

ANTITROMBOOTILINE RAVI

Jelena Kostjuk

SA PERH

ESO - erakorraline sisehaiguste osakond

01.04.2015

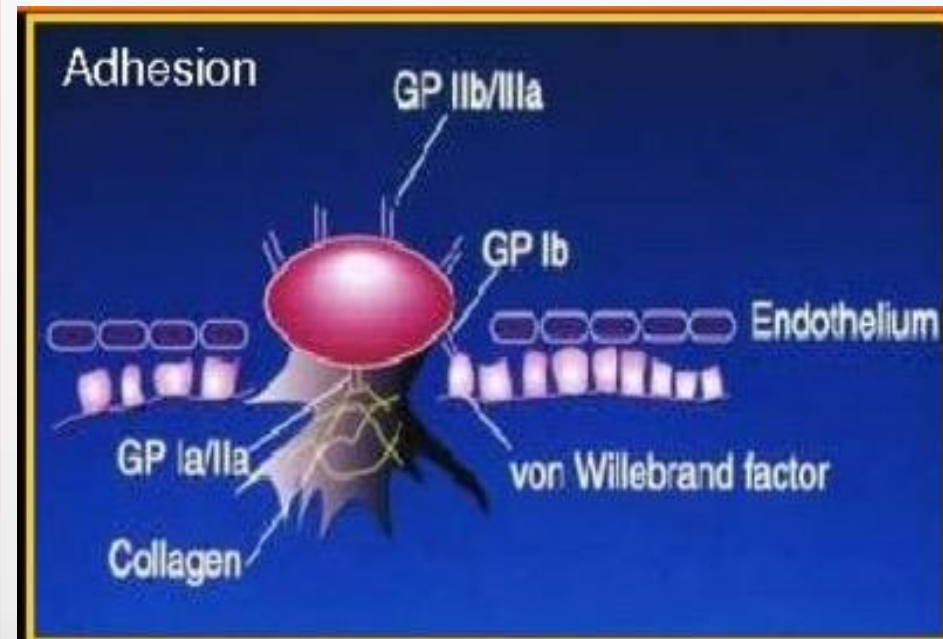
Antitrombootiline ravi

- Tromboosivastase ravi määramisel on esmalt vaja teada, millise tromboosiga on tegu.
- **Arteriaalse tromboosi** korral kasutatakse trombotsüütide agregatsiooni pärsimist ***antiagregantidega***.
- **Venoosse tromboosi** korral mõjutatakse ***antikoagulantide*** abil vere hüübimiskaskaadi.

1. Antiagregantravi
2. Antikoagulantravi
3. Trombolüüs
4. Õõnesveeni filter
5. Tromboosi ravi põhimõtted

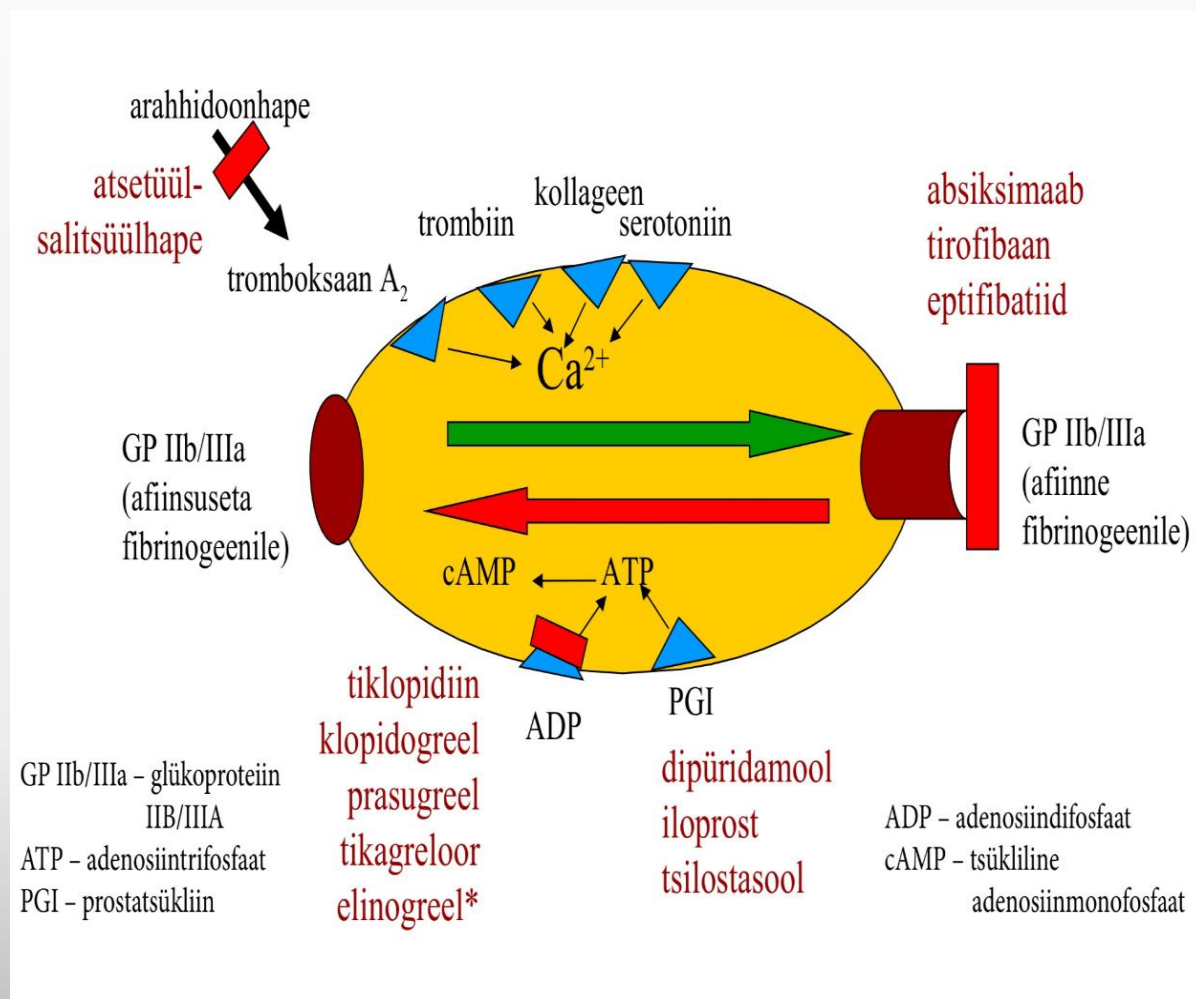
Trombotsüütide adhesioon

- PLT retseptorid GP Ib/IX (vWF) ja GP Ia/IIa (kollageen)
- vWF sünteesitakse endoteeli rakkude ja megakarüotsüütide poolt. plasmas inaktiivsena, sattumisel subendoteelikihti on võimeline PLT retseptoriga seonduma
- Trombotsüüti pinnal olev GPIb-IX-V kompleksretseptor seondub vWF – ga ja trombotsüüt kinnitub veresoone seinale



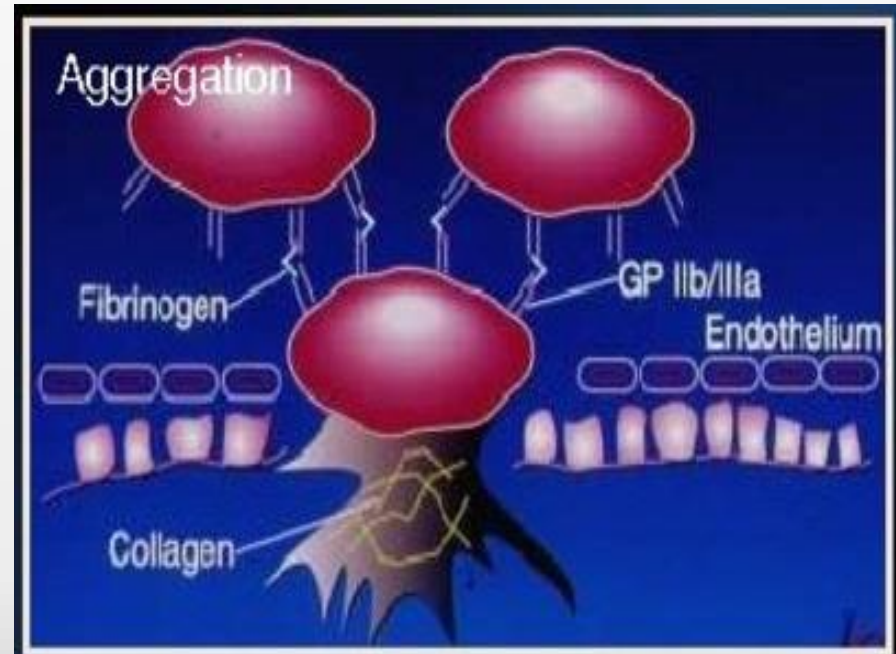
Trombotsüütide aktivatsioon

- Trombotsüütide aktiveerimisel erituvad TxA₂, 5-HT ja ADP, aktiveerub GPIIb/IIIa retseptor ja tekitab tugevalt afiinne retseptor fibrinogeenile



Trombotsüütide agregatsioon

- Toimub üle fibrinogeeni seondumise ühelt poolt PLT GP IIb/IIIa retseptoriga ja teiselt poolt teise fibrinogeeni molekuliga, moodustades fibrinogeeni sildu
- Kuna FG leidub plasmas rohkelt ning lisaks vabanenb teda alfa-graanulitest, siis on tulemuseks fibrinogeeni kõrge kontsentratsioon veresoone defekti kohas
- Tekib esmane (ajutine) trombotsütaarne tromb, mis vajab edasist stabiliseerimist



Antiagregantravi

Suukaudsed

COX-1 inhibiitorid

- **Atsetüülsalitsüülhape**
- ADP retseptori (P2Y₁₂) antagonistid

▪ Tienopüridiinid

- **Klopidigreel**
- **Prasugreel**

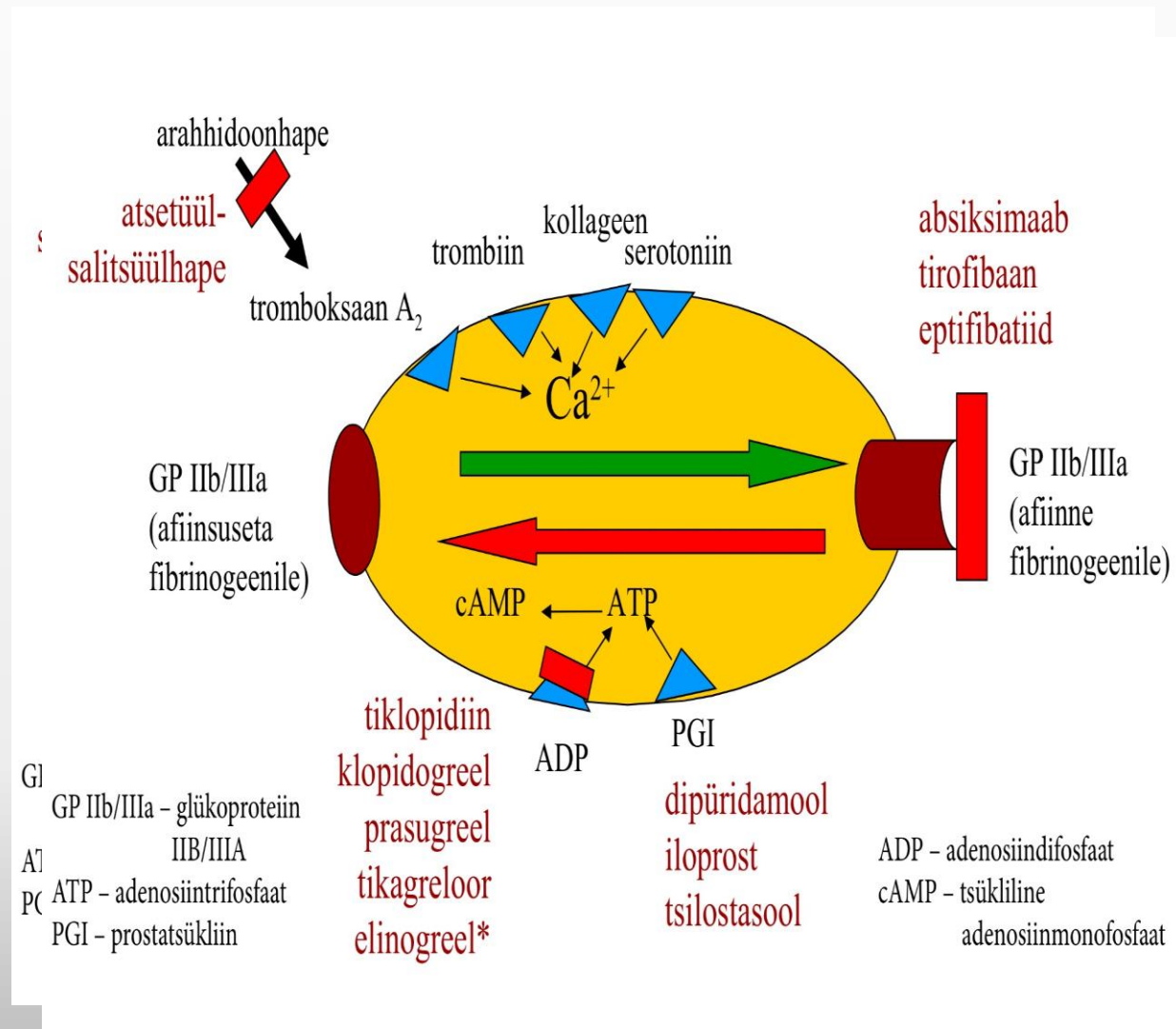
▪ Triasolopürimidiinid

- **Tikagreloom**

Intravenossed

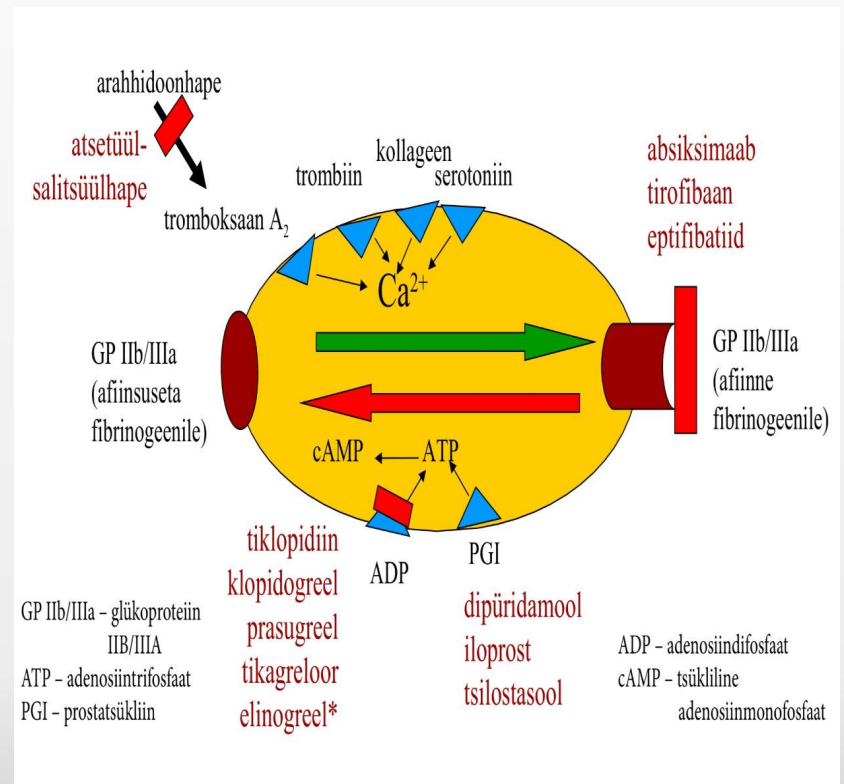
GP IIb/IIIa inhibiitorid

- **Tirofibaan**
- **Epifibatiid**
- **Abiksimaab**



Atsetüülsalitsüülhape

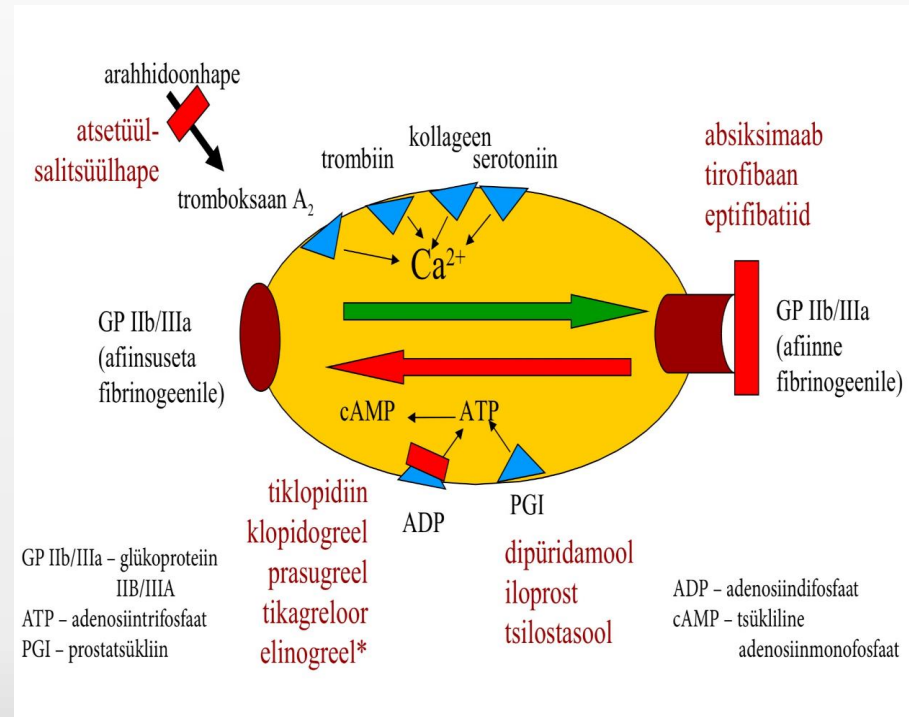
- Inhibeerib COX-1-takistab TxA₂ sünteesi
- Arteriaalse tromboosi primaarne ja sekundaarne profülaktika
- Säilitus doos 75-100 mg (kiire vajaduse korral vähemalt 160 mg)
- Suuremate doosidega tõuseb GI kõrvaltoimete risk, mitte antiagregantefekt



ADP- antagonistid

(Soodustavad GP II b/III a retseptorite viimist mitteaktiivsesse seisu)

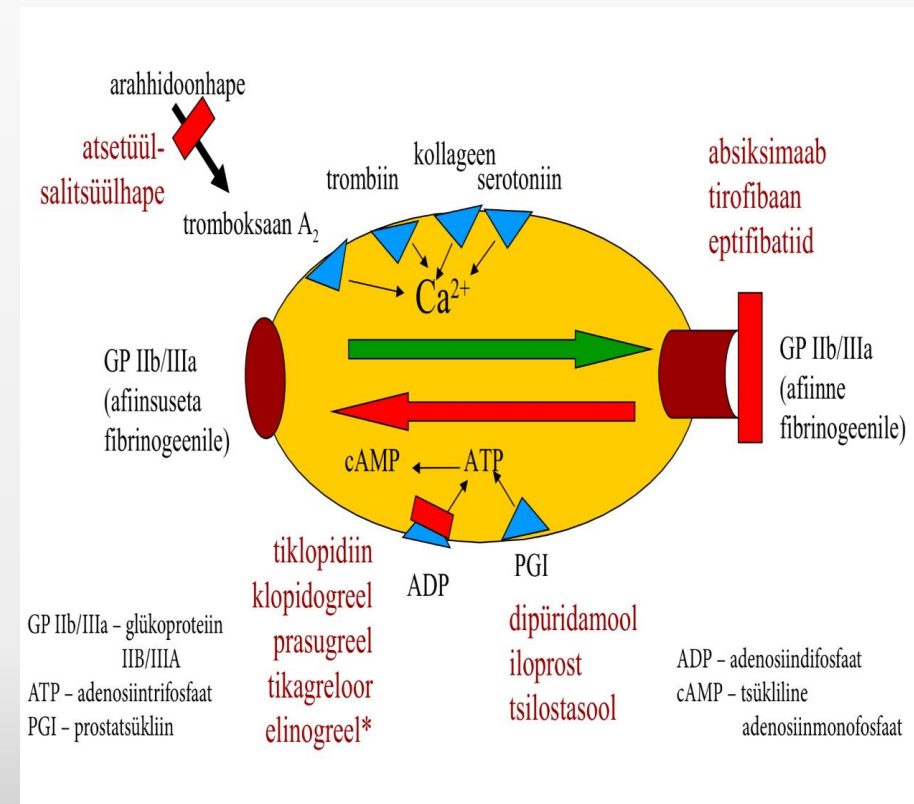
- **Tikagreloor (Brilique)**
 - Algdoos 180mg, säilitusdoos 90mg x 2
 - Toime algus 30 min, kestus 3-4 p
- **Prasugreel (Efient)**
 - Algdoos 60mg, säilitusdoos 10mg x 1 (üle75/alla 60 kg 5mg x 1)
 - Toime algus 30 min, kestus 5-10 p
- **Klopidogreel (Plavix, Trombex, Iscover)**
 - Algdoos 300-900mg, säilitusdoos 75mg x 1
 - Toime algus 2-4t, kestus 3-10p



GP IIa/IIIb inhibiitorid

(Blokeerivad GP II b/III a retseptorid, et fibriin ei saaks sinna kinnituda)

- **Abciximab** (ReoPro)-
monoklonaalne ak
 - **Tirofibaan** (Aggrastat,
Trombopriv) - türosiini derivaat
 - **Eptifibatiid** (Integrilin) –
tsükliline heptapeptiid
-
- Manustatakse i/v infusioonina
 - Abciximab ja eptifibatid – ägeda MI korral PKI ajal
 - Eptifibatiid ja tirofibaan – kõrge riskiga patsiendid ebastabiilse stenokardia korral



Aspiriin ja VTE

- Võrreldes platseeboga, aspiriin vähendab korduva VTE riski 32% juhul, kui patsient provotseerimata tromboosi puhul sai eelnevalt antikoagulantravi 6 kuu jooksul.
- Võrreldes platseeboga, antikoagulantravi vähendab korduva tromboosi riski 80 – 90%.

B-Agr-ASPI

Terapeutiline väärtus: <30 U

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

- Aspirin
- Ibuprofen
- Mefenamic acid
- Indomethacin
- Cox-2 inhibitors

Antimicrobials



- Coumadin
- Lepirudin
- Argatroban
- Bivalirudin

Thrombolytic agents

- Streptokinase

B-Agr-TRAP

Terapeutiline väärtus: <30 U

Platelet Function*

Psychotropics and anesthetics

- Tricyclic antidepressants (ie, imipramine)
- Phenothiazines (ie, chlorpromazine)
- Local and general anesthesia (ie, halothane)

Chemotherapeutic agents

- Mithramycin
- Daunorubicin
- Carmustine

Miscellaneous agents

- Dextrans
- Radiographic contrast
- Quinidine
- Ethanol

Foods

- Caffeine
- Garlic
- Cumin
- Turmeric

Antiplatelet drugs

- Phosphodiesterase inhibitors
- Dipyridam
- Cilostazole

Adenosine diphosphate receptor antagonists

- Ticlopidine
- Clopidogrel

Glycoprotein IIb/IIIa antagonists

- Abciximab
- Eptifibatide
- Tirofiban

B-Agr-ADP-HS

Terapeutiline väärtus: <25 U

* Adapted from George and Shattil.¹⁶

Antikoagulantravi

- Standartne (fraktsioneerimata) hepariin, UFH
- Madalmolekulaarsed (fraktsioneeritud) hepariinid (LMWH)
- Vitamiin K antagoistid
- Selektiivsed parenteraalsed Xa faktori inhibiitorid
- DOAC

Standardne (fraktsioneerimata) hepariin, UFH

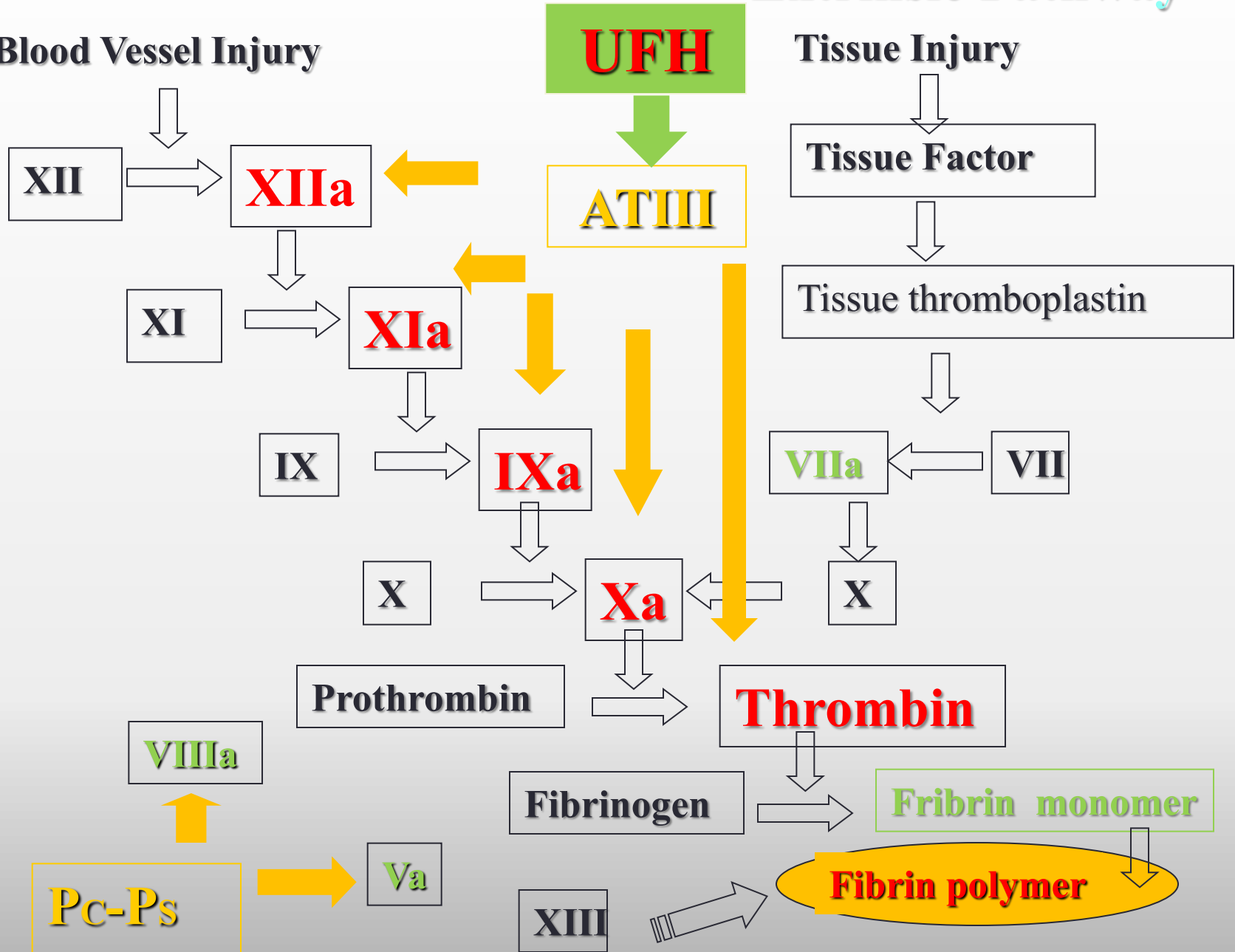
- Hepariini mõjul ATIII aktiivsus suureneb 1000 korda, IIa, VIIa, Xa, XIa, XIIa – inhibitsioon.

Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway

Blood Vessel Injury

Tissue Injury



Standartne (fraktsioneerimata) hepariin, UFH

- Hepariini mõjul ATIII aktiivsus suureneb 1000 korda, IIa, VIIa, Xa, XIa, XIIa – inhibitsioon.
- Hepariinindutseeritud trombotsütopeenia HIT
- Tromboos - mittesagedane, kuid võib olla ohtlik, võib esineda koos trombotsütopeeniaga.
- Madal biosaadavus < 29%
- Osteoporoos ja luumurrud pikaajalisel hepariini ravil (üle 6 kuud)
- Hepariinravi monitooring – APTT, (anti-Xa, resist.)
- **Doos:** algdoos 80 Ü/kg, 18 Ü/kg/t –VTE,
- või fikseeritud doos – 5000Ü, 1000Ü/t
- **Antidoot:** Protamin sulfate i/v. 1mg neutr. 100TÜ,
- 5000TÜ hepariini – 50mg protamiini.

Madalmolekulaarsed (fraktsioneeritud) hepariinid (LMWH)

Enoxaparin (*Clexan*),
Bemiparin (*Zibor*),
Dalteparin (*Fragmin*),
Nadroparin (*Fraxiparin*).

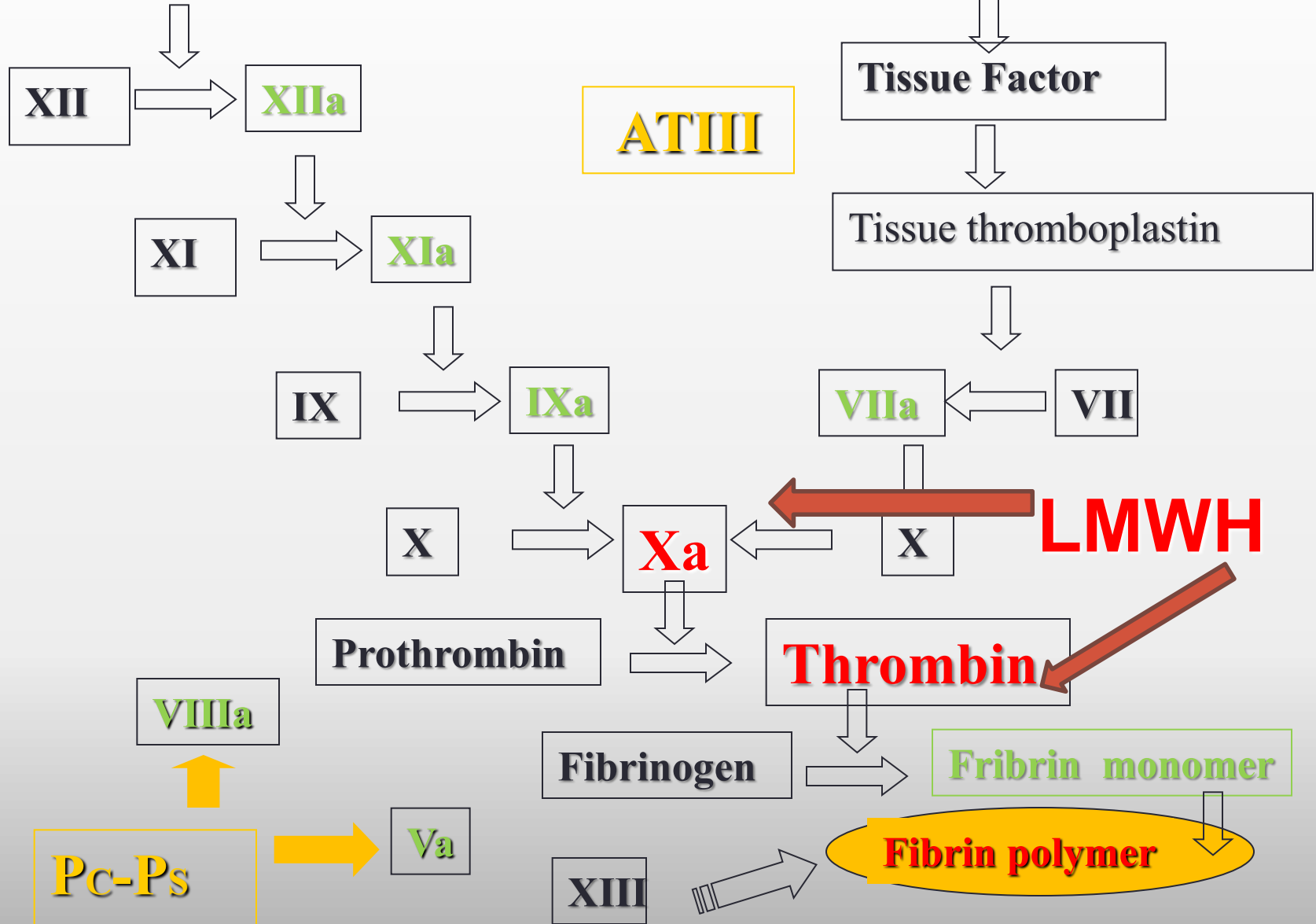
Kiirendavad trombiini ja Xa faktori inaktiveerimist.

Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway

Blood Vessel Injury

Tissue Injury



Madalmolekulaarsed (fraktsioneeritud) hepariinid (LMWH)

- Poolväärtusaeg on pikem kui hepariinil, mistõttu manustamise sagedus on väiksem (1-2 ööpäevas).
- s/c manustamisel biosaadavus 90%
- Langetab trombotsüütide intravaskulaarset agregatsiooni.
- Paremini prognoositav farmakokineetika ja –dünaamika. Ei vaja rutiinset monitooringut.
- Vähem HIT ja osteoporoosi risk.
- Oletatav antineoplastiline efekt
(Loomadega mudelil kirjeldatakse kasvajatrombotsütaarsete agregantide inhibeerimist heparini toime, kasvajasmetastaaside inhibeerimist.)
- **Antidoot:** Protamin sulfate i/v. 1mg/100 anti-Xa, LMWH-8t
- max esmane doos – 50mg protamiini, edasi 0,5 mg/100 anti-Xa

LMWH	Profülaktiline doos	Ravi doos X 2	Ravi doos X 1
Enoxaparin (Clexane) 10 000 anti-Xa RÜ/ml – 100mg/ml	40mg x 1s/c,	1mg/kg x 2	1,5mg/kg x 1
Bemiparin (Zibor)	3500 RÜ anti-Xa/0,2ml	-	alla 50 kg 0,2 ml (= 5000 RÜ); 50...70 kg - 0,3 ml (= 7500 RÜ); 71-100 kg - 0,4 ml (= 10 000 RÜ)
Nadroparin (Fraxiparin) 9,500 anti-Xa IU/mL	0.3 ml x 1 s/c	85 anti-factor Xa IU/kg x 2	-
Dalteparin (Fragmin)	5 000 U s/c	100 U/kg x 2	200 U/kg x 1 p

Madalmolekulaarsed (fraktsioneeritud) hepariinid (LMWH)

CHEST Guidelines 2012

- ❖ Toime sõltub neerufunktsioonist. Monitooring soovitav teha:
 - raske neerupuudulikkusega pt. $GFR < 30 \text{ mL/min}$,
(Clexane puhul – redutseerida doosi kuni 50% - ni)
 - raseduse puhul
 - ülekaalulistele (Clexane/üle 144kg; Fragmin/üle165,190kg)

LMWH		Anti-Xa U/mL
Clexane	X 2	0,6-1,0
Clexane	X 1	> 1,0
Fraxiparin	X 2	0,6-1,0
Fraxiparin	X 1	1,3
Fragmin	X 1	1,05

3-5 t peale s/c
LMWH

Selektiivsed parenteraalsed Xa faktori inhibiitorid

Fondaparinux (Arixtra)

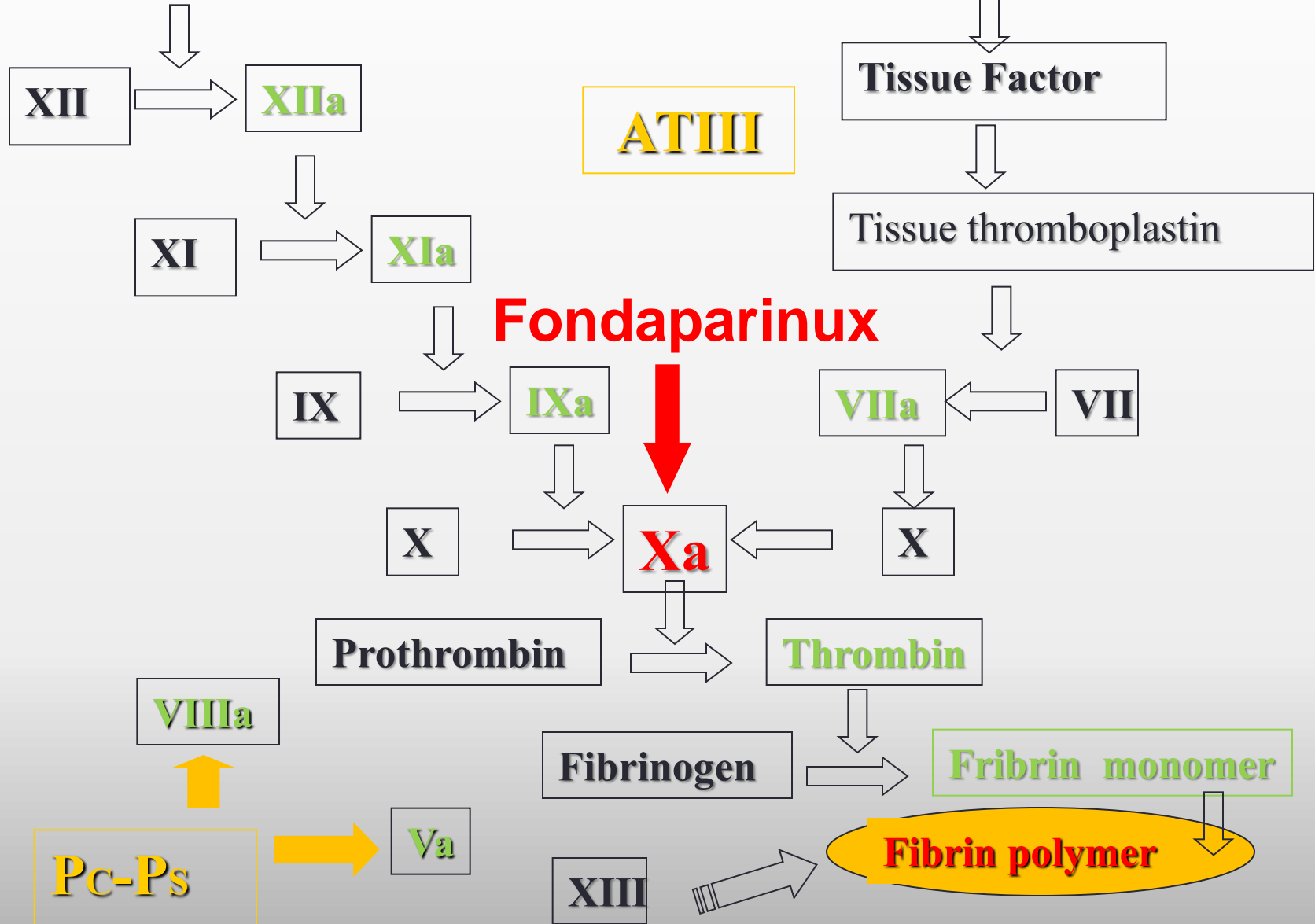
- Ei ole hepariin, sünteetiline preparaat, mis inhibeerib ainult Xa faktorit. Eestis alates 2007a
- Ravi doos: **5 mg** - alla 50 kg, **7,5 mg** - 50-100 kg, **10 mg** kaal üle 100 kg x 1 kord päevas subkutaanselt, prof doos - **2,5 mg**
- minimiseeritud verejooksu oht
- ei põhjusta HIT

Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway

Blood Vessel Injury

Tissue Injury



Vitamiin K antagoistid

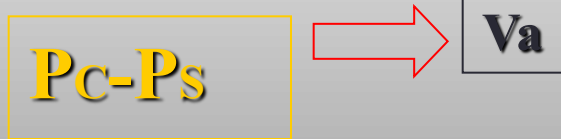
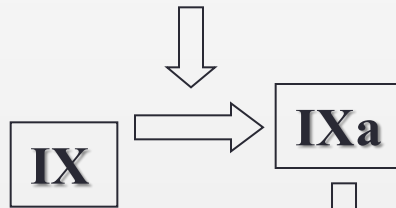
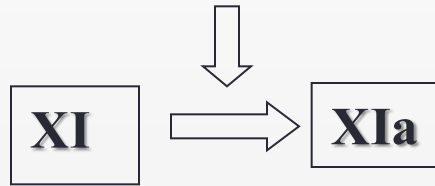
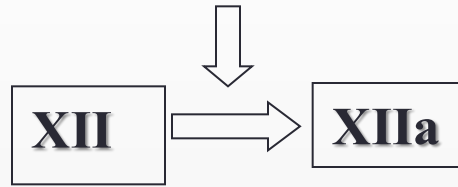
(*kumariinid*)

Varfariin (Marevan)

- Pärsib K-vitamiinist sõltuvat II, VII, IX ja X hüübimisfaktorit ja PC, PS sünteesi maksas ja vähendab nende bioloogilist aktiivsust.
- Terapeutilistes annustes vähendab hüübimisfaktorite sünteesi 30...50% võrra,
- Varfariini täielik toime avaldub 2...7 päeva jooksul, mille vältel juba veres tsirkuleerivad hüübimisfaktorid järk-järgult verest elimineeritakse.
- **Vastumürk** – K₁-vitamiin, kiire toime saavutamiseks värskest külmutatud plasma infusioon, PCC.

Intrinsic Pathway

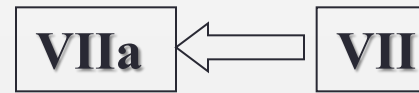
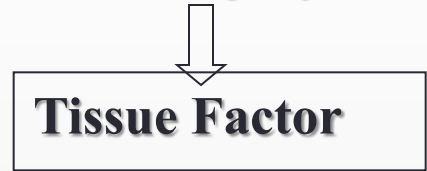
Blood Vessel Injury



ATIII

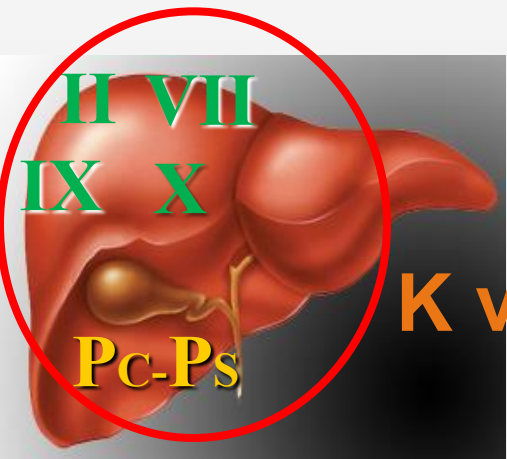
Extrinsic Pathway

Tissue Injury



XIII

Marevan



K vit


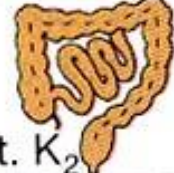

PC-Ps




VIIIa

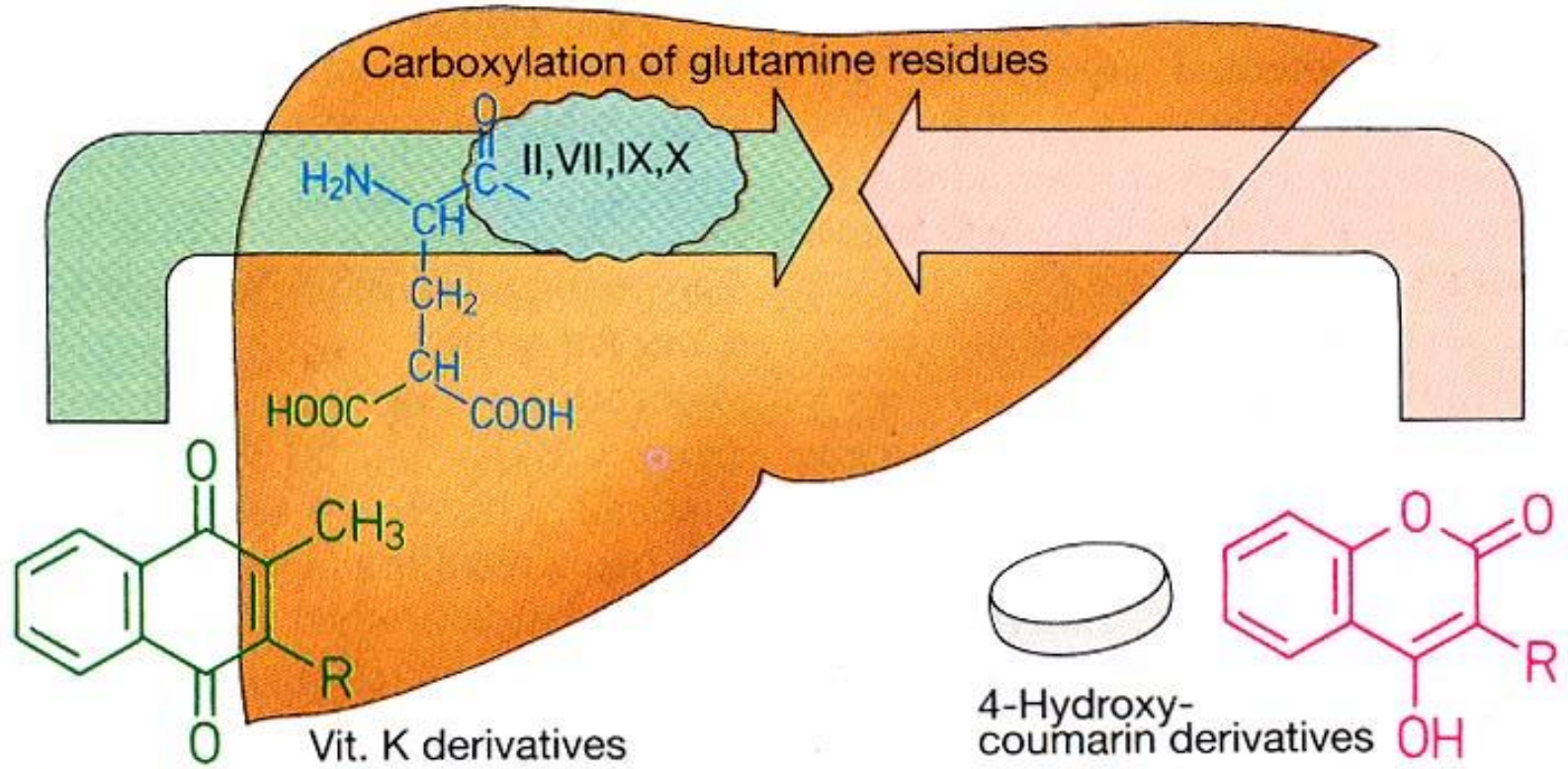
PC-Ps

Va

Fibrin polymer

 Vit. K ₁	$R = \text{---CH}_2\text{---CH}(\text{CH}_3)\text{---}[\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{CH}_3)\text{---}]_3\text{---CH}_3$ Phytomenadione
 Vit. K ₂	$R = \text{---CH}_2\text{---CH}(\text{CH}_3)\text{---}[\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{CH}_3)\text{---}]_{1-12}\text{---CH}_3$
 Vit. K ₃	$R = \text{H}$ Menadione

$R = \text{---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---CH}_2\text{---CH}_3$	 Phenprocoumon
$R = \text{---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---CH}_2\text{---C}(=\text{O})\text{---CH}_3$	 Warfarin
$R = \text{---CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)\text{---CH}_2\text{---C}(=\text{O})\text{---CH}_3$	 Acenocoumarol



Marevan

- Verejooksud (risk ca 7%)
- Naha kahjustus ja nekroos 3-5 päeval.
- Harvem allopeetsia, urtikaaria, dermatiit, palavik ja seedetrakti kõrvaltoimed.
- Toimet mõjuvad kaasuvad haigused/seisundid (palavik, diabeet, maksa-, kilpnäärme funktsioon, vanus) ja paljud ravimid (NSAID, antibiootikumid, oraalsed kontratseptiivid), toit.

Marevan

Kasvajahaigetel:

- Vajalik sage INR monitooring, (fluktrueeruv INR) kaasuva maksapuudulikkusega , oksendamisega ja anoreksia tõttu.
- Onkospetsiifilised preparaadid võivad muuta Marevani toime.
- Ravi foonil esineb sageli koos tromboosiga kalduvus verejooksudele (veritsevad kasvajad, kemoteraapiajärgne trombotsütopeenia)

NOACs (new oral antikoagulants)

TSOACs (target-specific oral antikoagulants)

DOACs (Direct oral antikoagulants)

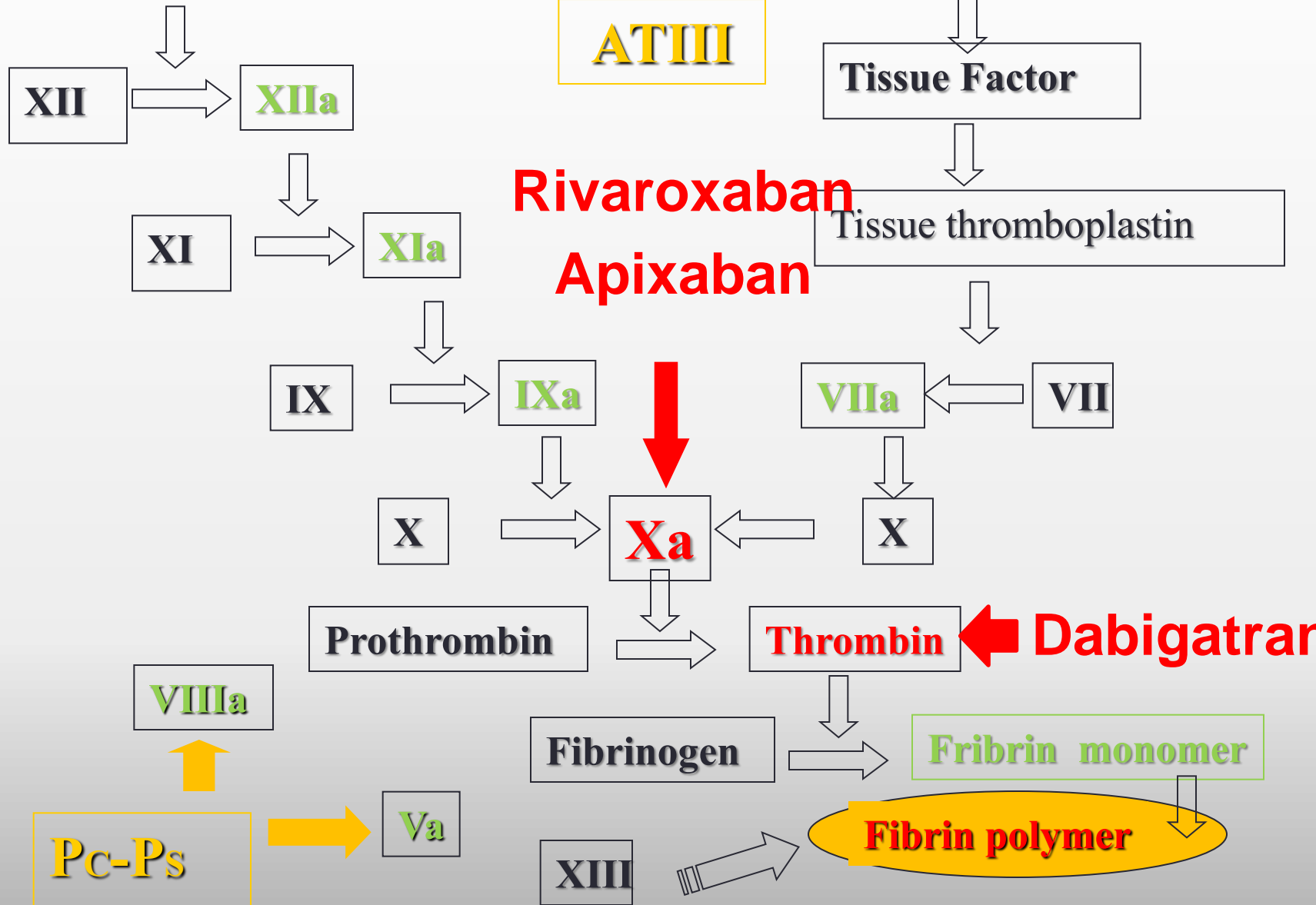
- **Dabigatraan (Pradaxa** 110mg, 150 mg) - otsene trombiini inhibiitor
- **Apiksabaan (Eliquis** 2,5 mg, 5mg) - Xa inhibiitor
- **Rivaroksabaan (Xarelto** 10 mg, 15mg, 20 mg) - Xa inhibiitor

Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway

Blood Vessel Injury

Tissue Injury



Parandavad ravisoostumust, sest:

- Suukaudne manustamisviis
- Väike, kergesti neelata tablett
- Fikseeritud annus
- Puudub vajadus hüübimisnäitajate rutiinseks kontrolliks
- Puuduvad olulised koostoimed toiduainetega
- Minimaalselt koostoimeid teiste ravimitega
- Odavam kui LMWH, kuid kallim kui Marevan.

Omadused	Dabigatraan Pradaxa	Apiksabaan Eliquis	Rivaroksabaan Xarelto
Toimemehhanism	otsene trombiini inhibiitor	Xa inhibiitor	Xa inhibiitor
Soovitatav annus FA korral	150 mg x2	5 mg x2	20 mg x1
Tromboosi ravi	5 päeva MMH ravidoosis -> 150 mg x 2	10 mg x 2 – 7 päeva -> 5 mg x 2	15 mg x 2 – 21 päeva -> 20 mg x 1
Maksimaalne kontsentratsioon	1 -3 t	1 – 2 t	2 – 4 t
Poolväärtusaeg	14 – 17 t	8 – 14 t	7-11 t
Eritumine	80% neerude kaudu	25% neerude kaudu 75% seedetrakt	1/3 neerude kaudu 2/3 maksa kaudu
GFR > 50 ml/min	150 mg x2	5 mg x2	20 mg x1
GFR 30 - 49 ml/min	110 mg x2	5 mg x2	15 mg x1
GFR 15 - 29 ml/min	vastunäidustatud	2,5 mg x2	soovitatav vältida
GFR < 15 ml/min	vastunäidustatud	vastunäidustatud	vastunäidustatud
Eripärad	imendumine väheneb PPI-de mõjul 30% Patsiendi vanus ja kehakaal mõjutava doosi	pt. vanus ja keha- kaal mõjutavad doosi	võtta koos söögiga

DOAC-i ei soovitata kasutada

- Raske neerupuudulikkuse korral (GFR alla 15 ml/min Apixaban; Pradaxa, Xarelto korral GFR alla 30 ml/min; dialüüsi pt)
- Pt, kes saavad süsteemset ravi asool- tüübi seentevastaste ainetega (keto-, itra-, vorni-, posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitorid; phenytoin ja carbamazepin võivad vähendada apixabani ja rivaroxabani toimet.
- Valvulaarne AF (vaid MAREVAN!)
- Aktiivse kasvaja puhul

VASTUNÄIDUSTATUD

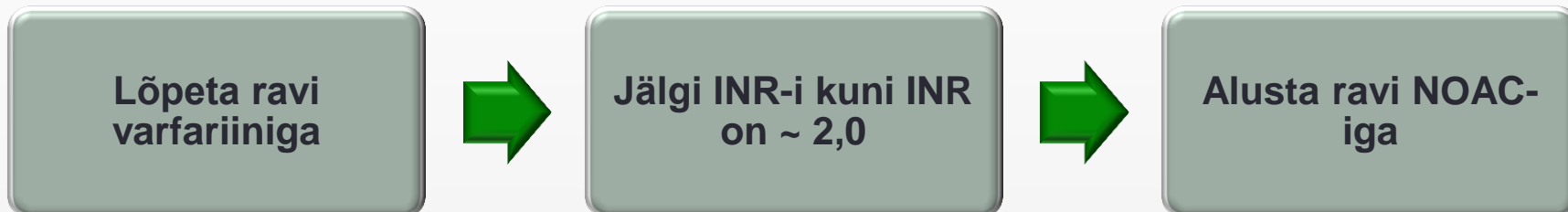
- Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsuse oht, sh tsirroos (Child-Pugh B ja C)
- Raseduse ja imetamise ajal
- Kliiniliselt oluline aktiivne verejooks
- **Ei ole spetsiifilist antidooti!** PCC

Keda viia Marevanilt üle DOAC-itele

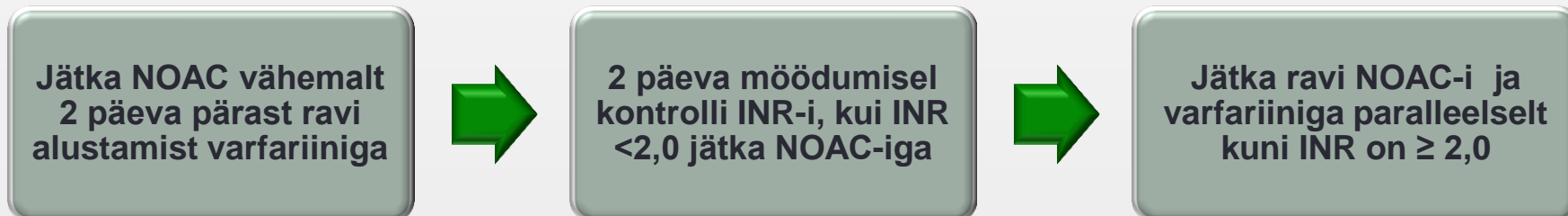
- Kas kõiki patsiente peab üle viima DOAC-ile, kui näidustus olemas?
 - Individuaalne otsus raviarsti ja patsiendi koostöös, eelistused
 - Ravisooustumise küsimus-regulaarne INR vs. vajadus mitte teha regulaarseid analüüse
 - INR stabiilsuse küsimus
 - Veritsusrisk
- Soodustus diagnoosipõhine, mitte arstipõhine
- „tromboosikabinet ei tee imet“

Varfariinilt üleminek DOAC-itele ja vastupidi

Patsientide üleviimine varfariinilt NOAC-ile



Patsientide üleviimine NOAC-ilt varfariinravile

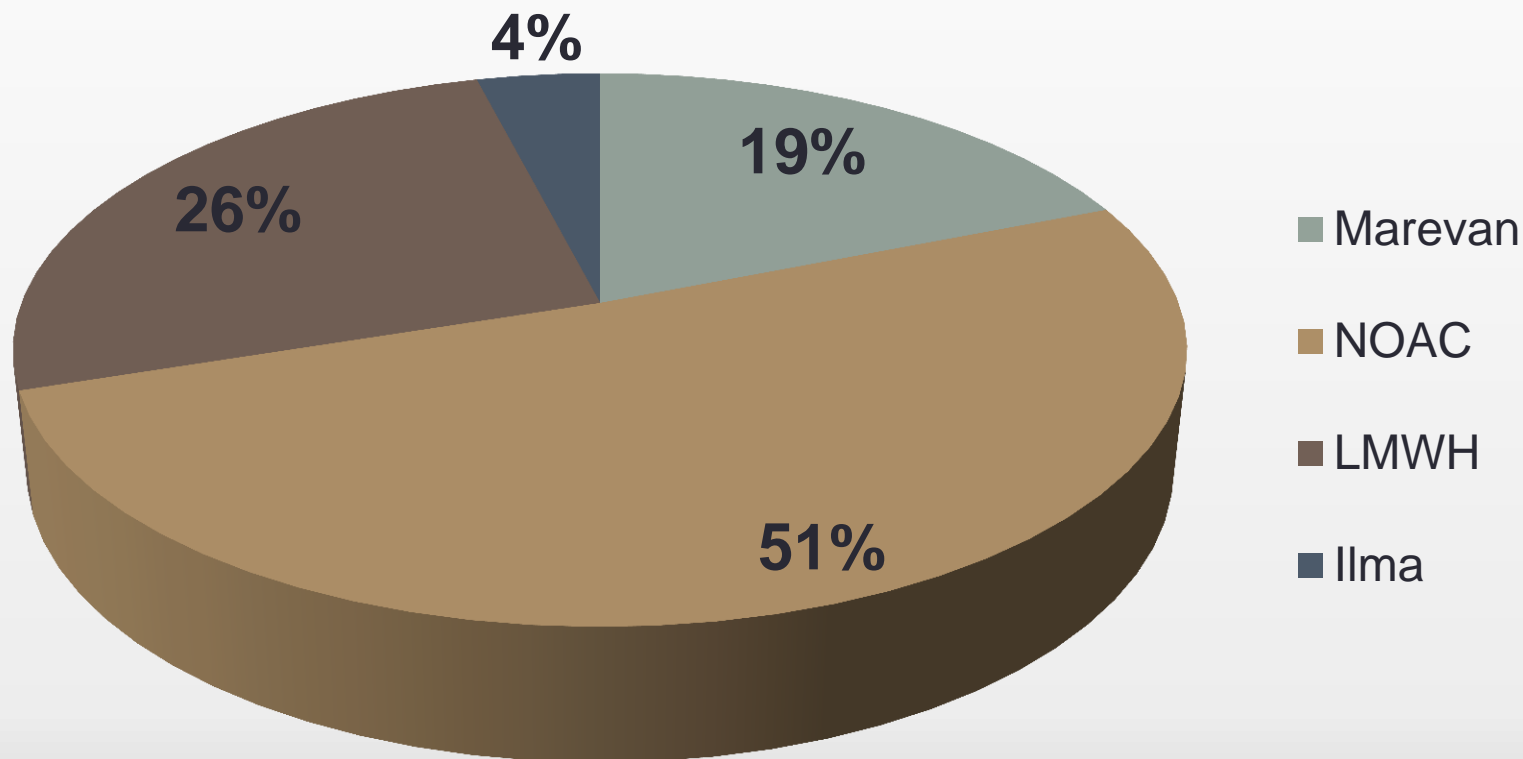


Madalmolekulaarselt hepariinilt (LMWH) võib NOAC-ile üle minna järgmise annuse manustamiseks ettenähtud ajal.

Sama kehtib NOAC → LMWH ülemineku kohta

Seisund	Antikoagulant
Massiivne SVT või KATE	Hepariin
Kõrge veritsuse risk	Hepariin
Aktiivne kasvaja	LMWH
Rasedus ja laktatsioon	LMWH
Maksa funktsiooni häire $PT^*/INR < 2$	Marevan
NOAC on liiga kallis pt-le	Marevan
Raskused INR –i kontrolliks (geogr, füüsil.)	DOAC
Täielik VTE p/o ravi (ambulaatoriselt)	Rivaroxaban või apixaban
GFR < 30 mL/min	Marevan
GFR 30-50 mL/min	Rivaroxaban või apixaban
Düspepsia, iiveldus, oksendamine	Rivaroxaban või apixaban
Hiljutine GI verejooks	Apixaban
Hiljutine äge koronaarsündroom	Rivaroxaban või apixaban
Probleemiks kahekordne annus	Rivaroxaban

VT ravi I ja II siseosakondades



Trombolüüs

Trombi eemaldamise strateegia:

süsteemne või kateeter-trombolüüs (kuni 14 päeva)

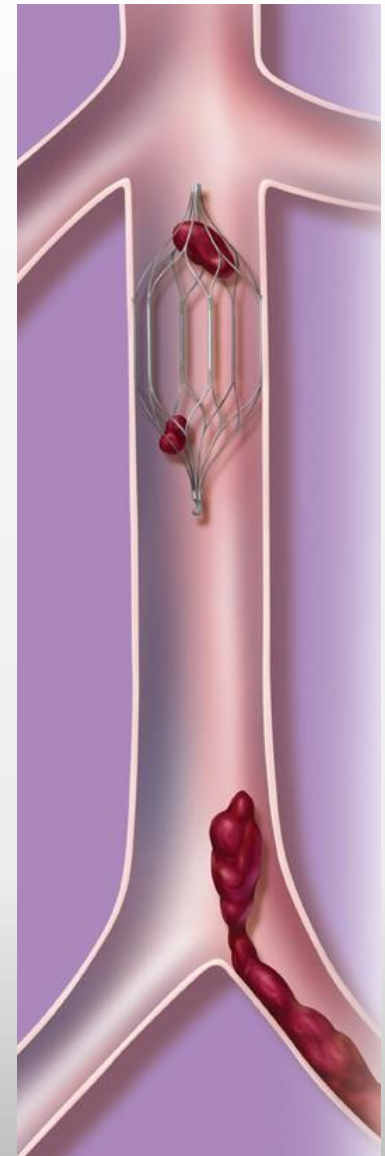
Kasutatakse: urokinaasi, streptokinaasi, alteplase (koe tüübi plasminogeeni aktivaatorit)

- Kõrge riskiga KATE ja raske parema vatsakese puudulikkus, kliiniliselt šokk/hüpotensioon, (vältida pulmonaalhüpertensiooni kujunemist)
- Massiivne ileofemoraalne tromboos jäseme gangreeni riskiga, post-trombootilise sündroomi riski vähendamiseks

Kateeter-trombolüüs + perkutaanne mehaaniline trombektoomia

Õõnesveeni filter

- Cava filtrit soovitatakse juhtudel, kui on korduv VTE episood adekvaatse pikaajalise LMWH – ravi foonil.
- Kui on vastunäidustus antikoagulatsiooniks:
 - aktiivne verejooks
 - väljendunud, pikaajaline trombotsütopeenia (IA)
- IVC filter paigaldatud - kui veritsusrisk lahenenud traditsiooniline antikoagulantravi (2B)



Tromboosi ravi

CHEST Guidelines 2012

Süvaveenitromboos (SVT)

- Alajäsemete tromboos (sümptomaatiline ja asümptomaatiline, juhuslikult diagnosteeritud)
- Ülajäsemete tromboos (v axillaris ja proksimaals.)
- **Sümptomaatiline** portaal-, mesenteriaal-, põrnaveeni tromboos
- Kateeterassotsieeritud tromboos (ei soovita kateetri eemaldada)

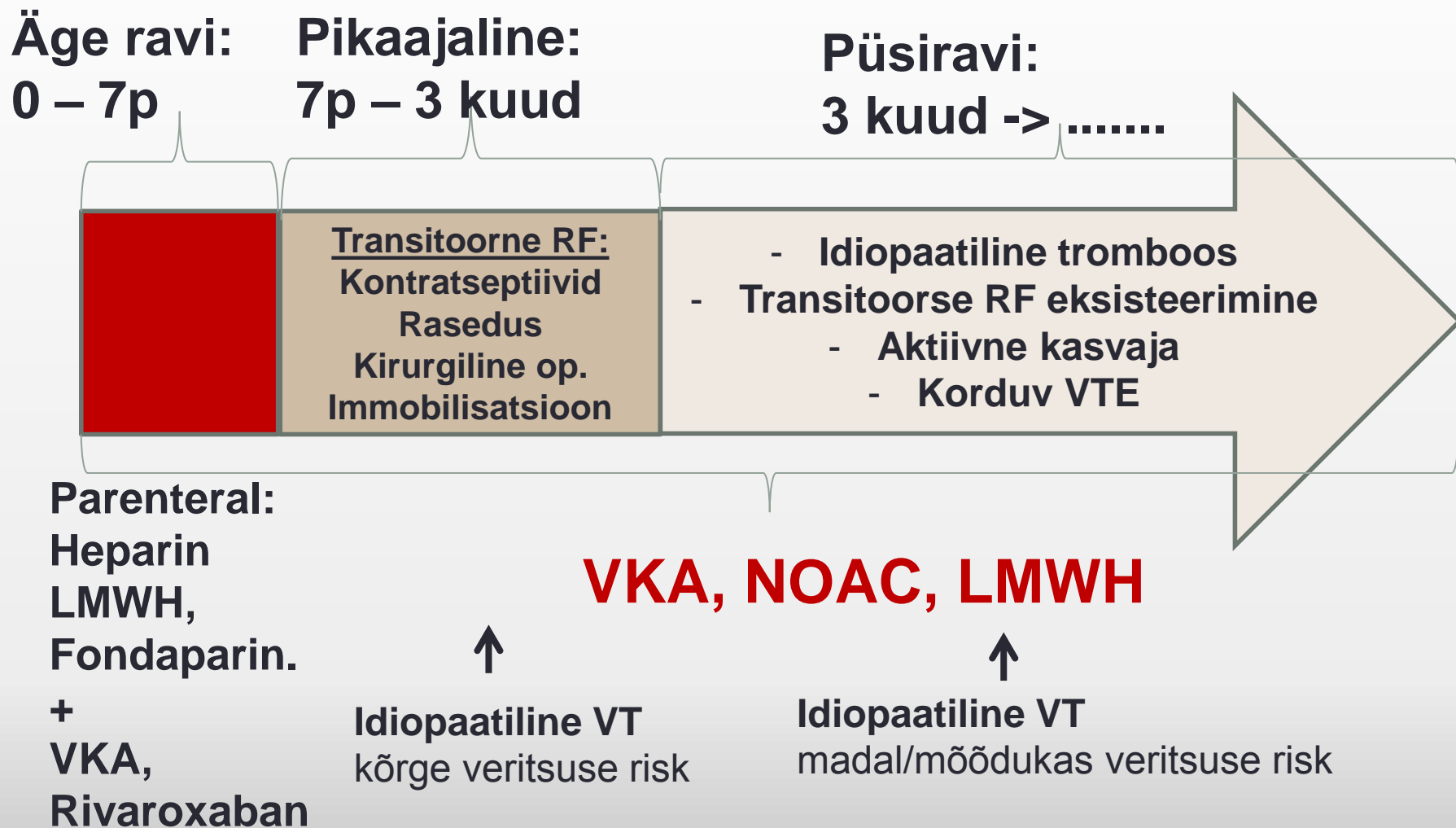
KATE (sümptomaatiline ja asümptomaatiline)

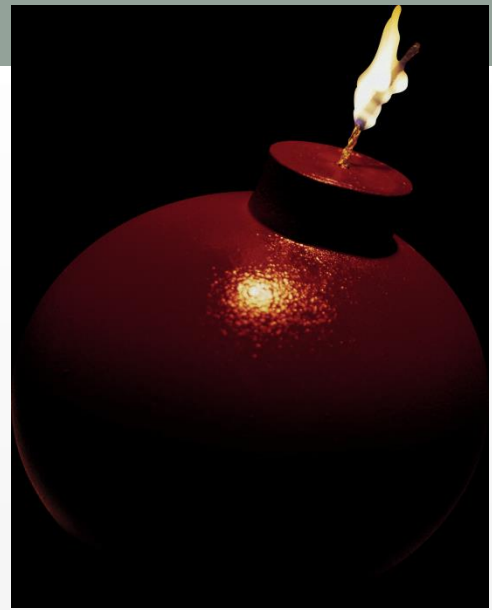
- Trombolüüsi järgselt
- Cava filtri implantatsiooni järgselt, kui veritsusrisk lahenenud
- **Sümptomaatiline** pindmiste veenide tromboos (prof.doosis – 45 päeva)

Ravi ei ole näidustatud

- ***Juhuslikult*** diagnosteeritud portaal-, mesenteriaal-, põrnaveeni tromboos
- ***Asümptomaatiline*** pindmiste veenide tromboos < 5 cm, alalpool põlve
- Posttrombootiline sündroom (PTS)

VTE faasid ja ravi pikkus





Kasutatud kirjandus

1. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012.
2. Venous thromboembolic diseases. NICE clinical guideline, June 2012
3. Indication for Catheter-Directed Thrombolysis in the Management of Acute Proximal DVT, Benjamin O Patterson, AHA, 2010
4. Gaining experience with the NOACs, Pieter W. Kamphuisen, Blood, 2014, 06
5. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism, Blood, 14 august 2014, volume 124, nr 7
6. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care. Blood, 2014, vol 124, nr6
7. Tromboosi käsiraamat, MTÜ Tromboosiühing.
8. National Comprehensive Cancer Network – NCCN, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease 1.2012, NCCN Guidelines