

## Informacija apie NGAK ir lėtinę inkstų ligą, remiantis Europos širdies ritmo asociacijos rekomendacijomis

### NGAK eliminacija, Cockcroft – Gault skaičiuoklė ir NGAK dozavimas esant lėtinei inkstų ligai

Inkstų funkcijos sutrikimas pacientams su prieširdžių virpėjimu (PV) padidina insulto, sisteminės embolijos ir kraujavimo riziką.<sup>1</sup> Lėtine inkstų liga gali sirgti 40–50% PV pacientų.<sup>2</sup>

### NGAK eliminacija

Visi NGAK iš dalies pašalinami per inkstus.<sup>3</sup> Paprastai egzistuoja lygiagretus ryšys tarp NGAK ekspozicijos plazmoje ir antikoaguliacinio poveikio priklausomai nuo koncentracijos.<sup>4</sup>

Norint numatyti NGAK eliminaciją iš organizmo, svarbu įvertinti inkstų funkciją. Europos širdies ritmo asociacija pateikia NGAK eliminacijos laiką, palyginti su sveikais asmenimis (1 lentelė).<sup>3</sup>

**1 Lentelė.** Apskaičiuotas vaistinio preparato pusinės eliminacijos laikas ir poveikis NGAK AUC koncentracijai plazmoje skirtingais LIL etapais, palyginti su sveikų asmenų kontrolinėmis grupėmis.<sup>3</sup>

	Dabigatranas	Apiksabanas	Edoksabanas	Rivaroksabanas
KrKL >80 mL/min	12–17 h	12 h	10–14 h	5–9 h (jauniems) 11–13 h (senyvens)
KrKL 50–80 mL/min	~17 h	~14.6 h	~8.6 h	~8.7 h
LIL I ir II stadija	(+50%)	(+16%)	(+32%) <sup>PCS</sup>	(+44%)
KrKL 30–50 mL/min	~19 h	~17.6 h	~9.4 h	~9.0 h
LIL III stadija	(+320%)	(+29%)	(+74%) <sup>PCS</sup>	(+52%)
KrKL 15–30 mL/min	~28 h	~17.3 h	~16.9 h	~9.5 h
LIL IV stadija	(+530%)	(+44%)	(+72%) <sup>PCS</sup>	(+64%)
KrKL < 15 mL/min	Nėra duomenų	–	–	–
LIL V stadija; be-dializės		(+36%)	(+93%) <sup>PCS</sup>	(+70%)

AUC: angl. *Area under the Curve*, plotas po kreive; KrKL: kreatinino klirensas; LIL: lėtinė inkstų liga; NGAK: vitamino K antagonistai geriamieji antikoaguliantai; PCS: preparato charakteristikų santrauka.

Sumažėjusi inkstų funkcija yra susijusi su padidėjusia vaisto ekspozicija. Apiksabano ekskrecija pro inkstus sudaro maždaug 27% bendrojo klirenso ir yra mažiausia iš visų rinkoje esančių NGAK.<sup>3</sup> **Inkstų funkcijos sutrikimas neturi akivaizdžios įtakos apiksabano koncentracijai plazmoje ir antikoaguliaciniam poveikiui.**

## Cockcroft – Gault skaičiuoklė

Kreatinino klirensą geriausiai galima apskaičiuoti taikant Cockcroft – Gault metodą, kuris buvo naudojamas daugumoje NGAK tyrimų. Formulė apima amžių, kūno svorį ir lytį, kad būtų galima nustatyti kreatinino klirensą iš serumo kreatinino.  $KrKl \text{ (ml/min)} = (140 - \text{Amžius (metais)}) \times \text{kūno svoris (kg)} \times [0.85 \text{ jei moteris}] / 72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dL)}$ .<sup>3</sup>

**1 paveikslėlis.** Cockcroft-Gault skaičiuoklė naudojant tarptautinės sistemos (SI) vienetus.<sup>6</sup>

$$KrKl = \frac{(140 - \text{Amžius}) \times \text{Kūno svoris} \times M}{\text{Serumo kreatininas} \times 0.814}$$

Kur M = 1 jeių vyras, ir 0.85 jeių moteris

KrKl – ml/min, amžius – metais, svoris – kg, serumo kreatininas – μmol/L.

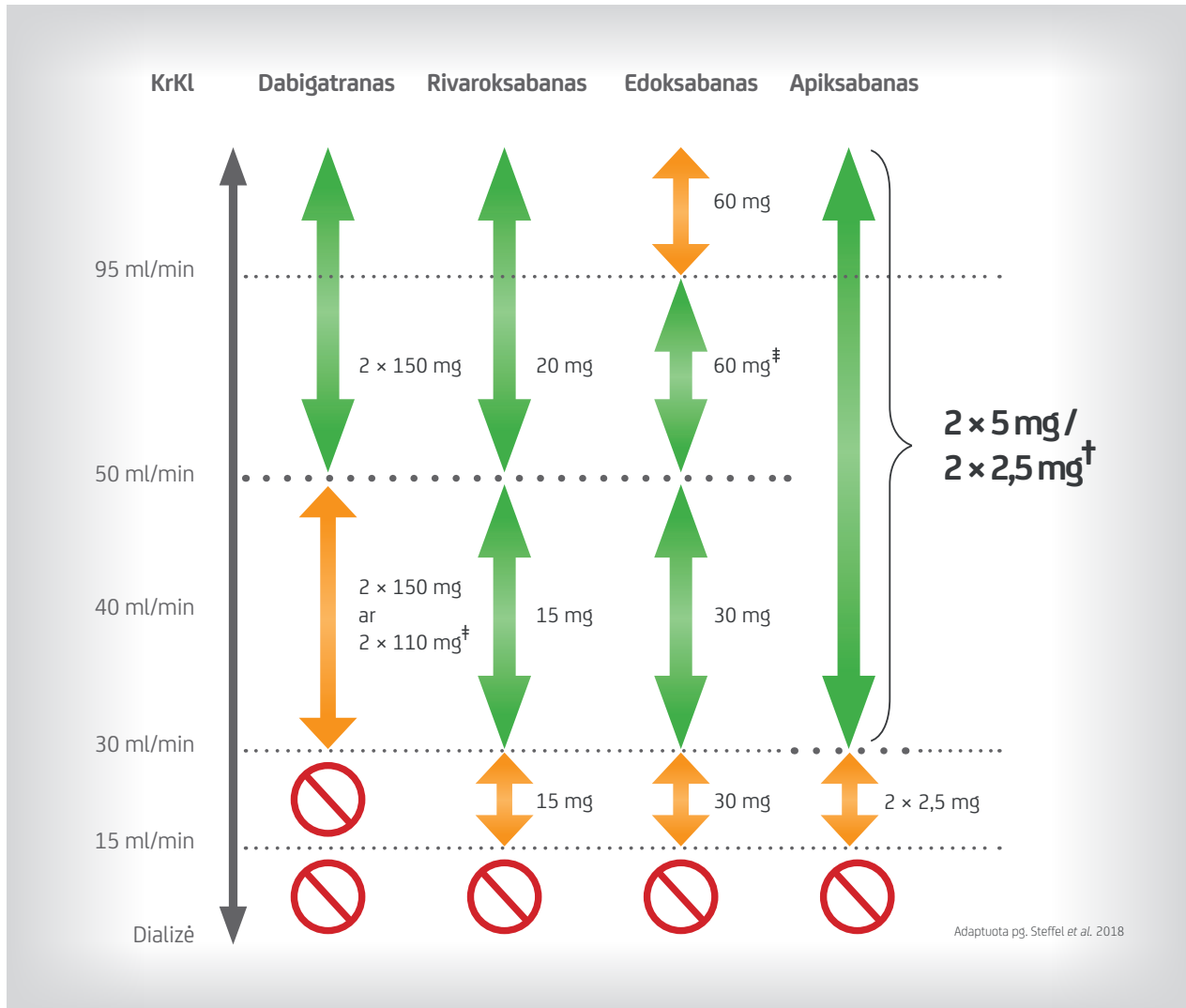
Europos širdies ritmo asociacija rekomenduoja gydytojams naudotis kreatino klirenso skaičiuoklėmis, esančiomis internete (<http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>, <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>)\* ar mobiliosiose aplikacijose (NephroCalc, MedMath, MedCalc, Calculate by QxMD, ir Archimedes)<sup>3,5,\*</sup>.

\* Šios nuorodos nukreipia į trečiųjų šalių svetaines ir aplikacijas, nesusijusias su „Pfizer“, laikykitės naudojimo sąlygų.

## NGAK dozavimas esant lėtinei inkstų ligai

Europos širdies ritmo asociacijos praktiniame vadove nurodoma kaip dozuoti skirtingus NGAK, priklausomai nuo kreatinino klirenso, apskaičiuoto pagal Cockcroft-Gault metodą.<sup>5</sup>

2 paveikslėlis. NGAK dozavimas pagal inkstų funkciją.<sup>5</sup>



<sup>†</sup>ELIQUIS (apiksabanas) 2.5 mg x 2 tik pacientams, kurie atitinka mažiausiai du iš **ABC** kriterijų (Amžius (**A**ge) ≥80 metų, kūno svoris (**B**ody weight) ≤60 kg; Kreatinino (**C**reatinine) koncentracija ≥133 μmol/l).

<sup>‡</sup>2 x 110 mg su didele kraujavimo rizika; <sup>‡</sup>Gali būti taikomi kiti dozės mažinimo kriterijai (svoris ≤60 kg, kartu vartojama P-GP inhibitorių terapija).

Oranžinės rodyklės nurodo atsargų vartojimą (dabigatranas esant vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumui, FXa inhibitoriai esant sunkiam inkstų nepakankamumui, edoksabanas – esant geresnei nei normali („supranormaliai“) inkstų funkcijai).<sup>5</sup>

**Apiksabanas** išsiskiria iš kitų NGAK tuo, kad **dozės (5 mg x 2) nereikia mažinti pacientams**, kuriems yra vidutinio sunkumo (KrKL 30–50 mL/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, išskyrus atvejus, atitinkančius dozės mažinimo kriterijus<sup>5</sup>, Pacientų, **vartojančių apiksabaną, priežiūra** šiuo atžvilgiu yra **paprastesnė**.

NGAK: vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; KrKL: kreatinino klirensas.

## ELIQUIS (apiksabano) preparato charakteristikų santrauka

VAISTO PAVADINIMAS. Eliquis 2,5 mg ir 5 mg plėvele dengtos tabletės. ATC kodas – B01AF02. Receptinis vaistas. BENDRINIS PAVADINIMAS. Apiksabanas. INDIKACIJOS. Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), amžius  $\geq 75$  metų, hipertenzija, cukrinis diabetas, simptomus sukeliantis širdies nepakankamumas ( $\geq$  II klasės pagal NYHA). Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktika suaugusiems pacientams. Venų tromboembolinių (VTE) reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija. DOZAVIMAS. Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia VNPV: 5 mg 2 kartus per parą. Dozės mažinimas: 2,5 mg 2 kartus per parą pacientams, kuriems yra VNPV ir bent dvi iš toliau išvardytų savybių: amžius  $\geq 80$  metų, kūno masė  $\leq 60$  kg arba kreatinino koncentracija serume  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromoliai/l). GVT ir PE gydymas: pirmąsias 7 d. – 10 mg 2 kartus per parą, vėliau – 5 mg 2 kartus per parą. Pasikartojančios GVT ir (arba) PE profilaktika po 6 mėn. trukmės GVT ar PE gydymo kurso: 2,5 mg 2 kartus per parą. VTE profilaktika po planinės klubo arba kelio pakeitimo operacijos: 2,5 mg 2 kartus per parą. Pacientai, kuriems atliekama kardioversija: anksčiau antikoagulantų nevartojusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę prieš kardioversiją vaizdinimo metodu atmesti trombo kairiajame prieširdyje buvimą. Pradedant gydymą apiksabanu ne trumpiau kaip 2,5 paros prieš kardioversiją vartoti 5 mg 2 kartus per parą (5 vienkartinės dozės). Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus dozę sumažinti iki 2,5 mg 2 kartus per parą. Jeigu reikia atlikti kardioversiją prieš suvartojant 5 apiksabano dozes, reikia skirti 10 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 5 mg 2 kartus per parą. Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus dozavimą skirti 5 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 2,5 mg 2 kartus per parą. Įsotinamąją dozę reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš kardioversiją. KONTRAINDIKACIJOS. Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, reikšmingas aktyvus kraujavimas, kepenų liga, pažeidimas arba būklė, dėl kurių reikšmingai padidėja stipraus kraujavimo rizika. Kartu taikomas gydymas kokiais nors kitais antikoagulantais, išskyrus konkrečiomis aplinkybėmis, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu, kai skiriamos NFH dozės, kurios būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumo palaikymui arba kai skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu. SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS. Atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Vartoti atsargiai esant kraujavimo riziką galinčių didinti būklių. Nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai, yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 48 val. iki planuojamos operacijos arba invazinės procedūros, kurios kelia vidutinę ir didelę kraujavimo riziką ir ne vėliau kaip likus 24 val. iki planuojamos operacijos su maža kraujavimo rizika. Nuolatinis epidurinis ar intratekalinis kateterius reikia pašalinti likus ne mažiau kaip 5 val. iki pirmosios dozės. Vartoti atsargiai esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui. Nerekomenduojama vartoti antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Pacientams, kuriems atliekama kateterinė abliacija dėl prieširdžių virpėjimo, gydymo Eliquis nutraukti nereikia. Yra vaistinis preparatas, kuris neutralizuoja apiksabano slopinantį poveikį Xa faktoriui. VAISTŲ SĄVEIKA. Nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių. Nerekomenduojama skirti GVT ir PE gydymui pacientams, kurie kartu vartoja sisteminio poveikio stiprius CYP3A4 ir P-gp induktorius, nes gali būti mažesnis veiksmingumas. Negalima vartoti kartu su jokiais kitais antikoagulantais, išskyrus konkrečias aplinkybes, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu; kai skiriamos NFH dozės, būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumui palaikyti; arba skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu. Atsargiai vartoti kartu su SSRI (SNRI), NVNU, ASR ir (arba) P2Y12 inhibitoriais, kadangi šie vaistai paprastai didina kraujavimo riziką. Kartu su Eliquis nerekomenduojama vartoti trombolizinių vaistų, GPIIb/IIIa receptorių antagonistų, dipiridamolio, dekstrano ir sulfinpirazono. Aktyvintosios anglios vartojimas mažina apiksabano ekspoziciją. NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS. Dažni anemija, kraujavimas, hematoma, pykinimas, sumušimas. PAKUOTĖ. Eliquis 2,5 mg išleidžiamas pakuotėse, kuriose yra 20 ir 60 plėvele dengtų tablečių, o Eliquis 5mg išleidžiamas pakuotėse, kuriose yra 60 plėvele dengtų tablečių. REGISTRUOTOJAS. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Airija. ĮGALIOJAS ATSTOVAS LIETUVOJE. Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Goštauto 40a, LT-03163 Vilnius. Tel. 8 5 2514000. Faks. 8 5 2514004. TEKSTO PERŽIŪROS DATA. 2021 01 11.

Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt)

Šaltiniai: **1.** Olesen JB *et al.* N Engl J Med 2012;367:625-635. **2.** Hindricks G & Potpara T, *et al.* Eur Heart J 2020;0:1–126; doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. **3.** Heidebuchel H. *et al.* Europace (2015) 17, 1467–1507). **4.** Gong I, Kim R. CAN J Cardiol 2013; 29:S24–S33. **5.** Steffel J, *et al.* Eur Heart J 2018; 39:1330–1393. **6.** <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/eviq-calculators/3200-creatinine-clearance-calculator>.