].

Reikalinga skubi intervencinė procedūra

Jeigu pacientas vartoja antikoagulantus ir jam reikalinga skubi intervencinė procedūra, sprendžiama, ar tokiam pacientui reikia profilaktiškai skirti reversinių medžiagų. Tokiu atveju vertinama paciento kraujavimo rizika: jeigu ji maža ir vidutinė – profilaktiškai reversinių medžiagų neskiriama, o jeigu rizika didelė – šios medžiagos skiriamos. Tarptautinės trombozės ir hemostazės asociacijos Antikoaguliacijos kontrolės pakomitetas rekomenduoja pacientams, kuriems reikalinga skubi intervencinė procedūra, siejama su didele kraujavimo rizika, reversinių medžiagų skirti, jeigu NKA koncentracija kraujyje > 30 ng/ml. Svarbu atkreipti dėmesį, kad spinalinė ar epidurinė anestezija yra kontraindikuojama antikoagulantus vartojančiam pacientui dėl didelės kraujavimo rizikos (žr. 3 lentelę), jei nebus paskirta reversinių medžiagų. Jeigu antikoagulantus varto-

jantis pacientas kraujuoja prieš intervencinę procedūrą ar pradeda kraujuoti ją atliekant, reversines medžiagas skiria. Nusprendus jas skirti, kartu būtina atlikti NKA laboratorinę kontrolę, kad galėtume stebėti, ar reversija veikia. Vartojantiems vitamino K antagonistus pacientams po reversijos tirti TNS nereikia [6, 8, 10, 11, 13, 15].

Kraujuojantis pacientas

Visiems atvykusiems kraujuojantiems pacientams visų pirma nustatomas kraujavimo laipsnis. Tarptautinė trombozės ir hemostazės asociacija skiria a) gyvybei pavojingą kraujavimą (angl. *major bleeding including fatal bleeding*), t. y. kraujavimą galvos smegenyse, nugaros smegenyse, perikarde, intraokulinį kraujavimą, retroperitoninį kraujavimą, intrasąnarinį kraujavimą, intraraumeninį kraujavimą esant suspaudimo sindromui, kraujavimą, kai paciento hemodinamika nestabili, kraujavimą, dėl kurio hemoglobinas sumažėja 20 g/l, ar kraujavimą, kuriam reikalinga bent 2 vienetų eritrocitų transfuzija; b) kliniškai svarbų, tačiau gyvybei nepavojingą kraujavimą (angl. *non-major bleeding*), t. y. tokį kraujavimą, kuris neatitinka gyvybei pavojingo kraujavimo kriterijų, tačiau jam sustabdyti reikalinga medicinos pagalba. Kitas kraujavimo laipsnio skirstymas, pateiktas literatūroje: a) urgentinis kraujavimas, kai krešėjimo funkcija turi būti atstatyta per 1 val.; b) iš dalies urgentinis kraujavimas – kai krešėjimo funkcija turi būti atstatyta per kelias valandas; c) neurgentinis kraujavimas – kai krešėjimo funkcija turi būti atstatyta per kelias dienas. Tikimasi, kad atvykusiam ne daug kraujuojančiam (angl. *non-major/non-urgent bleeding*) pacientui kraujavimas sustos savaime. Tokiam pacientui antikoagulantai kuriam laikui nutraukiami, antiagregantai ar kitų kraujavimo riziką didinančių vaistų vartoti nepatariama, atliekami krešėjimo funkcijos tyrimai, tikrinama inkstų ir kepenų funkcija (kreatinino klirensas skaičiuojamas pagal Cockcroft–Gault formulę), atliekamas bendras kraujo tyrimas, stebima (skatinama) diurezė. Vidutiniškai kraujuojantiems (angl. *non-major/semi-urgent bleeding*) papildomai skiriamos prohemostazinės priemonės (kompresija, endoskopija, jeigu kraujuota iš virškinamojo trakto, chirurginė hemostazė, skysčių infuzijos, eritrocitų masės, šviežiai šaldytos plazmos, trombocitų transfuzijos). Nesutariama, ar vidutiniškai kraujuojantiems pacientams reikia skirti re-

versinių medžiagų. Įvykus netikėtam gausiam kraujavimui (angl. *major/urgent bleeding*), skiriami ir prohemostaziniai kraujavimo stabdymo būdai, ir reversinės medžiagos. Tarptautinės trombozės ir hemostazės asociacijos Antikoaguliacijos kontrolės pakomitetas rekomenduoja kraujuojantiems pacientams reversines medžiagas skirti, jeigu NKA koncentracija > 50 ng/ml. Reversinės medžiagos taip pat skiriamos, jei kraujavimo nepavyksta sustabdyti prohemostazinėmis priemonėmis ir jei yra didelė gyvybei pavojingo pakartotinio kraujavimo rizika [6, 8–10, 13, 14].

Pažymėtina, kad pacientams, kurie vartoja antikoagulantus ir kuriems intervencinė procedūra gali būti atidėta, ir pacientams, kurie vartoja antikoagulantus ir nekrauja (išskyrus a) nekrauja, bet reikalinga skubi intervencija ir turi didelę kraujavimo riziką; b) nekrauja, bet turi didelę pakartotinio kraujavimo, kuris būtų pavojingas gyvybei, riziką), reversinių medžiagų neskiriama [6, 8–10, 13, 14].

Reversinės medžiagos

Reversinės medžiagos skirstomos į specifines – antidotus, ir nespecifines – prohemostazines. Pirmenybė renkantis visada teikiama antidotams. Prieš skiriant nespecifines reversines medžiagas, jei yra galimybė, rekomenduojama pasitarti su gydytoju hematologu. Neaktyvuotas protrombino komplekso koncentratas (angl. *non-activated prothrombin complex concentrate*), toliau PCC, ir šviežiai šaldyta plazma (angl. *fresh frozen plasma*), toliau FFP, yra kraujo plazmos dariniai. PCC gali būti sudarytas iš neaktyvių trijų (IX, X, II) arba keturių (II, VII, IX, X) krešėjimo faktorių ir S bei C baltymų. FFP sudaro visi krešėjimo faktoriai, fibrinogenas, albuminas, C ir S baltymai, antitrombinas, audinių faktorių inhibitorius. Tėoriškai PCC gali būti skiriamas varfarino, dabigatrano, NH, Xa faktoriaus inhibitorių poveikiui slopinti (pastariesiems tinka tik 4 faktorių PCC). PCC krešėjimo faktorių koncentracija yra 25 kartus didesnė nei kraujo plazmoje, todėl skiriant nereikalingi dideli tūriai krešėjimo funkcijai koreguoti, reversija įvyksta greitai. PCC perpylimui nereikia parinkti kraujo, iš PCC pašalinami virusai, o FFP reikia skirti didelius tūrius (dėl mažos krešėjimo faktorių koncentracijos), todėl ji netinka žmonėms, turintiems širdies nepakankamumą, reikalingas kraujo parinkimas, galimos alerginės reakcijos, gali išsivystyti ūminis plaučių pažeidi-

mas, išlieka tikimybė užsikrėsti krauju plintančiomis infekcijomis. FFP skiriama tik varfarino poveikiui neutralizuoti. Aktyvuotas PCC, toliau aPCC, yra antiinhibicinis koaguliacinis kompleksas, kuris veikia kaip VIII faktoriaus antiinhibitorius (angl. *factor VIII bypassing activity*, FEIBA). Tai taip pat plazmos darinys, kurį sudaro II, IX, X neaktyvūs faktoriai (daugiausiai yra II faktoriaus) ir aktyvus VII faktorius. aPCC buvo sukurtas kraujavimui suvaldyti sergant hemofilija A/B su inhibitoriais (hemofilija A – žmogus neturi VIII faktoriaus, hemofilija B – žmogus neturi IX faktoriaus). aPCC gali būti taikomas X faktoriaus inhibitorių poveikiui slopinti. Rekombinantinis aktyvus VII faktorius, toliau rFVIIa, skatina X ir II faktorių aktyvinimą. Jis taip pat buvo sukurtas hemofilijai sergantiems pacientams. Nėra jokių studijų, patvirtinančių šio preparato poveikį NKA reversijai. Atkreipiamas dėmesys, kad PCC ir aPCC sukelia galvos skausmą, pykinimą, vėmimą, artalgijas, hipotenziją. PCC, aPCC ir rFVIIa pasižymi protromboziniu poveikiu, jis mažėja atitinkamai rVIIa, aPCC, PCC. Nėra jokių duomenų, patvirtinančių antifibrinolizinių medžiagų taikymą antikoagulantų reversijai, tačiau jos gali būti vartojamos kaip adjuvantai. Traneksamino rūgšties skiriama 1 g i. v., jei reikia, dozė kartojama kas 6 val. Dėl antrinės trombembolijos rizikos antifibrinolizinės medžiagos neskiriamos pacientams, turintiems ar turėjusiems ūminių koronarinių sindromų ar smegenų išemijos epizodų. Aktyvuota anglis tinkama perdozavus NKA arba esant kepenų nepakankamumui, nes adsorbuoja NKA iš skrandžio ir sulėtina enterohepatinę cirkuliaciją. Aktyvuota anglis efektyvi per 2–6 val. nuo NKA suvartojimo. Dozė: 25–100 mg arba 1 g/kg per os. Hemodializė tinka neutralizuoti tiems NKA, kurių plazmoje nesuriša baltymai – t. y. tik dabigatranui. Vitaminas K reikalingas II, VII, IX ir X faktorių sintezei. Gali būti vartojamas varfarino poveikiui neutralizuoti. Protaminas suriša heparinus, tinka NH ir MMMH neutralizuoti [24–27]. Idarucizumabas (*Praxbind*) yra dabigatrano antidotas. Paskirtas pradeda veikti per 5 min. Poveikis trunka 4 val. Idalizumabo ir dabigatrano kompleksai pašalinami per inkstus. Šis antidotas neturi protrombozinio poveikio. JAV Miesto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino idarucizumabo vartojimą 2015 m. spalį, tais pačiais metais jis buvo patvirtintas ir Europos Sąjungoje. Andeksanetas alfa (*Andexanet*) –

12 lentelė. **Reversinės medžiagos** (sudaryta pagal [21–26] šaltinius)Table 12. **Reversal agents** (according to sources [21–26])

Nespecifinės reversinės medžiagos	Neaktyvuotas protrombino komplekso koncentratas (PCC)	Šviežiai šaldyta plazma (FFP)	Aktyvuotas PCC, aPCC, yra koaguliacinis kompleksas, kuris veikia kaip VIII faktoriaus anti-inhibitorius	Rekombinantis aktyvus VII faktorius (rFVIIa)	Antifibrinolizinės medžiagos: – traneksamino rūgštis – aminokaprono rūgštis
Būdai, mažinantys vaisto koncentraciją organizme	Aktyvuota anglis	Hemodializė			
Antidotai	Idarucizumabas	Andeksanetas alfa	Ciraparantagas	Protaminas	Vitaminas K

tiesioginių X faktoriaus inhibitorių (rivaroksabano, apiksabano, edoksabano), MMMH ir fondaparinukso antidotas. Andeksanetas alfa konkuruoja su Xa faktoriaus ir sujungia Xa faktoriaus inhibitorius. Veikti pradeda per 2–5 min. nuo paskyrimo. Poveikis trunka iki 1–3 val. Taip pat neturi protrombozinio poveikio. 2018 metų gegužę JAV FDA patvirtino šios medžiagos, kaip rivaroksabano ir apiksabano antidoto, vartojimą, Europoje šis antidotas dar nėra patvirtintas. Ciraparantagas (*Aripazine*) yra skirtas NH, MMMH ir fondaparinukso, NKA (dabigatranui, rivaroksabanui, apiksabanui, edoksabanui) neutralizuoti. Paskirtas pradeda veikti per 5–10 min. Poveikis trunka apie 24 val. Šalinamas per inkstus. Klinikinėje praktikoje nėra vartojamas, vis dar tyrimų stadijos (12 lentelė) [28, 29].

Reversija

Varfarinas. Norint nutraukti varfarino poveikį, vartojamas PCC, jo dozė priklauso nuo TNS: jeigu TNS 2–4 – skiriame 25 vnt./kg PCC; jeigu TNS 4–6 – skiriame 35 vnt./kg; jeigu TNS 6 – skiriame 50 vnt./kg. Galima perpilti FFP po 2 vnt., kol TNS tampa normalus. Vitaminas K skiriamas

kartu su PCC arba su FFP, dozė – 5–10 mg į veną.

Nefrakcionuotas heparinas. Norint nutraukti nefrakcionuoto heparino poveikį skiriamas protaminas. Dozė priklauso nuo laiko, kada buvo vartota paskutinė heparino dozė. Jei prieš 30 min., skiriame 1 mg protamino kiekvienam 100 vnt. heparino; jeigu prieš 30–120 min., tuomet 0,5 mg protamino kiekvienam 100 vnt. heparino. Jeigu vartota prieš > 2 val., tuomet 0,25 mg protamino kiekvienam 100 vnt. heparino. Jokio gydymo nereikia, jeigu heparinas vartotas prieš > 4 val. Protaminas gali sukelti sisteminę hipotenziją ir plautinę hipertenziją. NH reversijai taip pat gali būti vartojamas PCC, pradinė dozė – 50 vnt./kg, po jos – 25 vnt./kg dozė. Tinkamas ir aktyvuotas PCC – 50 vnt./kg (maksimaliai iki 200 vnt./kg).

MMM. Norint nutraukti MMMH poveikį skiriamas protaminas. Dozė priklauso nuo laiko, kada buvo vartotas paskutinis MMMH. Jei prieš 8 val., skiriame 1 mg protamino kiekvienam 100 vnt. MMMH; jeigu prieš 8–12 val., tuomet 0,5 mg protamino kiekvienam 100 vnt. MMMH. Jokio gydymo nereikia, jeigu MMMH vartotas prieš > 12 val. Reversijai galima

vartoti ir PCC, pradinė dozė – 50 vnt./kg, po jos – 25 vnt./kg dozė. Taip pat galima skirti aPCC – 50 vnt./kg (maksimaliai iki 200 vnt./kg). Andeksanetas alfa taip pat gali būti tinkamas MMMH poveikio reversijai.

Tiesioginiai ir netiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai. Norint nutraukti fundaparinukso ir tiesioginių X faktoriaus inhibitorių poveikį siūloma vartoti aPCC-FEIBA arba 4 faktorių PCC. Antro pasirinkimo preparatas – rFVIIa. PCC pradinė dozė – 50 vnt./kg, po jos – 25 vnt./kg dozė. aPCC skiriama 50 vnt./kg (iki 200 vnt./kg), rFVIIa – 90 vnt./kg. Andeksanetas alfa, patvirtintas antidotas JAV, skiriamas rivaroksabano ir apiksabano poveikiui nutraukti, rivaroksabanui naudojamos didesnės dozės nei apiksabanui dėl didesnės koncentracijos po vienkartinės dozės ir dėl didesnio pasiskirstymo tūrio. Pacientams, vartojantiems apiksabaną arba rivaroksabaną, kai paskutinė dozė vartota > 7 val., skiriamas andeksaneto alfa 400 mg boliusas per 15–30 min., plus infuzija 4 mg/min. 2 val. (480 mg). Vartojantiems enoksapariną, edoksabaną ir rivaroksabaną, kai paskutinė dozė vartota prieš 7 val. ar laikas nežinomas, andeksaneto alfa

13 lentelė. **Reversija** (sudaryta pagal [24–30] šaltinius)Table 13. **Reversion** (according to sources [24–30])

Pavadinimas	Veikimo mechanizmas	Antidotai	Reversinė medžiaga
Varfarinas	Vitamino K inhibitorius	Vitaminas K	PCC, FFP, vitaminas K
Nefrakcionuotas heparinas (NH)	Netiesioginiai trombino inhibitoriai	Protaminas	Protaminas, PCC, aPCC
MMM: Bemiparinas (<i>Zibor</i>) Enoksaparinas (<i>Clexane</i>) Dalteparinas (<i>Fragmin</i>) Fraksiparinas	Netiesioginiai trombino inhibitoriai arba Netiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	Protaminas	Protaminas, PCC, aPCC, andeksanetas alfa
Fondaparinukas (<i>Arixtra</i>)	Netiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	Andeksanetas alfa	Andeksanetas alfa, aPCC, PCC, aVII
Apiksabanas (<i>Eliquis</i>)	Tiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	Andeksanetas alfa	Andeksanetas alfa, aPCC, PCC, aVII
Edoksabanas	Tiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	Andeksanetas alfa	Andeksanetas alfa, aPCC, PCC, aVII
Betriksoabanas	Tiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	Andeksanetas alfa	Andeksanetas alfa, aPCC, PCC, aVII
Rivaroksabanas (<i>Xarelto</i>)	Tiesioginiai X faktoriaus inhibitoriai	Andeksanetas alfa	Andeksanetas alfa, aPCC, PCC, aVII
Argatrobanas	Tiesioginiai trombino inhibitoriai	Nėra	PCC
Bivalirudinas	Tiesioginiai trombino inhibitoriai	Nėra	PCC
Dabigatranas (<i>Pradaxa</i>)	Tiesioginiai trombino inhibitoriai	Idarucizumabas	Idarucizumabas, PCC, aPCC, hemodializė

14 lentelė. Perėjimas nuo MMMH prie ilgalaikių antikoagulantų [9]

Table 14. Transition from LMWH to long-term anticoagulants [9]

MMMH	varfarinas	Pradėti vartoti varfariną ir NKA. TNS pasiekus 2, nutraukti MMMH
MMMH	apiksabanas	Nutraukti MMMH vartojimą ir pradėti vartoti apiksabaną numatytos paskesnės MMMH dozės metu
MMMH	dabigatranas	Pradėti vartoti dabigatraną 0–2 val. prieš numatytą paskesnę MMMH dozę
MMMH	edoksabanas	Nutraukti MMMH vartojimą ir pradėti vartoti edoksabaną numatytos paskesnės MMMH dozės metu
MMMH	rivaroksabanas	Nutraukti MMMH vartojimą ir pradėti vartoti rivaroksabaną 0–2 val. prieš numatytą paskesnę MMMH dozę

skiriamas 800 mg boliusas per 15–30 min., po jo infuzija 8 mg/min. 2 val. (960 mg).

Tiesioginiai trombino inhibitoriai. Argatrobanui, bivalirudinui reversija nereikalinga dėl trumpo veikimo pusperiodžio. Antidotų nėra, jei reikia, siūloma vartoti PCC 50 vnt./kg. Dabigatranas antidotas yra idarucizumabas (*Praxbind*). Rekomenduojama dozė – 5 g (2,5 g + 50 ml 0,9 % NaCl intraveninis boliusas per 5–10 min., kartoti < 15 min. tarpe). Jeigu reikia, dozė kartojama. Reversijai tinka ir PCC, pradinė dozė – 50 vnt./kg, po jos – 25 vnt./kg dozė. Taip pat galima varto-

ti aPCC – 50 vnt./kg (iki 200 vnt./kg) ar atlikti hemodializę (13 lentelė) [25, 28, 30].

Kada atnaujinti antikoagulantus?

Nutraukus antikoagulantus, jų vartojimas terapine doze atnaujinamas per 6–72 val. Kuo didesnė trombembolijos rizika ir kuo mažesnė kraujavimo rizika, tuo anksčiau reikia pradėti skirti antikoagulantus, o jeigu atvirkščiai – pradėti vėliau. Nusprendus antikoagulantų terapinę dozę po intervencinės procedūros atnaujinti vė-

liau, praėjus 6–8 val. po intervencinės procedūros pradedama pointervencinė trombembolijos profilaktika MMMH. Jeigu pacientas gydytas dėl kraujavimo, tuomet antikoagulantai atnaujinami po > 72 val. Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus pacientus siūloma gydyti MMMH, o NKA pradėti perkėlus į skyrių. Atnaujinant NKA reikia atsižvelgti ir į paciento inkstų funkciją. Visas varfarino poveikis pasireiškia per 5–10 dienų, todėl gali būti pradėtas vartoti, kai tik pacientas pradeda ryti [12–14]. ♦

Gauta: 2019 04 25

Priimta spaudai: 2019 06 28

Summary

PATIENT TREATED WITH ANTICOAGULANTS PREPARATION FOR INTERVENTION

Diana Maldžiūtė, Saulius Vosylus

Introduction. Vitamin K antagonist warfarin or the new oral anticoagulants (NOAC), a direct thrombin or factor Xa inhibitors, are increasingly prescribed for long-term prophylaxis of thrombotic complications. It is recognized that it is still difficult to evaluate the specific effects of NOAC's on the clotting system by laboratory tests. There is also the lack of antidotes for rapid reversion of NOAC.

Methods. A search on PubMed has been conducted using “anticoagulants” as a keyword. Publications from the years 2017–2019 were selected for the review.

Objective. To provide guidance on anticoagulant treatment before elective interventions and emergency procedures,

correction of coagulation abnormalities during bleeding, evaluation of the anticoagulant effect on the clotting system.

Results. The efficacy of NOAC is not inferior to warfarin. Its consumption is safer due to a lower risk of bleeding. If the risk of bleeding is low before the planned intervention, the use of anticoagulants is not interrupted. NOACs administration is interrupted between 1 to 3 days prior to the elective intervention, taking into account the half-life, interactions with other medical products, liver and kidney function, age and body weight of the patient. In most cases, bridging therapy is not necessary after discontinuation of NOAC. NOAC does not show obvious changes in routine coagulation monitoring studies.

In laboratory studies, the ability to detect NOAC in the blood remains limited and the therapeutic window is not clear. The detection is required only in specific clinical situations. If the patient does not develop bleeding and the intervention may be delayed, the reverse agents are not allocated. At present, there is an antidote to the reversal after dabigatran exposure. In other cases, prothrombin complex concentrate is given.

Conclusions. Patients treated with anticoagulants can be appropriately prepared for safe elective and urgent interventions taking into account the pharmacological properties of NOAC. Evaluation of the clotting function when necessary is also feasible. Indications for reversal of anticoagulants are sufficiently clear. The lack of NOAC antidotes is compensated by other reverse agents.

Keywords: anticoagulants, intervention, bleeding.

LITERATŪRA

- Hart BM, Ferrell SM, Motejunas MW, Bonneval LA, Cornett EM, Urman RD, et al. New anticoagulants, reversal agents, and clinical considerations for perioperative practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2018; 32(2): 165–78.
- DeWald TA, Washam JB, Becker RC. Anticoagulants: pharmacokinetics, mechanisms of action, and indications. *Neurosurg Clin N Am* 2018; 29(4): 503–15.
- Sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymas Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“. *Žin* 2000, Nr. 10-253, galiojanti redakcija nuo 2019-05-01.
- Reddy ST, Cossey TC, Savitz SI, Grotta JC. Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) and their reversal. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(9): 67.
- Leung LKL. Overview of hemostasis. *Uptodate.com* 2018 Nov. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemostasis?search=coagulation%20cascade&source=search_result&selectedTitle=1~115&usage_type=default&display_rank=1
- Pruszczyk P, Tomaszuk-Kazberuk A, Słowik A, Drwiła R, Rydzewska G, Filipiak KJ, et al. Management of bleeding or urgent interventions in patients treated with direct oral anticoagulants: 2017 recommendations for Poland. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127(5): 343–51.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2): 263–72.
- Barnes GD, Moulund E. Peri-procedural management of oral anticoagulants in the DOAC era. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 60(6): 600–6.

9. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(10): e604–33.
10. Kaatz S, Mahan CE, Nakhle A, Gunasekaran K, Ali M, Lavender R, et al. Management of elective surgery and emergent bleeding with direct oral anticoagulants. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(12): 124.
11. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Exadaktylos A, Batorova A, Boda Z, Christory F, et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth* 2018; 120(4): 645–56.
12. Anderson I, Cifu AS. Management of bleeding in patients taking oral anticoagulants. *JAMA* 2018; 319(19): 2032–3.
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330–93.
14. Leitch J, van Vlymen J. Managing the perioperative patient on direct oral anticoagulants. *Can J Anaesth* 2017; 64(6): 656–72.
15. Monagle S, Eikelboom JW, Ng KH, Bhagirath VC. Clinical implications of reversal agents for direct oral anticoagulants. *Future Cardiol* 2017; 13(2): 153–9.
16. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J, Lippi G. Laboratory monitoring or measurement of direct oral anticoagulants (DOACs): advantages, limitations and future challenges. *Curr Drug Metab* 2017; 18(7): 598–608.
17. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants. *Chest* 2017; 151(1): 127–38.
18. Ten Cate H, Olie RH, Ten Cate-Hoek AJ, Henskens YMC. Direct oral anticoagulants: when to consider laboratory testing? *Int J Lab Hematol* 2018; 40(Suppl 1): 30–3.
19. Tripodi A, Marongiu F, Moia M, Palareti G, Pengo V, Poli D, et al. The vexed question of whether or not to measure levels of direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *Intern Emerg Med* 2018; 13(7): 1029–36.
20. Douketis JD, Radwi M. A clinical conundrum: to measure or not measure direct oral anticoagulants before a surgery or procedure? *Intern Emerg Med* 2018; 13(7): 997–9.
21. Ten Cate H, Henskens YM, Lancé MD. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 457–67.
22. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43(3): 277–90.
23. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3(1): 42–7.
24. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 287–92.
25. Weinberger J, Cipolle M. Optimal reversal of novel anticoagulants in trauma. *Crit Care Clin* 2017; 33(1): 135–52.
26. Weitz JI. Reversal of direct oral anticoagulants: current status and future directions. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38(1): 40–50.
27. Zhang XY, Desborough MJ, Shapiro S. Reversal of direct oral anticoagulants. *Br J Hosp Med (Lond)* 2017; 78(3): 165–9.
28. Galliazzo S, Donadini MP, Ageno W. Antidotes for the direct oral anticoagulants: what news? *Thromb Res* 2018; 164(Suppl 1): S119–23.
29. Burnett A, Siegal D, Crowther M. Specific antidotes for bleeding associated with direct oral anticoagulants. *BMJ* 2017; 357: j2216.
30. Dornbos D 3rd, Nimjee SM. Reversal of systemic anticoagulants and antiplatelet therapeutics. *Neurosurg Clin N Am* 2018; 29(4): 537–45.
31. Grybauskas P. Netiesioginio veikimo antikoagulantai (NVA) arba vitamino K antagonistai (indikacijos, dozavimas, kontraindikacijos, komplikacijos ir pirmoji pagalba, laboratorinė kontrolė): Metodinės rekomendacijos. Kaunas, 2009.