



Direct oral anticoagulants and cases when they are not preferred

Artūras Smirnovas¹, Rūta Palionytė¹

¹*Viešoji įstaiga Respublikinė Šiaulių ligoninė*

Abstract

After introduction, direct oral anticoagulants (DOAKs) instantly became well promising alternative to warfarin with their advantages: lower bleeding risk, fewer interactions with other medications, simplified usage – patients aren't required to perform constantly blood sampling to check an INR (international normalized ratio). In most cases DOAKs show better therapeutic results and are way safer than warfarin. That's why they became great instrument in thromboembolism treatment and stroke prevention. Despite all the advantages DOAKs have, they can't be used in several certain situations or when medications need to be precisely dosed. In those situations warfarin or other anticoagulants are preferred. DOAKs are contraindicated for patients with mechanical heart valves and those patients are forced to use warfarin. DOAKs aren't recommended during the pregnancy because of possible increased miscarriage risk and possible fetus defects. There aren't enough of information about the DOAKs usage in patients with antiphospholipid syndrome group. The more impaired renal function is, the less DOAKs is appealing against vitamin K antagonists. Patients with hepatic impaired should take warfarin instead of DOAKs, because of the better monitoring possibilities and easily reachable antidote (vitamin K). It is very important that physicians could handle DOAKs induced bleeding, especially intestinal bleeding and would be always prepared to cope with all DOAKs' complications. Because of higher risk of bleeding, elderly patients should use lower doses of DOAKs.

Keywords: DOAKs, direct oral anticoagulants, contraindications, DOAKs disadvantages

Naujieji geriamieji antikoagulantai ir situacijos kada derėtų rinktis kitus antikoagulantus.

Artūras Smirnovas¹, Rūta Palionytė¹

¹Viešoji įstaiga Respublikinė Šiaulių ligoninė

Santrauka

Naujieji geriamieji antikoagulantai (NGAK) iš karto tapo daug žadančia alternatyva, dėl savo pranašumų prieš varfariną: mažesnės kraujavimų rizikos, mažesnės vaistų sąveikos, paprasto vartojimo – pacientui nebereikia nuolat darytis kraujo tyrimų ir sekti tarptautinio normalizuoto santykio (INR) rodiklį. NGAK daugeliu atveju pasižymi puikiais terapiniais rezultatais ir yra saugesni už varfariną, todėl puikiu įrankiu tromboembolinių įvykių, prieširdžių virpėjimo ir giliųjų venų trombozių gydyme, insulto prevencijoje. Vis tik, yra atvejų, kuomet varfarinas arba kiti antikoagulantai yra pranašesni už NGAK, arba, kuomet NGAK dozuoti reikia itin atsargiai. NGAK yra kontraindikuotini pacientams su mechaniniais širdies vožtuvais, tromboembolinių komplikacijų prevencijai tokiems pacientams skiriamas varfarinas. NGAK taip pat nerekomenduotini vartoti nėštumo metu dėl galimos persileidimų rizikos, diskutuotina yra ir vaisiaus sklaidos ydų rizika. Trūksta duomenų ir apie NGAK vartojimą pacientams su antifosfolipidiniu sindromu. Kuo silpnesnė inkstų funkcija, tuo mažesnis yra NGAK privalumas prieš VKA. Varfariną, lyginant su NGAK, geriau skirti pacientams su kepenų pažeidimu dėl paprastesnio monitoringo ir lengvai prieinamo antidoto. Taip pat svarbu, jog gydytojai turėtų NGAK sukkelto kraujavimo valdymo planą, kad būtų galima sukontroliuoti kraujavimą iš virškinamojo trakto. Dėl didesnių kraujavimo komplikacijų, atsargiai reikėtų skirti ir dozuoti NGAK vyresnio amžiaus pacientams.

Raktažodžiai: NGAK, naujieji geriamieji antikoagulantai, kontraindikacijos, NGAK trūkumai

Ivadas

Didžioji dalis gydytojų savo klinikinėje praktikoje kasdien sutinka pacientą su prieširdžių virpėjimu ar giliaja venų tromboze, vartojantį vitamino K antagonistus (VKA), reguliariai atliekantį kraujo tyrimus ir sekantį tarptautinio normalizuoto santykio (INR) rodiklį. Nors VKA (daugiausiai – varfarinas) pasižymi siauru terapiniu langu, nuolat svyruojančiu INR, daugeliu sąveikų su kitais vaistais ir maistu, tačiau ilgą laiką jis buvo aukso standartas, daugelį pacientų apsaugojęs nuo tromboembolinių komplikacijų. Todėl tiek gydytojai, tiek pacientai buvo patenkinti esama situacija vien dėl alternatyvių pasirinkimų stygiaus. Tačiau daug permainų įnešė naujų geriamųjų antikoagulantų (NGAK) – dabigatrano (IIa faktoriaus inhibitoriaus) ir rivaroksabano bei apiksabano (Xa faktoriaus inhibitoriaus) atsiradimas [1]. NGAK iš karto tapo daug žadančia alternatyva varfarinui insulto prevencijoje, pacientams su prieširdžių virpėjimu, bei puikiu įrankiu tromboembolinių įvykių gydymui. Naujieji vaistai pagerino pacientų gyvenimo kokybę, jau vien dėl to, jog jie nereikalauja nuolatinio monitoravimo, atliekant kraujo tyrimus [2]. Daugelis tyrimų parodė, kad NGAK demonstruoja puikius terapinius rezultatus ir yra saugesni už varfariną pacientams su prieširdžių virpėjimu ar giliųjų venų tromboze dėl mažesnės kraujavimo rizikos, todėl greitai rado savo vietą Europos bei Šiaurės Amerikos prieširdžių virpėjimo ir giliųjų venų trombozių gydymo gairėse ir yra labai plačiai naudojami pastarosiomis dienomis [3].

Mechaniniai širdies vožtuvai

Pažeisto širdies vožtuvo operacija ir jo pakeitimas palengvina dėl vožtuvo pažeidimo atsiradusius simptomus, prailgina paciento gyvenimo trukmę, tačiau turi su protezu susijusių rizikų ir gali sukelti sunkių komplikacijų. Šios rizikos priklauso nuo vožtuvo protezo tipo, širdies vožtuvo lokalizacijos ir nuo kitų klinikinių faktorių. Dažniausios komplikacijos yra embolija, kraujavimas, vožtuvo obstrukcija (dėl trombozės), infekcinis endokarditas, protezo nusidėvėjimas, vožtuvo nesandarumas,

hemolizinė anemija ir protezo atmetimo reakcija. Tromboemboliniai įvykiai sudaro didžiausią komplikacijų skaičių ir yra būdingesni pacientams, turintiems mechaninius širdies vožtuvus. Ilgalaikėje perspektyvoje biologiniai protezai turi mažesnę su tromboembolinėmis komplikacijomis susijusią riziką, nors trumpalaikėje perspektyvoje rizika išlieka panaši. Todėl norint išvengti šių komplikacijų būtina vartoti antikoagulantus. Pagrindinė taktika renkantis antikoagulantą, esant širdies vožtuvų protezui, priklauso nuo to, kuris vožtuvas protezuotas (pvz. aortos ar mitralinis), kokius rizikos veiksnius turi pacientas (pvz. prieširdžių virpėjimas, prieš tai patirti tromboemboliniai įvykiai) ir kokio tipo protezas implantuotas pacientui (biologinis ar mechaninis). Būtent mechaninių vožtuvų tromboembolinių komplikacijų prevencijai rekomenduojamas VKA (varfarino) vartojimas visą gyvenimą. Esant papildomiems rizikos veiksniams (pvz. prieširdžių virpėjimui) yra reikalingas didesnis INR palaikymas didesnėmis varfarino dozėmis [4]. 2013 m. publikuotos RE-ALIGN studijos metu buvo tiriami 252 pacientai su mechaniniais širdies vožtuvais, iš kurių 168 gavo dabigatraną, o likę 84 varfariną. Tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko dėl padidėjusių tromboembolinių komplikacijų ir kraujavimo įvykių dabigatraną vartojusių pacientų grupėje. Kiti NGAK preparatai (rivaroksabanas, apiksabanas ir edoksabanas) pacientų, su mechaniniais širdies vožtuvais tarpe, tirti nebuvo ir šiuo metu yra kontraindikuotini [5].

Nėštumas

Europos kardiologų draugija nerekomenduoja vartoti NGAK nėštumo metu [6]. 2016 m. Beyer-Westendorf ir kiti savo studijoje bandė išsiaiškinti ar NGAK sukelia embriopatijų (įgimtų anomalijų, susiformuojančių nėštumo pradžioje), riziką. Iš 137 NGAK nėštumo metu vartojusių moterų, 31 (22,6%) įvyko persileidimas. Tarp išanalizuotų atvejų nebuvo jokių vaisiaus kraujavimo atvejų, tačiau rasti

trys anatominių vaisiaus anomalijų atvejai, kurie gali būti interpretuojami kaip embriopatija (pvz. veido dimorfizmas, galūnių deformacija, širdies defektas). Pasak autorių, dėl per mažos imties, neišsamių arba negautų duomenų, tyrimo rezultatais negalima įrodyti, jog NGAK sukelia didelę embriopatijų riziką arba, jog dėl šios rizikos NGAK nėštumo metu vartojusioms moterims turėtų būti rekomenduojama nutraukti nėštumą [7]. 2019 metais publikuota pirmoji kontraversiška Sessa ir kitų autorių studija, kuri daugeliui Beyer-Westendorf ir kt. aprašytų atvejų, nustatė alternatyvią, nebūtinai su NGAK susijusią persileidimų ar spontaniško abortų priežastį. Pastarojoje studijoje nustatyta, jog įvertinus tik tuos atvejus, kurie neturi kitų galimų persileidimo priežasčių, rivaroksabano saugumas statistiškai nesiskyrė nuo visų kitų vaistų arba varfarino. Be to, autorių nuomone, persileidimus galėjo įtakoti nebūtinai NGAK vartojimas, o pats pirmasis nėštumo trimestras, kurio metu savaiminių persileidimų tikimybė yra 17–22% [8,9]. Tačiau tos pačios studijos metu buvo nustatyta apiksabano keliamą didesnę persileidimų ar sužadinamų abortų riziką palyginti su visais kitais vaistais, varfarinu ar rivaroksabanu. Vis tik autoriai nedaro jokių išvadų, kuriomis šiandien būtų galima vadovautis klinikinėje praktikoje, bet iškelia tolesnių tyrimų ir studijų svarbą. [9]. Šiuo metu, vadovaujantis Europos kardiologų draugijos gairėmis, aukso standartas venų tromboembolijos profilaktikai nėštumo metu yra mažos molekulinės masės heparinai (MMH) [6].

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Visi NGAK dalinai eliminuojami per inkstus (dabigatranas 80 %, rivaroksabanas 33 %, apiksabanas 25 %, edoksabanas 50 %), todėl jie yra kontraindikuotini pacientams, sergantiems terminaliniu inkstų nepakankamumu. Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, dėl sumažėjusio GFG NGAK gali kauptis organizme, padidėja nepageidaujamo poveikio rizika, ypač – kraujavimo, todėl juos skirti ir dozuoti reikia labai atsargiai [10,11]. NGAK gali būti saugiau ir efektyviau nei VKA vartojami tarp pacientų, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFG) viršija 60 ml/min. Pacientams,

sergantiems 3 lėtinės inkstų ligos stadija (GFG 30–59 ml/min.) , NGAK dozė turėtų būti mažinama, tačiau jie yra tokie patys veiksmingi kaip VKA, tik sukelia mažesnę kraujavimo riziką. Kuo silpnesnė inkstų funkcija, tuo mažesnis yra NGA privalumas prieš VKA, todėl nerekomenduojama NGA vartoti pacientams, kurių GFG yra mažesnis nei 30ml/min [12]. Iš visų NGAK, apiksabanas yra saugiausias pacientams, su sutrikusia inkstų funkcija.

Kepenų ligos

Pacientai, turintys sunkius kepenų pažeidimus yra tuo pačiu metu abiejose rizikos grupėse, tiek padidinto kraujavimo, tiek trombozinių įvykių. Ir jei NGAK saugumas pacientams su lengvai ar vidutiniškai sutrikusia inkstų funkcija literatūroje yra plačiai apžvelgtas ir susilaukęs nemažai diskusijų, tai šių medikamentų saugumas ir efektyvumas pacientams su kepenų pažeidimu lieka galutinai neištyrtas ir neaiškus. Priešingai nei inkstų pažeidimo atveju, kai pažeidimo metu medikamento dozė vis tiek galime pakankamai tiksliai koreguoti atsižvelgiant į kreatinino klirensą rodiklį, kepenų pažeidimo atveju lieka neaišku, į kokius parametrus reikėtų atsižvelgti. Kepenų pažeidimai gali egzistuoti nepastebimi iki kol pasiekia pažengusias stadijas ir pakeičia TNS ar kitus laboratorinius rodiklius. Bet kuris NGAK medikamentas bent dalinai metabolizuojamas kepenyse (*pav. 1*), todėl sutrikusi kepenų funkcija gali paveikti šio vaisto metabolizmą, taip padidindama vaisto efektyvumą ir kraujavimo riziką. Verta nepamiršti, kad didelius kepenų pažeidimus turintys pacientai jau ir taip turi padidėjusią kraujavimo riziką bei mažesnę koaguliacinę funkciją. Todėl varfarinas tokio tipo pacientams yra labiau parankesnis medikamentas dėl savo monitoringo (TNS rodiklis) ir lengvai prieinamo antidoto (vitamino K) [3]. Net ir sveikiems pacientams, su nesutrikusia kepenų funkcija, skiriant NGAK reikėtų atkreipti dėmesį į vaistų sąveiką su kai kuriais priešgrybeliniais, antimikrobiniais ir antivirusiniais vaistais, susijusiais su CYP3A4 ir Pgp metabolizmo keliais [13].

Antifosfolipidinis sindromas

Šiuo metu yra nepakankamai duomenų apie NGAK vartojimą pacientams su antifosfolipidiniu sindromu (AFS). Vienintelis užbaigtas

randomizuotas kontroliuojamas tyrimas rivaroksabano naudojimo AFS pacientams tyrimas parodė, jog rivaroksabano naudojimas AFS ateityje galėtų būti efektyvi ir patogi alternatyva varfarinui tiems AFS pacientams, kurie turėję tik vieną venų tromboembolijos įvykį. Vis tik, tokių tyrimų neužtenka, kad būtų galima įtraukti rivaroksabaną į praktines rekomendacijas, trūksta duomenų apie vaisto veikimą ir saugumą ilgalaikėje perspektyvoje [14]. 23 pacientų tyrime taip pat nustatyta, kad rivaroksabanas gali būti ateities alternatyva tromboembolijos antrinei tromboprolifaktikai pacientams, sergantiems AFS, ypač tiems, kurių žemas INR ir pasikartojančios trombozės rizika nėra ypač didelė [15]. Taigi, šiandien NGAK vartojimas AFS pacientams yra diskutuotinas.

Virškinamojo trakto ligos ir kraujavimas

Visi antikoagulantai, įskaitant ir NGAK, yra susiję su padidėjusia kraujavimo rizika. Skirtingai nuo varfarino ir heparinų, kurie turi nustatytus aiškius kraujavimo gydymo metodus su žinomais antidotais, gydytojai gali neturėti NGAK sukkelto kraujavimo valdymo strategijos. Svarbu, jog gydytojai turėtų NGAK sukkelto kraujavimo valdymo planą, suskirstytą pagal kraujavimo sunkumą ir toje gydymo įstaigoje esančių medikamentų prieinamumą [10]. Nustatyta, jog apiksabanas iš visų NGAK pasižymi mažiausia gastrointestinalinio kraujavimo rizika, o rivaroksabanas - didžiausia [16]. Kartu su NGAK vartojami gastroprotekciniai vaistai gali sumažinti viršutinio virškinimo trakto kraujavimo riziką pacientams, turintiems papildomų rizikų veiksnių, pavyzdžiui, viršutinio virškinimo trakto kraujavimą arba opą anamnezėje arba vartojantiems antitrombocitinius preparatus [17]. Dabigatranas beveik dvigubai dažniau sukelia su kraujavimu nesusijusius nepageidaujamus virškinimo trakto simptomus (pvz. dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga,

gastrointestinalinio trakto motorikos sutrikimai) [18]. Venų tromboembolijos gydymo studijose, dabigatranas dažniau sukelia tiek kraujavimo iš virškinamojo trakto, tiek dispepsijos simptomus [11].

Vyresnis amžius

Nustatyta, kad dabigatranas ir rivaroksabanas didina masyvių ekstrakranijinių kraujavimų kraujagyslių didėjant pacientų amžiui. Didesnės kraujavimo komplikacijos NGAK gydymo metu dažniau pasireiškė vyresniems nei 80 metų pacientams [19]. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, arba vyresniems nei 75 metų, vartojant NGAK, gali būti didesnė kraujavimo komplikacijų rizika, ypač jeigu kartu vartojami kiti, sąveiką lemiantys vaistai (pvz. p-gp arba CYP3A4 inhibitorių). Vis tik, tyrėjai nustatė, jog dėl tokių veiksnių (vyresnio amžius, sutrikusios inkstų funkcijos, vaistų sąveikos), gydant varfarinu taip pat padidėja kraujavimo rizika [11]. Rekomenduojama atsargiai skirti ir dozuoti NGAK vyresnio amžiaus pacientams [19].

Kita

NGAK vartojimas gali būti sudėtingas pacientams, negalintiems vartoti vaistų gydytojo nustatyta tvarka. NGAK neturi įprasto monitoravimo, trumpas šių vaistų pusinės eliminacijos laikas, todėl gydytojui gali būti sunkiau nustatyti, ar pacientas juos tinkamai vartoja. Be to, trūkstant vienos ar dviejų dozių, pacientas gali likti su nepakankama antikoaguliacija, kai tuo tarpu trūkstant kelių varfarino dozių, vaisto veikimas greičiausiai dar išliks terapinio poveikio ribose. Dar vienas NGAK trūkumas, galintis apsunkinti jų prieinamumą – daug didesnė kaina, lyginant su varfarinu [20].

Literatūros šaltiniai

1. Karl Werdan, Rüdiger Braun-Dullaes, Peter Presek. Anticoagulation in Atrial Fibrillation: NOAC's the Word. Dtsch Arztebl Int. 2013 Aug. .

2. Keita I AAILCea. Assessment of quality of life, satisfaction with anticoagulation therapy, and adherence to treatment in patients receiving long-course vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Patient Preference Adherence*. 2017;11:1625–16. .
3. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP et al. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology* Volume 71, Issue 19, 15 May 2018. .
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014. .
5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013. .
6. Regitz-Zagrosek V, et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J*. 2018;39:3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340. .
7. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016; 116:651. .
8. Garcia-Enguidanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Dominguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2002;102:111–119. .
9. Sessa M, Mascolo A, Callréus T, Capuano A, Rossi F, Andersen M. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insight from VigiBase®. *Sci Rep*. 2019 May 10;9(1):7236. .
10. Lee LH. DOACs - advances and limitations in real world. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):17. Published 2016 Oct 4. doi:10.1186/s12959-016-0111-3. .
11. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):206–232.. .
12. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:135–143.. .
13. Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G, Zhang D, Boyd RA, Frost C. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Apr. .
14. H. Cohen M. Efthymiou D. A. Isenberg. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018;16: 1028–39. .
15. Resseguier, A. S., Pereira, B., Rieu, V., Le Guenno, G., Grobost, V., & Ruivard, M. Direct oral anticoagulants: an alternative treatment for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Lupus*, 2017. 26(12), 1297–1303.. .
16. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1014-1022. .

17. Sung Hee Youn, Hyun Lim, Yeonmi Ju et al. Effect of gastroprotective agents on upper gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53:12, 1490-1495. .
18. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, Ezekowitz M, Formella S, Reilly PA, Aisenberg J. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):246-52.e1-5. .
19. Chadha DS, Bharadwaj P. Direct acting oral anticoagulant: Bench to bedside. *Med J Armed Forces India*. 2017;73(3):274–281. .
20. Lawrence LK Leung. Direct oral anticoagulants and parenteral direct thrombin inhibitors: dosing and adverse effects. UpToDate duomenų bazė. 2019. Internetinė prieiga per <https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-and-parenteral-direct-thrombin-inhibitors-dosing-and-adverse-effects>. [žiūrėta 2019-05-20]. .