

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI I PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS AND PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Mihailo Nešković¹,
Igor Atanasijević¹,
Predrag Gajin^{1,2}

¹ Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Klinika za vaskularnu hirurgiju, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr Mihailo Nešković

Klinika za vaskularnu hirurgiju, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Heroja Milana Tepića 1, Beograd, Srbija

mihailoneskovic@yahoo.com

Sažetak

Periferna arterijska bolest (PAB) je bolest arterija donjih ekstremiteta i predstavlja globalni zdravstveni problem sa rastućom stopom prevalencije. Dokazi za primenu standardne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa PAB su ograničeni. Direktni oralni antikoagulansi su selektivni inhibitori aktiviranog koagulacionog faktora X i trombina, čime blokiraju zajednički put koagulacione kaskade i sprečavaju formiranje fibrina. Pored svoje prokoagulacione uloge, ovi lekovi potencijalno učestvuju u regulaciji procesa inflamacije i fibroze tkiva, čime mogu da inhibišu progresiju aterosklerotskog plaka.

Prva velika studija koja je ispitivala dejstvo DOAK kod pacijenata sa aterosklerozom je bila COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*). Ova studija je pokazala prve ohrabrujuće rezultate, iako dizajn nije bio prilagođen isključivo pacijentima sa PAB. VOYAGER PAD (*Vascular Outcomes of ASA Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD*) studija je postavila temelje za primenu niskih doza direktnih oralnih antikoagulanasa kod pacijenata sa PAB nakon revaskularizacije. Primenljivost rezultata COMPASS i VOYAGER PAD studija u svakodnevnoj praksi je i dalje upitna.

Postoje jasni dokazi da primena direktnih oralnih antikoagulanasa kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću može imati bitnu ulogu u sekundarnoj prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja, uz prihvatljiv rizik od hemoragijskih komplikacija. Neophodne su dodatne studije koje će razjasniti u kojim grupama pacijenata ovi lekovi imaju najveći efekat u svakodnevnoj praksi.

Ključne reči: direktni oralni antikoagulansi, antikoagulantna terapija, periferna arterijska bolest

Uvod

Periferna arterijska bolest (PAB) je bolest arterija donjih ekstremiteta i predstavlja globalni zdravstveni problem sa rastućom stopom prevalencije. Smatra se da 12–20% starije populacije boluje od PAB, od kojih većina pripada nižim socijalno-ekonomskim slojevima¹. Terminalna faza ove bolesti dovodi do ugrožavajuće ishemije ekstremiteta, koja dovodi do povećane smrtnosti, gubitka ekstremiteta i opadanja kvaliteta života². Takođe, osobe kojima je prethodno urađena revaskularizacija donjih ekstremiteta su pod povećanim rizikom od ostalih kardiovaskularnih ishemijskih događaja, uključujući četiri puta veći rizik od akutne ishemije ekstremiteta i 30% veći rizik od infarkta miokarda³.

Ateroskleroza je ubedljivo najčešći uzrok PAB, uz dobro utvrđene faktore rizika poput pušenja, hipertenzije, dijabetes melitusa i hiperlipidemije⁴. Patohistološkom analizom obolelih, amputiranih ekstremiteta, ustanovljeno je prisustvo okluzivne tromboze udaljene od aterosklerotičnih lezija, što ukazuje na aterotromboembolijsku etiologiju ugrožavajuće ishemije donjih ekstremiteta⁵. Uzimajući u obzir ove činjenice, uloga antitrombotične terapije u lečenju PAB je jasna.

Savremeni vodiči za lečenje ugrožavajuće ishemije donjih ekstremiteta preporučuju primenu antitrombotične monoterapije u cilju primarne prevencije vaskularnih događaja kod bolesnika sa PAB⁶. Klopidogrel je pokazao bolju efikasnost uz isti bezbednosni profil kao aspirin⁷. Tiklopidin

nije pokazao prednost u odnosu na klopidogrel⁸, a vorapaksar nosi povišeni rizik od intrakranijalnog krvarenja⁹. Primena dvojne antitrombotične terapije je ograničena na tretman određenih pacijenata nakon revaskularizacije donjih ekstremiteta, u cilju održavanja prohodnosti graftova ili tretiranih arterija^{10, 11}.

Dokazi za primenu standardne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa PAB su ograničeni. Pojedini rezultati pokazuju da antagonisti vitamina K potencijalno povećavaju primarnu prohodnost venskih i visokorizičnih protetskih graftova, iskorišćenih za revaskularizaciju donjih ekstremiteta^{12, 13}. Sa druge strane, prve studije primene niskih doza direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK) pokazuju ohrabrujuće rezultate^{14, 15}.

Mehanizam dejstva

DOAK su selektivni inhibitori aktiviranog koagulacionog faktora X i trombina, čime blokiraju zajednički put koagulacione kaskade i sprečavaju formiranje fibrina. Kako trombin takođe značajno utiče na agregabilnost trombocita, kompletna protrombotična aktivnost krvi je snižena. Efikasnost ovih lekova u primarnoj i sekundarnoj prevenciji venske tromboze je utvrđena kroz više randomizovanih kontrolisanih studija^{16, 17}.

Aktivirani faktor X i trombin pripadaju grupi serin proteaza, koji pored svoje prokoagulacione uloge učestvuju u regulaciji drugih procesa u ljudskom organizmu. Modifikacijom proteaza-aktiviranih receptora (PAR) aktivira se intracelijski signalni put, koji dovodi do transkripcije gena bitnih za procese inflamacije i fibroze tkiva¹⁸. Takođe, pokazano je da aktivirani faktor X indukuje proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i akumulaciju intercelularnog matriksa u subintimalnom sloju krvnih sudova, čime potencijalno dovodi do progresije aterosklerotskog plaka¹⁹. Ova bazična istraživanja su osnova za formiranje protokola za studije koje imaju za cilj da pokažu sinergističko dejstvo DOAK na procese inflamacije i koagulacije²⁰.

Efikasnost i bezbednost

Prva velika studija koja je ispitivala dejstvo DOAK kod pacijenata sa aterosklerozom bila je COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*)¹⁴. U ovoj multicentričnoj kontrolisanoj studiji 27.395 pacijenata sa utvrđenom koronarnom bolešću ili PAB je randomizovano u odnosu 1 : 1 : 1 da dobija rivaroksaban (2,5 mg dva puta dnevno) i aspirin (100 mg dnevno), rivaroksaban (5 mg dva puta dnevno) ili aspirin (100 mg dnevno). Pacijenti koji su uzimali kombinaciju niskih doza rivaroksabana i aspirina imali su značajno bolje kardiovaskularne ishode nego pacijenti koji su uzimali samo aspirin (HR 0,76; 95% CI 0,66–0,86; $p < 0,001$), uz umereno povećan rizik od krvarenja (HR 1,70; 95% CI 1,40–2,05; $p < 0,001$). Veće doze rivaroksabana su

značajno povećale rizik od krvarenja, bez poboljšanja kliničke efikasnosti.

Dodatna analiza ove studije je obuhvatila 4.129 pacijenata sa simptomatskom PAB, definisanom: prisustvom simptoma uz hemodinamski ili ultrasonografski potvrđenu bolest arterija donjih ekstremiteta (71,8%), anamnestičkim podacima o prethodnoj revaskularizaciji (41,9%) ili amputaciji donjih ekstremiteta (7,7%)²¹. Za prvih 30 meseci praćenja, pacijenti koji su uzimali niske doze rivaroksabana (2,5 mg dva puta dnevno) i aspirin imali su 29% manji rizik od udruženog ishoda većih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE i MALE – *Major Adverse Cardiovascular Events, Major Adverse Limb Events*), (HR 0,71; 95% CI 0,57–0,87) u odnosu na pacijente koji su uzimali samo aspirin. Broj klinički značajnih krvarenja bio je značajno veći u prvoj grupi (HR 1,69; 95% CI 1,18–2,40), ali nije bilo značajne razlike u fatalnim krvarenjima i krvarenjima iz vitalnih organa. Ova studija je pokazala prve ohrabrujuće rezultate, iako dizajn nije bio prilagođen pacijentima sa PAB i samo 5% pacijenata je imalo ugrožavajuću ishemiju donjih ekstremiteta.

VOYAGER PAD (*Vascular Outcomes of ASA Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD*) je randomizovana kontrolisana studija u kojoj su pacijenti nakon hirurške ili endovaskularne revaskularizacije donjih ekstremiteta zbog PAB randomizovani u dve terapijske grupe¹⁵. Između grupa nije bilo značajnih razlika u pogledu simptoma, tipa intervencije i prisustva ugrožavajuće ishemije ekstremiteta pre intervencije. Prva grupa je uzimala rivaroksaban (2,5 mg dva puta dnevno) i aspirin (100 mg dnevno), a druga grupa je uzimala samo aspirin (100 mg dnevno). U toku prosečnog perioda praćenja od 28 meseci, primarni ishod (akutna ishemija ekstremiteta, velika amputacija, infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, ili smrt kardiovaskularnog uzroka) zabeležen je kod 508 (17,3%) pacijenata iz prve grupe i 584 (19,9%) pacijenata iz druge grupe, što se pokazalo kao statistički značajna razlika (HR 0,85; 95% CI 0,76–0,96; $p = 0,009$). Takođe, incidenca pojedinačnih sekundarnih ishoda se značajno razlikovala između grupa, uključujući neplaniranu revaskularizaciju ekstremiteta zbog rekurentne ishemije (HR 0,88; 95% CI 0,79–0,99; $p = 0,003$).

Primarna mera bezbednosti je bila broj značajnih krvarenja koristeći TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) klasifikaciju, na osnovu koje nije bilo značajne razlike između pacijenata koji su uzimali rivaroksaban i aspirin i pacijenata koji su uzimali samo aspirin (2,6% vs 1,9%; HR 1,43; 95% CI 0,97–2,10; $p = 0,07$). Međutim, koristeći ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) kriterijume, stopa klinički značajnih krvarenja se značajno razlikovala (5,9% vs 4,1%, HR 1,42; 95% CI 1,10–1,84; $p = 0,007$). Više od pola pacijenata je koristilo klopidogrel posle intervencije, što nije značajno uticalo na stopu krvarenja. Sa druge strane, postojao je trend ka povećanom broju hemoragijskih komplikacija ukoliko je klopidogrel uziman više od 30 dana u odnosu na kraći vremenski interval.

Osnovna analiza podataka je sprovedena po *intention-to-treat* modelu, ali pošto je više od 30% pacijenata u obe grupe obustavilo studijsku terapiju pre vremena, sprovedena je *on-treatment* analiza, koja je pokazala konzistentne rezultate. VOYAGER PAD studija je postavila temelje za primenu niskih doza direktnih oralnih antikoagulanasa kod pacijenata sa PAB.

Jedna manja multicentrična randomizovana studija je ispitivala bezbednost i efikasnost edoksabana u prevenciji restenoze/okluzije nakon endovaskularne revaskularizacije donjih ekstremiteta²². Uključeno je 209 pacijenata posle endovaskularnih intervencija na femoropoplitealnom segmentu, koji su nakon toga randomizovani na terapiju edoksabanom (60 mg dnevno) ili klopidogrelom (75 mg dnevno) za naredna 3 meseca. Obe grupe pacijenata su uzimale aspirin (100 mg dnevno) tokom perioda praćenja. Nije bilo statistički značajne razlike u stopi krvarenja (RR 1,39; 95% CI

0,58–3,31, $p = 0,481$), niti u stopi restenoza (RR 0,89; 95% CI 0,59–1,34; $p = 0,643$), što je verifikovano ultrasonografijom. Široki intervali poverenja su odraz malog studijskog uzorka, ali pozitivan trend efikasnosti edoksabana u ovoj grupi pacijenata nije zanemarljiv. Novije studije će pomoći u daljem ispitivanju terapijske efikasnosti DOAK nakon endovaskularnih intervencija²³.

Primenljivost rezultata COMPASS i VOYAGER PAD studija u svakodnevnoj praksi je i dalje upitna. Retrospektivna studija francuskog COPART registra je pokazala da samo 30% pacijenata sa simptomatskom PAB ispunjava uslove za primenu kombinacije niskih doza rivaroksabana i aspirina, ukoliko se poštuju kriterijumi prethodno navedenih kontrolisanih studija²⁴. Formiranje novih registara će dati nagoveštaj kod kojih pacijenata su DOAK najefikasniji uz adekvatan bezbednosni profil²⁵.

Zaključak

Postoje jasni dokazi da primena DOAK lekova kod pacijenata sa PAB može imati bitnu ulogu u sekundarnoj prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja, uz prihvatljiv rizik od hemoragijskih komplikacija. Neophodne su dodatne studije koje će razjasniti u kojim grupama pacijenata ovi lekovi imaju najveći efekat u svakodnevnoj praksi.

Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) is a disease of the arteries of the lower extremities and represents a global health problem with an increasing prevalence rate. Evidence for the use of standard anticoagulant therapy in patients with PAB is limited. Direct oral anticoagulants are selective inhibitors of activated coagulation factor X and thrombin, thereby blocking the common pathway of the coagulation cascade and preventing fibrin formation. In addition to their procoagulant role, these drugs potentially participate in the regulation of the process of inflammation and tissue fibrosis, which may inhibit the progression of atherosclerotic plaque. The first large study examining the effects of DOAC in patients with atherosclerosis was COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies). This study showed the first encouraging results, although the design was not adapted exclusively to patients with PAD. The VOYAGER PAD (Vascular Outcomes of ASA Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD) study laid the groundwork for the use of low doses of direct oral anticoagulants in patients with PAB after revascularization. The applicability of the results of the COMPASS and VOYAGER PAD studies in everyday practice is still questionable. There is clear evidence that the use of direct oral anticoagulants in patients with the peripheral arterial disease may play an important role in the secondary prevention of adverse cardiovascular events, with an acceptable risk of hemorrhagic complications. Additional studies are needed to clarify which groups of patients these drugs have the greatest effect on, in everyday practice.

Keywords: direct oral anticoagulants, anticoagulant therapy, peripheral arterial disease

Literatura

1. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015 Dec;62(6):1642-51.e3.
2. Song P, Rudan D, Zhu FJY, Fowkes F, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Aug;7(8):e1020-30.
3. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation.* 2016 Mar 8;133(10):997-1005.
4. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel W. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 1991 Jan;121(1 Pt 2):293-8.
5. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G, et al. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 30;72(18):2152-63.
6. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fritridge R, et al; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
8. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):32-40.
9. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1404-13.
10. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 19;2015(2):CD000535.
11. Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Reiser MF, Claussen CD, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther.* 2013 Oct;20(5):699-706.
12. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet.* 2000 Jan 29;355(9201):346-51.
13. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, Bandyk DF. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg.* 2007 Dec;46(6):1160-6.
14. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 22;71(20):2306-15.
15. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):1994-2004.
16. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
17. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, et al; PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1916-25.
18. Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ, Schotten U, Van Gelder IC, Ten Cate H. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res.* 2014 Mar 1;101(3):344-51.
19. Borensztajn K, Spek CA. Blood coagulation factor Xa as an emerging drug target. *Expert Opin Ther Targets.* 2011 Mar;15(3):341-9.
20. Tantry U, Cummings C, Mackrell P, Gonze M, Ulloa K, Bafford R, et al. Synergistic influence of rivaroxaban on inflammation and coagulation biomarkers in patients with coronary artery disease and peripheral artery disease on aspirin therapy. *Future Cardiol.* 2020 Mar;16(2):69-75.
21. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Verhamme P, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021 Jan 1;6(1):21-9.
22. Moll F, Baumgartner I, Jaff M, Nwachuku C, Tangelder M, Ansel G, et al; ePAD Investigators. Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patients With Peripheral Artery Disease: Results of the ePAD Trial. *J Endovasc Ther.* 2018 Apr;25(2):158-68.
23. Biagioni RB, Lopes RD, Agati LB, Sacilotto R, Wolosker N, Sobreira ML, et al. Rationale and design for the study Apixaban versus Clopidogrel on a background of aspirin in patient undergoing InfraPoPliteal angioplasty for critical limb ischemia: AGRIPPA trial. *Am Heart J.* 2020 Sep;227:100-6.
24. Lapébie FX, Aboyans V, Lacroix P, Constans J, Boulon C, Messas E, et al. Editor's Choice - External Applicability of the COMPASS and VOYAGER-PAD Trials on Patients with Symptomatic Lower Extremity Artery Disease in France: The COPART Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Sep;62(3):439-49.
25. Fox KAA, Anand SS, Aboyans V, Cowie MR, Debus ES, Zeymer U, et al. Xarelto plus Acetylsalicylic acid: Treatment patterns and Outcomes in patients with Atherosclerosis (XATO): Rationale and design of a prospective registry study to assess rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin for prevention of atherothrombotic events in coronary artery disease, peripheral artery disease, or both. *Am Heart J.* 2020 Apr;222:166-73.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 04. 03. 2022.

Prihvaćeno: 20. 05. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.