

# Šiuolaikinis plaučių embolijos gydymas antikoagulantais

CONTEMPORARY ANTICOAGULANT TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM

GRETA MUSTEIKIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Venų trombinė embolija, kuri kliniškai pasireiškia kaip giliųjų venų trombozė arba plaučių embolija, yra vienas dažniausių ūminių išeminių sindromų. Heparinas ir jo produktai – jau daugiau kaip 50 metų yra venų trombinės embolijos kompleksinio gydymo pagrindas, tačiau pastaraisiais metais antikoagulantų arsenalą papildė ir įvairūs nauji antikoagulantai. Šiame straipsnyje apžvelgiami jų veikimo mechanizmai, privalumai bei trūkumai, galimi veiksmai perdozavus.

**Reikšminiai žodžiai:** heparinas, mažos molekulinės masės heparinai, fondaparinuxas, varfarinas, naujieji antikoagulantai.

**Summary.** Venous thromboembolism, clinically occurring as deep vein thrombosis or pulmonary embolism, is one of the most common acute cardiovascular syndromes. Heparin and its products are the mainstays in treatment of venous thromboembolism, for more than 50 years. In recent years several new anticoagulants were approved. Its mechanisms of action, advantages and adverse reactions are reviewed in this article.

**Keywords:** heparin, low molecular weight heparins, fondaparinux, warfarin, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants.

## ĮVADAS

Venų trombinė embolija (VTE), kliniškai pasireiškianti kaip giliųjų venų trombozė arba plaučių embolija (PE), yra trečia iš dažniausių ūminių išeminių sindromų (po miokardo infarkto ir insulto) pasaulyje [1]. Tiesioginio veikimo antikoagulantai – heparinas ir jo produktai jau daugiau kaip 50 metų yra VTE kompleksinio gydymo pagrindas [2]. 2019 m. Europos kardiologų draugija (angl. *European Society of Cardiology*, ESC), bendradarbiaudama su Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*, ERS), parengė naujas PE diagnostikos ir gydymo rekomendacijas [3]. Lyginant su paskutine 2014 m. versija, daugelis rekomendacijų išliko panašios, tačiau, remiantis naujais duomenimis, pakeista PE diagnostikos ir gydymo taktika. Atsirandant vis didesniame antikoagulantų pasirinkimui ir gydymo galimybėms, tikslinga apžvelgti PE gydymą šiais vaistais.

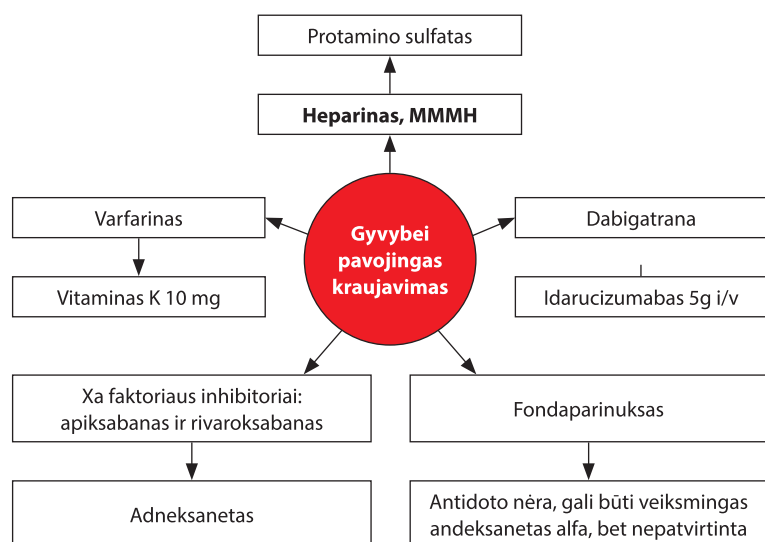
Ūminės PE metu svarbiausias gydymo uždavinys – apsaugoti ligonį nuo tolesnio trombų formavimosi, jų plitimo ir pakartotinių PE epizodų, leidžiant endogeninei fibrinolizei ištirpinti susidariusius trombus [3]. Pacientams, kuriems nustatyta didelė ar vidutinė PE klinikinė tikimybė, antikoagulantus reikėtų pradėti skirti nedelsiant, nelaukiant diagnostinių tyrimų atsakymų [3]. Dažniausiai skiriami mažos molekulinės masės heparinai (MMM), fondaparinuxas arba nefrakcionuotas he-

parinas [3]. Kai yra galimybė, rekomenduojama rinktis MMMH arba fondaparinuxą, nes šie vaistai pasižymi mažesne gyvybei pavojingo kraujavimo rizika [3].

Jei gydymo antikoagulantais metu išsivysto masyvus kraujavimas, gydymui gali tekti skirti antidotą (pav.)

## NEFRAKCIONUOTAS HEPARINAS

Nefrakcionuotas heparinas (toliau – heparinas) yra greito veikimo antikoaguliantas, sudarytas iš įvairaus ilgio polisacharidų, kurių vidutinis molekulinis svoris – apie 15000 daltonų (Da). Gydomosios heparino dozės slopina ir trombiną, ir Xa faktorių, taip pat mažina visas trombino sukeltas krešėjimo faktorių (V, VIII,



**Pav. Antikoagulantai ir jų antidotai**

**Santrumpos:** MMMH – mažos molekulinės masės heparinai.

IX, XIII) aktyvinimo reakcijas ir taip slopina krešėjimą. Šis poveikis priklauso nuo heparino koncentracijos kraujyje ir endogeninio trombino aktyvumo.

Dėl greito poveikio ir galimybės greitai nutraukti antikoaguliacinį poveikį, heparinas dažniau pasirenkamas skirti nestabilios būklės pacientams. Jei, įvykus PE, nutariama atlikti reperfuzinį PE gydymą (trombolizę arba embolektomiją), tolesnei antikoaguliacijai skiriamas heparinas. Tik po mažiausiai penkias dienas trunkančio heparino skyrimo, gali būti skiriami geriamieji antikoagulantai [3]. Heparinas – pasirinkimo vaistas PE gydyti, esant didelio laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumui [3]. Šis vaistas metabolizuojamas retikuloendotelinėje sistemoje ir kepenyse, todėl nereikia koreguoti dozės pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu.

Skiriant į veną, heparinas veikia iš karto, skiriant į poodį – veikimo pikas nustatomas po 2–4 val. Pusinės eliminacijos periodas priklauso nuo dozės ir siekia 45–60 min. [5]. Heparino neutralizavimas organizme, pasiūalinimas ir ryšys su kofaktoriais ženkliai varijuoja. Todėl tam, kad būtų pasiektos reikiamos dozės, būtina stebėti dalinį aktyvintą tromboplastino laiką (DATL).

Kontraindikacijos heparino vartojimui: padidėjęs jautrumas veikliajai arba pagalbinei medžiagai, kraujavimo požymiai dėl sutrikusios hemostazės, išskyrus suvartojimo koagulopatiją (sukeltą ne heparino), organinis pažeidimas, dėl kurio gali kraujuoti, ūminis bakterinis endokarditas (išskyrus endokarditą, kai yra mechaninis protezas), laikotarpis po didelių galvos arba nugaros smegenų operacijų, hemoraginės smegenų kraujagyslių ligos.

Taip pat svarbu žinoti, kad gydymo heparinu metu gali išsivystyti sunki trombocitopenija, kuri gali būti arba nebūti susijusi su arterijų arba venų tromboze. Tokiais atvejais gydymą heparinu reikia nutraukti. Pirmą kartą gydant heparinu, šie sutrikimai dažniau gali pasireikšti tarp 5 ir 21 gydymo dienos. Todėl trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš gydymą, o gydant – dukart per savaitę. Jei padidėjusio jautrumo heparinui reakcija jau buvo pasireiškusi, skaičius gali pradėti mažėti praėjus kelioms valandoms po heparino pavartojimo. Taip pat heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją, ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems, prieš pradedant gydymą, jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų. Rekomenduojama reguliariai stebėti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Heparino privalumai, lyginant su kitais antikoagulantais: greita veikimo pradžia, daugiau lankstumo titruojant dozę arba nutraukiant skyrimą, nesudėtinga stebėti (DATL), galima skirti esant inkstų funkcijos nepakankamumui, daugiametė patirtis gydant šiuo

vaistu, galimybė skirti greito veikimo antidotą, galimas ir intraveninis, ir poodinis dozavimas [6]. Heparino trūkumai: trumpas pusinės eliminacijos laikas, dėl ko į veną skiriamas automatine švirkštine pompa; labai nepastovus ir įvairus poveikis, dėl ko reikia dažnai tirti DATL; palaikyti terapines dozes dažnai sudėtinga; negalima vartoti per burną; galimos komplikacijos (kaip trombocitopenija, odos reakcijos, osteoporozė), didesnė kraujavimo rizika, lyginant su MMMH [7].

Įvykus kraujavimui, reikia skubiai nutraukti heparino skyrimą ir skirti antidotą – protamino sulfatą. Jo dozė apskaičiuojama pagal tai, kiek heparino skirta ir kiek praėjo laiko nuo paskutinio jo vartojimo. Pilnas heparino neutralizavimas pasiekiamas skyrus 1 mg protamino sulfato šimtui veikimo vienetų heparino. Jei heparinas skirtas poodinėmis injekcijomis, gali būti reikalingos pakartotinės mažos protamino sulfato dozės.

## MAŽOS MOLEKULINĖS MASĖS HEPARINAI

MMMH (1 lentelė) gaminami taikant įvairius standartinio heparino molekulės depolimerizacijos būdus. Išgaunami iš kiaulių žarnų gleivinės. Daugumos jų molekulinė masė yra 4000–7000 Da.

MMMH slopina krešėjimo kaskadą, aktyvuodami antitrombiną III. Kadangi jie labiau veikia Xa faktorių, o mažiau IIa, todėl sąlygoja daug mažesnę kraujavimo riziką nei nefrakcionuotas heparinas [3]. MMMH iš poodžio pasisavinami 90–100 proc., todėl, kad pasireikštų gydomasis poveikis, nereikia švirkšti į veną. MMMH pusinės eliminacijos laikas ilgesnis už heparino. Kadangi, gydant MMMH, kraujo plazmoje nuolat laikosi veiksminga vaisto koncentracija, vaistą galima skirti vieną arba du kartus per parą.

MMMH gali būti nefrakcionuoto heparino alternatyva, nustačius nedidelės rizikos PE, ir skiriami pirmąsias 2–3 dienas, kol įsitikinama, kad būklė neblogėja ir galima pradėti gydyti geriamaisiais antikoagulantais [3].

MMMH privalumai, lyginant su nefrakcionuotu heparinu: geresnis bioprieinamumas; lengvesnis ambulatorinis gydymas; ilgesnis antikoaguliacijos poveikis, o tai leidžia vaistą skirti tik vieną arba du kartus per parą; geresnė sąsaja tarp dozės ir atsako, dėl to nereikia laboratorinių tyrimų stebėsenai; mažesnė heparino sukeltos trombocitopenijos rizika; mažesnė osteoporozės rizika; nepraeina per placentos barjerą – tinka nėštumo laikotarpiu [3, 8].

MMMH trūkumai, lyginant su nefrakcionuotu heparinu: lėtesnė veikimo pradžia (20–30 min.); ilgesnis veikimas, dėl to sudėtingiau skubiai nutraukti antikoaguliacinį poveikį kraujuojant; blogiau veikia heparino antidotas protamino sulfatas; prailgėjęs pusinės eliminacijos laikas pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, dėl to didėja vaisto kaupimosi organizme ir kraujavimo rizika; stebėseną (jei ji reikalinga, pvz., skiriant MMMH pacientams,

sergantiems inkstų nepakankamumu) pagal anti-Xa faktoriaus aktyvumą mažiau prieinamas nei DATL heparino skyrimo atveju [8].

Bendrosios kontraindikacijos šiuo metu Lietuvoje registruotiems MMMH: padidėjęs jautrumas vaistui arba vaisto pagalbinėms medžiagoms, heparinui arba jo dariniams; buvusi heparino sukelta trombocitopenija; aktyvus kraujavimas arba padidėjusi kraujavimo rizika (pvz., neseniai ištikęs hemoraginis insultas, neseniai atlikta galvos arba nugaros smegenų, arba akių operacija, stemplės varikoziniai mazgai, sunkūs krešėjimo sutrikimai); spinalinė, epidurinė arba regioninė anestezija, jei MMMH vartota paskutinę parą; ūminis infekcinis endokarditas.

Esant kraujavimui MMMH fone, kaip ir nefrakcionuoto heparino atveju, taip pat gali būti skiriamas protamino sulfatas, tačiau jis ne visiškai atstato Xa faktoriaus aktyvumą [9]. Rekomenduojamos tokios protamino sulfato dozės:

- Vartojant enoksapariną:
  - Jei enoksaparinas leistas per paskutines 8 val.: skiriama 1 mg protamino sulfato vienam miligramui (100 TV) enoksaparino.
  - Jeigu po enoksaparino injekcijos praėjo daugiau kaip 8 val. arba nuspręsta, kad reikia antros protamino sulfato dozės, galima skirti infuzijos būdu 0,5 mg protamino sulfato kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino.
  - Po enoksaparino injekcijos praėjus 12 val., protamino sulfato gali neprireikti. Vis dėlto, net didelės protamino sulfato dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino aktyvumą, vertinant anti-Xa (daugiausia – apie 60 proc.).
- Vartojant daltepariną, nadropariną: 1 mg protamino sulfato slopina 100 anti-Xa natrio dalteparino vienetų. Šio vaistinio preparato sukeltas krešėjimo laiko prailgėjimas neutralizuojamas visiškai, tačiau 25–50 proc. anti-Xa aktyvumo išlieka.
- Vartojant bemipariną, protamino sulfato dozė yra 1,4 mg kiekvieniems 100 TV suvartoto anti-Xa.

## Enoksaparinas

Enoksaparino vidutinė molekulinė masė yra apie 4500 Da. Jis išgaunamas iš kiaulių žarnų gleivinės. *In vitro* enoksaparino natrio druska stipriai slopina Xa krešėjimo faktorių ir silpnai – IIa.

## Bemiparinas

Bemiparino vidutinė molekulinė masė yra 3600 Da. Grandinių su mažesne nei 2000 Da molekuline mase yra mažiau nei 35 proc. Bemiparinas, sušvirkštas po oda, greitai absorbuojasi ir jo biologinis prieinamumas siekia 96 proc. Didžiausia koncentracija plazmoje, skiriant 2500 TV ir 3500 TV dozes, susidaro po 2–3 val.,

## 1 lentelė. Mažos molekulinės masės heparinai, patvirtinti plaučių embolijai gydyti, ir jų dozavimas

Pavadinimas	Dozavimas į poodį
Enoksaparinas	1 mg/kg kas 12 val. ARBA 1,5 mg/kg 1k./d.
Bemiparinas	115 TV/kg 1 k./d.
Dalteparinas	100 TV/kg kas 12 val. ARBA 200 TV/kg 1k./d.
Nadroparinas	86 TV/kg kas 12 val. ARBA 171 TV/kg 1k./d.

skiriant 5000 TV, 7500 TV, 10000 TV ir 12500 TV dozėmis – po 3–4 val. Pusinės eliminacijos periodas – apie 5–6 val.

## Dalteparinas

Dalteparino vidutinė molekulinė masė yra 6 000 Da. 200 TV/kg kūno svorio šio vaistinio preparato švirkščiamą po oda kartą per parą. Vartojant vienkartinę paros dozę, ji neturi viršyti 18 000 TV. Didžiausias vaistinio preparato kiekis plazmoje susidaro praėjus 3–4 val. nuo poodinės injekcijos. Dalteparinas trombocitų funkciją ir jų adheziją veikia mažiau negu heparinas, todėl pirminę hemostazę veikia silpnai. Manoma, kad kai kurios antitrombozinės dalteparino savybės yra susijusios dar ir su jo poveikiu kraujagyslių sienelėms arba fibrinolizinei sistemai.

## Nadroparinas

Rekomenduojama skirti po oda du kartus per parą (kas 12 val.). Dozė parenkama pagal paciento kūno svorį. Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) yra ne daugiau kaip 50 ml/min.), vaisto dozės mažinti nereikia. Jei nusprendžiama skirti nadropariną pacientams, sergantiems sunkesniu inkstų funkcijos sutrikimu (GFG 30–50 ml/min.), nadroparino dozę reikia mažinti 25–33 proc. Esant GFG < 30 ml/min., nadroparino skirti negalima. Suleidus preparato po oda, didžiausia anti-Xa koncentracija pasiekama maždaug per 3–5 val. Biologinis prieinamumas – maždaug 88 proc. Suleidus preparato į veną, didžiausia anti-Xa koncentracija plazmoje susidaro greičiau nei per 10 min. Pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 2 val. Suleidus preparato po oda, pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 3,5 val. Tačiau suleidus 1900 anti-Xa TV, anti-Xa aktyvumas išlieka ne mažiau kaip 18 val.

Nadroparinas neskirtinas ir jaunesniems nei trejų metų vaikams (vaistinio preparato sudėtyje yra benzilo alkoholio).

## FONDAPARINUKSAS

Trečios kartos heparino produktas – parenterinis pentasacharidas fondaparinkas, veikiantis Xa faktorių, skiriamas vieną kartą per parą. Jo molekulinė masė – 1700 Da. Ir nefrakcionuotas heparinas, ir MMMH, ir fondaparinkas slopina Xa faktorių, tačiau nefrakcionuotas heparinas taip pat inaktyvina

# Pulmonologija ir alergologija

ir trombiną [10], o fondaparinuksas – išimtinai tik Xa faktorių. Fondaparinuksas turi ilgesnį veikimo pusperiodį (15–17 val.), neveikia trombocitų, nereaguoja su kitais plazmos baltymais arba ląsteliniais elementais, todėl negali sukelti heparino indukuotos trombocitopenijos [11]. Fondaparinuksas po poodynės injekcijos pasižymi 100 proc. bioprieinamumu. Pusė maksimalios koncentracijos serume pasiekama po 25 min., pikas – po 1,7 val. [12].

Fondaparinuksas skiriamas 1k./d.: jei kūno svoris <50 kg – 5 mg, 50–100 kg – 7,5 mg, >100 kg – 10 mg [3]. Jo antikoaguliacinis poveikis, esant normaliai inkstų funkcijai, išlieka 2–4 dienas. Esant inkstų funkcijos nepakankamumui (GFG<30 ml/min.), šio vaisto skyrimas nerekomenduojamas.

Fondaparinukso privalumai, lyginant su kitais antikoaguliantais: ilgas pusinės eliminacijos laikas leidžia dozuoti vieną kartą per parą; nėra heparino indukuotos trombocitopenijos pavojaus; įprastai nereikia stebėsenos [6]. Fondaparinukso trūkumai, lyginant su kitais antikoaguliantais: galima skirti tik injekcijomis; nėra specifinio antidoto (tačiau gali būti veiksmingas andeksaneto alfa skyrimas, nors ši indikacija kol kas nepatvirtinta ir nežinomos tikslios vaisto dozės); jei iškiltų būtinybė, daugelio ligoninių laboratorijose nėra jokios galimybės stebėti veikimo lygmens [6].

## NETIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIKOAGULIANTAI

Netiesiogiai veikiantys antikoaguliantai (kitaip – vitamino K antagonistai) kraujo krešėjimą slopinamąjį poveikį sukelia konkurenciniu būdu blokuodami vitamino K ir jo 2,3-epoksido redukciją iki vitamino KH<sub>2</sub>. Vitaminas KH<sub>2</sub> yra būtinas, kad protrombino faktoriai VII, IX ir X kepenyse galėtų būti karboksilinami ir taptų aktyvūs. Be to, pasireiškia atitinkamo stiprumo poveikis nuo vitamino K priklausomiems krešėjimo inhibitoriams – baltymui C ir jo kofaktoriui baltymui S. Dažniausiai vartojamas netiesiogiai veikiantis antikoaguliantas – varfarinas.

Varfarinas yra enantiomerų mišinys. R-varfarinas daugiausia metabolizuojamas dalyvaujant CYP1A2 ir CYP3A4. Varfarino dozę gali tekti koreguoti, atsižvelgiant į paciento genotipą. Pacientams, kurių organizme su CYP2C9 susijęs metabolizmas vyksta lėtai, paprastai reikia vartoti mažesnę pradinę ir palaikomąją dozes. Varfarino dozavimas gali būti sudėtingas, nes terapinis langas yra siauras, o vaisto koncentraciją veikia daug veiksnių, tokių kaip genetiniai veiksniai, vaistų sąveika ir dieta. Krešėjimo faktorių pusinės eliminacijos laikas yra nuo 4–7 val. (VII faktorius) iki 50 val. (II faktorius). Tai reiškia, kad, skyrus varfariną, iš pradžių per keletą dienų turi nusistovėti nauja krešėjimo sistemos pusiausvyra.

Varfarino privalumai, lyginant su kitais antikoaguliantais: ilgametė vaisto skyrimo patirtis; geresnis

veiksmingumas pacientams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai; žema kaina ir geras prieinamumas; galimybė atstatyti koaguliaciją su vitaminu K, šviežiai šaldyta plazma arba protrombino komplekso koncentratams; galimybė stebėti ir prireikus padidinti antikoaguliaciją (antifosfolipidinis sindromas, protezuoti širdies vožtuvai); galimybė įsitikinti, kad siekiamas antikoaguliacinis veiksmingumas yra pasiektas (tiriant tarptautinį normalizuotą santykį (TNS)). Varfarino trūkumai, lyginant su kitais antikoaguliantais: didelis tromboembolinių įvykių ir kraujavimo komplikacijų dažnis pacientams, kuriems nustatytas prieširdžių virpėjimas; reikalinga nuolatinė laboratorinė stebėseną, o tai sukelia papildomų nepatogumų pacientui ir didina gydymo kainą; vaisto koncentracija kraujyje gali kisti priklausomai nuo ligos, dietos pokyčių ir įvairių kartu vartojamų medikamentų.

Varfarinas kai kuriems pacientams, pirmosiomis vartojimo dienomis gaunantiems dideles dozes, gali sukelti odos nekrozę [13]. Manoma, kad odos nekrozės priežastis – staigus proteino C koncentracijos kritimas pirmąjį gydymo dieną, kuris sukelia praeinančią hiperkoaguliacijos būklę. Jei žinoma, kad pacientui anksčiau nustatytas proteino C stygius, rekomenduojama pirmąsias dienas, skiriant varfariną, kartu skirti ir kitą antikoaguliantą, iki kol pasiekiamas terapinis stabilus TNS. Kitos galimos vitamino K antagonistų sukeltos nepageidaujamos reakcijos: embolizacija cholesterolio kristalais, kraujagyslių kalcifikacija (vartojant ilgą laiką) [14], nefropatija, alerginės reakcijos. Taip pat būtina prisiminti, kad vitamino K antagonistai yra žinomi teratogenai ir yra kontraindikuotini pirmąjį nėštumo trimestrą bei paskutinėmis keturiomis nėštumo savaitėmis.

Pasireiškus kraujavimui, vartojant netiesiogiai veikiančius antikoaguliantus, TNS rodmenį reikia greitai sumažinti iki 1,5–1,6. Antikoagulianto skyrimas nutraukiamas, skiriama šviežiai šaldyta plazma arba IV faktoriaus ir protrombino komplekso faktorių koncentratas. Poveikis pasireiškia iš karto, tačiau po 6 val. susilpnėja. Varfarino poveikį taip pat galima neutralizuoti skiriant vitaminą K (10 mg į veną). Jo poveikis pasireiškia per 6–12 val. ir stipriausias būna po 24 val.

## NAUJIEJI GERIAMIEJI ANTIKOAGULIANTAI

Naujieji antikoaguliantai (arba kitaip geriamieji ne vitamino K antagonistai) (2 lentelė) – tai mažos molekulos, kurios tiesiogiai slopina vieną iš krešėjimo faktorių. Kadangi naujųjų antikoaguliantų bioprieinamumas ir farmakokinetika lengvai nuspėjama, šie vaistai gali būti skiriami fiksuotomis dozėmis ir be laboratorinės krešėjimo sistemos stebėsenos.

III fazės klinikinių tyrimų metaanalizėse, stebint pirmuosius 3–12 mėn. gydymo šiais antikoaguliantais,

**2 lentelė. Naujieji antikoagulantai ir jų savybės [3]**

Savybės	Apiksabanas	Dabigatranas	Edoksabanas	Rivaroksabanas
Taikinys	Xa faktorius	Ila faktorius	Xa faktorius	Xa faktorius
Laikas iki veikimo piko	1–2 val.	1–3 val.	1–2 val.	2–4 val.
Pusinės eliminacijos laikas	8–14 val.	14–17 val.	5–11 val.	7–11 val.
Pašalinimas per inkstus	27 proc.	80 proc.	50 proc.	33 proc.
Perspėjimai dėl sąveikos su kitais vaistais	Nerekomenduojamas pacientams, gaunantiems gydymą stipriais CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais. Skiriant kartu CYP3A4 ir P-gp aktyvinamuosius vaistus (pvz., rifampiciną), apiksabano koncentracija gali sumažėti apie 50 proc.	Stiprūs P-gp inhibitoriai kontraindikuotini. Takrolimo skyrimas nerekomenduojamas. Skiriant kartu P-gp aktyvinamuosius vaistus, dabigatrano koncentracija krinta ir šių vaistų reikėtų vengti	Kartu skiriant P-gp inhibitorius ciklosporiną, dronedaroną, eritromiciną arba ketokonazolį rekomenduojama edoksabano dozė – 30 mg 1 k./d.	Nerekomenduojamas pacientams, gaunantiems gydymą stipriais CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais
Nerekomenduojama skirti kai:	GFG < 15 ml/min., sunkus kepenų nepakankamumas arba kepenų liga su koagulopatija	GFG 30 ml/min. Kartu skiriami P-gp inhibitoriai, jei GFG < 50 ml/min.	GFG < 15 ml/min., sunkus kepenų nepakankamumas arba kepenų liga su koagulopatija	GFG < 15 ml/min., vidutinis arba sunkus kepenų nepakankamumas arba kepenų liga su koagulopatija
Antidotai	Andeksanetas alfa	Idarucizumabas	Andeksanetas alfa	Andeksanetas alfa

**Santrumpos:** CYP3A4 – citochromo P450 3A4; P-gp – glikoproteinas P.

nustatyta 40 proc. mažesnė masyvaus kraujavimo rizika, lyginant su netiesiogiai veikiančiais antikoaguliantais [15].

Tipinės pradinės vaistų dozės, esant normaliai inkstų funkcijai: rivaroksabanas – 15 mg 2 k./d. 21 dieną, po to 20 mg × 1 k./d.; apiksabanas – 10 mg 2 k./d. 7 dienas, po to 5 mg × 2 k./d. (2,5 mg × 2 k./d., jei tęsiama daugiau kaip 6 mėn.); edoksabanas – 60 mg × 1 k./d.; dabigatranas – 150 mg × 2 k./d.

Rivaroksabanas arba apiksabanas vietoje parenterinių antikoagulantų gali būti skiriami iš karto diagnozavus PE arba po 1–2 dienų, gydžius heparinu arba MMMH, arba fondaparinksu. Įprastu atveju naujieji antikoagulantai pradedami skirti, kai nuolatinė heparino infuzija sustabdoma arba tada, kai būtų buvusi reikalinga skirti kitą MMMH (arba fondaparinkso) dozę. Nesvarbu, ar ligonis jau buvo pradėtas gydyti MMMH arba heparinu, arba fondaparinksu, ar ne, intensyvus gydymas rivaroksabanu tęsiamas 21 dieną, o apiksabanu – septynias dienas [2]. Iš karto po trombolizės naujųjų antikoagulantų skirti negalima. Jei nutariama keisti varfariną naujaisiais antikoaguliantais, jų skyrimas turi būti pradėtas, kai TNS yra terapinėse ribose (nuo 2 iki 3).

Kaip matoma 2 lentelėje, naujaisiais antikoaguliantais negali būti gydoma, esant sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui. Gydant naujaisiais antikoaguliantais, įprastu atveju kraujo krešėjimo

**3 lentelė. Andeksaneto alfa dozavimas**

Antikoaguliantas	Paskutinė antikoagulianto dozė	Laikas nuo paskutinės antikoagulianto dozės	
		<8 val. arba nežinomas	≥8 val.
Rivaroksabanas	≤10 mg	Maža andeksaneto alfa dozė	Maža andeksaneto alfa dozė
	>10 mg arba nežinoma	Didelė andeksaneto alfa dozė	
Apiksabanas	≤5 mg	Maža andeksaneto alfa dozė	Maža andeksaneto alfa dozė
	>5 mg arba nežinoma	Didelė andeksaneto alfa dozė	

rodiklių tirti nereikia. Naujieji antikoagulantai yra pirmojo pasirinkimo geriamieji antikoagulantai po VTE ne nėsčioms moterims (joms rekomenduojama skirti MMMH) ir pacientams, kurie neturi sunkaus inkstų nepakankamumo arba aktyvios onkologinės ligos [16].

Jei vartojant rivaroksabaną arba apiksabaną išsivysto kraujavimas, galima skirti šių vaistų antidotą – **andeksanetą alfa**. Tai modifikuotas rekombinantinis Xa faktorius, greitai panaikintis Xa faktorių slopinamųjų antikoagulantų aktyvumą (vartojimas patvirtintas tik perdozavus rivaroksabano ir apiksabano). Vaistas skiriamas iš pradžių boliuso metodu į veną, iškart po to pradedant infuziją. Dozavimas pateikiamas 3 lentelėje [17].

Maža andeksaneto alfa dozė: 400 mg skiriama 30 mg/min. greičiu, po to infuzija 4 mg/min. greičiu

120 min. (480 mg). Didelė andeksaneto alfa dozė: 800 mg skiriama 30 mg/min. greičiu, po to infuzija 8 mg/min. greičiu 120 min. (960 mg).

Dabigatraną poveikį, esant kraujavimui, gali panaikinti **idarucizumabas** – visiškai humanizuotas antikūno fragmentas. Idarucizumabas prisijungia laisvą ir su trombinu jau susijungusį dabigatraną. Idarucizumabas suriša dabigatraną 350 kartų stipriau negu trombinas, taip neutralizuodamas jo veikimą [18]. Idarucizumabas skiriamas į veną. Skiriama 5 g po 2,5 g/50 ml boliuso metodu, pertrauka tarp dviejų vaisto suleidimų negali būti ilgesnė kaip 15 min.

## APIBENDRINIMAS

PE ir kitų VTE gydymui skiriamų antikoagulantų pasirinkimas vis didėja. Antikoagulianto pasirinkimas priklauso ne tik nuo kainos arba vartojimo būdo. Būtina atkreipti dėmesį ir į gretutines ligas, kartu skiriamus medikamentus, antidoto buvimą, laboratorinės stebėsenos poreikį ir individualias paciento savybes bei poreikius.

## LITERATŪRA

1. **Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Galus A, Hunt BJ, et al.** Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(11):2363-71.
2. **Miliauskas S, Ereminienė E, Jankauskas A, Jurkevičius R, Jurkienė N, Macas A, ir kt.** Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos. Kaunas: Medicinos spaudos namai; 2015.
3. **Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41(4):543-603.
4. **Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al.** Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011; 342:d3036.
5. **Baglin T, Barrowcliffe T, Cohen A, Greaves M.** Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006; 133(1):19-34.
6. **Hull RD, Garcia DA.** Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (date 11/03/2020).
7. **Robertson L, Jones LE.** Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (2):CD001100.
8. **Hirsh J, Levine MN.** Low molecular weight heparin. *Blood.* 1992; 79(1):1-17.
9. **Harenberg J, Gnasso A, De Vries J, Zimmermann R, Augustin J.** Inhibition of low molecular weight heparin by protamine chloride in vivo. *Thromb Res.* 1985; 38(1):11-20.
10. **Weitz JI.** Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337(10):688-98.
11. **Bauer KA.** Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58(2):S14-7.
12. **Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee.** Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002; 359(9319):1715-20.
13. **Bauer KA.** Coumarin-induced skin necrosis. *Arch Dermatol.* 1993; 129(6):766-8.
14. **Rennenberg RJ, van Varik BJ, Schurgers LJ, Hamulyak K, ten Cate H, Leiner T, et al.** Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood.* 2010; 115(24):5121-3.
15. **Kakkos S, Kirkilesis G, Tsolakis I.** Editor's Choice: efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48(5):565-75.
16. **Hull RD, Lip GY, Leung L.** Venous thromboembolism: anticoagulation after initial management. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (date 11/03/2020).
17. **Andexxa.** Dosing & administration. Available at: <https://andexxa.com/dosing/> (date 13/03/2020)
18. **Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al.** A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013; 121(18):3554-62.