

Antitrombootiline ravi, laienev taustamõjur kiirabimeditiinis.

Märt Põlluveer
Erakorralise meditsiini arst



Kes mina olen?

- Töötan hetkel asutuses SA Tartu Kiirabi (enamiku ajast Räpina kiirabibaasis).
- Huvide konflikti antud ettekande puhul ei näe.
- Ettekanne on valminud Kiirabi kevadkonverentsiks 2015 ja on mööndustega ajakohane ca 1 aasta.

Kas on mõtet antitrombootilistest vahenditest kõneleda?

Kümnendite täpsusega...

- 1920 aastad, avastatakse hepariin;
- 1930 aastad, võetakse kasutusele hepariin;
- 1940....80 aastad, edasiminekuks hüübimise mõistmisel, varfariin võetakse kasutusele;
- 2000 fondapariin võetakse kasutusele;
- 2010... ja edasi apiksabaan jt võetakse kasutusele.

Kas on mõtet antitrombootilistest vahenditest kõneleda?

- Eestis tarvitati 2000 a 30 DPD/ 1000 inimese kohta/ ööpäevas.
- 2014 oli vastav number 88.
- 14 a jooksul on tarvitamine kasvanud 2,9 korda.

Eelmise kahe slaidi summa

- Hüübimist pärssiva ravi kasutamine on kindlalt tõusuteel. Kiirabi peab olema (mentaalselt) valmis sellist ravi saava patsiendi (agressiivseks) käsitlemiseks.

Korrektne klassifikatsioon ja ravimifirmade õhutatud slängi vältimine

- Veresoone topistuse üldmõiste on embol.
- Kämpunud vererakkudes moodustunud embolit nimetame **trombiks**.
- Topistav tromb on sama mis **trombembol**.
- Trombemboleid lagundatakse ning nende teket pärsitakse tromboosivastaste ravimitega (kokku 7 erinevat ravimgruppi).
- Vastustan ennast anglitsismidele nagu uued (ingl k new), uuenduslikud (ingl k novel) jne jmt antikoagulandid.

Eestis on kättesaadavad mitmed erinevad tromboosivastased ravimid

Abtsiksimab, alfa- drotekogiin, alteplaas, antitrombiin III, **apiksabaan**, atsetüülsalitsüülhape (sh kombinatsioonid), bivalirudiin, **dabigatraaneteksilaat**, defibrotiid, dipüridamool, epoprostenool, eptifibatiid, fenindioon, **iloprost**, **kaltsiumnadropariin**, **klopidogreel**, lepirudiin, **naatriumbemipariin**, **naatriumdaltepariin**, **naatriumenoksapariin**, naatriumfondapariinuks, naatriumhepariin, naatriumtinsapariin, naatriumtsertopariin, prasugreel, proteiin C, reteplaas, **rivaroksabaan**, streptokinaas, tenekteplaas, **tikagreloor**, tiklopidiin, tirofibaan, treprostiniil, triflusaal, tsilostasool, **varfariin**, vorapaksaar.

[ATC klassifikatsioon ehk Anatomical Therapeutic Chemical Classification System \(kasutusel aastast 1976\)](#)

https://www.riigiteataja.ee/aktiisa/1291/2201/4038/EHK%20loetelu%20m%C3%A4%C3%A4ruse%20lisa_detsember%202014.pdf#

<http://koodikeskus.ravimiamet.ee/Default.aspx?pv=Pakendid.ATCPuu&ms=B01A>

... tromboosivastased numbrid

Vähemalt 38 erinevat ravimit, kokku 873 erinevas pakendis. 10 on soodusravimite nimekirjas.

Apiksabaan, atsetüülsalitsüülhape, dabigatraan-eteksilaat, klopidogreel, rivaroksabaan, tikagreloor, varfariin.

Soodusravimid jaotatuna ATC kategooriatesse

Otsesed Xa faktori inhibiitorid: apiksabaan, rivaroksabaan.

Otsesed trombiini inhibiitorid: dabigatraaneteksilaat

Vitamiin K antagonistid: varfariin

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid: atsetüülsalitsüülhape (koos kombinatsioonidega), klopidogreel, tikagreloor

Praktiline võrdlus varfariiniga

	Varfariin	Apiksabaan Rivaroksabaan Dabigatraaneteksilaat
Koostoimed	Palju	Vähe
Koostoimed toiduga	Palju	Vähe
Geneetiliste variatsioonide mõju	Tuntav	Vähene
Hüübimise jälgimine	INR	Ei ole vaja
Antidoot	Vitamiin K	Ei ole teada
Hind	Mõõdukas	Tuntav

Kiirabi ja faktor Xa inhibiitorid

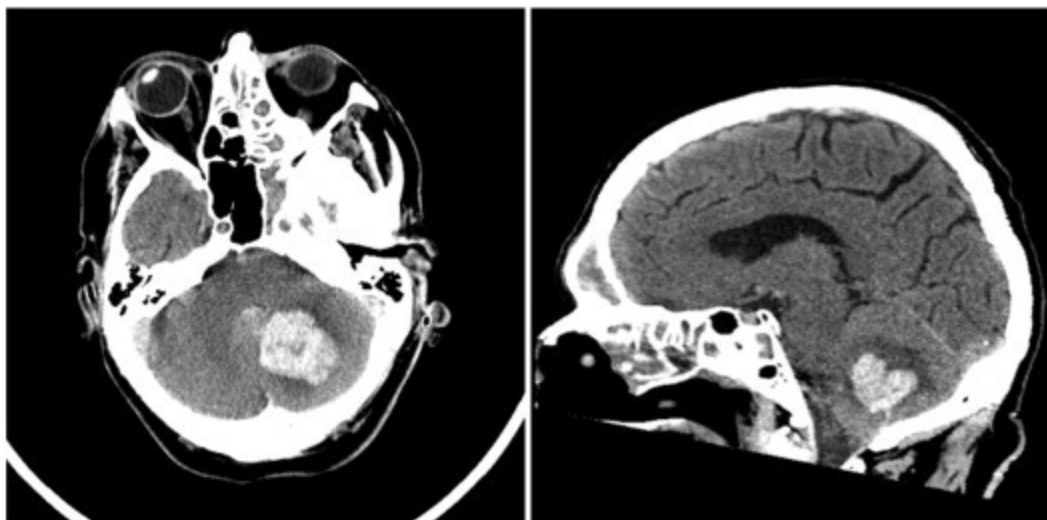
Apiksabaan ja rivaroksabaan

- Ravimite vastunäidustus on neerupuudulikkus.
- Antidoot ei ole teada.
- Aktiivsüsi on efektiivne.
- Aminokaproonhape.
- Koostoimed (sh näiteks amiodarooniga) on olemas, kuid need on tagasihoidlikud.

Kiirabi ja faktor Xa inhibiitorid

Apiksabaan ja rivaroksabaan

- Väikeaju hemorraagia apiksabaani saaval patsiendil (kirjeldatud märtsis 2015 USAs). Lõikusest loobuti.



Christopher D. Shank, Esther B. Dupépe, Kara A. Sands, James M. Markert, Spontaneous cerebellar hemorrhage in a patient taking apixaban, Interdisciplinary Neurosurgery, Volume 2, Issue 1, March 2015, Pages 54-56, ISSN 2214-7519, <http://dx.doi.org/10.1016/j.inat.2014.12.002>.

(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214751914000590>)

Keywords: Apixaban; Anti-coagulation; Intracerebral hemorrhage; Atrial fibrillation

Kiirabi ja faktor Xa inhibiitorid

Apiksabaan ja rivaroksabaan

- Hoolimata kartustest, on apiksabaani manustavate, kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega, haigete verejooksurisk samane varfariininga (uuringu terminoloogias konventsionaalsete antikoagulantidega).

Ranjan Pathak, Anil Pandit, Paras Karmacharya, Madan Raj Aryal, Sushil Ghimire, Dilli Ram Poudel, Fadi E. Shamoun, Meta-Analysis on Risk of Bleeding With Apixaban in Patients With Renal Impairment, The American Journal of Cardiology, Volume 115, Issue 3, 1 February 2015, Pages 323-327, ISSN 0002-9149, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.042>.
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914914020785>)

Kiirabi ja faktor Xa inhibiitorid

Apiksabaan ja rivaroksabaan

- Mürgistusandmed California osariigist. 12 juhtu rivaroksabaaniga. Saab öelda, et enam on verejooksust ohustatud pidevalt faktori inhibiitoreid tarvitavad patsiendid. Valim on väike.
- Enesetapuks rivaroksabaan hästi e sobi.

John W. Stevenson, Alicia B. Minns, Craig Smollin, Timothy E. Albertson, F. Lee Cantrell, Christian Tomaszewski, Richard F. Clark, An observational case series of dabigatran and rivaroxaban exposures reported to a poison control system, The American Journal of Emergency Medicine, Volume 32, Issue 9, September 2014, Pages 1077-1084, ISSN 0735-6757, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.04.031>.
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675714002757>)

Kiirabi ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid: tikagreloor ja ülejuhtehäired

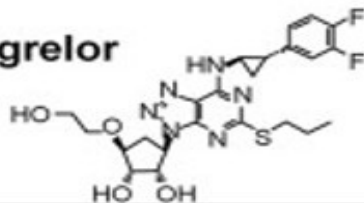
- Totaalne AV blokaad eelneva parema fastsiikli blokaadiga patsiendil, kui vahetati klopidogreel välja tikagreloori vastu.
- Bradükardia 30 x/min
- Atropiin ja dopamiin efektita.
- Kasutati ajutist stimulaatorit. Seisund lahenes 3 päeva jooksul.

Alexander Goldberg, Inna Rosenfeld, Irena Nordkin, Majdi Halabi, Life-threatening complete atrioventricular block associated with ticagrelor therapy, International Journal of Cardiology, Volume 182, 1 March 2015, Pages 379-380, ISSN 0167-5273, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.162>.

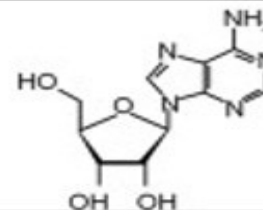
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016752731500011X>)

Keywords: Ticagrelor; Bradycardia; Atrioventricular block; Acute coronary syndrome

Ticagrelor



Adenosine



↑ Adenosine-induced increases in coronary blood flow (dogs and humans)

↑ Endothelial function (ACS patients)



↑ Vasodilation
↑ Endothelial progenitor cell migration

↓ Incidence of MACE (ACS patients)

↓ CV and all cause mortality (ACS patients)

↑ Incidence of ventricular pauses (ACS patients)

↓ Infarct size (animal models)



↓ Ischemia/reperfusion injury
Induces pharmacological preconditioning
↓ Electrical conduction

↑ Adenosine-induced platelet inhibition (in vitro)

↓ Mortality (ACS patients with pulmonary infection)



↑ Platelet inhibition
Modulates inflammation

↑ Creatinine levels (ACS patients)



↓ Glomerular filtration

↑ Incidence of dyspnea (ACS patients)

↑ Adenosine-induced dyspnea (healthy subjects)



↑ Incidence of dyspnea

Marco Cattaneo, Rainer Schulz, Sven Nylander, Adenosine-Mediated Effects of Ticagrelor: Evidence and Potential Clinical Relevance, Journal of the American College of Cardiology, Volume 63, Issue 23, 17 June 2014, Pages 2503-2509, ISSN 0735-1097, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.031>.

(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714019974>)

Keywords: acute coronary syndrome(s); adenosine; antiplatelet agents; P2Y12; ticagrelor

Kiirabi ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid: tikagreloor ja düspnoe

- Tikagreloor põhjustab düspnoed.

Kiirabi ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid: klopidooreel

- Enestapukatse 4200mg klopidooreeliga.
- Tüüpiline annus öp 75mg p/o
- Tagajärjeks hematuuria.
- Jälgitud 48h, heas üldseisundis koju.
- Teistes kirjeldustes on enamik mürgistuse mõjusid seotud seedetrakti kaebustega.

Kiirabi ja otsesed trombiini inhibiitorid: dabigatraaneteksilaat

- 57 mürgistusjuhtu dabigatraaeteksilaadiga.
- Üldse 15 verejooksuga pts.
- 2 fataalset verejooksu kauakestva raviga patsientidel
- 4 enesetapukatset doosidega 1,8....4,6g.
- Tavaline annus 220mg/öp
- Enesetapukatsed ei olnud edukad.

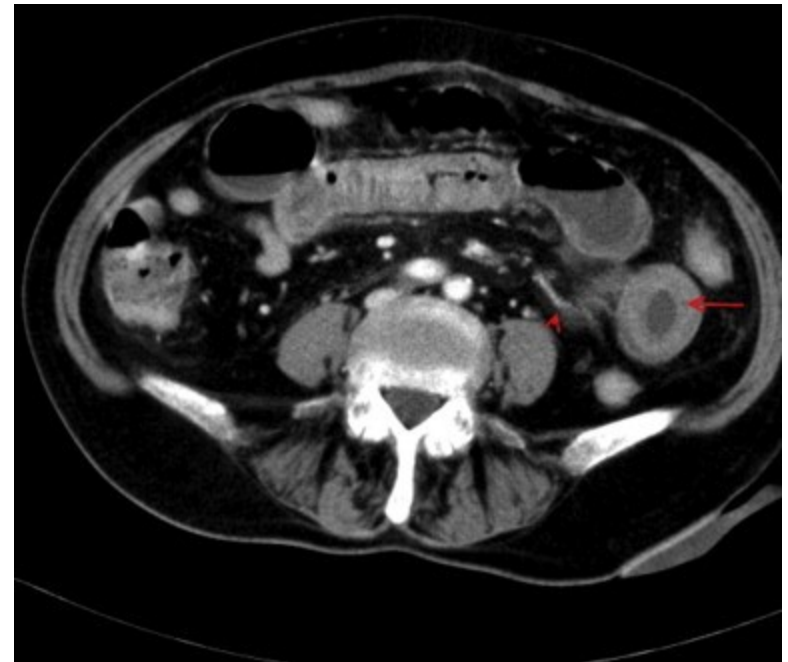
[An observational case series of dabigatran and rivaroxaban exposures reported to a poison control system](#)

[Stevenson, John W. et al.](#)

[The American Journal of Emergency Medicine , Volume 32 , Issue 9 , 1077 - 1084](#)

Vitamiin K antagonistid: varfariin

- Intramuraalsed hematoomid peensoole seinas.
- Esimest juhtu opereeritud mes išeemia diagnoosiga.
- Teine juht lahendatud ilma kirurgilise sekkumiseta.
- Kogemus: Intramuraalsed verejooksud on **ka** varfariini kõrvaltoimete profiilis.



Chih-Ming Ou Yang, Tien-Fa Hsiao, Yenn-Hwei Chou, Juei-Shan Chang, Tong-Jong Chen, Spontaneous intramural small-bowel hematoma due to a rare complication of warfarin therapy: Report of two cases, Journal of Acute Medicine, Volume 4, Issue 1, March 2014, Pages 45-48, ISSN 2211-5587, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacme.2014.01.001>.

(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221155871400020X>)

Keywords: Acute abdomen; Intramural hematoma; Small bowel; Warfarin

Vitamiin K antagonistid: varfariin

- Ebastabiilise INRiga pts hemartroos varfariinravi t sistusena.

Alejandro González Della Valle, Patricio Salonia Ruzo, Eduardo A. Salvati, Warfarin-associated intracapsular hemorrhage causing an acutely painful total hip arthroplasty: A rare complication of prolonged anticoagulant therapy, The Journal of Arthroplasty, Volume 15, Issue 5, August 2000, Pages 668-670, ISSN 0883-5403, <http://dx.doi.org/10.1054/arth.2000.4333>.

(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540300903243>)

Keywords: total hip arthroplasty; hemorrhage; warfarin

Haigusjuhud kodumaal

N79 hüpertoonia, fikseerunud kodade virendusarütmia,

Telmisartaan, varfariin, metoprool, paroksetiin

~~Varfariin katkestatud 6 päeva tagasi hammaste ekstraktsiooniks.~~

Umb 09:00 kaebusteta → 10:11 kaebused: vasaku suunurga vaje, parem käsi nõrk.

Hospitaliseeritud kui ajuinfarktihaige, haiglaeelselt S Enalapriil 1,25mg i/v.
30 min hiljem kaebab valu paremas käes, pulss nõrgalt palpeeritav a *brachialisel*.



Kõrvalmärkus brigaadijuhtidele

Trombide seotud haigused ei põhjenda mõistusevastast kihutamist kiirabiautodega



Haigusjuhud kodumaal 2 sarnast haigusjuhtu

N 92, hamba ekstraktsioon antitrombootilise ravi (varfariin) foonil. KA saabudes hambasombust jätkuv verejooks. Verekaotus vähemalt 150mL. Alveool tamponeeritud aminokaproonhappega immutatud tampooniga. IV aminokaproonhapest pts keeldub, kuid nõustub sellega haiglas.

N 76, hamba ekstraktsioon antitrombootilise ravi (varfariin) foonil. KA saabudes hambasombust jätkuv verejooks. Verekaotus vähemalt 200mL. Alveool tamponeeritud aminokaproonhappega immutatud tampooniga. Iv manustatud 1000mg aminokaproonhapet. Pts keeldub hospitaliseerimisest. Hosp 4h pärast korduskutsega.

Haigusjuht kodumaal

M 72 süngoop, peale süngoopi ei tule teadvusele. GCS 11 KA reageerimine on kiire, kohal 6 min peale sündmust.

Pts stabiilne, tähelepanu äratavad suured hematoomid kätel, koldeleiuta.

Fikseerunud kodade virvendusarütmia, tarvitab varfariini ja digoksiini.

Haigusjuht kodumaal

Tegelik stsenaarium:

Joonud kaks nädalat → peale võtnud varfariini → hüponatreemiast süntkoop → pealöögist vastu põrandat subduraalne ja subarahnoidaalne hematoom → GCS 11 → generaliseerunud krambihoog → peale antikonvulsante GCS 10.

Haiglas INR 7, hüponatreemia joomisest ka 2a tagasi.



Haigusjuht kodumaal

N70 õendusravihaiglas jalgade pareesi tõttu, mis tekkis meningiidi järgselt

Makrohematuria hüüvetega. Raviskeemis varfariin. INR kontrollimata mitmeid kuid. INR 4

Hüperkoagulatsioon, kiirabi peavalu...

- Antitrombootiline ravi ei peaks lõppema järsku...
- Sildamine...
- Risk on kõrge kuni kaks kuud...
- Risk kõrgeneb vahetult peale INR normaliseerumist...
- Meie riigi reaalsus...

<http://www.saudijhealthsci.org/article.asp?issn=2278-0521;year=2013;volume=2;issue=2;spage=138;epage=140;aulast=Bhat>

http://tromboos.ee/wp-content/uploads/2011/02/LA_tromboos_CS5_31.pdf

Kokkuvõtlikud mõtted

- Antitrombootilist ravi saav patsient kui semantiline kategooria.
- Meil oleks endal parem, kui see oleks.

Kokkuvõtlikud ja praktilised mõtted

- MIST ettekanne EMOSse, SEST PLASMA JA VERE SOOJENDAMINE VÕTAB AEGA.
- Aktiivsütt võib kasutada ja peab kasutama.
- Tagada diurees (sh kateetri kasutamisega).
- Aminokaproonhape ja igivana ravimformular
- 3% / 20%

Antitrombootiline ravi, kiirabimeedikud ja ootuste teooria (*prospect theory*)

- Ebatõenäolisi sündmusi kas ignoreeritakse või hinnatakse nende sagedust üle.
- Eeldada antitrombootilise ravi tüsistuste seotust ühe elundkonnaga on vale.

Sedakorda kõik...

