

Latvijas Kardiologu biedrība sadarbībā ar
Latvijas Neirologu biedrību un Latvijas Internistu biedrību

ANTIKOAGULANTU LIETOŠANA PACIENTIEM AR ĀTRIJU FIBRILĀCIJU KARDIOEMBOLISKĀ INSULTA NOVĒRŠANAI

ZINĀTNISKAIS NOLĒMUMS

DARBA GRUPA:

Prof. Andrejs Ērglis, asoc. prof. Gustavs Latkovskis,
prof. Oskars Kalējs, prof. Aivars Lejnieks, prof. Andrejs Kalvelis,
asoc. prof. Pēteris Stradiņš, prof. Andrejs Millers, doc. Evija Miglāne,
dr. Ilja Zakke, dr. Sanda Jēgere

Rīga, 2013. gads

SATURS

IEVADS	3
REKOMENDĀCIJAS	4
POAK ieteicamās devas	8
Asiņošanas risks	10
Antiagreganti	10
Perorālo antikoagulantu lietošana pacientiem ar ĀF pēc pārciesta cerebrāla infarkta vai tranzitoras išēmiskas lēkmes	11
POAK un sirds vārstuļu protēzes	12
POAK un invazīvās procedūras, POAK un aritmiju iekārtu implantācijas	12
POAK un elektrokardioversija	13
POAK un radiofrekvences kateterablācija (RFKA)	13
Koronāra sirds slimība pacientiem ar ĀF	14
Antitrombotiskā terapija pēc perkutānas koronāras intervences (PCI)	14
Plāna PCI pacientiem ar stabilu KSS	14
PCI, kas veikta AKS dēļ	15
Rīcība akūtās situācijās pacientiem ar AKS, ja tiek lietots POAK	15
SECINĀJUMI	17
LITERATŪRA	18

IEVADS

Ātriju fibrilācijas (ĀF, saukta arī par priekškambaru mirgošanu vai mirdz-aritmiju) biežākā un bīstamākā komplikācija ir trombembolisks cerebrāls insults un ar to saistītā invalidāte un nāve. **Apmēram 20-25% daļa cerebrālu infarktu ir kardioemboliski, galvenokārt saistībā ar ātriju fibrilāciju. [1] Latvijā kardioemboliski insulti sastopami biežāk, un sastāda 44% no visu cerebrāla infarkta pacientu īpatsvara, kā to parāda P.Stradiņa KUS Neuroloģijas klinikas Insulta reģistra dati.** Šis aritmijas izraisītie insulti klīniski norit daudz smagāk. Ātriju fibrilācija ir neatkarīgs išēmiska insulta riska faktors un līdz pat par 5 reizēm palielina tā risku. [2]

Sistēmiskas trombembolijas pamatā ir trombu veidošanās kreisā priekškambara austinā un to embolizācija. Trombu veidošanās un kardioembolijas risks ir atkarīgs no faktoriem, kas nav tieši saistīti ar pašu aritmiju. *Insulta risks ir vienlīdz paaugstināts neatkarīgi no ĀF formas (pastāvīga, persistējoša vai paroksizmāla; simptomātiska vai asimptomātiska).* Risks ir līdzīgi augsts arī pacientiem ar ātriju undulāciju (priekškambaru plandišanos). [3]

Ši zinātniskā nolēmuma **mērķis** ir samazināt kardioemboliskā insulta draudus pacientiem ar ātriju fibrilāciju Latvijā, izglītojot ārstus par pareizu preventīvās terapijas izvēli un definējot prioritārās grupas, kam nepieciešama zāļu kompensācija. Latvijas Kardiologu biedrības [LKB], Latvijas Neurologu biedrības [LNB] un Latvijas Internistu biedrības [LIB] zinātniskais nolēmums pamatā balstās uz Eiropas Kardiologu biedrības [EKB] vadlīniju 2012. gada papildinājumu 2010. gada vadlīnijām. [3,4]

Ar šo nolēmumu LKB, LNB un LIB atbalsta EKB nostāju uzsverot, ka: (1) kardioembolisko insultu profilakses **pamatlīdzekļi ir perorālie antikoagulanti (POAK) nevis antiagreganti** un (2) vitamīna K antagonisti (VKA, kas Latvijā pārsvarā ir varfarīns) bieži netiek lietoti pareizi, jo pastāv daudzi objektīvi iemesli, kas liedz adekvātu antikoagulāciju. Tādēļ, uzsākot terapiju, *priekšroka ir dodama jaunajiem POAK (JPOAK – dabigatrans, rivaroksabāns, apiksabāns).* [4]

Zinātniskais nolēmums attiecas uz pacientiem, **kam nav valvulārā ĀF.** Ar *valvulāro ĀF* tiek domāti tikai šādi gadījumi: pacienti pēc sirds vārstuļu protēžu implantācijas un pacienti ar klīniski nozīmīgu mitrālā vārstuļa stenozi. [3,4]

Šis dokuments ir domāts visu specialitāšu ārstiem, kuri uzsāk un veic pacientu ārstēšanu ar ĀF. Ir jāatceras, ka uzsākot POAK, tie būs jālieto ilgstoši.

REKOMENDĀCIJAS

Katram pacientam ar *nevalvulāru* ĀF ir obligāta **kardioemboliskā insulta riska** izvērtēšana, izmantojot **CHA₂DS₂-VASc** skalu (1. tabula) un **asiņošanas riska** izvērtēšana, izmantojot **HAS-BLED** skalu (2. tabula). [3,4] Pacienta kardioembolijas riska un indikāciju POAK izvērtēšanas **algoritmu** skatīt 1. attēlā. Darba grupa īpaši uzsver nepieciešamību ārstiem apgūt abu skalu lietošanu ikdienas praksē un vērš uzmanību uz to, ka to lietošana ir krietni *vienkāršāka* nekā sākumā var šķist.

1. tabula.
CHA₂DS₂-VASc metode insulta riska noteikšanai pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju [3,4]

Saīsinājuma atšifrējums	Punkti
C – sirds mazspēja, kreisā kambara izsviedes frakcija ≤40%	1
H – arteriālā hipertensija (arī ārstēta)	1
A – vecums ≥75 gadi	2
D – cukura diabēts	1
S – insults, transitora išēmiska lēkme, trombembolija	2
V – vaskulāra slimība: miokarda infarkts anamnēzē, perifēro artēriju slimība, aortas ateroskleroze (arī koronāro artēriju ateroskleroze, miega artēriju ateroskleroze)	1
A – vecums 65-74 gadi	1
S – sieviete	1
Maksimums 9 punkti	

2. tabula.
Asiņošanas riska izvērtēšana pēc HAS-BLED skalas [3,4]

Burts no skalas	Atšifrējums	Punkti
H	Arteriālā hipertensija (nekontrolēta) – sistoliskais asinsspiediens >160 mm Hg	1
A	Traucēta (samazināta) nieru un aknu funkcija , par katru viens punkts: <ul style="list-style-type: none"> Traucēta nieru funkcija – hroniska dialīze, nieru transplantācija vai seruma kreatinīns ≥ 200 μmol/l (ņem vērā GFĀ) Traucēta aknu funkcija – hroniska aknu slimība (piem., ciroze), bilirubīns asinīs analizēs 2 reizes lielāks par augšējo normas robežu, AIAT, AsAT līmenis trīs reizes lielāks par augšējo normas robežu 	1-2
S	Insults	1
B	Asiņošana anamnēzē (vismaz viena no pazīmēm: intrakraniāla hemorāģija, hospitalizācija asiņošanas dēļ, hemoglobīna pazemināšanās par 2 g/l un/vai hemotransfūzija)	1
L	Labils (bieži ārpus mērķa diapazona) INR , lietojot varfarīnu	1
E	Vecums >65 gadi	1
D	Alkohola vai zāļu (aspirīna, nesteroīdu pretiekaisuma līdzekļu) vienlaicīga lietošana	1-2
HAS-BLED ≥3 – nepieciešama papildus uzmanība, pacientiem lietojot POAK vai antiagregantus		

Atkarībā no aprēķinātā kardioembolijas riska, tiek rekomendēta šāda taktika [4]:

- Pacientiem ar **CHA₂DS₂-VASc ≥2** ir **absolūti indicēta POAK** lietošana regulāri un ilgstoši [pierādījumu līmenis A*].
- Pacientiem ar **CHA₂DS₂-VASc = 1** ir ļoti ieteicama **POAK** lietošana (izņemot sievietes <65 gadiem, kam nav citu riska faktoru) regulāri un ilgstoši. Pieņemot lēmumu, nepieciešams individuāli ar pacientu izrunāt ieguvumus un riskus [pierādījumu līmenis B*].
- Pacientiem ar **CHA₂DS₂-VASc = 0** nav **indicēta** nekāda antitrombotiskā terapija.

* Pierādījumu līmenis atbilstoši Latvijas Republikas Ministru kabineta (LR MK) noteikumiem Nr.469 *Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš kliniskās vadlīnijas* (izdoti Rīgā, 2010. gada 25.maijā, prot. Nr.27 10.§). Pierādījumu līmeņu skaidrojums: "A" – pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos kliniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze, "B" – pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos kliniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (kliniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi), "C" – pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (kliniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi), "D" – nepietiekami pierādījumi, kuri iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums.

Jāuzsver, ka konceptuāli ir mainījusies attieksme pret kardioembolijas riska novērtēšanu – POAK ir indicēti visiem pacientiem, izņemot tos, kam ir ļoti zems risks (pacienti ar $CHA_2DS_2-VASc = 0$ vai sievietes <65 gadiem, kam nav citu riska faktoru). [4]

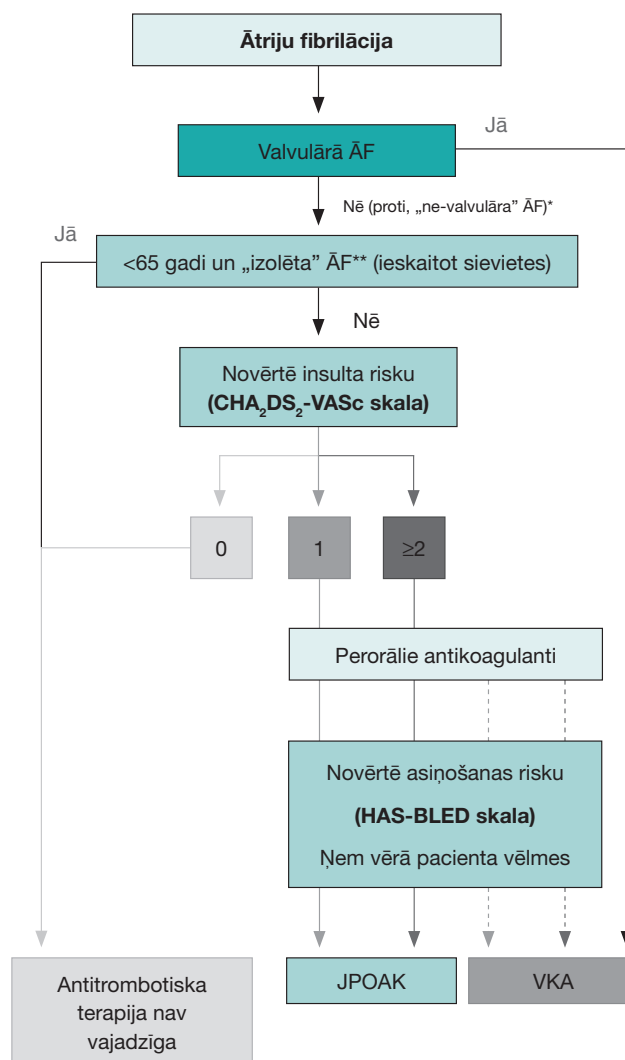
Kardioembolijas profilakses nolūkos ir izmantojama viena no četrām POAK alternatīvām – varfarīns, dabigatrāns, rivaroksabāns vai apiksabāns. [4] Pēdējie trīs kopīgi tiek apzīmēti kā JPOAK.

Pētījumos [5,6,7] ir pierādīts, ka **salīdzinot ar varfarīnu** (uzturot INR 2,0-3,0):

- **Efektivitātes ziņā:**
 - dabigatrāns 150 mg x2 un apiksabāns efektīvāk samazina kardioemboliju risku;
 - rivaroksabāns un dabigatrāns 110 mg x2 samazina kardioemboliju risku līdzīgi varfarīnam;
 - dabigatrāns 150 mg x2 samazina išēmisko insultu risku;
 - apiksabāns samazina visa veida mirstības risku;
 - dabigatrāns 150 mg x2 samazina vaskulārās nāves risku.
- **Drošības ziņā:**
 - dabigatrānam 150 mg x2 un rivaroksabānam ir varfarīnam līdzīgs asiņošanas risks;
 - dabigatrānam 110 mg un apiksabānam ir zemāks asiņošanas risks;
 - *visi* JPOAK samazina intrakraniālās hemorāģijas risku.

Papildus tam – pētījumā, kurā iekļāva pacientus, kam pēc ārstu domām nebija iespējams lietot varfarīnu, apiksabāns, salīdzinot ar aspirīnu, samazināja insulta un sistēmisko emboliju risku, nepaaugstinot lielo asiņošanu vai intrakraniālās hemorāģijas risku. [8]

1. attēls.
Perorālo antikoagulantu izvēles algoritms.



* Valvulāra ĀF: pacienti pēc sirds vārstuļu protēžu implantācijas un pacienti ar klīniski nozīmīgu mitrālā vārstuļa stenozi.

** Izolēta ĀF: pacientam nav riska faktoru vai strukturālas sirds slimības.

Ņemot vērā minētos zinātniskos pierādījumus, darba grupa, tāpat kā EKB iesaka, **pacientiem, kam tiek uzsākta POAK terapija, iespēju robežās priekšroku dot JPOAK**. Vienlaicīgi jāuzsver, ka JPOAK lietošanai ir jāatbilst pētījumos izmantotajām un reģistrētajām indikācijām un devām (sk. tālāk.). Starp JPOAK nav veikti tieši salīdzinoši pētījumi, un šobrīd nav iespējams pārliecinoši apgalvot, ka kādam no JPOAK būtu priekšrocības kā rutinā izmantojamam pirmās rindas līdzeklim.

POAK ieteicamās devas

Varfarīns

- Varfarīna deva tiek piemeklēta, vadoties pēc INR, kura mērķis parasti ir robežās starp 2,0 un 3,0 (izņemot pacientus pēc mehāniskās vārstuļu protēzes implantācijas, kam mērķis ir INR 2,5-3,5).
- Ņemot vērā, ka uzturošā deva apgriezti korelē ar pacienta vecumu. Vidējās aprakstītās uzturošās varfarīna devas dažādās vecuma grupās orientējoši ir: 6 mg (<50 gadiem), 5 mg (50-59 gadiem), 4-4,5 mg (60-69 gadiem), 3,5-4 mg (70-79 gadiem) un 3,5 mg (>80 gadiem).
- Piesātinošā deva netiek ieteikta. Terapija tiek *uzsākta ar uzturošām devām*.
- Tā kā pastāv izteiktas devu interindividuālās variācijas, kuras var ietekmēt arī ģenētiskie un citi fenotipiski faktori (to skaitā sākotnējais INR), *sākuma uzturošās devas aprēķināšanai* darba grupa atbalsta farmakoģenētiskā testa izmantošanu, kā arī tīmeklī pieejamās interaktīvās platformas (piem., www.WarfarinDosing.org). Šo rezultātu noskaidrošana tomēr nedrīkst aizkavēt varfarīna terapijas uzsākšanu.
- *Uzsākot varfarīna terapiju, par devas efektivāti var spriest ne ātrāk kā pēc 5-7 dienām, regulāri kontrolējot INR, sākot no 5. dienas (ambulatoriem pacientiem) vai 3.-4. dienas (stacionārā). Pēc devas maiņas, nepieciešama atkārtota INR kontrole pēc 5-7 dienām. Ja sasniegts mērķa INR, veic atkārtotu INR kontroli pēc 1 nedēļas, tad pēc 2 ned., pēc tam 1x mēnesī. Pacientiem, kam INR ir stabils 3 mēnešus pēc kārtas, pieļaujama retāka INR kontrole (bet ne retāk kā 1x 3 mēnešos).*
- *Ja pacientam, kam iepriekš INR ir bijis mērķa diapazonā, aktuālais INR atšķiras no mērķa diapazona robežām par mazāk nekā 0,5 vienībām (piem., 1,8 vai 3,3 pacientam ar mērķi 2,0-3,0), nepieciešams atkārtot INR analīzi ne vēlāk kā 3 dienu laikā. Ja INR joprojām ir ārpus mērķa diapazona, nepieciešams koriģēt devu un atkārtot INR pēc 5-7 dienām.*
- *Ja pacientam, kam iepriekš INR ir bijis mērķa diapazonā, aktuālais INR atšķiras no mērķa diapazona robežām par vairāk nekā 0,5 vienībām (piem., 1,4 vai 3,6 pacientam ar mērķi 2,0-3,0), INR kontrole jāatkārto*

nekavējoties, lai izslēgtu kļūdu vai nekavējoties koriģētu devu un atkārtotu INR pēc 5-7 dienām.

- Jebkuras citas farmakoterapijas uzsākšanas vai atcelšanas gadījumā ieteicama atkārtota INR kontrole pēc 5-7 dienām, lai izslēgtu zāļu mijiedarbības faktoru.
- Tā kā K vitamīns inaktīvā varfarīna iedarbību, pacientus nepieciešams izglītēt par *K vitamīnu saturošiem produktiem*, no kuru lietošanas uzturā ir jāizvairās un kuru lietošanai nedrīkst būt krasas svārstības.
- INR kontroli pacients var veikt arī izmantojot *individuālo INR noteikšanas ierīci* mājas apstākļos ar stripiem, ņemot asinis no pirksta.
- *Varfarīna terapija uzskatāma par adekvātu tikai gadījumos, kad INR atrodas mērķa diapazonā vismaz 70% no kopējā ārstēšanas laika.*

Dabigatrans

- Standarta ieteicamā deva ir 150 mg x2.
- Deva 110 mg x2:
 - ieteicama pacientiem vecumā ≥ 80 gadiem;
 - ieteicama pacientiem, kuri vienlaikus lieto verapamilu;
 - apsverama pacientiem vecumā no 75 līdz 79 gadiem;
 - apsverama pacientiem ar glomerulāro filtrācijas ātrumu (GFĀ) 30-49 ml/min;
 - apsverama gastrīta, ezofagīta vai gastroezofageāla atvīļņa pacientiem;
 - apsverama pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku.
- Kontrindicēti pacientiem ar GFĀ <30 ml/min.

Rivaroksabāns

- Standarta ieteicamā ieteicamā deva ir 20 mg x1.
- Deva 15 mg x1:
 - ieteicama pacientiem vecumā ≥ 80 gadiem;
 - ieteicama pacientiem ar GFĀ 30-49 ml/min;
 - pieļaujama pacientiem ar GFĀ 15-29 ml/min, bet netiek ieteikta.
- Absolūti kontrindicēti pacientiem ar GFĀ <15 ml/min.

Apiksabāns

- Standarta ieteicamā deva ir 5 mg x2.
- Deva 2,5 mg x2 tiek ieteikta pacientiem, kam ir *vismaz 2 no trīs minētajiem kritērijiem*:
 - vecums ≥ 80 gadiem;
 - kreatinīna līmenis >133 micromol/l ($>1,5$ mg/dl);
 - svars ≤ 60 kg.
- Pieļaujams lietot 2,5 mg x2 pacientiem ar GFĀ 15-29 ml/min, lai gan pieredze ir ierobežota.
- Absolūti kontraindicēts pacientiem ar GFĀ <15 ml/min.

Visiem JPOAK mazo devu lietošana ir apsverama, ja pacienta asiņošanas risks tiek vērtēts kā ļoti augsts, tomēr ir jāņem vērā asiņošanas riska pierādījumu līmenis ar katru no JPOAK un to devām.

Apiksabāna un rivaroksabāna lietošana klīniskajos pētījumos ARISTOTLE un ROCKET-AF pacientu ar GFĀ 15-29 ml/min skaits bija mazs, tādēļ pirms to lietošanas šiem pacientiem rūpīgi jāizvērtē drošības aspekts. [6,7]

Asiņošanas risks

Nozīmējot antitrombotisko terapiju, visiem pacientiem rekomendēts noteikt asiņošanas risku, izmantojot HAS-BLED asiņošanas riska skalu (2. tabula). [3,4] Par paaugstinātu asiņošanas risku liecina HAS-BLED ≥ 3 . Jāuzsver, ka *HAS-BLED ≥ 3 nedrīkst būt iemesls, lai nenozīmētu pacientam POAK*, un nekādā gadījumā nedrīkst būt iemesls izvēlei par labu antiagregantiem. [3,4] *HAS-BLED ≥ 3 liek pastiprināti novērot pacienta potenciālās asiņošanas pazīmes, pievērst lielāku uzmanību pacientu izglītošanai, maksimāli novērst asiņošanu pastiprinošos faktoros – paaugstinātu vai labilu arteriālo asinsspiedienu, alkohola, nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošanu –, un biežāk kontrolēt INR, ja tiek lietots varfarīns.* [3,4]

Visiem pacientiem, kas lieto POAK, vismaz reizi gadā jākontrolē GFĀ. Pacientiem ar GFĀ <60 ml/min, kontrole nepieciešama biežāk (vienreiz 2-6 mēnešos), lai izvērtētu asiņošanas risku un izvairītos no iespējamās POAK uzkrāšanās. [4]

Antiagreganti

Salīdzinot ar varfarīnu, kas insultu risku samazina par 64%, aspirīns ir mazefektīvs un monoterapijā insultu risku pacientiem ar ĀF samazina tikai par 22%. [9] ***Darba grupa uzsver, ka visas pūles ir jāpieliek, lai pacients ar ĀF un paaugstinātu kardioembolijas risku, saņemtu kādu no POAK.***

Tikai tiem pacientiem, kam nav nekādu iespēju lietot POAK, ir pieļaujams kā alternatīvu izvēlēties antiagregantus, bet tādā gadījumā tiek ieteikta duālā antiagregantu terapija (DAT) – aspirīns 100 mg kopā ar klopidogrelu 75 mg. [3,4,10] Ir zināms, ka DAT samazina insultu risku par 28%, salīdzinot ar aspirīna monoterapiju, tomēr ir ievērojami mazāk efektīva par varfarīnu (insultu risks +72% pusotra gada laikā) un ar līdzīgu asiņošanas risku kā varfarīnam. [10,11] Nav publicētu salīdzinājumu starp JPOAK un DAT. Tikai izņēmuma gadījumos ir pieļaujama aspirīna monoterapija (75-325 mg dienā). [3,4] ***Nedrīkst izvēlēties antiagregantu terapiju POAK vietā tikai tāpēc, ka pastāv kļūdainis viedoklis, ka antiagregantiem ir mazāks asiņošanas risks.*** [3,4]

Perorālo antikoagulantu lietošana pacientiem ar ĀF pēc pārciesta cerebrāla infarkta vai tranzitoras išēmiskas lēkmes

Pacientiem pēc pārciesta cerebrāla infarkta vai tranzitoras išēmiskas lēkmes (TIL), kuriem ir paroksismāla, persistējoša vai pastāvīga ĀF, POAK lietošana insulta sekundārai profilaksei ir neatņemama terapijas sastāvdaļa. [12,14,15] No efektivitātes viedokļa jaunie antikoagulanti (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) cerebrāla infarkta sekundārai profilaksei pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, ir vismaz tikpat efektīvi kā varfarīns bez būtiskas atšķirības savā starpā. [13] Pētījumos ar JPOAK *post-hoc* analīzes norāda uz JPOAK iespējamu pārkāpumu pār varfarīnu [22]. Jāatzīmē arī, ka visiem JPOAK ir zemāks intrakraniālo hemorāģiju risks.

Pēc TIL antikoagulanti jānozīmē nekavējoties, tiklīdz ar datortomogrāfiju vai magnētisko rezonansi izslēgta hemorāģija, izvēloties antikoagulantus ar ātru darbības sākumu – mazmolekulāros heparīnus (kam seko varfarīna titrēšana) vai JPOAK (bez heparīnu lietošanas). [12,14,15]

Antikoagulantu lietošanas ierobežojumi pēc cerebrāla infarkta

- Nozīmējot antikoagulantus pacientam ar akūtu cerebrālu infarktu vienmēr jāizsver intrakraniālas hemorāģijas risks un potenciālais ieguvums, īpaši pacientiem ar kardioembolisku cerebrālu infarktu, kas raksturojas ar augstāku infarkta hemorāģiskas transformācijas risku.
- Visu antikoagulantu relatīva kontraindikācija ir nekontrolējama arteriāla hipertensija (ja sistoliskais asinsspiediens pārsniedz 180 mmHg un diastoliskais pārsniedz 100 mmHg). [12]
- Pacientiem ar cerebrālu infarktu ar smagu nespēju, atbilstošu 4.-5. modificētās Rankina skalas pakāpei vai >15 ballēm NIHSS, vai arī radioļoģiski konstatētu plašu infarktu, kas aizņem $>1/2$ ACM teritorijas POAK

lietošanu pārtrauc uz vismaz 2 nedēļām, kuru laikā lieto aspirīnu 300 mg dienā, ja nav kontraindikāciju.

- Pacienti ar cerebrālu infarktu bez būtiskas nespējas POAK lietošanu pārtrauc īslaicīgi, pēc ārsta ieskatiem, parasti uz 5-7 dienām, bet ne ilgāk kā uz 2 nedēļām.
- Ne vēlāk, kā divas nedēļas pēc pārciesta kardioemboliska cerebrāla infarkta, jāatceļ aspirīns un jāuzsāk POAK lietošana, ja vien nav novērota cerebrāla infarkta transformācija hemorāģiska CT vai MR, un nav citu kontraindikāciju.
- Pacienti ar *akūtu cerebrālu infarktu ar augstu hemorāģiskas transformācijas risku un protezētiem vārstuļiem*, POAK lietošanu pārtrauc uz 1 nedēļu, tomēr par papildus antitrombotisko terapiju (nefrakcionēto heparīnu vai mazmolekulāriem heparīniem) jāņem *individuāli* (sadarbojoties neirologam, kardiokirurgam un kardiologam), izvērtējot cerebrālas hemorāģijas risku un vārstuļu protēzes trombozes risku. Kad asiņošanas risks tiek uzskatīts par pietiekami zemu, atsāk varfarīna lietošanu ar iepriekš paredzēto mērķa INR [parasti 2,0-3,0 vai 2,5-3,5].

POAK un sirds vārstuļu protēzes

Varfarīna terapija ir vienīgā efektīvā pacientiem ar mehānisku sirds vārstuļa protēzi. Tā kā ĀF ir protēzes trombozes papildus riska faktors, ieteicamais INR pēc mehāniskās vārstuļu protēzes implantācijas ir no 2,5 līdz 3,5 (optimāli ap 3,0). Līdz šim nav bijis neviena pozitīva pētījuma, kas apstiprinātu jauno POAK lietošanas iespējas pēc mehāniskas sirds vārstuļu protēzes implantācijas. Jauno POAK lietošana ir pieļaujama vienīgi pacientiem pēc sirds vārstuļu protezēšanas ar bioloģiskām protēzēm, t. sk. TAVI (transkatetra aortas vārstuļa implantācija) pacientiem, kuriem pastāv citas POAK lietošanas indikācijas. [23]

POAK un invazīvās procedūras, POAK un aritmiju iekārtu implantācijas

Nevalvulāras ĀF gadījumā, ja asiņošanas risks ir augsts un trombembolijas risks zems, tad varfarīnu atceļ vismaz 72 stundas pirms invazīvās procedūras dienas (rekomendējamais laiks 5 dienas) un atsāk, ja ir panākta pārliecinoša hemostāze. Pārejas posmā heparīnu lietošana paaugstina asiņošanas risku, taču tromboembolisko risku būtiski nemazina. Ja asiņošanas risks nav augsts, bet trombembolijas risks ir augsts, varfarīna devu var mazināt līdz mērķa INR apakšējai robežai uz procedūras brīdi. Pacientam ar ļoti augstu trombembolijas risku, kam nepieciešams pārtraukt antikoagulāciju uz vairāk

nekā 48h, apsverama heparīnu lietošana, lai gan šāda taktika var būt asociēta ar paaugstinātu asiņošanas risku. Šādos gadījumos priekšroka dodama nefrakcionētajam heparīnam. JPOAK pārtraucami 24 stundas pirms procedūras un atsākami 4 stundas pēc stabili fiksētas hemostāzes. Pacienti ar GFĀ <60 ml/min ņemt vērā nieru disfunkcijas pakāpi, kā arī JPOAK farmakokinētiku, lemjot par JPOAK atcelšanas laiku. [14, 16, 17]

NB! Jāuzsver, ka minētās rekomendācijas neattiecas uz VKA pacientiem ar mehāniskām vārstuļu protēzēm! Šajos gadījumos varfarīna lietošana turpināma līdz procedūras dienai. Apsverama devas mazināšana, lai INR būtu pie terapeitiskā diapazona apakšējās robežas. Procedūras veicamas ar maksimāli rūpīgu hemostāzi. Visos gadījumos ieteicama individualizēta asiņošanas/trombembolijas riska izvērtēšana. [14,15]

Pārejas posms ar heparīnu paaugstina asiņošanas komplikāciju risku, taču nemazina tromboembolisko risku. [14,15]

POAK un elektrokardioversija

Pacienti pirms plāna EKV ar nolūku atjaunot sinusa ritmu vismaz 3 nedēļas līdz EKV jālieto POAK – varfarīnu ar nosacījumu, ka INR vismaz 3 nedēļas nepārtraukti bijis robežās starp 2,0 un 3,0, vai dabigatrānu 150 mg x2 (pārliecinoties par līdzestību!). Pēc sekmīgas EKV attiecīgais POAK jāturpina vēl vismaz 4 nedēļas (vēlams 3 mēnešus), ja nav indikāciju ilgstošai POAK lietošanai atbilstoši CHA₂DS₂-VASc, kad to jāturpina ilgstoši. Citiem JPAOK pašreiz nav publicētu pētījumu par EKV drošumu bez transezofagālās ehokardiogrāfijas veikšanas. [17,18]

POAK un radiofrekvences kateterablācija (RFKA)

POAK pirms RFKA procedūrām ievērojami samazina tromboembolisko notikumu risku procedūru laikā un tuvākajā periodā pēc RFKA. Varfarīna lietošanu sarežģī ilgais pusizvades periods un ilgais laiks, kurā pacienta INR ir subterapeitiskajā līmenī <2,0. *Heart Rhythm* 2013. gada dati rekomendē dabigatrānu kā drošu alternatīvu pacientiem, kuriem paredzēts veikt RFKA. Iesaka pārtraukt dabigatrāna lietošanu 24 stundas pirms procedūras (nelietot vakara devu un procedūras rīta devu, bet atsākt to 4 stundas pēc stabilas hemostāzes). Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min) rekomendē pārtraukt dabigatrāna lietošanu 48 stundas pirms procedūras. Gan dabigatrāns, gan varfarīns parāda samērojamu drošību, raugoties no periprocedurālo komplikāciju riska. [17,19] Citiem JPOAK šobrīd publicētu datu nav. [14,19]

Koronāra sirds slimība pacientiem ar ĀF [3,4,14,21,24]

Antitrombotiskā terapija pēc perkutānas koronāras intervences (PCI)

Vispārējie principi

- Antitrombotisko līdzekļu kombinētās terapijas ilgumu nosaka stenta trombozes risks, asiņošanas risks un tas, vai PCI ir veikta plāna kārtā vai pacientam ar akūtu koronāru sindromu (AKS).
- Taktiku katrā individuālā pacienta gadījumā izlemst kopā ar ārstējošo invazīvo kardiologu.
- Trīskāršai terapijai kombinācijā ar aspirīnu un klopidogrelu vērā ņemama pieredze no POAK ir galvenokārt ar varfarīnu. **Varfarīna** lietošanas gadījumā pacientiem ar **nevalvulāru** ĀF trīskāršās (varfarīns + klopidogrels + aspirīns) vai duālās (varfarīns + aspirīns vai + klopidogrels) terapijas laikā ieteicams INR mērķis 2,0-2,5. Jāatceras pāriet uz mērķa INR 2,0-3,0 pēc tam, kad antiagreganti tiek atcelti.
- No JPOAK vērā ņemama pieredze ar trīskāršo terapiju pētījumos šobrīd ir tikai dabigatranam. Lai gan asiņošanas risks ir joprojām augstāks, ir norādes, ka trīskāršā un duālā terapija izmantojot dabigatranu nevis varfarīnu ir saistīta ar zemāku asiņošanas risku. Uz trīskāršās terapijas laiku apsverams lietot dabigatran 110 mg devu.
- Netiek ieteikta trīskāršā terapija, kurā POAK un aspirīns tiek kombinēts ar prasugrelu vai tikagreloru.

Plāna PCI pacientiem ar stabilu KSS

- Jāizvairās no **DES** (ar zālēm pārklāto stentu) implantācijas vai arī tie ir stingri jāierobežo tikai pacientiem, kam sagaidāms nozīmīgs ieguvums, salīdzinot ar **BMS** (stenti bez zāļu pārklājuma), piem., *garu bojājumu, mazu artērijas diametru vai cukura diabēta* gadījumā.
- **Pēc BMS implantācijas** trīskāršu terapiju (POAK, aspirīns 75-100 mg un klopidogrels 75 mg) jālieto 4 nedēļas. Tam seko duāla terapija (POAK kopā ar klopidogrelu 75 mg vai POAK kopā ar aspirīnu 75-100 mg un protonu sūkņu inhibitoriem) atlikušos 12 mēnešus kopš PCI un pēc tam tikai POAK. Pacientiem augstu asiņošanas risku (īpaši, ja stenta trombozes risks ir zems) pāriet uz POAK monoterapiju pēc 4 nedēļām.
- **Pēc DES implantācijas** trīskāršu terapiju (POAK, aspirīns 75-100 mg un klopidogrels 75 mg) jālieto vismaz 3 mēnešus (pēc sirolimus, everolimus un takrolimus stentiem) vai 6 mēnešus (pēc paklitaksela stentiem).

Tam seko duāla terapija (POAK kopā ar klopidogrelu 75 mg vai POAK kopā ar aspirīnu 75-100 mg un protonu sūkņu inhibitoriem) atlikušos 12 mēnešus un pēc tam tikai POAK. Pierādījumu līmenis aspirīna nevis klopidogrela atcelšanai ir nedaudz augstāks. [25]

PCI, kas veikta AKS dēļ

- **Pacientiem ar zemu vai mērenu asiņošanas risku pēc DES vai BMS implantācijas trīskāršu terapiju** (POAK, aspirīns 75-100 mg un klopidogrels 75 mg) jālieto **6 mēnešus**. Tam seko **duāla** terapija (POAK kopā ar klopidogrelu 75 mg vai POAK kopā ar aspirīnu 75-100 mg un protonu sūkņu inhibitoriem) atlikušos **12 mēnešus kopš PCI** un pēc tam tikai POAK.
- **Pacientiem ar augstu asiņošanas risku** ļoti ieteicams izvēlēties **BMS**. Trīskāršu terapiju (POAK, aspirīns 75-100 mg un klopidogrels 75 mg) jālieto 4 nedēļas. Tam seko duāla terapija (POAK kopā ar klopidogrelu 75 mg vai POAK kopā ar aspirīnu 75-100 mg un protonu sūkņu inhibitoriem) atlikušos 12 mēnešus kopš PCI un pēc tam tikai POAK. Pierādījumu līmenis aspirīna nevis klopidogrela atcelšanai ir nedaudz augstāks. [25]

Tikai POAK (bez aspirīna vai klopidogrela) jālieto pacientiem ar stabilu KSS, ja:

- Pēdējo 12 mēnešu laikā nav bijis akūts koronārs sindroms vai
- pēdējo 12 mēnešu laikā nav veikta PCI ar DES implantāciju, vai
- pēdējā mēneša laikā nav veikta plāna PCI ar BMS implantāciju. [3,4]

Rīcība akūtās situācijās pacientiem ar AKS, ja tiek lietots POAK

- Visos gadījumos pēc iespējas ātrāk laboratoriski noskaidrot POAK antikoagulācijas efektu, ja tādi testi ir pieejami attiecīgajam POAK (INR VKA gadījumā).
- PCI veikšanai tiek ieteikts izvēlēties radiālo nevis femorālo pieeju.

Akūts miokarda infarkts ar ST elevācijām

- Tiek dota priekšroka primārai perkutānai koronārai intervencei (PPCI) nevis fibrinolītiskai terapijai.
- No antitrombotiskiem līdzekļiem tiek ieteikts izvēlēties aspirīnu, klopidogrelu un nefrakcionēto heparīnu.
- Tiek ieteikts lietot trombu aspirāciju.
- Glikoproteīna receptoru inhibitorus (GPI) pieļaujams lietot nepieciešamās situācijās – izteiktas koronāras trombozes gadījumos.
- Lietojot nefrakcionēto heparīnu šādiem pacientiem, ACT (*activated clotting time*, aktivētais recēšanas laiks) mērķis ir 200-250s (ja tiek nozīmēti GPI) vai 250-300s (bez GPI).

AKS bez ST elevācijām (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez ST elevācijām)

- No antiagregantiem tiek ieteikts izvēlēties aspirīnu un klopidogrelu.
- Pacientiem ar ĀF un AKS bez ST elevācijām jāturpina vai jāuzsāk anti-koagulantu.
- No antikoagulantiem iesaka izvēlēties heparīnu (nefrakcionēto vai mazmolekulāro, enoksaparīnu).
- Ņemot vērā paaugstināto asiņošanas risku zāļu kombināciju dēļ, apsverama POAK atcelšana un antitrombīna un GPI nozīmēšana tikai pacientiem ar INR $\leq 2,0$ (ja lietots varfarīns).
- Priekšroka dodama BMS stentiem (izņemot gadījumus, kad ar DES sagaidāms nozīmīgs ieguvums, piem., *garu bojājumu, mazu artērijas diametru vai cukura diabēta* gadījumā).
- Pacientiem ar ļoti augstu trombembolijas risku var tikt dota priekšroka varfarīna neatcelšanai (saglabājot INR 2,0-3,0; bet vēlams tuvāk 2,0) un izmantojot radiālu pieeju. Šāda pieeja var samazināt periprocedurālas asiņošanas un trombemboliju risku, salīdzinot ar varfarīna aizvietošanu ar heparīnu.

SECINĀJUMI

1. Visiem pacientiem ar ātriju fibrilāciju un undulāciju neatkarīgi no aritmijas formas (paroksizmālas, persistējošas, pastāvīgas; simptomātiskas vai asimptomātiskas) – ir nepieciešams *izvērtēt kardiombolijas risku pēc CHA₂DS₂-VASc skalas*.
2. Tikai pacientiem ar patiešām zemu risku (ja CHA₂DS₂-VASc=0 vai sievietēm ar CHA₂DS₂-VASc=1, kam nav citu riska faktoru) nav indicēta POAK. Visiem pārējiem pacientiem ir indicēta POAK lietošana.
3. Jaunie POAK (dabigatrans, rivaroksabāns, apiksabāns) ir tikpat laba vai labāka alternatīva par varfarīnu vairākumam pacientu, kam indicēta POAK terapija. Būtiski, ka visi JPOAK izraisa mazāk intrakraniālu asiņošanu salīdzinājumā ar varfarīnu. Pacientiem, kam tiek uzsākta POAK terapija, dodama priekšroka JPOAK.
4. Tikai retos gadījumos, kad pacients kategoriski atsakās vai objektīvu iemeslu dēļ nemaz nevar lietot POAK, ir jānozīmē *antiagreganti* – aspirīns kombinācijā ar klopidogrelu. Jāuzsver, ka šī kombinācija ir *ievērojami mazāk efektīva* par POAK, bet ir saistīta ar *līdzīgu asiņošanas risku*, tāpēc antiagregantu kombināciju nedrīkst izvēlēties, balstoties uz apsvērumu, ka pacientam ir augsts asiņošanas risks un tāpēc viņš nevarētu lietot POAK. Aspirīna monoterapija trombembolijas profilaksei šiem pacientiem ir vēl mazāk efektīva.
5. Lai varfarīna terapija būtu efektīva, nepieciešams *nodrošināt INR 2,0-3,0 diapazonā vismaz 70% no visa varfarīna lietošanas laika*. Ja to nevar nodrošināt, ieteicams ir pāriet uz kādu no JPOAK. JPOAK jālieto *atbilstoši pētījumos izmantotajiem režīmiem* un, tāpat kā varfarīnam, jāmonitorē asiņošanas pazīmes un to veicinošie faktori. Pacientiem, kas ilgstoši un ar stabilu INR 2,0-3,0 lieto varfarīnu, nav obligāti jāpāriet uz JPOAK. Tomēr šādus pacientus ieteicams informēt par jaunām POAK alternatīvām, izskaidrojot to priekšrocības un trūkumus, pieminot arī zemāku intrakraniālo hemorāģiju risku.

LITERATŪRA

1. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anti-coagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. Feb 2007;38(2):423-30.
2. Ahmad, Y., G.Y. Lip. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Where are We Now? *Clin Med Insights Cardiol*, 2012. 6: 65-78.
3. Camm, A.J., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010. 31(19): 2369-429.
4. Camm, A.J., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012.
5. Connolly, S.J. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RE-LY). *The New England Journal of Medicine*, 2009. 361(12): 1136-1151.
6. Patel, M.R. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *The New England Journal of Medicine*, 2011. 365(10): 883-891.
7. Granger, C.B. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 2011. 365(11): 981-992.
8. Connolly SJ et al., for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364:806-817.
9. Hart, R.G. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, 1999. 131(7): 492-501.
10. Connolly, S.J. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2006. 367(9526): 1903-1912.
11. Connolly, S.J. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 2009. 360(20): 2066-78.
12. Intercollegiate Stroke Working Party. *National clinical guideline for stroke*, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012.
13. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*, 2012 Nov 5;345:e7097.doi: 10.1136/bmj.e7097.
14. Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve. A. John Camm. Paulus Kirchhof. *Europace* (2013) 15 (5): 625-651. doi: 10.1093/europace/eut083.
15. Todd H. Baron, M.D., Patrick S. Kamath, M.D., and Robert D. McBane, M.D. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
16. David H. Birnie, M.D., Jeff S. Healey, M.D., George A. Wells, Ph.D., Atul Verma, M.D., Anthony S. Tang, M.D., Andrew D. Krahn, M.D., Christopher S. Simpson, M.D., Felix Ayala-Paredes, M.D., Benoit Coutu, M.D., Tiago L.L. Leiria, M.D., and Vidal Essebag, M.D., Ph.D. for the BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation. May 9, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1302946.
17. Camm AJ et al. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
18. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
19. Jin-Seok Kim, Fred Morady, Hakan Oral, Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013, Volume 10, Issue 4, Pages 483-489.
20. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due, KM, Callréus T, Lip GYH. Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate and Warfarin in “Real-World” Patients With Atrial Fibrillation: A Prospective Nationwide Cohort Study. *Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2264-2273.
21. Hernandez AV. No place for novel oral anticoagulants in current treatment of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*. 2012;172(20):1546-1547.
22. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC, for the ARISTOTLE Committees Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology*, Volume 11, Issue 6, June 2012, Pages 503-511.
23. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F,

Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pie-rard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451-96.

24. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marín F; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(11):1311-8.
25. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15.