

Tromboos ja veritsus Antidoodid

Ljudmilla Kalinina

Sisehaiguste vanemarst, PERH

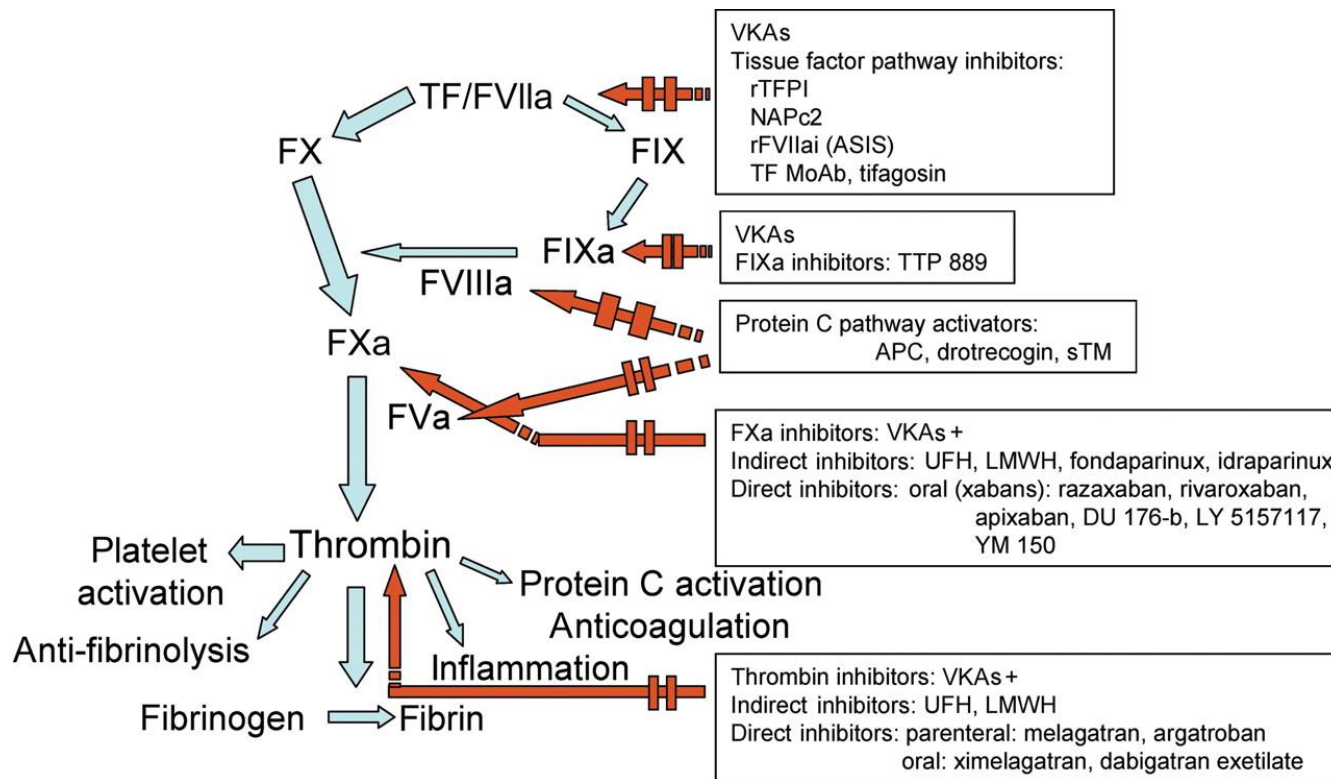
01.04.2015



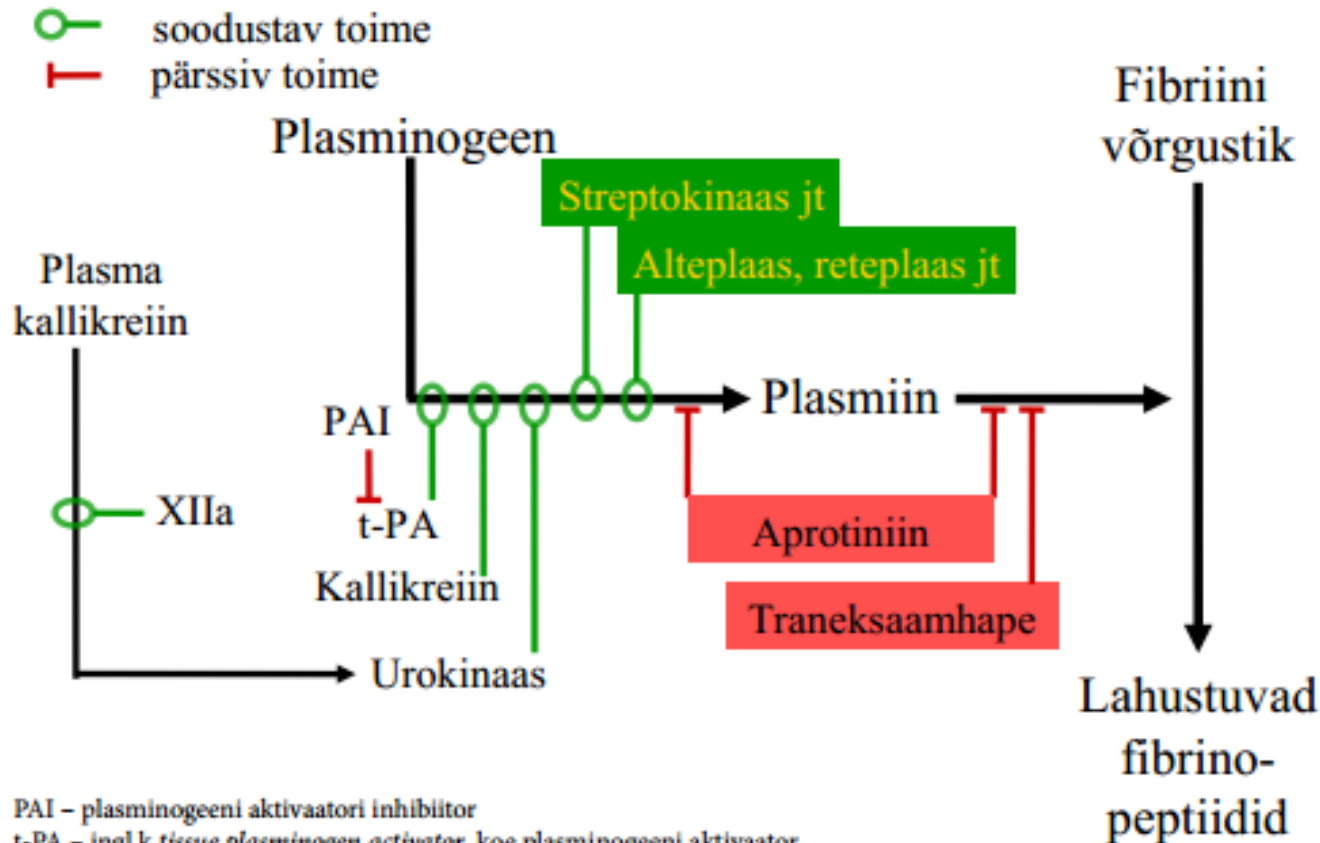
TROMBOOS

VERITSUS

Veristus → hüübimiskaskaadi aktivatsioon



Tromboos → fibrinolüütilise süsteemi aktivatsioon



PAI – plasminogeeni aktivaatori inhibiitor
t-PA – ingl k *tissue plasminogen activator*, koe plasminogeeni aktivaator

Tromboosi ravi võimalused

- ▶ Trombolüüs (streptokinaas, urokinaas, alteplaas jt)
- ▶ Takistada hüübimistegurite (II,X,VII,IX) sünteesi (K-vitamiini antagonistid)
- ▶ Takistada Xa teguri sünteesi (fonadparinux)
- ▶ Inaktiveerida Xa teguri (rivaroksabaan, apiksabaan)
- ▶ Inaktiveerida Ila Trombiini (dabigatraan)
- ▶ Kiirendada IlaTrombiini desaktiveerimist (hepariin, LMWH)

Omadused	Dabigatraan	Apiksabaan	Rivaroksabaan
Toimemehhanism	otsene trombiini inhibiitor	Aktiveeritud faktor Xa inhibiitor	Aktiveeritud faktor Xa inhibiitor
Soovitatav annus FA korral	150 mg x2	5 mg x2	20 mg x1
Tromboosi ravi	5 päeva MMH ravidoosis -> 150 mg x 2	10 mg x 2 - 7 päeva -> 5 mg x 2	15 mg x 2 - 21 päeva -> 20 mg x 1
Tundi max. kontsentratsioonini	3 h	3 h	3 h
Poolväärtusaeg	12 - 17 h	9 - 14 h	5 - 13 h
Eritumine	80% neerude kaudu	25% neerude kaudu 75% seedetrakt	1/3 neerude kaudu 2/3 maksa kaudu
GFR > 50 ml/min	150 mg x2	5 mg x2	20 mg x1
GFR 30 - 49 ml/min	110 mg x2	5 mg x2	15 mg x1
GFR 15 - 29 ml/min	vastunäidustatud	2,5 mg x2	soovitatav vältida
GFR < 15 ml/min	vastunäidustatud	vastunäidustatud	vastunäidustatud
Eripärad	Dialüüsitav. Imendumine väheneb PPI-de mõjul 30% Patsiendi vanus ja kehakaal mõjutavad doosi	pt. vanus ja keha- kaal mõjutavad doosi	võtta koos söögiga

Veritsuse riski hindamine

	HAS-BLED	Punktid
H	Hüpertensioon	1
A	Neeru-, maksafunktsiooni häired	1 või 2 (kumbki 1 punkt)
S	Insult	1
B	Veritsus	1
L	Ebastabiilne INR	1
E	Vanus üle 65 a.	1
D	Ravimid või alkohol	1 või 2 (kumbki 1 punkt)

Antikoagulantravi vastunäidustused

- ▶ Aktiivne verejooks (veritsevad kasvajad)
- ▶ Seedetrakti äge haavand
- ▶ Koagulopaatia (PLT < 50x10⁹/l, INR >2), HIT
- ▶ Silma- või ajuoperatsioonid < 2 nädalat
- ▶ Lumbaalpunktsioon < 24t
- ▶ Neerupuudulikkus (GFR alla 15 ml/min)
- ▶ Ohjamata hüpertensioon (>230/120 mmHg)
- ▶ Aju hemorraagiline insult, intrakraniaalne hematoom, ruptureerunud ajuarteri aneurüsm

Veritsus

- ▶ Seedetrakti verejooks (veriokse, meleena)
- ▶ Urogenitaaltarkti verejooks (makrohematuuria, veritsus tupest)
- ▶ Kopsuverejooks (veriköha)
- ▶ Intrakraniaalne verejooks (neuroloogilised sümptomid)
- ▶ Ninaverejooks
- ▶ Muud verejooksud

Veristuse raskusastet.

verekaotus	Kerge (<250 ml /24t)	Keskmine (kuni 1000 ml /24t)	Raske (üle 1000 ml /24 t)
Kliiniline pilt	Üldseisund rahuldav. Veritsuse sümptomid	Kahvatus, nõrkus, peapööritus.	Hüповoleemiline šokk: kahvatus, külm/higine nahk, teadvuse häire
Hemodünaamika	Stabiilne	Pulss ↑ RR ↓	Pulss ↑↑ RR ↓↓
Hgb langus	Kerge/ei esine	Keskmiselt tugev Hgb >90 g/l	Tugev (hgb < 90 g/l)

Veritsus

- ▶ Anamnees: AK kasutamine? Veritsuse lokalisatsioon. Kaasuvad haigused.
- ▶ Objektiivne leid, üldseisund. Hüповoleemilise šoki indeks: pulss/süstoolne RR → indeks üle 1 šoki oht!
- ▶ Analüüsid: veregrupp, Hgb, biokeemia, INR (marevanravi), APPT (dabigatraan), Xa (rivaroksabaan, apiksabaan)

Veritsuse ravi

- ▶ Lamav asend, O₂ manustamine, verejooksu mehhaaniline peatamine
- ▶ Mahu asendamine: tilkinfusioon (isotoonilised ja kolloidlahused)
- ▶ Endoskoopilised diagnostilised ja raviprotseduurid
- ▶ Selektiivne angiograafia (verejooksu asukoht, emboliseerimine)

Veritsuse ravi

- ▶ Verekomponentide asendamine: värskelt külmutatud plasma, erütrotsüütide suspensioon, trombotsüütide kontsentraat, külmutatud krüopretsipitaat
- ▶ Sünteetilised antifibrinolüütikumid: traneksaamhape (cyclokapron) ja aminokaproonhape pärsivad plasmiini teket.
- ▶ PPI seedetrakti veritsuse korral
- ▶ Protrombiinkompleksi kontsentraat (Octaplex)
- ▶ Hüübimisfaktorite kontsentraadid.
- ▶ Antidootravi. Hetkel vaid Marevanil: K-vitamiin

Verekomponendid: VKP

- ▶ Värskelt külmutatud plasma: sisaldab hüübimisfaktoreid, fibrinogeeni, albumiini

Näidustus:

- hüübimisfaktorite (II, V, VII, IX, X) asendamine;
- massiivne verejooks ja INR üle 1,1 või APPT üle 45 sek.
- massiivne transfusioon (10 d ERS kohta 4 doosi VKP)
- DIK, põletus, preoperatiivselt
- ▶ 10-15 ml/kg (tõstab hüübimisfaktorite taset 15-20%).
- ▶ Hemostaatilise efekti saavutamiseks vajab 70 kg täiskasvanu 3-4 doosi VKP.
- ▶ Antikoagulantravi kiireks neutraliseerimiseks
5 - 8 ml/kg

Verekomponendid: ERS

- ▶ Erütrotsüütide suspensiooni ülekanne.

Näidustused:

- kliiniliselt rahuldavas üldseisundis pt kellel Hgb alla 60 g/l, Hct 21%;
- **Veristus** või/ja sümptomaatiline aneemia Hgb alla 100-90 g/l, Hct 27%
- ▶ 70 kg kehakaaluga pt-l tõstab
100ml ERS Hgb taset 3,3g/l (Hct1%), 1 doos ERS
Hgb taset ca 10 g/l (Hct 3%)
- ▶ Eesmärk Hct 30-33%

Verekomponendid: Trombotsüütide kontsentraat

Näidustus:

- PLT arv alla 10×10^9 (HD stabiilne, veritsuse tunnustusteta)
- PLT arv alla 20×10^9 ja kaasuv infektsioon, DIK, veritsus (sh petehhiaalne lööve)
- PLT arv alla 50×10^9 ja kaasuv seedetrakti verejooks, DIK koos sepsisega, enne iv manipulatsioonid, endoskoopilised protseduurid biopsiaga, epiduraalanesteesiad, perioperatiivselt
- PLT arv alla 80×10^9 enne maksabiopsiat
- PLT arv alla 100×10^9 enne neurokirurgilisi ja silma op või peale ekstrakorporaalse vereringega op, kui esineb difuusne veritsus.

1 BC trombokontsentraat tõstab 70 kg pt-1 1 t pärast tro arvu $5-10 \times 10^9/l$

Verekomponendid: Külmutatud krüopretsipitaat

KK on VKP-st kontsentreerimise teel saadud verepreparaat, mis sisaldab krüoglobuliine, plasmavalke.

Näidustus:

- Fibrinogeeni tase veres alla 1 g/l
- DIK
- Hemofiiliad (kui hüübimisfaktori kontsentraat ei ole kättesaadav)

Sünteetilised antifibrinolüütikumid

--Toime: seostudes plasminogeeni ja plasmiiniga takistavad fibrinolüüsi.

--Plasma poolväärtusaeg 80 min.

--Renaalne eliminatsioon, mistõttu vajalik doosi korrigeerimine neerupuudulikkuse korral

- ▶ Aminokaproonhape 150mg/kg
- ▶ Cyclokapron-hape 10-20 mg/kg

Octaplex

- ▶ Inimese protrombiinkompleksi kontsentraat (PCC)
- ▶ Kiire toimega hüübimise taastaja mistahes verejooksu korral seoses hüübimisfaktorite vaegusega
- ▶ Näidustus: omandatud hüübimisteguri vaegusega patsientidele (RHK 10 kood D68.4) kelle
 - erakorraline op
 - esineb intrakraniaalne verejooks
- ▶ Kasutatakse i.v., annustamine individuaalne (doos oleneb INR-ist ja kehakaalust).
- ▶ Toime algab ~ 10 min, kestab 6-8 t
- ▶ Kättesaadav EMO ja IROs.
- ▶ Kallis!

Antidoodid

- ▶ Marevan – vitamiin K (S. Konakion).
Manustamine: p.o.; i.m.; **i.v.**,
- ▶ doos oleneb INRst:
 - INR 2-4 → Konakioni 2-3 mg
 - INR 4-6 → Konakioni 6 mg
 - INR üle 6 → Konakioni 10 mg
- ▶ Toime aeglane, INR normaliseerub 8 -24 t pärast

Three NOAC antidotes are in development¹

	Target	Mechanism of action	Investigation status
Idarucizumab	Dabigatran	Humanized Fab: specifically binds dabigatran (binding affinity ~350x higher than binding of dabigatran to thrombin)	Bleeding patients and surgical patients ²
Andexanet alfa	FXa inhibitors	Recombinant human FXa variant: competitive affinity for direct FXa inhibitors	Healthy volunteers ^{3,4}
Aripazine	Universal	Synthetic small molecule: charge–charge interactions (heparin); hydrogen bonds (NOACs) ⁵	Phase II ^{6,7}

Idarucizumab is currently in development and is not approved for use in any country. The information presented here is intended for medical education purposes only

Fab, fully humanized antibody fragment; FXa, Factor Xa

1. Adapted from Lauw M et al. Can J Cardiol 2014; doi: 10.1016/j.cjca.2014.01.015; 2. Clinicaltrials.gov: NCT02104947;

3. Clinicaltrials.gov: NCT02220725; 4. Clinicaltrials.gov: NCT02207725; 5. Bakhru S et al. AHA 2013; abstr 11395; 6.

<http://www.perosphere.com/content/news/documents/PerosphereandDaiichiSankyoEnterintoaClinicalTrialAgreementforPhase3.pdf> accessed October 2014; 7. Clinicaltrials.gov: NCT02207257

Example NOAC bleeding management protocol: Alikhan et al. expert opinion

Patient with bleeding on dabigatran

STOP dabigatran

1. aPTT and TT (\pm HEMOCLOT[®] TT)
(document time of last dose)
2. FBC and renal function

aPTT and TT normal = low/absent dabigatran
aPTT normal, TT prolonged = low dabigatran

aPTT and TT prolonged = dabigatran anticoagulant effect may be present
(consider oral charcoal if dabigatran ingestion <2 hours)

MILD BLEED

- Mechanical compression
- Tranexamic acid
- Delay or discontinue dabigatran

MAJOR BLEED

Maintain BP and diuresis

- Optimize tissue oxygenation
- Control haemorrhage
- Tranexamic acid
- Red cell transfusion
- Platelet transfusion
- Identify bleeding source

LIMB/LIFE-THREATENING BLEED

Discuss haemostatic agent
(FEIBA/PCC/rFVIIa)

Consider haemodialysis

BP = blood pressure;
FBC = full blood count

The best treatment of bleeds is prevention!

10 strategies to further improve safety

Avoid concomitant antiplatelets and NSAIDs

Blood pressure control

Consider PPI

Determine renal function

Educate your patient

Follow up at regular intervals

Guidance on peri-procedural management

- ▶ Interruption

- ▶ Transition

How to evaluate laboratory tests

Institutional bleeding protocol

Kasutatud kirjandus

- ▶ Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012
- ▶ „Tromboosi käsiraamat“ MTÜ tromboosiühing 2010
- ▶ „Sisehaigused“ Gerd Herold ja kaastöötajad 1999
- ▶ „Esmaabi käsiraamat“ Medicina 2008
- ▶ „Intensiivravi käsiraamat“ Medicina 2005
- ▶ VTE Forum`i loengute materjal: dr.Peter Verhamme ettekanne, Univerity Hospital Leuven, Belgium (22.01.2015, Vienna, Austria)
- ▶ „Vereülekande kord“ PERHi juhend 2007
- ▶ Internet

Täna tähelepanu eest!

