

Ne vit.K geriamieji antikoaguliantai insulto profilaktikai: klinikinė reikšmė ir naujos skyrimo galimybės

PROF. DALIUS JATUŽIS

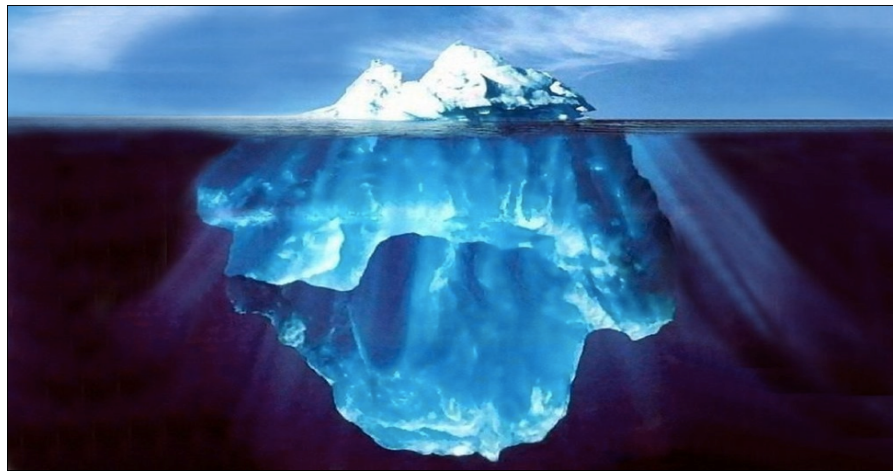
VU MF KLINIKINĖS MEDICINOS INSTITUTAS

NEUROLOGIJOS IR NEUROCHIRURGIJOS KLINIKA

Prieširdžių virpėjimas sergančiųjų insultu tarpe Lietuvoje

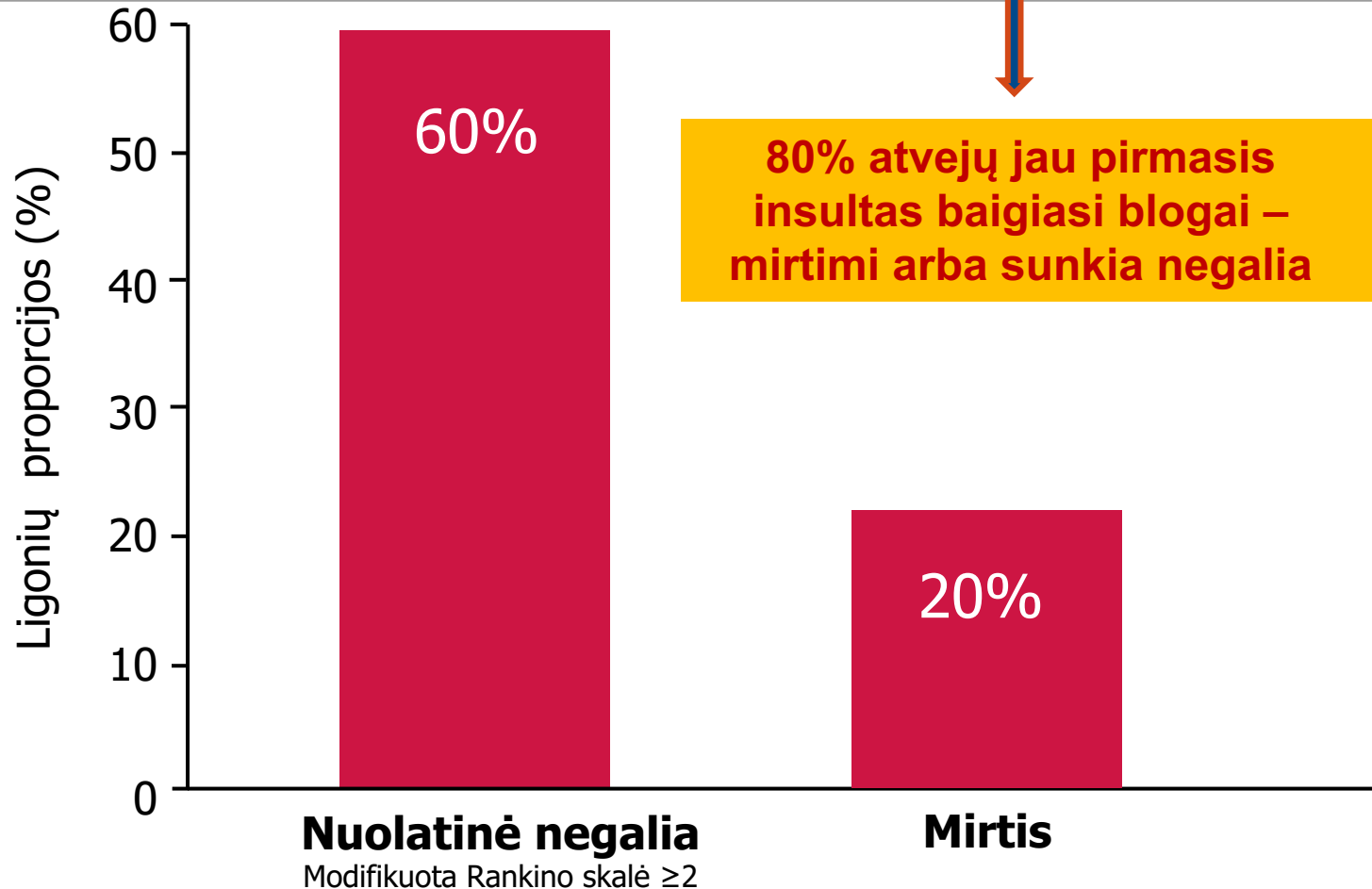
Lietuvos stacionaruose 2012 m. buvo 12986 insulto (pagrindinė liga, I60-I64) gydymo atvejai

- iš jų 2738 turėjo prieširdžių virpėjimą (I48) – **21%**



Išeminiai insultai, esant PV, linkę sukelti nuolatinę negalią ar mirtį

Pirmojo išeminio insulto išėitys didelės rizikos* ligoniams esant PV (n=597)



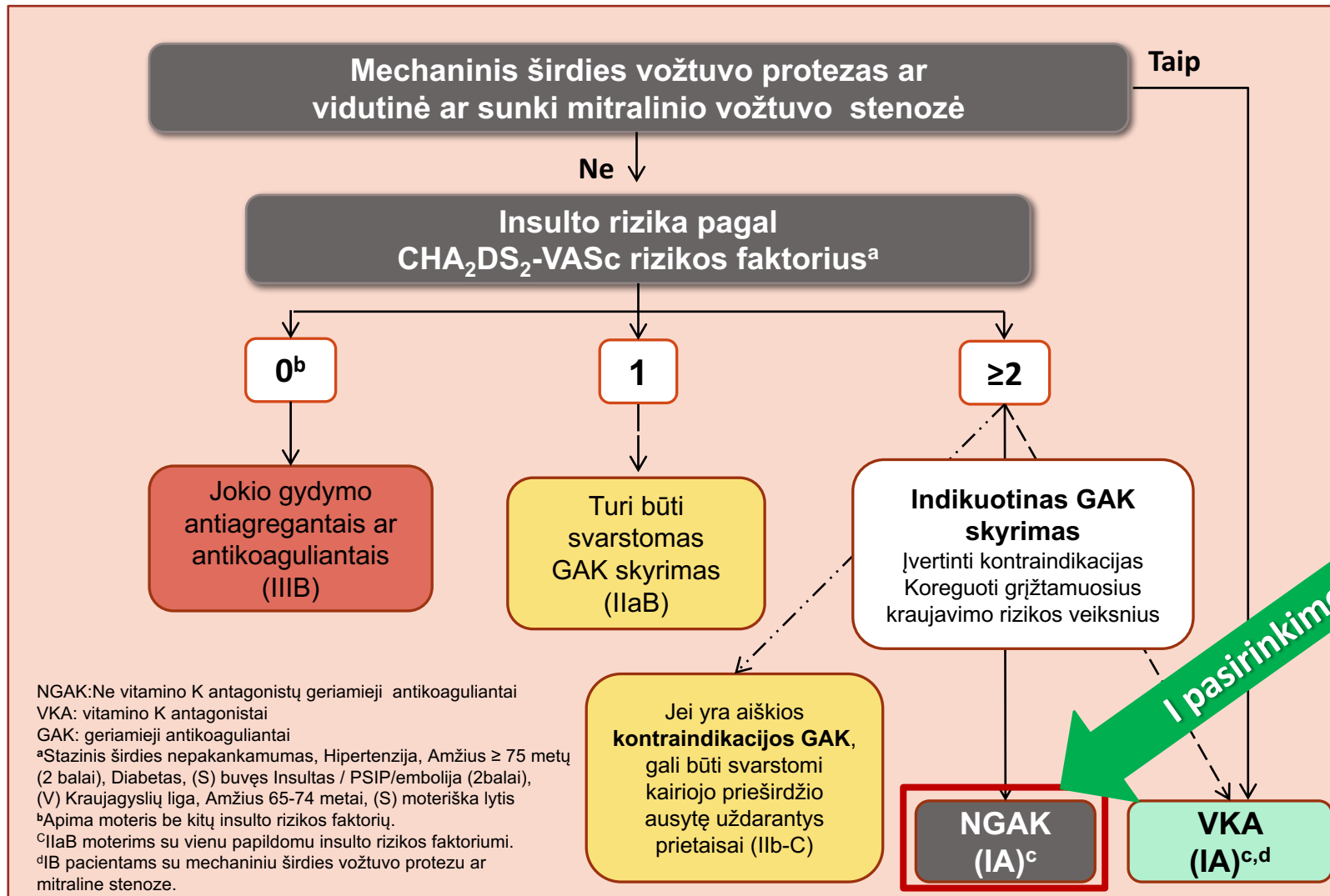
* ankstesnis insultas, PSIP ar SE; hipertenzija; širdies nepakankamumas ar plaučių edema; amžius >75 m.

Naujųjų antikoagulantų privalumai

- Ne mažesnio efektyvumo ir saugumo už varfariną
- Ženkliai sumažina intrakranijinio kraujavimo atvejų skaičių
- Nereikia pastovios laboratorinės kontrolės
- Paprasčiau vartoti, nereikia keisti dozės
- Greitai pradeda veikti
- Mažesnė sąveika su kitais medikamentais ir maistu

Insulto prevencija pacientams, sergantiems PV

EKD gairės (skiriasi nuo Lietuvos NGAK kompensavimo sąlygų!)



VKA terapija turi daug trūkumų

Siauras terapinis langas
(INR 2–3)¹

Sąveika su kitais vaistais ir
maistu¹

Dozės atsako variabilumas
(genetinės variacijos)¹

Lėta veikimo pradžia ir
pabaiga^{1,2}



Sunku valdyti gydymą
Padidėjusi insulto ir kraujavimo rizika per pirmąjį
gydymo mėnesį^{3,4}

Varfarinas realiame pasaulyje: didesnė kraujavimo rizika, nei pranešta AKT¹

Bendras didžiųjų kraujavimų dažnis*:
3.8%/Pm (95% CI: 3.8–3.9% Pm)

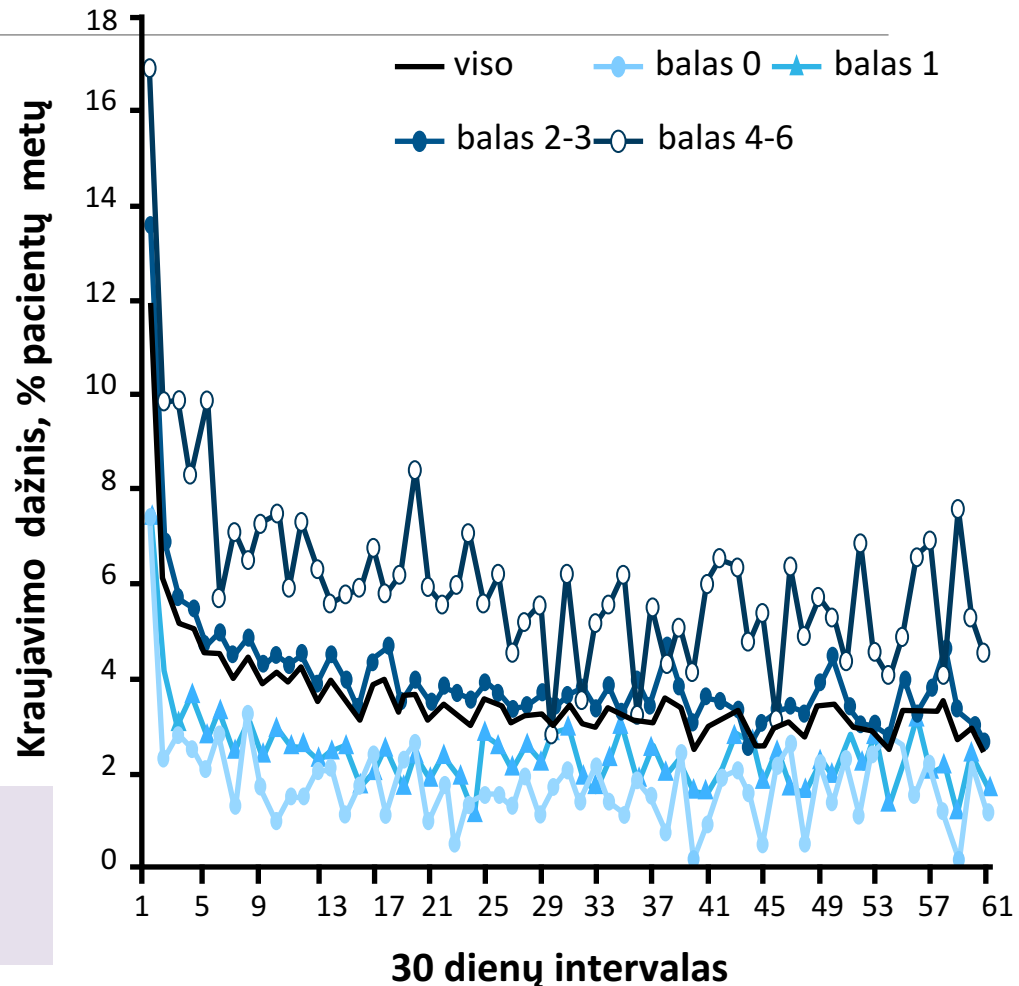


Didieji kraujavimai per pirmąsias 30 dienų:
11.8%/Pm (95% CI: 11.1–12.5% Pm)

Per 5 stebėjimo metus, 10,840 pacientų (8,7%) lankėsi ligoninėje dėl didžiųjų kraujavimų

Iš šių pacientų, 1,963 (18,1%) mirė ligoninėje arba per 7 dienas po išrašymo.

Kanados registras: 125 195 PV pacientai (≥ 66 metų), kuriems pradėtas gydymas varfarinu; suskirstyta pagal CHADS₂ balą

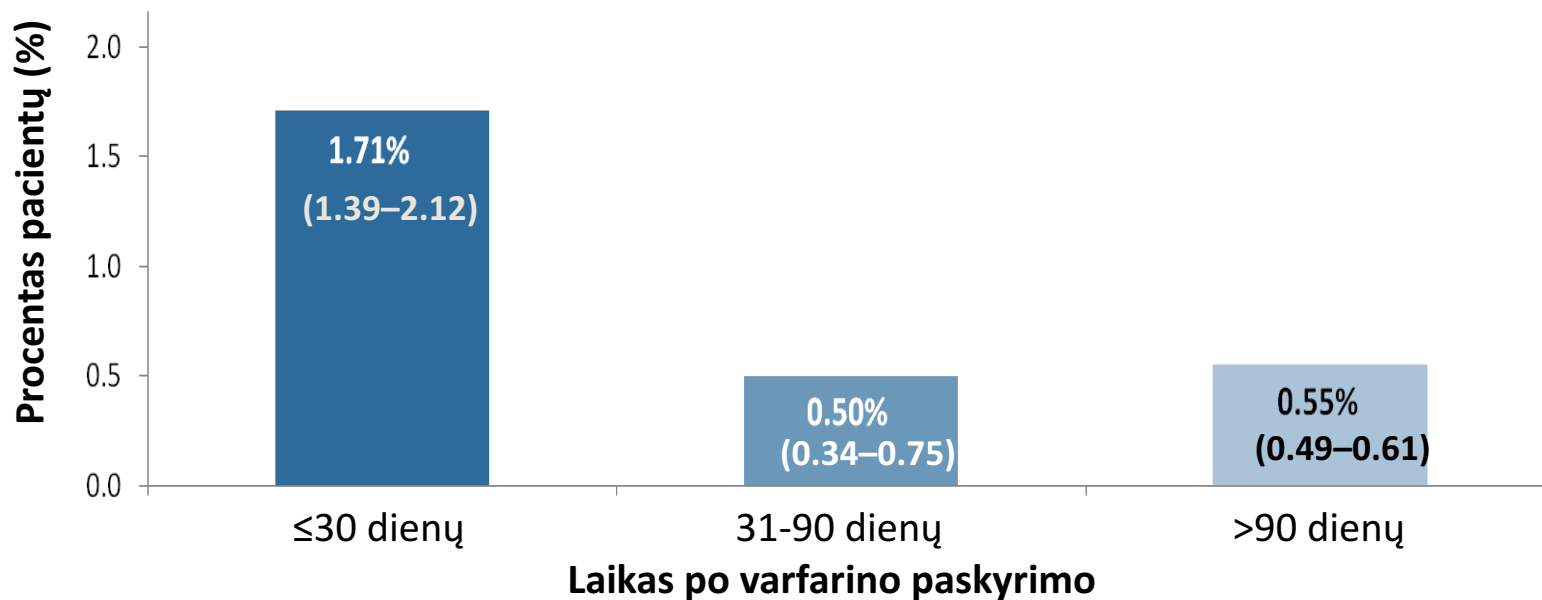


*Didžiojo kraujavimo apibrėžimas= bet koks atvykimas į ligoninę, susijęs su kraujavimu. Pm= pacientų metų; AKT= atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas.

1. Gomes et al. *CMAJ*. 2013;185:E121–127.

Varfarinas realiame pasaulyje: padidėjusi rizika insultui per pirmąjį mėnesį¹

Pritaikyta santykinė rizika (95% CI)* insultui pradėjusiems vartoti varfariną ir tiems, kurie nepradėjo naudoti varfarino**



JK atvejais kontroliuojamas tyrimas 70 766 naujai diagnozuotų pacientų su PV

*Pritaikyta pertekliniam alkoholio naudojimui, rūkymo būklei nutukimui, CHADS₂ balui, perifeinių arterijų ligai, buvusiam vėžiui, kraujavimams, tromboemboliniams įvykiams, ACE inhibitorių naudojimui, angiotenzino receptorių blokerių naudojimui, antidepresantų naudojimui, antipsichotikų naudojimui, NVNU naudojimui, statinų naudojimui

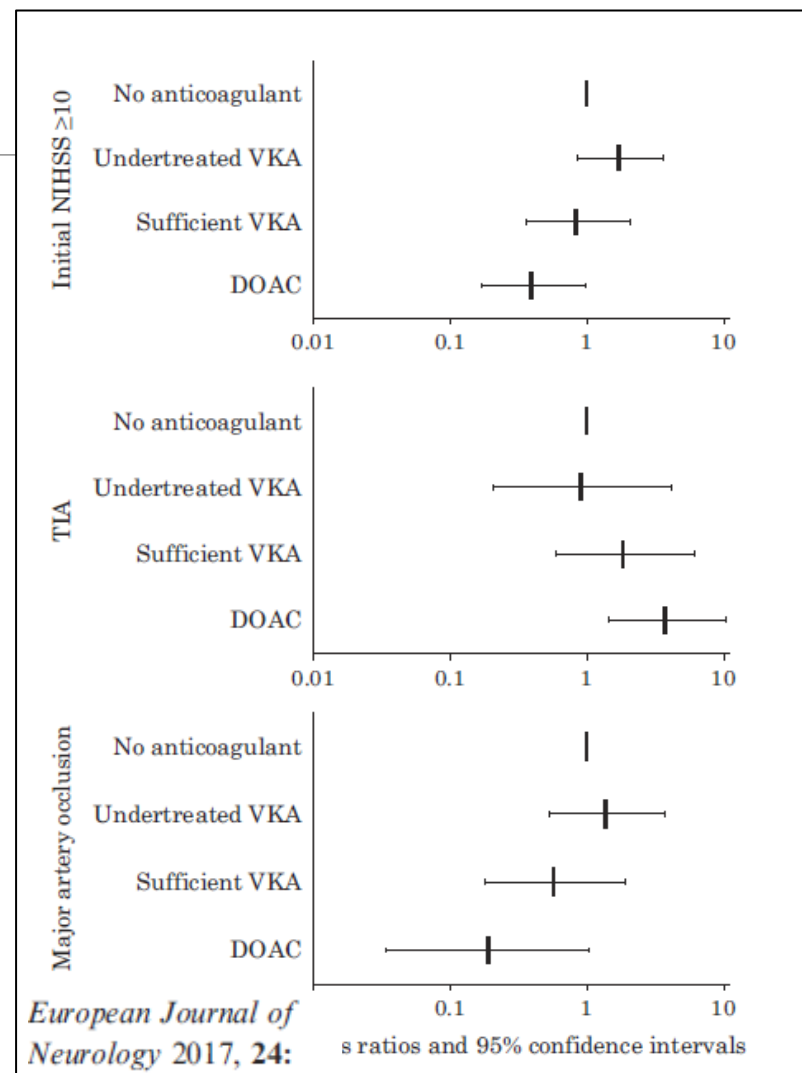
**Nenaudojo gydymo antikoagulantais metus iki įvykusio insulto

Gydymas NGAK sumažina insulto sunkumą lyginant su gydymu VKA arba be antikoagulantų

Multiregresinės analizės duomenimis, sunkaus insulto rizika yra mažesnė gydant NGAK

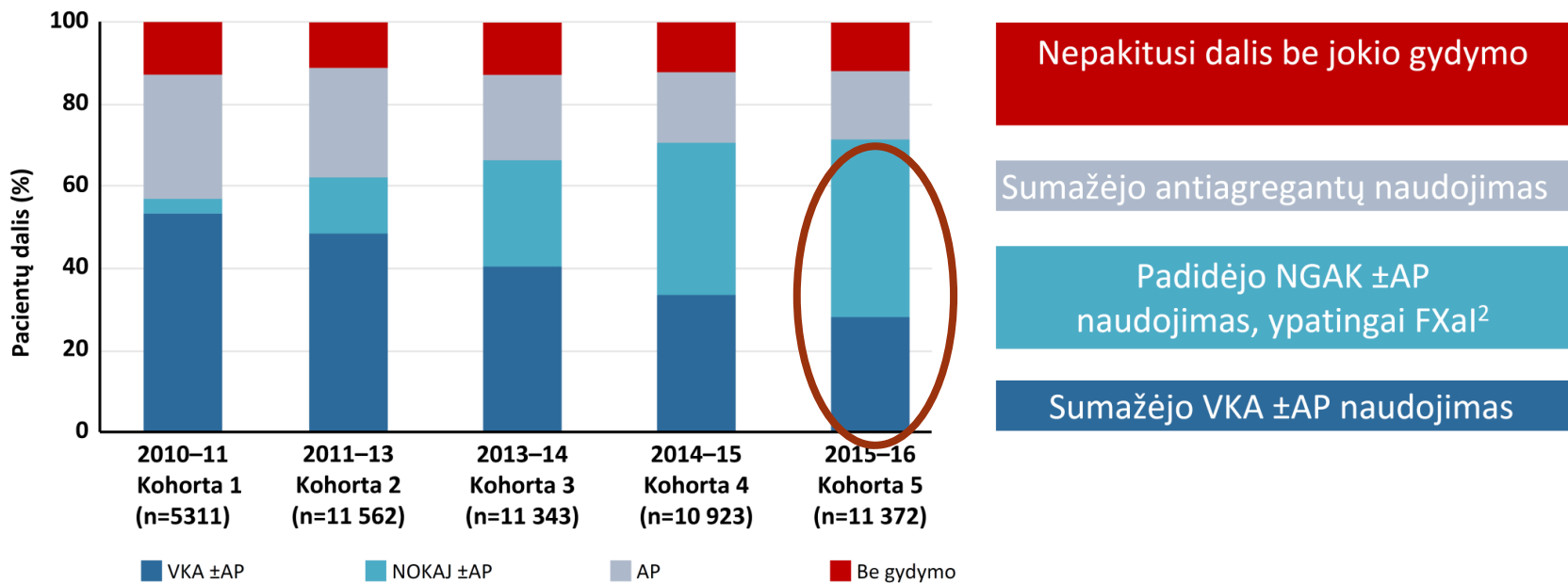
Table 2 Multivariate logistic regression model for severe stroke (National Institutes of Health Stroke Scale score ≥ 10)

Variable	OR	95% CI	P
Age (per 10 years)	1.50	1.14–1.96	0.003
Hypertension	1.58	0.96–2.62	0.075
Congestive heart failure	1.76	0.95–3.25	0.071
Current smoking	1.80	0.93–3.47	0.080
Pre-morbid mRS score (per 1 point)	1.40	1.17–1.67	<0.001
MAO	13.60	7.70–24.0	<0.001
Chronic AF (vs. paroxysmal)	1.96	1.13–3.39	0.017
Glucose (per 10 mg/dL)	1.06	0.99–1.13	0.060
BNP (per 100 pg/mL)	1.14	1.03–1.26	0.012
Anticoagulant status prior to the event			
No anticoagulant therapy	1.00	Ref.	
Undertreated VKA	1.63	0.78–3.42	0.196
Sufficient VKA	0.87	0.35–2.15	0.760
DOAC	0.39	0.16–0.96	0.041



Ne vit.K geriamųjų antikoagulantų vartojimas klinikinėje praktikoje didėja

GARFIELD-AF registras*: Antitrombotinis gydymas diagnozės nustatymo metu pg kohortas¹



*GARFIELD-AF yra prospektyvus stebėjimo pasaulinis suaugusių asmenų tyrimas su neseniai diagnozuotu NVPV iš 1215 centrų iš 35 šalių

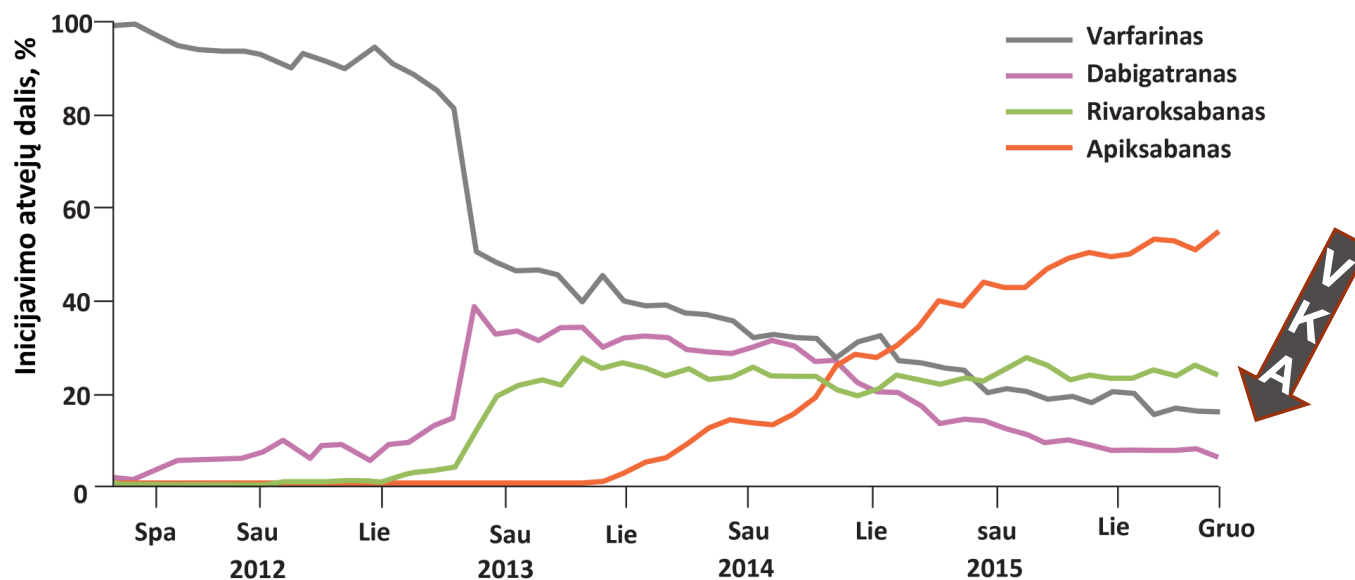
AP: antiagregantai; FXa¹: faktoriaus Xa inhibitorius

1. Haas S. Presentacija ESC 2016; 27–31 Aug 2016; Rome, Italy; 2. Camm AJ, et al. Heart 2017;103:307–314

Norvegijos nacionalinio registro duomenys

Pacientų su prieširdžių virpėjimu gydymo GAK inicijavimo modeliai laiko atžvilgiu

GAK inicijavimo atvejų procentas per mėnesį 2011 rugpjūtis – 2015 Gruodis



**Ar visi NGAK
vienodi?**

VKA ir NGAK pagrindinės farmakokinetinės savybės

	Varfarinas ^{1,2}	Dabigatranas ³	Rivaroksabanas ⁴	Apiksabanas ⁵
Veikimo mechanizmas	Nuo vitamino K priklausančių faktorių inhibitorius	Tiesioginis trombino inhibitorius	Tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius	Tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius
Biologinis prieinamumas išgėrus	>95%	~6.5%	80–100%	~50%
Pro-vaistas	Ne	Taip	Ne	Ne
Maisto poveikis	Taip (maistui, kuris turi daug vit. K)	Ne	Taip (20 mg ir 15 mg turi būti vartojamas su maistu)	Ne
Pašalinimas per inkstus	0	85%	~33 %*	~27%
Vidutinis pusinės eliminacijos laikas (t_{1/2})	40 h	12–14 h†	5–9 h (jauniems) 11–13 h (vyresnio amžiaus)	12 h
T_{max}	3–5 dienos	0.5–2 h	2–4 h	3–4 h

Informacija lentelėje pagrįsta apiksabano, rivaroksabano, dabigatrano, ir endoksabano PCS. **Daugiau informacijos - vaistų PCS.** ³⁻⁶

*tiesioginis pašalinimas per inkstus nepakitusios medžiagos.

†ilgesnis pacientams su pažeista inkstų funkcija.

T_{max}: laikas iki plazmos koncentracijos piko.

Insulto profilaktika NGAK pacientams, sergantiems su NVPV: atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų dizainas

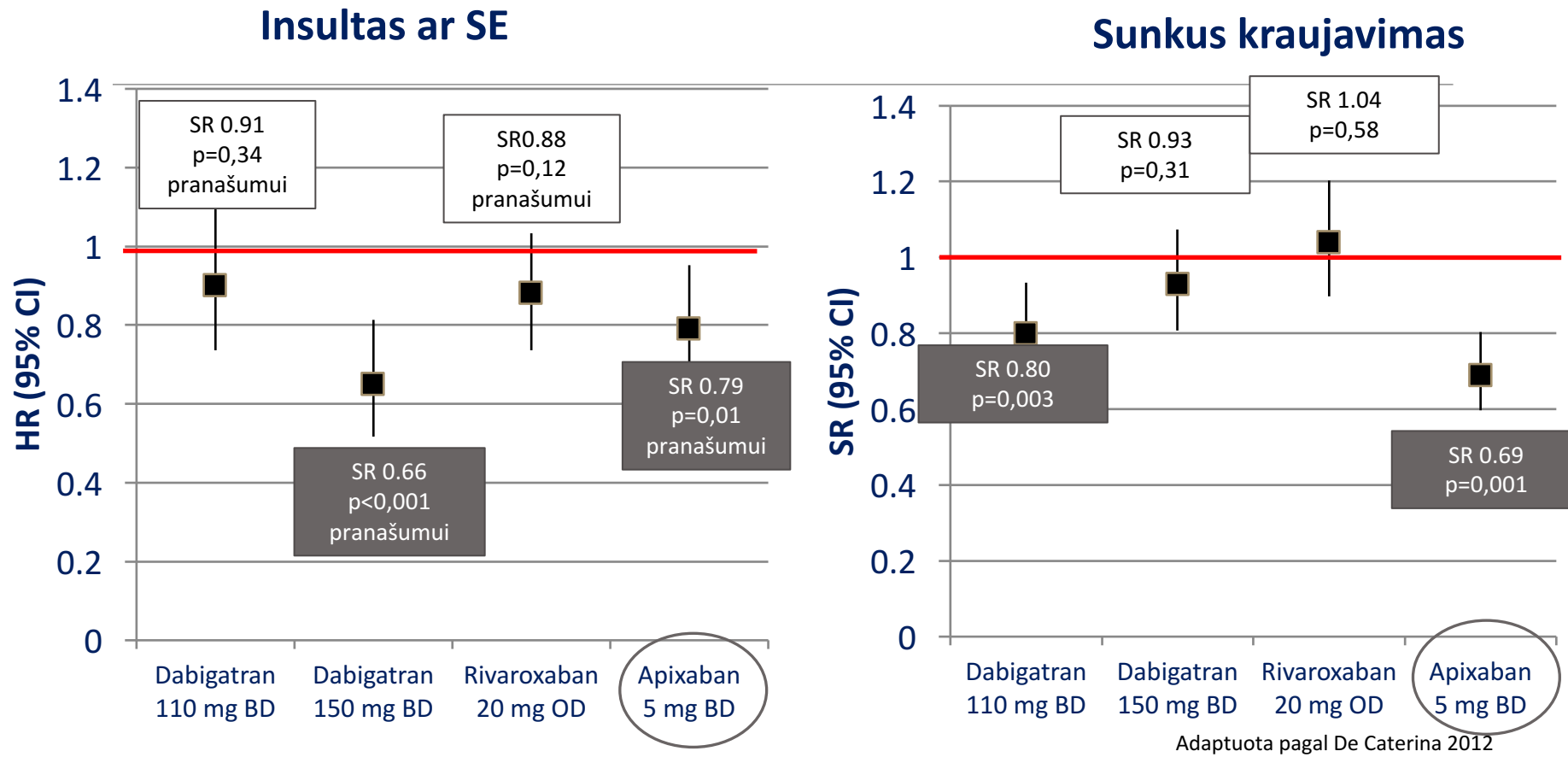
	RE-LY ¹	ROCKET AF ²	ARISTOTLE ³	AVERROES ⁴
n	18,113	14,264	18,201	5,599
Dizainas	Aklas (dabigatranas) Atviras (varfarinas)	Dvigubai aklas, dvigubai koduotas	Dvigubai aklas, dvigubai koduotas	Dvigubai aklas, dvigubai koduotas
Gydymas	<ul style="list-style-type: none"> Dabigatranas 110 mg x 2 k./d Dabigatranas 150 mg x 2 k./d Varfarinas (TNR santykis: 2–3) 	<ul style="list-style-type: none"> Rivaroksabanas 20 mg x 1 k./d 15 mg x 1 k./d tam tikriems pacientams[†] Varfarinas (TNR santykis: 2–3) 	<ul style="list-style-type: none"> Apiksabanas 5 mg x 2 k./d 2.5 mg x 2 k./d tam tikriems pacientams* Varfarinas (TNR santykis: 2–3) 	<ul style="list-style-type: none"> Apiksabanas 5 mg x 2 k./d 2.5 mg x 2 k./d tam tikriems pacientams* ASA (81–324 mg per dieną)
Tikslas	Neblogesnis	Neblogesnis	Neblogesnis	Pranašesnis

[†]Pacientai, kurių kreatinino klirensas 30–49 mL/min; ^{*}Pacientai atitinkantys ≥ 2 kriterijus: vyresni ≥ 80 metų, svoris ≤ 60 kg, arba kreatininas serume ≥ 1.5 mg/dL (133 μ mol/L). Pastaba: Pagal apiksabano vaisto charakteristiką, pacientai atitinkantys kriterijus sunkaus inkstų nepakankamumo (CrCl 15–29 ml/min) turėtų taip pat gauti mažesnę dozę apiksabano 2,5 mg du kartus dienoje).

Šie kriterijai skiriasi nuo studijoje taikomų. [‡]Pacientai atitinkantys, bet kurį iš kriterijų: CrCL 30–50 mL/min, kūno svoris ≤ 60 kg ar susiję su vartojimu specifinių P-gp inhibitorių. Pagal edoksabano vaisto charakteristiką, rekomenduojama dozė yra 60 mg vieną kartą dienoje. Dozavimas 30 mg vieną kartą dienoje (VD) rekomenduojamas tam tikriems pacientams. Detalesnės informacijos žiūrėti vaisto charakteristikoje.

ASA: acetylsalicylico rūgštis; DD: du kartus dienoje (2 k./d); TNR: tarptautinis normalizuotas santykis. NVPV: su vožtuvų liga nesujęs prieširdžių virpėjimas VD: vieną kartą dienoje (1 k./d.).

Klinikinių tyrimų saugumo ir efektyvumo pagrindinių tikslų rezultatai, lyginant NGAK su VKA



Nėra tiesioginių palyginamųjų klinikinių tyrimų tarp NGAK, todėl negalima lyginti rezultatų tarpusavyje.

SE: sisteminė embolija; HR: žalos santykis, (angl. HR: Hazard ratio); CI; pasitikėjimo intervalas

Įžvalgos iš ARISTOTLE tyrimo: insultų dažnio priklausomybė nuo varfarino vartojimo patirties¹

- ▶ Varfarinu gydytų pacientų grupėje insultų dažnis / 100 pacientų metų per pirmąsias 30 dienų buvo didesnis pacientams anksčiau nevartojusiems varfarino (*warfarin-naïve*) grupėje (5,41) nei turintiems gydymo varfarinu patirties (*warfarin-experienced*) (1,42) grupėje (HR: 3,8)¹
- ▶ **Apiksabanu gydytų pacientų grupėje** insulto dažnis nesiskyrė pacientams vartojusiems varfariną iki tyrimo pradžios ir naujai gydytiems pacientams¹

Jei insulto rizika didelė - CHA₂DS₂-VASc >2

Insulto, praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio ir sisteminės embolijos klinikiniai rizikos veiksniai CHA₂DS₂-VASc skalėje¹

CHA ₂ DS ₂ -VASc rizikos veiksniai	Vertinimas
Stazinis širdies nepakankamumas	+1
Arterinė hipertenzija	+1
Amžius ≥75 metai	+2
Cukrinis diabetas	+1
Insultas/ PSIP/ tromboembolija anamnezėje	+2
Kraujagyslių ligos	+1
Amžius 65–74 metai	+1
Moteriška lytis	+1
Iš viso maksimaliai:	+9

CHA₂DS₂ -VASc skalės rizikos faktorių aprašymas:

Stazinis širdies nepakankamumas – širdies nepakankamumo požymiai/simptomai ar objektyviais tyrimais nustatytas kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas

Arterinė hipertenzija – kraujo spaudimas ramybėje >140/90 mmHg registruotas mažiausiai du kartus ar gydoma arterinė hipertenzija.

Cukrinis diabetas- glikemija nevalgius 125 mg/dl (>7 mmol/l) arba pacientas vartoja peroralinius glikemiją mažinančius vaistus ir/ar insuliną

Kraujagyslių liga - persirgtas miokardo infarktas, periferinių arterijų liga ar aortos aterosklerozinė plokštelė

PSIP: praeinantysis smegenų išemijos priepuolis

Jei kraujavimo rizika didelė

Kraujavimo rizika didelė, jei yra ≥ 3 kraujavimo rizikos veiksniai

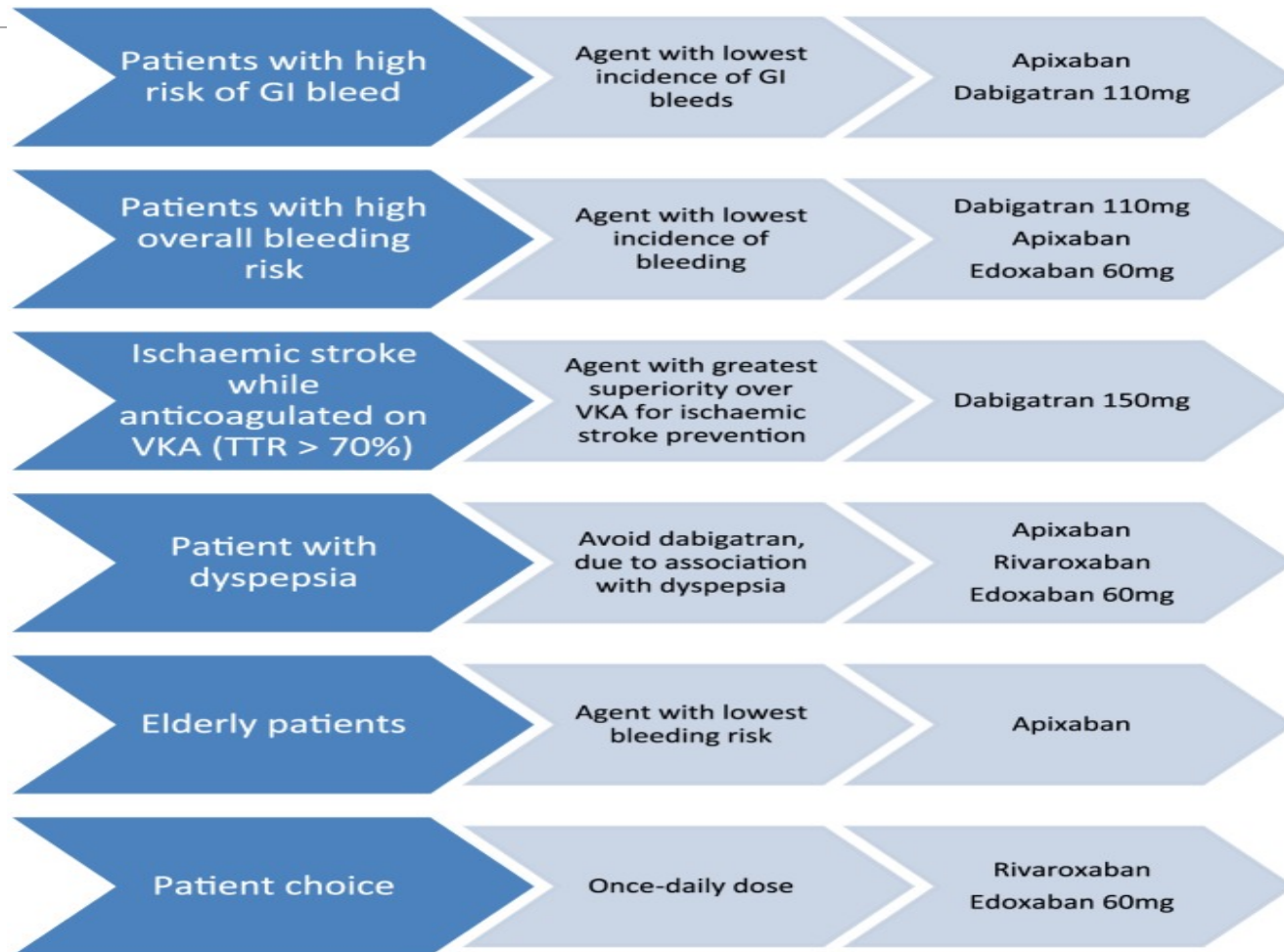
- ✓ Gydymo geriamaisiais antikoagulantais nereikėtų atsisakyti dėl didelio kraujavimo rizikos balo
 - ✓ Kraujavimo rizikos veiksnius reikia nustatyti, o koreguojamus – koreguoti

Modifikuojami ir nemodifikuojami kraujavimo rizikos veiksniai

Modifikuojami kraujavimo rizikos veiksniai:
Arterinė hipertenzija (ypač, kai sistolinis kraujo spaudimas yra >160 mmHg)
Labilus TNS ar LTI (TTR) $<60\%$ pacientams, gydomiems vitamino K antagonistais
Vaistai, kurie didina kraujavimą, tokie kaip antiagregantai ir NVNU nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
Gausus alkoholio vartojimas (≥ 8 sutartinės alkoholio dozės/savaitę)
Iš dalies modifikuojami kraujavimo rizikos veiksniai:
Anemija
Inkstų funkcijos pažeida
Kepenų funkcijos pažeida
Sumažėjęs trombocitų skaičius ar funkcija

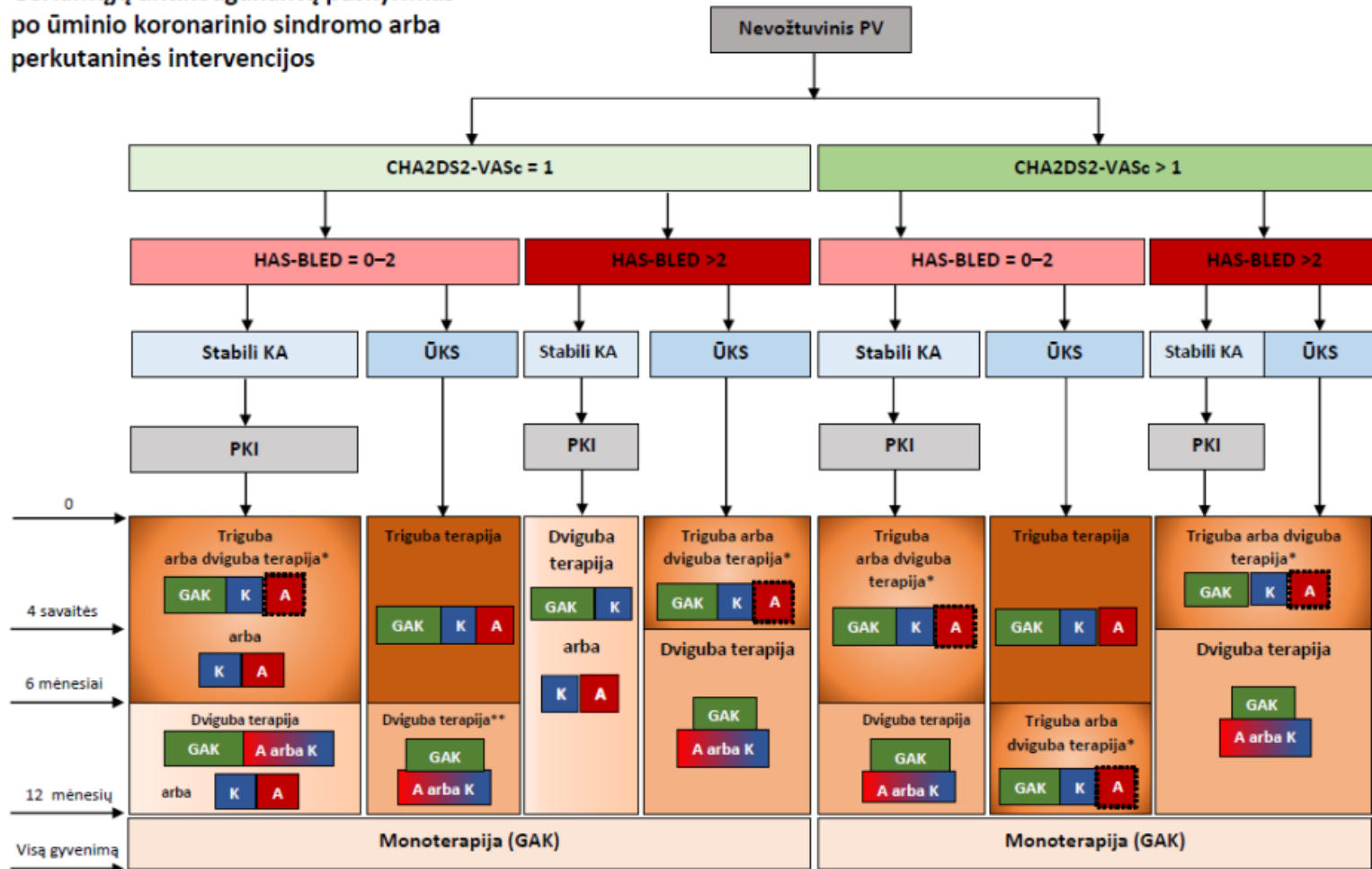
Nemodifikuojami kraujavimo rizikos veiksniai:
Amžius (>65 metų) (≥ 75 metų)
Sunkus kraujavimas anamnezėje
Insultas anamnezėje
Inkstų liga, reikalaujanti dializės ar inkstų transplantacija
Kepenų cirozė
Onkologinė liga
Genetiniai veiksniai
Biomarkeriais pagrįsti kraujavimo rizikos veiksniai:
Didelio jautrumo troponinas
Augimo diferenciacijos faktorius-15
Serumo kreatininas/ kreatinino klirensas

Antikoagulianto pasirinkimas atsižvelgiant į klinikinę situaciją ir paciento prioritetus



Kombinuota antitrombozinė terapija po ŪKS/PKI

Geriamųjų antikoagulantų paskyrimas po ūminio koronarinio sindromo arba perkutaninės intervencijos



*Dviguba terapija gali būti paskirta kai kuriems pacientams, atsižvelgiant į individualius rizikos veiksnius.

Vartojant naujuosius antikoagulantus su antiagregantais, skiriamos mažesnės antikoagulantų dozės: dabigatrano 110mg x2k/d, rivaroksabano 15mg/d; apiksabano 2,5mg x2k/d. Vartojant varfariną su antiagregantais, INR palaikomas 2,0 – 2,5 intervale.

PV – prieširdžių virpėjimas; KA – krūtinės angina; ŪKS – ūminis koronarinis sindromas; PKI – perkutaninė intervencija; GAK – geriamieji antikoagulantai (varfarinas arba naujieji antikoagulantai); K – klopidogrelis 75 mg/d; A – aspirinas 75-100 mg/d. Pagal Rohla M, et al. Double or triple antithrombotic combination therapy in patients who need anticoagulation and antiplatelet therapy in parallel. European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy 2015;1:191-7.

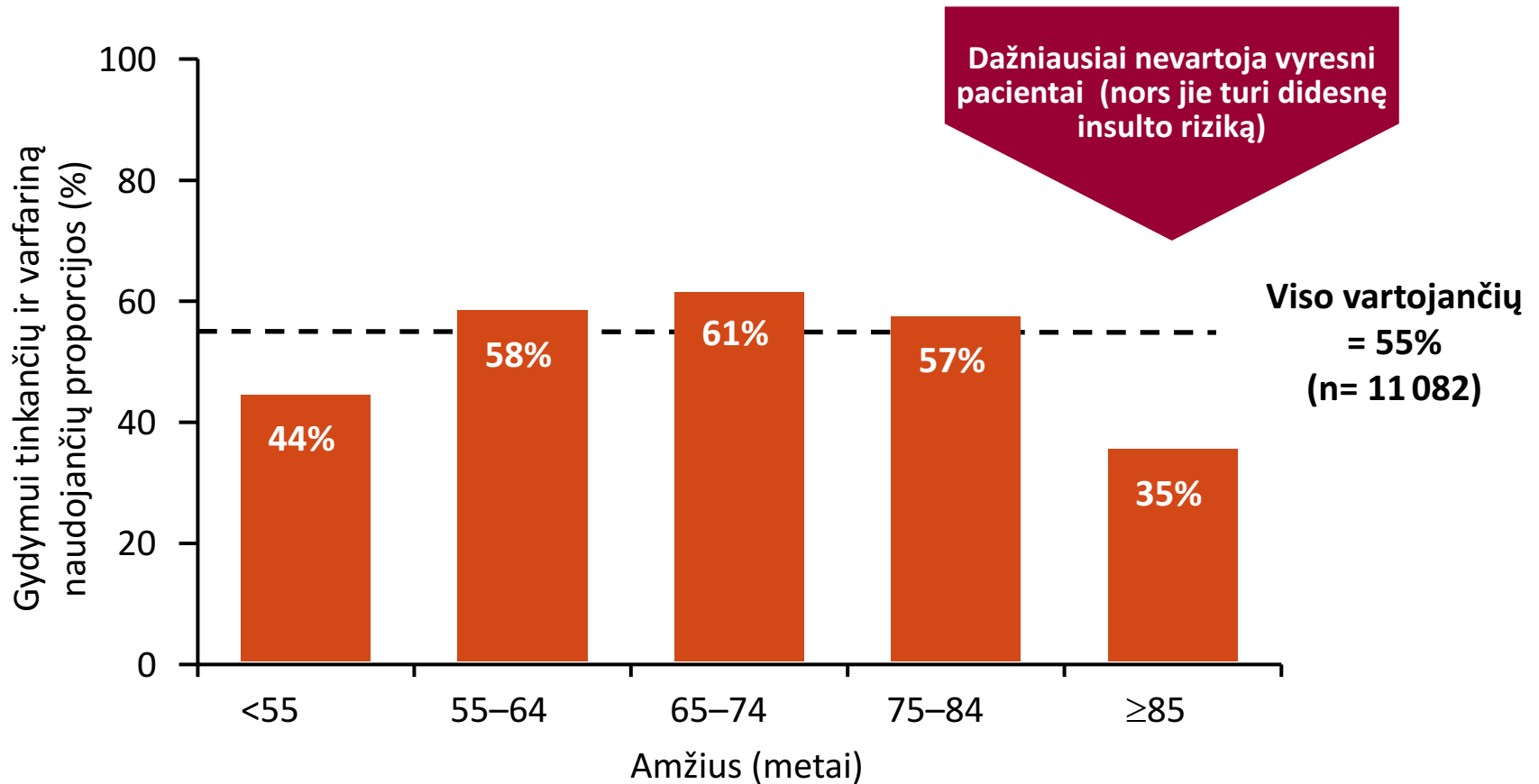
Rekomendacijos ir realybė

Dėl vit.K antagonistinių antikoagulantų trūkumų **iki 50% ligonių, kuriems indikuotini OAK, jų nevartoja** (Rowan et al. JACC 2007)

Reikšminga dalis pacientų nutraukia gydymą, nepaisant duotų rekomendacijų

- patvirtina ir mūsų (VUL SK) patirtis

Varfariną, esant PV, vartoja tik ½ ligonių kuriems jis reikalingas

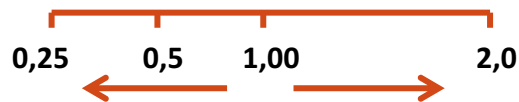


Ką žinome apie vyresnio amžiaus pacientų subgrupių analizes?

**Vyresnis amžius
>75m**

RE-LY tyrimas: dabigatrano 150 mg efektyvumas ir saugumas vyresniems pacientams¹

	Dabigatranas 150 mg 2xd	Varfarinas	HR (95% CI)	Sąveikos P reikšmė
	%/metus (įvykių skaičius)			
Insultai/SE†				0,81
Amžius < 75 metai	0,90 (65)	1,43 (101)		
Amžius ≥ 75 metai	1,43 (69)	2,14 (101)		
Sunkus kraujavimas ‡				<0,001*
Amžius < 75 metai	2,12 (153)	3,04 (215)		
Amžius ≥ 75 metai	5,10 (246)	4,37 (206)		



Dabigatranas geriau Varfarinas geriau

<75 metų (n=10,855); >75 metų (n=7,258)

†Pagrindinis efektyvumo tikslas;

‡Pagrindinis saugumo tikslas

*Žymi sąveika tarp gydymo ir amžiaus sunkiems kraujavimams

**Vyresnis amžius
>75m**

ROCKET AF tyrimas: rivaroksabano efektyvumas ir saugumas vyresniems pacientams¹

	Rivaroksa- banas	Varfarinas	HR (95% CI)	Sąveikos P reikšmė
	Įvykių dažnis per 100 pacientų- metų			
Insultai/SE†				0,313
Amžius < 75 metai	2,00	2,1		
Amžius ≥ 75 metai	2,29	2,85		
Sunkus + KRNK kraujavimas ‡				0,009*
Amžius < 75 metai	11,58	12,43		
Amžius ≥ 75 metai	19,83	17,55		



†Pagrindinis efektyvumo tikslas;

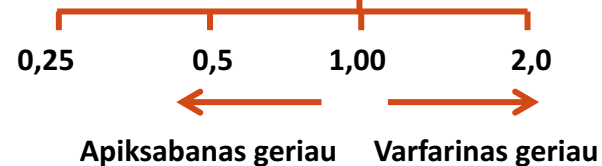
‡Pagrindinis saugumo tikslas

*Žymi sąveika tarp gydymo ir amžiaus sunkiems ir KRNK kraujavimams
KRNK: kliniškai reikšmingas, nesunkus kraujavimas

Vyresnis amžius
>65m, >75m

ARISTOTLE: apiksabano efektyvumas ir saugumas vyresniems pacientams¹

Subgrupės	Pacientų skaičius	Apiksaba- nas	Varfarinas	HR (95% CI)	Sąveikos P reikšmė
		Įvykių (%/metus)			
Insultai/SE†					0,11*
Amžius < 65 metai	5,471	51 (1,00)	44 (0,86)		
Amžius 65 - < 75 metai	7,052	82 (1,25)	112 (1,73)		
Amžius ≥ 75 metai	5,678	79 (1,56)	109 (2,19)		
Sunkūs kraujavimai ‡					0,63*
Amžius < 65 metai	5,455	56 (1,17)	72 (1,51)		
Amžius 65 - < 75 metai	7,030	120 (1,99)	166 (2,82)		
Amžius ≥ 75 metai	5,655	19,83	224 (5,19)		



†Pagrindinis tikslas;

‡Pagrindinis saugumo tikslas

*P reikšmės sąveika pagrįsta sekančiu amžiaus tarpiniu

**Vyresnis amžius
>65m**

Drugs Aging (2017) 34:499–507
DOI 10.1007/s40266-017-0466-6



REVIEW ARTICLE

Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016)

Martin Wehling¹ · Ronan Collins² · Victor M. Gil³ · Olivier Hanon⁴ · Roland Hardt⁵ · Martin Hoffmeister⁶ · Pedro Monteiro⁷ · Terence J. Quinn⁸ · Dieter Ropers⁹ · Giuseppe Sergi¹⁰ · Freek W. A. Verheugt¹¹

Published online: 10 May 2017
© Springer International Publishing Switzerland 2017

Vyresnis amžius
>65m

FORTA vertintojų parinkimas

(Europos ekspertų išvados)

FORTA: Fit FOR The Aged (virš 65 m.)

Ekspertai buvo laikomi tinkamais, jei jie atitiko šiuos kriterijus:

- gerontologai ar kardiologai su dokumentuota klinicine farmakoterapijos patirtimi, dirbantys su senyvo amžiaus žmonėmis, turinčiais daug ligų;
- aukštas akademinis statusas;
- pirmaujantys geriatrijos / kardiologija medicinos asociacijose;
- didelis kiekis ir aukšta kokybė aktualių publikacijų.

Atitinkamai, dešimt apklaustųjų iš septynių Europos šalių atitiko šiuos kriterijus

Vyresnis amžius
>65m

FORTA klasifikacija

(Europos ekspertų išvados)

Delphi proceso rezultatai GAK įvertinimui pagal FORTA klasifikaciją

Ilgalaikiam pacientų su PV gydymui NGAK buvo vertinami kaip FORTA-A (labai naudingi: apiksabanas) ar FORTA-B (naudingi: rivaroksabanas, edoksabanas, dabigatranas)

Vaistas	FORTA klasė ^a	Balsų skaičius				Komentaras
		FORTA-A	FORTA-B	FORTA-C	FORTA-D	
Acenokumarolis	C		2	5		Nėra klinikinių duomenų, nežinomas efektyvumas/saugumas, didelė tarpusavio sąveikos rizika
Fluindionas	C			5	1	Nėra klinikinių duomenų, nežinomas efektyvumas/saugumas, didelė sąveikos rizika
Fenprokumonas	C		2	6		Nėra klinikinių duomenų, efektyvumas / saugumas nežinomas, tačiau veikimas didelėms pacientų grupėms be akivaizdžių trūkumų, didelė sąveikos rizika
Varfarinas	B		7	3		Gerai ištirtas, veiksmingumas yra labai tikėtinas vyresnio amžiaus žmonėms, saugumo klausimai, stebėsenos poreikis, vis dar ribotas geriatrinų sindromų rodiklis, nusileidžia NOAC tam tikrose vietose, didelė sąveikos rizika
Dabigatranas mažesnė dozė	B	3	7			Didelės apimties tyrimai senyvo amžiaus pacientų, veiksmingumas / saugumas nustatytas su ribotomis indikacijomis dėl pranašumo, maža sąveikos rizika, žymios inkstų problemos, yra priešnuodis
Dabigatranas didesnė dozė	B	3	7			Didelės apimties tyrimai senyvo amžiaus pacientų, veiksmingumas / saugumas nustatytas su ribotomis indikacijomis dėl pranašumo, maža sąveikos rizika, žymios inkstų problemos, yra priešnuodis
Edoksabanas didesnė dozė	(A) B	5 4 ^b	5 6 ^b			Didelės apimties tyrimai senyvo amžiaus pacientų, veiksmingumas/ saugumas nustatytas su ribotomis indikacijomis dėl pranašumo, maža sąveikos rizika
Rivaroksabanas	B	2	7	1		Didelės apimties tyrimai senyvo amžiaus pacientų, veiksmingumas / saugumas nustatytas su silpniausiomis indikacijomis dėl pranašumo, maža sąveikos rizika
Apiksabanas	A	10				Du didelės apimties tyrimai senyvo amžiaus pacientų, veiksmingumo / saugumo pranašumas nustatytas remiantis įtikinamais duomenimis daugeliui pagrindinių tyrimo tikslų, įskaitant mirtingumą, maža sąveikos rizika

^aSiūloma FORTA klase skiausteliuose skiriasi nuo galutinio rezultato; ^bAbu suapvalinti

FORTA KLASĖS: A – labai naudingas, nepakeičiamas
B – naudingas
C – abejotinas
D – vengti



LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ĮSAKYMAS

**DĖL LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRO 2000 M.
SAUSIO 28 D. ĮSAKYMO NR. 49 „DĖL KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠŲ
PATVIRTINIMO“ PAKEITIMO**

2017 m. spalio 10 d. Nr. V-1168



LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ĮSAKYMAS

**DĖL LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRO 2000 M.
SAUSIO 28 D. ĮSAKYMO NR. 49 „DĖL KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠŲ
PATVIRTINIMO“ PAKEITIMO**

2017 m. gruodžio 6 d. Nr. V- 1389
Vilnius



LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ĮSAKYMAS

**DĖL LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRO 2000 M.
SAUSIO 28 D. ĮSAKYMO NR. 49 „DĖL KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠŲ
PATVIRTINIMO“ PAKEITIMO**

2018 m. sausio 23 d. Nr. V-74
Vilnius

Toliau esanti informacija galioja NGAK skyrimo sąlygų naujai redakcijai (SAM įsakymas Nr. V-74, 2018 m. sausio 23 d. Vilnius)



LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

ĮSAKYMAS

**DĖL LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRO 2000 M.
SAUSIO 28 D. ĮSAKYMO NR. 49 „DĖL KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠŲ
PATVIRTINIMO“ PAKEITIMO**

2018 m. sausio 23 d. Nr. V-74
Vilnius

NGAK kompensavimas insulto prevencijai

Apixabanum, Dabigatranum, Rivaroxabanum širdies ritmo sutrikimams (TLK-10-AM kodas 148) gydyti

Skiriamas insulto ir sisteminės embolizacijos profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas, esant didelei tromboembolijų komplikacijų rizikai, kai gydymas varfarinu yra **kontraindikuotinas arba neefektyvus**. Gydymas šiuo atveju gali būti skiriamas tik esant **3 ir daugiau** insulto rizikos balams pagal CHA2DS2 - VASc insulto rizikos vertinimo skalę, kai:

- 1) **per 3 mėnesius** pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės, kai dvi kraujo krešėjimo rodiklio (angl. International Normalized Ratio) (toliau – TNS (INR)) vertės aukštesnės nei **5** ar viena TNS (INR) vertė aukštesnė nei **8** (išskyrus pirmąją gydymo varfarinu savaitę) arba
- 2) **per 6 mėnesius dvi TNS** (INS) vertės mažesnės nei **1,5** arba protrombino laiko terapinių ribų rodiklis (angl. *time in therapeutic range*, toliau – **TTR**) **mažesnis nei 65 procentai**.

NGAK kompensavimas insulto prevencijai

Apixabanum, Dabigatranum, Rivaroxabanum širdies ritmo sutrikimams (TLK-10-AM kodas 148) gydyti

- Skiriamas insulto ir sisteminės embolizacijos profilaktikai suaugusiesiems pacientams, kuriems pasireiškė su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas, esant didelei tromboembolijų komplikacijų rizikai, kai gydymas varfarinu yra **kontraindikuotinas arba neefektyvus**. Gydymas šiuo atveju gali būti skiriamas tik esant **3 ir daugiau insulto rizikos balams pagal CHA2DS2 - VASc insulto rizikos vertinimo skalę**, kai:
 - 1) **per 3 mėnesius** pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės, kai dvi kraujo krešėjimo rodiklio (angl. International Normalized Ratio) (toliau – TNS (INR)) vertės aukštesnės nei **5** ar viena TNS (INR) vertė aukštesnė nei **8** (išskyrus pirmąją gydymo varfarinu savaitę) arba
 - 2) **per 6 mėn:**
- **dvi TNS (INS)** vertės mažesnės nei **1,5** arba
- protrombino laiko terapinių ribų rodiklis (angl. time in therapeutic range) (toliau – **TTR**) **mažesnis nei 65 procentai**.
- Vaistinius preparatus Apixabanum, Dabigatranum ir Rivaroxabanum

3 pirmus mėnesius skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau – gydytojas kardiologas, šeimos arba vidaus ligų gydytojas.“

CHADS2-VASc skalė
detaliai aprašyta ESC
gairėse, LIKSMA
atmintinėse gydytojui
www.cardem.lt –Ligos -
Gydytojams

Pacientams, kuriems dažnai
kartojasi perdozavimas

T.y. **8,01; o ne=8**
Jei INR > 8 (išskyrus pirmąją
titravimo savaitę), iš karto
galima siųsti kardiologui dėl
NGAK kompensavimo

T.y. **1,49, o ne=1,5**

Pacientas gydomas VKA ne
trumpiau 6 mėn, sekamas ir
koreguojamas INR ne rečiau
kaip kas 28 ± 7 d.
VKA dozės koreguojamos
atitinkamai

Reikalingos visos INR vertės per
paskutinius 6 mėn.

LIKSMĀ siūloma paciento, gydomo antikoaguliantais, stebėjimo kortelė

ATMINTINĖ GYDYTOJUI

Modifikuojami ir nemodifikuojami kraujavimo rizikos faktoriai pacientams, gydomiems antikoaguliantais¹

Gydymo geriamaisiais antikoaguliantais nereikėtų nutraukti dėl didelio kraujavimo rizikos balo. Kraujavimo rizikos faktoriai turėtų būti identifikuoti ir keičiami faktoriai – koreguojami.

MODIFIKUOJAMI KRAUJAVIMO RIZIKOS FAKTORIAI
Arterinė hipertenzija (ypač kai sistolinis kraujo spaudimas yra > 160 mmHg)
Labilus TNS ar LTI (TTR) < 60% pacientams, gydomiems vitamino K antagonistais
Vaistai, kurie didina kraujavimą tokie kaip antiagregantai ir NVNU nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
Gausus alkoholio vartojimas (≥ 8 sutartinės alkoholio dozės/savaitę)
IŠ DALIES MODIFIKUOJAMI KRAUJAVIMO RIZIKOS FAKTORIAI
Anemija
Inkstų funkcijos pažeida
Kepenų funkcijos pažeida
Sumažėjęs trombocitų skaičius ar funkcija
NEMODIFIKUOJAMI KRAUJAVIMO RIZIKOS FAKTORIAI
Amžius (> 65 metų) (≥ 75 metų)
Sunkus kraujavimas anamnezėje
Insultas anamnezėje
Inkstų liga, reikalaujanti dializės ar inkstų transplantacija
Kepenų cirozė
Onkologinė liga
Genetiniai faktoriai
BIOMARKERIAIS PAGRĮSTI KRAUJAVIMO RIZIKOS FAKTORIAI
Didelio jautrumo troponinas
Augimo diferenciacijos faktorius – 15
Serumo kreatininas/ kreatinino klirensas

Insulto ir sisteminės embolijos rizikos vertinimas pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu¹

CHA₂DS₂-VASc skalė¹

CHA ₂ DS ₂ -VASc rizikos faktoriai	Balai	Paciento vertinimas
Stazinis širdies nepakankamumas	+1	
Arterinė hipertenzija	+1	
Amžius ≥ 75 metai	+2	
Cukrinis diabetas	+1	
Insultas/ PSIP/ tromboembolija anamnezėje	+2	
Kraujagyslių liga	+1	
Amžius 65–74 metai	+1	
Moteriška lytis	+1	
Iš viso:	+9	

Adaptuota pagal Kirchhof ir kt. 2016

CHA₂DS₂-VASc skalės rizikos faktorių aprašymas: **Stazinis širdies nepakankamumas** – širdies nepakankamumo požymiai/simptomai ar objektyviais tyrimais nustatytas kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas. **Arterinė hipertenzija** – kraujo spaudimas ramybeje >140/90 mmHg registruotas mažiausiai du kartus ar gydoma arterinė hipertenzija. **Cukrinis diabetas** – glikemija nevalgius > 125 mg/dl (>7 mmol/l) arba pacientas vartoja peroralinius glikemiją mažinančius vaistus ir/ar insuliną. **Kraujagyslių liga** – persirgta miokardo infarktas, periferinių arterijų liga ar aortos aterosklerozinė plokštelė.

Sutrumpinimai:

GAK: geriamieji antikoaguliantai

TNS (INR): tarptautinis normalizuotas santykis
(angl. INR: *International Normalized Ratio*)

LTI (TTR): laikas terapiniame intervale
(angl. TTR: *Time in Therapeutic Range*)

PSIP: praeinantysis smegenų išemijos priepuolis

Paruošė:



www.cardem.lt

LIETUVOS INTENSIVIOSIOS
KARDIOLOGIJOS KLINIKOS
MEDICINOS PASAULYJE

www.cardem.lt
Gydytojui - ligos

Kontraindikacijos varfarinui

„Taip pat vienas iš kompensuojamųjų vaistų Apixabanum, Dabigatranum ar Rivaroxabanum gali būti paskirtas, esant absoliučių gydymo varfarinu kontraindikacijų, t.y.:

- 1) padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai;
- 2) pirmasis nėštumo trimestras ir paskutiniosios keturios nėštumo savaitės;
- 3) polinkis kraujuoti (von Vilebrando liga, hemofilijos, trombocitopenija, sutrikusi trombocitų funkcija);
- 4) sunkus kepenų nepakankamumas ir kepenų cirozė;
- 5) neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas. Padidėjęs intrakranijinio kraujavimo pavojus, pvz., smegenų arterijų aneurizma;
- 6) neseniai atlikta ar artimiausioje ateityje bus atliekama centrinės nervų sistemos ar akių operacija;
- 7) būklės, dėl kurių gali kraujuoti iš virškinimo trakto ar šlapimo takų, pvz., anksčiau buvęs kraujavimas iš virškinimo trakto ar piktybinis navikas;
- 8) infekcinis endokarditas ar skystis perikarde.“

Kaip apskaičiuoti TTR:

INR rezultatų skaičius terapiniame intervale/Bendro INR rezultatų skaičiaus=TTR

Apsilankymų procentas terapinio intervalo diapazone (tradicinis metodas). Rodo, kiek apsilankymų buvo su INR rezultatais terapiniame intervale ir padalinama iš bendro INR skaičiaus.

PVZ:

- **6 INR normos ribose, viso 8 INR tyrimai atlikti, tai $6/8 * 100\% = 75\%$,**
- **Pacientas gydomas tinkamai, gydymą varfarinu tęsti toliau.**

$$\frac{\text{INR rezultatų terapiniame intervale tyrimų skaičius}}{\text{Bendro INR tyrimų skaičiaus}} \times 100\% = \text{TTR}$$

SAM atsakymai į klausimus

Jei gydymas NGAK skirtas iki kompensacijos paskelbimo, kai vartojant varfariną sąlygos **atitiko įsakyme nurodytąsias** ir yra dokumentuotos, galima toliau paskirti gydymą kompensuojamu NGAK.

- Dokumentuoti gydymo varfarinu sekimą, pateikiant visas INR vertes per 6 mėnesius iki NGAK paskyrimo. (INR vertės atliktos ne rečiau kaip kas 28 ± 7 dienos, neužtenka siuntime įrašyti TTR vertę).

Jei pacientas **nėra vartojęs varfarino**, o jau ilgai vartoja NGAK, jam gydymas NGAK nėra kompensuojamas.

Šeimos gydytojas privalo užtikrinti, kad reikiami INR tyrimai būtų atlikti namuose **neįgaliems pacientams**.

Jei nėra galimybės dokumentuoti paciento **namuose nuosavu INR prietaisu** atliktų INR matavimų, tokiu atveju jie negali būti naudojami INR vertinime.

Šeimos gydytojas negali keisti vieno NGAK į kitą. Gydymo keitimui pacientą turi nusiųsti specialistui.

Pirmam – trečiam mėnesiui kompensuojamą NGAK **receptą išrašo gydytojas kardiologas**, esant PV (šeimos gydytojas negali išrašyti pirmojo kompensuojamo recepto remiantis kardiologo atsakymu).

Siuntimas gydytojui kardiologui

Pateikite būtiną informaciją kardiologui siuntime:

CHA₂DS₂ -VASc balui apskaičiuoti surašykite siuntime gretutines ligas.

! Įrašykite teiginį: „Varfarino dozės buvo parenkamos, atsižvelgiant į INR įverčius“.

Paciento, vartojančio varfariną, INR vertės:

- Parašykite, kada pirmą kartą paskirtas gydymas varfarinu.
 - Skaičiuojant TTR, nėra vertinama pirmoji gydymo varfarinu savaitė (kuomet naujam pacientui nustatoma varfarino dozė ir INR tyrimas atliekamas dažniau).
- Turi matytis, kad INR vertės buvo nustatomos nepertraukiamai, ne rečiau kaip kas 28 d. ± 7d.
- Pateikti visas INR vertes, stebėtas ne trumpiau kaip 6 mėn.
- INR vertes pateikiate siuntime arba pridėkite INR tyrimų kopijas (uždėti antspaudą ir parašą).

Kompensuojamųjų vaistų kainyno patvirtinimas

Įsigalioja nuo 2018 m. sausio 2 d.

Vaistinio preparato pavadinimas	Matas	Mažmeninė kaina, EUR	Priemoka 80%, EUR
Eliquis 5 mg plėvele dengtos tabletės N60 (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Didžioji Britanija)	lizdinė plokštelė	62,20	13,43
Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės N28 (PP/alu) (Bayer Pharma AG, Vokietija)	lizdinė plokštelė	60,21	14,69
Pradaxa 150 mg kietosios kapsulės N60x1 (Boehringer Ingelheim International GmbH)	lizdinė plokštelė	65,36	16,59
Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės N28 (PP/alu) (Bayer Pharma AG, Vokietija)	lizdinė plokštelė	60,02	25,88
Pradaxa 110 mg kietosios kapsulės N60x1 (Boehringer Ingelheim International GmbH)	lizdinė plokštelė	64,35	28,61
Eliquis 2,5 mg plėvele dengtos tabletės N20 (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Didžioji Britanija)	lizdinė plokštelė	20,95	12,82

Išvados

PV – viena dažniausių kardiovaskulinių būklių

Insulto prevencijos gydymas naujaisiais geriamaisiais antikoagulantais – patogesnis, saugesnis ir gali būti efektyvesnis, nei gydymas varfarinu

Prenkant NGAK reikia atsižvelgti į insulto, kraujavimo riziką ir paciento amžių