



Marevan ja madalmolekulaarsed hepariinid venoosse trombemboolia ravis. kellele ja kui kaua

Kai Sukles
Ida-Tallinna Keskhaigla
2010

Kasutatud lühendid



- SVT-süvaveenitromboos
- KATE-kopsuarteri trombemboolia
- MMH-madalmolekulaarne hepariin
- UFH-fraktsioneerimata hepariin



Venoosse trombemboolia ravi

- American College of Chest Physicians (ACCP) 8th Guidelines (2008)
- ESC 2008



VTE ravi eesmärk

- Peatada tromboosi edasine progresseerumine ja levik proksimaalses suunas
- Vältida kopsuarteri trombembooliat ja potentsiaalselt eluohtliku seisundi kujunemist
- Pikemaajalise ravi eesmärk vältida süvaveenitromboosi/kopsuarteri trombemboolia retsiveerumist ja kaugtüsistuste kujunemist (posttrombootiline sündroom, pulmonaalne hüpertensioon)



Üks sündroom ravi seisukohalt

- Süvaveenitromboos
- Kopsuarteri trombemboolia
- Muu lokalisatsiooniga venoosse süsteemi tromboos
v.a. reetina veeni tromboos



VTE kahtlusega patsiendi antikoagulantraviga tuleb alustada kohe, ka siis, kui kinnitavad uuringud-analüüsid viibivad.

Kui diagnoos ei kinnitu → ravi lõpetada.



Venoosse tromboemboolia sissejuhatava ravi 4 võimalust:

- UFH intravenoosselt püsiinfusioonina (boolus 80U/kg või 5000 U, edasi infusioon 18U/kg/tunnis või 1300U/tunnis)
 - UFH subkutaanselt
 - **MMH subkutaanselt**
 - fondaparinux
- See ravi ca 5 päeva,**
+ võimalusel kohe alustada suukaudse marevanraviga



- **Madalmolekulaarne hepariin RAVIDOOSIS**
 - enoksapariin (Clexane)-1,0mg/kg x 2 (Euroopa)
 - 1,5mg/kg x1 (USA)
 - daltepariin (Fragmin)- 100 TÛ x 2
 - nadropariin (Fraxiparine)- 85 TÛ x 2
 - bemipariin (Zibor) 115 IU/kg x 1
 - 5000 IU (<50kg)
 - 7500 IU (50-70kg)
 - 10000 IU (>70kg)
- **Indirektne faktor X inhibiitor**
 - Fondaparinux 5mg (kaal < 50kg) x1
 - 7,5mg (kaal 50-100kg) x1
 - 10mg (kaal >100kg) x1

Venoose trombemboolia pikaajaline ravi



- Vitamiin K antagonist (Marevan)

Enne antikoagulantravi alustamist



1. Kas antikoagulantravi on näidustatud?
 2. Kas patsiendil on kõrge veritsusrisk või vastunäidustused antikoagulantravile?
 3. Kas kaasuv medikamentoosne ravi või haigused tõstavad oluliselt veritsusriski või mõjutavad antikoagulantravi kontrolli?
 4. Milline on patsiendi ravisoostumus?
 5. Kas patsiendil on võimalik käia INR kontrollimas?
 6. Kas patsient käib regulaarselt arsti vastuvõtul?
- (et saaks perioodiliselt üle hinnata antikoagulantravist saadavat kasu ja riski)



- Peroraalne antikoagulant
warfariin (Marevan) koheselt, INR 2-3
(terapeutiline vahemik). MMH võib lõpetada, kui
INR terapeutilises vahemikus vähemalt 24 tundi
järjest.
- Kui massivne KATE ning kaalume trombolüüsi
võimalikkust, eelistada i/v.UFH-d MMH-le

Mida peab patsiendist teadma enne, kui alustada ravi Marevaniga?



- Verejooksud varasemalt
- Teadvusekaotused, kukkumised
- Maksahaigused, neeruhaigused
- Kõrgenenud vererõhk
- Südamepuudulikkus
- Diabeet
- Alkoholi kasutamine
- Rasedus – kas on rase? Planeerib rasedust?
- Kas toidab rinnapiimaga?
- Milliseid ravimeid tarvitab – regulaarselt, ebaregulaarselt?
- Milliseid taimseid tooteid (herbaalravimeid) tarvitab?
- Kas on varem varfariini tarvitanud – mis põhjusel, kui kaua, talutavus?

Marevan: vastunäidustused



- Kalduvus verejooksudele (trombotsütopeenia, hemofiiliad, von Willebrandi tõbi)
- Raske maksapuudulikkus või maksatsirroos
- Ravimata või ravile allumatu hüpertensioon
- Hiljutine i/kraniaalne verejooks anamneesis, eelsoodumus selleks (ajuarterite aneurüsm)
- Neurokirurgilised või silmaoperatsioonid
- Eelsoodumus seedetrakti või urogenitaaltrakti verejooksudele
- Infektsiosne endokardiit
- Vedelik perikardiõõnes
- Dementsus, psühhoosid, alkoholism
- Rasedus

Kui ruttu Marevan toimib?



- Muutus hüübimisfaktorite kontsentratsioonis tekib 12-24 tunni jooksul (faktor VII, proteiin C)
- Täielik antitrombootiline toime kujuneb 3-4-5 päeva jooksul peale ravi alustamist (muutuvad faktorite II, IX ja X kontsentratsioonid)

Ravi alustamine Marevaniga:



- Alustada selles doosis, millist arvatakse olevat säilitusdoos
- algannus 5 – 10 mg
- 95% patsientidest vajab varfariini doosis **>1 ... <9 mg/päevas**
- kiire antitrombootilise efekti saavutamiseks
(DVT/PE ravis)
paralleelselt ravidosis fraksioneerimata või madalmolekulaarse
hepariiniga

NB! Monoteraapia korral oht tromboosi süvenemiseks!

Varfariinravi alustamine – kui vana patsient on?



- Algdoos >75a < 5mg (ACCP, AGS)
- vanemas eagrupid (> 65 a.), alatoitunud patsientidel, kongestiivse südamepuudulikkusega ja kroonilise maksahaigusega patsientidel alustada ravi **väiksema annusega** (< 5 mg)
- <70a 4mg/päevas
- >70a 3mg/päevas
- Eelnevalt ravi-eelne INR, väljaheide peitverele (soovituslik)

ACCP-American College of Chest Physician
AGS- American Geriatric Society

INR kontroll



- **Kuni INR sihtväärtuse tekkeni** – iga päev! + 2 järgneval päeval
- **Seejärel 1-2 nädala jooksul** - 2-3 x/nädalas
- **Peale INR väärtuste stabiliseerumist** – 4-(6) nädala järel
- **Dieedi ja kaasuva ravi muutuste korral** – uus INR kontroll!
- **Alkoholi kuritarvitamise kahtlusel, halva ravisoostumusega pt.** – INR kontroll sagedamini, kaalu ravi lõpetamist

Resistentsus varfariinile



- **= Varfariini doos >20 mg/päevas** INR sihtväärtuse saavutamiseks
- **Koostoime teiste ravimitega**
- **Suur doos vitamiin K** – toit (nt. kaalulangetav juurviljadieet); manustamine >10 mg INR korrigeerimiseks
- **Malabsorptsioon** → varfariini imendumine häiritud (seedetrakti haigustega). **Eliminatsioon** suurenenenud.
- **Patsient ei pea kinni ravisoovitustest**
- **Geneetilised metaboolsed põhjused**
- **Hüperlipideemia (eriti – hüperkolesteroleemia)**
- **Enteraalne toitmine**
Lõpetada 1 tund enne varfariini manustamist, et vältida resistentsuse teket. Ettevaatlik olla varfariini manustamisega enteralse toitmise lõpetamisel!

Suukaudse antikoagulantravi kõrvaltoimed:



- kõige sagedasem ja kõige olulisem →
erineva lokalisatsiooni ja ulatusega
verejooksud
- 1% tõsine verejooks
- **0,25% fataalne**

Verejooksu riskifaktorid:



- INR ↑ (samas: 50% verejooksudest, kui INR<4)
- vanus >65 a.
- ravimata hüpertensioon
- äge haavandtõbi, GI või urol.verejooks anamneesis, maksapuudulikkus/maksatsirroos
- trombotsütopeenia, tr.-paatia,hüübimishäired
- onkoloogiline haigus
- raviga halvasti korrigeeritud epilepsia;hiljutine trauma
- regulaarne rohke alkoholipruukimine
- neerupuudulikkus,aneemia,põetud insult
- patsiendi kognitiivne defitsiit
- ravimid
- INR üle 3, ravi-eelne INR üle 1,2



Millal kasutada MMH venoosse trombemboolia raviks

- Kasvajaga seotud tromboos
- Rasedusaegne tromboos

VTE ravi rasedatel



- MMH
 1. püsiv doos kogu raseduse aja
 2. kaalu kasvades doosi suurendamne
 3. doosi korrigeerimine antiXa taseme järgi.

Postpartum



- Reeglina ravi 6-12 nädalat pärast sünnitust
- Kui SVT või KATE raseduse lõpul, ravi kuni 6 kuud
- MMH alustada 12 tundi peale sünnitust
- Marevaniga samal ajal
- Algul MMH ja marevan koos kuni vajaliku INR-ini
- V. Cava filter neile, kel vastunäidustus antikoagulatsiooniks(verejooksud)
- Ajutine v. Cava filter neile, kellel suhteline vastunäidustus antikoagulatsiooniks- 1-2 nädalat oodatava sünnituseni

VTE ravi kestus???



- ravi optimaalne keskus aastaid uuringute ja vaidluste sisuks
- VTE retsidiive 10 a. jooksul ~30%
- 4 – 6 nädalat ebapiisav - otsus 3 randomiseeritud uuringu tulemuste alusel
- 3 kuud? 6 kuud? 12 kuud? eluaegne?
- Lähtuda ravijuhiste soovitustest, arvestades iga konkreetse patsiendi individuaalset riski



esmane SVT/KATE mööduva riskifaktoriga

→ Marevan vähemalt 3 kuud (VTE retsiidive selles grupis harva)

esmane idiopaatiline SVT/KATE

→ Marevan vähemalt 3 kuud, siis hinnata pikemaajalise ravi kasu/riski suhet. Kui veritsust pole ja antikoagulantravi monitoorimine olnud korras, siis näidustatud pikaajaline ravi – 12 kuud (kauem?)



SVT/KATE ja kasvaja

(selles grupis sagedamini VTE retsiidive ja sagedamini VKA-ga seotud veritsusi)

→

LMWH ravidosis 3 – 6 kuud

→ Marevan/LMWH määramata ajaks kuni kasvaja on “lahenenud”

Probleemiks LMWH kõrge hind



esmane SVT/KATE ja trombofiilia

(aAT III, prot.S ja prot.C defitsiit; fV Leideni mut., protrombiini G20210A mut., homotsüsteineemia, VIII f.konts.tõus)

→ Marevan 6 – 12 kuud (kauem?)

esmane SVT/KATE ja

dokumenteeritud antifosfolipiidAK-d või

2 ja enam trombofiilset muutust

→ Marevan 12 kuud (eluaegne?)



korduv SVT/KATE

→ optimaalne antikoagulantravi aeg teadmata; eluaegne? Riskifaktorite analüüs!

Riski hindamisel abi korduvast Doppler-sonograafiast residuaaltromboosi tuvastamiseks ja D-dimeeride määramisest?



- Patsiendid, kellel leitud KATE nn. juhuleiuna (tegu asümptomaatilise KATE-ga, nn. incidental PE), antikoagulantravi samadel alustel sümptomaatilise PE-ga
- Patsientidel, kes KATE tõttu marevanravil ja kellel INR kontroll raskendatud, soovitatakse esimesed 3 kuud hoida INR 2,0-3,0, edasi võib hoida 1,5-1,9 ja harvem INR-i kontrollida-see ikkagi parem kui ravi lõpetamine.

Sildamine



Patsiendi ettevalmistamine invasiivseteks protseduurideks ja operatsioonideks

- Arvesta alati

- Patsiendi tromboosiriski
- Protseduuri veritsusriski
- Protseduuri iseloomu ja erakorralisust
- Infektsiooniriski (klapihaiguste AB profülaktika!)



Anticoagulation in heart disease. ESC position paper. EHJ 2007;28:880-913

Protseduuri veritsusrisk



- Madal veritsusrisk*

- Diagnostiline endoskoopia
- Katarakti op
- Suu kirurgia/hamba ekstraktsioon
- Artrotsentees
- Nahakirurgia
- Songaop
- Skrotaalkirurgia
- Koronarograafia

- Kõrge veritsusrisk

- Kõhusisene kirurgia
- Vaskulaarkirurgia
- Ortopeediline kirurgia
- Prostatektoomia ja põiekirurgia
- Neurokirurgia
- Klapikirurgia ja AKŠ
- Rindkerekirurgia
- Onkokirurgia
- Kardiostimulaatori implantatsioon
- Mitte-komprimeeritavate kudede kirurgia
- Punktatsioon mitte-komprimeeritaval arteril

* siin arvestada lisaveritsusriski tegureid järgm. slaid

*Anticoagulation in heart disease.
ESC position paper. EHJ 2007;28:880-913*

Lisaveritsusrisk




- ≥ 2 järgnevatest riskifaktoritest:
 - vanus >65a
 - läbipõetud ajuinfarkt või GI hemorraagia
 - Neerupuudulikkus, maksapuudulikkus
 - Aneemia või trombotsütopeenia
 - Kaasuv NSAID-ravi
 - Suitsetamine, ravile allumatu hüpertensioon, alkoholi kuritarvitamine

AHA/ACC Guide to Warfarin Therapy. JACC 2003; 41:1633-1652
Feigin et al. Risk factors for SAH. Metaanalysis. Stroke 2005; 36: 2773-2780

Trombirisk enne invasiivseid protseduure

- Madal trombirisk
 - Bioprotees või mitraalklapi plastika > 3 kuu tagasi
 - Ilma riskifaktoriteta kodade virvendus, CHADS₂ 0-2
 - Venosne trombemboolia > 12 kuu tagasi
- Kõrge trombirisk
 - Kõik mehhaanilised klapiproteesid ja mitraalstenooos
 - Bioprotees või mitraalklapi plastika < 3 kuud tagasi
 - Venosne trombemboolia või kerge trombofiilia < 3 kuud tagasi
 - Aktiivne vähiprotsess, antifosfolipiidsündroom
 - AF CHADS₂ skooriga üle 5 (3-5 mõõdukas risk)
 - Anamneesis ajuinfarkt, süsteemne trombemboolia
 - > 1 järgnevatest riskifaktoritest > 75 a., hüpertoonik


Antithrombotic in heart disease. ESC position paper. EHJ 2007; 28:880-913
ACCP VIII


IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
- inimlikult inimesega -

Perioperatiivse trombiriski stratifitseerimine

Riski aste	Marevan-ravi näidustus		
	Klapiprotees	Kodade virvendus	VTE
Kõrge	Mehhaaniline mitraalklapi protees Aordiklapi kuul -või diskprotees Hiljututi (kuni 6 kuu jooksul) läbipõetud ajuinfarkt või TIA	CHADS ₂ skoor 5-6 Läbipõetud ajuinfarkt, TIA või süsteemne emboolia (3 kuu jooksul) Mitraalstenosis vm reumaatiline klapihaigus	Hiljutine VTE (3 kuu jooksul) Raske trombofiilia (sh proteiin S ja C või antirombiini puudus, antifosfolipiidsündroom, homotsüootne faktor V Leideni mutatsioon)
Mõõdukas	Kahehõlmne aordiklapi protees ja üks järgnevaist: - kodade virvendus - läbipõetud ajuinfarkt või TIA - hüpertensioon - diabeet - südamepuudulikkus - vanus > 75.a.	CHADS ₂ skoor 3-4	VTE viimase 3-12 kuu jooksul Trombofiilia kergemad vormid Korduv VTE Aktiivne vähk (ravitud viimase 6 kuu jooksul või palliatiivsel ravil)
Madal	Kahehõlmne aordiklapi protees ilma kaasuvate riskifaktoriteta Bioprotees > 3 kuu paigaldamisest	CHADS ₂ skoor 0-2	VTE episood üle 12 kuu tagasi ilma kaasuvate riskifaktoriteta

The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S.


IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
- inimlikult inimesega -

Sildamine

- Madal või mõõdukas tromboosirisk
 - Juhised jätvavad sildumise vajalikkuse raviarsti otsustada, kuna siin sõltub arstlik tegevus igast konkreetsest ravijuhust
 - ravidosis MMH-i s/c või UFH-ga i/v
 - madalas doosis MMH s/c

ACCP VII - Selgelt eelistatakse
MMH
fraktsioneerimata hepariinile

Anticoagulation in heart disease. ESC position paper. EJM 2007;28:880-913
ACCP VIII

Hambad, silmad, nahk



- Eraldi on ACCP VIII-s rõhutatud, et aspiriin, Marevan ja Plavix ravi ei soovitata katkestada enne katarrakti operatsiooni, väikeseid naha- või stomatoloogilisi protseduure
- Marevani tarvitajatel soovitatakse suuõõne protseduuride ajal (näiteks hamba ekstraktsioon) kasutada prohemostaatilist vahendit

Sildamine



- Kõrge trombirisk – sildamine MMHga obligatoorne
 - MMH ravidoosis 3-5 päeva enne opi, viimane doos 24h enne opi, kusjuures viimase süstena soovitatakse pool päevadoosi. Fraksioneerimata hepariini võib lõpetada 4 h enne operatsiooni
 - MMH profülaktilises doosis periprotseduaalselt
 - MMH ravidoosis 1.-3. opijärgset päeval olenevalt hemostaasist
 - MMH jätkata kuni INR ravivahemikus (vähemalt 5 päeva)
 - Bridgingu ajal ei peeta oluliseks **rutiinselt** mõõta anti faktor Xa aktiivsust

*Anticoagulation in heart disease. ESC position paper. EHJ 2007;28:880-913
ACCP VIII*

Sildamine



- Kõrge veritsusrisk

- ACCP VIII aga soovib kõrge veritsusriski puhul ravidoosis MMH alustamisega oodata 48-72 h peale opi seni, kuni on garanteeritud täielik hemostaas
- Võib rakendada profülaktilist doosi, kui veritsuse tunnuseid pole

*Anticoagulation in heart disease. ESC position paper. EHJ 2007;28:880-913
ACCP VIII*