Kako primenjujemo znanja koja imamo: Rivaroxaban - efikasna zaštita i terapija

Željko Delić¹, Slavica Ćirković²

¹Opšta bolnica, Vrbas, ²Opšta bolnica, Požarevac

Sažetak

Pojava novih antikoagulantnih lekova (NOAK) predstavlja značajan razvoj u oblasti medicine, a posle više od pola veka u kojem je varfarin bio jedini oralni antikoagulant na raspolaganju. Razvojem novih antikoagulantnih lekova koji ciljano deluju na pojedinačne činioce u koagulacionoj kaskadi, naročito direktnih inhibitora aktiviranog desetog činioca i trombina, čije farmakodinamske osobine omogućavaju prevazilaženje ograničenja antagonista vitamina K, počinje nova era u prevenciji i lečenju tromboembolizma. Otkriće ovih agenasa pružio nam je više opcija. Prevencija moždanog udara i sistemske embolije je jedan od osnovnih principa lečenja atrijske fibrilacije. Nove smernice preporučuju nekoliko novih oralnih antikoagulanasa i vitamin K antagonista za lečenje plućne embolije. Međutim, u ovim studijama pacijenti koji su primili trombolitičku terapiju nisu uključeni, a tačan protokol za uvođenje NOAK nije utvrđen. Kada se odlučimo za dužnju upotrebu oralnog antikoagulanasa važno je da usvojimo personalizovani pristup.

Ključne reči novi antikoagulantni lekovi, atrijska fibrilacija, plućna embolija, personalizovani pristup

Uvod

Viš od pola veka varfarin, antagonist vitamina K bio je jedino dostupan antikoagulant. Njegova uska terapijska širina i interakcija sa hranom i lekovima uticala su na bezbednost, komplikaciju i efikasnost. Meta analiza otkrila je da je 44% krvarenja povezanih sa varfarinom posledica visokih vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa protrombinskih vremena (International Normalized Ratio INR) a da je 48% tromboembolijskih događaja nastalo zbog subdoziranja leka. Ovi nedostaci podstakli su razvoj novih antikoagulantnih lekova koji za cilj imaju ključne faktore koagulacije kao što su Xa i II a (thrombin). Sa pojavom tih lekova kao što su dabigatran (direktni inhibitor trombina), rivaroksaban, apiksaban i edoksaban (inhibitori faktora Xa) kliničari imaju širi izbor, samo se postavlja se pitanje prilikom odlučivanja koji od njih je najpogodniji za pojedinačnog pacijenta.¹ Rivaroxaban je prvi oralni inhibitor faktora Xa odobren za upotrebu. Direktno je i reverzibilni inhibitor faktora Xa, slobodne forme kao i u trombinu kompleksu udruženom sa F Va i stvorenom krvnom ugrušku čime sprečava njegov dalji rast. Ne vezuje se za trombocitni faktor 4 i nema rizika za nastanak imunološki posredovane trombocitopenije.²⁻⁴ Primenuje se jednom dnevno, u dozi zavisno od indikacije, preporučuje se uzimanje sa hranom, jer se tako povećava reapsorpcija, maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za 2-4 sata posle peroralne primene, poluživot je 5-13 sati, trećina se izlučuje u nepromenjenom obliku putem bubrega i

urina, a dve trećine se metabolišu u jetri i izlučuju jednim delom putem bubrega, a drugim delom putem bilijarnog trakta i fecesa⁵ Kontraindikacije za njegovu primenu su teška oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 15ml/min) i težak stepen oštećenja jetre. Ne primenjuje se kod bolesnika sa mehaničkim veštačkim valvulama, na hemodijalizi, trudica, dojilja, dece, a malo je podataka o efikasnosti kod bolesnika sa biološkim veštačkim valvulama i malignitetom.⁶ Primena novih oralnih antikoagulantnih lekova u sadašnjoj praksi najčešća je u atrijskoj fibrilaciji (AF). AF je udružena sa pretrombotičnim stanjem i približno petostruko povećava rizik od šloga.⁷ Rizik od šloga je isti bez obzira na tip AF (paroksizmalna, perzistentna, permanentna).^{8,9} Jednomesečni mortalitet kod šloga povezanog sa AF iznosi 25 %¹⁰ a jednogodišnji mortalitet približno 50%.¹¹ Pretkomorska fibrilacija može da direktno prouzrokuje srčanu insuficijenciju zbog nedostatka pretkomorskog doprinosa srčanom ciklusu, kao i zbog smanjenja dijasolnog punjenja nastalog usled tahikardije. Ako duže traje, atrijska fibrilacija može da dovede do tahikardiomiopatije. Srčana insuficijencija povećava rizik za pojavu pretkomorske fibrilacije, koji raste sa njenom težinom.

Indikacije

1. Postoperativna tromboproteksa kod operacije- zamene kuka ili kolena endoprotezama

Efikasnost i bezbednost leka dokazana je kliničkim studijama koje su poredile Rivaroxaban u dozi od 10 mg

Slika 1. EKG u plućnoj tromboemboliji s.r. Fr 100/min.

Slika 2. MSCT pulmoangiografija posle trombolitičke terapije

dnevno sa Enoxaparinom u dozi od 40 mg jednom dnevno (RECORD1,2 i 3) i u dozi od 30 mg dva puta dnevno (RECORD 4)^{12,13} Statistički je bilo značajno manje pojave venskog tromboembolizma i mortaliteta u bolesnika tretiranih rivaroxabanom, nije bilo razlike u incidence velikih krvarenja.¹

2. Lečenje duboke tromboze vena (DTV) i plućne tromboembolije (PTE). Studije EINSTEIN (DVT) i EINSTEIN – PE (PTE) poredile su rivaroxaban u dozi 15 mg dva puta dnevno, praćen dozom od 20 mg dnevno sa enoxaparinom praćenim vitamin K antagonistom (VKA) u trajanju od 3,6,12 meseci. Rivaroxaban je bio neinferioran u odnosu na enoxaparin/VKA, u lečenju, respektivno za ponovne PTE. EINSTEIN –EXT (kontinuirani tretman) poredio se efekat rivaroxabana u dozi od 20 mg dnevno 6,12 meseci sa placebo, gde je bio superioran u odnosu na placebo za ponovne PTE. Studijama je dokazana bezbedna primena rivaroxasana u ispitivanoj populaciji.¹⁴ U studiji EINSTEIN - PE koja je uvela rivaroksaban u lečenje bolesnika sa plućnom tromboembolijom (PTE) bili su isključeni bolesnici koji su primali fibrinolitičku terapiju. Rivaroksaban je verovatno jednako efikasan i bezbedan kao oralni antikoagulans kod bolesnika sa PTE koji su primali fibrinolitičku terapiju na prijemu. Značajno se skraćuje vreme hospitalizacije i nije potrebno merenje INR-a što značajno olakšava praćenje ovih bolesnika.¹⁵

Prikaz 1.

Pacijentkinja N.D. 1948.god. primljena zbog naglo nastalog gušenja praćenog padom krvnog pritiska i cijanozom, Fr 110/min, TA 90/60mmHg, a zbog neprovocirane PTE, hipertoničar, neredovno koristila terapiju. UZ srca je pokazivao dilatiranu desnu komoru (DK), hipokineziju i opterećenje pritiskom, TR 2-3 + SPDK 60mmHg. D dimer 13 839ng/ml odmah ordinirana trombolitička terapija – alteplaza brzim protokolom. MSCT pulmoangiografija pokazala je manje tromne mase u distalnim delovima završnih grana arterije pulmonalis uz očuvan ivični protok. (slika 2.) Nastavljeno je lečenje frakcionisanim heparinom dva puta dnevno, a od 7 dana uključen je rivaroxaban u dozi od 15 mg dva puta dnevno uz obrok. Posle tri nedelje početne terapije nastavljeno je sa 20 mg rivaroksabana dnevno.

Slika 3. EKG u plućnoj tromboemboliji sr. Fr 120/min, blok desne grane

Slika 4. MSCT pulmoangiografija

Slika 6. Kalcifikacija aorte i prizidni tromb

Slika 5. UZ srca trikuspidna regurgitacija

Prikaz 2.

Pacijentkinja N.S. 1946. god. hospitalizovana je zbog gušenja, izrazite malaksalosti, zamora koji su se javili na dan skidanja gipsane imobilizacije, a zbog preloma V metatarzalne kosti desnog stopala; hipertoničar nerodovno koristila terapiju. MSCT pulmoangiografije je potvrdila postojanje plućne tromboembolije – trombnе mase u obe grane plućne arterije sa propagacijom desno u lobarne grane za srednji i donji lobus, a levo za donji lobus, sa ivičnim protocima. (slika 4) UZ srca pokazao je dilatiranu desnu komoru 4,0 TR 2+ SPDK 50mmHg. (slika 5) Dopler krvnih sudova donjih ekstremiteta ne pokazuje znake tromboze. Gasne analize u referentnim vrednostima, D dimer 8 970ng/ml.

Prikaz 3.

Pacijent Ž.S. 1939. god. je hospitalizovan zbog krvavih stolica, na redovnoj terapiji je varfarinom od 2014.god. U ličnoj anamnezi 2008. god lečen zbog PTE, samoinicijativno posle izvesnog vremena prestao da koristi oralnu antikoagulantnu terapiju; 2014. preležao plućni infarkt, hipertoničar, otac umro od PTE, unuk lečen zbog DTV - heterozigot je za F V Leiden. MSCT grudnog koša pokazuje prohodnu plućnu arteriju i svih granama, a aneurizmatički izmenjenu aortu sa kalcifikacijom u zidu i prizidnim trombotom. (slika 6.) Po hemodinamskoj stabilizaciji uključen frakcionisani heparin, a potom ordiniran rivaroksaban u dozi 10 mg dnevno (ClCr 21ml/min) uz visoke doze inhibitora protonске pumpe, jer je ezofagogastroskopijom viđena hiperemija sluznice antruma, uz manji broj tačkastih erozija, a irigografijom je dokazana divertikuloza kolona predominantno u sigmodescendentnoj regiji. (slika 7.) Prevencija cerebrovaskularnog insulta i sistemskih embolizacija u nevalvularnoj atrijalnoj fibrilaciji. Rivaroksaban je poređen u jednodnevnoj dozi od 20 mg (15 mg kod pacijenata sa bubrežnom slabošću) sa varfarinom u ROCKET AF studiji, pokazao se neinferioran u odnosu na varfarin, a intrakranijalna hemoragija i fatalno krvarenje bilo je manje izraženo u grupi tretiranoj rivaroksabanom.¹

Prikaz 4.

Pacijentkinja M.J. 1942.god. posle cerebrovaskularnog infarkta, paroksizmalne AF, varijabilnih vrednosti INRa na terapiji je rivaroksabanom u dozi od 15 mg dnevno. EKG sr Fr 50/min, bo, UZ nalaz srca uredan. Prikaz 6. Pacijent N.P. 1935.god. dilatativna kardiomiopatija, EKG atrijalna fibrilacija sa apsolutnom aritmijom ventrikula Fr 120/min, hipotenzivan, sa znacima srčanog slabosti lečen je bolnički kada je uveden rivaroksaban u dozi od 15 mg dnevno, ClCr 32 ml/min. UZ srca dilatirana leva komora na EDD7,0 LP 4,6. EF 25%. U toku perioda praćenja pacijenti svih prikazanih pacijenata (3 meseca do godinu i po dana) redovno su periodično kontrolisani uz laboratorijsko praćenje krvne slike, bubrežne i hepatične funkcije. Nije bilo krvarenja, niti znakova ponovnih venskih i sistemskih tromboembolizama.

Zaključak

Rivaroksaban se karakteriše stabilnim i predvidljivim antikoagulantnim efektom, bez potrebe za laboratorijskim praćenjem inteziteta antikoagulantnog dejstva. Potrebno je periodično praćenje funkcije bubrega, jetre i krvne slike, zbog otkrivanja eventualnih neželjenih dejstava i korekcije doze. Pristup lečenju treba da je maksimalno personalizovan, u jednom slučaju zbog procene rizika/koristi odlučili smo se za manju dozu leka nego istivanih u kliničkim studijama. Prevencija arterijskog tromboembolizma je jedna od osnovnih principa lečenja AF, a AF je i najčešća klinička indikacija za upotrebu rivaroksabana. Rivaroksaban nije inferiorniji od varfarina u prevenciji moždanog udara ili sistemskog tromboembolizma, a rizik od hemoragijskog insulta je niži u poređenju sa varfarinom.

Slika 7. Divertikuloza creva

Literatura

1. Wilson I. Gonsalves, MD; Rajiv K. Pruthi, MBBS; and Mrinal M. Patnaik, MBBS, The New Oral Anticoagulants in Clinical Practice Mayo Clin Proc. 2013;88(5):495-511.
2. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel anti-thrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost 2005;3:514-21.
3. Gerotziakas GT, Elalamy I, Depasse F, et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. J Thromb Haemost 2007;5:886-8.
4. Walenga JM, Hoppensteadt D, Iqbal O, et al. The oral, direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 does not cross-react with anti-heparin/PF4 (heparin-induced thrombocytopenia) antibodies. Blood 2005;106:Abstract 1883
5. Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 873-880.
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:2719-47.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.
8. Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008 Jan 29;117(4):e25-146.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-867.
10. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke. 2005; 36: 1115-1119.
11. Gladstone DJ et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated Stroke 2009 Jan;40(1):235-40.
12. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358(26):2765-2775.

13. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9632):31-39.
14. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-1297.
15. Obradović O. Prva iskustva u primeni rivoroksabana kod bolesnika sa plućnom tromboembolijom koji su primali trombolitičku terapiju, *Srce i krvni sudovi* 2014; 33(4):227-230.

Abstract

How to apply knowledge that we have: Rivaroxaban effective protection and therapy

Željko Delić¹, Slavica Ćirković²

¹Opšta bolnica, Vrbas, ²Opšta bolnica, Požarevac

The advent of NOACs represents a major development in the field of medicine, after more than half a century in which warfarin was the only oral anticoagulant available. New era in the management of thromboembolism has arrived with the development of novel oral anticoagulant drugs that act by inhibiting a single anticoagulant protein in the coagulation cascade either activated factor X or thrombin, thus providing a pharmacodynamic advantage over vitamin K antagonists. The discovery of these agents has provided us with more options. Prevention of stroke and systemic embolism is one of the principal treatment goals in patients with atrial fibrillation. The novel guidelines recommend several novel anticoagulant drugs for the treatment of pulmonary embolism. However, in all studies which studied novel anticoagulants, patients who received thrombolytic therapy were excluded and the exact protocol for the introduction of NOACs are not established. When identifying a long-term oral anticoagulant for a patient, it is important to adopt a personalized approach.

Keywords: novel anticoagulants, atrial fibrillation, pulmonary embolism, personalized approach