

APPLICATION OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN BULGARIA – LITERATURE REVIEW ⁵

Chief Assist. Prof. Ognyan Sherbanov, MD, PhD

Department of Health Care; Faculty of Public Health and Health Care

University of Ruse

Phone: +359 889 232 744

E-mail: osherbanov@uni-ruse.bg

***Abstract:** Direct oral anticoagulants (DOACs) are an effective and safe alternative for vitamin K antagonists (VKAs) in patients with non-valvular atrial fibrillation to prevent ischemic stroke. Furthermore they are suitable for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism (VTE). However VKAs remain the first-line anticoagulant for patients with mechanical heart valves or rheumatic heart disease and for those with severe renal insufficiency.*

***Keywords:** DOACs; VKAs; Non-Valvular Atrial Fibrillation, VTE.*

ВЪВЕДЕНИЕ

В продължение на почти 70 години антагонистите на витамин К (ВКА) бяха единствената възможност за продължителна перорална терапия с антикоагулант (АК). Основните индикации за тяхното приложение включваха профилактика и лечение на тромбоемболични инциденти, профилактика на инсулти при пациенти с предсърдно мъждене, продължителна терапия след имплантация на механични клапни сърдечни протези или други сърдечни устройства. В България през годините основно приложение намери Асеносоумарол (Sintrom), докато в повечето страни по света като ВКА се използва Coumadin (Warfarin). И двата медикамента имат някои основни недостатъци, като чести взаимодействия с храни и други лекарства, тесен терапевтичен прозорец и нужда от чест контрол на INR (international normalized ratio) със съответно адаптиране на дозата, бавно настъпващ първоначален ефект (в рамките на 2-3 дни) и също толкова бавно отзвучаване на действието им. В последното десетилетие на фармацевтичния пазар се появили алтернативни орални антикоагуланти, наречени общо ДОАК (директни орални антикоагуланти). В България в момента се прилагат Rivaroxaban (Xarelto), Dabigatran (Pradaxa) и Apixaban (Eliquis), като предстои да навлезе и Edoxaban (Lixiana).

ИЗЛОЖЕНИЕ

Как действат ДОАК

Директните орални антикоагуланти (ДОАК) по своята същност директно инхибират определен елемент от коагулационната каскада в организма- Dabigatran инхибира тромбина, а останалите медикаменти от групата инхибират фактор Ха (Hinojar R. et al., 2015). Това прицелно въздействие само върху един фактор прави до голяма степен ефекта им предвидим. За разлика от тях ефектът на ВКА преминава през инхибиция на витамин К, а от там и подтискане на витамин К зависимите фактори от коагулационната каскада (II, VII, IX и X).

Това заедно с изразените взаимодействия с други лекарства и/или храни, прави действието на ВКА до известна степен непредсказуемо и налага често мониториране на INR-показател за антикоагулантния им ефект. Основното преимущество на ДОАК в това отношение е липсата на нужда от често мониториране на действието им, стандартизирани дозови режими, бързо настъпващ ефект (в рамките на няколко часа), няма нужда от преходна терапия с директни парентерални АК при инвазивни процедури или кратки хирургични интервенции (www.phank.org).

⁵ Докладът е представен на пленарната сесия Октомври 2017 с оригинално заглавие на български език: ПРИЛОЖЕНИЕ НА ДИРЕКТНИ ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ В БЪЛГАРИЯ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

В резултат на няколко рандомизирани клинични проучвания (RE-LY, ROCKET, ARISTOTLE, ENGAGE) ДОАК се налагат първоначално като алтернатива на ВКА по отношение профилактика на исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (НКПМ). Появата им като нова алтернатива определя и първоначалното им групово наименование- нови орални антикоагуланти (НОАК), име придобило широка гражданственост и използвано масово и сега. Данните от споменатите клинични проучвания показват, че ДОАК не отстъпват, а в някои случаи дори превъзхождат ВКА като профилактика на ИМИ при НКПМ. При всеки един от ДОАК са налице две дозировки, като по-ниската се назначава при определени обстоятелства-например снижена бъбречна функция, напреднала възраст >80години, ниско телесно тегло <60кг, висок хеморагичен риск, а в някои случаи и при съчетано използване на Verapamil, Quinidine или Dronedarone. Съгласно фармакодинамичния и фармакокинетични им профил някои ДОАК се прилагат еднократно дневно- Edoxaban (60мг/дн или 30мг/дн) и Rivaroxaban (20мг/дн или 15мг/дн), а други двукратно- Dabigatran (2x150мг/дн или 2x110мг/дн) и Apixaban (2x5мг/дн или 2x2,5мг/дн). Всички ДОАК са контраиндицирани при напреднал стадий на бъбречна недостатъчност, като в тези случаи единствена възможност за продължително приложение на орален АК остават ВКА (Hinojar R. et all, 2015; Connolly SJ et all., 2009; Patel MR. et all, 2011; Piccinni JR. et all, 2013).

Кои пациенти за подходящи за лечение с ДОАК

Не всички пациенти с неклапно предсърдно мъждене са показани за лечение с АК, в частност с ДОАК. В резултат на дългогодишни наблюдения и придобит опит е създаден модел за определяне риска от емболичен инцидент при пациентите с неклапно предсърдно мъждене, известен като CHA2DS2-VASc score- табл 1.

Табл.1 CHA2DS2-VASc score за определяне риска от емболичен инцидент при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (изчислява се като сума)	
(C) Сърдечна недостатъчност или ЛК-дисфункция (ФИ<40%)	+1
(H) Артериална хипертония	+1
(A2) Възраст >75 години	+2
(D) Захарен диабет	+1
(S2) Преживян ИМИ, транзиторна исхемична атака (ТИА) и/или системна емболия	+2
(V) Съдово заболяване (доказана коронарна болест, инфаркт, периферна съдова болест)	+1
(A) Възраст 65-74 години	+1
(Sc) Женски пол	+1
Сума от точките	От 0 до 9 точки

При сбор от 0 точки на пациента не се предписва анти тромбозна терапия (в миналото като алтернатива в тези случаи е предписван Aspirin 75-325мг/дн). При сбор от 1 точка се избира между терапия с АК (ВКА или ДОАК) или Aspirin 75-325мг/дн, като предпочитанията са към АК-терапия. При сбор от 2 или повече точки се назначава АК. Само при документиран отказ на пациента от прием на АК, може като алтернатива да се назначи терапия с антиагрегант- Aspirin 75-325мг/дн или Clopidogrel 75мг/дн.

Заради определени преимущества или недостатъци спрямо ВКА, установени при анализ на многото допълнителни проучвания в ДОАК, някои от тях (или съответни дози) са предпочитани в определени ситуации-табл.2

Табл.2 Предпочитан ДОАК при определени обстоятелства

Обстоятелства	ДОАК	Дозов режим
Висок риск от ИМИ (висок CHA2DS2-VASc score)	Dabigatran	2x150мг/дн
Преживян ИМИ в миналото	Rivaroxaban	1x20мг/дн
Горно диспептичен синдром	Rivaroxaban Apixaban	1x20мг/дн 2x5мг/дн
Стомашно-чревен кръвоизлив	Apixaban	2x5мг/дн
Висок хеморагичен риск или преживян животозастрашаващ кръвоизлив	Dabigatran Apixaban	2x110мг/дн 2x5мг/дн
Нисък къмплаянс	Rivaroxaban	1x20мг/дн
Възраст >80години или намалена бъбречна функция	Apixaban	2x2,5мг/дн

Липсват на този етап директни сравнителни проучвания между отделните ДОАК и избора на определен медикамент почива до голяма степен върху опита на отделния клиницист, придобит с годините.

Резултатите от допълнително проведени клинични проучвания доказаха, че ДОАК са достатъчно ефикасна алтернатива на ВКА и в случаи на профилактика и лечение на венозен тромбоемболизъм в т.ч. и белодробен тромбоемболизъм (Schulman S., et all, 2014; Bauersachs R. et all, 2010; Angelli G. et all, 2013). Не така стоят нещата, що се касае пациенти с високостепенни клапни лезии (особено ревматични) или с механични клапни протези. При тях единствени АК на избор остават ВКА (Eikelboom J., et all, 2013).

Тестове за антикоагулантен ефект на ДОАК и подход при спешни ситуации

Както по-горе е споменато ДОАК не се нуждаят от мониториране на антикоагулантния им ефект, за разлика от ВКА. В някой редки случаи обаче се налага измерване на АК-ефект при приложение на ДОАК. Това се налага при нужда от спешна оперативна интервенция или възникнало живото застрашаващо кървене при пациенти, приемащи такива медикаменти. В тези случаи наличието на ефективна антикоагулация с ДОАК налага или прилагане на антидот (там където е наличен), или отлагане на интервенциите за определено време. Стандартните тестове, налични във всички сертифицирани лаборатории не са особено информативни. Например аРТТ може да е повишено или в нормални граници при пациенти, редовно приемащи ДОАК (важи за всички представители на групата), а INR не носи никаква информация и не трябва да се използва. Обективен показател за ефекта на Dabigatran е dTT (разредено тромбиново време), докато за останалите ДОАК- анти фактор Ха-активността. Повишението на тези показатели е признак на „добър“ антикоагулантен ефект, постигнат от съответния медикамент. На този етап съществува само един утвърден антидот на Dabigatran- Idarucizumab (Praxbind), докато универсален антидот за останалите ДОАК (инхибиторите на фактор Ха) се очаква да навлезе в клиничната практика до 1-2 години. (www. Praxbind.com)

Пациентите, показани за планови хирургични интервенции или такива с отложена спешност, трябва да спрат приема на ДОАК 2-3 дни преди процедурата според хеморагичния риск (при намалена бъбречна функция спирането става 3-5 дни преди процедурата). А подновяването на приема става 1-2 дни следоперативно (при овладяно периперативно кървене). За разлика от ВКА в тези случаи на краткотрайно прекратяване приема на ДОАК, не

се налага преходна терапия с парентерални директни антикоагуланти (Heparin или нискомолекулни хепарини) в периоперативния период. (Hinojar R. et all, 2015)

В случаи на нужда от смяна на АК-режим, това става съгласно препоръките за преминаване от един към друг АК- табл.3. (Hinojar R. et all, 2015)

Табл.3 Преминаване от един към друг антикоагулантен режим

Замяна от.../към...	Начин на замяна
От ВКА към ДОАК	Веднага след спадане на INR<2
От венозен Heparin към ДОАК	2 часа след спиране на венозен Heparin
От нискомолекулен хапарин (НМХ) към ДОАК	Вместо следващата доза НМХ
От ДОАК към ВКА	Прилагат се заедно до постигане на INR>2
От ДОАК към НМХ или Heparin	Вместо следващата доза ДОАК
Замяна на ДОАК с друг ДОАК	Вместо следващата доза на ДОАК

Въпреки липсата на надеждни методи на оценка на АК-ефект на ДОАК и ограниченията, свързани с приложение на специфични антидоти, многобройните рандомизирани проучвания показват, че ДОАК са ефикасна и същевременно безопасна алтернатива на ВКА (по-малко на брой и по-ограничени по обем случаи на кървене).

ИЗВОДИ

Изключителният баланс между ефикасност и безопасност при ДОАК ги прави важна алтернатива на ВКА при профилактика и лечение на емболични усложнения при неклапно предсърдно мъждене или на венозен тромбоемболизъм. На този етап това са единствените утвърдени показания за приложение на ДОАК и техния ефект не бива да се абсолютизира и те да се прилагат при непоказани пациенти (с механични протези, тежка бъбречна недостатъчност и т.н.). Достатъчно е показаните пациенти да са информирани за наличието на такъв тип медикаменти за да имат право на избор, гарантиращ им по-добро качество на живот.

REFERENCES

Agnelli G, Buñler HR, Cohen A, Curto M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799–808.

Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499–2510.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–1151.

Eikelboom J, Connolly St, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Valves. N Engl J Med 2013; 369:1206-1214

Hinojar R, Jimenez-Natcher J et al. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy (2015) 1, 134–145

<http://www.phauk.org/treatment-for-pulmonary-hypertension/noacs-or-doacs/>

<https://www.praxbind.com/>

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–891.

Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE et al. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol 2013;61:1998–2006.

Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014;129:764–772.