

Praćenje pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji u uslovima Kovid-19 pandemije

Monitoring of patients on oral anticoagulant therapy in COVID-19 pandemic conditions

Ana Antić

Zavod za transfuziju krvi Niš, Srbija

Apstrakt

Iako rad ambulanti za praćenje antikoagulantne terapije (AKA) nije bio u prvoj liniji prioriteta u uslovima širenja Kovid-19 pandemije, u sklopu odgovora celokupnog zdravstvenog sistema našla se i reorganizacija rada ove službe, a sve u cilju obezbeđenja najvišeg stepena kvaliteta praćenja terapije u uslovima pandemije. AKA su nastavile sa radom i u uslovima lokdauna i kampanje „Ostani kod kuće”, pružajući najviši kvalitet stručne podrške pacijentima, a uz obezbeđenje svih mera zaštite od transmisije virusa (dolazak bez pratnje, merenje telesne temperature na ulazu, nošenje zaštitne maske, dezinfekcija ruku alkoholom, fizička distanca). Pacijentima koji uzimaju antagoniste vitamina K (AVK) preporučena je upotreba sopstvenih portabilnih aparata za kontrolu INR-a u kućnim uslovima.

Pacijenti koji uzimaju direktne oralne antikoagulanse (DOAK) ili AVK treba da nastave svoju prethodno propisanu terapiju, osim ako im transfuziolog, uzimajući u obzir terapiju koju uzimaju za lečenje kovid-19 infekcije, ne propiše drugačije. Kod pacijenata koji prethodno imaju dobro regulisan INR (TTR>60%) i u dobrom su opštem stanju, interval do sledeće kontrole INR-a se produžava do 12 nedelja, a za sve pacijente, kod kojih je moguća primena DOAK-a, savetuje se prevođenje sa AVK na DOAK.

Vođenje antikoagulantne terapije treba biti zasnovano na principima rada u uslovima pre Kovid-19 pandemije u kombinaciji sa racionalnim principima koji se uvode u nastalim uslovima.

Ključne reči: Kovid-19, antikoagulantna terapija, INR, varfrain, direktni antikoagulansi

Abstract

Although the outpatient clinic for monitoring anticoagulant therapy (ACT) was not in the first line of priority in conditions of the COVID-19 pandemic, the response of the entire health system included the reorganization of this service, all in order to ensure the highest quality of monitoring patients in pandemics. AKA continued to work in the conditions of lockdown and the “stay at home” campaign, providing the highest quality of professional support to patients, while providing all measures to protect against the virus transmission (unaccompanied arrival, measuring body temperature at the entrance, wearing a protective mask, alcohol hand disinfection, physical distance). Patients taking vitamin K antagonists (VKA) are recommended to use their own portable INR control devices at home.

Patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) or VKAs should continue their previously prescribed therapy, unless their transfusiologist prescribes otherwise, taking into account the therapy they are taking to treat COVID-19 infection. In patients with a previously well-regulated INR (TTR > 60%) and in good general condition, the interval until the next INR control is extended to 12 weeks, and for all patients in whom the use of DOAK is possible, switching from AVK to DOAK is recommended.

Management of anticoagulant therapy should be based on the principles of work in the conditions before the COVID-19 pandemic in combination with rational principles that are introduced in the current conditions.

Key words: COVID-19, anticoagulant therapy, INR, warfarin, direct anticoagulants



Uvod

I pored sve rasprostranjenije primene novih oralnih antikoagulanasa (NOAK) u terapiji venskog tromboembolizma i atrijalne fibrilacije, antagonisti vitamina K (AVK), kao što su varfarin i acenokumarol, još uvek su najčešće primenjivani oralni antikoagulantni lekovi. Terapijski odgovor na AVK je individualan, pri čemu je neophodna laboratorijska kontrola pacijenata koji su na terapiji kako bi se potvrdila efikasnost terapije i sprečila pojava komplikacija. Predoziranje lekova može dovesti do krvarenja, dok subdozirana terapija može dovesti do pojave tromboze. Pored toga, posebnu pažnju treba obratiti i na upotrebu drugih lekova koje pacijenti uzimaju zbog svog osnovnog oboljenja, a koji mogu imati sinergističko ili antagonističko dejstvo sa AVK (1, 2). Najčešće korišćeni laboratorijski test za kontrolu primene AVK je protrombinsko vreme (PT), izraženo kroz INR, koje omogućava standardizovano praćenje terapije. Terapijski opseg INR-a je od 2,0 do 3,5, u zavisnosti od indikacije za primenu leka, dok se kvalitet kontrole antikoagulantnog efekta AVK procenjuje proporcijom vremena u terapijskom opsegu (*Time in Therapeutic Range-TTR*) (3). Mehanizam delovanja oralnih antikoagulanasa direktnog dejstva (DOAK, NOAK): rivoroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban, ne menja INR i ne zahteva rutinsku kontrolu terapije (4).

Ambulante za praćenje pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji (AKT) rutinski prime hiljade pacijenata godišnje, od kojih najveći broj koristi AVK. Prevalenca pacijenata koji su na AKT je u opštoj populaciji 2% (5). Iako rad ambulanti za praćenje antikoagulantne terapije (AKA) nije bio u prvoj liniji prioriteta u uslovima širenja Kovid-19 pandemije, u sklopu odgovora celokupnog zdravstvenog sistema našla se i reorganizacija rada ove službe, a sve u cilju obezbeđenja najvišeg stepena kvaliteta praćenja terapije u uslovima pandemije. Kako većina pacijenata koji uzimaju AKT imaju najmanje jedno komorbidno stanje, bilo je očigledno da AKA mora da nastavi sa radom i u uslovima lokdauna i kampanje „Ostani kod kuće”, pružajući najviši kvalitet stručne podrške pacijentima, a uz obezbeđenje svih mera zaštite od transmisije virusa. Strategija rada sa pacijentima, koji su na AKT u uslovima Kovid-19 pandemije, podrazumevala je reorganizaciju rada AKA, praćenje pacijenata koji su na oralnoj AKT (OAT) i zaraženi su virusom SARS-CoV-2, praćenje neinficiranih pacijenata koji su na AKT i reorganizaciju rada nakon ponovnog otvaranja tj. ukidanja mera izolacije (6).

Rad ambulante za praćenje pacijenata na AKT u uslovima lokdauna

Tokom pandemije Kovid-19 i usled mera socijalnog distanciranja, koje su preduzete u cilju spreča-

vanja širenja virusa, sve zdravstvene aktivnosti koje nisu imale karakter hitnosti, kao što su periodične kontrolne posete lekaru kod pacijenata sa hroničnim bolestima ili elektivne hirurške intervencije, zahtevale su reorganizaciju u sistemu rada. U cilju održavanja periodičnih kontrola pacijenata koji su AKT, pre svega koji uzimaju AVK, predložen je nastavak kontinuiranog rada AKA, uz poštovanje svih mera zaštite od transmisije virusa, kako za osoblje, tako i za pacijente. To podrazumeva da pacijenti moraju imati prethodno zakazanu kontrolu u AKA, prilikom dolaska moraju nositi zaštitne maske, dezinfikovati ruke alkoholom pre ulaska u ambulantu, obavezno je merenje telesne temperature na ulazu, pa se svim pacijentima sa znacima kovid-19 infekcije ili temperaturom većom od 37.5° C zabranjuje ulaz u AKA i oni se upućuju u kovid ambulantu. Pacijenti moraju u AKA ulaziti sami, bez pratioca, sem u posebnim slučajevima (pacijenti sa kognitivnim ili motornim ograničenjima), sa obaveznim poštovanjem distance od 1.5 m u čekaonici (7). AKA mora imati tačan raspored kontrola pacijenata, uz slobodne termine za pacijente koji se javljaju vanredno ili se javljaju prvi put zbog uvođenja AKT.

Pacijentima koji su na AVK preporučena je upotreba sopstvenih portabilnih aparata za kontrolu INR-a u kućnim uslovima (*self-monitoring*). Potrebno je pažljivo odabrati pacijente i članove porodice kojima se preporučuje korišćenje portabilnih koagulometara, uzimajući u obzir manuelnu spretnost, kognitivne funkcije pacijenta, očuvanost vida i sposobnost korišćenja ove tehnologije. Pacijenti i članovi porodice moraju biti obučeni za rad na aparatu, pa će nakon samostalnog merenja INR-a u kućnim uslovima kontaktirati transfuziologa radi određivanja šeme uzimanja leka u narednom periodu. S druge strane, implementacija portabilnog koagulometra u kućnim uslovima je povezana sa brojnim izazovima, kao što su mogućnost nabavke aparata, obezbeđivanje stripova za merenje, obuka pacijenta i provera kvaliteta rada (8,9).

Svim pacijentima koji uzimaju AKT, bez obzira da li su AVK, NOAK ili heparin, savetovano je da obezbede dovoljne količine lekova za period od najmanje 3 meseca. Neophodno je omogućiti pacijentima direktnu komunikaciju sa lekarom, otvaranjem posebnih telefonskih linija ili putem imejla. Takođe, svim pacijentima mora biti dostupan informativni materijal, sa posebnim akcentom na moguće komplikacije terapije (krvarenja, interakcije sa drugim lekovima) i na postupanje u takvim stanjima (6).

Praćenje pacijenata na OAT-u koji su zaraženi virusom SARS-CoV-2

Najveći broj pacijenata koji su inficirani virusom SARS-CoV-2 bili su asimptomatski ili sa blagom kliničkom slikom, pa su nakon postavljanja dijag-

noze poslati na kućno lečenje. Ovim pacijentima preporučeno je nastavak AKT u istoj ili blago smanjenoj dozi, pod uslovom da pacijent održava normalnu hidrataciju i ne koristi antivirotike u terapiji kovid-19 infekcije, sa obaveznom kontrolom INR-a nakon izlaska iz perioda izolacije. Posebnu pažnju potrebno je posvetiti pacijentima sa mehaničkim srčanim zaliscima, uz pažljivu titraciju leka i česte kontrole INR-a (6).

Kod simptomatskih pacijenata koji su na AKT i onih sa težom kliničkom slikom kovid-19 infekcije, javlja se nekoliko potencijalno važnih problema. Pre svega, kod ovih pacijenata neophodna je primena konkomitantnih lekova, kao što su lopinavir ili ritonavir koji izazivaju CYP2C9/CYP3A4 indukciju i P-gp inhibiciju (10, 11). Takođe, kod ovih pacijenata često se razvijaju teške koagulopatije, koje su praćene produženim protrombinskim vremenom, što otežava merenje i interpretaciju INR-a i praćenje OAT-a. Osim toga, često ne postoji mogućnost unošenja hrane *per os*, što čini apsorpciju leka potpuno nepredvidljivom. Zbog svega navedenog, kod ovih pacijenata se preporučuje prekid OAT (i AVK i DOAK) i prevođenje na niskomolekularni heparin u terapijskoj dozi, uz obavezno merenje anti-Xa aktivnosti. Kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom, kod kojih je klirens kreatinina (CrCL) 15 – 30mL/min, potrebno je održavati anti-Xa=0.5 – 1.2 UI/mL. Ukoliko je CrCL manji od 15 mL/min, potrebno je značajno smanjiti dozu niskomolekularnog heparina kako bi se anti-Xa aktivnost održavala u rasponu 0.3 – 0.7 UI/mL ili pacijenta prevesti na nefrakcionisani heparin i održavati aPTT ratio u opsegu 1.5 – 2.0 (6,12).

Praćenje neinficiranih pacijenata koji su na AKT

Kovid-19 pandemija donela je od samog svog početka brojne izazove u održavanju kontinuiteta praćenja pacijenata koji su na AKT, s obzirom na to da su društvene, ali i veliki broj aktivnosti zdravstvenog sistema, prošle sa svojih uobičajenih na aktivnosti koje su orijentisane na suzbijanje širenja virusa i lečenje obolelih. Osim toga, pacijenti su postali zbunjeni, zabrinuti i uplašeni da se mogu zaraziti prilikom dolaska u AKA, dok su, sa druge strane, mere za suzbijanje širenja pandemije koje su se sprovodile, kao što su kampanja „Ostani kod kuće” i masovni lokdaun i ograničavanje javnog okupljanja, otežavale dolazak pacijenata na zakazane kontrole. Iz tog razloga, od ključnog značaja je postala važna stručna podrška lekara putem imejla ili telefonom, uz maksimalno smanjenje broja INR kontrola. Svi pacijenti sa stabilnom antikoagulantnom terapijom, čiji je INR prethodno bio u terapijskom opsegu u dužem vremenskom periodu (TTR>60%), dobili su prepisanu šemu uzimanja AVK, na period od 6 do 8 nedelja, najduže do 12 nedelja (13, 14).

Za sve pacijente kod kojih je moguća primena NOAK-a savetovano je razmatranje prevođenja pacijenata sa AVK na DOAK, kako bi se izbegle redovne kontrole INR-a. Ovakvo prevođenje pacijenata u AKT i pravilan izbor DOK-a moraju biti posebno pažljivo sprovedeni, uzimajući u obzir osnovno oboljenje zbog koga pacijent uzima antikoagulanse: starost pacijenta, komorbiditete, telesnu težinu pacijenta, bubrežnu funkciju (CrCL), konkomitantne lekove i stil života pacijenta. Prioritet prevođenja na DOAK treba dati pacijentima sa lošom kontrolom INR-a koji zahtevaju česte dolaske u AKA, dok je prevođenje na DOAK apsolutno kontraindikovano kod pacijenata sa mehaničkim srčanim zaliskom. Pored toga, kandidati za prevođenje sa AVK na DOAK nisu i pacijenti sa srednje teškom do ozbiljnom mitralnom stenozom, sa antifosfolipidnim sindromom, pacijentkinje u trudnoći, periodu dojenja ili one koje planiraju trudnoću, pacijenti sa aktivnom malignom bolešću ili na hemoterapiji, ukoliko postoje ozbiljna oštećenja bubrega (CrCL<15ml/min), ukoliko je potrebno postići INR veći od standardnih vrednosti (2.0–3.0) ili ukoliko pacijenti koriste lekove, kao što su antivirotici u lečenju HIV-a ili hepatitisa, fenitoin, karbamezepin, fenobarbiton, rifampicin (14, 15). Takođe, treba biti posebno obazriv kod pacijenata kod kojih postoji venska tromboza na neobičnim mestima ili su na trojnoj terapiji (dvojna antiagregaciona + OAT). Prema EHRA vodiču (*European Heart Rhythm Association*), neophodna je kontrola INR-a pre prevođenja sa varfarina na DOAK, pa ukoliko je INR<2, primenu DOAK-a treba započeti istog dana, ukoliko je INR između 2.0 i 2.5, DOAK treba primeniti od sutradan, a ukoliko je INR između 2.5 i 3.0, treba napraviti prekid uzimanja antikoagulantnog leka 24–48h, a zatim započeti primenu DOAK-a (16). Osim toga, preporuka je da apiksaban i dabigatran treba uvesti u terapiju umesto varfarina ili acenokumarola, kada je INR<2, a rivoroksaban kada je INR<3.

Pacijentima, kojima je u toku pandemije indikovano uvođenje AKT, savetovano je uzimanje DOAK-a umesto varfarina, kako bi se izbegla potreba za redovnim praćenjem INR-a, koja je u fazi započinjanja AKT u vremenskom intervalu od nekoliko dana. Prema NICE preporukama (*National Institute for Health and Care Excellence*), ako je dostupno više od jednog leka za određenu kliničku indikaciju, treba izabrati onaj sa najnižim troškovima nabavke (17). Pacijentima sa mehaničkim srčanim zaliskom uvodi se varfarin kao antikoagulantni lek.

Organizacija rada AKA nakon lokdauna

Ukidanje ili ublažavanje mera za sprečavanje širenja Kovid-19 pandemije, pre svega ukidanje lokdauna, doneli su nove izazove u reorganizaciji rada AKA, koja je sada bila suočena sa problemom zahteva velikog broja pacijenata za pregled i kontrolu

AKT. I u ovoj fazi svakako je neophodno smanjiti fizičke kontakte i obezbediti socijalnu distancu, pa se preporučuje implementacija telemedicinskih servisa i strogo poštovanje prioriteta u zakazivanju kontrole pacijenata. S obzirom na to da je veliki broj pacijenata u prethodnom periodu nastavio da uzima AKT po prethodno propisanoj šemi uzimanja lekova, bilo je važno da svi pacijenti urade laboratorijsku kontrolu, uz ažuriranje anamneze, obraćajući posebnu pažnju na nedavne komorbiditete, preležanu infekciju kovid-19, uvođenje novih lekova u terapiju i pojavu komplikacija u periodu lokdauna (6). Takođe, pacijenti su upućeni i na klinički pregled ordinirajućeg specijaliste (kardiologa, pulmologa ili vaskularnog hirurga), a kod svih pacijenata kod kojih postoji mogućnost prevođenja na DOAK, savetovano je razmatranje ove mogućnosti.

Literatura

1. Kovač M. Antitrombozna terapija. U: Kovač M, Balint B, Bogdanović G. Bazična i klinička transfuziologija. Beograd: Medicinski fakultet, Akademska misao; 2020: 373-82.
2. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991; 324: 1865-75.
3. Stanojković Z, Antić A, Balint B, Todorović M, Vučić M, Vacić N, Lazarević M. Evaluation of the anticoagulant effect of vitamin K antagonists in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Vojnosanit Pregl* 2020; 77(12): 1260-5.
4. Franchini M, Liembruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus* 2016; 14(2): 175-84.
5. Prisco D, Ageno W, Becattini C, D'Angelo A, Davi G, De Cristofaro R, et al. SIMI (Italian Society of Internal Medicine) FADOI (Federation of Associations of Hospital Doctors on Internal Medicine) Siset (Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis) Italian intersociety consensus on DOAC use in internal medicine. *Intern Emerg Med* 2017; 12(3): 387-406.
6. Poli D, Tosetto A, Palareti G, Barcellona D, Ciampa A, Grandone E, et al. Managing anticoagulation in the COVID-19 era between lockdown and reopening phases. *Intern Emerg Med* 2020; 15(5): 783-6.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings—sixth update. 9 February 2021. ECDC: Stockholm; 2021.
8. Cayley W. Self-Monitoring and Self-Management of Oral Anticoagulation. *Am Fam Physician* 2017; 95(11): 700-1.
9. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, et al. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation *BMJ Open* 2015; 5:e007758.
10. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATE, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950-73.
11. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1320-3.
12. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med* 2020; 15(5): 751-3.
13. Management of patients on oral anticoagulants during COVID-19. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, 27 August 2020. Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2020-05/Covid-19%20Position%20statement%20-20Management%20of%20patients%20on%20oral%20anticoagulants%20during%20COVID-19%20-%2012%20May%202020.PDF> (Accessed on: March 23 2022).
14. Clinical guide for the management of anticoagulant services during the corona virus pandemic. NHS England and NHS improvement, November 2020, Updated February 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/media/default/about/covid-19/specialty-guides/specialty-guide-anticoagulant-services-and-coronavirus.pdf> (Accessed on: March 29 2022).
15. OpenSAFELY Collaborative, Curtis HJ, MacKenna B, Walker AJ, Croker R, Mehrkar A, Morton C, Bacon S, Hickman G, Inglesby P, Bates C, Evans D, Ward T, Cockburn J, Davy S, Bhaskaran K, Schultze A, Rentsch CT, Williamson E, Hulme W, Tomlinson L, Mathur R, Drysdale H, Eggo RM, Wong AY, Forbes H, Parry J, Hester E, Harper S, Douglas I, Smeeth L, Goldacre B. OpenSAFELY: impact of national guidance on switching anticoagulant therapy during COVID-19 pandemic. *Open Heart* 2021; 8(2):e001784.
16. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330-93.
17. Anticoagulants, including direct-acting oral anticoagulants. National Institute for Health and Care Excellence, 26 February 2016, Updated 01 September 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt16> (Accessed on: March 15 2022).

Zaključak

U uslovim Kovid-19 pandemije medicinsko osoblje u antikoagulantnim ambulancama treba da omogući kontinuiran rad sa pacijentima, održavajući bezbednost pacijenata, ali i zaposlenih, i poštujući sve mere zaštite kako bi se smanjila mogućnost prenosa virusa SARS-CoV-2.

Vođenje AKT treba biti zasnovano na principima rada u uslovima pre Kovid-19 pandemije, u kombinaciji sa racionalnim principima koji se uvode u ustalim uslovima (kontakt telefonom ili mejlom, dostupan štampani informativni materijal, self-monitoring, prevođenje na DOAK).