

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

VIDAUS LIGŲ KLINIKA

Greta Nekrošiūtė

**Antikoagulantų parinkimo tendencijos ir atokieji rezultatai
vyresnio amžiaus pacientams sergantiems lėtiniu prieširdžių
virpėjimu**

Magistrinis darbas

Biomedicinos mokslai, Medicina

Darbo mokslinė vadovė: Dr. L. Jankauskienė

Kaunas, 2017

TURINYS

1. SANTRAUKA	4
2. PADĖKA, INTERESŲ KONFLIKTAS IR ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS	6
2.1 Padėka.....	6
2.2 Interesų konfliktas	6
2.3 Etikos komiteto leidimas	6
3. SANTRUMPOS	7
4. ĮVADAS.....	8
5. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	9
6. LITERATŪROS APŽVALGA	10
6. 1 Tiriamų antikoagulantų veikimo mechanizmai, farmakokinetinės ir farmakodinaminės savybės, vartojimo ypatumai.....	10
6.2 Farmakokinetiniai pokyčiai senyvame amžiuje	12
6.3 Farmakodinaminiai pokyčiai vyresniame amžiuje.....	13
6.4 Lėtinis prieširdžių virpėjimas	13
6.5 Pacientų atranka skiriant ilgalaikį antikoaguliacinį gydymą.....	14
7. TYRIMO METODIKA.....	16
7.1 Atranka į tyrimą.....	16
7.2 Tyrimo metodai	16
7.3 Susisiekimasis su pacientais po 6 mėnesių.....	17
7.4 Statistinė analizė	17

8. REZULTATAI.....	18
8.1 Kontingento charakteristika.....	18
8.2 Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis naudojant skirtingus antikoagulantus	19
8.3 Amžiaus ir lyties įtaką nepageidaujamų reiškinių išsivystymui.....	20
8.4 Insulto rizika ir prognozė naudojant CHA ₂ DS ₂ VASc skalę.....	21
8.5 CHA ₂ DS ₂ VASc skalės balų priklausomybė su nepageidaujamais reiškiniais	22
8.6 Lėtinės inkstų ligos ryšys su dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais	23
8.7 Gretutinių ligų ryšys su dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais	23
8.8 Papildomi tyrimo duomenys.....	24
9. REZULTATŲ APTARIMAS	25
10. IŠVADOS.....	28
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	29

1. SANTRAUKA

Greta Nekrošiūtė

Antikoagulantų parinkimo tendencijos ir atokieji rezultatai vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems lėtiniu prieširdžių virpėjimu

Tyrimo tikslas: įvertinti antikoagulantų parinkimo tendencijas ir atokiuosius rezultatus vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems lėtiniu prieširdžių virpėjimu.

Tyrimo uždaviniai: nustatyti ir palyginti nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnį naudojant skirtingus antikoagulantus; nustatyti amžiaus, lyties, LIL stadijos, gretutinių ligų įtaką nepageidaujamų reiškinių dažniui; įvertinti insulto riziką ir prognozę pagal CHA_2DS_2VASc vertes ir CHA_2DS_2VASc priklausomybę su nepageidaujamais reiškiniais.

Tyrimo metodai ir imtis: atlikta prospektyvinė duomenų analizė. Rinkti anamnestiniai, klinikiniai, laboratoriniai tyrimų duomenys iš stacionarinių ligos istorijų ir pacientų sergančių lėtiniu PV. Po 6 mėn. nuo įtraukimo į tyrimą paskambinus buvo klausama apie nepageidaujamų reiškinių atsiradimą.

Tyrimo rezultatai: tyrime dalyvavo 59 pacientai. Naudojant NGAK kraujavimas iš dantenu pasireiškė 4, iš nosies – 7, po 1 tiriamąjį nurodė kraują šlapime ir sunkiai sustabdomą kraujavimą, 8 skundėsi greitai atsirandančiomis hematomomis. Vartojant VKA 8 pacientai kraujavo iš dantenu, 12 - iš nosies, kraują šlapime nurodė 5, sunkiai sustabdomą kraujavimą ar greitą hematomų atsiradimą kaip ir naudojant naujuosius antikoagulantus, atitinkamai 1 ir 8 pacientai.

Tyrimo išvados: naudotas antikoaguliantas, amžius, lytis, LIL stadija neturi priklausomybės su nepageidaujamų reiškinių dažniu. Didesnis CHA_2DS_2VASc skalės balas lemia dažnesnį kraujavimą iš dantenu. Sergant daugiau kaip 1 gretutine liga padidėja kraujavimo iš nosies rizika.

SUMMARY

Anticoagulant selection tendency and distantly results for older patients with chronic atrial fibrillation

The aim: to evaluate the anticoagulant selection and distantly results of older patients with chronic atrial fibrillation.

Objectives of the study: to determine and compare the incidence of adverse occurrence with different anticoagulants; determine the age, sex, stage of CKD related diseases on the frequency of adverse events; assess the risk of stroke by CHA₂DS₂VASc and forecast values and CHA₂DS₂VASc dependence of adverse occurrence.

Methods and patients: it's prospective data analysis. Collected anamnestic, clinical and laboratory data from inpatient medical records of patients with chronic PV. 6 months after from enrollment was done, a call has been made to ask about adverse occurrence.

Results: the study included 59 patients. Using NGAK gingival bleeding occurred in 4, of the nose - 7, 1 research admission of blood in the urine and hardly bleeding, 8 complained quickly resulting hemorrhages. The use of VKA 8 patients bleeding from the gums, 12 - from the nose, blood in the urine indicated 5, hardly bleeding or hematoma rapid emergence as the use of new anticoagulants, respectively, 1 and 8 patients.

Conclusions: used anticoagulant, age, sex, stage of CKD factors have no connection with the frequency of adverse occurrence. Increased CHA₂DS₂VASc Scale Score is determined by increased risk of bleeding from the gums. Patients with more than 1 underlying disease have a bigger risk to bleed from the nose.

2. PADĖKA, INTERESŲ KONFLIKTAS IR ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

2.1 Padėka

Dėkoju savo mokslinio darbo vadovei dr. L. Jankauskienei už praktines bei teorines žinias ruošiant šį darbą bei pagalbą renkant informaciją. Taip pat dėkoju Vidaus ligų klinikos vadovui prof. A. Naudžiūnui už leidimą atlikti mokslinį baigiamąjį darbą. Už pagalbą statistikos srityje dėkoju Mindaugui Visokinskiui.

2.2 Interesų konfliktas

Šis darbas buvo atliktas be interesų konflikto.

2.3 Etikos komiteto leidimas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto bioetikos centras pritarė magistrinio darbo “Antikoagulantų parinkimo tendencijos ir atokieji rezultatai vyresnio amžiaus pacientams sergantiems lėtiniu prieširdžių virpėjimu” vykdymui. Nutarimo data – 2016-01-20, numeris – BEC-MF-214.

3. SANTRUMPOS

ESC - Europos kardiologų draugija

FDA – JAV maisto ir vaistų administracija

GVT - giliųjų venų trombozė

IŠL - išeminė širdies liga

LIL – lėtinė inkstų liga

NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai

PE - plaučių embolija

PV - prieširdžių virpėjimas

TNS – tarptautinis normalizuotas santykis

TTI – tiesioginis trombino inhibitorius

VKA – vitamino K antagonistas

XaFI – Xa faktoriaus inhibitorius

4. ĮVADAS

Senstant visuomenei visų sričių gydytojams vis dažniau kyla problemos dėl vyresnio amžiaus (≥ 65 metai išsivysčiusiose šalyse) pacientų gydymo. Senstančiame organizme kinta vaistų farmakokinetika ir farmakodinamika, taip pat svarbų vaidmenį vaidina ir polifarmacija, kuri dar labiau apsunkina bet kokių vaistų skyrimą dėl nepageidaujamos sąveikos baimės [1]. Vyresniame amžiuje labai padidėja ne tik vaistų, naudojamų širdies ir kraujagyslių ligoms, cukriniam diabetui gydyti, bet ir peroralinių antikoagulantų vartojimas.

Daugelis širdies ir kraujagyslių ligų vyresniame amžiuje yra glaudžiai susiję su trombotiniais įvykiais [2]. PV yra vienas dažniausių širdies ritmo sutrikimų, sergamumas juo didėja su amžiumi. Bendroje populiacijoje PV dažnis yra apie 1–2 proc. [3], tarp vyresnių negu 80 metų asmenų sergamumas PV padidėja iki 6 proc., kitais literatūros šaltiniais gali siekti ir 10proc. [4,5]. Europos kardiologų draugijos (ESC) duomenimis, pacientams, sergantiems PV insulto rizika padidėja net 5 kartus, palyginti su neturinčiais šio ritmo sutrikimo [3].

Svarbiausia priemonė, mažinant insulto riziką, sergantiems PV yra pakankamos hipokoaguliacijos užtikrinimas, o pagrindinis uždavinys gydant geriamaisiais antikoaguliantais – pusiausvyros tarp padidėjusios kraujavimo rizikos ir reikiamos profilaktinės hipokoaguliacijos palaikymas [6,7].

Dažnai senyvo amžiaus pacientams būdingi įvairaus laipsnio kognityvinės funkcijos sutrikimai, padidėjusi griuvimų tikimybė bei socialinės problemos, neleidžiančios iki galo nustatyti bendrų antikoagulantų skyrimo gairių ir taip sumažinti šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnį [8]. Todėl prieš pradėdant antikoagulantų skyrimą vyresnio amžiaus pacientams svarbu įvertinti daugelį veiksnių – socialinę padėtį, kognityvinę būklę, norą ir galimybes bendradarbiauti su gydytoju. Taip pat didelis vaidmuo tenka inkstų funkcijos rodikliams ir kitiems rizikos veiksniams, kurie gali keisti gydymo eigą ir medikamento pasirinkimą [9,10].

Daugiau kaip 50 metų vartojamas varfarinas neatitinka daugumos „idealaus antikoagulianto“ reikalavimų, todėl tai lėmė mokslininkų norą ieškoti naujųjų molekulių, kurios galėtų pakeisti šį seną vaistą. Ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoaguliantai (NGAK) labai intensyviai tyrinėjami ir pirmieji rezultatai teikia daug vilčių, kad bus atrastas ne tik efektyvus, tačiau saugus ir patogiai vartojamas antikoaguliantas, bet tik dėl neseniai pradėto NGAK vartojimo dar nepakanka ilgalaikių stebėjimų, tyrimų skirtingose pacientų grupėse, esant įvairiems rizikos veiksniams [11].

Šiame darbe aptariamos antikoagulantų parinkimo tendencijos ir atokieji rezultatai vyresnio amžiaus pacientams sergantiems lėtiniu PV.

5. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas:

1. Įvertinti antikoagulantų parinkimo tendencijas ir atokiuosius rezultatus vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems lėtiniu prieširdžių virpėjimu.

Tyrimo uždaviniai:

1. Nustatyti ir palyginti nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnį naudojant skirtingus antikoaguliantus
2. Įvertinti amžiaus ir lyties įtaką nepageidaujamų reiškinių išsivystymui
3. Įvertinti insulto riziką ir prognozę pagal CHA₂DS₂VASc vertes
4. Įvertinti CHA₂DS₂VASc skalės balų priklausomybę su nepageidaujamais reiškiniais
5. Nustatyti ar lėtinė inkstų liga susijusi su dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais
6. Nustatyti gretutinių ligų ryšį su dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

6.1 Tiriamų antikoagulantų veikimo mechanizmai, farmakokinetinės ir farmakodinaminės savybės, vartojimo ypatumai.

Varfarinas – ilgiau kaip 50 metų ilgalaikiai antikoaguliacijai vartojamas vitamino K antagonistas (VKA). Jis inhibuoja nuo vit. K priklausomus krešėjimo faktorius, taip prailgindamas protrombino laiką, todėl kraujyje sumažėja II, VII, IX, X krešėjimo faktorių ir taip pasireiškia vaisto antikoaguliacinis veikimas. Didžiausia dalis varfarino yra metabolizuojama citochromo P450, CYP2C9 kepenyse ir tik maža dalis citochromų, tokių kaip CYP3A4, todėl jį skiriant pasireiškia labai daug nepageidaujamų vaistų sąveikos atvejų. Tai ypač svarbu vyresnio amžiaus pacientams, dažniausiai vartojantiems daug skirtingų vaistų [12]. Ypač didelis dėmesys turi būti skiriamas kartu su varfarinu vartojant kai kuriuos antibiotikus (ciprofloksaciną, amoksiciliną, klaritromiciną), protonų pompos inhibitorius, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, nes šios sąveikos labai padidina kraujavimo riziką [13]. Varfarino farmakokinetikai svarbus ir glomerulų filtracijos greitis (GFG), kuris vyresnio amžiaus pacientams fiziologiškai linkęs mažėti, todėl turėtų būti nuolat monitoruojamas parenkant atitinkamą vaisto dozę [14]. Deja, saugus ir efektyvus varfarino naudojimas yra apribotas siauros terapinės platumos (TNS 2,0–3,0) [8,12].

Dabigatranas – ne vitamino K antagonistas, naujos kartos antikoaguliantas, pirmasis geriamasis tiesioginis trombino inhibitorius (TTI), kurio naudojimą FDA (JAV maisto ir vaistų administracija) patvirtino insulto prevencijai. TTI specifiskai bei selektyviai suriša trombiną, taip blokuodami jo aktyvumą [15], veikia tiek laisvą, tiek su trombu surištą trombiną, taip užtikrindamas efektyvesnę trombino inhibiciją, palyginti su varfarinu, kuris blokuoja tik laisvą trombiną [16]. Dabigatranas rekomenduojamas vyresniems nei 75 metų pacientams, taip pat vyresniems nei 65 metų pacientams, turintiems gretutinių susirgimų, tokių kaip, hipertenzija, cukrinis diabetas ar koronarinė širdies liga [17]. Europos kardiologų draugijos PV gydymo gairėse dabigatranas rekomenduojamas po 150 mg du kartus per dieną. Dozė mažinama iki 110 mg du kartus per dieną atsižvelgiant į naudojamus vaistus (mažinti, jei vartojamas verapamilis ar amiodoronas), inkstų funkcijos rodiklius esant (kreatinino klirensas – 30–49 ml/min.), HASBLED rizikos balų sumai daugiau 3 arba vyresniems kaip 80 metų pacientams. Kreatinino klirensui sumažėjus iki <30 ml/min., dabigatrano skyrimas nerekomenduojamas. Vis dėlto FDA yra patvirtinusi 150 mg ir 75 mg dozes (kai kreatinino klirensas 15–29 ml/min.), tačiau pastarosios dozės efektyvumui ir saugumui įvertinti nepakanka prospektyvinių tyrimų [11,18].

Rivaroksabanas – tiesioginis, peroralinis, grįžtamas, konkurentinis, greitas ir nuo dozės priklausantis Xa faktoriaus inhibitorius (XaFI). Xa faktoriaus katalizuoja protrombino (II faktoriaus) virtimą trombinu (IIa faktoriumi) dviem keliais: kontaktinės aktyvacijos (vidinis) ir audinių faktoriaus

(išorinis) [19]. Rivaroksabano vartojimo režimas patogesnis nei dabigatrano, turėtų būti skiriama 20 mg 1 k/d., mažinant dozę iki 15mg, jei nustatoma didelė kraujavimo rizika arba esant sutrikusiai inkstų funkcijai (kreatinino klirensas – 30–49 ml/min.) tačiau jo nederėtų skirti, jei anamnezėje yra buvęs kraujavimas iš virškinimo trakto (VT). Rivaroksabano vartojimas insulto prevencijai, sergantiems lėtiniu PV yra patvirtintas Europoje ir Amerikoje. Vaistas gali būti skiriamas PV sergantiems pacientams su gretutiniais susirgimais, tokiais kaip stazinis širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis ar insultas anamnezėje, taip pat vyresniems nei 75 metų pacientams [11]. Tačiau šis antikoaguliantas kontraindikuotinas pacientams su vidutiniškai ir sunkiai sutrikusia kepenų funkcija (Child-Pugh B ir C) bei tiems, kurių kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min [20].

1 lentelė. Pagal Rupert M. Bauersachs ir James M. Wooten [8,21,22]. Naujųjų antikoaguliantų – dabigatrano ir rivaroksabano savybės ir jų palyginimas su vitamino K antagonistais.

Antikoaguliantas	VKA	Rivaroksabanas (Xarelto)	Dabigatranas (Pradaxa)
Taikinys	Nuo vitamino K priklausomi faktoriai (II, VII, IX, X)	Xa	Trombinas (IIa)
Dozuotė	1 kartą/d pagal TNS	1 k/d PO	2 k/d PO
Bioprieinamumas (proc.)	didelis	80–100	24–88
Cmax (laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija serume, val.)	1,5	2–4	1,5–3,5
T1/2 (pusinės eliminacijos laikas, val.)	36–42	5–13	12–15
Pašalinamas per inkstus	Vyrauja inkstai	66 proc.	80 proc.
Vaistų sąveika	Labai didelė (daugelis antibiotikų, azoliai, fenitoinas)	CYP3A4 (azoliai) ir P-gp inhibitoriai (rifampicinas)	CYP3A4 (azoliai) ir P-gp inhibitoriai (rifampicinas).
Monitoravimas	Taip	Ne	Ne
Vartojimas esant inkstų/ kepenų pažeidimui	Pagal TNS	Nerekomenduojamas esant kreatinino klirensui <30 ml/min. bei esant vidutiniam ar sunkiam kepenų pažeidimui	Nerekomenduojamas esant kreatinino klirensui <30 ml/min.

Trūkumai	Daug sąveikų, priklausomybė nuo maisto, būtinas monitoravimas	Negrįžtamai užblokuoja krešėjimo sistemą, brangus, mažai patirties, nežinomos ilgalaikės išeitys ir galimos sąveikos	Negrįžtamai užblokuoja krešėjimo sistemą, reikia vartoti 2 kartus per dieną, brangus, mažai patirties, nežinomos ilgalaikės išeitys ir galimos sąveikos
Privalumai	Vartojamas tik 1 k/d, grįžtamas blokavimas, daug patirties skiriant ir vartojant VKA	Nereikalingas monitoravimas, vartojamas tik 1k/d, mažesnė sąveika su kitais vaistais ir maistu, greitesnis veikimas lyginant su varfarinu	Nereikalingas monitoravimas, mažesnė sąveika su kitais vaistais ir maistu, greitesnis veikimas lyginant su varfarinu
Pašaliniai poveikiai	Intrakranijinės hemoragijos, kraujavimo komplikacijos	Epidurinės, spinalinės hematomos, kraujavimo komplikacijos, sinkopės	Hiperjautrumas, dispepsija, gastritas, kraujavimo komplikacijos

6.2 Farmakokinetiniai pokyčiai senyvame amžiuje

Senstant ženkliai kinta kūno sandara, mažėja raumenų masė ir vandens kiekis organizme, daugėja kūno riebalų. Šie pakitimai gali turėti įtakos vaistų farmakokinetikai, kadangi sąlygoja sumažėjusį hidrofilinėmis savybėmis pasižyminčių vaistų pasiskirstymo tūrį ir padidina lipofilinių vaistų pasiskirstymo tūrį. Su amžiumi susijęs kūno masės sumažėjimas taip pat turi įtakos ir VKA farmakokinetikai. Amžiniai pakitimai taip pat susiję su kepenų funkcija. Senyviems pacientams pasikeitusi kepenų funkcija yra susijusi su nežymiai pakitusiomis fermentinėmis reakcijomis [23]. Svarbiausias pokytis organų sistemoje, turintis įtakos vaisto farmakokinetikai, yra inkstų funkcijos mažėjimas, kai kasmet vidutinis GFG mažėja 0,75 ml / min / metus sveikiems žmonėms, nesergantiems inkstų ligomis [24, 25]. Reikia pabrėžti, kad kreatinino koncentracija serume yra normos ribose ir senyvo amžiaus pacientams, todėl tai neturėtų klaidinti gydytojo, nes inkstų funkcija jau gali būti ryškiai sutrikusi. Siekiant išvengti neigiamų pasekmių, susijusių su pernelyg dideliu vaistų kaupimu organizme, rekomenduojama visiems geriatriniais pacientams įvertinti inkstų funkciją [26].

Plačiausiai naudojamos dvi formulės apskaičiuoti kreatinino klirensą: MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ir Cockrofto-Gault formulė. Nors šios formulės nebuvo specialiai patvirtintos didelei populiacijai vyresnio amžiaus pacientų, tačiau jos leidžia geriau įvertinti inkstų funkciją nei kreatinino koncentracija kraujo serume, ir dėl to yra plačiai naudojamos klinikinėje praktikoje tiriant visų amžiaus grupių pacientus. Yra reikšmingas skirtumas vertinant inkstų funkciją naudojant šias dvi formules senyviems pacientams, su MDRD formule GFG yra klaidingai didesnis. Todėl norint nustatyti reikšmingą inkstų funkcijos sutrikimą ar koreguoti vaistų dozes, turėtų būti naudojama Cockroft-Gault formulė. Be to, kreatinino klirensas naudojant šią formulę atitinka vaistų gamintojų dozavimo lenteles

[27]. Vyresniame amžiuje sumažėjęs kreatinino klirensas gali prailginti kai kurių vaistų pusinės eliminacijos laiką, galima medikamento kumuliacija ir toksiškumo pasireiškimas, jei vaistas vartojamas netinkamai. Siekiant išvengti šio nepageidaujamo poveikio, galimi du sprendimo būdai: sumažinama kiekviena dozė arba padidinamas laiko intervalas tarp dozių [28].

6.3 Farmakodinaminiai pokyčiai vyresniame amžiuje

Senyviems pacientams taip pat pastebėti svarbūs farmakodinaminiai pokyčiai susiję su padidėjusiu jautrumu vaistams, kurių mechanizmai nėra iki galo išsiaiškinti [23]. Vartojant antikoagulantus keletas veiksnių gali daryti įtaką vaistų farmakodinamikai.

Farmakodinaminiai pakitimai susiję su amžiumi labiausiai pastebimi vartojant VKA. Padidėjęs vyresnio amžiaus pacientų jautrumas varfarinui yra dėl skurdesnės dietos ir mažesnio vitamino K gavimo su maistu. Tai ypač aktualu ūmių medicininių susirgimų atvejais, kai pacientų mityba yra daug blogesnė.

Kiti mechanizmai, lemiantys padidėjusį jautrumą VKA yra sumažėjusi vitamino K žarnyno gamyba žarnų floroje, vartojant plataus spektro antibiotikus, arba padidėjęs vitamino K katabolizmas, esant hipermetabolinėms būklėms, kaip pavyzdžiui karščiavimas. Galiausiai, dar vienas farmakodinaminės sąveikos tipas nustatytas senyviems pacientams ir trukdantis trombocitų agregacijai, yra su vit.K antagonistais vartojami vaistai, pavyzdžiui, aspirinas ar nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai, didinantys kraujavimo riziką [8, 29].

6.4 Lėtinis prieširdžių virpėjimas

Prieširdžių virpėjimas – prieširdinė aritmija, apibūdinama kaip nekoordinuotos prieširdžių aktyvacijos sukeltas prieširdžių mechaninės funkcijos sutrikimas [30].

PV yra vienas dažniausių širdies ritmo sutrikimų, sergamumas juo didėja su amžiumi. Bendroje populiacijoje PV dažnis yra apie 1–2 proc. [3], tarp vyresnių negu 80 metų asmenų sergamumas PV yra didesnis negu 6 proc. PV - nepriklausomas prognostinis insulto rizikos veiksnys ir sudaro iki 15% išeminių insultų JAV [4,5]. Europos kardiologų draugijos (ESC) duomenimis, pacientams, sergantiems PV insulto rizika padidėja net 5 kartus, palyginti su neturinčiais šio ritmo sutrikimo [3].

Pati dažniausia indikacija ilgalaikiam antikoagulantų vartojimui vyresniame amžiuje yra insulto arba sisteminės (ne centrinė nervų sistema) embolijos prevencija, pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, dėl didelio PV paplitimo šioje populiacijoje kaip minėta anksčiau [31]. Sunkiausia

PV sąlygota tromboembolinė komplikacija yra insultas, kurio riziką didina: anamnezėje fiksuotas trumpalaikis smegenų išemijos priepuolis, vyresnis amžius (>65 metai), pirminė arterinė hipertenzija, dirbtinis širdies vožtuvas, reumatinės širdies ligos ar cukrinis diabetas. Dažniausiai insultą, sergant lėtiniu PV, sukelia embolizacija iš kairiojo prieširdžio.

Insulto rizikos mažinimo pagrindas esant PV – užtikrinti adekvačią hipokoaguliaciją, o svarbiausias uždavinys gydant antikoaguliantais – išlaikyti pusiausvyrą tarp kraujavimo rizikos ir reikiamos profilaktinės hipokoaguliacijos [6,7]. Absoliuti išeminio insulto rizika yra apie 4,5% per metus pacientams, nevartojantiems antikoaguliantų. Ši rizika gali būti sumažinta iki 1,4% per metus pritaikius tinkamą VKA dozę ar naudojant NGAK [32].

Insulto rizikos įvertinimas yra svarbus žingsnis norint nustatyti naudos - rizikos santykį ilgą laiką vartojant antikoaguliantus visiems pacientams su PV. Įdomu tai, kad didėjantis amžius buvo įtrauktas kaip nepriklausomas insulto rizikos veiksnys skirtinguose klinikiniuose tyrimuose ir dabar padeda gydytojams tiksliau įvertinti tromboembolinių įvykių riziką, susijusią su PV [28].

6.5 Pacientų atranka skiriant ilgalaikį antikoaguliacinį gydymą

Atsižvelgiant į visame pasaulyje didelį pacientų sergančių PV paplitimą, yra labai svarbu standartizuoti rekomendacijas ir nustatyti optimalias sąlygas atrenkant didelės rizikos pacientus. Analizuojant skirtingus insulto rizikos veiksnius, atsirado daugybė schemų, padedančių įvertinti insulto riziką konkrečiam pacientui. Dauguma jų skirstydavo insulto riziką kaip „didelė“, „vidutinė“, „maža“ [4]. Šiuo metu plačiai naudojama CHA₂DS₂VASc skalė išlieka labai naudingu įrankiu, vertinant naudos ir rizikos santykį skiriant gydymą antikoaguliantais kasdienėje praktikoje ir yra patvirtinta dideliu kohortiniu tyrimu tarp vyresnio amžiaus (nuo 65 metų iki 95 metų) pacientų [28].

2010 m. Europos kardiologų draugijos (*European Society of Cardiology*) priimtose PV gydymo ir diagnostikos gairėse įtraukta nauja, išsamesnė insulto rizikos skalė CHA₂DS₂VASc. Šioje skalėje balais vertinami įvairūs rizikos veiksniai: C – širdies nepakankamumas (1 balas), H – pirminė arterinė hipertenzija (1 balas), A₂ – amžius ≥ 75 m. (2 balai), D – cukrinis diabetas (1 balas), S₂ – insultas/trumpalaikė smegenų išemijos ataka anamnezėje/embolizacija (2 balai), V – kraujagyslių liga (1 balas), A – amžius 65–74 m. (1 balas), Sc – moteriška lytis (1 balas). Maksimali balų suma yra 9. Šioje skalėje išskiriami 2 „pagrindiniai“ rizikos veiksniai: S₂ – insultas/trumpalaikė smegenų išemijos ataka anamnezėje/ embolizacija ir A₂ – amžius ≥ 75 m, taip pat 5 „kliniškai susiję nepagrindiniai“ rizikos veiksniai. Remiantis ESC gairėmis, sergantiems PV rekomenduojama parinkti gydymą atsižvelgiant į CHA₂DS₂VASc balų sumą: jei 2 balai ir daugiau, dėl didelės insulto rizikos turėtų būti skiriami peroraliniai antikoaguliantai [3].

Dėl patogesnio vartojimo režimo, efektyvumo ir saugumo vyresniems pacientams turėtų būti skiriami NGAK. Tačiau didelei daliai senyvo amžiaus pacientų, kuriems šis gydymas yra per brangus, varfarinas yra pirmo pasirinkimo vaistas. Taip pat varfariną reikėtų rinktis, kai puikiai pavyksta sukontroliuoti TNS. Dar vienas svarbus faktorius, ribojantis NGAK skyrimą senyvo amžiaus pacientams, tai bendra jų kontraindikacija – kreatinino klirensas <30 ml/min., kuris dažnai nustatomas vyresnio amžiaus pacientams dėl lėtinio inkstų nepakankamumo. Vartojant NGAK reikia kasmet monitoruoti inkstų funkciją, nustačius vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą stebėjimas turėtų būti dažnesnis – kreatinino klirensas tiriamas 2-3 kartus per metus [9].

Galime teigti, kad reguliarus naudos ir rizikos santykio vertinimas yra labai svarbus, nes vyresnio amžiaus pacientai turi daugiau gretutinių sveikatos sutrikimų ir vartoja daugiau vaistų, trukdančių užtikrinti pilnavertį antitrombotinį gydymą, negu jaunesnio amžiaus pacientai.

7. TYRIMO METODIKA

7.1 Atranka į tyrimą

Tyrimo pradžioje į stebėjimą įtraukti 66 pacientai, kurie nuo 2016.02.19 iki 2017.09.30 buvo stacionarizuoti į VŠĮ Kauno klinikinės ligoninės Kardiologijos skyrių, dėl lėtinio PV (TLK-10 kodas I48.2). Tyrimo metu buvo nagrinėtos stacionarinės ligos istorijos (forma 003/a) ir apklausiami tiriamieji. Į tyrimą įtraukti jame sutikę dalyvauti, vyresni nei 60 metų pacientai, sergantys lėtiniu PV. Rinkti anamnestiniai, klinikiniai, laboratoriniai duomenys. Registruota pacientų lytis, amžius, vartotas antikoaguliantas, kreatinino koncentracija kraujo serume, ar anamnezėje buvęs insultas, tromboemboliniai įvykiai, sergamumas arterine hipertenzija ir cukriniu diabetu.

7.2 Tyrimo metodai

Atlikta prospektyvinė duomenų analizė. Naudojant klinikoje atliktą kreatinino koncentracijos kraujo serume rezultatą ir pacientų svorį bei amžių, visiems tiriamiesiems apskaičiuotas GFG, remiantis Cockcroft-Gault formule, pagal kurį pacientai buvo suskirstyti į penkias LIL stadijas, 1 stadija, kai GFG ≥ 90 ml/min; 2 stadija, kai GFG 89-60 ml/min; 3 stadija – 59-30 ml/min; 4 stadija – 29-15 ml/min ir 5 stadija, kai GFG yra < 15 ml/min [14].

Tyrimo pradžioje taip pat įvertinome insulto riziką pagal CHA₂DS₂VASc skalę. Šioje skalėje remiamasi balų sistema, kur: C – širdies nepakankamumas (1 balas), H – pirminė arterinė hipertenzija (1 balas), A₂ – amžius ≥ 75 m. (2 balai), D – cukrinis diabetas (1 balas), S₂ – insultas/trumpalaikė smegenų išemijos ataka anamnezėje/embolizacija (2 balai), V – kraujagyslių liga (1 balas), A – amžius 65–74 m. (1 balas), Sc – moteriška lytis (1 balas). Maksimali balų suma yra 9. Šioje skalėje išskiriami 2 „pagrindiniai“ rizikos veiksniai: S₂ – insultas/trumpalaikė smegenų išemijos ataka anamnezėje/embolizacija ir A₂ – amžius ≥ 75 m, taip pat 5 „kliniškai susiję nepagrindiniai“ rizikos veiksniai. Ši skalė nuo 2012 m. rekomenduojama Europoje vertinant tromboembolinių komplikacijų riziką pacientams sergantiems PV [3]. ESC gairėse, sergantiems PV rekomenduojama skirti gydymą atsižvelgiant į CHA₂DS₂VASc skalę: jei balų suma 2 ir daugiau, reikia pradėti antikoaguliacinį gydymą peroraliniais antikoaguliantais, nes insulto rizika yra didelė [9].

Pagal vartojamus antikoaguliantus pacientai suskirstyti į 2 grupes: 1 grupė naudojo NGAK (rivaroksabaną arba dabigatraną), o 2 grupė – vit.K antagonistus.

Pagal amžių pacientai skirstyti į 3 grupes: 1 grupė – jaunesni negu 65 metai, 2 grupė – tiriamųjų amžius nuo 65 iki 74 metų ir 3 grupei priklausė 75 metų ir vyresnio amžiaus pacientai.

7.3 Susisiekimas su pacientais po 6 mėnesių

Po 6 mėnesių nuo paciento įtraukimo į tyrimą, buvo bandoma su jais susisiekti jiems skambinant. Paskambinus pacientams, buvo klausiama: ar per šį laiką (6 mėnesius) juos buvo ištikęs insultas ar masyvus kraujavimas iš VT, ar pastebėjo kraujavimą iš dantenu, nosies, kraują šlapime, greitai atsirandančias hematomas, ar buvo sunkiai sustabdomo kraujavimo epizodų. Taip pat nustatyta ar vis dar vartoja paskirtą antikoaguliantą ir reguliariai tikrina krešumo rodiklius (naudojant vit.K antagonistus). Buvo klausiama ir apie pakartotinę hospitalizaciją tiriamuoju laikotarpiu, siekiant nustatyti ar ji nėra susijusi su vartojamais antikoaguliantais. Galiausiai tyrime liko dalyvauti 59 asmenys. Atmetimo kriterijai:

1. Mirę asmenys (3 moterys ir 2 vyrai);
2. Negalėjimas susisiekti su pacientu dėl nežinomų priežasčių (1 moteris ir 1 vyras).

7.4 Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant „SPSS 23.0 for Windows“ programos paketą. Analizės metu apskaičiuoti kintamųjų vidurkiai (M), standartiniai nuokrypiai (SN), pasirenkat 95 proc. pasikliautinąjį intervalą. Skaičiuotos vidutinės kiekybinių ($\bar{x} \pm SD$) dydžių reikšmės, nominalieji dydžiai pateikti dažniais. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumui įvertinti naudotas χ^2 kriterijus. Neparametriniams dydžiams palyginti naudotas Mann–Whitney testas. Statistinių hipotezių tikrinimo metu skirtumai laikyti statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

8. REZULTATAI

8.1 Kontingento charakteristika

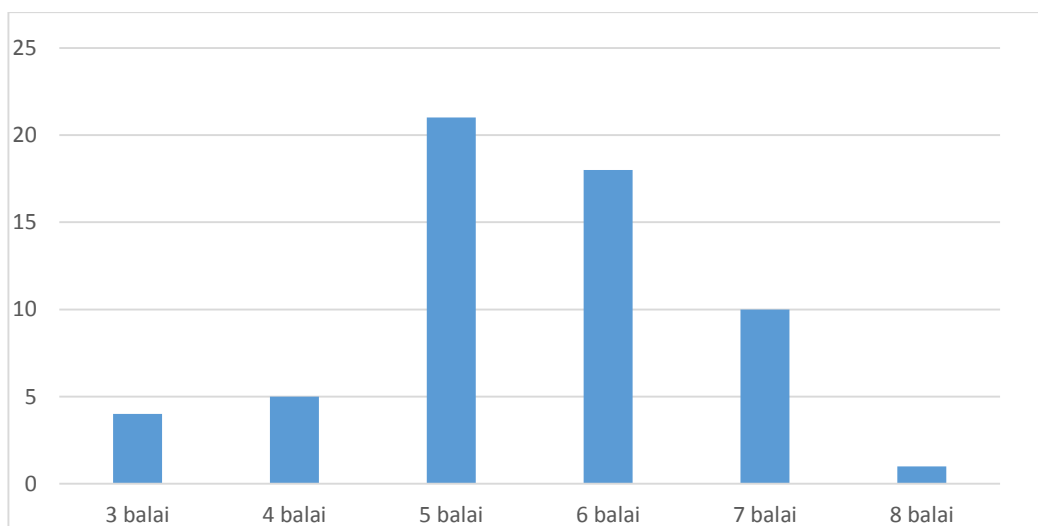
Tyrimė po 6 mėnesių dalyvauti liko 59 asmenys, iš jų 48,5% buvo vyrai ir 51,5% moterys. Jų amžius svyravo nuo 60 iki 89 metų, o amžiaus vidurkis buvo $74,8 \pm 7,1$ metai. Amžius tarp lyčių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$).

Didžiausią tiriamųjų dalį sudarė vyresni negu 75 metai asmenys – 56%. Kitose amžiaus grupėse tiriamieji pasiskirstė sekančiai: 65 – 74 metų amžiaus buvo 39% asmenų, < 65 metai 5%.

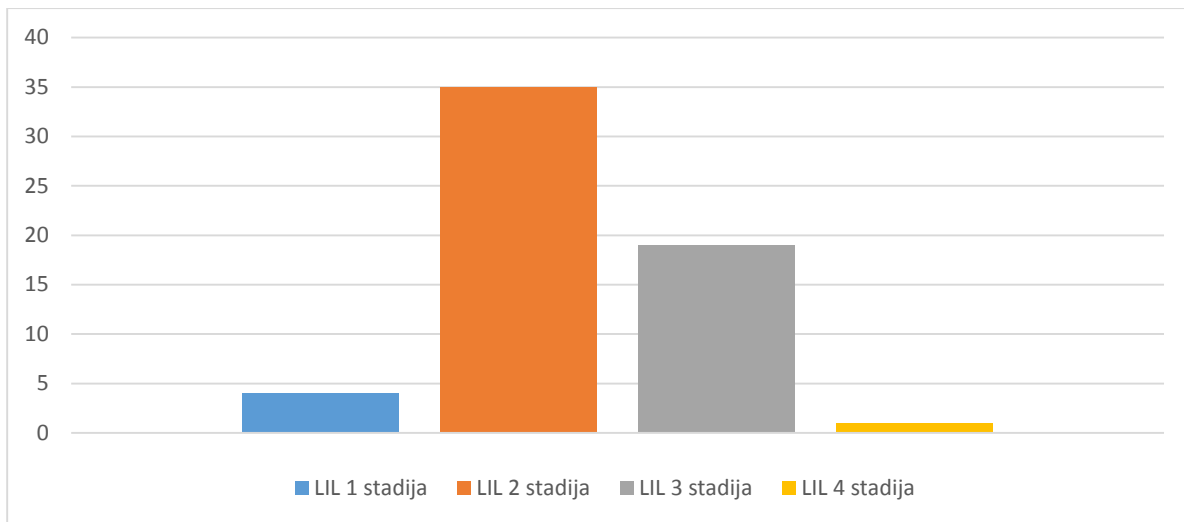
NGAK vartojo 23 tiriamieji, vit.K antagonistus – 36. NGAK vartojančių pacientų amžiaus vidurkis buvo mažesnis $73,86 \pm 6,96$, lyginant su vartojančiais VKA – $75,05 \pm 6,94$, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). NGAK daugiau vartojo moterys, negu vyrai (atitinkamai 14 moterų ir 9 vyrai), varfariną daugiau rinkosi vyrai (20 vyrų ir 16 moterų), tačiau statistiškai reikšmingo ryšio tarp lyties ir naudoto antikoagulianto nebuvo ($p > 0,05$).

CHA₂DS₂VASc skalės balai svyravo nuo 3 iki 8. Didžiausios dalies tiriamųjų CHA₂DS₂VASc balas buvo 5 arba 6, atitinkamai 21 ir 18 pacientų, 10 tiriamųjų CHA₂DS₂VASc balas buvo 7, vieno – 8, 3 arba 4 CHA₂DS₂VASc balus turėjo atitinkamai 4 ir 5 pacientai (8.1.1 grafikas).

Pagal sergamumą LIL daugiausiai tiriamųjų buvo diagnozuota 2 stadijos LIL – 35 pacientai (59,3%), 3 stadijos – 19 (32,2%), 1 stadija buvo nustatyta 4 tiriamiesiems (6,8%), vienam pacientui buvo diagnozuota 4 stadijos LIL (1,7%), o pacientų su terminaliniu IFN nebuvo (8.1.2 grafikas).



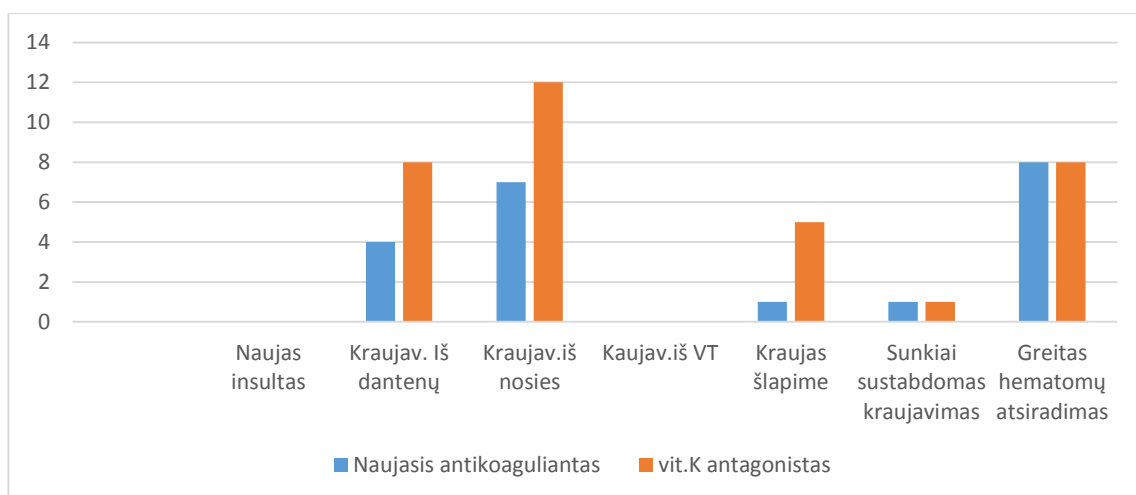
8.1.1 grafikas. Tiriamųjų kontingento charakteristika: CHA₂DS₂VASc skalės balų pasiskirstymas



8.1.2 grafikas. Tirtųjų kontingento charakteristika: LIL stadijų pasiskirstymas tarp tiriamųjų

8.2 Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis naudojant skirtingus antikoaguliantus

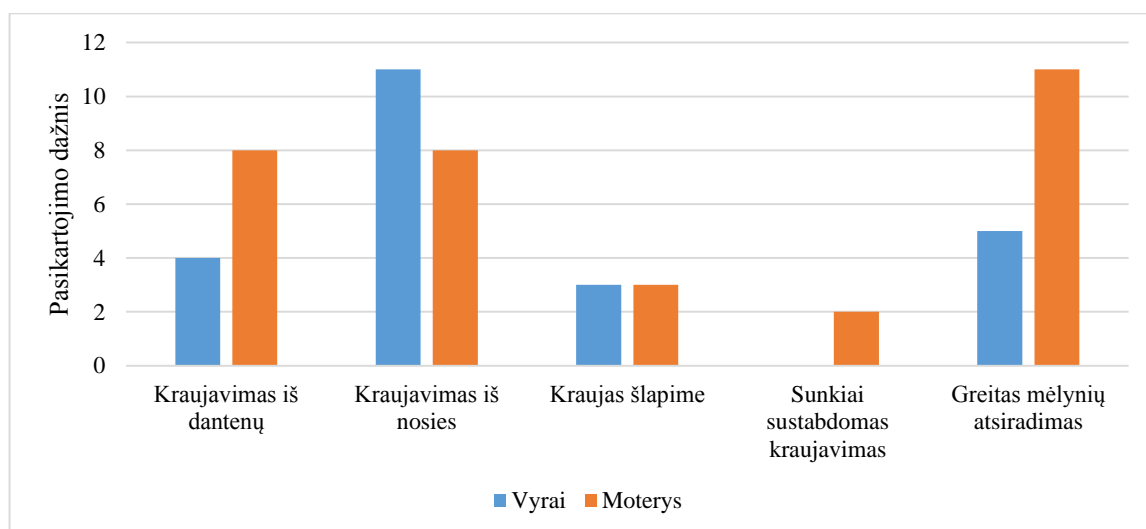
NGAK vartojo 23 tiriamieji, vit. K antagonistus – 36. Skiriant antikoaguliacinę gydymą tiek NGAK, tiek VKA nenustatyta naujo insulto ar kraujavimo iš VT atvejų. Naudojant rivaroksabaną arba dabigatraną kraujavimas iš dantenu pasireiškė 4 pacientams, iš nosies – 7, po 1 tiriamąjį nurodė pastebėję kraują šlapime ir sunkiai sustabdomą kraujavimą, 8 pasiskundė greitai „lyg iš niekur“ atsirandančiomis hematomomis. Vartojant varfariną 8 pacientai kraujavo iš dantenu, 12 - iš nosies, kraują šlapime pastebėjo 5 tiriamieji, sunkiai sustabdomą kraujavimą ar greitą hematomų atsiradimą kaip ir naudojant naujuosius antikoaguliantus, atitinkamai nurodė 1 ir 8 pacientai (8.2.1 grafikas). Nenustatyta statistiškai patikimų ryšių tarp naudoto antikoagulianto ir dažnesnių kraujavimo reiškinių ($p > 0,05$).



8.2.1 grafikas. Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis naudojant NGAK ir VKA

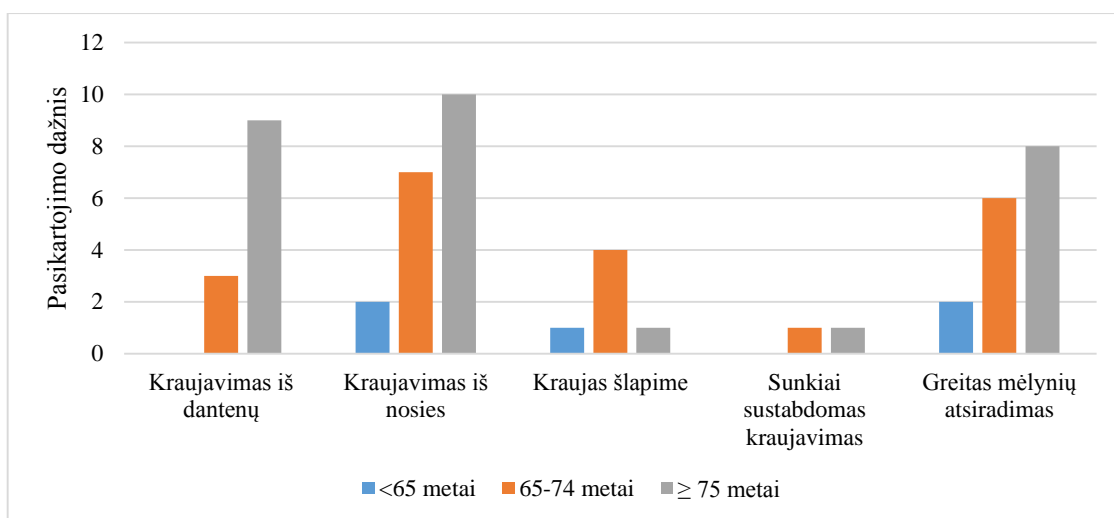
8.3 Amžiaus ir lyties įtaką nepageidaujamų reiškinių išsivystymui

Kraujavimas iš dantenu nustatytas 4 vyrams ir 8 moterims, statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0.219$). Iš nosies daugiau kraujavo vyrai – 11 atvejų, atitinkamai moterų – 8, tačiau tai irgi neturėjo statistiškai reikšmingo skirtumo ($p=0.355$). Kraują šlapime nurodė vienodas vyrų ir moterų skaičius – po 3 tiriamuosius. Sunkiai sustabdomo kraujavimo epizodų neišsakė nė vienas vyras, bet jis pasireiškė 2 moterims, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp sunkiai sustabdomo kraujavimo ir lyties nenustatyta ($p=0.157$). Greitas hematomų atsiradimas nustatytas 5 vyrams ir 11 moterų, ($p=0,093$) nerodo statistiškai reikšmingos priklausomybės (8.3.1 grafikas).



8.3.1 grafikas. Nepageidaujamų reiškinių pasiskirstymas pagal lytį

Taip pat lyginta skirtingose amžiaus grupėse (1 grupė - jaunesni negu 65metai, 2 grupė - 65-74 metai, 3 grupė - 75 metų ir vyresni) įvykę nepageidaujami reiškiniai. Kraujavimas iš dantenu daugiausiai pasireiškė vyresniems negu 75 metai – 9 pacientams, 3 - 65-74 metų tiriamiesiems, ir nė vienam jaunesniam negu 65 metai ($p=0.286$). Panašūs skaičiai ir analizuojant kraujavimą iš nosies: ≥ 75 metų amžiaus grupėje – 10 atvejų, 65-74 metai – 7 atvejai ir 2 kraujavimo atvejai pirmoje grupėje ($p=0.423$). Kraują šlapime daugiausiai nurodė 65-74 metų amžiaus pacientai – 4 atvejai, kitose amžiaus grupėse po 1 atvejį ($p=0.086$). Sunkiai sustabdomas kraujavimas po 1 kartą pasireiškė tarp 2 ir 3 amžiaus grupių ($p=0.913$). Greitas hematomų atsiradimas nustatytas 8 trečios grupės, 6 antros amžiaus grupės ir 2 pirmos grupės tiriamiesiems ($p=0.283$) (8.3.2 grafikas). Tačiau nerasta nė vieno statistiškai patikimo ryšio tarp amžiaus ir nepageidaujamų reiškinių atsiradimo, galimai dėl mažos imties ir didelio požymių pasiskirstymo grupėse.



8.3.2 grafikas. Nepageidaujamų reiškinių pasiskirstymas skirtingose amžiaus grupėse

8.4 Insulto rizika ir prognozė naudojant CHA₂DS₂VASc skalę

Tyrimo metu lyginta ar skiriasi CHA₂DS₂VASc skalės balų vidurkis pasirenkant antikoaguliacinį gydymą. Naudojant NGAK CHA₂DS₂VASc balų vidurkis – $5,46 \pm 1,14$, vartojant VKA – $5,57 \pm 1,19$, statistiškai reikšmingas skirtumas nenustatytas ($p=0,740$), todėl galime teigti, kad antikoaguliacinio gydymo pasirinkimui tromboembolinė rizika, įvertinta naudojant CHA₂DS₂VASc skalę, reikšmės neturi (2 lentelė).

2 lentelė. CHA₂DS₂VASc balų ir vartoto antikoagulianto priklausomybė

	Antikoaguliantų grupės	Imtis	Balų vidurkis	Standartinis nuokrypis	Standartinė paklaida
CHA ₂ DS ₂ VASc	Naujieji antikoaguliantai	23	5.458	1.1413	.2330
	vit.K antagonistai	36	5.571	1.1923	.1840

Taip pat lyginta vyrų ir moterų CHA₂DS₂VASc skalės balų vidurkis, norint nustatyti ar lytis turi įtakos didesnei tromboembolinių įvykių rizikai. 29 tyrime dalyvavusių vyrų CHA₂DS₂VASc skalės balų vidurkis $5,06 \pm 1,19$, statistiškai reikšmingai mažesnis negu moterų – $5,97 \pm 0,97$, kadangi $p=0,002$ ($p<0,05$), t.y moterų tromboembolinė rizika yra reikšmingai didesnė negu vyrų (3 lentelė).

3 lentelė. CHA₂DS₂VASc balų ir lyties priklausomybė

	lytis	imtis	Balų vidurkis	Standartinis nuokrypis	Standartinė paklaida
CHA ₂ DS ₂ VASc	vyras	29	5.063	1.1897	.2103
	moteris	30	5.971	.9688	.1661

8.5 CHA₂DS₂VASc skalės balų priklausomybė su nepageidaujamais reiškiniais

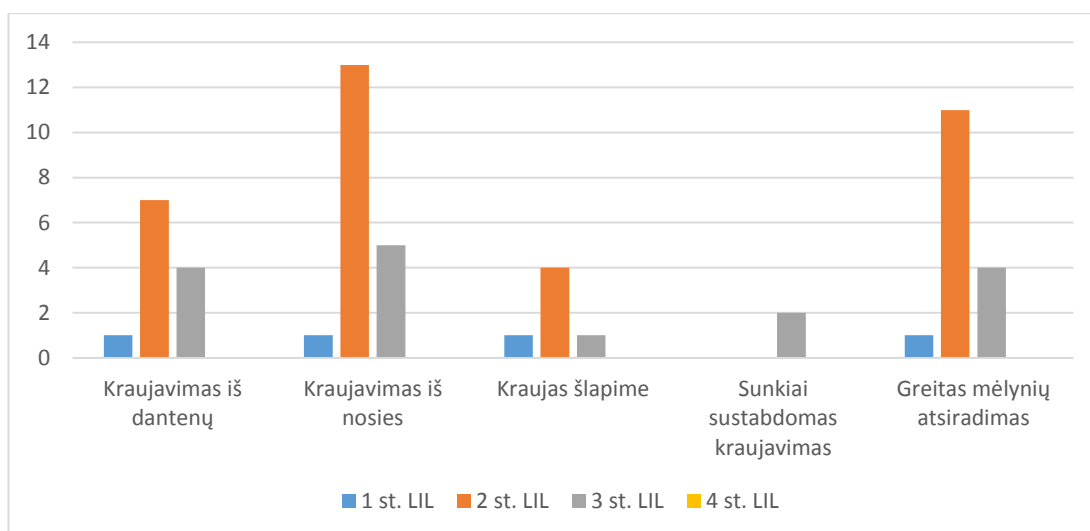
Vertinta CHA₂DS₂VASc skalės balai su nepageidaujamų reiškinų (kraujavimas iš dantenu ar nosies, kraujas šlapime, sunkiai sustabdomas kraujavimas, greitas hematomu atsiradimas) pasireiškimu tiriamiesiems. Nustatytas statistiškai patikimas ryšys tarp CHA₂DS₂VASc skalės balų ir kraujavimo iš dantenu, t.y kuo didesnis CHA₂DS₂VASc skalės balas, tuo didesnė tikimybė vartojant ilgalaikį antikoaguliacinį gydymą patirti kraujavimą iš dantenu (p=0.026). Kraujavimas iš nosies ar kraujas šlapime, sunkiai sustabdomas kraujavimas, greitas hematomu atsiradimas nėra susijęs su didesne tromboemboline rizika, kurią rodo CHA₂DS₂VASc skalė (4 lentelė).

4 lentelė. CHA₂DS₂VASc balų priklausomybė su nepageidaujamais reiškiniais

	Kraujavimas iš dantenu	Kraujavimas iš nosies	Kraujas šlapime	Sunkiai sustabdomas kraujavimas	Greitas hematomu atsiradimas
Spearman CHA ₂ DS ₂ VASc koreliacijos koeficientas	.290*	-.121	-.196	-.003	-.030
Sig. (2-tailed)	.026	.361	.138	.983	.820
imtis	59	59	59	59	59

8.6 Lėtinės inkstų ligos ryšys su dažnesniais nepageidaujamaisiais reiškiniais

Analizuojant nepageidaujamų reiškinų pasireiškimą tarp skirtingų LIL stadijų, nustatyta, kad iš dantenu kraujavo 12 pacientų, iš kurių – 7 sergo 2 st. LIL, 4 – 3 st. LIL, ir vienas kraujavęs turėjo pradinę LIL ($p=0.957$). Iš nosies kraujavimą nurodė daugiau tiriamųjų – 19, kurių didžiausia dalis sergo 2 st. LIL – 13 pacientų, 5 – 3 st. LIL ir vienas pacientas 1 st. LIL ($p=0.738$). Kraują šlapime pastebėjo 6 tiriamieji, iš jų daugiausia taip pat buvo sergantys 2 st. LIL – 4 asmenys, iš sergančiųjų 1 ar 3 st. LIL kraują šlapime nurodė po 1 pacientą ($p=0.651$). Sunkiai sustabdomo kraujavimo atvejų pasireiškė tik 2 tiriamiesiems, abiem jiems diagnozuota 3 st. LIL ($p=0.225$). Greitas hematomų atsiradimas vargino 16 apklaustųjų, 11 iš jų serga 2 st. LIL, 4 – 3 st. LIL ir vienas tiriamasis pradine LIL stadija ($p=0,786$). 4 st. LIL sergantiesiems nenumatyta nė vienas nepageidaujamas reiškinys (8.5.1 grafikas). Tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kurio nors nepageidaujamo reiškinio ir LIL stadijos neradome.

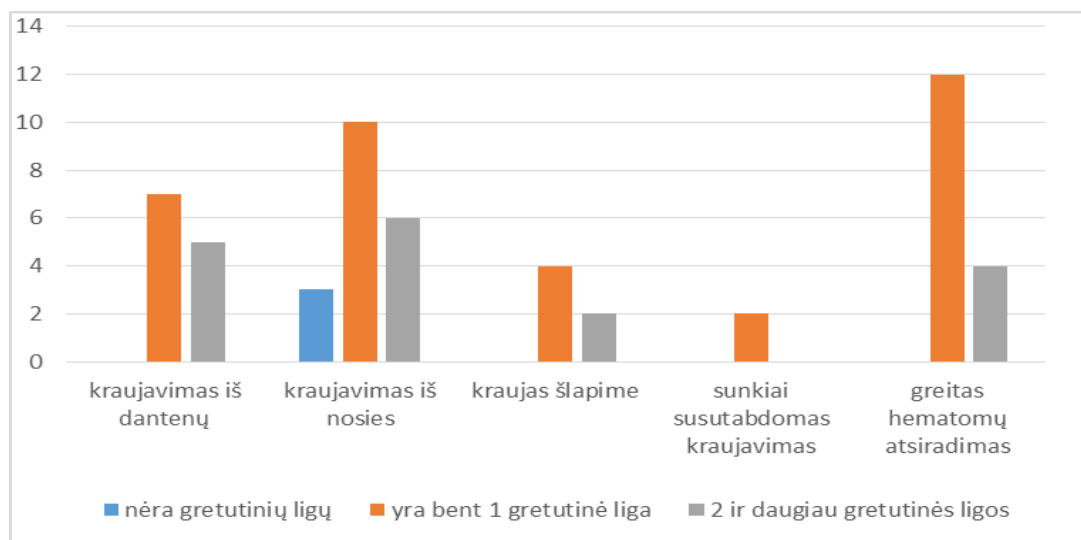


8.5.1 grafikas. Nepageidaujamų reiškinų pasiskirstymas esant skirtingai LIL stadijai

8.7 Gretutinių ligų ryšys su dažnesniais nepageidaujamaisiais reiškiniais

Tyrimo pradžioje buvo registruojamos šios ligos: buvęs tromboembolinis įvykis, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas. Kraujavimą iš nosies nurodė 7 pacientai turintys vieną iš šių susirgimų, 5 pacientai – turintys 2 ir daugiau ligas, tiriamiesiems neturintiems nė vienos iš minėtų ligų kraujavimo iš dantenu nenumatyta ($p=0,591$). Kraujavimą iš nosies taip pat dažniausiai patyrė pacientai, turintys vieną iš šių ligų – 10 atvejų, turintys daugiau sveikatos sutrikimų – 6 atvejais, neturintiems gretutinių ligų kraujavimas pasireiškė 3 atvejais, yra nustatytas statistiškai patikimas ryšys, tarp gretutinių ligų

skaičiaus ir kraujavimo iš nosies ($p=0.035$). Kraują šlapime nurodė 6 pacientai, iš kurių 4 turėjo bent vieną gretutinį susirgimą ($p=0.829$). Sunkiai sustabdomas kraujavimas taip pat pasireiškė 2 asmenims, turintiems bent vieną iš minėtų susirgimų ($p=0.516$). Greitas hematomų atsiradimas nustatytas 16 tiriamųjų, iš kurių 4 turėjo 2 ir daugiau gretutines ligas ($p=0,312$) (8.6.1 grafikas).



8.6.1 grafikas. Nepageidaujamų reiškinių pasiskirstymas pagal gretutinių ligų skaičių

8.8 Papildomi tyrimo duomenys

Pakartotinai per 6 mėnesius buvo hospitalizuoti 13 tiriamųjų, tačiau nė viena pakartotinė hospitalizacija nėra susijusi su antikoaguliaciniu gydymu. Daugiausiai jų ligoninėje gydėsi pneumoniją – 4 pacientai, 3 tiriamieji – nestabilios krūtinės anginos paūmėjimą, 2 pacientams planiškai atliktos operacijos – kardiostimulatoriaus implantacija ir lęšiuko keitimo operacija. Po vieną tiriamąjį gydėsi neurodermitą ar kraujotakos sutrikimo paūmėjimą.

Iš 36 tiriamųjų vartojusių varfariną reguliariai krešumo rodiklius tyrėsi ir pas šeimos gydytoją lankėsi 31 pacientas, likę 5 teigė neturintys sąlygų nuolat monitoruoti TNS.

9. REZULTATŲ APTARIMAS

Senyviems pacientams yra didelė tromboembolinių ir hemoraginių komplikacijų rizika. Siekiant pasiūlyti šiems pacientams veiksmingą apsaugą nuo tromboembolijos ir maksimalų saugumą, turi būti atsižvelgta į daug specifinių būklių. Pirmiausia, sergantiems PV reikia įvertinti jų individualią insulto riziką, priskiriant juos rizikos grupei, bei parinkti tinkamą antitrombotinį gydymą, pasveriant gydymo naudą ir žalą [33].

NGAK naudojami ilgalaikiam gydymui gali pakeisti milijonų pacientų gyvenimo kokybę, jei būtų įrodyta, kad jie tokie pat veiksmingi kaip VKA be daugumos jų trūkumų. VKA iš tiesų buvo vieninteliai geriamieji antikoagulantai vartojami per pastaruosius 65 metus, tačiau pastaruosius kelis metus labai aktyviai tyrinėjami NGAK [34].

Intensyvus antikoaguliacinis gydymas su VKA yra vienas pagrindinių kraujavimo rizikos veiksnių, kadangi $INR > 3,0$ dvigubai padidina riziką, palyginti su terapiniu intervalu $INR 2,0-3,0$, tačiau mažesnės, negu rekomenduojama INR vertės neapsaugo nuo insulto [35]. Be to, kraujavimo rizika padidėja eksponentiškai, kai $TNS > 4.5$, nepriklausomai nuo paciento amžiaus [36]. Įdomu tai, jog intrakranijinės hemoragijos rizika nesiskiria tarp pacientų su $INR < 2,0$ ir pacientų, kurių $INR 2,0-3,0$ [37,38]. Vyresnio amžiaus pacientams dozės, reikalingos palaikyti TNS normos ribose, yra net dvigubai mažesnės negu jaunesnių kaip 35 metai pacientų [39]. Pacientams, kuriems TNS yra sunkiai koreguojamas, rekomenduojama naudoti 100-150 μg vitamino K, norint išvengti didelių TNS svyravimų [40,41]. Neprognozuojamas ir labilus TNS dažniau stebimas senyvo amžiaus pacientams, neabejotinai padidina kraujavimo tikimybę ir yra viena iš priežasčių, dėl kurių gydytojai vengia skirti šį vaistą vyresniems nei 80 metų pacientams [42]. Taip pat vyresniems pacientams svarbi ir griuvimų rizika, kuri didina intrakranijinės hemoragijos riziką. Nors varfarinas tiesiogiai ir nedidina griuvimų dažnio, tačiau jį vartojant pacientų mirtingumas bei komplikacijos yra dažnesnės [43]. Nors mūsų tyrime naudojant VKA nebuvo nustatytas nė vienas naujo insulto atvejis, tačiau pastebėtas didesnis nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip, kraujavimas iš dantenuų ar nosies, kraujas šlapime, dažnis negu vartojant NGAK, tačiau dėl nepakankamos imties statistiškai reikšmingo skirtumo neradome.

Didesnė intrakranijinio kraujavimo rizika buvo stebima ir Fang bei kt. pacientams, ≥ 80 metų amžiaus su PV, nepriklausomai ar jie vartojo varfariną, o tai rodo, kada nuolat monitoruojant varfarino vartojimą jis gali būti saugiai naudojamas senyviems pacientams [44]. Tik šiek tiek didesnė kraujavimo rizika, susijusi su amžiumi naudojant varfariną skirtingoms indikacijoms, buvo parodyta Palareti ir kt. 9,9% atvejų, pacientams vyresniems negu 75 metai, palyginti su 6,6% su jaunesniais negu 70 metų pacientais ($p = 0,7$). Taip pat šiame tyrime, intrakranijinių hemoragijų dažnis buvo gerokai didesnis vyresnių nei jaunesnių antikoagulantus vartojančių pacientų (1,1% palyginti su 0,2%, $p = 0,05$) [37].

Įdomu tai, kad didėjantis amžius buvo įtrauktas kaip nepriklausomas insulto rizikos veiksnys skirtinguose klinikiniuose tyrimuose ir dabar padeda gydytojams tiksliau įvertinti tromboembolinių įvykių riziką, susijusią su PV [28]. Analizuojant mūsų tyrimo duomenis taip pat pastebėta, kad didžioji dalis pacientų, turėjusių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su vaisto vartojimu buvo vyresni negu 65 metai, tačiau dėl nepakankamos imties ir didelio požymių pasiskirstymo, negavome statistiškai patikimo ryšio. Svarbu tai, kad be amžiaus labai didelę įtaką daro ir lytis – moterims paprastai reikalingos mažesnės varfarino dozės [40]. Tačiau mes savo tyrime neradome statistiškai patikimo ryšio tarp lyties ir dažnesnio nepageidaujamo reiškinių pasireiškimo, bet nustatėme, kad moterų tromboembolinė rizika, įvertinta CHA₂DS₂VASc skalė balais, yra statistiškai reikšmingai didesnė negu vyrų (p=0.002).

RE-LY tyrime buvo lyginamas pacientų, sergančių PV, vartojamo dabigatrano efektyvumas (150 mg ir 110 mg) ir saugumas palyginti su varfarinu. Vyresniems nei 75 metų pacientams abi nagrinėjamos dozės sukėlė mažiau intrakranijinių hemoragijų, tačiau ekstrakranijinių hemoragijų dažnis buvo toks pats arba didesnis lyginant su varfarinu [17].

RE-LY studijose taip pat pastebėtas nepageidaujamas dabigatrano poveikis – dispepsija, kuri dažnesnė vyresnio amžiaus pacientams (11% lyginant dabigatraną su 5,8% varfarinu) [45]. Deja, vis dažniau diskutuojama, kaip dozuoti šį vaistą senyviems pacientams – daugėja duomenų, kad vyresniems pacientams dėl mirtinų kraujavimo komplikacijų dabigatranas turėtų būti skiriamas itin atsargiai [46].

Gydant rivaroksabanu pastebėtas mažesnis intrakranijinių hemoragijų bei mirtinų kraujavimų dažnis lyginant su varfarinu senyviems pacientams (>75 metai) [47]. Tačiau pasibaigus ROCKET studijai buvo pastebėta, kad baigus gydymą rivaroksabanu dažniau pasireiškė išeminiai įvykiai tik nutraukus antikoagulianto vartojimą. Dėl to yra rekomenduojama papildoma antikoaguliacija keičiant antikoaguliantus [48].

Tendencija pervertinti kraujavimo riziką senyviems pacientams, kuriems reikalingas antikoaguliacinis gydymas sergant PV, galėtų būti "emocinės" kilmės, nes gydytojai jaučiasi asmeniškai atsakingi už hemoragines gydymo komplikacijas [49]. Yra ir dar keletas vengimo priežasčių: didelė kraujavimo rizika, fizinė/psichinė negalia, priklausomybė nuo alkoholio, opaligė, anemija, nesteroidinių priešūždegiminių vaistų vartojimas, gydytojo ir paciento bendravimo sunkumai [8]. Tačiau iš tikrųjų, gydant senyvus pacientus sunkiausia tai, kad tie, kuriems yra didžiausi kraujavimo rizika yra tie, kurie turėtų didžiausią naudą iš gydymo antikoaguliantais. Tromboembolijos ir hemoragijų prognozavimo balai gali būti naudinga priemonė padedanti gydytojams subalansuoti naudos ir rizikos santykį antikoaguliantais gydomiems pacientams. Be to, visada turi būti atsižvelgiama į paciento pageidavimus. Kaip pastebėjome savo tyrime socialiniai aspektai išlieka labai svarbūs renkantis antitrombotinį gydymą. Bendraujant su pacientais didelė dalis naudojančių NGAK skundėsi didele vaisto kaina, kuri jų manymu labiausiai riboja, palyginti dar nedidelį preparatų vartojimą Lietuvoje, ypač vyresniame amžiuje. Pastebėjome, kad NGAK vartojančių pacientų amžiaus vidurkis buvo mažesnis negu geriančių VKA.

Taip pat NGAK dažniau rinkosi moterys, VKA – vyrai. Vartojantieji VKA išsakė nepatogumą, dėl nuolatinio krešumo rodiklių monitoravimo, dalis jų nesilaiko nustatyto režimo ir pas šeimos gydytoją lankosi rečiau arba tik prasidėjus nepageidaujamiems vaisto poveikiams.

Nederėtų pamiršti, kad pacientų informavimas ir švietimas turėtų būti dalis antikoagulantų vartojimo terapijos. Tiesą sakant, buvo įrodyta, kad nepakankamas pacientų mokymas yra svarbus vyresnio amžiaus pacientų rizikos veiksnys susijęs su dažnesnėmis kraujavimo komplikacijomis nulemtomis antikoagulantų vartojimo [50]. Tai ypač svarbu vartojant VKA, nes yra daugelis galimų farmakologinių sąveikų su maistu, kurie keičia vaisto įsisavinimą.

Apibendrinant galima pasakyti, kad TTI bei XaFI yra perspektyvi ir daug žadanti peroralinių antikoagulantų karta. NGAK yra sėkmingai taikomi kaip tradicinio antikoaguliacinio gydymo alternatyva [4].

10. IŠVADOS

1. Naudojant NGAK kraujavimas iš dantų pasireiškė 4 pacientams, iš nosies – 7, po 1 tiriamąjį nurodė kraują šlapime ir sunkiai sustabdomą kraujavimą, 8 pasiskundė greitai atsirandančiomis hematomomis. Vartojant VKA 8 pacientai kraujavo iš dantų, 12 - iš nosies, kraują šlapime nurodė 5, sunkiai sustabdomą kraujavimą ar greitą hematomų atsiradimą kaip ir naudojant naujuosius antikoagulantus, atitinkamai nurodė 1 ir 8 pacientai. Nenustatyta statistiškai patikimų ryšių tarp naudoto antikoagulianto ir dažnesnių kraujavimo reiškinių ($p>0,05$).
2. Amžius ir lytis neturi priklausomybės su tirtų nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažniu ($p>0,05$).
3. Antikoaguliacinio gydymo pasirinkimui tromboembolinė rizika, įvertinta naudojant CHA₂DS₂VASc skalę, reikšmės neturi ($p>0,05$).
4. Nustatytas statistiškai patikimas ryšys tarp CHA₂DS₂VASc skalės balų ir kraujavimo iš dantų, kuo didesnis CHA₂DS₂VASc skalės balas, tuo didesnė tikimybė vartojant ilgalaikį antikoaguliacinį gydymą patirti kraujavimą iš dantų ($p=0.026$).
5. Dažnesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas nėra susijęs su LIL stadija ($p>0,05$).
6. Nustatytas statistiškai patikimas ryšys tarp gretutinių ligų ir kraujavimo iš nosies, sergant daugiau kaip viena tirta liga padidėja kraujavimo iš nosies rizika ($p=0.035$).

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Pasaulio Sveikatos Organizacija. Definition of an older or elderly person. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
2. Schwertz DW, Penckofer S. Sex differences and the effects of sex hormones on hemostasis and vascular reactivity. *Heart Lung J Acut Crit Care*. 2001; 30(6):
3. ACCF/AHA Pocket Guideline Management of Patients With Atrial Fibrillation (Adapted from the 2006 ACC/AHA/ESC Guideline and the 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates).
4. Marcijonienė, A. Pantiuchova Antitrombotinio gydymo pasirinkimo taktika esant prieširdžių virpėjimui. *Klinikinės praktinės apžvalgos*. 2013-T.19 (Nr.1)
5. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. Gender differences in stroke risk of atrial fibrillation patients on oral anticoagulant treatment. *Tromb Haemost*. 2009; 101(5): 938-42.
6. King DE, Dickerson LM, PHARM.D., Sack JL, M.D, Acute Management of Atrial Fibrillation: Part II. Prevention of Thromboembolic Complications. Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina. *Am Fam Physician*, 2002 Jul 15; 66(2): 261–265.
7. Dabigatranas eteksilatas – pažangiausias vaistas tromboembolinių komplikacijų profilaktikai sergant širdies ritmo sutrikimais 2012-04-23. „Lietuvos gydytojo žurnalas“ Nr.2, 2012. Prieiga: http://www.emedicina.lt/lt/zurnalai/lietuvos_gydytojo_zurnalas_2012/2/dabigatranas_eteksilatas_pazangiausias_vaistas_tromboemboliniu_komplikaciju_profilaktikai_sergant_sirdies_ritmo_sutrikimais.html.
8. K. Vrotniakaitė, A.Marcijonienė, V.Šapoka. Antikoagulantų vartojimo ypatumai vyresniame amžiuje. *Gerontologija* 2012; 13(1): 3–11; 2013; 14(2): 110–119
9. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. Then new oral anticoagulants in clinical practise. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (5): 495-511
10. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2012; 141(1): 147–53.
11. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14(10): 1385–413.
12. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl): 08–0670.

13. Bilen O, Teruya J. Complications of Anticoagulation. *Disease-a-Month*. 2012; 58(8): 440–7.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604–12.
15. Sobera LA, et al. Dabigatran/ Dabigatran etexilate. *Drug Future*, 2005; 30: 877–885.
16. van Ryn J, et al. Dabigatran inhibits both clot-bound and fluidphase thrombin in vitro: comparison to heparin and hirudin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: e136–137.
17. Dahl OE, Huisman MV. Dabigatran atexilate: Advances in anticoagulation therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8(6): 771-4.
18. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm282724.htm>.
19. Michael P. Gulseth, Jessica Michaud and Edith A. Nutescu , Clinical Review. Rivaroxaban: An oral direct inhibitor of factor Xa. *American Society of Health-System Pharmacists*, vol. 65, Aug 15, 2008; 1520–1529.
20. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(6): 651–8.
21. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb Res*. 2012; 129(2): 107–15.
22. Wooten JM. Comparing new anticoagulants. *South Med J*. 2012; 105(12): 665–9.
23. Mangoni, A.A.; Jackson, S.H.: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2004. 57, 6-14
24. Aymanns, C.; Keller, F.; Maus, S.; Hartmann, B.; Czock, D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010, 5, 314-327.
25. Lindeman, R.D.; Tobin, J.; Shock, N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1985, 33, 278-285.
26. Schwartz, J.B. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2007, 82, 87-96.
27. Spruill, W.J.; Wade, W.E.; Cobb, H.H., 3rd. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2009, 86, 468-470.
28. Robert-Ebadi H, Righini M. Anticoagulation in the elderly. *Pharmaceuticals* 2010,3, 3543-3569
29. Jacobs, L.G. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol. Clin*. 2008, 26, 157-167, v.

30. Abraitienė B, Misiūra J, Balčiūnaitė G. Prieširdžių virpėjimo diagnostika ir medikamentinis gydymas. Vilnius, 2008, 6.
31. Wolf, P.A.; Abbott, R.D.; Kannel, W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991, 22, 983-988.
32. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154, 1449-1457.
33. Bajorek BV, Krass I, Ogle ST, et al. Optimizing the use of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in older people: a pharmacist led multidisciplinary intervention. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1912-20.
34. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
35. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risk in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157-164.
36. Pilotto A, Gallina P, Copetti M, et al. Warfarin treatment and all-cause mortality in community-dwelling older adults with atrial fibrillation: a retrospective observational study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1416-24.
37. Palareti, G.; Hirsh, J.; Legnani, C.; Manotti, C.; D'Angelo, A.; Pengo, V.; Moia, M.; Guazzaloca, G.; Musolesi, S.; Coccheri, S. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000, 160, 470-478.
38. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
39. Schulman, S.; Beyth, R.J.; Kearon, C.; Levine, M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008,133, 257S-298S.
40. Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: Implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest.* 2005; 127(6): 2049–56.
41. Ford SK, Moll S. Vitamin K supplementation to decrease variability of international normalized ratio in patients on vitamin K antagonists: A literature review. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15(5): 504–8.
42. Marcucci M, Iorio A, Nobili A, et al. Factors affecting adherence to guidelines for antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation admitted to internal medicine wards. *Eur J Intern Med.* 2010; 21(6): 516–23.
43. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* 2005; 118(6): 612–7.

44. Fang, M.C.; Go, A.S.; Hylek, E.M.; Chang, Y.; Henault, L.E.; Jensvold, N.G.; Singer, D.E. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006, 54, 1231-1236.
45. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172(5): 397–402.
46. Dabigatran: Life-threatening bleeding. *Prescrire Int.* 2013; 22(135): 41–3.
47. Paikin JS, Manolakos JJ, Eikelboom JW. Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a critical review of the ROCKET AF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10(8): 965–72.
48. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(6): 651–8.
49. Man-Son-Hing, M.; Laupacis, A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163, 1580-1586.
50. Kagansky, N.; Knobler, H.; Rimon, E.; Ozer, Z.; Levy, S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch. Intern. Med.* 2004, 164, 2044-2050.