

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOWI U LEČENJU PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE

DIRECT ORAL ANTICOAGULANT DRUGS IN THE TREATMENT OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Slobodan Obradović^{1, 2},
Boris Džudović^{1, 3},
Sonja Šalinger^{4, 5},
Jovan Matijašević^{6, 7},
Tamara Kovačević Preradović^{8, 9}

¹ Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane, Beograd, Srbija

² Klinika za kardiologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

³ Klinika za urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

⁵ Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

⁶ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

⁷ Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

⁸ Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska

⁹ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska

Korespondencija sa autorom:

👤 Pukovnik prof. dr Slobodan Obradović

📍 Klinika za kardiologiju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, Beograd, Srbija

✉ sloba.d.obradovic@gmail.com

Sažetak

Uvod: Direktni oralni antikoagulantni (DOAK) lekovi su tokom proteklih 15 godina zamenili vitamin K antagoniste u više indikacija u kojima je potrebna oralna antikoagulantna terapija.

Revijalni rad: Članak koji je napisan predstavlja pregled najvažnijih informacija koje su vezane za upotrebu DOAK lekova u sekundarnoj prevenciji venskog tromboembolizma (VTE). Prikazane su prve randomizovane studije sa dabigatranom, rivaroksabanom i apiksabanom koje su uvele ove lekove u kliničku praksu u prvom koraku, a zatim i omogućile prolongiranu bezbednu upotrebu ovih lekova u sekundarnoj prevenciji VTE. Potom su opisane i studije kao današnji stavovi za upotrebu DOAK kod bolesnika sa VTE koji je udružen sa

malignom bolešću i antifosfolipidnim sindromom. Prikazana je i procena rizika za krvarenje kod bolesnika na DOAK lekovima. Na kraju smo ukratko prikazali rezultate upotrebe DOAK-a u lečenju plućne embolije na grupi bolesnika iz regionalnog PE registra.

Ključne reči: venski tromboembolizam, plućna embolija, direktni oralni antikoagulantni lekovi, vitamin K antagonisti

Uvod

Direktni oralni antikoagulantni lekovi (DOAK) predstavljaju relativno novu grupu lekova koja se pojavila pre petnaestak godina i ima za cilj da ispravi nedostatke koje je imala do tada suverena oralna antikoagulantna terapija vitamin K antagonistima. Naime, dejstvo vitamin K antagonista umnogome zavisi od genetike enzima na koje deluju vitamin K antagonisti. Hrana bogata vitaminom K je praktično antidot za ovaj lek i mnogi lekovi mogu pojačati ili umanjiti dejstvo vitamin K antagonista. Kao posledica svega ovog, postoji izrazita varijabilnost u dejstvu vitamin K antagonista, što zahteva stalnu proveru preko standardizovanog protrombinskog vremena (INR-a). Pored toga i varijacije u dejstvu su velike, tako da su predoziranja česta, sa ili bez krvarenja. Nažalost, vitamin K antagonisti su među najčešćim uzrocima prijema u bolnicu, uz antidijabetične lekove koji dovode do hipoglikemija¹. Osim navedenog, čak i bolesnici sa INR-om u terapijskom opsegu mogu imati intracerebralnu hemoragiju što je najčešće fatalna komplikacija primene vitamin K antagonista. Ne treba zaboraviti ni činjenicu da su vitamin K antagonisti veoma efikasni u spečavanju tromboembolijskih događaja, čak i kad je u pitanju prevencija ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom (AF) i kad je u pitanju sekundarna prevencija venskog tromboembolizma (VTE). Kako je sa aspekta efikasnosti lestvica postavljena visoko za potencijalne zamene za vitamin K antagoniste, tako i bezbednost novih lekova mora da bude veća od vitamin K antagonista.

Jedan direktni trombinski inhibitor dabigatran, i tri inhibitora Xa faktora koagulacije – rivaroksaban, apiksaban i edoksaban imaju farmakokinetičke i farmakodinamičke

osobine koje ovim lekovima daju prednost u odnosu na vitamin K antagoniste². Njihovo puno dejstvo počinje već nakon par sati od oralnog uzimanja, a poluvreme eliminacije je oko desetak sati. Eliminacija dabigatrana jako zavisi od bubrežne funkcije (oko 70%), pa se njegovo vreme polueliminacije drastično povećava kada klirens kreatinina padne ispod 30 ml/min. Zato se primena dabigatrana ne preporučuje kod bolesnika sa klirensom kreatinina ispod 30 ml/min². Ne treba zaboraviti da je i klirens kreatinina, tj. bubrežna funkcija varijabilna i da bolesnici sa već oštećenom bubrežnom funkcijom imaju sklonost ka pogoršanju iste na male događaje, tako da to treba donekle i predvideti, tj. sagledati bolesnika kom se uvodi oralna antikoagulantna terapija u smislu rizika za pogoršanje bubrežne funkcije. U tom smislu potreban je i veliki oprez kod primene dabigatrana kod bolesnika koji imaju klirens ispod 50 ml/min, jer razni provokativni faktori (diareja, febrilno stanje, neki lekovi, dehidracija) mogu doprineti pogoršanju bubrežne funkcije i krvarenju na dabigatran. Upravo je to i najčešći scenario krvarenja na dabigatran, gde neki faktor dovede do pogoršanja bubrežne funkcije i nagomilavanja leka u krvi, te posledičnog krvarenja.

Kada su u pitanju originalni lekovi, treba navesti još neke razlike među DOAK lekovima. Rivaroksaban i apiksaban su u obliku tableta, dok je dabigatran u obliku kapsula. Rivaroksaban se uzima jednom na dan i to doze od 15 i 20 mg koje treba da se uzimaju sa hranom jer to povećava apsorpciju leka, a apiksaban i dabigatran se uzimaju dva puta na dan i nema neke potrebe za uzimanjem ovih lekova sa hranom, osim što je to nekad potrebno uz dabigatran jer smanjuje osećaj dispepsije, koji ovaj lek nešto češće pravi.

Nakon sprovedenih velikih randomizovanih studija III faze, DOAK lekovi su ušli u kliničku praksu u prevenciji VTE nakon hirurške zamene kuka i kolena, u atrijalnoj fibrilaciji i u lečenju VTE.

Direktni oralni antikoagulantni lekovi u lečenju venskog tromboembolizma

Četiri DOAK leka imaju rezultate randomizovanih studija III faze, sve objavljene u New England Journal of Medicine³⁻⁶,

na osnovu kojih je sve ukupno zaključeno da su ovi lekovi jednako efikasni kao kombinacija niskomolekularnih heparina i vitamin K antagonista, a verovatno bezbedniji kad je u pitanju krvarenje od ove, do tada, standardne terapije. Pošto edoksabana za sada nema na našem tržištu i autori nemaju nikakvih iskustava sa ovim lekom, on neće biti predmet ovog teksta. Dabigatran zahteva prethodnu upotrebu niskomolekularnih heparina, najmanje 5 dana pre započinjanja terapije od 2 puta 150 mg na dan³. Rivaroksaban i apiksaban se mogu započeti bez prethodne upotrebe niskomolekularnih heparina. Oba ova anti Xa oralna antikoagulantna leka se prvo daju u udarnim dozama (4-6), i to rivaroksaban 2 puta 15 mg 21 dan, a apiksaban 2 puta 10 mg sedam dana, da bi se posle nastavilo sa 20 mg rivaroksabana jednom na dan i 2 puta 5 mg apiksabana dnevno. Važno je napomenuti da u studijama u kojima su DOAK lekovi ispitivani za lečenje VTE nisu testirane niže doze lekova i one se nikako ne preporučuju, osim u izuzetnim situacijama.

Osnovni rezultati 4 randomizovane studije u korišćenju DOAK u VTE su prikazani u Tabeli 1. Jedino rivaroksaban ima odvojenu studiju posebno sa bolesnicima koji imaju plućnu emboliju (PE)⁵, svi ostali imaju uključene i bolesnike sa dubokom venskom trombozom (oko 70% bolesnika) i bolesnike sa PE (oko 30%) bolesnika.

Iz Tabele 1 se može videti da su rekurentni događaji u grupama sa DOAK lekovima bili nešto više od 2%. Rekurentna VTE je glavni primarni ishod koji označava efikasnost lečenja. I pod rekurentnom VTE se smatra fatalna PE, smrtni ishod kod kog se ne može isključiti PE, nefatalna simptomatska PE i simptomatska DVT. Kada se malo dublje uđe u problematiku dijagnostike rekurentnih događaja, vidi se da je njih veoma teško dijagnostikovati. Pogoršanje simptoma može imati veze sa inicijalnom VTE, a ne sa novim događajem. Zatim, značajan broj VTE rekurentnih događaja je bio smrtni ishod kod kog se ne može isključiti PE. Tu ima bolesnika koji nisu umrli od PE, to su uglavnom iznenadne smrti i mogu biti uzrokovane i raznim drugim faktorima, između ostalog i intrakranijalnom hemoragijom, infarktom srca, rupturom aorte, malignim poremećajima ritma itd. Ali svi ovi problemi važe i za eksperimentalnu i za kontrolnu grupu, pa su rezultati, iako netačni, validni za ono čemu treba da služe.

Tabela 1. Efikasnost i bezbednost DOAK u lečenju VTE, rezultati faze III randomizovanih studija

DOAK	Naziv studije i ukupan broj bolesnika	Efikasnost (rekurentna VTE) DOAK vs NMH + VKA	Bezbednost (Veliko krvarenje) DOAK vs NMH + VKA
Dabigatran	RE-COVER, N = 2539 DVT 69%, PE 31%	2,4% vs 2,1% (HR 1,10; 95% CI 0,65-1,84)	1,6% vs 1,9% (HR 0,82; 95% CI 0,45-1,48)
Rivaroksaban	EINSTEIN DVT, N = 3449	2,1% vs 3,0% (HR 0,68; 95% CI 0,44-1,04)	0,8% vs 1,2% (HR 0,65; 95% CI 0,33-1,30)
Rivaroksaban	EINSTEIN PE, N = 4832	2,1% vs 1,8% (HR 1,12; 95% CI 0,75-1,68)	1,1% vs 2,2% (HR 0,49; 95% CI 0,31-0,79)*
Apiksaban	AMPLIFY, N = 5244 DVT 65%, PE 35%	2,3% vs 2,7% (HR 8,84; 95% CI 0,60-1,18)	0,6% vs 1,8% (HR 0,31; 95% CI 0,17-0,55)*

*Kod velikog krvarenja je postojala značajna razlika između rivaroksabana i standardne terapije, kao i između apiksabana i standardne terapije.

Legenda: NMH – niskomolekularni heparini, VKA – vitamin K antagonisti

U ovom tekstu nismo hteli da koristimo glavne bezbednosne kriterijume kao u samim studijama, jer su oni bili različiti, tj. obuhvatali su često i klinički relevantna nevelika krvarenja. Ta krvarenja, iako prave kliničke probleme, naročito vezano za nastavak antikoagulantne terapije, ne vode značajnijim poremećajima već samo zahtevaju pažljiv pristup. Mi smo se odlučili da prikazemo samo velika krvarenja. Kriterijumi za velika krvarenja su korišćeni u svim studijama sa DOAK lekovima i to su kriterijumi Internacionalnog udruženja za trombozu i hemostazu. Ovi kriterijumi su relativno blagi u odnosu na neke ranije koji su se koristili u kardiologiji, a naročito u vezi sa krvarenjem na antiagregacionu terapiju. Međutim, lično mislim da su vrlo jednostavni, upotrebljivi i, što je najvažnije, korišćeni su u svim pomenutim studijama. Međutim, i tu postoji jedan poseban problem. U AMPLIFY studiji, gde je apiksaban poređen sa standardnom terapijom, korišćeni su modifikovani ISTH kriterijumi, gde se za veliko krvarenje označava samo pad hemoglobina od 2 g/L uz prisutno-vidljivo krvarenje, a kod originalnih kriterijuma ne mora da postoji prisutno jasno krvarenje, dovoljan je laboratorijski podatak o padu hemoglobina. Tako da treba sa rezervom prihvatiti najnižu incidencu velikog krvarenja u AMPLIFY studiji (Tabela 1).

Koji su problemi vezani za DOAK studije u akutnoj PE

Najteži bolesnici sa PE nisu zastupljeni u studijama. Naime, jedna od kontraindikacija u studijama je upravo primena trombolitičke terapije za lečenje PE, tako da ovi lekovi nisu praktično ispitani kod bolesnika koji su primali trombolitičku terapiju. Ti bolesnici čine oko 5–10% svih PE bolesnika, u zavisnosti pre svega od načina lečenja PE u određenim ustanovama i zemljama, jer postoje dosta velike razlike po tom pitanju. Osim toga, bolesnici sa intermedijarno visokim rizikom PE na prijemu nisu dobri kandidati da se odmah započne lečenje sa anti-Xa lekovima, jer stanje kod jednog dela njih će se pogoršati i zahtevaće primenu neke reperfusion terapije od kojih je sistemska tromboliza najjednostavnija. Međutim, praksa je prevazišla oba ova problema i DOAK se uvode i kod bolesnika koji su primali trombolitičku terapiju nakon nekoliko dana primene parenteralne antikoagulantne terapije, tj. onda kada bolesnici postanu hemodinamski stabilni. Takođe i bolesnici sa intermedijarno visokim rizikom se prvih nekoliko dana leče parenteralnom antikoagulantnom terapijom, a potom se pređe jednostavno na DOAK lekove.

Kako odrediti dužinu davanja oralne antikoagulantne terapije kod VTE

Trenutno važeće evropske preporuke za tretman PE iz 2019⁷. imaju jake dokaze za nekoliko preporuka vezanih za upotrebu oralne antikoagulantne terapije nakon PE. DOAK lekovima se daje prednost u odnosu vitamin K antagoniste. Postoje najmanje tri razloga za ovo. Prvi razlog je da su ovi

lekovi jednako efikasni kao i vitamin K antagonisti, barem za profil bolesnika koji su lečeni u randomizovanim studijama. Drugi razlog je da je bezbednost ovih lekova veća od vitamin K antagonista, i ako je to važno za randomizovane studije, još više će doći do izražaja u realnim okolnostima. Ono što je takođe sigurno i u ovoj grupi bolesnika, DOAK lekovi značajno smanjuju učestalost intracerebralnih hemoragija. I treći razlog, koji je veoma važan, jeste da je upotreba ovih lekova jednostavna, da se lako doziraju i da je mali uticaj hrane i drugih lekova, tako da je njihovo antikoagulantno dejstvo mnogo postojanije od onog kod bolesnika koji su na vitamin K antagonistima. Upravo su ove osobine DOAK lekova doprinele tome da se razmišlja o dugotrajnoj upotrebi ovih lekova posle VTE/PE. Trenutna preporuka je minimum 3 meseca. Rekurentni događaji su retki kod VTE epizoda nakon takozvanih velikih prolaznih faktora (manje od 3% godinu dana nakon inicijalnog VTE događaja), a to su velika hirurgija i trauma koje podrazumevaju frakture kao i ležanje u krevetu duže od 3 dana. Međutim, i kod ovih bolesnika je neophodno sagledati ostale faktore rizika za VTE, kao što su familijarna anamneza, gojaznost, pridružene bolesti itd. U praksi smo više puta do sada videli bolesnike koji imaju rekurentne VTE događaje nakon malih trauma i nekad je teško proceniti šta je tačno velika hirurgija i trauma koja predstavlja veliki prolazni događaj. Bolesnici sa „spontanom“ VTE/PE (bez utvrđenog faktora koji je mogao dovesti do događaja) imaju oko 10% šanse da dobiju ponovni događaj unutar godinu dana od prvog, a taj procenat se penje na 30–40% u narednih 5–10 godina⁸. Dakle, jednom spontana VTE, šansa za rekurentnu VTE je veoma velika i na to treba stalno misliti. Kod ovih bolesnika se preporučuje da se DOAK lekovi daju u dužem vremenskom periodu (godinama) uz povremenu procenu rizika za krvarenje. Čak i bolesnici koji su na prolongiranoj antikoagulantnoj terapiji nakon spontane VTE imaju 7,1% učestalosti rekurentne VTE nakon 5 godina od prvog događaja, a učestalost fatalne PE u tom periodu je 1,2%⁹. Kod bolesnika sa takozvanim malim prolaznim faktorima (manje povrede, trudnoća, puerperijum, primena oralnih kontraceptiva i hormonskih preparata, duža putovanja) takođe se preporučuje produžena antikoagulantna terapija jer i ovi bolesnici nešto češće imaju rekurentne događaje, a pretpostavlja se da to mogu biti neke urođene trombofilije koje u periodima kad postoje neki dodatni, pa i mali faktori, mogu doprineti nastanku VTE. Bolesnici za perzistentnim manjim faktorima rizika za VTE su u stvari bolesnici sa raznim hroničnim komorbiditetima koji mogu uticati na razvoj VTE. Tu, recimo, spadaju inflamatorne bolesti creva, srčana i bubrežna insuficijencija, različite autoimune, neurološke bolesti itd. Tu je potrebno dobro proceniti rizik od prolongirane OAK terapije jer kod mnogih od ovih bolesnika postoji i povišen rizik za krvarenje. I na kraju, ostaju bolesnici sa perzistentnim velikim rizikom za rekurentni VTE, a to su bolesnici sa aktivnom malignom bolešću i bolesnici sa vrlo aktivnim antifosfolipidnim sindromom (pozitivno je više imunoloških markera aktivnosti bolesti – lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela, anti beta-2 glikoproteinska antitela) uz kliničke manifestacije bolesti. Bolesnici sa VTE

Tabela 2. Efikasnost i bezbednost DOAK u produženom lečenju VTE, rezultati faze III randomizovanih studija

DOAK	Naziv studije i ukupan broj bolesnika, komparator	Efikasnost (rekurentna VTE) DOAK vs komparator	Bezbednost (Veliko krvarenje) DOAK vs NMH + VKA
Dabigatran	RE-SONATE, N = 1343 vs placebo	0,4% vs 5,6% (HR 0,08; 95% CI 0,02–0,25) [†]	0,3% vs 0,0%
	RE-MEDY, N = 2856 vs varfarin	1,8% vs 1,3% (HR 1,44; 95% CI 0,78–2,64)	0,9% vs 1,8% (HR 0,52; 95% CI 0,27–1,02)
Rivaroksaban	EINSTEIN EXT, N = 1196 Rivaroksaban 20 mg vs placebo	1,3% vs 7,1% (HR 0,18; 95% CI 0,09–0,39) [*]	0,7% vs 0,0%
	EINSTEIN CHOICE, N = 3365 Rivaroksaban 20 mg vs Aspirin 100 mg	1,5% vs 4,4% (HR 0,34; 95% CI 0,20–0,59) 1,2% vs 4,4% (HR 0,26; 95% CI 0,14–0,47)	0,5% vs 0,3% (HR 1,23; 95% CI 0,37–4,03) 0,4% vs 0,3% (HR 1,64; 95% CI 0,39–6,84)
Apiksaban	AMPLIFY EXT, N = 2482 Apiksaban 2 x 5 mg vs placebo	1,7% vs 8,8% (HR 0,20; 95% CI 0,11–0,34)	0,1% vs 0,5% (HR 0,25; 95% CI 0,03–2,24)
	Apiksaban 2 x 2,5 mg vs placebo	1,7% vs 8,8% (HR 0,19; 95% CI 0,11–0,33)	0,2% vs 0,5% (HR 0,49; 95% CI 0,09–2,64)

koja je udružena sa malignom bolešću predstavljaju poseban problem i tu ima više potencijalnih različitih scenarija. Bolesnici koji se podvrgavaju hiruriji, ako je ona kurativna, imaju samo u početku veći rizik od VTE, da bi se on sa uklanjanjem malignog procesa značajno smanjio. Razna hemioterapijska sredstva koja se danas koriste u lečenju malignih bolesti mogu doprineti hiperkoagulabilnom stanju i dovesti do VTE. Vrsta i stadijum bolesti su veoma bitne. Tumori mozga, pankreasa, želuca i neki drugi adenokarcinomi imaju visok rizik za razvoj VTE i ta komplikacija ujedno predstavlja i loš prognostički znak za ove bolesnike. Pacijenti sa uznapredovalom malignom bolešću, naročito sa metastazama, imaju mnogo veću šansu za VTE nego početne faze malignog procesa, mada se dešava i obrnuto, da se VTE dogodi mesecima pre nego se klinički manifestuje maligna bolest. Hormonska terapija kod lečenja karcinoma dojke i prostate takođe dovodi do hiperkoagulabilnog stanja, i s obzirom na to da je ovih bolesnika dosta, učestalost VTE vezana za ovu terapiju je značajna. Od malignih hematoloških oboljenja vrlo česta komplikacija VTE se sreće kod bolesnika sa multiplim mijelomom, gde sama bolest (visoka koncentracija imunoglobulina u krvi i inflamatorni odgovor), lekovi kao što su imuno-modulatori (talidomid, lenalidomid) i frakture koje dovode do imobilizacije predstavljaju veoma jake faktore rizika za VTE kod ovih bolesnika.

DOAK lekovi u produženoj terapiji VTE

Sva tri DOAK-a na našem tržištu su testirana kroz randomizovane studije za prolongiranu upotrebu nakon inicijalnog lečenja. Dabigatran je testiran kroz dve studije, RE-SONATE gde se poredio sa placebom tokom 6 meseci i u RE-MEDY gde se poredio sa varfarinom u dugom periodu od 18 do 36 meseci¹⁰. EINSTEIN-extension je ispitivao upotrebu 20 mg rivaroksabana versus placebo tokom 6–12 meseci, dok je EINSTEIN-CHOICE¹¹ poredila 20 mg rivaroksabana sa

10 mg rivaroksabana i sa aspirinom (100 mg) tokom 12 meseci. AMPLIFY-EXTENSION studija¹² je poredila 2 puta 5 mg apiksabana sa 2 puta 2,5 mg apiksabana tokom 12 meseci. Sve u svemu, ove studije su pokazale da je prolongirana primena DOAK-a vrlo efikasna u prevenciji rekurentnih VTE događaja, a da je bezbednosni profil odličan, naročito za redukovane doze rivaroksabana i apiksabana. Osnovni rezultati ovih studija su prikazani u Tabeli 2.

DOAK lekovi u lečenju VTE povezanih sa malignim bolestima

Randomizovane studije koje su uvele DOAK u praksu lečenja VTE su uglavnom tretirale maligne bolesti kao kriterijum za isključivanje, ali je nekoliko stotina bolesnika ipak ušlo u ove studije i videlo se da su DOAK lekovi i efikasni i bezbedni kod ove grupe bolesnika. Naravno, zbog svojih specifičnosti, tromboze udružene sa malignim bolestima su zahtevale posebne kliničke studije. Edoksaban je imao prvu veliku kliničku studiju¹³ sa tim bolesnicima i pokazao je efikasnost koja je bila uporediva sa niskomolekularnim heparinom dalteparinom, uz nešto veću učestalost krvarenja. Za nas su mnogo bitnije druge dve studije koje slede. SELECT-D¹⁴ je randomizovala bolesnike sa VTE koja je udružena sa malignom bolešću na grupu koja je lečena rivaroksabanom (klasično doziranje za VTE) i na grupu koja je lečena niskomolekularnim heparinom. Terapija je trajala 6 meseci. Slično kao u HOKOSAI-VTE kancer studiji sa edoksabanom, rivaroksaban je bio efikasniji u prevenciji rekurentnih VTE događaja ali je bio povezan sa većim velikim krvarenjima, i to pretežno kod bolesnika sa gastrointestinalnim malignim bolestima. SELECT-D studija je randomizovala svega 203 bolesnika i to je verovatno glavni razlog zašto nije publikovana u New England Journal of Medicine. Druga veoma važna studija na ovom polju je Caravaggio studija¹⁵ u kojoj je randomizovano ukupno 1.155 bolesnika sa VTE udruženom sa

Tabela 3. Efikasnost i bezbednost DOAK u lečenju VTE udruženim sa malignim bolestima, rezultati faze III randomizovanih studija

DOAK	Naziv studije i ukupan broj bolesnika	Efikasnost (rekurentna VTE) DOAK vs Dalteparin	Bezbednost (Veliko krvarenje) DOAK vs NMH + VKA
Rivaroksaban	SELECT-D, N = 203	4,0% vs 11,0% (HR 0,43; 95% CI 0,19–0,99)	6,0% vs 4,0% (HR 1,83; 95% CI 0,68–4,96)
Apiksaban	CARAVAGGIO, N = 1155	5,6% vs 7,9% (HR 0,63; 95% CI 0,37–1,07)	3,8% vs 4,0% (HR 0,82; 95% CI 0,40–1,69)

malignom bolešću na grupu koja je primala apiksaban (klasično doziranje) i grupu koja je bila na dalteparinu (klasično doziranje) tokom 6 meseci. Apiksaban nije bio inferioran od dalteparina ni kad je u pitanju efikasnost ni kad je u pitanju bezbednost. Osnovni podaci iz ove dve studije su prikazani u Tabeli 3. Na osnovu ovih rezultata, edoksaban, rivaroksaban i apiksaban su dobili preporuku da se mogu koristiti kod bolesnika sa VTE koja je udružena sa malignim bolestima i da individualno treba proceniti za koje bolesnike je bolje upotrebiti niskomolekularne heparine, a za koje DOAK-e. Problem sa DOAK lekovima ovde je moguća interakcija sa mnogim hemioterapeutima¹⁶, dok niskomolekularni heparini skoro da nemaju značajnijih interakcija sa drugim lekovima.

Sekundarna profilaksa kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom

Antifosfolipidni sindrom (AFS) je heterogena grupa autoimunih bolesti sa potencijalnim hiperkoagulabilnim stanjem koje može rezultirati i venskim i arterijskim trombozama. Bolesnici sa AFS mogu imati visok rizik za trombotične komplikacije kada su im uz pozitivan lupus antikoagulans (LA) pozitivna i antikardiolipinska antitela i/ili antitela na beta-2 glikoprotein. Ovi bolesnici nisu česti i heterogeni su tako da je veoma teško uraditi randomizovanu studiju sa iole većim brojem bolesnika. Jedna randomizovana studija koja je poredila rivaroksaban sa varfarinom u sekundarnoj prevenciji VTE (120 pacijenata sa pozitivna sva tri imunološka testa za AFS) kod bolesnika sa AFS visokog rizika je pokazala da je rivaroksaban bio inferioran u odnosu na varfarin i da su se pretežno arterijske tromboze češće desile u grupi bolesnika sa rivaroksabanom¹⁷. Danas je prihvaćeno da u sekundarnoj prevenciji VTE kod bolesnika sa AFS visokog rizika treba koristiti varfarin kao prvu liniju sa željenim INR-om 2–3¹⁸. Veći INR, opsega 3–4, nije preporučljiv na osnovu dostupnih podataka. Međutim, ovi bolesnici imaju rekurentne događaje i na varfarinu uz željeni INR. Tek u tom slučaju se preporučuje da se vitamin K antagonisti daju u većoj dozi, tj. da ciljni INR bude između 3–4, ili da se varfarinu doda niska doza aspirina u terapiji, pogotovo ako su prisutni recidivi arterijske tromboze. Da li se DOAK lekovi mogu koristiti u sekundarnoj prevenciji VTE kod AFS pacijenata koji nemaju visok rizik (nemaju trostruku ili dvostruku pozitivnost LA plus ACA, ili anti beta-2 glikoprotein antitela) nije poznato. U svakom slučaju, ovi bolesnici predstavljaju jako rizičnu grupu za rekurentne događaje i dobro praćenje bolesnika sa VTE je ovde izuzetno važno.

Krvarenje i procena rizika za krvarenje kod bolesnika na DOAK lekovima

Najčešći neželjeni efekat DOAK-a je krvarenje. Randomizovane studije a i praksa su pokazali da je krvarenje ređe kod primene DOAK-a nego kod primene vitamin K antagonista, uz poštovanje indikacija i doziranja OAK lekova. Svi DOAK lekovi imaju značajno manju učestalost intracerebralne hemoragije od vitamin K antagonista. Različita farmakokinetika ovih lekova je dovela do nekih razlika u učestalosti krvarenja među DOAK lekovima. Farmakokinetika dabigatrana je veoma zavisna od bubrežne funkcije, tako da svako pogoršanje bubrežne funkcije može dovesti do povećane koncentracije ovog leka u krvi i do krvarenja. Dostupnost antidota monoklonskog antitela idarucizumaba u Srbiji je veoma problematična. S obzirom na činjenicu da veliki broj pacijenata uzima dabigatran, prvenstveno za prevenciju moždanog udara kod atrijalne fibrilacije, a to su uglavnom stariji bolesnici od kojih mnogi imaju neki stepen bubrežne insuficijencije, zaista je neophodno da sve velike bolnice imaju idarucizumab barem za tretman po život opasnog krvarenja za jednog pacijenta koji je na dabigatranu, ili za neophodnost brzog prekida dejstva leka u slučaju da je neophodna hitna hirurška intervencija. Daje se ukupno 5 grama idarucizumaba (2 bolusa od 2,5 g u 50 ml infuzionom rastvoru)¹⁹. Iako je sintetisan i ispitan i antidot za Xa oralne antikoagulanse koji predstavlja defektni Xa protein koji je „mamac“ za anti-Xa lekove, on je veoma skup i praktično je nedostupan. Farmakokinetika rivaroksabana je takva da su proizvođači izabrali strategiju jednodnevne primene leka koji ima poluvreme eliminacije oko 10 sati, što je dovelo do povećanja inicijalne doze leka da bi se koliko-toliko održala koncentracija leka u krvi do 24 sata. Na taj način, klasično doziranje rivaroksabana pokazuje dosta velike dnevne varijacije u antikoagulacijskom delovanju, gde postoji veoma snažno dejstvo leka u prvim satima nakon davanja, da bi pred sledeću dozu antikoagulantno dejstvo leka bilo na dosta niskom nivou. Ovakvo doziranje rivaroksabana je verovatno imalo za posledicu nešto češća krvarenja iz gastrointestinalnog trakta na ovom leku u odnosu na dabigatran i apiksaban koji se daju dva puta na dan, a koji imaju manje varijacije koncentracija leka u krvi. U tom smislu, s obzirom da farmakokinetika apiksabana mnogo manje zavisi od bubrežne funkcije od dabigatrana, apiksaban je verovatno najbezbedniji DOAK sa najredim krvarenjima.

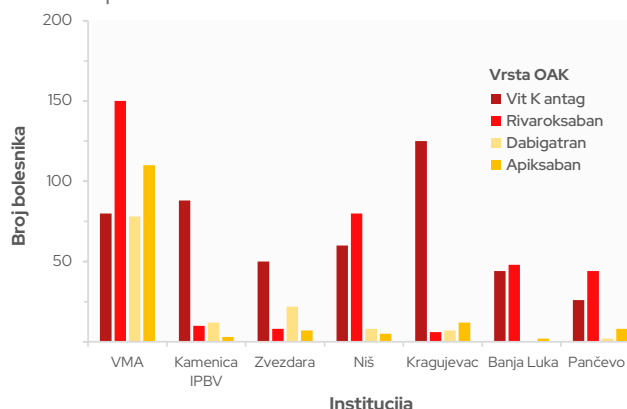
Postoji više skorova koji bi se mogli koristiti za procenu rizika od krvarenja na DOAK koji nisu dovoljno precizni i realno nemaju neku kliničku upotrebu. Jedini skor koji je kreiran

na kohorti bolesnika na DOAK lekovima (pacijenti na dabigatranu) je VTE-BLEED skor sa 6 elemenata, maligna bolest 2 poena, nekontrolisana hipertenzija kod muškaraca sa sistolnim pritiskom većim od 160 mm Hg – 1 poen, godine veće od 60 – 1,5 poena, ranije krvarenje 1,5 poena, anemija 1,5 poena i bubrežna funkcija, GFR manja 60 ml/min – 1,5 poena. Pacijenti sa skorom 2 i više imaju 6 puta veći rizik za krvarenje od onih sa skorom manjim od 2²⁰.

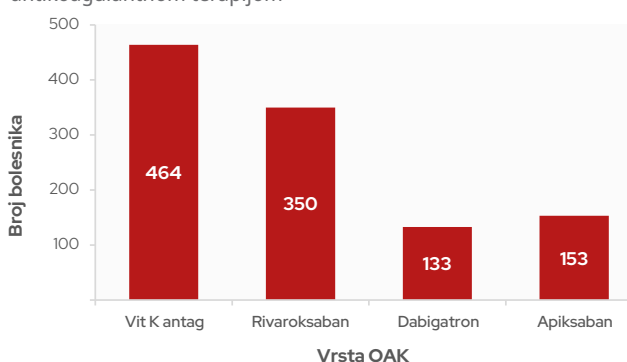
DOAK u Srbiji i nekim okolnim državama, osnovni rezultati regionalnog PE registra (REPER)

Prema našem znanju, prva bolesnica koja je lečena DOAK lekom – rivaroksabanom je bila 74-godišnja žena sa spontanom PE koja je lečena na Vojnomedicinskoj akademiji 2011. godine u februaru (rivaroksaban je uzet od ortopeda koji ga nisu koristili, a imali su ga za prevenciju VTE kod zamene kuka i kolena). Od 2011. godine je formiran registar bolesnika sa PE koji je do 2015. funkcionisao kao registar jedne ustanove – Vojnomedicinske akademije, da bi se registru priključili prvo Institut za plućne bolesti Vojvodine iz Sremske Kamenice, a zatim Klinički centar Niš, Klinički centar Kragujevac, Klinički centar Zvezdara, Klinički centar Zemun, Opšta bolnica Pančevo, Klinički centar Banja Luka, Klinički centar Podgorica i, na kraju 2021, i Klinički centar Skoplje. Primena DOAK-a se veoma razlikuje u zavisnosti od ustanove što je prikazano na Grafikonu 1. Najpropisivaniji DOAK je rivaroksaban, zatim slede apiksaban i dabigatran (Grafikon 2). Od 2019. godine DOAK lekovi se više propisuju na otpustu bolesnika sa PE od vitamin K antagonista (Grafikon 3). Osnovne karakteristike bolesnika u odnosu na izbor oralne antikoagulantne terapije na otpustu su prikazane u Tabeli 4. Bolesnici koji su otpušteni na apiksabanu su bili značajno stariji, značajno češće su imali klirens kreatinina manji od 60 ml/min i anemiju na prijemu od bolesnika koji su otpušteni na rivaroksabanu i dabigatranu. Bolesnici koji su otpušteni na rivaroksabanu su imali najmanje bolesnika sa povišenim rizikom za krvarenje u odnosu na apiksaban i dabigatran mereno preko VTE-BLED skora. U odnosu na prethodnu primenu trombolize, vidi se da je nešto manje od jedne trećine bolesnika u sve tri grupe primilo tokom prethodnog lečenja trombolitičku terapiju i tu nije bilo značajnih razlika među DOAK lekovima.

Grafikon 1. Broj bolesnika u REPER registru po ustanovama i po OAK na otpustu



Grafikon 2. Broj bolesnika otpuštenih sa određenom oralnom antikoagulantnom terapijom



Grafikon 3. Primena OAK u poslednjih 10 godina u REPER registru

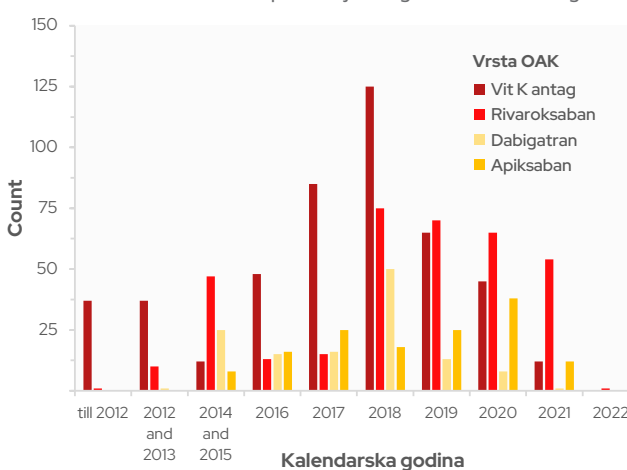


Tabela 4. Osnovne karakteristike bolesnika u odnosu na primenjeni DOAK lek na otpustu (rezultati REPER registra).

Karakteristike bolesnika	Rivaroksaban N = 365	Apiksaban N = 189	Dabigatran N = 160	P
Starost bolesnika (X ± SD)	60 ± 16	67 ± 17	61 ± 15	< 0,001
VTE-BLEED skor ≥ 2	42,7%	60,8%	56,2%	< 0,001
Primenjena tromboliza	31,0%	29,6%	25,8%	NS
GFR < 60 ml/min	21,1%	33,9%	23,3%	0,004
Anemija na prijemu	20,8%	31,4%	22,8%	0,020

Zaključak

DOAK lekovi su praktično zamenili vitamin K antagoniste u sekundarnoj prevenciji VTE i jedino kod bolesnika sa visokorizičnim AFS vitamin K antagonisti ostaju lekovi izbora za sada. Rezultati REPER registra su takođe pokazali visok stepen efikasnosti i bezbednosti DOAK lekova u lečenju PE uprkos činjenici da su među pacijentima iz registra bili prisutni u značajnom broju visokorizični bolesnici. U prvih 30 dana su veoma retko zabeleženi rekurentni VTE događaji i vrlo retko velika krvarenja kod primene DOAK lekova.

Abstract

Introduction: Over the past 15 years, direct oral anticoagulant (DOAC) drugs have replaced vitamin K antagonists in a number of indications requiring oral anticoagulant therapy.

Review work: The article written is an overview of the most important information related to the use of DOAC drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism (VTE). The first randomized studies with dabigatran, rivaroxaban and apixaban are presented, which introduced these drugs into clinical practice in the first step, and then enabled the prolonged safe use of these drugs in the secondary prevention of VTE. Studies have also been described as current attitudes for the use of DOAC in patients with VTE associated with malignancy and antiphospholipid syndrome. An assessment of the risk of bleeding in patients with DOAC is also presented. Finally, we briefly presented the results of the use of DOAC in the treatment of pulmonary embolism in a group of patients from the regional PE registry.

Keywords: venous thromboembolism, pulmonary embolism, direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists

Literatura

1. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf* 2012 Jan; 35 Suppl 1: 29-45.
2. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013 Feb; 52(2): 69-82.
3. RE-COVER. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10; 361(24): 2342-52.
4. EINSTEIN-DVT. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363(26): 2499-510.
5. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5; 366(14): 1287-97.
6. AMPLIFY. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29; 369(9): 799-808.
7. ESC GUIDELINES 2019. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21; 41(4): 543-603.
8. VTE RECURRENCE. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon M, Weitz JI, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019 Jul 24; 366: l4363.
9. VTE RECURRENCE ON OAK. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JI, et al. Long-term risk of recurrent venous thromboembolism among patients receiving extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021 Nov; 19(11): 2801-13.
10. RE-SONATE and RE-MEDY. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21; 368(8): 709-18.
11. EINSTEIN-CHOICE. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30; 376(13): 1211-22.
12. AMPLIFY-EXTENSION. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21; 368(8): 699-708.
13. HOKUSAI-VTE CANCER. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15; 378(7): 615-24.
14. SELECT-D. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10; 36(20): 2017-23.
15. CARAVAGGIO. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382(17): 1599-607.
16. DOAC DRUG INTERACTIONS. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020 Aug; 59: 967-80.
17. RIVAROXABAN IN AFS. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27; 132(13): 1365-71.
18. AFS GUIDELINES 2019. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct; 78(10): 1296-1304.
19. IDARUCIZUMAB RE-VERSE. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6; 373(6): 511-520.
20. VTE BLEED SCORE. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, Lankeit M, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016 Nov; 48: 1369-76.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 30.01.2022.

Prihvaćeno: 24.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.