

**Lietuvos klinikinės
farmakologijos draugija**

Juridinio asmens kodas: 195743631
Eivenių g. 2, LT-50009, Kaunas
Kardiologijos klinika, 11-14 kab.
Tel.: (8 37) 32 68 89
Faks.: (8 37) 32 64 27
El.pastas.:
romaldasmaciulaitis@vykt.lt



2002-01-25

Šiaulių vaistų komitetas



PRANEŠIMAS

2020 m. gruodžio 29 d. Nr. ST-58

Šiauliai

Gerbiami kolegos,

2020 m. vasario 4 d. Šiauliuose vyko Lietuvos klinikinės farmakologijos draugijos, Šiaulių teritorinės ligonių kasos ir Šiaulių vaistų komiteto organizuota mokslinė praktinė konferencija - diskusija „Kaip racionalizuoti antikoagulantų, antibiotikų ir benzodiazepinų vartojimą“, kurioje aktyviai dalyvavo 153 klausytojai. Konferencijos metu Šiaulių vaistų komitetas pristatė atliktą retrospektyvinį kohortinį tyrimą, kurio tikslas buvo įvertinti antikoagulantų racionalaus vartojimo ypatumus Lietuvoje. Šiame pranešime pateikiama trumpa teorinė dalis, kurioje trumpai apžvelgiama antikoagulantų situacija ambulatorinėje grandyje bei pristatomi minėto tyrimo rezultatai.

Varfarinas ir tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai ambulatorinėje grandyje Lietuvoje ir kitose Europos sąjungos šalyse

Varfarinas yra gerai žinomas vaistas, kurio saugumas ir veiksmingumas įrodytas klinikiniuose tyrimuose. Varfarinas, kaip ir tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TGAK), yra efektyvus vaistas tromboembolinių įvykių profilaktikai [1]. Todėl varfarinas vis dar plačiai naudojamas vaistas vakarų Europoje. Pavyzdžiui, Švedijoje 2016 m. varfarinas buvo vienas plačiausiai vartojamų antikoagulantų, o amžiaus grupėje virš 65 m. jo suvartojimas buvo didesnis nei visų TGAK kartu sudėjus [2]. Ilga (60 metų) vartojimo patirtis leidžia įvertinti visus galimus privalumus ir trūkumus: gerai žinomas veiksmingumo ir saugumo profilis, dozavimo ypatumai specialiosioms populiacijoms (pavyzdžiui, pacientams, sergantiems terminaliniu IFN), sąveika su kitais vaistais ir maisto produktais. Tuo tarpu kalbant apie TGAK negalime būti visiškai tikri, kad tai, kas nustatyta klinikiniuose tyrimuose, visiškai atitiks klinikinę praktiką, ypač kalbant apie daugeliu ligų sergančius, daug vaistų vartojančius pacientus, kurie nebuvo įtraukti į atitinkamus klinikinius tyrimus. Yra daugybė klinikinių situacijų, kuriose pirmenybė teikiama varfarinui, nes TGAK yra kontraindikuotini, nerekomenduojami ar nepatvirtintas jų vartojimas (sunkus inkstų funkcijos

nepakankamumas, nėščiosios, vaikai, labai didelis ar labai mažas svoris (<50 kg, >120 kg), onkologinės ligos, kt.).

Nustatytas 3-6 mėnesių varfarino vartojimo laikotarpis yra būtinas, siekiant įvertinti varfarino saugumą ir veiksmingumą. Svarbu pažymėti, kad būtent netinkamas monitoravimas (tai yra, per retas SPA/INR matavimas) dažnai tampa nepakankamo veiksmingumo ar saugumo priežastimi. Varfarino veiksmingumo stebėsenos rekomendacijose nurodomi du pagrindiniai metodai, kuriais turi būti stebimas varfarino poveikis. Tai - tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) ir laiko terapiniame intervale (angl. *Time in Therapeutic Range*, TTR) nustatymo metodas. Gydomo varfarinu veiksmingumas tiesiogiai susijęs su adekvačia ir ilgalaikė terapine hipokoaguliacija (pvz., nevožtuviniam PV, TNS turi būti 2,0-3,0). Hipokoaguliacijos kokybę geriausiai atspindi TTR, išreikštas procentais. Rekomenduojama užtikrinti tinkamą varfarino stebėseną ir TTR skaičiuoti iš ne trumpesnio kaip 6 mėnesių laikotarpio, atmetus įsotinimo varfarinu laikotarpį. Įsotinimo varfarinu laikotarpis įvairiose šalyse skiriasi: Lietuvoje nuspręsta nevertinti tik pirmos gydymo varfarinu savaitės, tuo tarpu kai kurios kitos šalys, pavyzdžiui Jungtinė Karalystė, laikosi griežtesnės pozicijos ir rekomenduoja atmesti 6 savaitių tyrimų rezultatus [3]. Vartojant varfariną ir siekiant optimalių gydymo rezultatų būtina tirti krešumo rodiklius ne rečiau kaip kartą per mėnesį (su kelių dienų paklaida). Retesnis tyrimų atlikimas tiesiogiai susijęs su prastesniais gydymo rezultatais [4]. Jeigu pacientas, 6 mėnesius vartojęs varfariną, atliko 4-5 ar mažiau kraujo krešumo rodiklių tyrimus, nepasiektos terapinės hipokoaguliacijos ar perdozavimo priežastys yra gana aiškios. Šiuo atžvilgiu, Jungtinėje Karalystėje taikoma pavyzdinė racionalaus gydymo kompensuojamaisiais antikoagulantais praktika: pirmo pasirinkimo antikoagulantu laikomas varfarinas, jis skiriamas ne mažiau kaip šešis mėnesius, po to vertinamas TTR (atmetus pirmas 6 gydymo savaites) - jei TTR mažesnis nei 65%, tai dar nėra indikacija paskirti TGAK [3]. Tokiu atveju ieškoma priežasčių, kodėl TTR neatitinka rekomendacijų - nepakankamas monitoravimas, nesilaikoma gydymo ir mitybos rekomendacijų ir pan., ir, tik nepavykus, koreguoti priežasčių, svarstoma galimybė skirti NGAK. Ir tik nedaugeliui pacientų, laikantis gydymo režimo nepavyksta, pasiekti ir išlaikyti terapinės hipokoaguliacijos ribų.

Tiek varfarinas, tiek TGAK yra kraujo krešėjimą slopinantys vaistai, todėl ir jų nepageidaujamos reakcijos yra panašios, dažniausiai pasireiškiančios kraujavimu. Remiantis literatūros duomenimis, kraujavimo dažnis vartojant TGAK ir varfariną (jei TTR>65%) yra panašus. Daugiau kaip 125 tūkst. pacientų, vartojusių vieną iš TGAK arba varfariną ir sergančių su vožtuvais nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, analizė parodė, kad, jei vartojant varfariną 6 mėnesių TTR yra daugiau nei 65%, kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnis tarp vartojančių TGAK ir varfariną nesiskyrė. Tame pačiame tyrime nustatyta, jog vieno iš TGAK saugumo profilis buvo netgi prastesnis nei varfarino (t.y., pacientai, vartoję šį preparatą, dažniau kraujavo iš virškinamojo trakto, nei vartoję

varfariną) [5]. Be abejo, dalis tyrimų, kurių metu buvo analizuojama pacientų imtis, kurių TTR<65%, parodė, kad varfarinas pasižymi didesne rizika sukelti kraujavimą [6], tačiau tai tik dar kartą įrodo, kad gydymo varfarinu rezultatai tiesiogiai priklauso nuo INR kontrolės kokybės.

Kaštų efektyvumo analize (angl. *cost effectiveness*) įrodyta, kad, kai TTR>65%, farmakoekonomiškai naudingiau skirti varfariną. Atliekant farmakoekonominę analizę, į išlaidas įtraukiama ne tik bazinė vaisto kaina, bet ir gydymo išlaidos, patirtos dėl vaisto neveiksmingumo ar nepageidaujamų reakcijų.

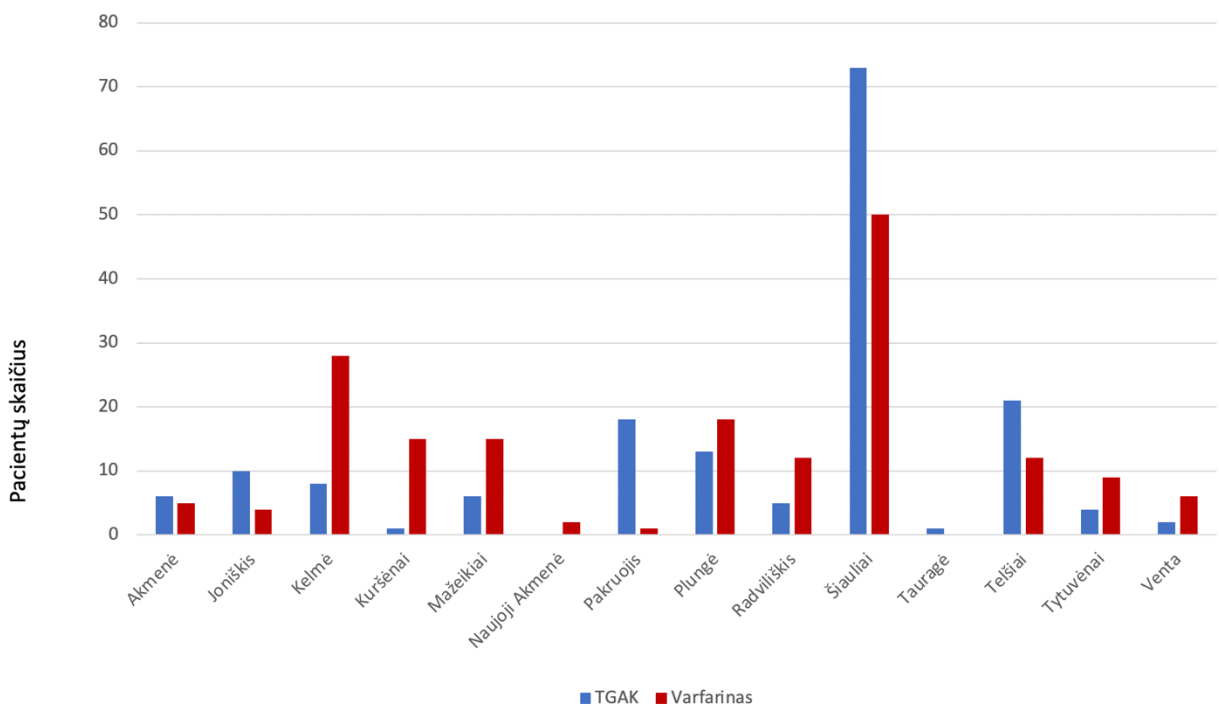
Atsižvelgiant į kaštų efektyvumo analizės rezultatus, Lietuvoje, sveikatos apsaugos ministerijos, buvo parengtos TGAK skyrimo sąlygos. 3-6 mėnesių varfarino vartojimo laikotarpis būtinas, siekiant tinkamai įvertinti gydymo varfarinu kokybę. Tačiau jei kyla kliniškai reikšmingo varfarino perdozavimo rizika (nustatoma bent viena TNS reikšmė daugiau 8 ar dvi TNS reikšmės daugiau 5 per ne ilgesnį nei 3 mėnesių laikotarpį), rekomenduojama varfariną keisti į TGAK iš karto. Analogiškos ar panašios kompensuojamųjų TGAK skyrimo sąlygos taikomos ir kitose šalyse, kadangi nėra įrodymų, kad TGAK būtų pranašesni už varfariną, jei išlaikoma adekvati terapinė hipokoaguliacija (TTR \geq 65%). Prancūzijoje varfarinas nurodomas kaip pirmo pasirinkimo vaistas tromboembolinių komplikacijų prevencijai, o TGAK gali būti skiriami tik tuomet, kai taikant optimalią gydymo kontrolę nepavyksta išlaikyti terapinės hipokoaguliacijos arba jei yra kontraindikacijų varfarinui vartoti [8]. Jungtinėje Karalystėje pirmo pasirinkimo antikoaguliantas taip pat yra varfarinas [3].

Antikoagulantų situacijos Lietuvoje apžvalga: retrospektyvinis kohortinis tyrimas

Šiauliuose vykusioje konferencijoje gydytoja klinikinė farmakologė A. Ūsaitė pristatė Šiaulių regione atlikto retrospektyvinio tyrimo rezultatus. Tyrimo tikslas buvo įvertinti neracionalaus antikoagulantų (tiek varfarino, tiek tiesioginio poveikio geriamųjų antikoagulantų) vartojimo paplitimą ir galimas pasekmes pirminėje sveikatos priežiūros grandyje. Šiame tyrime buvo retrospektyviai analizuoti pacientų, prisirašiusių Šiaulių teritorinės ligonių kasos veiklos zonoje esančiose gydymo įstaigose, ambulatoriniai duomenys. Į analizę buvo įtraukti visi pacientai, kuriems 2017 – 2018 m. laikotarpiu buvo pagal TLK-AM ligos kodą (prieširdžių virpėjimas, plaučių embolija ar giliųjų venų trombozė) buvo paskirti kompensuojamieji TGAK. Varfarino grupės pacientai minėtu laikotarpiu vartoję kompensuojamą varfariną taip pat pagal TLK-AM kodus į analizę buvo atrinkti atsitiktine tvarka. Šie vaistai turėjo būti vartojami nepertraukiamai bent vienerius metus. Abiejų grupių pacientų duomenys buvo nagrinėti remiantis Šiaulių teritorinės ligonių kasos (TLK) duomenų bazėje turimais duomenimis.

Tyrimo rezultatai

Iš viso tyrinėtas 331 pacientas. Varfarino grupėje buvo įtraukti ir analizuoti 163 pacientų duomenys, TGAK grupėje – 168 pacientų. Šiek tiek vyresni pacientai buvo TGAK grupėje: amžiaus vidurkis buvo 75 metai, varfarino grupėje amžiaus vidurkis buvo 72 metai. Dažniausiai iš TGAK grupės šiems pacientams buvo skirta rivaroksabanas – 88 (26,6 %) pacientai, apiksabanas buvo skirtas 69 (20,8 %) pacientams, o dabigatranas buvo skirtas tik 11 (3,3 %) pacientų. Atskirai analizuojant Šiaulių TLK veiklos zonoje priskirtų pirminės sveikatos priežiūros gydymo įstaigų duomenis pagal miestus nustatyta, jog TGAK buvo skiriami dažniau nei varfarinas Pakruojyje, Šiauliuose, Telšiuose (žr. pav. 1).



Pav. 1. Antikoagulantų skyrimo paskyrimas pagal miestą Lietuvos pacientams, vartojusiems antikoagulantus vienerių metų laikotarpyje

Komplicacijų skiriant antikoagulantus įvertinimas

Retrospektyvinio tyrimo metu taip pat buvo analizuotos įvykusios (dokumentuotos) komplikacijos skiriant pacientams antikoagulantus nepertraukiamai vienerius metus. Komplikacijos rastos ir analizuotos remiantis Šiaulių teritorinės ligonių kasos duomenų baze pagal TLK-10-AM kodus. Dažniausios komplikacijos TGAK pasitaikė rivaroksabaną gaunančių pacientų grupėje, iš viso nustatyta 15 atvejų, iš kurių dažniausios komplikacijos buvo kraujavimas į smegenis (9 atvejai),

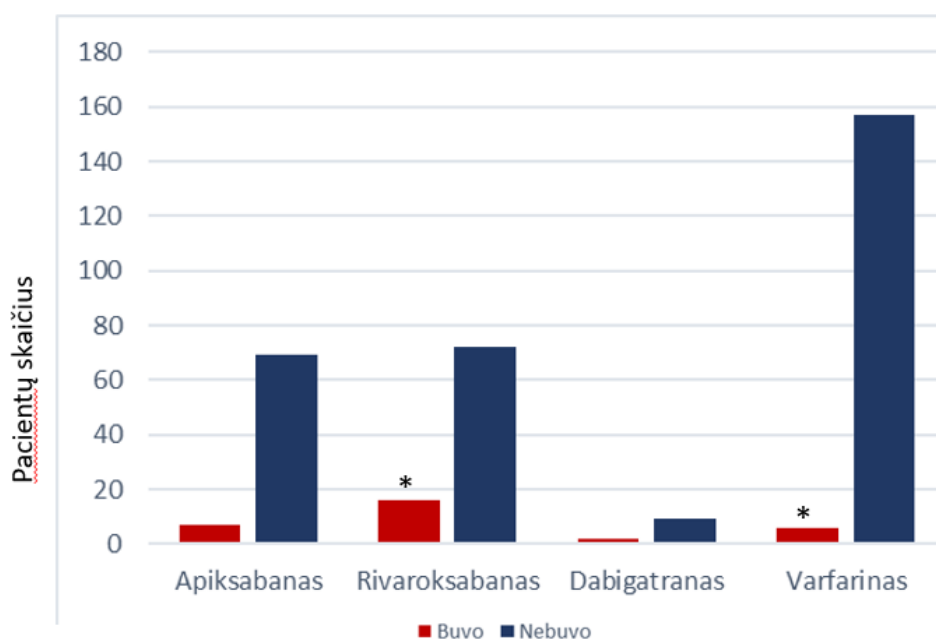
varfarino grupėje iš viso komplikacijų buvo nustatyta 6 atvejai, iš kurių dažniausios buvo taip pat kraujavimas į smegenis (4 atvejai) (žr. pav. 2).

Komplikacija/TLK-AM kodas		A	R	D	V
AK sukeltas kraujavimas	D68.3	2	2	0	0
Kraujavimai į smegenis	I62. 1 I63.5, I63.9 I69.1	1	9	0	4
Tromboflebitai	I80.1 I80.2 I80.3	1	2	0	1
Kraujavimai iš VT	K25.4, K29, K92.2	1	2	1	0
Iš nosies/nepatikslinta	R04.0, R58	2	0	0	0
Apsinuodijimas AK	T45.7	0	0	0	1
VISO		7	15	1	6

Pav. 2. TGAK ir varfarino komplikacijos pagal TLK-AM kodus

Santrumpos: AK – antikoagulantai, A – apiksabanas, R – rivaroksabanas, D – dabigatranas, V – varfarinas

Nustatyta, jog statistiškai reikšmingai daugiau tokių komplikacijų vienerių metų laikotarpyje buvo pastebėta TGAK rivaroksabaną gaunančių grupėje lyginant su varfarino grupe. Tarp kitų TGAK (apiksabano, dabigatrano) sukeltų komplikacijų statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta lyginant su varfariną gaunančių pacientų grupe. Atkreipiamas dėmesys, jog tai galėjo būti dėl to, jog atvejų keikis buvo panašus, o buvo analizuotas sąlyginai mažas apiksabaną (n=69) bei dabigatraną (n=11) gaunančių pacientų skaičius (žr. pav. 3).

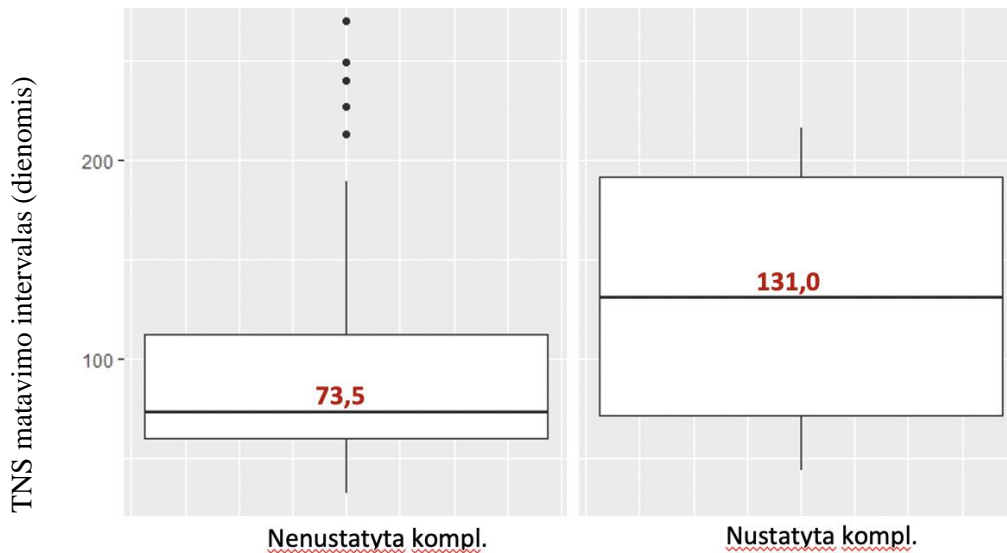


Pearson χ^2 testas, * $p < 0,001$

Pav. 3. Statistiškai daugiau komplikacijų buvo nustatyta rivaroksabano grupėje lyginant su varfarinu Lietuvoje pacientams, vartojusiems antikoaguliantus vienerių metų laikotarpyje

Varfarino saugumo/efektyvumo monitoravimas ir TTR

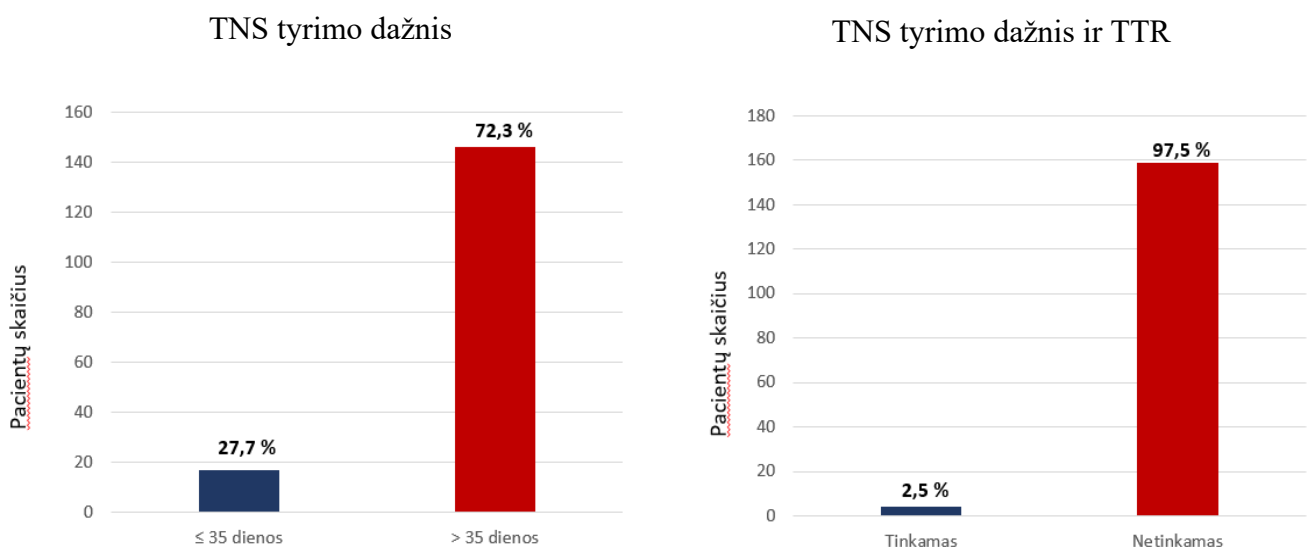
Atliktame tyrime taip pat buvo analizuoti ir pateikti rezultatai pacientų, kurie vienerius metus nepertraukiamai vartojo varfariną ($n=163$), išmatuotų TNS vidurkiai, pagal tai, ar pacientams buvo nustatytos su antikoaguliantais susijusios komplikacijos, ar nebuvo nustatytos. Žinoma, jog iš viso varfariną gavusių pacientų komplikacijos buvo nustatytos 6 pacientams. Gauti rezultatai parodė, jog statistiškai reikšmingai su varfarinu susijusių komplikacijų atsiradimui įtakos turėjo TNS matavimo dažnis: pacientams, kuriems komplikacijų nustatyta nebuvo, TNS matavimo laiko intervalų vidurkis buvo 73 dienos, kai tuo tarpu pacientams su nustatytomis komplikacijomis laiko intervalas, tarp TNS matavimų buvo gerokai ilgesnis - 131 diena (žr. pav. 4).



* Pearson koreliacijos koeficientas, $p < 0,05$

Pav. 4. Pacientų, kuriems buvo ir nebuvo nustatytos varfarino komplikacijos TNS matavimo dažnis dienomis Lietuvoje pacientams, vartojusiems antikoaguliantus vienerių metų laikotarpyje

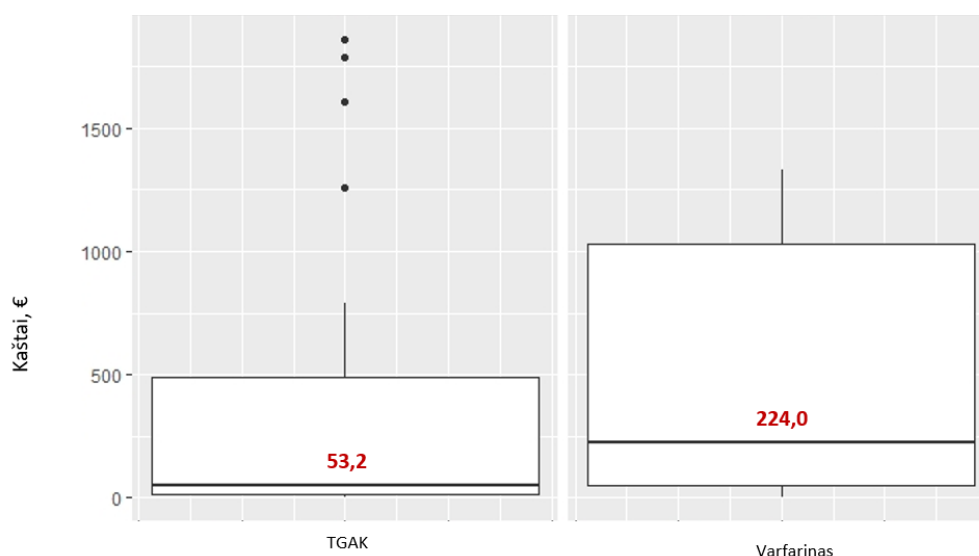
Atliktame tyrime taip pat buvo analizuota ir TTR reikšmės tarp visų varfarino grupės pacientų, gavusių varfariną nepertraukiamai vienerius metus. Atkreipiamas dėmesys, jog tinkamas TNS matavimo dažnis apskaičiuojant TTR buvo pasirinktas kaip ≤ 35 dienos. TTR matavimo intervalas pasirinktas remiantis literatūros duomenimis [9], kur nustatyta, jog optimaliausias TTR matavimo intervalas siekiant išvengti su varfarino skyrimu susijusių komplikacijų yra 4 savaitės. Šiame tyrime buvo leidžiama kelių dienų paklaida, tačiau turėjo neviršyti 35 dienų tyrimo atlikimo intervalo. Tinkamas TTR buvo vertinamas kaip ≥ 65 proc. Nustatyta, jog tik **27,7 %** visų varfariną vartojusių pacientų TNS buvo tiriamas kas ≤ 35 dienas. Tinkami TNS tyrimo dažniai ir tinkami TTR bendrai buvo nustatyti iš viso **tik 2,5 %** visų varfarino grupės pacientų (žr. pav. 5).



Pav. 5. TNS ir TTR įvertinimas Lietuvoje pacientams, vartojusiems varfarino vienerių metų laikotarpyje

Antikoagulantų ekonomiškumo vertinimas

Pristatytame tyrime taip pat buvo analizuota, kiek kaštų vidutiniškai buvo išleista su antikoagulantų skyrimu susijusių komplikacijų gydymui. Su TGAK skyrimu susijusių komplikacijų gydymui vidutiniškai buvo išleista 53,2 eurai, su varfarino skyrimu susijusių komplikacijų gydymui buvo vidutiniškai buvo išleista 224,0 eurai. Tačiau TGAK grupėje stebėti pavieniai atvejai, kur komplikacijų gydymui išleista suma viršijo 1500 eurų (žr. pav. 6).



Pav. 6. Kaštų, išleistų TGAK ir varfarino sukeltų komplikacijų gydymui, palyginimas Lietuvos pacientams, vartojusiems antikoaguliantus vienerių metų laikotarpyje

Išvados/apibendrinimas

Konferencijoje pristatytą tyrimą galima būtų įvardinti kaip pilotinį, patikimesnėms išvadoms formuoti ir situacijai Lietuvos mastu įvertinti reikalingas platesnės apimties tyrimas įtraukiant ir kitus šalies regionus. Tačiau tam tikrą tendenciją galima stebėti ir iš šio retrospektyvinio kohortinio tyrimo: buvo nustatyta, jog statistiškai dažniau komplikacijų, susijusių su antikoagulantų vartojimu buvo rivaroksabano grupėje lyginant su varfarinu, dažniausios komplikacijos buvo kraujavimai į galvos smegenis. Šiame tyrime taip pat atsispindėjo, jog yra labai nepakankama gydymo varfarinu kontrolė – didžiąjai daliai varfariną gaunančių pacientų nustatytas netinkamas TTR rodmuo, kas itin didina komplikacijų bei neefektyvios antikoaguliacijos riziką. Kaštai, išleisti

kompliakacijų gydymui buvo didesni varfarino nei TGAK grupėje, tačiau šioje grupėje taip pat stebėti pavieniai atvejai, kurie reikalavo gerokai didesnių išlaidų.

Apibendrinant, šiuo metu teigti, jog varfarino naudos - rizikos santykis yra neigiamas negalima, nes šis vaistinis preparatas yra būtinas didelei grupei pacientų, pavyzdžiui tiems, kurie serga su vožtuvo patologija susijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems nustatyta kairiojo skilvelio aneurizma. Gydymas varfarinu yra indikuotinas ir tais atvejais, kai TGAK skirti yra draudžiama, pirmiausia, kai yra inkstų funkcijos nepakankamumas. Todėl reikia principingai konstatuoti, kad reklaminio pobūdžio teiginiai, kad registravus TGAK varfarinas netenka savo naudingumo ir tampa kenksmingas yra neteisinga, nes taip painiojama visa visuomenė, kuri nebūtinai supranta skirtumus tarp skirtingų vaistų skyrimo indikacijų ir kontraindikacijų.

Kontaktiniai duomenys – el. paštas siauliu.vk@vkl.lt

Pranešimą parengė:

Gydytojai klinikiniai farmakologai: Akvilė Ūsaitė, Eglė Karinauskė, Simona Stankevičiūtė, Skaistė Kasciuškevičiūtė, Vaidotas Galaunė, gydytojas Tomas Lasys, doc. Gintautas Gumbrevičius, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas.

Šiaulių vaistų komiteto nariai: Prof. Romaldas Mačiulaitis, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Vaistų komiteto pirmininkas; Dalia Ozolienė, Šiaulių teritorinės ligonių kasos Kontrolės skyriaus vedėja; Anželika Vičienė, buvusi Šiaulių vaistų komiteto narė.

Literatūra:

1. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723. doi:10.1155/2013/640723.
2. <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20534/2017-3-34.pdf>
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180/resources/atrial-fibrillation-management-pdf-35109805981381>
4. How to manage warfarin therapy, Philip A Tideman et al., *Aust Prescr*. 2015 Apr; 38(2): 44–48. Published online 2015 Apr 1. doi: 10.18773/austprescr.2015.016 PMID: PMC4653986
5. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Xiaoxi Yao, PhD; Neena S. Abraham, MD, MSCE; Lindsey R. Sangaralingham, MPH; M. Fernanda Bellolio, MD, MS; Robert D. McBane, MD; Nilay D. Shah, PhD; Peter A. Noseworthy, MD, *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725
6. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin

- in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*. 2005;91(4):472.)
7. Jancic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics*. 2015 Apr;33(4):395-408)
 8. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf
 9. Vandvik, Per Olav, et al. "Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." *Chest* 141.2 (2012): e637S-e668S.