

Jaunie antikoagulant pret varfarīnu: pierādījumi, realitāte, emocijas

Oskars Kalējs.

Dr.med., asoc. profesors, kardiologs,
RSU Iekšējo slimību katedra,
Latvijas Kardioloģijas centrs

Daiga Behmane.

Mg.oec., Veselības ekonomikas asociācijas
valdes locekle

Baiba Luriņa.

RSU Medicīnas fakultāte, 6. kurss

Īsumā

Raksts nav iecerēts kā oponēšana vai alternatīva viedokļa paušana asoc. profesora Gustava Latkovska un Kaspāra Kupica *Latvijas Ārsta* 2012. gada 11. numurā publicētajam rakstam. Gluži otrādi – šo rakstu citēsim vairākas reizes. Maķedonijas Aleksandram pieder teiciens: "Var uzvarēt vienu kauju, bet zaudēt karu." Reizēm rodas sajūta, ka antikoagulantu diskusijā ieinteresētās puses vai nu balstās uz klajām emocijām, vai dažādi interpretē pieejamos faktus, vai arī atsevišķus klīniskos notikumus pasniedz kā tipisku klīnisko praksi. Kāpēc mēs pieminējam Aleksandru? Iegrimstot sīkās diskusijās un katru ziņojumu interpretējot atšķirīgi, zaudējam pašu galveno – zūd antikoagulantu pieseģes pacientiem ar augstu insultu un trombemboliju risku, tāpēc apvienojām pūles un centāmiem rast atbildi – paraudzīties uz perorāli lietojamiem antikoagulantiem no dažādiem skata punktiem. Ja būs izdevies radīt diskusiju, tikai priecāsimies.

Sāksim ar tipiskākajiem mītiem, kas jo-projām ir ļoti dzīvīgi.

1. mīts. Antikoagulantu lietošana pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju (angļu val. *atrial fibrillation*) nav tik nepieciešama. Tas ir pārspīlējums un biznesa triks.

Brīnišķīgs apgalvojums. Tā piekritēji laikam pēdējo reizi medicīnisko literatūru lasījuši, gatavojoties valsts eksāmeniem. Eiropas Kardiologu biedrības (*European Society of Cardiology* – ESC) priekškambaru fibrilācijas ārstēšanas vadlīnijās gan 2010., gan 2012. gada versijā, Kanādas Kardiologu biedrības (*Canadian Cardiovascular Society*), ASV kardiologu un neirologu kopējās vadlīnijās ir skaidri un gaiši rakstīts, ka insultu

risk pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju variē starp 1% līdz 20% gadā (vidēji 4,5% gadā) saistībā ar citām slimībām (komorbīdajiem faktoriem).

Priekškambaru fibrilācija paaugstina mirstību divas reizes, salīdzinot ar līdzīgas populācijas pacientiem, bet kam sinusa ritms ir stabils.

Katrs piektais insults pasaulē ir tieši saistīts ar priekškambaru fibrilāciju.

Insultu risks pieaug līdz ar CHA₂DS₂-VASc riska punktu skaitu un līdz ar pacienta vecumu.

Tātad – visiem pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, kuriem ir vismaz 1 riska punkts pēc CHA₂DS₂-VASc skalas, ir nepieciešama antitrombotiskā terapija. Priekšroka ir perorālo antikoagulantu terapijai.

1. tabula Trombu veidošanās profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju [4]

CHA ₂ DS ₂ -VASc punkti	Rekomendētā antitrombotiskā terapija
≥ 1	Varfarīns (INR 2–3) vai jaunie perorālie antikoagulant: dabigatrans, apiksabāns, rivaroksabāns
0	Nekāda antitrombotiskā terapija

Situācijās, kad pacients atsakās lietot jebkuru perorālo antikoagulantu terapiju vai nav iespējama antikoagulācijas efekta monitorēšana, var nozīmēt mazāk efektīvo aspirīnu un klopidogreļa kombināciju vai galējā variantā daudz mazāk efektīvo aspirīna monoterapiju 75–325 mg reizi dienā ar nosacījumu, ka pacientam ir zems asiņošanas risks (pierādījumu līmenis IIa, klase B).

2. tabula Išēmiska insulta risks gada laikā (pēc iegūtā punktu skaita) [5]

Punkti	Insulta risks (%/gada laikā)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

2. mīts. Antikoagulantu terapija ir nepieciešama tikai pacientiem ar pastāvīgu priekškambaru fibrilāciju.

Salīdzinot literatūras datus, insultu risks ir vienlīdz augsts gan paroksismālas, gan persistējošas, gan pastāvīgas priekškambaru fibrilācijas, kā arī priekškambaru undulācijas gadījumā.

Tātad – pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai priekškambaru undulāciju neatkarīgi no formas antikoagulantu terapijas izvēli nosaka pēc CHA₂DS₂-VASc iegūtā punktu skaita.

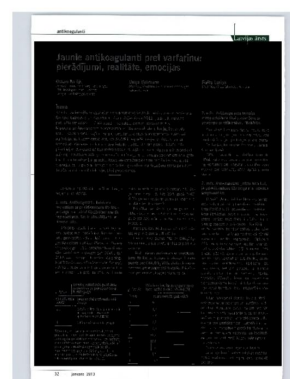
3. mīts. Antikoagulant jālieto tikai tad, ja priekškambaru fibrilācija ir ar izteiktu simptomātiku.

Diemžēl daudz lielākas klīniskās problēmas rada tieši asimptomātiska priekškambaru fibrilācija. Simptomātiskas priekškambaru fibrilācijas pacienti parasti bez kavēšanās vērsas medicīnas iestādēs, tāpēc pieaug iespējas priekškambaru fibrilāciju un ar to saistīto trombembolijas risku sākt laikus ārstēt un tādējādi novērst vai būtiski samazināt insulta iespējamību. Aptuveni 25% pacientu ar išēmisku insultu nevar atrast etioloģisko faktoru [2]. Aptuveni 13% cilvēku pēc 65 gadu vecuma ir palielināts insulta risks saistībā ar subklīnisku, asimptomātisku priekškambaru fibrilāciju [2], paradoksāli, bet 5% pacientu ar klīniski stabili sinusa ritmu un pārciestu insultu, transitīvu išēmisku lēkmi vai sistēmisku trombembolismu kreisā priekškambara ausīnā atrod trombus, taču miegārtēriju stenozē nefiksē.

Tātad, apkopojot starptautisko profesionālo asociāciju vadlīnijas un jaunākos medicīniskās literatūras datus, varam secināt, ka perorālo antikoagulantu terapijas nepieciešamība pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai priekškambaru undulāciju balstās uz ļoti nopietniem pierādījumiem un ir viens no pamatiem **adekvātai un kvalitatīvai** (autoru izcēlums!) šo pacientu ilgtermiņa ārstēšanai.

Paliek vairāki diskutējami jautājumi.

Ja jau gadiem ir lietots lieliskais medikaments varfarīns, tad kāpēc būtu jāmeklē kas cits?



Katram praktiskajam ārstam, kuram ir bijusi darišana ar pacientiem, kam nepieciešama varfarīna terapija, ir nācies saskarties ar virkni problēmu, no kurām biežākās ir:

- grūtības ātri panākt stabilu INR līmeni (2,0–3,0);
- nepieciešamība regulāri monitorēt INR;
- nekontrolējamas un reizēm nelaskaidrojamas vai grūti skaidrojamas INR svārstības;
- spontānas asiņošanas;
- pacientu līdzestības zudums;
- ģenētiska varfarīna ietekme;
- aknu problēmu saistība ar varfarīna lietošanu.

Medikamentu mijiedarbība. Pēc literatūras datiem, ir 57 dažādi medikamenti vai pārtikas vielas [16.], kas potenciē varfarīna efektu, turklāt, mijiedarbojoties savā starpā, šo vielu ietekme uz K vitamīna antagonismu kļūst jo vairāk neprognozējama. Klasiskais klīniskais piemērs ir amiodarons, statīni (jo īpaši lipofīlie statīni) un varfarīns. Pacientam ar priekškambaru fibrilāciju pirms elektriskās kardioversijas (EKV) agrīnu recidīvu profilaksei Latvijas Kardioloģijas centra praksē iesaka (kā vienu no variantiem – bieži lietojam arī Ic klases antiaritmiskos līdzekļus: etacizīnu vai propafenonu) amiodaronu 2 nedēļas pirms iespējamās EKV un arī laiku pēc tās. Tā kā vismaz 3 nedēļas pirms un vismaz 4 nedēļas pēc EKV pacientam jālieto antikoagulantī, tad loģiski, ka amiodarons sastopas ar varfarīnu. Liela daļa pacientu lieto statīnus, kas savukārt mijiedarbojas jau ar iepriekšējo kombināciju. Kaut vai nelielas asiņošanas dēļ pacienti bieži vien paši ierobežo varfarīna lietošanu vai to pārtrauc, nereti arī kolēģi grēko, un tā mēs iegūstam par vienu potenciālu progresējošas sirds mazspējas un insulta pacientu vairāk.

Nepieciešamība neatliekami veikt invazīvas vai ķirurģiskas manipulācijas. Var patiesi just līdzī ķirurgam, traumatologam vai stomatologam, kam jāveic kāda procedūra varfarīnu lietojošam pacientam. Protams, var polemizēt, ka ir dažādas hemostāzes iespējas, ka ir K vitamīns, ka..., bet praktiskie ārsti gana bieži saskaras ar nopietnām problēmām tieši šajā spektrā. Samazinot varfarīna devu, pieaug insulta risks, bet ir zināms, ka varfarīna efekts ilgst 96 stundas. Pāriet uz heparīniem? Būsim reālisti, pagulēšana slimnīcā ar šādu nolūku diez vai uzskatāma par ekonomiski pamatotu ārstēšanas veidu.

Tātad – varfarīns, gadu desmitiem plaši lietots perorālais antikoagulants, saistās ar virkni dažādu, arī dzīvību apdraudošu risku, problēmām reāli novērtēt pacienta ārstēšanas efektivitāti un rada ievērojamu noslodzi medicīnas sistēmai. Turklāt – varfarīna efektivitāte, lai gan ievērojami samazina insultu

risku, diemžēl saistāma ar virkni blakņu, kas savukārt ievērojami paaugstina ārstēšanas un rehabilitācijas izmaksas.

Tieši tāpēc jau 80. un 90. gados radās objektīva nepieciešamība meklēt citus ārstnieciskos līdzekļus.

Secinājums – varfarīns ir labs un joprojām lietojams medikaments, taču ar virkni būtisku blakņu un klīnisko sarežģījumu, kas rada nepieciešamību izvērtēt, vai varfarīna būtiskākais pluss – lētums – spēj atsvērt tās klīniskās problēmas un izdevumus, kas rodas gan medicīnas, gan sociālajā jomā saistībā ar pacientu kontroli, komplikācijām un pašiem insultiem.

Jautājumā par iespējamām alternatīvām precīzi uzrakstījis profesors G. Latkovskis un K. Kupics [2]:

- jaunie perorālie antikoagulantī (POAK) (dabigatrāns, rivaroksabāns, apiksabāns) ir tikpat laba vai labāka alternatīva par varfarīnu vairākiem pacientu, kam indicēta antikoagulantu terapija ar priekškambaru fibrilāciju, undulāciju vai citu priekškambaru tahikardiju. Būtiski, ka tie visi izraisa mazāk intrakraniālu asiņošanu, salīdzinot ar varfarīnu;
 - pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, undulāciju vai citu priekškambaru tahikardiju, kuri ilgstoši un ar stabilu INR 2–3 lieto varfarīnu, tomēr nav obligāti jāpāriet uz jaunajiem antikoagulantiem. Tomēr šādus pacientus ieteicams informēt par jaunām POAK alternatīvām, izskaidrojot to priekšrocības un trūkumus, pieņemot arī zemāku intrakraniālo hemorāģiju risku;
 - ļoti svarīgi, lai INR 2–3 būtu vairāk nekā 70% visa varfarīna lietošanas laika. Ja to nevar nodrošināt, labāk ir pāriet uz kādu no jaunajiem POAK.
- Paliek vairāki jautājumi.

Kuriem pacientiem būtu būtiska jauno antikoagulantu lietošana?

Viens no pasaules kardioloģijas vadošajiem speciālistiem profesors A. Kamms (*Alexander John Camm, London, United Kingdom*) Amerikas Sirds asociācijas (*American Heart Association* – AHA) kongresa diskusijās kā potenciālās jauno antikoagulantu pacientu grupas minēja pacientus:

- kam paredzēta elektrokardioversija (EKV). Var precīzi plānot procedūras laiku bez dažādiem riskiem par INR līmeņa stabilitāti;
- kas tikko sāk antikoagulantu terapiju – tā sauktos antikoagulantu terapijai *naivos* pacientus (*anticoagulant naive patients*);
- ar paaugstinātu asiņošanas risku;
- kam ir grūtības panākt INR stabilizāciju;
- kam ir dažāda rakstura problēmas ar regulāru INR kontroli (loģistika, sociālas problēmas);

- kam farmakoterapija rada potenciāli augstu risku medikamentu mijiedarbībai, kas savukārt traucē nodrošināt stabilu INR līmeni.

Viens no vadošajiem ekspertiem kardioloģijā profesors Stjuarts Konolijs (*Stuart Connolly*) no Toronto jauno antikoagulantu ieguvumus saskata:

- gados jaunākiem pacientiem (fiziski aktīvāki, ir iespējamās sporta traumas, bet jaunajiem antikoagulantiem ir ievērojami mazāks asiņošanas, tostarp arī intrakraniālās asiņošanas, risks);
- gados vecākiem pacientiem, kam arī ir augstāks asiņošanas risks;
- pacientiem, kam ir paaugstināts asiņošanas risks pēc HAS-BLED skalas;
- pacientiem pirms un pēc EKV;
- pacientiem, kam savas dzīves vietas lokalizācijas, darba specifikas vai citu faktoru dēļ nav iespējama regulāra INR kontrole vai kam pastāv paaugstināts asiņošanas un sekojošu komplikāciju risks saistībā ar darbu.

Vai jaunie antikoagulantī ir vienādi, vai tomēr kāds ir pārkāps?

Šis temats 2012. gada kardiologu kongresos un medicīniskajā presē pašlaik ir viens no karstākajiem. Gregorijs Lips (*G.Y.H.Lip*) [8] veicis netiešu salīdzinājumu starp visiem trijiem medikamentiem, izvērtējot dažādus kritērijus un klīnisko pētījumu gala mērķus. Autors gan pats arī diskusijā atzīst, ka netieša salīdzināšana, pamatojoties uz dažādiem pētījumiem un dažādiem dizainiem, tomēr nav pilnībā korekta, taču zināmas tendences tā parāda. Insulta risks, hemorāģisko insultu un sistēmisko emboliju samazinājums parāda statistiski ticamu dabigatrāna pārsvaru pār rivaroksabānu, bet nav ievērojamas starpības starp dabigatrāna abām devām (150 mg un 110 mg) un apiksabānu, kā arī rivaroksabānu un dabigatrāna 110 mg devu insultu un sistēmisko emboliju prevencijā. Išēmiska insulta kā klīniskā gala mērķa prevencijas dati neuzrāda statistiski ticamu starpību starp visiem trijiem medikamentiem. Gan G. Lips, gan K. Kanons un P. Koli (*Cannon C, Kohli P*) [7] akcentē, ka spekulācijas ar netiešiem salīdzinājumiem ir ļoti bīstamas un var radīt nelāgus precedentus, tendenciozi pasniežot faktus.

Četri reāli piemēri:

- no salīdzinājumiem var rasties iespaids, ka rivaroksabānam šajā sacensībā pamazām tiek ierādīta autsaidera loma, taču – ROCKET AF (rivaroksabāna pētījums) pacientu insultu risks bija ap 3 pēc CHA₂DS₂-VASc, savukārt gan RE-LY (dabigatrāns), gan ARISTOTLE (apiksabāns) risks bija ap 2 punktu robežu. Secīgi –

augstāka riska pacientiem arī klīniskie iznākumi ir atšķirīgi;

- 2011. gada beigās un 2012. gada sākumā dažos medicīniskajos avotos parādījās ziņojumi par dabigatrāna saistību ar paaugstinātu asiņošanas risku un paaugstinātu risku cukura diabēta pacientiem. Precīzāk analizējot šos datus, izrādījās, ka tie neatbilst realitātei. 2012. gadā Amerikas Hematologu asociācijas kongresā *American Society of Hematology (ASH) 2012 Annual Meeting* Sems Šulmans (*Sam Schulman, McMaster University, Hamilton, ON*) veica izsmelšu šo gadījumu analīzi, pierādot, ka pacientiem ar liela apjoma asiņošanu 30 dienu mirstība ir pārliecinoši zemāka dabigatrāna grupā salīdzinājumā ar varfarīnu. Turklāt 2012. gadā, papildinot šos datus, kā papildu drošības faktors tiek minēta iespēja dabigatrāna efektu pārtraukt ar dialīzi 2–3 stundu laikā, kas attiecināms tikai uz šo trombīna inhibitoru. Savukārt 2. tipa cukura diabēta (CD) pacientus ar priekškambaru fibrilāciju raksturo:
 - zemāks vidējais vecums;
 - biežāka arteriālā hipertensija;
 - biežāk sastopamas perifēro artēriju un koronāro asinsvadu patoloģijas.

Vienlaikus, kā norāda Dariusss (*Darius H*) [28], CD pacientiem ir ne tikai augstāks kopējais kardiovaskulārais risks, bet arī daudz grūtāk kontrolējams INR. P. Koveja (*P. Kowey*) šajā sakarā minējis, ka 2. tipa CD pacientiem dabigatrāna efektivitāte un drošums neatšķiras no standarta populācijas.

- dažos literatūras avotos 2012. gadā parādījās dati par miokarda infarktu saistību ar dabigatrāna lietošanu. Salīdzinošie dati gan G. Lipa, gan A. Benerdži (*Banerjee A*) [10] ziņojumos apliecina, ka, analizējot virkni pētījumu un publikāciju, netiek novērota atšķirība miokarda infarkta biežuma ziņā starp dabigatrānu (abas devas) un apiksbānu, taču zemāks šis biežums ir rivaroksabānam;
 - sakarā ar FDA (*Food and Drug Administration* – ASV Pārtikas un zāļu pārvalde) kavēšanos apstiprināt apiksbānam indikāciju insultu un sistēmisko embolismu prevencijā pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, parādījās dažādi apgalvojumi, ka esot problēmas ar ilgtermiņa drošumu. 2012. gadā FDA šo indikāciju apstiprināja [27].
- Secinājums: literatūras avotus nepieciešams aplūkot un analizēt arī kritiski.
- No kopējiem datiem var secināt, ka:
- intrakraniālās hemorāģijas vismazāk sastopamas pacientiem, kas lieto dabigatrānu;
 - hemorāģisko insultu profilaksē iespējama priekšroka ir dabigatrānam;

- liela apjoma asiņošanu risku mazāk novēro apiksbānam un dabigatrānam 110 mg devās (deva apstiprināta lietošanai Latvijā, Kanādā, Eiropā);
- pacientiem pirms elektriskās kardioversijas veikšanas Eiropas vadlīnijās par pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju dati ir par dabigatrānu [35];
- netiešajā salīdzinājumā kopējais insultu riska samazinājums dabigatrānam 150 mg devā ir nedaudz augstāks nekā apiksbānam, savukārt salīdzinājumā ar 110 mg devu apiksbāns ir nedaudz pārrāks. Jāpatur prātā, ka šī starpība nav statistiski pārliecinoša, bet ir ar tendenci [8].

N.B.! Ļoti diskutabls ir jautājums par pacientiem ar koronāro patoloģiju un jaunajiem antikoagulantiem. Ja paskatās no ATLAS ACS 2 TIMI 51 pētījuma pozīcijām, tad rivaroksabāns 2,5 mg devā samazina gan kardiovaskulāro notikumu biežumu, gan kardiovaskulāro mirstību, gan kopējo mirstību, taču Džesikas Megs (*Jessica Mega, Brigham and Women's Hospital, Boston, US*) ziņojums Eiropas kardiologu kongresā Minhenē ir radījis virkni pretrunīgu viedokļu un būtisku jautājumu:

1. ATLAS ACS 2 TIMI 51 analizē rivaroksabāna devas 2,5 mg divas reizes dienā, taču gan EMA (*European Medicines Agency* – Eiropas Zāļu aģentūra), gan FDA (ASV Pārtikas un zāļu pārvalde) apstiprinātās devas pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju ir 15 mg un 20 mg dienā [35]. Vai pacientiem ar koronāro sirds slimību un priekškambaru fibrilāciju ir ietilpējama šāda manipulēšana ar ievērojami pazeminātām devām? Koronārās sirds slimības pacienti ar priekškambaru fibrilāciju veido būtiski paaugstināta riska grupu. Vai šajā gadījumā ir objektīvi pamatota šāda taktika, turklāt jāatgādina, ka par ATLAS ACS 2 TIMI 51 rezultātiem ir visai pretrunīgi dati tajā pašā FDA.

2. FDA un EMA šādu indikāciju jaunajiem antikoagulantiem nav apstiprinājuši, jo vairāk – metaanalīzē, kas publicēta 2012. gadā, tiek uzsvērts izteikti paaugstinātais asiņošanas un citu komplikāciju risks [33]. Tika analizēti 7 perspektīvi randomizēti placebo kontrolēti pētījumi, kopumā 31 286 pacienti. Atceroties priekšlaikus pārtraukto pētījumu APPRAISE-2 (apiksbāns pacientiem ar koronāro patoloģiju), būtu jābūt ļoti piesardzīgiem ar šo medikamentu lietošanu, jo īpaši, ja oficiāli šādu indikāciju ne FDA, ne EMA nav apstiprinājušas. Protams, var atsaukties uz ESC STEMI vadlīnijām, bet... šī indikācija ir IIb klase ar pierādījumu līmeni B.

3. Jauno antikoagulantu lietošanas nepieciešamība pacientiem ar koronāro patoloģiju un jau esošām indikācijām antikoagu-

lantu ilgtermiņa (dzīves ilguma) lietošanai ir pietiekami liela (dažādi literatūras avoti parāda 9–15% [34]). Atcerēsimies, ka augsts insultu un trombemboliju risks nav tikai priekškambaru fibrilācijas pacientiem, bet arī onkoloģiskajiem pacientiem, kas saņem ķīmijterapijas kursus. Un kā rīkoties, ja pacientam pirms koronārā notikuma jau ir bijusi priekškambaru fibrilācija ar vai bez insulta?

Secinājumi un ieteikumi:

1. Jebkurš literatūras avots, pat visautoritatīvākās metaanalīzes, lai vai tas būtu pats *Lancet* žurnāls, jālasa ar analītisku pieeju. Katrs Latvijas mediķis atceras publikāciju tieši *Lancet* par mūsu ķirurģiju kā “taisnāko ceļu uz kapsētu”. Līdzīgi ir ar argumentu “viens tur sacīja...”. Pasacīt ir viens, uzrakstīt – pavisam kas cits.
2. Vadlīnijas nav pavāgrāmata, taču jebkura medikamenta vai ārstniecības metodes/procedūras pamata indikācijas un lietojums tomēr tajās balstās uz fundamentāliem klīniskajiem pierādījumiem.
3. Jaunie antikoagulantī ir medikamenti ar pierādītu augstu efektivitāti konkrētām un selektīvām pacientu grupām ar pietiekami augstu drošuma līmeni (augstāku nekā varfarīnam), taču to lietošana ārpus indikācijām var radīt pietiekami daudz klīnisko problēmu.

Vai šos medikamentus var saukt par ekonomiski efektīviem? Jo īpaši, ja zinām šābrīža cenas...

2011. un 2012. gada medicīnas literatūrā, kā arī lielajos kardiologu kongresos jautājums par jauno antikoagulantu ekonomisko efektivitāti jeb farmakoekonomisko efektivitāti tiek skarts arvien biežāk, un tam ir loģisks pamatojums:

- priekškambaru fibrilācija ir visdārgākā aritmija;
- ap 33% no visām aritmijām saistītām hospitalizācijām saistās ar priekškambaru fibrilāciju;
- priekškambaru fibrilācija rada vislielāko medicīnas iestāžu noslodzi.

Ja tam visam pievieno dažādu insultu un sistēmisko emboliju biežumu, tad top pilnībā skaidrs, ka risinājums ir jāmeklē un jāmeklē visai ātri.

Diemžēl dažādās valstīs un dažādos reģionos pastāv atšķirīgi veselības aizsardzības un sociālo garantiju finansējuma modeļi, tāpēc mehāniski pārņest vienas valsts datus uz citu nebūtu korekti, taču var aplūkot dažus datus no 2012. gada metaanalīzēm.

3. tabulā redzams, ka jaunie antikoagulantī ir pārāki gan relatīvā riska samazināšanā, turklāt visai pārliecinoši, gan arī absolūtā riska samazināšanā.

3. tabula Metaanalīzu dati par riska samazinājumu, lietojot K vitamīna antagonistus un jaunos POAK

	Kopējā mirstība			ARD	Kardiovaskulārā mirstība			ARD	Insults, embolija			ARD
	Jaunie POAK	K vitamīna antagonistu	RR		Jaunie POAK	K vitamīna antagonistu	RR		Jaunie POAK	K vitamīna antagonistu	RR	
Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature [14]	5,61%	6,02%	0,89; 95% CI, 0,83–0,96	0,41%	3,45%	3,65%	0,89; 95% CI, 0,82–0,98	0,2%	2,40%	3,13%	0,77; 95% CI, 0,70–0,86	0,73%
Systematic review and Adjusted Indirect Comparison meta-Analysis of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation [12]			0,87; 95% CI, 0,80–0,97								0,8; 95% CI, 0,70–0,91	

RR – relatīvais risks

ARD – absolūtā riska samazinājuma rādītājs

4. tabula Jauno POAK un varfarīna efektivitātes salīdzinājums

Efektivitātes rādītājs [12]	ARD, samazinājums %	95% CI
Insults/embolija	0,7	0,11–0,3
Išēmisks insults	0,3	0,6–0,1
Insults, visu veidu	0,7	0,11–0,3
Mirstība	0,7	0,12–0,2
Asiņošana	0,6	0,18–0,6
Hemorāģisks insults	0,4	0,6–0,2
Gastrointestināla asiņošana	0,6	0,5–0,17

Farmakoekonomiskajam aprēķinam izmanto absolūtā riska samazinājuma rādītāju ARD. Parasti publikācijās tiek atspoguļots relatīvais risks RR, kas arī pamatā norādīts esošajās. Taču RR neparāda absolūto efektivitāti.

Beikera un Fungas (*Baker, Phung*) metaanalīzē ir informācija par ARD, kura atainota 4. tabulā.

No pieejamās informācijas parādās, ka lielākās jauno antikoagulantu priekšrocības ir šādos efektivitātes gala rādītājos: insults/embolija, visu veidu insults, mirstība (kopējā, kardiovaskulārā) un asiņošana.

No šiem rādītājiem var aprēķināt: cik jāmaksā par vienu papildus novērstu, piemēram, insultu (vai citu rādītāju – novērstu nāvi), ja varfarīna vietā lietotu jaunos antikoagulantus. Ja ir pieejami epidemioloģiskie dati par pacientu vidējo dzīvildzi pirms un pēc insulta, tad ar farmakoekonomikas metodēm būtu lietderīgi aprēķināt izmaksas par vienu iegūtu dzīves gadu.

Tātad uz katrēm 1000 pacientiem ar jauno antikoagulantu terapiju novērsīs 7 insultus un 7 nāves gadījumus!

It kā jautājumiem nevajadzētu rasties, taču...

Pretīm stāv varfarīns ar savu vienas tabletes cenu... un... mēs sākam līdzināties tau-pīgajam saimniekpaupam, kas ziemas rīpas pērk *Maxima* un arī to dara jau pavasarī, bā-kā lej degvielu, kas pirkta "no veciem pa lē-

to", un smīkņā par kaimiņu, kurš "neprot saimniekot"... Līdz brīdim, kad ar visām pseidoziem rīpām ir grāvi un jātaisa nopietns remonts, plus "lēta un labā" degviela ir sabeiģusi visu, ko var sabeiģt. Un nu ir jāmaksā daudz un pamatīgi, daudz vairāk, nekā būtu maksājis par kvalitatīvām rīpām un degvielām.

Kāda ir šī stāsta morāle? Morāle – vai mēs esam tik bagāti, lai atļautos riskēt?

Lai pamatotu jaunu dārgāku, bet tajā pašā laikā iedarbīgāku zāļu izmaksu efektivitāti, salīdzināmo terapiju izmaksas nedrīkst reducēt tikai uz zāļu izmaksām. Neefektīvākas terapijas izmaksas ir jāiekļauj tās radītais zaudējums (insulti, nāves u.c.) izmaksas. Paskaitīsim tīri provizoriski, kas veido izmaksas šāda tipiska pacienta ar nevalvulāru priekškambaru fibrilācijas ārstēšanā ar antikoagulantiem:

- varfarīna tabletes;
- regulāras vizītes pie sava ģimenes ārsta plus asins analīzes INR noteikšanai;
- pacientam pašam vēl ir izdevumi ceļā pie ārsta un atpakaļ, un, tā kā ar sabiedrisko transportu mums ir, kā ir, tad nereti tās ir papildu neērtības un izdevumi, taču... **Tā vairs nav veselības aprūpes budžeta problēma!**

Veselības aprūpes budžeta problēmas sākas tad, ja šim pacientam notiek insults vai trombembolija. Tad ieslēdzas izmaksu sistēma:

- Neatliekamās palīdzības dienests;
- intensīvā terapija stacionārā;
- neiroloģijas nodaļa;
- specifiska ārstēšana;
- rehabilitācija.

Diemžēl daudziem pacientiem pēc insulta saglabājas atlieku parādības, zūd darbības, sociālā un ekonomiskā aktivitāte, pieaug nepieciešamo medikamentu risks, kuri tad nu valstij ir jākompensē, jo tie iekļauti Kompensējamo zāļu sarakstā, turklāt tas izmaksā visai daudz, ir dārgi un ilgi. Un vēl pabalsti, aprūpes izmaksas, kas attiecināmas jau uz citu budžeta daļu, tāpēc it kā neparādās izdevumu nosacītajā listē.

Vietā jautājumi:

- Cik Latvijā gada laikā ir išēmisku, hemorāģisku insultu, un cik sistēmisko emboliju?
 - Cik tas viss izmaksā, un cik tas izmaksā gadu garumā?
 - Cik no šiem insultiem saistāmi ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju?
- Domājam, ka skaitlis izvērsīsies visai iespaidīgs... Tā ir atbilde ar ierosinājumu padomāt.

Kā Latvijas ārsti izturas pret šo jauno medikamentu grupu?

Neliels iekšējs, pilnībā anonīms aptaujas pētījums. Par atbildēm varat spriest paši.

"Vai lietot praksē jaunos orālos antikoagulantus pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu?" Aptaujāts 101 ārsts.

49 ārsti atbildēja "Jā";

52 ārsti atbildēja "Nē".

Bieži rekomendē lietot tikai 10,2%, tiesa gan kopumā 81,3% ārstu to labprāt darītu biežāk.

Interesantas ir atbildes par galvenajām klīniskajām problēmām, lietojot jaunos antikoagulantus un K vitamīna antagonistu varfarīnu.

Par varfarīna problēmām atbildes sadalījās šādi: asinsreces rādītāju kontroles nepietiekamība – 28,7%, grūtības devas piemērošanā – 26,7%, pacientu nelīdzestība, neizpratne – 34,7%.

Jauno antikoagulantu galvenā problēma, pēc aptaujāto ārstu domām, ir cena – 66,3%, klīniskās pieredzes trūkums – 21,8%.

Varētu ieibst, ka maz ārstu vispār zina par jaunajiem antikoagulantiem (ar nezināšanu gan nebūtu jālielās...), bet...

"Vai pēdējo divu gadu laikā esat apmeklējis tālākizglītības kursus/konferences, kurās iekļauta informācija par orālo antikoagulantu lietošanu nevalvulāras priekškambaru mirgošanas pacientiem?"

"Jā" – 85 ārsti;

"Nē" – 16 ārstu.