



**Xarelto[®] збирка на случаи
од македонска клиничка
пракса.**



Преку приказ на случаи на пациенти со атријална фибрилација, од страна на повеќе доктори, во 7 теми ќе дадеме практичен одговор на најчестите прашања за примената на rivaroxaban.

Одлуката за лекување на пациентите наведени во оваа збирка на прикази на пациенти се темели на препораките во терапевтските водачи на стручните здруженија и личната проценка на докторите.

БАЕР доо Љубљана, Претставништво Скопје не препорачува употреба на своите лекови поинаку од индикациите опишани во одобриениот Збирен извештај за особините на лекот.

Xarelto® збирка на случаи од македонска клиничка пракса

Како да се започне со rivaroxaban кај пациенти со преткоморна фибрилација

1

Како да се промени антикоагулантна терапија кај пациенти со ПФ кои се несоодветно антикоагулирани

2

Rivaroxaban за секундарна превенција на исхемичен мозочен удар

3

Rivaroxaban кај пациенти со преткоморна фибрилација и нарушена бубрежна функција

4

Rivaroxaban кај пациенти со преткоморна фибрилација и кардиоверзија

5

Rivaroxaban и антитромбоцитна терапија кај пациенти со преткоморна фибрилација и коронарна болест

6

Третман на крварења при примена на антикоагулантна терапија

7

Почитувани колеги,

Атријалната фибрилација е многу распространета во популацијата, без точна преваленца заради можноста да биде транзиторна, асимптоматска, неоткриена. Од друга страна, стареењето на популацијата, зголеменото сознание за можноста за нејзино јавување, како и подобриот третман на кардиоваскуларните заболувања ја зголемуваат преваленцата на атријална фибрилација која може да варира од 1% - 2% од популацијата, со тенденција за пораст во наредните 40 години. Зголемената појава на тромбоемболични компликации ја дефинира важноста на антикоагулантната терапија.

Воведувањето на новите антикоагулантни лекови (НОАК) направија револуција во третманот на пациентите со атријална фибрилација. Долги години антагонистите на витамин К се бореа со намалување на ризикот за тромбоемболизам, со сиот ризик од можно крварење, но потребата од честа контрола на ИНР, интеракцијата со храна и лекови го нарушуваше квалитетот на живот на овие пациенти. Големиот број на рандомизирани клинички студии во последните години, кои ја испитуваа моќта и сигурноста на НОАК, докажаа дека инхибиторите на фактор Ха (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), како и инхибиторите на тромбин (dabigatran), покажаа терапевска супериорност или барем не инфериорност во однос на витамин К антагонистите, со помалку сериозни несакани ефекти, особено во однос на појава на крварење. Студиите јасно покажаа предност на НОАК во однос на витамин К антагонистите, во смисла на намалување на ризикот од исхемичен мозочен удар и појава на тромбоемболиски компликации, како и во редуција на интрацеребрални крварења. Од друга страна, НОАК го подобрија квалитетот на живот на овие пациенти кои беа изложени на чести контроли на ИНР, несоодветна антикоагулација заради несоодветната комплијанса и интеракцијата на витамин К антагонистите со храна и многу типови на лекови. Особен бенефит има женската популација, која и покрај соодветната антикоагулација при употреба на витамин К антагонисти имаат зголемена инциденца на мозочен удар во споредба со употребата на НОАК.

Една декада по регистрација на првата индикација за примена на rivaroxaban во превенција на венски тромбоемболизам (ВТЕ) во ортопедската хирургија, тој наоѓа сè поширока примена која континуирано расте. Докажана е неговата примена во третманот на ВТЕ, а со васкуларната доза на лекот, се овозможува редефинирање на пристапот во секундарна кардиоваскуларна заштита и поставување на нови стандарди во лекувањето на кардиоваскуларните заболувања, редуцирајќи го ризикот за кардиоваскуларни настани, вклучувајќи кардиоваскуларна смртност, срцев удар или мозочен удар кај пациентите со коронарна или периферна артериска болест.

Нашата долгогодишна клиничка пракса ги потврди добиените резултати од студиите и ја согледа потребата од НОАК во секојдневната клиничка пракса. Останува да се напомене дека НОАК не треба да се користат во услови на валвуларна атријална фибрилација. Потребно е следење на хепаталната и ренална функција на пациентот. Во оваа книга се споделени личните искуства на докторите при користење на антикоагулантните лекови и насоките во кои ситуации ќе се обезбеди подобра антикоагулација со давање на НОАК, во кои клинички состојби ќе биде побезбедно користењето на НОАК, дилемите при одлука на избор на антикоагулантен лек. Од друга страна, прикажаните примери ќе ви дадат насоки како да постапите во одредени клинички состојби и ќе ви дадат поголема сигурност во одлучувањето. Примерите ќе ви покажат колку ние понекогаш сме хендикепирани, а пациентите во повисок ризик од компликации и полош исход заради сеуште високите цени на НОАК кои не се на позитивна листа во нашата земја и пациентите не можат да си ја дозволат нивната употреба. Ова особено е проблем кај пациентите кои подолго време или доживотно е потребно да бидат на антикоагулантна терапија. Се надеваме дека брошурата ќе ви даде соодветни патокази и ќе ве охрабри во користењето на новите антикоагулантни лекови.

Проф.Е.Србиновска Костовска, Претседател на Македонското здружение по кардиологија
Универзитетска Клиника за кардиологија

Воведување на антикоагулантна терапија со rivaroxaban кај пациенти со преткоморна фибрилација (ПФ)

1

Случај 1.1

1. Воведување на антикоагулантна терапија со rivaroxaban кај пациенти со ПФ

Возраст и пол на пациентот

53 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Перзистентна преткоморна (атријална) фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 1 (шеќерна болест)
HAS BLED score 0

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1 x 20 mg

Конкомитантна терапија

Терапија за дијабет
metoprolol succinat 1x47,5 mg

Опис на настанот

53-годишен маж се јавува на преглед заради често оросување на челото, брзо заморување при качување по скали, недостаток од воздух во градите при физичка активност, чувство на кнедла во грлото, поткашлување, неколку месеци наназад.

Покрај покачени вредности на шеќер во крв последните 2-3 години, за што зема орална терапија, не дава податок за други болести од интерес во минатото.

Пациентот е хемодинамски стабилен, на преглед измерена е тензија од 130/80mm Hg, аритмична срцева работа со фреквенција околу 120/min. Има прекумерна телесна тежина, Body Mass Index (BMI) 29,2.

На електрокардиограм се следи атријална фибрилација со тесен QRS комплекс, со нерегулирана коморна фреквенција, брз коморен одговор.

Земени се комплетни лабораториски анализи и закажан е ехокардиографски преглед за следниот ден. Препорачана е терапија со metoprolol succinat 1x 47,5 mg, за регулирање на фреквенцијата на коморите и отпочната е антикоагулантна терапија за превенција на тромбоемболиски компликации (rivaroxaban 1 x 20 mg).

Даден е совет за намалување на телесната тежина, препорачан начин на исхрана за корекција на дислипидемијата, препорачана физичка активност.

Следниот ден ехокардиографскиот наод покажува уредни димензии на срцето, со уредна левокоморна систолна функција (уредна ејекциона фракција) и уреден валвуларен апарат.

Пациентот е се уште во атријална фибрилација со коморна фреквенција околу 100/мин, продолжено со домашно лекување, закажана контрола за 3 недели за планирана кардиоверзија.

Пациентот се јави на контрола по една недела заради чувство на "смирување на работата на срцето". Електрокардиографски се потврдува конверзија во синус ритам со фр. 70/мин, TA 120/80 mm Hg.

Кај пациентот се препорачува продолжување на антикоагулантната терапија, задолжително 4 недели по конверзијата во синус ритам, кога ќе се направи повторна проценка за продолжување на континуирана антикоагулантна терапија. Пациентот е со CHA₂DS₂-VASc score 1 (шеќерна болест) и HAS BLED score 0.

Лабораториски наоди

HbA1c 6,2%; вкупен холестерол 6,8mmol/l; триглицериди 5,6 mmol/l; HDL 0,6 mmol/l; LDL 3,7 mmol/l; CrCl 97ml/min

Заклучок

Колкав е ризикот за појава на тромбоемболиски компликации кај пациентите со преткоморна фибрилација одредуваме според CHA₂DS₂-VASc скорот, во кој како фактори на ризик влегуваат: хронична срцева слабост (1 поен), хипертензија (1 поен), возраст ≥ 75 години (2 поени), дијабетес (1 поен), претходен мозочен удар/ТИА/тромбоемболизам (2 поени), васкуларна болест (1 поен), возраст од 65-74 години (1 поен) и женски пол (1 поен). Но, во случај на CHA₂DS₂-VASc score 1, дали сите овие ризик фактори подеднакво го зголемуваат ризикот за системска емболија?

Во клиничка пракса од особено значење е како да се постапи во поглед на антикоагулантната терапија кај пациентите со преткоморна фибрилација кои имаат CHA₂DS₂-VASc score 1. Ризикот од појава на мозочен удар кај пациентите со CHA₂DS₂-VASc score 1 се движи од 0,5 до 3,56%.¹

Студија спроведена во Тајван покажува дека доколку тој еден ризик фактор е хипертензијата, инциденцата на мозочен удар е 1,91% годишно, но доколку е возраст над 65 години инциденцата на мозочен удар е 3,34% годишно. Возраста континуирано се идентификува како најмоќен поединечен ризик фактор за системска емболија.^{2,3}

Бидејќи овој пациент има CHA₂DS₂-VASc score 1, дискутирана е потребата за долготрајна антикоагулација на пациентот заради постоење на ризик од мозочен удар, во услови на HAS BLED score 0 (минимален ризик од крваречки компликации) и донесен е заеднички заклучок за продолжување на антикоагулантна терапија со rivaroxaban 1 x 20 mg. На пациентот му се предочени предностите од изборот на новите орални антикоагулантни лекови (НОАК) за долготрајна антикоагулантна терапија во споредба со витамин К антагонист: едноставно дозирање – една таблета на ден со оброк, нема потреба од мониторирање, значително помалку интеракции со лекови.

Забелешки:

- ♦ И европските и американските протоколи за третман на преткоморната фибрилација ги претпочитаат НОАК пред витамин К антагонисти (ВКА) за превенција на тромбоемболиските компликации кај пациентите со преткоморна фибрилација со највисок степен на доказ.^{4,5}
- ♦ Орална антикоагулантна терапија се препорачува кај сите пациенти со преткоморна фибрилација со CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 кај мажи и CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2, кај жени.⁴
- ♦ Треба да се земе во предвид, препорака за орална антикоагулантна терапија за превенција на тромбоемболиски компликации кај мажи со CHA₂DS₂-VASc score 1 и кај жени со CHA₂DS₂-VASc score 2, согласно индивидуалните карактеристики на пациентот и неговите преференци.⁴
- ♦ Кај сите пациенти со преткоморна фибрилација и повисока телесна тежина односно повисок BMI, се препорачува намалување на тежината и модификација на останатите ризик фактори.⁵

¹ Tatjana S. Potpara et al, Decision-Making in Clinical Practice: Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and a Single Additional Stroke Risk Factor. *Adv Ther*, 2017, Volume 34, Issue 2, pp 357–377

² Chao TF et al; Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:635–42.

³ Chao TF et al; Age Threshold for Increased Stroke Risk Among Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study From Taiwan; *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1339–47

⁴ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, *European Heart Journal* (2018) 00, 1–64

⁵ 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society; *Heart Rhythm*, Vol 16, No 8, August 2019

Табела 1. Компоненти на CHA₂DS₂-VASc score за проценка на ризик од појава на тромбоемболиски компликации и проценет годишен ризик од појава на мозочен удар зависно од CHA₂DS₂-VASc score-от.

Ризик фактор ⁶	Поени	Годишен ризик од појава на мозочен удар (%) ⁷	
C	Конгестивна срцева слабост (Congestive heart failure)	1	0 поени = 0%
H	Хипертензија (Hypertension)	1	1 поен = 1,3%
A2	Возраст над 75 години (Age >75)	2	2 поени = 2,2%
D	Дијабетес мелитус (Diabetes mellitus)	1	3 поени = 3,2%
S ₂	Мозочен удар/ТИА/ системска емболија (Stroke/TIA/SE)	2	4 поени = 4%
V	Васкуларна болест (Vascular disease)	1	5 поени = 6,7%
A	Возраст од 65 до 74 години (Age 65-74)	1	6 поени = 9,8%
Sc	Женски пол Sex (female)	1	7 поени = 9,6%
			8 поени = 12,5%
			9 поени = 15,2%

Табела 2. Компоненти на HAS BLED score за проценка на ризик од појава на крваречки компликации и проценет годишен ризик од појава на крварење зависно од HAS BLED score-от.⁸

Ризик фактор	Поени	Годишен ризик од појава на крварење (%)		
H	Хипертензија (Hypertension)	Неконтролирана ТА >160 mm Hg	1	0 поени = 1,13%
A	Нарушена хепатална или бубрежна функција (по 1 поен за секое) (Abnormal renal or liver function)	Хронична хемодијализа, трансплантација, Cr >200 µmol/l Цироза, 2x покачен билирубин, 3x покачени AST/ALT/AP	1 или 2	1 поен = 1,02%
S	Мозочен удар (Stroke)		1	2 поени = 1,88%
B	Крварење (Bleeding)		1	3 поени = 3,74%
L	INR вон терапевтски ранг (Labile INR)	<60% време во терапевтски ранг	1	4 поени = 8,7%
E	Возраст над 65 години (Elderly)		1	5 поени = 12,5%
D	Лекови или алкохол (по 1 поен за секое) (Drugs or alcohol)	Антиагрегациони лекови, НСАИЛ, > 8 алкохолни единици неделно	1 или 2	

Доцент Др. Лидија Попоска, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

⁶ Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (Feb 2010);Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation; Chest 137 (2): 263–72.

⁷ Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation; Thromb Haemost. 2012 Jun;107(6):1172-9

⁸ Pisters R et al.; A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey; Chest 2010; 138(5):1093-1100.

Случај 1.2

1. Воведување на антикоагулантна терапија со rivaroxaban кај пациенти со ПФ

Возраст и пол на пациентот

68 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Пароксизмална преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 3 (возраст, покачен крвен притисок, шеќерна болест)
HAS BLED score 1 (возраст)

Антикоагулантен лек

acenocoumarol заменет со rivaroxaban 1x20 mg

Конкомитантна терапија

metoprolol tartarate 2x 50mg;
losartan/hydrochlorothiazide 50/12,5 1x1; lercanidipine 1x10 mg; atorvastatin 1x20mg, редовна терапија со инсулин по назнака на ендокринолог.

Опис на настанот

Пациентот е со дијагностицирана шеќерна болест од пред 7 години, на редовна терапија со инсулин и на редовна терапија за покачен крвен притисок. Од пред 3 години со пристапи на пароксизмална преткоморна фибрилација, кои се јавуваат најчесто по оброк и спонтано се конвертираат во синус ритам. Заради висок ризик од тромбоемболиски компликации поставен е на редовна антикоагулантна терапија со асепосуmarol 4mg со добра контрола на INR (INR во терапевтски ранг повеќе од 70% од времето).

Пациентот доаѓа на редовни контроли, не се жали на тегоби. На редовната контрола во февруари 2019 година, повторно асимптоматски, пациентот доаѓа за консултација со кардиолог во однос на антикоагулантната терапија. Иако INR е во терапевтски ранг, пациентот сака да ги избегне редовните контроли кај трансфузиолог и сака да се информира дали постои друга алтернатива за антикоагулантна терапија.

По објаснувањето за ефикасноста и сигурноста на дејството на новите (не-витамин К антагонисти) орални антикоагулантни лекови, без потреба за редовно мониторирање на INR, начинот на нивното земање (два пати на ден за dabigatran и аrixaban и еднаш дневно за rivaroxaban), пациентот реши да отпочне терапија со rivaroxaban 1x20mg. Пациентот преферира да зема лек кој се дозира еднаш на ден.

Се препорача нова контрола на INR за безбедно префрлање на пациентот од асепосуmarol на rivaroxaban. Вредноста на INR беше 2,2. Од следниот ден пациентот се префрли на rivaroxaban 1x20 mg.

Заклучок

При воведување на терапија со rivaroxaban кај пациентите со атријална фибрилација, кога нема контраиндикација, треба да се земат во предвид предностите на НОАК во споредба со витамин К антагонистите (ВКА). Покрај ефикасноста и безбедноста на лековите во поглед на крваречките компликации, од големо значење е и зголемената комплијанса на пациентите, односно придржување кон терапијата поради едноставноста во земањето на лекот, без ограничување во исхраната, без мониторирање на INR, што значи и подобар квалитет на живот. мониторирање на INR, што значи и

Лабораториски наоди

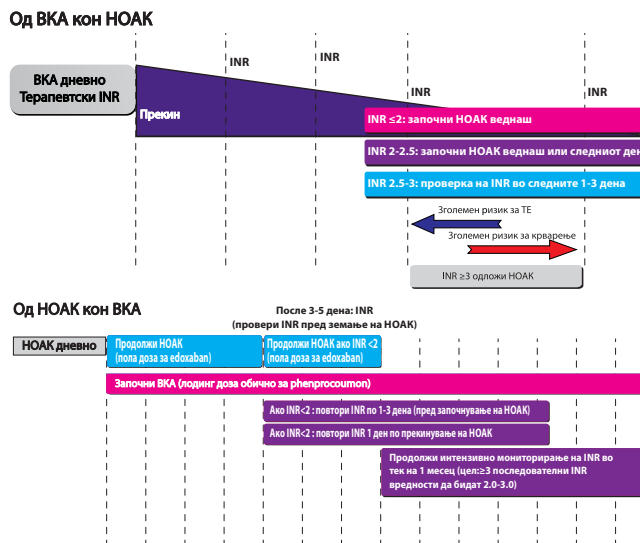
Уредна систолна функција на лева комора (ехокардиографски наод) - EF 60%, зголемена лева преткомора 47 mm, плаки на двете внатрешни каротидни артерии, гликемија 7,0 mmol/l, останати лабораториски параметри во граници на референтни вредности.

подобар квалитет на живот.

Секогаш по детално објаснување на пациентот за начинот на земање на лековите треба да се почитуваат и неговите желби и преференци, особено кога се работи за хронична терапија.

Забелешки:

- ◆ При префрлање на пациентите од терапија со витамин К антагонист кон терапија со НОАК, треба да се провери вредноста на INR во моментот на префрлање. Доколку вредноста на INR е ≤ 2 , може веднаш да се отпочне со НОАК. Доколку INR е 2.0-2.5, може веднаш да се отпочне со НОАК или уште подобро следниот ден.
- ◆ Доколку вредноста на INR е >2.5 , освен актуелната вредност на INR треба да се земе во предвид и полуживотот на витамин К антагонистот, за предвидување на времето кое е потребно да падне INR вредноста под 2.5 (полуживотот на аспеносуитарот е 8-24h, на warfarin 36-48h, а на phenprocoumon 120-200h). Следната проверка на INR зависи од типот на витамин К антагонистот, па следна контрола се планира во следните 1-3 дена (види слика).



- ◆ Заради спорото достигнување на терапевтски ранг на INR со ВКА (некогаш се потребни 5-10 дена), префрлањето на пациентот од НОАК на ВКА, оди со препокривање на лековите. НОАК и ВКА се администрираат паралелно додека не се постигне INR во терапевтски ранг. Во тој момент се прекинува терапијата со НОАК.⁹

Асс. Д-р. Беким Поцеста, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

⁹ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

Случај 1.3

1. Воведување на антикоагулантна терапија со rivaroxaban кај пациенти со ПФ

Возраст и пол на пациентот

59 години, жена

Индикација за антикоагулантна терапија

Преткоморна фибрилација, пароксизмална CHA₂DS₂-VASc score 2 (хипертензија, пол) HAS BLED score 0

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1 x 20mg

Конкомитантна терапија

propafenone 3x150 mg, perindopril 1x4 mg, hydrochlorothiazide 1x25 mg, pantoprazole 1x40 mg.

Опис на настанот

Пациентката се јавува на преглед поради пристап на забрзана срцева работа. Епизодите се јавуваат два пати во годината и се смируваат медикаментозно (propafenone).

Од анамнезата, состојба после аблација на акцесорен пат со лево-латерална локализација, во две процедури (2007 и 2013 година). Пациентката има покачен крвен притисок 5 години наназад (на антихипертензивна терапија со perindopril, hydrochlorothiazide). Од 2016 година има пристапи на преткоморна фибрилација.

Ехокардиографски се следат уредни димензии на срцевите кавитети со ЕФ 60%, уреден валвуларен апарат.

Поради пристапи на преткоморна фибрилација пациентката е поставена на антикоагулантна терапија (CHA₂DS₂-VASc score 2) со rivaroxaban 1 x 20mg, за превенција на системски тромбоемболизам.

Лабораториски наоди

Сите лабораториски наоди се во референтни вредности, CrCl 65ml/min.

Заклучок

Иако пациентката е со релативно низок CHA₂DS₂-VASc score од 2, се препорачува орална антикоагулација.¹⁰ Всушност, орална антикоагулација требало да биде индицирана уште во 2016 година кога за прв пат се детектирани пристапи на преткоморна фибрилација.

Бидејќи НОАК се препорачува пред ВКА во терапевтските водачи,¹¹ кај пациентката е воведена иницијална антикоагулација со rivaroxaban 1 x 20mg, уште повеќе и заради тоа што пациентката не мора да оди на повеќекратни лабораториски мониторирања на коагулациониот статус, особено во првиот месец од антикоагулантниот третман.

¹⁰ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

¹¹ Kirchhof P, et al; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Europace. 2016 Nov;18(11):1609-1678

Забелешки

- ♦ Со цел да се следи ризикот од тромбоемболиски компликации и ризикот од крварење, наша препорака е при секој преглед да се одредуваат и запишат скоровите.
- ♦ Притоа важно е да се напомене дека CHA₂DS₂-VASc score може само да расте во текот на годините, за разлика од HAS BLED, кој може да се модифицира доколку се работи за реверзibilни фактори на ризик како што е анемија, лабилен INR, внес на алкохол, употреба на антиромбоцитна терапија итн.¹²

Модифицирачки ризик фактори за крварење	Делумно модифицирачки ризик фактори за крварење	Немодифицирачки ризик фактори за крварење
<ul style="list-style-type: none">- Хипертензија- INR во терапевтски ранг кај пациенти кои се на терапија со ВКА- Употреба на антиагрегациони лекови и нестероидни антиревматици- Злоупотреба на алкохол	<ul style="list-style-type: none">- Анемија- Нарушена бубрежна функција- Нарушена хепатална функција- Намален број на тромбоцити	<ul style="list-style-type: none">- Возраст- Анамнеза на претходно крварење- Претходен мозочен удар- Трансплантиран бубрег или ХББ на хронична хемодијализа- Хепатална цироза- Малигнитет

Д-р. Дејан Ковачевиќ, кардиолог

Клиничка болница Ацибадем Систина, Скопје

¹² Kirchhof P, et al; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Europace. 2016 Nov;18(11):1609-1678

**Промена на антикоагулантна терапија
кај пациенти со преткоморна
фибрилација (ПФ) кои се
несоодветно антикоагулирани**

2

Случај 2.1

2. Промена на антикоагулантна терапија кај пациенти со преткоморна фибрилација (ПФ) кои се несоодветно антикоагулирани

Возраст и пол на пациентот

59 години, жена

Индикација за антикоагулантна терапија

Пароксизмална преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 2 (пол, артериска хипертензија)
HAS BLED score 1 (INR во терапевтски ранг)

Антикоагулантен лек

acenocoumarol заменет со rivaroxaban 1x20 mg

Конкомитантна терапија

metoprolol succinate 1x47,5 mg;
flecainide 2x50 mg;
perindopril 1x4 mg.

Опис на настанот

Пациентка, со симптоми на чести епизоди на срцебиење, губиток на здив, дијагностицирана со пароксизмална преткоморна фибрилација во матичната болница каде во неколку наврати е конвертирана во синус ритам после парентерална терапија со amiodarone.

Пред 1 година е поставена на редовна орална антикоагулантна терапија со витамин К антагонист – acenocoumarol (CHA₂DS₂-VASc score 2) и amiodarone како антиаритмик, за одржување на синусен ритам.

Инаку пациентката има и артериска хипертензија, која е добро регулирана со ордирираната терапија. И покрај дадената антиаритмична терапија, пациентката има повторувачки пристапи на срцебиење и пред 6 месеци е упатена на Клиника за кардиологија. На Клиниката за кардиологија, направени се повеќе испитувања (ехокардиографија со нормален наод, коронарен стрес тест - нормален (негативен), со краток пристап на атријална фибрилација, холтер ЕКГ со пристапи на краткотрајни епизоди на преткоморна фибрилација до 15 мин во неколку наврати во тек на денот). Направена е промена на антиаритмичната терапија и е поставена на терапија со metoprolol succinate и flecainide. И покрај максималната дневна доза на acenocoumarol од 1 + 1/2 таблета на ден (вкупно 6 мг дневно), INR на пациентката во последните 6 месеци има големи варијации од 1,2 до 4,7, поради што на пациентката и е понудена замена на витамин К антагонистот со директен Ха инхибитор - rivaroxaban, што истата го прифати.

На контрола после три месеци пациентката е асимптоматска, на контролниот холтер ЕКГ нема епизоди на атријална фибрилација и терапијата со новиот антикоагуланс добро ја поднесува.

Лабораториски наоди

Во граници на референтните вредности.

Заклучок

Кога пациент со атријална фибрилација ќе се постави на антикоагулантна терапија со витамин К антагонисти, потребно е одржување на INR вредностите меѓу 2-3, во повеќе од 70% од времето (TTR), доколку сакаме ефикасна тромбoproфилакса.¹³ Одредени пациенти тешко го одржуваат овој терапевтски ранг, од повеќе причини. Ваквите пациенти се соодветни за префрлање на НОАК, од причина што се овозможува континуирана тромбoproфилакса. Во овој случај се определивме за rivaroxaban кој е докажан дека има ефикасно дејство, се зема еднаш дневно и нема потреба од мониторирање на INR.

Забелешки

- ◆ Регистарот ORBIT-AF покажа дека дури 42% од пациентите со АФ третирани со ВКА биле надвор од терапевтски ранг, односно 25% од пациентите биле субдозирани, а 17% супрадозирани со ВКА.¹⁴
- ◆ Несоодветната антикоагулација со TTR \leq 70%, се потврди дека го зголемува ризикот за мозочен удар, големи крварења и севкупен морталитет во однос на пациентите кои биле оптимално антикоагулирани со TTR >70%.¹⁵

Асс.Д-р. Беким Поцеста, кардиолог
Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

¹³ Camm et al, 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2012; European Heart Journal, 2-29, 2012

¹⁴ Pokorney et al, Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry, Am Heart J. 2015 Jul;170(1):141-8,2015

¹⁵ Ten Cate et al, J Thromb Haemost 2015;13:130:Abstract OR096 (Presented at ISTH 2015) 2015

Случај 2.2

2. Промена на антикоагулантна терапија кај пациенти со преткоморна фибрилација (ПФ) кои се несоодветно антикоагулирани

Возраст и пол на пациентот

56 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Перзистентна преткоморна фибрилација.
CHA₂DS₂-VASc score 1 (срцева слабост).
HAS BLED score 1 (INR вон терапевтски ранг)

Антикоагулантен лек

acenocoumarol заменет со rivaroxaban 1x20 mg

Конкомитантна терапија

carvedilol 2x 3,125 mg, furosemide 1x20 mg,
spironolactone 1x25 mg, atorvastatin 1x20 mg,
lisinopril 1x5 mg.

Опис на настанот

Пациентот пред 15 години прележал миокардитис и има зголемени димензии на лева комора со намалена систолна функција (ЕФ) и прима редовна медикаментозна терапија. Пред 10 години поради симптоматска брадикардија имплантиран е траен двокоморен електростимулатор на срцето. Од пред 3 години заради долготрајни епизоди на преткоморна фибрилација е поставен на редовна антикоагулантна терапија со acenocoumarol, за превенција од тромбоемболиски компликации.

За време на третманот со acenocoumarol, пациентот има потешкотии во постигнувањето на INR во терапевтски ранг. Иако во последната година редовната доза на acenocoumarol му е 4mg дневно, при сите контроли на INR вредноста на резултатот се движи меѓу 1,2-1,6.

Поради тоа на пациентот му е предложена промена на антикоагулантната терапија со НОАК - rivaroxaban, со објаснување на предностите и ефикасноста на новата терапија, за што пациентот се согласи и од тогаш е на редовна терапија со rivaroxaban 1x20 mg. Досега добро ја поднесува терапијата и нема никакви компликации.

Лабораториски наоди

Во граници на референтните вредности.

Заклучок

Воведувањето на НОАК кај пациенти со атријална фибрилација кои не можат да достигнуваат стабилни вредности на INR 2-3 е терапија од избор, доколку сакаме да постигнеме ефикасна превенција на системска емболија, пред сè превенција на мозочен удар како најголема компликација.

Забелешки:

- ♦ Иако се работи за маж со низок ризик за тромбоемболиски компликации, орална антикоагулација се препорачува кај сите пациенти со преткоморна фибрилација со CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 .¹⁶
- ♦ Ретроспективна прилагодена кохорт анализа од "US claims" база, покажала дека пациентите лекувани со rivaroxaban имаат подобра перзистентност и помал дисконтинуитет vs warfarin.¹⁷ Ова е од особено значање кај пациентите со низок ризик од тромбоемболизам, бидејќи пациентите се чувствуваат здрави и сметаат дека немаат потреба од антикоагулација, па често и самостојно ја прекинуваат тромبوпрофилактиката и не се свесни за ризикот од мозочен удар.

Асс.Д-р. Беким Поцеста, кардиолог
Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

¹⁶ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

¹⁷ Nelson et al, Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation, Curr Med Res Opin. 2014

**Антикоагулантна терапија за
секундарна превенција на исхемичен
мозочен удар**

3

Случај 3.1

3. Антикоагулантна терапија за секундарна превенција на исхемичен мозочен удар

Возраст и пол на пациентот

76 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Пароксизмална преткоморна фибрилација.
CHA₂DS₂-VASc score 5 (претходна ТИА,
возраст > 75 год, артериска хипертензија).
HAS BLEED score 2 (возраст, INR вон терапевтски ранг)

Антикоагулантен лек

асеносumarol пред консултативниот преглед со кардиолог, а потоа rivaroxaban 1x20 mg

Конкомитантна терапија

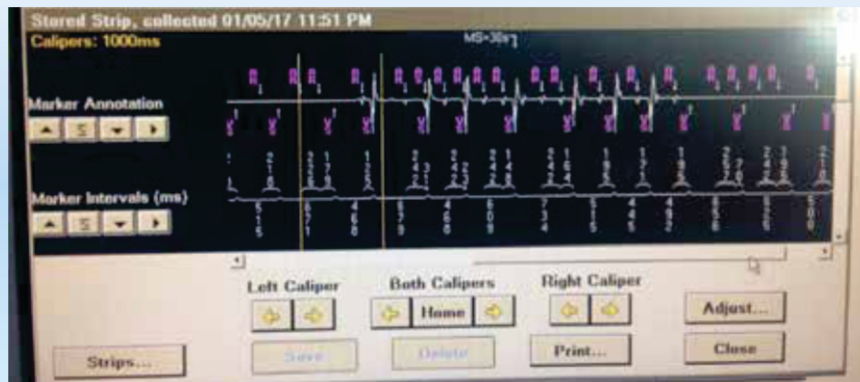
bisoprolol 1x2,5 mg, perindopril 1x4 mg;
hydrochlorothiazide 1x25 mg, tamulosin 1x0,4 mg.

Опис на настанот

Пациентот 10 години наназад има артериска хипертензија, добро регулирана со терапија. Пред 3 години кај него е имплантиран траен двокоморен електростимулатор на срцето, поради тотален преткоморно-коморен блок. Правени се редовни технички контроли на имплантираниот апарат (секои 6 месеци), пациентот не се жали на тегоби. На техничката контрола на крај на јануари 2017 година, детектирана е од страна на имплантираниот електростимулатор епизода на брз атријален ритам ("atrial high rate episode" - AHRE).

Лабораториски наоди

Во граници на референтните вредности.



По детално испитување на пациентот се добива податок дека 10-тина дена пред прегледот имал транзитрна епизода на губиток на говорот (дисфазија) која поминала спонтано и за истата пациентот не побарал лекарска помош, од кардиологот сфатена како ТИА. Согласно високиот ризик за тромбоемболиски компликации, заради детектираната епизода на преткоморна фибрилација, на пациентот му е ординирана терапија со орален антикоагулантен лек од групата на витамин К антагонисти – асеносumarol, со совет INR да се движи меѓу 2.0 и 3.0. Во февруари 2017 година пациентот добива исхемичен мозочен удар со левострана хемипареза.

Последната вредност на INR пред настанот била 1,15 (претходните вредности биле 1,41 и 1,97). Поради неможноста за добра регулација на антикоагулацијата со големи варијации на вредностите на INR, на пациентот му е предложена антикоагулантна терапија со не-витамин К антагонист орален антикоагулантен лек (НОАК) - rivaroxaban 1x20 mg.

Во последните 2 години пациентот редовно се придржува кон неговата терапија и немал никакви нови невролошки испади и компликации.

Заклучок

Одржувањето на стабилен INR при примена на ВКА, е навистина предизвикувачко и само мал процент од пациентите успеваат да имаат стабилен INR. Водачите препорачуваат пациентите со ПФ во повеќе од 70% од времето да бидат во терапевтски ранг (Time to Therapeutic Range - TTR).¹⁸ Во голем дел од случаите и кај нас и во светот, пациентите на ВКА се субдозирани односно нивниот INR < 2 и тие пациенти се изложени на ризик од тромбоемболски компликации, како што е случај и со овој пациент. Токму заради овие недостатоци, НОАК се преферираат пред ВКА во препораките на ESC.¹⁹

Воведувањето на НОАК кај пациенти со невалвуларна преткоморна фибрилација е поефикасна и посигурна терапија во споредба со витамин К антагонистите, особено кај пациенти кои не можат да достигнат стабилни вредности на INR од 2-3.

Забелешки:

- ◆ Се препорачува (Класа 1, Ниво на доказ В), во тек на техничка контрола на сите имплантирани апарати (електростимулатори, дефибрилатори) да се прави проверка дали се детектирани епизоди на брз преткоморен ритам. По потврда дека се работи за преткоморна фибрилација, според CHA₂DS₂-VASc score-от се поставува индикација за отпочнување на орална антикоагулантна терапија.²⁰
- ◆ Орална антикоагулантна терапија по исхемичен мозочен удар се започнува по 1,3, 6 или 12 –тиот ден, зависно од тежината на мозочниот удар според NIHSS скалата (National Institutes of Health Stroke Severity Scale), по исклучување на интракранијално крварење со компјутерска томографија или снимање со магнетна резонанца.²¹
- ◆ За секундарна превенција на мозочен удар се преферира антикоагулантна терапија со НОАК, во однос на терапија со витамин К антагонист или аспирин (Класа 1, Ниво на доказ В).²¹

Асс.Др. Беким Поцеста, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

¹⁸ Camm et al, 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2012; European Heart Journal, 2-29, 2012

¹⁹ Kirchhof P, et al; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Europace. 2016 Nov;18(11):1609-1678

²⁰ Camm et al, 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2012; European Heart Journal, 2-29, 2012

²¹ Kirchhof P, et al; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Europace. 2016 Nov;18(11):1609-1678

Случај 3.2

3. Антикоагулантна терапија за секундарна превенција на исхемичен мозочен удар

Возраст и пол на пациентот

67 години, жена

Индикација за антикоагулантна терапија

Перзистентна преткоморна (атријална) фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 5 (претходен мозочен удар,
артериска хипертензија, возраст (65-74 години), пол)
HAS BLED score 2 (возраст 65 години, претходен
мозочен удар)

Антикоагулантен лек

acenocoumarol заменет со rivaroxaban 1x20 mg

Конкомитантна терапија

metoprolol tartarat 2x50 mg,
perindopril/indapamide
4/1.25mg 1x1; amlodipine 1x5 mg;
rosuvastatin 1x10 mg.

Опис на настанот

Пациентката 13 години се лекува заради покачен крвен притисок. Од пред 5 години со детектирана преткоморна фибрилација и поставена на редовна орална антикоагулантна терапија со acenocoumarol. Пред 3 месеци пациентката е примена на Клиника за неврологија со исхемичен мозочен удар со деснострани хемипареза. Последната мерена вредност на INR пред исхемичниот мозочен удар била 1.75, иако претходно имала релативно добра регулација на INR.

При испис од Клиниката за неврологија, кај пациентката е започната антикоагулантна терапија со rivaroxaban 1x20 mg.

На последната контрола пациентката се чувствува добро, има регулирани вредности на крвниот притисок, регулирана срцева фреквенција, добро ја толерира терапијата, нема никакви крваречки компликации.

Заклучок

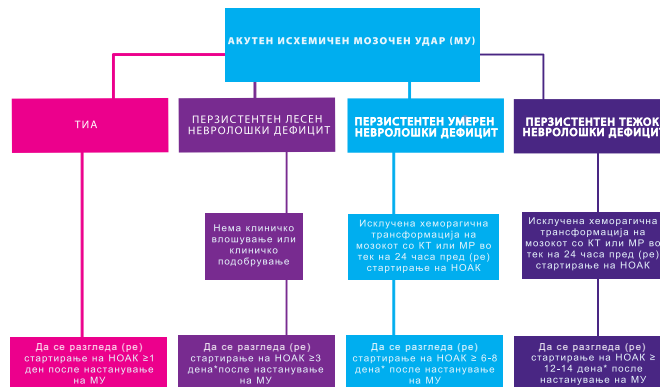
Кај сите пациенти со атријална фибрилација на терапија со витамин К антагонисти кои добиваат мозочен удар и покрај навидум добро регулирани вредности на INR, потребно е нивна замена со НОАК поради нивната позната ефикасност и 24 часовно ниво на стабилност во антикоагулирањето.

Ехокардиографски наод и лабораториски наоди

Уредна систолна функција на лева комора (ехокардиографски наод) - ЕФ 67%; зголемена лева преткомора 44 mm, задебелен интератријален септум 14 mm, лабораториски вредности во граници на нормала.

Забелешки:

- ◆ Според препораките на Европското кардиолошко здружение, орална антикоагулантна терапија по исхемичен мозочен удар се започнува по 1, 3, 6 или 12 дена, зависно од тежината на мозочниот удар според NIHSS скалата (National Institutes of Health stroke severity scale), по исклучување на интракранијално крварење. Исто така Кардиолошкото здружение дава предност на антикоагулантна терапија со НОАК, во однос на терапија со витамин К антагонист или аспирин (Класа 1, Ниво на доказ В).²²
- ◆ Европското здружение за ритам на срцето, дава практични препораки за примена на НОАК кај пациенти со ПФ, во кои препораките на Европското кардиолошко здружение се поедноставени според следнава табела.²³



- ◆ Да се разгледа пократко одложување на (ре) стартирање на НОАК ако има многу висок ризик за рекуренција на мозочен удар и без хеморагична трансформација на контролни снимки на мозокот.

*Без потврдени докази

Асс.Д-р. Беким Поцеста, кардиолог
Универзитетска клиника за кардиологија

²² Kirchhof P, et al; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Europace. 2016 Nov;18(11):1609-1678

²³ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

Случај 3.3

3. Антикоагулантна терапија за секундарна превенција на исхемичен мозочен удар

Возраст и пол на пациентот

70 години, маж

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1x20 mg

Индикација за антикоагулантна терапија

Пароксизмална преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 4 (мозочен удар, возраст, артериска хипертензија)
HAS BLED score 3 (нерегулирана артериска хипертензија, мозочен удар, возраст)

Конкомитантна терапија

flecainide 2x50 mg;
perindopril 1x4 mg;
rosuvastatin 1x20 mg

Опис на настанот

Пациентот има преткоморна фибрилација и повторувачки тромбоемболски компликации кои се манифестираат како транзиторни исхемични атаки (ТИА).

Во 2016 година имал дијагностицирано пристапи на преткоморна фибрилација, кога доживеал и ТИА, по што бил поставен на антикоагулантна терапија. Од тогаш е со пристапи на преткоморна фибрилација кои се конвертираат медикаментозно.

Во 2018 година е хоспитализиран, со исхемичен мозочен удар. Во последните 6 месеци пред мозочниот удар, пациентот не користел антикоагулантна терапија, бидејќи пациентот и докторот заеднички решиле да ја прекинат истата во момент кога пациентот бил во синус ритам. Направена е снимка со МР на мозок со наод на мала лакуарна исхемична зона во десната хемисфера.

При прием на ЕКГ се бележи синус ритам, но во текот на болничкиот престој забележани се пристапи на преткоморна фибрилација кои медикаментозно се конвертираат.

Ехокардиографскиот преглед покажува сочувана ЛВ функција, ЕФ 69%, без испади во кинетика, лесна МР1 +.

При ехокаротидографија, забележано е присуство на плаки на каротидните артерии со уредни проточни брзини.

При испис поставен е на rivaroxaban 1x20 mg за секундарна превенција на тромбоемболски компликации.

Лабораториски наоди

Urea 4,3; Creatinine 99;
CrCl 65 ml/min;
ALT 17; RBC 4,1; Hgb 147;

Заклучок

Пациентот со CHA₂DS₂-VASc score 4 има многу висок ризик за тромбоемболизам и затоа треба да биде на доживотна антикоагулантна терапија.

Пациентите со повторувачки тромбоемболиски компликации, треба да бидат заштитени со ефикасна антикоагулација. НОАК во однос на ВКА имаат значително пониска инциденца на интрацеребрални хеморагии.²⁴

Во ретроспективната анализа на податоци на база од САД, (REAFFIRM), rivaroxaban покажува статистички сигнификантно намалување на ризикот од комбинирана цел од исхемичен мозочен удар и интрацеребрална хеморагија во однос на warfarin.²⁵

Заради ова rivaroxaban, може да биде терапија од избор за секундарна тромбoproфилакса кај пациенти со преткоморна фибрилација.

Забелешки:

- ◆ Со оглед на фактот дека преткоморната фибрилација е почеста во понапредна возраст, потребно е редовно следење на крвната слика, хепаталната и бубрежната функција. Во случај на намалена бубрежна функција индицирано е намалување на дозата на лекот.²⁶
- ◆ Препораката за антикоагулантна терапија зависи од CHA₂DS₂-VASc score-от на пациентот, а не од типот на преткоморната фибрилација. Пациентите со пароксизмална преткоморна фибрилација треба да примаат антикоагулантна терапија и во периодот кога се во синус ритам. Регистрирањето на синус ритам на електрокардиограмот не е индикација за прекин на антикоагулантната терапија.²⁷

Д-р. Дејан Ковачевиќ, кардиолог

Клиничка болница Ацибадем Систина

²⁴ Manesh R. Patel et al; Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2011; 365:883-891

²⁵ Coleman CI et al, Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack; Stroke 2017; doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017474

²⁶ Збирен извештај за карактеристиките на лекот Xarelto, 09/2019

²⁷ Camm et al, 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2012; European Heart Journal, 2-29, 2012

Антикоагулантна терапија кај пациенти со преткоморна фибрилација (ПФ) и нарушена бубрежна функција

4

Случај 4.1

4. Антикоагулантна терапија кај пациенти со ПФ и нарушена бубрежна функција

Возраст и пол на пациентот

63 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Пароксизмална преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 2 (артериска хипертензија, периферна васкуларна болест)
HAS BLED score 3 (нарушена бубрежна функција, INR вон терапевтски ранг, на терапија со aspirin 1 x 100 mg)

Антикоагулантен лек

Од пред 3 месеци пациентот е поставен на терапија со аспеносуатарол, заради регистрирани епизоди на пароксизмална преткоморна фибрилација

Конкомитантна терапија

perindopril 1 x 4 mg; indapamide 1 x 1,5 mg;
metoprolol succinate 1 x 47.5 mg;
rosuvastatin 1 x 10 mg; aspirin 1 x 100 mg;
spironolactone 1 x 25 mg; urosemide 1 x 20 mg;

Опис на настанот

Пациентот се јавува поради хематурија без болка и олигурија. На физикален преглед, пациентот е тахикардичен, после направено ЕКГ забележана е синусна тахикардија од 120 отчукувања/мин, со крвен притисок 90/60 mmHg.

Се работи за пациент кој има артериска хипертензија (добро регулиран со терапија), коронарна артериска болест со хируршка коронарна бајпас реваскуларизација (пред 3 години) и состојба после поставена биопротеза на аортна валвула (пред 3 месеци).

Лабораториски наоди направени при преглед: креатинин 256 $\mu\text{mol/l}$ и CrCl 23.4 ml/min, INR во моментот на преглед 3.1. (над терапевтски ранг).

Еритроцити 2.9 ($\times 10^{12}/\text{l}$), Хемоглобин 89 (g/l).

Направено е испитување и на урина, при што се детектирани еритроцити, отсуство на леукоцити, стерилна, значајна протеинурија ++++.

Направен е ЕХО преглед на абдомен, при што утврдено е дека бубрезите се со нормална големина и нема камења. За исклучување на туморски формации направен е КТ на абдомен, при што е утврдено дека нема туморска формација.

Погоре наведените испитувања покажуваат дека пациентот има акутно бубрежно затајување (АБЗ) настанато како резултат на примената на аспеносуатарол.

Пациентот е третиран со свежо смрзната плазма, кортико терапија, n-acetylcysteine и две ќеси декантирани еритроцити.

Антикоагулантната терапија со аспеносуатарол е прекината во период од една недела.

Една недела подоцна, повторно се направени анализи за проценка на бубрежната функција, при што се забележува подобрување на бубрежната функција со намалување на вредноста на креатинин на 221 $\mu\text{mol/l}$ со пресметан CrCl 42 mL/min, INR - 0.98, нема хематурија, нема протеинурија.

Лабораториски наоди

Креатинин 101 $\mu\text{mol/l}$;
CrCl 89 ml/min
(Cockcroft-Gault Equation), 3 месеци пред актуелниот преглед.

Кај пациентот е отпочната антикоагулантна терапија со rivaroxaban 1 x 15 mg. На контролен преглед по 2 месеци, се забележува враќање на нормална бубрежна функција со креатинин 121 $\mu\text{mol/l}$ и пресметан CrCl 74.0 ml/min. Заради подобрената функција на бубрезите дозата на rivaroxaban е покачена на 1 x 20 mg.

Следните контролни прегледи потврдуваат дека пациентот е стабилен, со контролни лабораториски анализи (серумски креатинин) во референтни граници.

Заклучок

Кај пациенти со преткоморна фибрилација, кои се високо ризични за тромбоемболиски компликации, а имаат индикација за антикоагулантна терапија, започнувањето на орална антикоагулантна терапија со витамин К антагонисти го зголемува ризикот за појава на акутно бубрежно затајување (АБЗ), т.н нефропатија поврзана со антикоагулација (НПА). АБЗ се јавува заради зголемена антикоагулација која предизвикува профузни гломеруларни хеморагии кои на биопсија се манифестираат со бројни бубрежни тубули пополнети со еритроцити и остатоци од еритроцити.²⁸

Акутното бубрежно затајување претставува живото-загрозувачка состојба.

Поради тоа, лек од избор за превенција на системски тромбоемболизам особено кај пациенти со висок ризик и од други кардиоваскуларни случувања е rivaroxaban, препарат кој го намалува кардиоваскуларниот ризик и ризикот од тромбоемболиски компликации (подобрена тромбоемболиска превенција vs ВКА) и истовремено ја заштитува бубрежната функција.

²⁸ Sergey Brodsky et al; Anticoagulant-Related Nephropathy; J Am Soc Nephrol 29: 2787–2793, 2018

Забелешки:

- ◆ Долготрајна употреба на витамин К антагонистите доведува до забрзување на медијалната и интималната калцификација^{29,30} и/или доведува до развој на нефропатија поврзана со антикоагулација со или без јасна хематурија, која дополнително доведува до влошување на бубрежната функција, односно до прогресија на бубрежната слабост.
- ◆ Зачувувањето на нормална бубрежна функција е многу важно кај сите пациенти, посебно кај пациенти со преткоморна фибрилација затоа што скоро 65% од пациентите веќе имаат одреден степен на бубрежна инсуфициенција.³¹ Сè поголем е интересот за улогата на бубрежната функција кај пациенти со преткоморна фибрилација бидејќи бубрежната функција има голема импликација во однос на ризикот за тромбоемболија и за крварење. Уште повеќе, кај пациентите со тешко компромитирана бубрежна функција, ПФ многу почесто е асимптоматска. Намалената ГФР е силен независен предиктор за зголемен ризик за мозочен удар /ТИА или смрт.³¹



- ◆ Нефропатија поврзана со антикоагулација (НПА) е неодамна откриена како причина за акутно бубрежно затајување (АБЗ) и можна прогресија на хронична бубрежна инсуфициенција кај пациенти кои примаат орална антикоагулантна терапија воглавно со warfarin или нови орални антикоагуланси (НОАК).³²

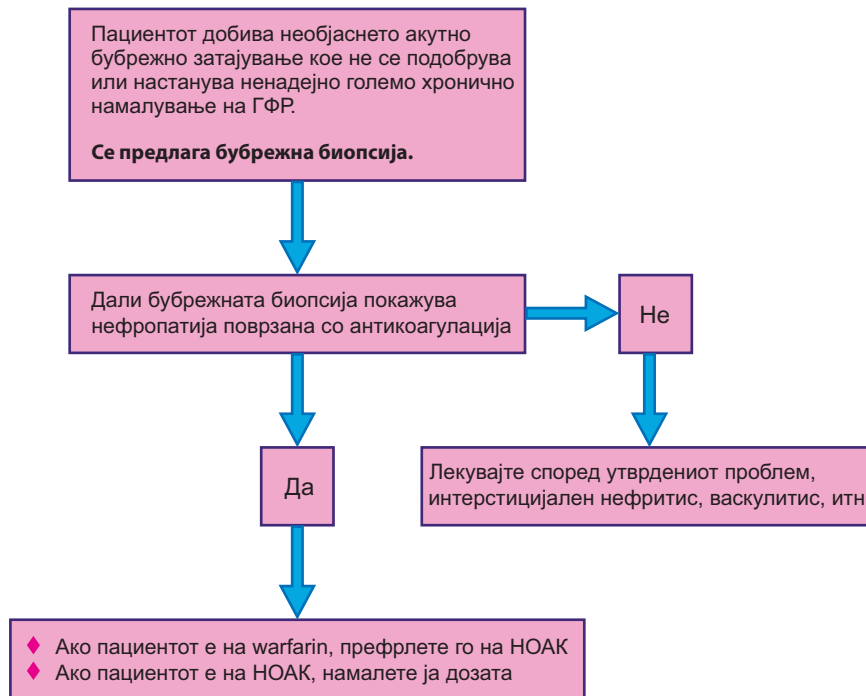
²⁹ Van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs); *Nutrients* 2015;7:9538–9557

³⁰ Willems BAG et al. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification; *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1620–1635.

³¹ Boriani G et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes; *Sci Rep* 2016;6:30271

³² Sergey Brodsky et al; Anticoagulant-Related Nephropathy; *J Am Soc Nephrol* 29: 2787–2793, 2018

- ◆ Ризик фактори за појава на warfarin поврзана нефропатија се возраста, дијабетес мелитус, артериска хипертензија, кардиоваскуларни болести, честа предозированост од ВКА (INR > 3), зголемување на CrCl за 0.3 mg/dl во тек на 1 недела.³³
- ◆ Се препорачува да се испита бубрежната и хепаталната функција пред започнување на орална антикоагулантна терапија и периодично да се проверува. НОАК (особено rivaroxaban и dabigatran) се поврзуваат со подобро зачувување на бубрежната функција во споредба со warfarin кај пациенти со преткоморна фибрилација.³⁴
- ◆ Додека не добиеме повеќе податоци околу нефропатијата поврзана со антикоагулација, се предлага следниов дијагностички и терапевтски алгоритам.³⁵



Д-р. Иван Трајков, кардиолог
Клиничка болница Ацибадем Систина

³³ Sergey V. Brodsky et al; Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate; *Kidney Int.* 2011 July; 80(2): 181–189.

³⁴ 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation

A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society

³⁵ Sergey Brodsky et al; Anticoagulant-Related Nephropathy; *J Am Soc Nephrol* 29: 2787–2793, 2018

4. Антикоагулантна терапија кај пациенти со ПФ и нарушена бубрежна функција

Случај 4.2

Возраст и пол на пациентот

55 години, жена

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1 x 15 mg

Индикација за антикоагулантна терапија

Преткоморна фибрилација, пароксизмални пристапи CHA₂DS₂-VASc score 3 (жена, покачен крвен притисок, шеќерна болест)

HAS BLEED score 2 (нерегулирана артериска хипертензија, нарушена бубрежна функција)

Конкомитантна терапија

candesartan 1 x 16 mg; indapamide 1x 1,5 mg;

rosuvastatin 1 x 10 mg; metformin 2 x 850 mg;

При појава на преткоморна фибрилација flecainide 1 x 200 mg metoprolol succinate 1 x 47,5 mg.

Опис на настанот

Пациентката се јавува во амбуланта поради лошо регулиран крвен притисок, шеќерна болест (добро контролирана со орална терапија) и повремени пристапи на преткоморна фибрилација. Лабораториските резултати се во граници на нормала, освен зголемените вредности на серумскиот креатинин од 156 $\mu\text{mol/l}$, CrCl 44 ml/min. Ординирана е терапија за покачен крвен притисок. Поради постоење на индикација за перорална антикоагулантна терапија заради висок ризик од појава на системски тромбоемболизам (CHA₂DS₂-VASc score 3), кај пациентката е започната терапија со rivaroxaban 1 x 15 mg (поради CrCl < 50 ml/min).

На следната контрола по 1 месец, пациентката е клинички стабилна, со добро регулиран крвен притисок. Контролна лабораторија со наод на креатинин 140 $\mu\text{mol/l}$, CrCl 49 ml/min.

Продолжена е терапијата со rivaroxaban 1 x 15 mg.

Во текот на следните 3 месеци, пациентката се придржува на препорачаниот хигиено-диететски режим и е со добра контрола на шеќерната болест и крвниот притисок. На контролниот преглед е со знаци на подобрена бубрежна функција, со контролна лабораторија на креатинин 118 $\mu\text{mol/l}$, CrCl 59 ml/min.

Заради подобрената бубрежна функција, зголемена е дозата на rivaroxaban 1 x 20 mg.

На следната контрола после 2 месеци контролната лабораторија е без промени, продолжена е терапијата со rivaroxaban 1 x 20 mg.

Заклучок

Кај пациенти кај кои постои индикација за орална антикоагулантна терапија заради преткоморна фибрилација, а имаат одреден степен на бубрежна слабост (инсуфициенција), се препорачува намалување на дозата на не-ВКА орални антикоагуланси (НОАК).

Лабораториски наоди

Креатинин 156 $\mu\text{mol/l}$;
CrCl (Cockcroft-Gault Equation) 44 ml/min,
бубрежна
инсуфициенција
стадиум G3a
HbA1c 5.6%
Ехокардиографски
наод исклучува
структурно срцево
заболување.

Податоците од регистрите укажуваат дека употреба на несоодветна доза кај пациентите не е невообичаена појава.³⁶ CrCl < 50 ml/min е единствена индикација за употреба на намалена доза на rivaroxaban.³⁷

Новите податоци укажуваат дека НОАК може да бидат поврзани со подобра заштита на бубрежната функција во споредба со warfarin односно ВКА. Пост хок анализите на RELY и ROCKET AF укажуваат побавно намалување на ГФР со dabigatran и rivaroxaban во споредба со warfarin како ВКА. Овој ефект веројатно се должи на разликите во фармаколошките механизми. ВКА вршат инхибиција на ВКА зависниот протеин матрикс - гама - карбокси-глутаминска киселина и на тој начин ја промовираат реноваскуларната калцификација и прогресија на нефропатијата. За разлика од нив, НОАК може да делуваат протективно бидејќи вршат инхибиција на фактор Ха и тромбин кои пак се поврзуваат со васкуларна инфламација. За да се проучи нефропротективниот ефект на НОАК направена е мета анализа на 3 НОАК (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) со следење на 4 бубрежни параметри: $\geq 30\%$ намалување на ГФР, удвојување на серумскиот креатинин, акутно бубрежно затајување и бубрежна инсуфициенција. Оваа мета-анализа покажа дека сите орални антикоагулантни лекови не се исти во бубрежната заштита. Единствено rivaroxaban покажал поволно влијание на сите три параметри испитувани во студијата ($\geq 30\%$ намалување на ГФР, удвојување на серумскиот креатинин, акутно бубрежно затајување). Затоа, може да се каже дека rivaroxaban може да се поврзе со помал ризик за бубрежно оштетување, односно со подобра заштита на бубрежната функција.³⁸

Забелешки:

- ◆ Преткоморната фибрилација го забрзува развојот или прогресијата на хронична бубрежна инсуфициенција односно преваленцата и инциденцата на преткоморната фибрилација се зголемува кај пациенти со намалена бубрежна функција.³⁹
- ◆ Лабораториско следење на хемоглобинот, бубрежната и хепаталната функција се препорачуваат барем еднаш годишно. Ако пациентот има ≥ 75 години, тогаш се препорачува следење на 6 месеци. Доколку пациентот има нарушена бубрежна функција CrCl ≤ 60 ml/min, периодот за следење се добива по следната формула CrCl/10 = број на месеци до следната контрола на бубрежната функција.⁴⁰
- ◆ Креатинин клиренсот е единствен параметар за препорака на намалена доза на rivaroxaban. Доколку CrCl < 50 mL/min се препорачува rivaroxaban 1 x 15 mg. Несоодветно намалена доза може да го зголеми ризикот за мозочен удар.⁴¹

Д-р. Иван Трајков, кардиолог

Клиничка болница Ацибадем Систина

³⁶ Xiaoxi Yao et al; Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction; J Am Coll Cardiol 2017;69:2779–90

³⁷ Збирен извештај за карактеристиките на лекот Xarelto09/ 2019

³⁸ Xiaoxi Yao et al; Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation; J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–32

³⁹ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

⁴⁰ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

⁴¹ Збирен извештај за карактеристиките на лекот Xarelto, 09/ 2019

⁴² Borlani G et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society; Europace 2015;17:1169–1196

Случај 4.3

4. Антикоагулантна терапија кај пациенти со ПФ и нарушена бубрежна функција

Возраст и пол на пациентот

59 години, жена

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1 x 15 mg

Индикација за антикоагулантна терапија

Преткоморна фибрилатија
CHA₂DS₂-VASc score 3 (жена, артериска хипертензија, шеќерна болест)
HAS BLED score 2 (нерегулиран крвен притисок, нарушена бубрежна функција)

Конкомитантна терапија

rosuvastatin 1 x 10 mg, metformin 2 x 850 mg,
metoprolol succinate 1 x 47,5 mg

Опис на настанот

Пациентката се јавува во амбуланта поради влошена регулација на крвен притисок (покачени вредности во последните неколку дена и покрај редовно земање на терапија). Покрај артериска хипертензија, пациентката има преткоморна фибрилатија дијагностицирана пред 2 години, пароксизмални пристапи (на терапија со ВКА) и шеќерна болест дијагностицирана пред 8 години (се уште на орална терапија). Направена е контролна лабораторија со лабораториски резултати во нормални граници, освен покачен HbA1c и зголемени вредности на серумскиот креатинин од 169 $\mu\text{mol/l}$, CrCl 41 ml/min. Променета е терапијата за хипертензија.

Заради висок ризик од појава на системски тромбоемболизам (CHA₂DS₂-VASc score 3), кај пациентката е направена и замена на антикоагулантната терапија со rivaroxaban 1 x 15 mg (поради CrCl < 50 ml/min).

На следната контрола по 1 месец, пациентката е клинички стабилна, со добро регулиран крвен притисок, контролна лабораторија со наод на креатинин 150 $\mu\text{mol/l}$, CrCl 45 ml/min.

Продолжена е терапијата со rivaroxaban 1 x 15 mg.

Лабораториски наоди

Креатинин 169 $\mu\text{mol/l}$;
CrCl (Cockcroft-Gault Equation) 41 ml/min
HbA1c 8,1%; INR 4.5

Заклучок

Хипергликемијата кај пациентите со дијабетес е причина за микроваскуларни компликации како што е дијабетичната нефропатија. Бубрежната инсуфициенција е поврзана со зголемен ризик од кардиоваскуларен морбидитет и морталитет, а бубрежната функција може да се влошува со текот на времето.⁴² Кај пациентите лекувани со ВКА, можно е да дојде до влошување на хроничната бубрежна болест и до акутно бубрежно затајување,^{43,44} како резултат на лошата антикоагулација (кога пациентите не се соодветно антикоагулирани, INR > 3 во поголем дел од мерењата), заради што во договор со пациентот е направена промена на антикоагулантната терапија со rivaroxaban 1 x 15 mg. Податоците од студијата ROCKET AF, потврдија дека rivaroxaban ја заштитува бубрежната функција подобро од ВКА и е избор за вакви пациенти во пракса.

Забелешки:

- ◆ Умерена до тешка хронична бубрежна болест се среќава кај 15–27% од пациентите со дијабетес^{45,46}
- ◆ Дијабетесот е водечка причина за хронична бубрежна болест, која од своја страна го зголемува ризикот за мозочен удар и крварење кај пациентите со преткоморна фибрилација.^{47,48}
- ◆ Пациентите со преткоморна фибрилација и бубрежни нарушувања се проучувани во клиничките студии од фаза 3. Во студијата ROCKET AF, 21% од пациентите биле со бубрежни нарушувања и добиле проспективно тестирана бубрежна доза од 15 mg.⁴⁹
- ◆ Rivaroxaban во доза од 15 mg, покажал конзистентно ефикасни и безбедносни резултати и кај популација со умерено нарушена бубрежна функција, како и кај пациентите со нормална бубрежна функција во споредба со ВКА.⁴⁹

Д-р. Иван Трајков, кардиолог
Клиничка болница Ацибадем Систина

⁴³ Brodsky SV et al, Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate; *Kidney Int.* 2011 July 20;118:181–189

⁴⁴ Brodsky SV et al, Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease; *Nephron Clin Prac* 2010;115:c142–146

⁴⁵ Coresh J et al, Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey; *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12

⁴⁶ Middleton RJ et al, The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes; *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:88–92

⁴⁷ Jha V et al, Chronic kidney disease: global dimension and perspectives; *Lancet* 2013;382:20–26

⁴⁸ Tonelli M et al, Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review; *Am Soc Nephrol* 2006;17:2034–2047

⁴⁹ Fox KAA et al, Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment; *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394

**Антикоагулантна терапија кај пациенти
со преткоморна фибрилација и
кардиоверзија**

5

Случај 5.1

5. Антикоагулантна терапија кај пациенти со преткоморна фибрилација и кардиоверзија

Возраст и пол на пациентот

48 години, маж

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1 x 20 mg

Индикација за антикоагулантна терапија

Преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 1 (артериска хипертензија)
HAS BLED score 0

Конкомитантна терапија

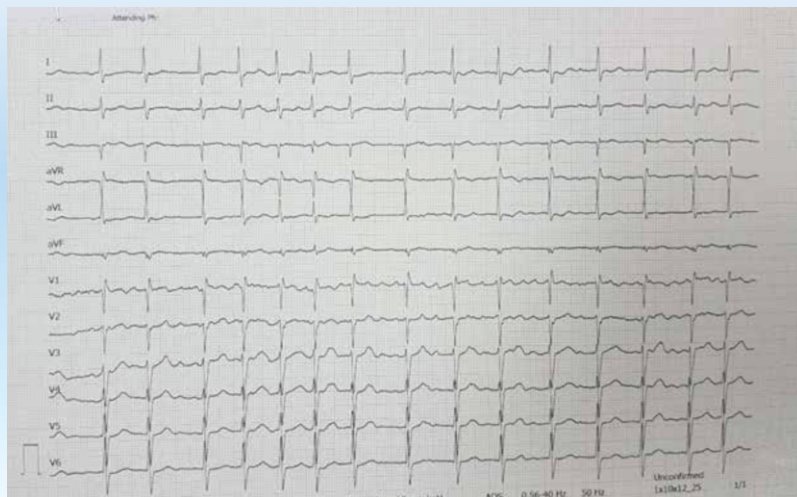
ramipril 1 x 5 mg;
metoprolol tartrate 2 x 50 mg.

Опис на настанот

Пациент на 48-годишна возраст доаѓа на консултативен преглед во кардиолошка амбуланта заради чувство на неправилна срцева работа неколку недели наназад (не наведува конкретно), ЕКГ во прилог. Од пред 3 недели преткоморна фибрилација со фреквенција на комори од околу 90/мин. Не земал антикоагулантна и антиаритмична терапија, иако истата била ординирана од кардиолог. Од минати болести има артериска хипертензија и е на редовна терапија со ramipril 1 x 5 mg навечер.

Лабораториски наоди

Лабораториски наоди во референтни вредности (крвна слика, бубрежна и хепатална функција).



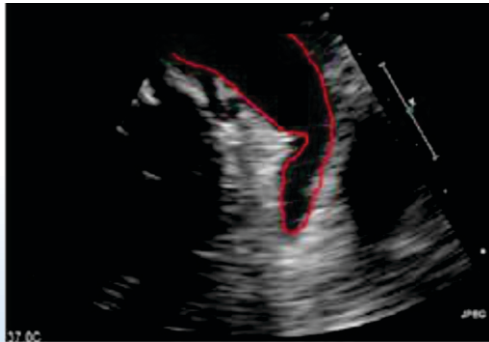
На ехокардиографско испитување се следи нормална големина и функција на лева комора, со нормална градба и функција на валвуларниот апарат.

Коронарниот стрес тест (направен пред 5 месеци) е нормален (негативен).

Заради постоење на ризик од тромбоемболиски компликации (пациентот е во преткоморна фибрилација најмалку 3 недели претходно со CHA₂DS₂-VASc score 1), индицирана е орална антикоагулантна терапија. Во информативен разговор со пациентот, по презентирање на ефикасноста и безбедноста на терапија со НОАК (ВКА во споредба со НОАК) договорено е да се започне терапија со rivaroxaban 1 x 20 mg навечер со оброк (во времетраење од 3 недели). Rivaroxaban се зема само еднаш дневно, а за да се обезбеди што подобра комплијанса во лекувањето се избира термин или оброк кој пациентот најчесто редовно го зема, во овој случај тоа е вечерниот оброк, бидејќи земањето на лекот со храна обезбедува речиси 100% биорасположливост.⁵⁰

Покрај НОАК терапија пациентот прима и metoprolol tartrate 2 x 50 mg и ramipril 1 x 5 mg.

Закажано трансезофагеално ехо (ТЕЕ) за 3 недели од моментот на преглед, кога е планирана и кардиоверзија.



ТЕЕ (трансезофагеална ехокардиографија) по 3 недели покажува отсуство на тромботични маси во левата аурикула.

ЕКГ по кардиоверзија - синус ритам со фреквенција на комори од 60/мин.

Препорачана терапија:

rivaroxaban 1 x 20 mg (доживотна антикоагулација заради CHA₂DS₂-VASc score 1).

Заклучок

Пациент со преткоморна фибрилација во времетраење ≥ 48 h и регулирана коморна фреквенција од околу 90/мин, без претходна антикоагулантна терапија е поставен на 3 неделен третман со rivaroxaban 1 x 20 mg заради ризик од тромбоемболиски компликации. Заради релативно добро регулирана фреквенција на коморен одговор и хемодинамска стабилност, нема потреба од ургентна кардиоверзија. Со трансезофагеална ехокардиографија (ТЕЕ), 1 ден пред планираната кардиоверзија исклучено е присуство на тромботични маси во лева аурикула. Електричната кардиоверзија резултира со конверзија во нормален синусен ритам. Пациентот е поставен на доживотен третман со rivaroxaban 1 x 20 mg по кардиоверзијата заедно со бета-блокатор и АКЕ инхибитор.

⁵⁰ Збирен извештај за карактеристиките на лекот Xarelto, 09/ 2019

Забелешки

- ◆ Покачен крвен притисок, добро регулиран со терапија, носи еден поен во CHA₂DS₂-VASc score, а не носи поени во HAS BLED score.
- ◆ Кардиоверзија при перзистентна преткоморна фибрилација се препорачува кај симптоматски пациенти како дел од терапија за контрола на ритмот.
- ◆ Потребна е ефикасна антикоагулација во период од три недели пред кардиоверзијата, заради елиминација на можен тромб во лева аурикула, TEE може да биде алтернатива на ефикасната антикоагулација во случај на итна потреба од кардиоверзија.
- ◆ Се препорачува антикоагулација во период од 3 недели пред кардиоверзија кај преткоморна фибрилација ≥48 часа и продолжена антикоагулација од 4 недели по кардиоверзијата кај пациенти со низок ризик за тромбоемболиски настани, CHA₂DS₂-VASc score 0 за мажи или CHA₂DS₂-VASc score 1 за жени.⁵¹
- ◆ Потребна е доживотна антикоагулација за сите пациенти со повисок ризик за тромбоемболиски компликации CHA₂DS₂-VASc score ≥1 (мажи) односно CHA₂DS₂-VASc score ≥2 (жени).⁵²
- ◆ Врз основа на резултатите од студијата X-VerT, rivaroxaban покажа дека е ефикасен и безбеден кај пациентите со АФ планирани за кардиоверзија независно дали се работи за рана кардиоверзија (со или без достапност на TEE) или одложена кардиоверзија и независно од типот на кардиоверзија (електрична или фармаколошка). Со овие резултати се покажа дека со rivaroxaban може да се надминат недостатоците на ВКА за ефикасна антикоагулација пред и по кардиоверзија.⁵³

Д-р. Дејан Ристески, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија

⁵¹Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

⁵²Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

⁵³Riccardo Cappato et al; Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation, European Heart Journal (2014) 35, 3346–3355

Антикоагулантна терапија кај пациенти со преткоморна фибрилација и коронарна артериска болест

6

Случај 6.1

6. Антикоагулантна терапија кај пациенти со преткоморна фибрилација и коронарна артериска болест

Возраст и пол на пациентот

75 години, жена

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1x15 mg до 12 месеци по ПКИ, а потоа rivaroxaban 1x20 mg доживотно.

Индикација за антикоагулантна терапија

Перманентна преткоморна фибрилација (ПФ) CHA₂DS₂-VASc score 5 (пол, возраст, артериска хипертензија, периферна васкуларна болест) HAS BLEED score 2 (возраст, INR вон терапевтски ранг)

Конкомитантна терапија

lisinopril 1x20 mg; metoprolol succinat 1x95 mg; rosuvastatin 1x40 mg; pantoprazol 1x 40 mg.

Опис на настанот

Пациентката се жали на градна болка во траење од 5 часа. Повеќе години наназад е со артериска хипертензија со оптимално регулирани вредности (со редовна терапија со lisinopril и metoprolol succinat) и перманентна преткоморна фибрилација дијагностицирана пред повеќе години (на орална антикоагулантна терапија со аспениомазол). Со увид во дневникот за орална антикоагулантна терапија се следат големи варијации на вредностите на INR, со чести вредности на INR над 3.

Пациентката е со нормална бубрежна функција.

Направено е ЕКГ со наод на атријална фибрилација со коморна фреквенција околу 100/мин, елевација на ST сегментот во прекордијалните одводи (V1-6).

Поставена е дијагноза за акутен срцев удар на предниот ѕид и направена е итна коронарографија со наод за повеќесадовна КАБ (хронична оклузија на среден сегмент на десна коронарна артерија и акутна оклузија на LAD во проксимален сегмент (culprit lesion).

Веднаш е продолжено со перкутана коронарна интервенција (ПКИ) со реканализација на инфарктната артерија и поставени се два стента обложени со лек (бифуркационо стентирање со Everolimus 3,0/28 mm на LAD и Everolimus 2,75/23 на дијагонална гранка). Постигнат е оптимален ангиографски резултат и проток.

Пациентката беше во стабилна општа состојба после интервенцијата. Пуштена е од болница третиот ден после интервенција.

При испис препорачана е терапија со rivaroxaban 1x15 mg, aspirin 1x100 mg и clopidogrel 1x75 mg првите три месеци. Потоа, следните девет месеци rivaroxaban 1x15 mg и clopidogrel 1x75 mg. После 12 месеци да продолжи само со rivaroxaban 1x20 mg.

Како придружна терапија препорачано е АКЕ-инхибитор, статин, бета блокатор и инхибитор на протонска пумпа.

Лабораториски наоди

Hgb 108 mg/l; E_p 3,6; креатинин 85 μmol/l; CrCl 56 ml/min (Cockcroft Gault формула); INR 1,5.

Заклучок

Пациентката е со висок CHA₂DS₂-VASc score 5 и умерен ризик за крварење HAS BLED score 2. Постои висок ризик за срцев исхемичен настан, односно тромбоза на стент. Направено е сложено бифуркационо стентирање со два стента, кои се со релативно голема должина, а помал дијаметар, што го зголемува ризикот од акутна односно субакутна тромбоза. Истовремено инфарктните артерии васкуларизираат голема територија од миокардот, која би била загрозна при евентуална тромбоза на стентовите. Затоа, за да се намали ризикот од срцев исхемичен настан, препорачана е тројна антиромбоцитна терапија во тек на три месеци, а потоа двојна терапија до 12 месеци после интервенција. Бидејќи се поставени стентови од нова генерација, времетраењето на двојна антиагрегациона терапија може да се намали на три месеци. Аспениомагол е заменет со rivaroxaban поради значајните варијации во вредностите на INR, со чести вредности над 3, што значајно го зголемува ризикот за крварење, особено кога има потреба од истовремено земање на уште два антиромбоцитни лека. За да се намали ризикот од крварење за време на тројната односно двојната терапија, препорачана доза на rivaroxaban е 15 mg еднаш дневно, со храна. После 12 месеци од интервенцијата се препорачува продолжување во доза од 20 mg еднаш дневно.

Забелешки

- ◆ Комбинација на ПФ со КАБ не е само вообичаена туку и предизвикувачка состојба заради потребата од комбинација на антикоагулантната и антитромбоцитната терапија и има значително повисока стапка на морбидитет и mortalitet. Двојната антиромбоцитна терапија е потребна за превенција на стент тромбозата, а антикоагулацијата за превенција на мозочниот удар.
- ◆ Комбинацијата на барем еден антиромбоцитен лек со антикоагулантен лек се препорачува до 12 месеци по коронарно стентирање при акутен коронарен синдром, според препораките на Европското Кардиолошко здружение за преткоморна (атријална) фибрилација и миокарден инфаркт со елевација на ST сегментот.
- ◆ Кај пациенти со преткоморна фибрилација и ПКИ со акутен коронарен синдром, времетраењето на тројната терапија зависи од ризикот за крварење (го скратува времетраењето на тројната терапија) и ризикот од исхемична срцева компликација како тромбоза на стентот (го продолжува времетраењето на тројната терапија).⁵⁴
- ◆ Кај новите генерации на стентови обложени со лек, при стабилна коронарна артериска болест, времетраењето на двојната антиромбоцитна терапија е 6 месеци, но при зголемен ризик за крварење може да биде и пократко.⁵⁵
- ◆ Студијата PIONEER AF-PCI, каде примарната цел е фокусирана на безбедноста, покажа дека rivaroxaban од 15 mg еднаш дневно го намалува ризикот од клинички сигнификантно крварење во споредба со тројната терапија со ВКА со различно времетраење на двојната антиромбоцитна терапија, а исто така го намалува ризикот од рекурентни хоспитализации заради кардиоваскуларни настани или крварења.⁵⁶
- ◆ Rivaroxaban 1x15 mg, како двојна терапија со P2Y12 инхибитор (воглавно clopidogrel без aspirin) е побезбедна опција во споредба со тројна терапија со витамин К антагонист (ВКА) заради што се преферира во однос на ВКА во периодот после стентирање.⁵⁷

Д-р. Оливер Бушлетиќ, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија

⁵⁴ Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–1393

⁵⁵ Windecker S et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1; 35(37):2541–619

⁵⁶ Gibson CM et al, n open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI); *Am Heart J* 2015;169:472–478e5

⁵⁷ Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–1393

Случај 6.2

6. Антикоагулантна терапија кај пациенти со преткоморна фибрилација и коронарна артериска болест

Возраст и пол на пациентот

72 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Перманентна преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 5 (исхемичен мозочен удар, артериска хипертензија, возраст, периферна васкуларна болест)
HAS BLED score 4 (артериска хипертензија, лабилен INR, возраст, антитромбоцитни лекови)

Опис на настанот

Пациентот има перманентна преткоморна фибрилација, дијагностицирана пред три години, заради која е на орална антикоагулантна терапија со аспеносумарол. Прележал исхемичен мозочен удар пред две години. По прележаниот мозочен удар е потешко подвижен и со увид во дневникот за орална антикоагулантна терапија се гледа дека нередовно го контролира INR.

Повеќе години има висок крвен притисок со нерегулирани вредности и чести систолни вредности над 160 mmHg (редовна терапија со perindopril и verapamil).

Неколку месеци наназад се жали на стеглива градна болка при физички напор, која се смирува во мирување. Поради типични ангинозни тегоби, пациентот е хоспитализиран за изведување на коронарографија. Коронарографијата со наод на критично стеснување на десна коронарна артерија во дистален сегмент. Останатите коронарни артерии со атеросклеротични плаки, но без сигнификантни стеснувања.

Направена е перкутана коронарна интервенција (ПКИ) и поставен стент обложен со лек (Everolimus 3.5/18 mm на десна коронарна артерија). Постигнат е оптимален ангиографски резултат и проток.

Пациентот е во стабилна општа состојба после интервенцијата. За време на процедурата даден е нефракциониран хепарин, aspirin (300 mg) и clopidogrel (600 mg). Пуштен е од болница наредниот ден после интервенција.

При испис препорачана е терапија со rivaroxaban 1 x 15 mg и clopidogrel 75 mg дневно во тек на 3 месеци. Потоа да продолжи доживотно со rivaroxaban 1 x 20 mg дневно. Истовремено препорачана е и терапија со статин, инхибитор на протонска пумпа и фиксно дозна комбинација на АКЕ-инхибитор/диуретик.

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1 x 15 mg во тек на 3 месеци, а потоа rivaroxaban 1 x 20 mg доживотно.

Конкомитантна терапија

perindopril 4 mg; indpamide 1,5 mg;
rosuvastatin 40 mg; verapamil 240 mg;
pantoprazole 40 mg.

Лабораториски наоди

Hgb 132 mg/l; E_p 4,6;
креатинин 95 μmol/l;
CrCl 68 ml/min
(Cockcroft Gault формула): INR 1,5.

Заклучок

Пациентот е со висок CHA₂DS₂-VASc score 5 и висок ризик за крварење HAS BLED score 4. При прием е со хронична коронарна артериска болест. Има низок ризик за срцев исхемичен настан затоа што дистално од стентот артеријата васкуларизира помал дел од миокардот. Стентот е релативно краток и од понова генерација поради што и потребата за двојна антиромбоцитна терапија е пократка, а ризикот за акутна и субакутна тромбоза на стентот е помал. Пациентот нередовно го контролира INR и затоа е препорачана замена на асепосуагол со rivaroxaban. Така се намалува ризикот од крварење, особено кога е неопходно да се зема и антиромбоцитен лек кој дополнително го зголемува ризикот за крварење. Бидејќи стентот е од нова генерација и ризикот за исхемичен срцев настан е помал, пациентот може да зема само еден антиромбоцитен лек, clopidogrel, уште првиот ден после интервенцијата. Затоа препораката е двојна терапија со релативно пократко времетраење од три месеци, а потоа монотерапија доживотно. Rivaroxaban е во доза од 15 mg еднаш дневно, во тек на три месеци (како двојна терапија со clopidogrel), а потоа доживотно како монотерапија во доза од 20 mg еднаш дневно, со храна.

Забелешки

- ♦ Високиот ризик за крварење (HAS BLED score 4) не треба да биде пречка за ординирање на антикоагулантна терапија, затоа треба да се обрне внимание на модифицирачките ризик фактори за крварење на кои може да се влијае како што се хипертензијата, терапија која го зголемува ризикот за крварење (НСАИЛ, антиромбоцитни лекови), лабилен INR. Исто така за намалување на можноста за гастроинтестинални крварења, може да се земе во предвид и користење на инхибитори на протонска пумпа (не постои интеракција) како на пример во овој случај, особено ако пациентот имал историја за гастроинтестинално крварење, улкус или е индицирана и антиромбоцитна терапија, бидејќи од особено значење е да се минимизира ризикот од крварење додека пациентите се на антикоагулантна терапија.
- ♦ Преткоморна фибрилација и истовремена коронарна артериска болест е честа и вообичаена појава имајќи ги во предвид стареењето и заедничките ризик фактори. Коронарната болест се јавува кај 20–45% од пациентите со ПФ.^{58,59}
- ♦ Кај пациентите со преткоморна фибрилација и елективна ПКИ, потребна е антикоагулантна и антиромбоцитна терапија, па двојна (clopidogrel и НОАК) односно тројна терапија (aspirin, clopidogrel и НОАК) со различно времетраење се препорачува кај овие пациенти во интервал од 1-12 месеци.⁶⁰
- ♦ АНА/ACC/HRS препораките од 2019 година, препорачуваат кај пациентите со АФ со висок ризик за системска емболија, CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и ПКИ со стентирање, да се даде двојна терапија со clopidogrel и rivaroxaban во доза од 15 mg еднаш дневно, за да се намали ризикот од крварење.⁶¹
- ♦ Студијата PIONEER AF-PCI, покажа дека дозата на rivaroxaban 1 x 15 mg, еднаш дневно со еден антиромбоцитен лек, во тек на 12 месеци, го намалува ризикот од клинички сигнификантно крварење во споредба со ВКА во комбинација со двојна антиромбоцитна терапија.⁶²
- ♦ Од практична и безбедносна причина намалена доза на rivaroxaban 1 x 15 mg, претставува најдобар пристап за пациентите со ПФ и ПКИ, до 12 месеци по ПКИ.

Д-р. Оливер Бушлетиќ, интервентен кардиолог
Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

⁵⁸ The AFFIRM Investigators; Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study; Am Heart J 2002;143:991–1001

⁵⁹ Capodanno D et al, Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions; Circ Cardiovasc Interv 2014;7:113–124

⁶⁰ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

⁶¹ 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society; Heart Rhythm, Vol 16, No 8, August 2019

⁶² Gibson CM et al, An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI); Am Heart J 2015;169:472–478e5

**Третман на крварења при примена на
антикоагулантна терапија**

Случај 7.1

7. Третман на крварења при примена на антикоагулантна терапија

Возраст и пол на пациентот

Маж, 70 години

Антикоагулантен лек

rivaroxaban 1 x 20 mg

Индикација за антикоагулантна терапија

Перманентна преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 2 (артериска хипертензија, возраст)
HAS BLED score 1 (возраст)

Конкомитантна терапија

bisoprolol 1x5 mg, rosuvastatin 1x20 mg,
perindopril 1x4 mg

Опис на настанот

70-годишен маж со перманентна преткоморна фибрилација, повеќе години наназад и артериска хипертензија, на редовна терапија, се јавува кај својот кардиолог за консултација дали да ја прекине антикоагулантната терапија заради планирана дентална екстракција.

Денталната екстракција влегува во група на интервенции со минорен ризик од крварење, односно во интервенции каде крварењето може едноставно да се контролира и не е неопходно прекинување на антикоагулантната терапија.

Пациентот ја зема таблетата rivaroxaban околу 18:00h навечер, со вечерата. Советувано е денот пред интервенција да се земе лекот, да се планира интервенцијата следниот ден после 12:00h.

По завршување на интервенцијата и запирање на крварењето, се советува да се продолжи со лекот, најдобро по изминати 6 часа од интервенцијата.

Лабораториски наоди

Во граници на референтни вредности.

Заклучок

Кај хируршки интервенции кои имаат минорен ризик за крварење и кај кои крварењето може да се контролира едноставно, не е потребно прекинување на антикоагулантната терапија. Доволно е да се планира интервенцијата да се направи најдобро помеѓу 18-24 часа од последната таблета на НОАК и да се продолжи 6 часа по интервенцијата. Во вакви интервенции спаѓаат: дентални интервенции како што се екстракција на заб, парадонтална интервенција, инцизија на абсцес, поставување на имплант.

Во клиничка пракса од особено значење е како да се постапи со антикоагулацијата при елективни или итни хируршки интервенции.

- ♦ Кај хируршки интервенции кои имаат мал ризик за крварење, потребно е последната таблета од НОАК да се земе 24 часа пред интервенција доколку пациентот има нормална бубрежна функција (ендоскопија со биопсија, биопсија од простата или мочен меур, катетер аблација, имплантација на пејсмејкер). Единствено кај пациентите со намалена бубрежна функција CrCl 15-29 ml/min, последната НОАК таблета треба да се земе 36 часа пред интервенција.
- ♦ Кај високоинвазивни процедури кои имаат повисок ризик од крварење (торакална, абдоминална хируршка интервенција, голема ортопедска интервенција, биопсија на хепар, комплексна ендоскопија или примена на спинална или епидурална анестезија), потребно е да се прекине антикоагулантната терапија најмалку 48 часа пред интервенција. Секако клиничкиот лекар, според индивидуалните карактеристики на пациентот, ризикот за тромбоемболија и крварење, како и конкомитантната терапија ќе го индивидуализира пристапот на прекинет на антикоагулацијата, кој треба да биде и подолг кај пациенти со намалена бубрежна функција. Постоперативно премостување со нискомолекуларен хепарин не се препорачува бидејќи е предвидлив антикоагулантниот ефект на НОАК и комбинацијата на НОАК и нискомолекуларен хепарин го зголемува ризикот од крварење.
- ♦ Кај интервенции кај кои хемостаза е постигната непосредно по интервенцијата, НОАК може да се иницира по 6-8 часа. Меѓутоа ако интервенцијата има повисок ризик за крварење продолжувањето на НОАК треба да биде 48-72 часа постоперативно.
- ♦ Доколку се работи за итни интервенции кои мора веднаш да се направат (живото-загрозувачки состојби), НОАК треба да се прекине. Ако нема на располагање специфични антидоти, треба да се земат во предвид ПСС или активен ПСС. Се препорачува да се користи општа анестезија, а не спинална или епидурална анестезија.
- ♦ Кај итни интервенции, кои може да се одложат за 12 до 24 часа од последната доза на НОАК, се препорачува одложување, а во тој период може да се направат и тестови за коагулација и ако е потребно да се даде ПСС.⁶³

Забелешка

Класификација на елективни хируршки интервенции според ризикот од крварење:⁶³

Интервенции кај кои не е неопходно прекинување на антикоагулантната терапија	Интервенции со мал ризик од крварење	Интервенции со голем ризик од крварење
Дентални интервенции <ul style="list-style-type: none"> • Екстракција на 1-3 заби • Парадонтална хирургија • Инцизија на абсцес • Поставување на импланти 	Електрофизиолошка студија или аблација со манипулации во десно-срцеви кавитети Имплантација на пејсмејкер или дефибрилатор	Електрофизиолошка студија или аблација со манипулации во лево-срцеви кавитети
Офталмолошки интервенции <ul style="list-style-type: none"> • Интервенции за катаракта и глауком 	Биопсија на простата или мочен меур	Спинална или епидурална анестезија Лумбални дијагностички процедури
Ендоскопски интервенции кои не опфаќаат хируршка интервенција	Ендоскопија со биопсија	Торакална или абдоминална хирургија Мајорна ортопедска хирургија
Суперфицијална хирургија <ul style="list-style-type: none"> • Инцизија на абсцес • Мали дерматолошки ексцизии 	Не-коронарна ангиографија	Биопсија на хепар или бубрег Трансуретрална ресекција на простата Екстракорпорална литотрипсија

Доцент Др. Лидија Попоска, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

⁶³ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

Случај 7.2

7. Третман на крварења при примена на антикоагулантна терапија

Возраст и пол на пациентот

87 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASC score 2 (возраст)
HAS BLED score 3 (возраст,
INR вон терапевтски ранг,
бубрежна инсуфициенција)

Антикоагулантен лек

Витамин К-антагонист (acenocoumarol) - пред
хоспитализација rivaroxaban 1 x 15 mg

Конкомитантна терапија

verapamil 1 x 240 mg;
ciprofloxacin 2 x 500 mg (последните 7 дена).

Опис на настанот

Пациент на 87-годишна возраст со перзистентна преткоморна фибрилација доаѓа во ургентна амбуланта заради двонеделна прогресивна болка во долните партии на абдоменот. Пациентот е на редовна терапија со acenocoumarol заради превенција од тромбоемболиски компликации со CHA₂DS₂-VASC score 2. Вредностите на INR во последните 3 месеци биле стабилни. Околу 1 месец пред актуелниот прием пациентот развил акутна егзацербација на хроничната опструктивна белодробна болест и бил третиран со ciprofloxacin 2 x 500 mg во период од 7 дена, без понатамошна контрола на INR. Физикалниот наод детектира болна маса во хипогастричната регија и периумбиликална екхимоза. Вредноста на INR при овој преглед е над 8. Направениот КТ на абдомен покажа постоење на хематом билатерално во предел на обата rectus abdominis - мускули екстендирајќи се од умбиликус до пубичната симфиза.

Пациентот е третиран со витамин К, 10 mg парентерално и 10 ml/kg свежо смрзната плазма, после прекин на редовна терапија со acenocoumarol. Истиот остана хемодинамски стабилен за цело време на хоспитализацијата. INR е коригиран на 2,2 во текот на четвртиот ден од хоспитализацијата без било каков понатамошен доказ за активно крварење.

Мускулниот хематом е конзервативно третиран. Тогаш е отпочната антикоагулантна терапија со rivaroxaban 1 x 15 mg дневно заради умерено редуцирана бубрежна функција кај пациентот (CrCl 48 ml/min).

За време на тримесечното следење кај пациентот не се детектирани дополнителни крваречки компликации.

Лабораториски наоди

Le 12,4 x 10⁹/L;
Er 3,4 x 10¹²/L;
Hgb 97 g/l; Hct 29%;
уреа 7,4 mmol/l;
креатинин 110 mol/l;
INR >8; CrCl 48 ml/min;

Заклучок

Асеносоумарол има интеракции со многу лекови, особено со лекови од групата на антибиотици.⁶⁴ Во случајов, интеракција помеѓу асеносоумарол и ciprofloxacin е причина за пораст на INR и масивно крварење во абдоминалната мускулатура.

Секое крварење кај пациент на антикоагулантна терапија е причина за ревидирање на актуелната терапија, повторна проценка на ризикот за крварење и евентуално модифицирање на тој ризик. Rivaroxaban нуди побезбедна антикоагулација отколку асеносоумарол кај возрастни пациенти со преткоморна фибрилација кои не можат редовно да мониторираат INR и соодветно да ја прилагодат дозата на антикоагулацијата, особено кога се работи за повозрасни пациенти кои се тешко подвижни и имаат и други коморбидитети.

Пониската доза од 15 mg се препорачува кај пациенти со умерено нарушена бубрежна функција (CrCl <50 ml/min)⁶².

Забелешки

- ◆ ВКА имаат бројни интеракции со многу лекови кои може да го потенцираат нивниот антикоагулантен ефект како што се антиаритмици, антибиотици, статини, кортикостероиди, инхибитори на протонска пумпа итн, па затоа е од особено значење да се води грижа за конкомитантната терапија кога пациентот е ставен на антикоагулантна терапија.⁶⁴
- ◆ Според достапните информации, истовремена употреба на rivaroxaban и verapamil како P-gp инхибитор не покажува значителна интеракција и можат да се користат конкомитантно, без влијание врз антикоагулантниот ефект.⁶⁵
- ◆ Во студијата ROCKET AF, rivaroxaban се споредува со ефектот на warfarin како ВКА кај пациенти со преткоморна фибрилација и покажува подобра ефикасност, со значително помал број на интракранијални крварења, крварења во витални органи и крварења со фатален исход, со што покажа дека нуди подобра безбедност во споредба со warfarin.⁶⁶
- ◆ Пониска доза од rivaroxaban 1 x 15 mg е единствено проспективно испитувана доза на НОАК кај пациенти со нарушена бубрежна функција која се испитувала во студијата ROCKET AF каде е потврдена конзистентност на ефикасноста и безбедноста како и за стандардната доза од 20 mg.⁶⁷

Асс. Др. Марјан Бошев, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија

⁶⁴Збирен извештај за карактеристиките на лекот Асеносоумарол, август, 2012

⁶⁵Збирен извештај за карактеристиките на лекот Xarelto, 09/2019

⁶⁶Manesh R. Patelet et al; Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, N Engl J Med 2011; 365:883-891

⁶⁷Fox KA et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment; Eur Heart J 2011;32(19): 2387-2394

Случај 7.3

7. Третман на крварења при примена на антикоагулантна терапија

Возраст и пол на пациентот

76 години, жена

Индикација за антикоагулантна терапија

Перманентна преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 7 (возраст, пол, артериска хипертензија, шеќерна болест, претходен мозочен удар)
HAS BLEED score 5 (возраст, INR вон терапевтски ранг, нарушена бубрежна функција, претходен мозочен удар, нерегулирана артериска хипертензија)

Антикоагулантен лек

Витамин К-антагонист (acenocoumarol)
- пред хоспитализација, а потоа rivaroxaban 1 x 15 mg

Конкомитантна терапија

lisinopril 1 x 5 mg;
hydrochlorothiazide 1 x 25 mg;
metformin 1 x 1000 mg;
rosuvastatin 1 x 20 mg

Опис на настанот

Пациентка на 76 - годишна возраст е пратена во ургентна кардиолошка амбуланта заради висок крвен притисок и обилна епистакса. Инаку, пациентката е со повеќегодишен дијабет тип 2 (на орална терапија), артериска хипертензија, преткоморна фибрилација и прележан исхемичен цереброваскуларен инсулт пред 2 години. За превенција од понатамошни тромбоемболиски компликации од преткоморната фибрилација (CHA₂DS₂-VASc score 7, HAS BLEED score 5) таа е поставена на редовна терапија со асепосукарол 4 mg – по шема во последните 2 години, со одржување на релативно стабилно ниво на INR. Но, заради обилна епистакса, заради лошо регулираниот крвен притисок (втора епизода по ред во рок од 3 месеци), истата се упатила на Клиниката за оториноларингологија. Таму била веднаш прифатена, направена компресивна хемостаза и препишана соодветна терапија, после што заради измерен висок крвен притисок од 195/110 mmHg е упатена на Клиниката за кардиологија за понатамошен третман.

Анамнестички е добиен податок дека пациентката редовно ја земала целата кардиолошка терапија, но дека повремено и се случува крвниот притисок да се покачи на високи вредности. Заради регистрирана втора епизода на обилна епистакса во краток временски период и висока вредност на последниот INR од 5,8, одлучено е да се прекине редовната терапија со асепосукарол. Ординирана и е засилена антихипертензивна терапија и тоа lisinopril 1 x 20 mg, indapamine 1 x 1,5 mg и lecanidipine 1x10 mg, пришто дојде до нормализирање на вредностите на крвниот притисок на околу 120-130 mm Hg за систола и околу 80-85 mm Hg за дијастола. Веќе третиот ден по прекин на асепосукарол постигнат е задоволителен INR од 2.7. Во тој момент е започната терапија со rivaroxaban 1 x 15 mg.

На 1-месечната и 6-месечната контрола пациентката не се пожали на нови епизоди на епистакса.

Лабораториски наоди

Er 4,0 x 10¹²/L; Hct 39 %;
Hgb 110 g/l; HgA_{1c} 6,7%;
уреа 7,0 mmol/l;
креатинин 98 mol/l;
CrCl 43 ml/min; INR 5,8.

Заклучок

Станува збор за пациентка со преткоморна фибрилација и неколку коморбидитети, меѓу кои и артериска хипертензија која не е оптимално регулирана, како и прележан цереброваскуларен инсулт. За превенција од понатамошни тромбоемболиски настани, истата е третирана со аспеносуварол по шема, со релативно стабилни вредности на INR. Но, во два наврати заради лошо регулиран крвен притисок (ризик фактор за крварење) е регистрирана обилна епистакса, а вредноста на последниот INR била високо над терапевтскиот ранг. Со цел да се намалат ризик факторите за појава на крварење, засилена е антихипертензивната терапија при што е постигната скоро оптимална контрола на крвниот притисок, а аспеносуварол е заменет со rivaroxaban 1 x 15 mg како подобар избор. Со тоа HAS BLEED score-от кај пациентката е намален од 5 на 3 (регулирана хипертензија и нема повеќе варијабилен INR).

Забелешки

- ◆ Епистаксата спаѓа во минорни крварења и тие не треба да бидат причина за прекин на антикоагулантната терапија. Особено треба да се советуваат пациентите дека при употреба на антикоагулантна терапија можни се вакви мали крварења при кои пациентот своеволно не треба да ја прекине терапијата, затоа што со тоа го зголемува ризикот за мозочен удар. Овие пациенти треба да се јават кај својот лекар и соодветно да бидат третирани. Антикоагулантната терапија обично се менаџира на тој начин што се продолжува времето до следната доза или евентуално се прескокнува најмногу една доза од лекот.⁶⁸
- ◆ За справување со крварењето се постапува соодветно според местото на крварење. Ако се работи за гастрични улкуси се препорачува употреба на инхибитор на протонска пумпа истовремено со антикоагулантната терапија, а ако е во прашање епистакса или крварење од непцата се дава локална антифибринолитична терапија.⁶⁸
- ◆ Ризик факторите за крварење секогаш треба да се земаат предвид при појава на крваречки компликации кај пациенти кои имаат индикација за доживотна употреба на орална антикоагулантна терапија (особено кај секундарна превенција). Третман на модифицирачките ризик фактори (регулирање на крвниот притисок, надминување на варијабилен INR со промена на антикоагулантниот лек, избегнување на конкомитантна терапија која го зголемува ризикот од крварење, како и избегнување на НСАИЛ и антиагрегациони лекови) и потенцијално модифицирачки фактори на ризик (корегирање на нарушената бубрежна или хепатална функција доколку истото е возможно), може да го намали HAS BLEED score-от и со тоа и ризикот за крварење.
- ◆ За секундарна превенција, rivaroxaban покажа дека е поефикасен и има слична безбедност во споредба со warfarin (со помалку фатални и интрацеребрални крварења).⁶⁹
- ◆ Секогаш кога има дилема дали да се даде антикоагулантна терапија или не, кога постои висок ризик за исхемија и за крварење, кога CHA₂DS₂-VASc score е поголем од HAS BLEED score, секогаш се дава антикоагулантна терапија, бидејќи HAS BLEED score-от може да се намалува, а CHA₂DS₂-VASc score-от може само да расте.

Асс. Д-р. Марјан Бошев, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија

⁶⁸ Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

⁶⁹ Hankey GJ et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF; Lancet Neurol 2012;11(4): 315–322

Случај 7.4

7. Третман на крварења при примена на антикоагулантна терапија

Возраст и пол на пациентот

57 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Перманентна преткоморна (атријална) фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 3 (васкуларна болест, шеќерна болест, артериска хипертензија)
HAS BLED score 3 (антиагрегациони лекови во терапија, INR вон терапевтски ранг, нерегулиран крвен притисок)

Антикоагулантен лек

Витамин К-антагонист (асеносоумарол)
- пред хоспитализација, а потоа rivaroxaban 1 x 20 mg

Конкомитантна терапија

metoprolol succinate 1 x 95 mg,
telmisartan/ hydrochlorothiazide 80/12,5 mg,
Aspirin 1 x 100 mg, clopidogrel 1 x 75 mg,
rosuvastatin 1 x 40 mg, repaglinide 1 x 1 mg,
metformin 1 x 1000 mg

Опис на настанот

Пациент на 57-годишна возраст е примен на Клиниката за неврохирургија заради ненадејна појава на силна главоболка, проследена со мачнина, нагони за повраќање и нарушување на видот. Симптомите се јавиле 2 часа пред приемот во болница. Во моментот на преглед пациентот бил со веќе нарушена свест, во сомнолентно-сoporозна состојба, а вредноста на крвниот притисок била 180/100 mm Hg.

Хетероанамнестички се доби податок дека пациентот пред 3 месеци бил хоспитализиран на Клиниката за кардиологија каде во елективна интервенција му бил имплантиран еден стент на коронарна артерија, по која пациентот бил ставен на тројна антитромбоцитна терапија (двојна антиагрегациона и антикоагулантна терапија). Инаку, истиот се лекува и од артериска хипертензија која не била добро регулирана последниот период, дијабет тип 2 на орална терапија, како и преткоморна фибрилација заради која прима орална антикоагулантна терапија – асеносоумарол по шема.

При приемот, кај пациентот веднаш е направена компјутеризирана томографија (КТ) на мозок како и КТ-ангиографија на мозок со кои се детектираа зона на масивно интракранијално (интрацеребрално) крварење во париеталната зона десно. Антикоагулантниот тест покажа дека INR изнесува 4,1. Со оглед на тежината на крварењето и скорешната симптоматологија, асеносоумарол е прекинат, веднаш е парентерално аплицирана инјекција на витамин К 10 mg и е направена неврохируршка интервенција при што интрацеребралниот хематом е комплетно евакуиран.

Во текот на наредните 7-10 дена следеше постепено воспоставување на свеста и подобрување на клиничката состојба кај пациентот. Тој беше испишан од клиниката веќе 18-тиот ден после настанот, со лесни резидуи во моториката и сензибилитетот, во потполно свесна и контактибилна состојба со следната терапија: metoprolol succinate 1 x 95 mg, telmisartan/ hydrochlorothiazide 80/12,5 mg, amlodipine 1 x 10 mg, clopidogrel 1 x 75 mg, rosuvastatin 1 x 40 mg, repaglinide 1 x 1 mg, metformin 1x1000 mg, pantoprazole 1 x 40 mg.

Лабораториски наоди

Er 5,0 x 10¹²/L; Hct 41%;
Hgb 135 g/l; HgA_{1c} 7,8 %;
уреа 5,8 mmol/l;
креатинин 89 mol/l;
CrCl 96 ml/min; INR 4,1

Еден месец после болничкиот испис поради цереброваскуларен настан кај пациентот беше започнат третман со rivaroxaban 1 x 20 mg за превенција на тромбоемболиски компликации од преткоморната фибрилација.

Заклучок

Антикоагулантната терапија во која спаѓаат и витамин-К антагонистите (асеносоумарол) може да доведе до големи интракранијални крварења.

Всушност, ВКА и НОАК имаат различен профил на големи крварења. НОАК генерално значително ја намалуваат стапката на интракранијални крварења и крварења во витални органи во споредба со ВКА.⁷⁰ Кај овој пациент повеќе фактори влијаеле на ризикот за појава на интракранијално крварење, како што се двојна антиагрегациона терапија, лоша регулација на хипертензијата и лоша INR регулација со ВКА.

Овој пациент се јавил на преглед релативно рано од појавата на првите симптоми и веднаш се превземени неопходните дијагностички и тераписки мерки. Прекината е антикоагулантната терапија (времето е најдобар антидот), даден е витамин-К, утврдено е местото на крварење и интрацеребралниот хематом е евакуиран по неврохируршки пат.

Антихипертензивната терапија е интензивирана до постигнување на оптимална вредност. Со оптималната контрола на крвниот притисок се отстранува влијанието на факторот нерегулиран крвен притисок во формирањето на вкупниот HAS BLED score. Со исклучување на лабилен INR, HAS BLED score-от би се намалил на 0, но заради појавата на големо крварење (интрацеребрална хеморагија) и користење на еден антиагрегационен лек, HAS BLED score-от после инцидентот е 2.

Заради постоење на ризик за повторен мозочен удар, се препорачува ре-иницијација на антикоагулантната терапија во период од 4-8 недели по интракранијалното крварење (што е и направено во овој случај), а притоа е направена ревизија на антиагрегационата терапија односно за потребата од двојна, односно тројна терапија после имплантација на стентот. EHRA (European Heart Rhythm Association) препорачува намалување на времетраењето на тројната антитромбоцитна терапија на еден до максимум 3 месеци ако ризикот за крварење е голем.⁷¹

Забелешки

- ◆ Сите пациенти на антикоагулантна терапија бараат постojано мониторирање, воспоставувајќи баланс меѓу ризикот од исхемија и ризикот од крварење.
- ◆ Ризикот за системска исхемија и големо крварење кај пациентите со ПФ е во тесна корелација со CHA₂DS₂-VASc score, колку е тој повисок - повисок е и ризикот за исхемија и крварење.
- ◆ Ризикот за интракранијалните крварења е значително намален со rivaroxaban, затоа тој е избор кога антикоагулантната терапија треба да се ре-иницира по мозочно крварење.⁷²
- ◆ Редовна евалуација на потребата и должината на двојната и тројната терапија е повеќе од потребна за максимална безбедност на пациентите.

Асс. Др. Марјан Бошев, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија

⁷⁰ Manesh R. Patel et al; Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2011; 365:883-891

⁷¹ Steffel J et al, The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, European Heart Journal (2018) 00, 1–64

⁷² Manesh R. Patel et al; Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, N Engl J Med 2011; 365:883-891

Случај 7.5

7. Третман на крварења при примена на антикоагулантна терапија

Возраст и пол на пациентот

69 години, маж

Индикација за антикоагулантна терапија

Перзистентна преткоморна фибрилација
CHA₂DS₂-VASc score 4 (возраст, периферна васкуларна болест, прележан мозочен удар)
HAS BLEED score 4 (возраст, консумирање на алкохол, INR вон терапевтски ранг, прележан мозочен удар)

Антикоагулантен лек

Витамин К-антагонист (acenocoumarol)

- пред хоспитализација, а потоа rivaroxaban 1 x 20 mg

Конкомитантна терапија

metoprolol tartarat 2 x 50 mg, lisinopril 1 x 2,5 mg, atorvastatin 1 x 40 mg, aminophylline 2 x 175 mg, tiotropium bromide 1 x 2 inh.

Опис на настанот

Пациент на 69-годишна возраст со перзистентна преткоморна фибрилација, прележан миокарден инфаркт со имплантиран стент пред 5 години, прележан ЦВИ пред 3 год, ХОББ, варикозни вени и тироидна дисфункција се пожали на појава на крвен подлив во устата и модар јазик неколку дена наназад. Тој е на редовна терапија со acenocoumarol 4 mg по шема, metoprolol tartarat 2 x 50 mg, lisinopril 1 x 2,5 mg, atorvastatin 1 x 40 mg, aminophylline 2 x 175 mg, tiotropium bromide 1 x 2 inh. Анамнестички се доби податок дека пациентот е пушач над 40 години и дека хронично употребува алкохол повеќе од 15 години. Не се жали на потешкотии во дишењето и голтањето.

На направениот интраорален клинички преглед се детектира крваречка нодуларна лезија со пурпурна боја, ирегуларни граници и мазна површина со најголем пречник од околу 3 cm, локализирана во предел на левото меко непце. Слични лезии се детектирани и на латералната граница и дорзумот на јазикот, но со помали димензии. Направените хематолошки анализи покажаа дека протромбинското време изнесува 68,9 секунди, протромбинската активност 10%, додека пак INR 8,2.

Прекината е терапијата со acenocoumarol, ординирана е субкутана инјекција на витамин К 5 mg и поставена дијагноза за хематом индуциран од орален антикоагуланс. Хематомот е третиран конзервативно и во рок од 1 недела е утврдена комплетна резолуција на истиот. Пациентот го советувавме да ја прекине хроничната употреба на алкохол и тогаш отпочнавме терапија со rivaroxaban 1 x 20 mg во насока на превенција од понатамошни тромбоемболиски компликации од преткоморната фибрилација.

На 6-месечна и годишна контрола после настанот, пациентот се чувствува добро и немал повторна епизода на крваречка компликација.

Лабораториски наоди

Er 4,4 x 10¹²/L; Hct 40%;
Hgb 128 g/l;
CrCl 82 ml/min;
протромбинско време 68,9 s;
протромбинска активност 10%; INR 8,2.

Заклучок

Пациентот е на 69-годишна возраст со перзистентна преткоморна фибрилација и повеќе коморбидитети што бараат соодветен третман и превенција од тромбоемболиски компликации. Познато е дека аспеносуагол и алкохолот се метаболизираат преку хепаталниот цитохром P450 (CYP) ензимски систем. Алкохолната консумација може да доведе до зголемување на нивото на слободната фракција на лекот достапна за клиничка активност, па оттука се објаснува и високата вредност на INR кај пациентот, како и појавата на крварење. Со советување за прекин на хроничната алкохолна консумација (модифицирачки ризик фактор за крварење), контрола на другите ризик фактори (воведување на нов антикоагулантен лек кој ќе ги избегне недостатоците на тесен терапевтски прозорец на ВКА и лошата антикоагулација како ризик за крварење) и соодветен третман на коморбидитетите, кај пациентот се постигнува подобра превенција од идни исхемични и крваречки компликации.

Забелешки

- ◆ Предиктори за гастроинтестинално крварење кај пациенти со ПФ на антикоагулантна терапија меѓу другите се и возраста, коронарната болест и алкохолната консумација присутни кај овој пациент (останатите се бубрежна инсуфициенција, срцева слабост, инфекција со хеликобактер, користење на кортикостероиди).⁷³
- ◆ Rivaroxaban поседува предвидлива фармакокинетика и фармакодинамика без потреба од модифицирање на дозата според пол, возраст или телесна тежина.⁷⁴
- ◆ Ефикасноста и безбедноста на rivaroxaban се потврдени и кај високоризични пациенти со CHA₂DS₂-VASc score од 3,5 во студијата ROCKET AF.⁷⁵

Асс. Д-р. Марјан Бошев, кардиолог

Универзитетска клиника за кардиологија

⁷³ Lauffenburger JC et al, Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy; *Pharmacotherapy* 2015;5:560-568

⁷⁴ Збирен извештај за карактеристиките на лекот Xarelto, 09/2019

⁷⁵ Manesh R. Patel et al; Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, *N Engl J Med* 2011; 365:883-891

Скратеници

АБЗ – акутно бубрежно затајување

ГФР – гломеруларна филтрациона рата

ЕФ – ежекциона фракција

ESC – Европско кардиолошко здружение

EHRA – Европска асоцијација за ритам на срцето

КТ – компјутерска томографија

МР – магнетна резонанца

МУ – мозочен удар

HAS BLED – формула за одредување на ризикот од крварење кај пациенти кои се на антикоагулантна терапија

НОАК – не витамин К антагонисти, нови орални антикоагулантни лекови

НПА – нефропатија поврзана со антикоагулација

ПКИ – перкутана коронарна интервенција

CHA₂DS₂-VASc - формула за одредување на ризикот од мозочен удар кај пациенти со АФ

ТЕ - тромбоемболија

ТЕЕ – трансезофагеално ехо

ТИА – транзиторна исхемична атака

ЦВИ –цереброваскуларен инсулт

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

РСС – протромбиназа комплекс концентрат

а РСС – активиран протромбиназа комплекс концентрат

Xarelto[®] 10 mg/ 15 mg/ 20 mg филм-обложени таблети

▼ Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг.

Квалитативен и квантитативен состав: Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg/ 15 mg/ 20 mg rivaroxaban. **Експципенси:** Микрокристална целулоза, натриум кроскармелоза, лактоза монохидрат, хипромелоза, натриум лаурилсулфат, магнезиум стеарат, макрогол 3350, хипермелоза, титаниум диоксид (E171), железен оксид црвен (E172). **Индикации:** 10 mg: Превенција на венска тромбоемболија (ВТЕ) кај пациенти подложени на елективна замена на колк и колено. Терапија на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни. 15 mg/ 20 mg: Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација со еден или повеќе ризик фактори, како што се конгестивна срцева слабост, хипертензија, возраст ≥ 75 години, дијабетес мелитус, претходен мозочен удар или транзиторен исхемичен напад. Терапија на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни. Посебни популации (само за 15 mg / 20 mg): специфични препораки за дозирање се применуваат кај пациенти со умерено до тешко бубрежно нарушување и во случај на пациенти со ДВТ / БЕ, само доколку проценетиот ризик од крварење на пациентот го надминува ризикот од повторливи ДВТ / БЕ. Пациенти подложени на кардиоверзија: Xarelto може да се иницира или продолжи кај пациенти кај кои може да се направи кардиоверзија. Пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација кои се подложени на PCI (перкутана коронарна интервенција) со вградување на стент: Постои ограничено искуство со намалена доза од 15 mg Xarelto еднаш дневно (или 10 mg Xarelto еднаш на ден за пациенти со умерено бубрежно оштетување [креатинин клиренс 30 - 49 ml / min]) покрај земање на P2Y12 инхибитор во траење од максимум 12 месеци кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација на кои им е потребна орална антикоагулација и се подложени на PCI со вградување на стент. **Контраиндикации:** Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од експципенсиите; клинички значајно активно крварење; повреда или состојба со значителен ризик за големо крварење; истовремен третман со било кој друг антикоагулантен лек, освен во услови на префрлување на од една на друга антикоагулантна терапија или кога НФХ се дава во дози неопходни за одржување на централен венски или артериски катетер; хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички значаен ризик за крварење, вклучувајќи пациенти со цироза со Child Pugh B и C; бременост и доење. **Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања:** Се препорачува клиничко следење во согласност со антикоагулантната пракса, за време на терапискиот период. Xarelto треба да се прекине доколку се појави сериозна хеморагија. Зголемувањето на возраста може да го зголеми хеморагичниот ризик. Xarelto треба да се прекине при првото појавување на сериозен осип на кожата или кој било друг знак на хиперсензитивност во врска со мукозни лезии. *Не се препорачува:* кај пациенти со тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс ≤ 15 ml/min); кај пациенти кои примаат конкомитантна системска терапија со силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, т.е. азолни антимикотици или HIV протеаза инхибитори; кај пациенти со зголемен ризик од крварење; кај пациенти кои примаат истовремено третман со силни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентот внимателно не се набљудува за знаци и симптоми на тромбоза; за пациенти со историја на дијагностицирана тромбоза со антифосфолипиден синдром; Xarelto не треба да се користи за тромбопрофилакса кај пациенти кои неодамна биле подложени на транскатетерска замена на аортната валвула (TAVR); *не се препорачува заради недостаток на податоци:* кај пациенти помлади од 18 години, кај пациенти кои истовремено се лекувани со dronedarone; кај пациенти со протетски срцеви залистоци, кај пациенти со БЕ кои се хемодинамски нестабилни или можат да добијат тромболиза или белодробна емболектомија. *Употреба со претпазливост:* во услови со зголемен ризик од хеморагија; кај пациенти со тешко бубрежно нарушување (клиренс на креатинин 15 - 29 ml / min); кај пациенти со бубрежно оштетување (Xarelto 15

mg / 20 mg) или со умерено бубрежно оштетување (клиренс на креатинин 30 - 49 ml / min) (Xarelto 10 mg) при истовремено примање на други медицински производи кои ја зголемуваат концентрацијата на rivaroxaban во плазма; кај пациенти лекувани истовремено со лекови кои влијаат на хемостаза; кога се користи неуроаксијална анестезија или спинална / епидурална пункција. Кај пациенти со ризик од улцеративно гастроинтестинално заболување, може да се земе во предвид профилактичен третман. Иако третманот со rivaroxaban не бара рутинско следење на изложеноста, нивото на rivaroxaban измерено со калибрирана квантитативна анализа на фактор Ха може да биде корисно во исклучителни ситуации. Xarelto содржи лактоза.. **Несакани дејства:** *Вообичаени:* анемија, вртоглавица, главоболка, хеморагија на очите, хипотензија, хематом, епистакса, хемоптиза, гингивално крварење, хеморагија од гастроинтестиналниот тракт, гастроинтестинални и абдоминални болки, диспепсија, гадење, запек, дијареја, повраќање, зголемување на вредностите на трансаминазите, чешање, осип, екхимоза, кожна и поткожна хеморагија, болка во екстремитет, хеморагија на уrogenиталниот тракт (менорагија многу честа кај жени <55 години третирана за ДВТ, БЕ или превенција на нивна рекурентност), бубрежно оштетување, треска, периферен едем, намалена општа сила и енергија, пост-процедурална хеморагија, контузија, секреција на рани. *Невообичаени:* тромбоза, тромбозопенија, алергиска реакција, алергиски дерматитис, ангиоедем и алергиски едем, церебрална и интракранијална хеморагија, синкопа, тахикардија, сува уста, хепатално оштетување, зголемување на билирубин, алкална фосфатаза и GGT, уртикарија, хемартроза, чувство на слабост, зголемување на LDH, липаза, амилаза. *Ретки:* жолтица, зголемен конјугиран билирубин, холестаза, хепатитис (вклучително хепатоцелуларна повреда), мускулна хеморагија, локализиран едем, васкуларна псевдоанеуризма. *Многу ретки:* анафилактички реакции, вклучително и шок, Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза, DRESS синдром. *Фреквенција не е позната:* компартман синдром или (акутна) ренална инсуфициенција секундарна заради крварење.

Повеќе информации за лековите може да најдете во Збирниот извештај за особините на лекот. За повеќе медицински информации обратете се на: medinfo.macedonia@bayer.com

Несаканите ефекти може да ги пријавите директно преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Кирил и Методиј бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/> или до Носителот на одобрието.

Последна ревизија на Збирниот извештај за особините на лекот: 09. 2019

Број на одобрието за ставање на лекот во промет: 10x10 mg; 11-6614/4, 28x15 mg; 11-6615/4; 28x20 mg; 11-6616/2

Начин на издавање на лекот: Лекот може да се издава во аптека само на рецепт (P).

Носител на одобрието за ставање на лекот во промет:

Bayer doo, Претставништво Скопје, Антон Попов бр.1, лок/4, мез., лам.2, Тел: 02 3124 055

Само за здравствени работници!

74 милиони задоволни корисници на лекот Xarelto®



Bayer d.o.o. Љубљана - Претставништво Скопје
Антон Попов бр.1, локал 4, мезанин, ламела 2
1000 Скопје, РСМакедонија

Тел.: +389 (0)2 3 124 055

Само за здравствени работници

* Bayer estimate based on calculations on IQVIA data
(source used: IQVIA MIDAS, Database Quarterly Sales Q2 2020)



74 милиони задоволни корисници на лекот Xarelto®



Бaуer d.o.o. Лjубљaнa - Претстaвништвo Скопjе
Антон Попов бр.1, локал 4, мезанин, ламела 2
1000 Скопjе, РСМакедониjа

Тел.: +389 (0)2 3 124 055

Само за здравствени работници

* Bayer estimate based on calculations on IQVIA data
(source used: IQVIA MIDAS, Database Quarterly Sales Q2 2020)

