

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIKE MED ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

CLINICALLY IMPORTANT DIFFERENCES BETWEEN ANTICOAGULATION DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

Maja Petre, mag. farm, spec. klin. farm.

Ustanova

Univerzitetni klinični center Maribor,

Centralna lekarna, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.petre@ukc-mb.si

1 UVOD

Tromboembolizmi še vedno ostajajo glavni vzrok za umrljivost in obolevnost po celem svetu. Zato smernice priporočajo rutinsko uporabo antikoagulacijskega zdravljenja tako za primarno kot sekundarno zaščito pred venskimi tromboembolizmi, za zdravljenje venske tromboembolije ter za zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (1).

Po drugi strani pa uporaba antikoagulacijskih zdravil nosi s seboj velika tveganja za zaplete. Tako je velika dvoletna ameriška raziskava med leti 2007 do 2009, ki je preučevala urgentne hospitalizacije zaradi neželenih učinkov zdravil pri

POVZETEK

Nova peroralna antikoagulacijska zdravila prinašajo pomembne prednosti v klinično prakso. So bolj specifična, bolj ali enako učinkovita in varna kot antagonisti vitamina K (predvsem varfarin), ki so več kot 50 let predstavljali edino možnost peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja. Na področju preprečevanja kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo imamo na voljo le velike klinične raziskave III faze novih peroralnih antikoagulacijskih učinkovin v primerjavi z varfarinom. Da bi lahko prednosti in slabosti novih učinkovin primerjali med seboj, bi bile potrebne direktne primerjalne študije. Ker le teh trenutno nimamo, so naredili indirektne primerjalne analize z uporabo primerjalnega zdravila. Indirektne primerjalne analize imajo mnogo omejitev, zato je potrebna pazljivost pri njihovi interpretaciji.

KLJUČNE BESEDE:

dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, varfarin, antikoagulacijska zdravila

SUMMARY

New oral anticoagulation drugs brought important advantages in clinical practice. They are more specific, they have better or equal efficacy and safety compare to vitamin K antagonist. Vitamin K antagonists (mainly warfarin) have been for more than 50 years the only option for oral anticoagulation treatment. On the field of stroke prevention in atrial fibrillation patients we have only large phase III clinical trials of new oral anticoagulation agents versus warfarin. We would need direct head-to-head clinical trials to compare these new agents against each other in terms of pros and cons. In the absence of these trials, they made indirect comparison analysis, using a common comparator. Indirect comparison analysis has limitations, so they should be cautiously interpreted.

KEY WORDS:

dabigatran, rivaroxaban, apixaban, warfarin, anticoagulation drugs

starostnih pokazala, da so varfarin (33%) in peroralna antiagregacijska zdravila (13,3%) odgovorni za skoraj 50% teh hospitalizacij (2).

Po tem, ko se že vrsto let uspešno uporabljajo kot antikoagulacijska zdravila heparin, nizkomolekularni heparini (NMH) ter kumarini (od tega najpogosteje varfarin), pa je razvoj na tem področju pripeljal v klinično prakso nove peroralne antikoagulacijske učinkovine (NPA), ki so bili v raziskavah, za katere so prejeli uradno indikacijo, vsaj tako učinkoviti in varni kot NMH ali kumarini.

2 PRIMERJAVA FARMAKODINAMIČNIH IN FARMAKOKINETIČNIH LASTNOSTI ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

Cilj razvoja novih antikoagulacijskih zdravil je bil izboljšati omejitve, ki jih prinašajo heparini, NMH in varfarin. Varfarin je povezan z več kot desetkratnimi interindividualnimi variacijami v odmerku za dosego terapevtskega območja. Njegova farmakokinetika in farmakodinamika je odvisna od genetskih polimorfizmov (CYP2C9 in VKORC1), vnosa vitamina K s hrano, številnih interakcij med zdravili, uporabe alkohola, starosti, telesne mase, različnih bolezenskih stanj, kar vse skupaj zahteva redno spremljanje pacientovega INR za dosego terapevtskega območja (3).

Prva prednost NPA je njihova selektivnost delovanja. Tako so razvili selektivne inhibitorje le enega faktorja strjevanja krvi v koagulacijski kaskadi. Ta selektivnost je pomembna za zmanjšanje zapletov povezanih s krvavitvami. Danes imamo na voljo direktni inhibitor trombina (dabigatran) ter direktne inhibitorje faktorja Xa (apiksaban, rivaroksaban), medtem ko varfarin inhibira od vitamina K odvisno sintezo faktorjev strjevanja II, VII, IX in X (3).

Dabigatran se uporablja v obliki predzdravila (dabigatran eteksilat), ki olajša absorpcijo, medtem, ko se rivaroksaban in apiksaban uporabljata kot aktivni obliki.

Razmerje med absorbirano in neabsorbirano količino NPA je pod vplivom efluksnega receptorja P-glikoproteina (P-gp) (3). P-gp se nahaja na apikalni strani epitelnih celic črevesa (enterociti). Če je učinkovina substrat za P-gp, ga veže in prenese nazaj na luminalno stran enterocita ter izloči nazaj v lumen črevesa. P-gp se nahaja tudi v jetrih in ledvicah, kjer deluje tako, da poveča izločanje učinkovin v

žolč oziroma v urin. Dabigatran eteksilat je substrat za P-gp, ne pa tudi dabigatran (aktivna oblika), zato je tarča inhibitorjev in induktorjev P-gp le ob prehodu skozi enterocite, ne pa tudi v jetrih in ledvicah.(4, 5).

Sočasna uporaba NPA z digoksinom, ki je močan substrat P-gp ni pokazala značilnega vpliva na biološko uporabnost (BU) NPA, kar izključuje, da bi bili NPA tudi inhibitorji ali induktorji P-gp (5).

Uporaba induktorjev P-gp lahko zmanjša biološko uporabnost substrata, uporaba inhibitorjev P-gp pa jo lahko poveča. Ko so preizkušali NPA z rifampicinom, ki je močan induktor P-gp, so ugotovili, da se je površina pod plazemsko krivuljo (AUC) dabigatrana zmanjšala za 66%, apiksabana za 54% in rivaroksaban za 50%. Ob sočasni uporabi amiodarona, ki je močan inhibitor P-gp, se je AUC dabigatrana povečala za 12 - 60 %, za apiksaban podatki niso znani, pri rivaroksabanu pa je bil učinek na AUC rivaroksabana majhen (6). Iz tega sledi, da razmerje med absorbirano in neabsorbirano količino NPA, ki je pod vplivom P-gp, ni enako za vse NPA.

Biološka uporabnost rivaroksabana je odvisna od odmerka. Absolutna BU 10 mg odmerka rivaroksabana znaša 80 % do 100 %, biološka uporabnost 20 mg odmerka vzetega na tešče pa 66%. Sočasna uporaba 15 mg in 20 mg odmerka rivaroksabana s hrano poveča AUC za 39%. Ker bi lahko nizka BU v pogojih jemanja na tešče vplivala na zmanjšano antikoagulacijo, se priporoča jemanje rivaroksabana v odmerkih 15mg in 20mg skupaj s hrano (7).

Tableta rivaroksabana se lahko za razliko od dabigatrana zdrobi, pomeša s hrano in aplicira preko gastrostome (3).

Metabolizem varfarina, apiksabana in rivaroksabana poteka v jetrih preko CYP450 encimskega sistema, kar pa ne velja za dabigatran, zato ima nekoliko manj interakcij kot ostali dve učinkovini (3).

NPA imajo hiter nastop delovanja, ter pri bolnikih z normalno ledvično in jetrno funkcijo tudi hitro prenehanje delovanja. Tako pri teh bolnikih ni več potrebno premostitveno zdravljenje s hitro delujočimi parenteralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami, kot je to potrebno pri varfarinu (3).

Med NPA se le dabigatran v nižjem odstotku veže na plazemske proteine, zato ga je možno odstraniti s hemodia-



lizo. V 2-3 urah lahko s hemodializo odstranimo približno 60% dabigatrana (3).

Približno 80% dabigatrana, 33% rivaroksabana in 25% apiksabana se izloči skozi ledvice, zato je pred predpisom teh zdravil potrebno določiti ledvično funkcijo bolnika. Varfarin se le v 1% izloča skozi ledvice, zato verjetno ostaja terapija izbire pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (vsaj stopnja 4 kronične ledvične okvare, ko je ocena glomerulne filtracije manjša kot 29 ml/min/1,73m²) (7, 8, 9).

ALI STE VEDELI?

- Pri hudi jetrni okvari z ali brez sočasne hude ledvične okvare ter pri končni ledvični okvari ostaja varfarin kot peroralna antikoagulacijska terapija izbora.

V primeru predoziranja ali krvavitve z NPA ni trenutno na voljo nobenega specifičnega antidota. Vse tri klinične študije NPA pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo so pokazale pomembno manj intrakranialnih krvavitev ter krvavitev v kritične organe v primerjavi z varfarinom. Kljub temu, da v kliničnih raziskavah niso imeli na voljo antidotov, ki bi učinek NPA hitro izničili, pa so rezultati pokazali manj fatalnih krvavitev, kar kaže na dober varnostni profil novih učinkovin (10,11,12).

Ker je pri antagonistih vitamina K potrebno redno spremljanje, so ti bolniki pod stalnim rednim zdravniškim nadzoro-

rom. Redno spremljanje pri NPA naj ne bi bilo potrebno. Bolnike se spremlja po 1. mesecu od uvedbe, po 6. mesecih, po 1. letu, nato pa enkrat letno, v primeru zapletov pa pogosteje (13). Zato obstaja velika skrb, ali bodo bolniki NPA redno jemali. Varfarin ima dolg razpolovni čas (~40 ur), zato za bolnike, ki občasno izpustijo odmerek to ne predstavlja tako visokega tveganja kot pri NPA, ki imajo krajši razpolovni čas in njihov učinek prej izzveni. Določeni NPA se odmerjajo 2 krat dnevno, kar lahko bolnikom povzroča dodatne težave (3).

Čeprav redno spremljanje NPA ni potrebno, pa so razvili metode za laboratorijsko spremljanje koncentracije teh učinkovin, ki bodo najverjetneje koristne v različnih situacijah, kot je na primer preverjanje ali bolnik zdravilo redno jemlje, ob velikih krvavitvah, pred operacijami (3).

V preglednici 1 so zbrane farmakološke, farmakodinamične in farmakokinetične karakteristike NPA in varfarina.

3 PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

Velike klinične študije III. faze (RE-LY- dabigatran- objavljena septembra 2009, ROCKET AF- rivaroksaban- objavljena

Preglednica 1: Farmakološki profil NPA v primerjavi z varfarinom (3, 7, 9).

Table 1: Pharmacological profile of new oral anticoagulants compared to warfarin (3, 7, 9)

Parameter	apiksaban	dabigatran	rivaroksaban	varfarin
Tarča delovanja	faktor Xa	trombin	Faktor Xa	Faktorji II, VII, IX, X
t _{max} (h)	3-4	1-2	3	72-120
BU (%)	50	6,5	80-100%	95
Vezava na plazemske proteine	87	35	95	99
Odmerjanje	2x na dan	2x na dan	1x na dan	1x na dan
Substrat za P-gp	da	da	da	ne
Interakcije s hrano	ne	ne	hrana pri odmerkih >10mg poveča absorpcijo	hrana, ki vsebuje vitamin K
Razpolovni čas (h)	18-15	7-17	7-13	20-60
Metabolizem v jetrih (%)	N.P.	20	66	99
Substrat za CypP450	3A4	ne	3A4, 2J2	2C9, 3A4
Izločanje skozi ledvici (%)	25	80	33	1
Antidot	ne	ne	ne	da
Potrebno spremljanje	ne	ne	ne	da

t_{max}=čas za dosego maksimalne koncentracije, BU= biološka uporabnost, P-gp=P- glikoprotein, N.P.= ni podatka.

novembra 2010, ARISTOTLE-apiksaban- objavljena septembra 2011) so svojo učinkovitost in varnost dokazovale v primerjavi z varfarinom (10, 11, 12). Do danes še nimamo nobene neposredne direktne primerjalne študije med novimi peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami (NPA). Potrebne bi bile namreč študije na zelo velikem številu ljudi, da bi klinična raziskava dosegla dovolj veliko statistično moč, kar pa v bližnji prihodnosti najbrž ni verjetno. Zato so se lotili indirektnih primerjalnih analiz, saj imajo vse tri našete klinične študije isto primerjalno zdravilo, to je varfarin.

3.1 INDIREKTNE (POSREDNE) PRIMERJALNE ANALIZE ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

Metaanaliza je statistična analiza, v kateri združujemo rezultate med seboj direktno primerljivih znanstvenih raziskav. Dobro oblikovane randomizirane kontrolirane dvojno slepe raziskave običajno zagotavljajo najbolj merodajne dokaze o relativni učinkovitosti primerjanih načinov zdravljenja ter zmanjšajo verjetnost za pristranskost. Velikokrat nimamo na voljo direktnih primerjalnih randomiziranih kontroliranih raziskav med primerljivi načini zdravljenja. V takšnih primerih so sprejemljivi tudi modeli indirektna (posredne) primerjave. Ob tem seveda obstajajo dvomi, da lahko posredna primerjava napačno oceni učinkovitost posameznih načinov zdravljenja, še posebej, če ni zagotovljena klinična in metodološka podobnost med raziskavami (14).

V nadaljevanju prikazujem rezultate dveh indirektnih primerjalnih analiz, ki so vključile vse tri klinične raziskave NPA (RE-LY, ROCKET AF in ARISTOTLE). Vse tri raziskave so v kontrolni skupini uporabljale varfarin, zato so v obeh indirektnih primerjalnih analizah kot primerjalno zdravilo uporabili varfarin.

V obeh indirektnih primerjalnih analizah so avtorji opozorili na naslednje omejitve teh analiz, npr. različni zastavljeni kriteriji za vključitev v posamezno raziskavo, razlike v definiciji velikih krvavitev, različen načrt študije, vključevanje bolnikov z različnimi tveganji za kap (tako je ROCKET AF študija je vključevala populacijo z višjim tveganjem kot ostali dve študiji), bolniki na varfarinu so imeli med študijami različno urejen INR znotraj terapevtskega območja. Kljub vsemu pa nam je v odsotnosti direktnih primerjalnih analiz ter ob zavedanju vseh možnih omejitev lahko takšna indirektna primerjalna analiza v veliko pomoč, ko se odločamo za izbiro učinkovine za posameznega bolnika (15, 16).

Indirektna primerjalna analiza, ki jo je objavil Lip in sodelavci, je primerjala vse NPA v primerjavi z varfarinom, pri čemer so ločili skupino v kateri je bil dabigatran 110 mg in skupino v kateri je bil dabigatran 150 mg (15). Rezultati so prikazani v preglednici 2.

Pričakovani učinki katere koli nove antikoagulacijske učinkovine v primerjavi z varfarinom so bili ocenjeni kot obte-

Preglednica 2: Indirektna primerjalna analiza dveh skupin NPA v primerjavi z varfarinom (15).

Table 2: Indirect comparison analysis of two groups of New Oral Anticoagulants versus Warfarin (15).

Primerjani končni dogodki	Katerikoli NPA (dabigatran 110mg, apiksaban, rivaroksaban) v primerjavi z varfarinom	Katerikoli NPA (dabigatran 150mg, apiksaban, rivaroksaban) v primerjavi z varfarinom
	Povprečni obteženi učinek HR (95% IZ), p vrednost	Povprečni obteženi učinek HR (95% IZ)
Kap ali SE	0,856 (0,772-0,948), p= 0,003	0,793 (0,714-0,881), p< 0,001
Kap	0,847 (0,756-0,949), p= 0,004	0,769 (0,684-0,864), p< 0,001
Ishemična ali neznana vrsta kapi	0,983 (0,866-1,116), p=0,788	0,878 (0,771-1,000), p= 0,051
Hemoragična kap	0,485 (0,373-0,632), p< 0,001	0,474 (0,363-0,619) p< 0,001
Smrt zaradi kateregakoli razloga	0,890 (0,825-0,961), p= 0,003	0,880 (0,815-0,950), p= 0,001
Miokardni infarkt	0,953 (0,810-1,120), p= 0,557	0,949 (0,807-1,116), p= 0,525
Velika krvavitev ISTH	0,831 (0,765-0,902), p< 0,001	0,875 (0,806-0,950), p= 0,001
Intrakranialna krvavitev	0,465 (0,378-0,572), p< 0,001	0,490 (0,400-0,601), p< 0,001

NPA= nove peroralne antikoagulacijske učinkovine, HR= razmerje tveganja, 95% IZ= 95% interval zaupanja, SE=sistemski embolizem, ISTH=International Society of Thrombosis and Haemostasis.



ženo povprečje učinkov. V vseh primerjanih končnih parametrih učinkovitosti in varnosti so se NPA izkazali za bolj učinkovite. Statistično značilno so bili bolj učinkoviti od varfarina v vseh skupinah razen pri ishemični kapi ali neznani vrsti kapi ter pri pojavnosti miokardnega infarkta. Statistično značilno so bili tudi bolj varni od varfarina pri pojavnosti velikih krvavitev ter intrakranialnih krvavitev (15).

Nadalje so z modelom indirektna (posredne) analize z uporabo varfarina kot primerjalnega zdravila primerjali posamezne NPA med seboj, pri čemer je primerjava dabigatrana 150 mg v primerjavi z dabigatranom 110 mg že znana iz študije RE-LY (10, 15).

Statistično značilne razlike so dokazali pri:

- preprečevanju kapi in sistemskih embolizmov: **dabigatran 150 mg** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,74; 95% IZ: 0,56-0,97).
- preprečevanju hemoragične kapi: **dabigatran 150 mg** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,44; 95% IZ: 0,20-0,96).
- preprečevanju velikih krvavitev: **apiksaban** v primerjavi z dabigatranom 150mg (HR=0,74; 95% IZ: 0,61-0,91), **apiksaban** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,66; 95% IZ: 0,54-0,81) in **dabigatran 110 mg** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,77; 95% IZ: 0,63-0,94).
- preprečevanju intrakranialnih krvavitev: **dabigatran 110 mg** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,46; 95% IZ: 0,27-0,80).
- preprečevanju ekstrakranialnih krvavitev: **apiksaban** v primerjavi z dabigatranom 150 mg (HR=0,74; 95 % IZ: 0,59-0,92) (15).

ALI STE VEDELI?

- Metaanaliza z uporabo indirektna (posredne) metode, ki je primerjala posamezne NPA med seboj z uporabo varfarina kot primerjalnega zdravila, je pokazala največjo učinkovitost dabigatrana v odmerku 150 mg dvakrat dnevno ter največji varnostni profil apiksabana.

Naslednja objavljena indirektna primerjalna analiza raziskovalca Rasmussen-a in sodelavcev je ponovno primerjala vse NPA v primerjavi z varfarinom ter NPA med seboj tako, da je bolnike iz vseh treh kliničnih študij RE-LY, ROCKET AF in ARISTOTLE razdelila na skupino s primarno in skupino s sekundarno profilakso pred kapjo. Ko je primerjala vse NPA v primerjavi z varfarinom je prav tako ločila sku-

pino, ki je prejela dabigatran 110 mg in skupino, ki je prejela dabigatran 150 mg (16).

Rezultati indirektna primerjave vseh NPA v primerjavi z varfarinom pri bolnikih, ki še niso utrpeli kapi (**primarna profilaksa**) je pokazala:

- v skupini, ki je vključevala apiksaban, rivaroksaban in dabigatran 110 mg statistično značilno razliko v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju kapi in SE ($p=0,019$), hemoragične kapi ($p<0,001$), smrtnosti zaradi kateregakoli razloga ($p=0,030$), velikih krvavitev ($p<0,001$) ter intrakranialnih krvavitev ($p<0,001$).
- v skupini, ki je vključevala apiksaban, rivaroksaban in dabigatran 150 mg, pa je še dodatno pokazala statistično pomembno razliko pri preprečevanju ishemične kapi ($p=0,043$) (16).

Rezultati indirektna primerjave vseh NPA v primerjavi z varfarinom pri bolnikih, ki so že utrpeli kap (**sekundarna profilaksa**) so pokazali manj statistično pomembnih razlik v primerjavi z varfarinom.

V skupini, ki je vključevala apiksaban, rivaroksaban in dabigatran 110 mg so statistično značilno razliko v primerjavi z varfarinom dokazali pri preprečevanju hemoragične kapi ($p=0,001$), velikih krvavitev ($p=0,012$) in intrakranialnih krvavitev ($p<0,001$).

V skupini, ki je vključevala apiksaban, rivaroksaban in dabigatran 150 mg, pa so dokazali statistično značilno razliko v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju kapi in SE ($p=0,047$), hemoragične kapi ($p=0,001$) ter intrakranialnih krvavitev ($p<0,001$) (16).

ALI STE VEDELI?

- Metaanalizi z uporabo indirektnih (posrednih) metod, ki sta proučevali NPA (ločeno skupina za dabigatran 110 mg in za dabigatran 150 mg) v primerjavi varfarinom sta dokazali, da so NPA (v katero je bil vključen dabigatran 150 mg) statistično značilno bolj učinkoviti pri preprečevanju kapi in SE kot varfarin. Obe skupini pa sta pokazali statistično značilno manj intrakranialnih in velikih krvavitev kot varfarin.

3.3 METAANALIZA PODSKUPIN KLINIČNIH RAZISKAV RE-LY, ROCKET AF IN ARISTOTLE

Izjemno zanimiv je tudi sistematični pregled vseh treh kliničnih raziskav RE-LY, ROCKET AF in ARISTOTLE in metaanaliza določenih podskupin bolnikov avtorja Gómez-Outes-a in ostalih. Vključil je preko 50.000 preiskovancev. Metaanaliza je združila oba odmerka dabigatrana (17).

Primarna izida sta bila nehemoragična kap in SE ter intrakranialna krvavitev. Ugotovili so, da NPA niso pokazali statistično značilne razlike v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju nehemoragične kapi in SE (RR=0,93; 95 % IZ: 0,83-1,04, p= 0,19) (RR=relativno tveganje, IZ=interval zaupanja). Statistična pomembna razlika se je pokazala v prid NPA v podskupini z varfarinom, ki je imela INR v terapevtskem območju manj kot 65%- torej pri slabo urejenih bolnikih na varfarinu (RR= 0,79; 95 % IZ: 0,66-0,95, p= 0,01).

Nadalje so ugotovili statistično značilno razliko ob zdravljenju z NPA v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju intrakranialnih krvavitev (RR= 0,46; 95 % IZ: 0,33-0,65, p<0,000). Slabost te analize je velika heterogenost med študijami, predvsem zaradi nekoliko slabših rezultatov rivaroksabana v študiji ROCKET-AF. Ko so ločeno pogledali skupino, ki je prejela rivaroksaban zaradi primarne profilakse kapi in tranzitorne ishemične atake (TIA) ter skupino, ki je prejela rivaroksaban zaradi sekundarne profilakse so ugotovili, da se je rivaroksaban slabše izkazal pri skupini s sekundarno profilakso kapi in TIA(17).

Sekundarni izidi so bili pojavnost kapi in SE ter velike krvavitve in smrtnost. Pri preprečevanju kapi in SE so NPA pokazali manjše tveganje v primerjavi z varfarinom (RR= 0,82; 95 % IZ: 0,74-0,91, p< 0,000). Pri natančnejšem pregledu pa so ugotovili značilno pomembne geografske razlike. Bolniki v Evropi niso značilno pomembno zmanjšali pojavnost kapi in SE v primerjavi z bolniki iz drugih področij izven Evrope. Nadalje so ugotovili, da so imeli bolniki ob koncu študije, če so bili prevedeni iz NPA na varfarin, skoraj 4 krat večjo pojavnost kapi in SE v prvih 30. dneh (RR=3,87; 95% IZ: 2,0-7,51, p<0,000). Pretežno je prišlo do ishemične kapi ali nepojasnjene vrste kapi. Menijo, da je bil glavni razlog za večjo pojavnost najverjetneje posledica nezadostnega nadzora nad antikoagulacijo v tem prehodnem obdobju.

Pri preprečevanju velikih krvavitev je bil viden trend zmanjševanja teh dogodkov v študijah RE-LY in ARISTOTLE, v študiji ROCKET-AF pa je bil rivaroksaban podobno učinkovit kot varfarin. Pri podrobnejši analizi študije ROCKET-AF so ugotovili trend zmanjševanja velikih krvavitev pri bolnikih v Evropi, pri tistih, ki so prejeli sekundarno profilakso ter pri tisti skupini, ki so jo primerjali z bolniki na varfarinu, ki so imeli INR manj kot 65% časa v terapevtskem območju (17).

Pri pregledu velikih krvavitev iz gastrointestinalnega trakta (GIT) so ugotovili večje tveganje NPA v primerjavi z varfarinom (RR=1,20; 95%IZ: 0,92-1,56). Tudi tu je bila med študijami velika heterogenost, saj so povečano tveganje ugotavljali v študiji RE-LY in ROCKET-AF, ne pa tudi v študiji ARISTOTLE. Ko so natančno preučili mesto velikih krvavitev, so ugotovili, da je bilo pri rivaroksabanu povečano tveganje za krvavitve v zgornjem (ezofagus, želodec, dvanajstnik) in spodnjem (večji del tankega črevesa, debelo črevo, rektum, anus) delu GIT, pri dabigatranu pa samo v spodnjem delu GIT (17). Ugotovitve so presenetljive, saj se je do sedaj sklepalo, da naj bi bile krvavitve iz GIT pri dabigatranu posledica farmacevtske oblike, ki vsebuje vinsko kislino. Le ta naj bi povzročala lokalno draženje želodčne sluznice.

ALI STE VEDELI?

- Natančnejša analiza GIT krvavitev zaradi uporabe dabigatrana je pokazala, da se je večino krvavitev zgodilo v spodnjem delu GIT. Tako je ovrgla teorijo, da je za povečano število teh dogodkov odgovorna farmacevtska oblika, ki vsebuje vinsko kislino.

Sluznica GIT je bogato prekrvavljena. Njena površina je zaradi številnih dejavnikov, celo pri zdravih ljudeh pogosto poškodovana in tako izpostavljena manjšim ali večjim krvavitvam. Oralno zaužita antitrombotična zdravila imajo tendenco, da povzročajo krvavitve iz GIT vsaj po štirih možnih mehanizmi: 1) sistemski antikoagulacijski učinek; 2) topikalni antikoagulacijski učinek; 3) topikalni direktni kavstični učinek; 4) topikalni biološki učinek, ki ni povezan s koagulacijo (npr. inhibicija obnove sluznice). Ti mehanizmi lahko nastopajo tudi v kombinaciji. Pri dabigatranu 150mg in rivaroksabanu je zanimivo predvsem to, da sta povezana z večjim tveganjem za velike GIT krvavitve kot varfarin, nasprotno pa povzročata značilno manj intrakranialnih krvavitev. Ena od možnih hipotez je nepopolna absorpcija NPA ter topikalno delovanje. Varfarin se v 95 % absorbira v krvni



obtok, neabsorbiran pa nima antikoagulacijskega učinka. Dabigatran je predzdravilo, absorbira se le v 6 %, ostanek pa potuje skozi GIT. Med prehodom se ga vsaj 2/3 s črevesnimi esterazami pretvori v aktivno obliko. Rivaroksaban se absorbira v 80%, apiksaban pa v 50 %. Precejšen delež obeh neabsorbiranih učinkovin tako potuje skozi GIT, kljub vsemu še ni jasno, zakaj je razlika v tveganju za velike GIT krvavitve v primerjavi z varfarinom med njima tako različna. Ena od možnih razlag bi lahko bila, da se rivaroksaban odmerja 1 krat dnevno, zato dosega višje vrhove antikoagulacijskega učinka sistemsko in/ali intraluminalno (18).

4 SKLEP

Več kot 50 let so bili antagonisti vitamina K edine peroralno dosegljive antikoagulacijske učinkovine. Zadnjih nekaj let pa imamo na voljo NPA, ki imajo številne prednosti pred antagonisti vitamina K. V kliničnih študijah so se izkazali za bolj učinkovite in varne ali vsaj tako učinkovite in varne kot varfarin. Uporabljajo se v fiksnih odmerkih, imajo hiter nastop delovanja in njihov učinek hitro preneha, ne potrebujejo rednega spremljanja in imajo precej manj klinično pomembnih interakcij. Še vedno pa bo tudi varfarin imel svoje mesto v klinični praksi, predvsem pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije ter pri bolnikih z umetnimi zaklopkami. Morda ostaja največji pomislek pri NPA adherenca bolnikov. Indirektne primerjalne analize so pokazale določene razlike med NPA, vendar pa je interpretacija teh rezultatov zelo kompleksna zaradi heterogenosti kliničnih študij.

5 LITERATURA

1. Turpie A, Kreuz R, Llau J et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban- an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012; 108:876-886.
2. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-12.
3. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 464-70.
4. Horn JR, Hansten PD. Dabigatran: A New Oral Anticoagulant. *Pharmacy Times*, december 2010:59.
5. Horn JR, Hansten PD. Drug Interactions with Digoxin: The role of P-glycoprotein. *Pharmacy Times*, october 2014:45-46.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
7. Gong IY, Kim RB. Importance of Pharmacokinetic Profile and Variability as Determinants of Dose and Response to Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban. *Can J Cardiol* 2013; 29: S24-S33.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005; 67: 2089-2100.
9. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 399-412.
10. Stuart J. Connolly, M.D., Michael D et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 884-891.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365: 981-92.
13. Mavri A, Štalc M, Vene N. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo. Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Zdrženju za žilne bolezni, 2012.
14. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326: 472-5.
15. Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect Comparison of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *JACC* 2012; 60: 738-46.
16. Rasmussen HL, Larsen TB, et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012; 345: e7097.
17. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G et al. Dabigatran, rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013; 2013: 640723.
18. Desai J, Kolb JM, Weitz JI et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants- defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110: 205-212.