

Dabigatran in rivaroksaban v zdravljenju bolnikov z atrijsko fibrilacijo in vensko tromboembolijo: naše prve klinične izkušnje

Dabigatran and rivaroxaban in the patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: our first clinical experience

Alenka Mavri, Monika Štalc

UKC Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Alenka Mavri,
e: alenka.mavri@kclj.si

Ključne besede:

dabigatran; rivaroksaban;
atrijska fibrilacija; venska
tromboza

Key words:

dabigatran; rivaroxaban;
atrial fibrillation; venous
thromboembolism

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 849–56

Prispelo: 10. jan. 2014,
Sprejeto: 11. avg. 2014

Izvleček

Izhodišče: Nova peroralna antikoagulacijska zdravila (NOAK) so se v velikih raziskavah izkazala kot zelo obetavna pri zdravljenju bolnikov z atrijsko fibrilacijo (AF) in vensko tromboembolijo (VTE). Z našo raziskavo smo želeli preveriti varnost in učinkovitost NOAK v klinični praksi.

Metode: V raziskavo smo vključili 1.215 bolnikov, 914 z AF in 301 z VTE, ki smo jim uvedli NOAK. Podatke o vodenju zdravljenja in zapletih smo pridobili iz računalniškega programa Trombo.

Rezultati: Bolnikom z AF smo predpisali dabigatran v odmerku 2-krat 150 ali 2-krat 110 mg ali rivaroksaban v odmerku 1-krat 20 oziroma 1-krat 15 mg in jih spremljali v povprečju 6 mesecev. Bolnikom z VTE smo predpisali rivaroksaban in jih spremljali v povprečju 4 mesece. Glede na vrsto in odmerek NOAK smo pri bolnikih z AF v tem času zabeležili 21–26 % majhnih krvavitev, 1,2–1,9 % velikih krvavitev in 0,4–0,9 % tromboembolij ob rednem jemanju NOAK. Pri bolnikih z VTE je bilo 13 % majhnih in 1 % velikih krvavitev ter 0,3 % ponovnih VTE. Ob 154 pripravah bolnikov z AF na kirurške posege smo imeli 3 pomembne zaplete v obliki krvavitve (vse po odstranitvi črevesnih polipov) in en tromboembolični zaplet. Število opustitev zdravljenja zaradi neprenašanja zdravila ali zapletov je bilo ob zdravljenju z rivaroksabanom pričakovano, ob zdravljenju z dabigatranom pa večje od pričakovanega.

Zaključki: Prva analiza uporabe NOAK v klinični praksi kaže na sprejemljivo varnost in učinkovitost. Dodatni ukrepi in previdnost pa bodo potrebni pri prekinitvah zdravljenja zaradi priprave na posege ali zapletov.

Abstract

Background: The new oral anticoagulant drugs (NOAC) have shown promising results in the randomized trials in patients with atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolism (VTE). The aim of this study was to assess the efficacy and safety of NOAC in the clinical practice.

Methods: We included 1.215 patients, 914 with AF and 301 with VTE, who started NOAC. Data on the management and complications were obtained from the computer program Trombo.

Results: Patients with AF were treated with either dabigatran 2 × 110 mg or 2 × 150 mg or rivaroxaban 1 × 15 or 1 × 20 mg and followed for approximately 6 months. Patients with VTE were treated with rivaroxaban and followed for approximately 4 months. Regarding the NOAC prescribed, there was 21–26 % of minor bleeding, 1,2–1,9 % of major bleeding and 0,4–0,9 % of thromboembolic events in patients with AF. In patients with VTE, 13 % of minor and 1 % of major bleeding, and 0,3 % recurrent VTE were observed. There was 154 periprocedural management of patients with AF on NOACs, 3 patients suffered bleeding (all after polypectomy) and 1 patient suffered thromboembolic event postoperatively. NOAC discontinuation due to adverse

events or complication was as expected in treatment with rivaroxaban and higher than expected in treatment with dabigatran.

Conclusions: Our first analysis of NOAC use in clinical practice showed acceptable safety and efficacy. Additional measures and cautions will be needed for treatment interruption during surgical procedures and complications.

Uvod

V antikoagulacijskem zdravljenju bolnikov z atrijsko fibrilacijo (AF) in vensko tromboembolijo (VTE) smo kot edino peroralno sredstvo več kot pol stoletja uporabljali kumarine, najpogosteje varfarin. Kljub izjemni učinkovitosti ima zdravljenje z varfarinom številne pomanjkljivosti, kot so: ozko terapevtsko okno, dolga razpolovna doba, interakcije s številnimi zdravili in s hrano ter nujno redno laboratorijsko spremljanje. Prav zaradi tega je bilo v zadnjih letih raziskovanje intenzivno usmerjeno k iskanju novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil (NOAK), ki bi imela hiter in predvidljiv antikoagulacijski učinek, manj pogost laboratorijski nadzor, malo interakcij z drugimi zdravili in s hrano in podobno učinkovitost in varnost kot varfarin. Kot najbolj obetavna zdravila, ki izpolnjujejo večino omenjenih zahtev, so se izkazali zaviralci trombina in aktiviranega faktorja X.

Dabigatran, neposredni zaviralec trombina, je bil pri bolnikih z AF preizkušen v dveh odmerkih. Odmerek 2-krat 150 mg je bil v preprečevanju možganskih kapi bolj učinkovit kot varfarin ob podobnem tveganju za velike krvavitve. Pri odmerku 2-krat 110 mg je bila učinkovitost podobna kot pri varfarinu, velikih krvavitev pa je bilo manj.¹ Ob obeh odmerkih dabigatrana je bilo manj možganskih krvavitev kot ob zdravljenju z varfarinom. Tveganje za srčni infarkt je bilo nekoliko večje ob dabigatranu kot ob varfarinu, kljub temu pa je bila srčno-žilna umrljivost ob dabigatranu manjša kot ob varfarinu.^{2,3} Ob zdravljenju z dabigatranom je bila pogostejša dispepsija, velik delež bolnikov pa je v prvem mesecu opustil zdravljenje. Ob večjem odmerku dabigatrana je bilo več krvavitev iz prebavil in krvavitev pri starejših bolnikih kot ob varfarinu.⁴

Rivaroksaban, neposredni zaviralec aktivnega faktorja X, je bil pri bolnikih z AF

preizkušen v odmerku 20 mg dnevno in se je izkazal kot enako učinkovit in varen kot varfarin, pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo pa je bil učinkovit in varen odmerek 15 mg dnevno.^{5,6} Ob zdravljenju z rivaroksabanom je bilo manj možganskih krvavitev, manj usodnih krvavitev, več gastrointestinalnih krvavitev in podobna pogostost srčnega infarkta kot ob zdravljenju s kumarini. Podobno je bilo tudi število stranskih učinkov in delež bolnikov, ki so opustili zdravljenje. Tudi pri bolnikih z VTE se je zdravljenje z rivaroksabanom izkazalo za enako varno in učinkovito kot doslej uveljavljeno zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom in kumarini.^{7,8}

Tako dabigatran kot rivaroksaban sta bila jeseni 2012 razvrščena na pozitivno listo zdravil. Na Kliničnem oddelku za žilne bolezni UKC Ljubljana smo ju začeli uporabljati pri vseh bolnikih, ki za takšno zdravljenje niso imeli zadržkov. Z analizo dosedanjega vodenja teh bolnikov smo želeli ugotoviti varnost in učinkovitost obeh zdravil v klinični praksi.

Bolniki in metode

V raziskavo smo vključili vse bolnike, ki smo jim do septembra 2013 uvedli NOAK v Antikoagulacijski ambulanti in Dnevni bolnišnici za vensko trombozo Kliničnega oddelka za žilne bolezni UKC Ljubljana in jih vodili v skladu s priporočili.⁹ NOAK smo uvajali le bolnikom z nevalvularno AF in bolnikom z VTE. Izključitvena merila za uvedbo NOAK so bili: vrednosti hemoglobina manj kot 100 g/l, vrednosti trombocitov manj kot $100 \times 10^9/l$, ocenjena glomerulna filtracija (oGF) pod 30 ml/min, povečanje ravni jetrnih transaminaz ali alkalne fosfataze za več kot 3-krat in bilirubina za več kot 2-krat nad normalo, sočasna uporaba moč-

nih zaviralcev ali induktorji glikoproteina P ali CYP_{3A4}, nedavna velika operacija ali življenje ogrožujoča krvavitev ter nekatere kronične bolezni (npr.: neurejena arterijska hipertenzija, zdravljenje z imunosupresivi, aktivni rak, alkoholizem, demenca).

Pred uvedbo NOAK smo za bolnika in svojce, če so bili prisotni, pripravili ustno edukacijo v obliki predavanja. Seznanili smo jih z delovanjem in lastnostmi NOAK, pomenom rednega jemanja ter z ukrepi ob krvavitvah in pred predvidenimi posegi. Vsi so prejeli tudi pisno navodilo v obliki knjižice.¹⁰ Tolikšen poudarek smo namenili edukaciji zato, ker se je že pri bolnikih, ki so jemali kumarine, izkazalo, da je ustrezna edukacija pomembna za varnost in učinkovitost zdravljenja.¹¹

Vse bolnike smo vodili s pomočjo računalniškega programa Trombo, ki omogoča spremljanje bolnikovih osnovnih značilnosti, izračun ocene tveganja za tromboembolijo in ocene tveganja za krvavitev, spremljanje ledvične in jetrne funkcije in prilagajanje odmerkov antikoagulacijskih zdravil ter beleženje vseh zapletov v obliki krvavitev in

tromboembolij ter ukrepov pred kirurškimi posegi in po njih. V programu Trombo so krvavitve razdeljene na velike in majhne. Kot velike krvavitve označimo krvavitev v osrednje živčevje, retroperitonealni prostor ali očesno steklovino, vsako krvavitev, ki privede do zmanjšanja koncentracije hemoglobina za več kot 20 g/l, ter krvavitev, za katere zaustavitev je potreben endoskopski ali kirurški poseg. Ostale krvavitve, ki ne izpolnjujejo teh meril, beležimo kot majhne krvavitve. Kirurške posege v programu razdelimo na majhne in velike. Kot majhne posege označimo tiste, pri katerih je tveganje za pomembno krvavitev zelo majhno (npr. nekateri stomatološki, dermatološki, oftalmološki posegi). Velike posege pa razdelimo na tiste z zmernim tveganjem za pomembno krvavitev (npr. polipektomije in biopsije prebavnega trakta, radiofrekvenčna ablacija atrijske fibrilacije, manjše abdominalne in torakalne operacije) ter tiste z velikim tveganjem za pomembno krvavitev (npr. ortopedske, nevrokirurške, urološke in srčno-žilne operacije, operacije, punkcije in biopsije parenhimskih organov).⁹

Tabela 1: Značilnosti bolnikov z atrijsko fibrilacijo.

	Dabigatran 2-krat 150 mg	Dabigatran 2-krat 110 mg	Rivaroksaban 20 mg	Rivaroksaban 15 mg
N	222	347	260	85
Spol ženski/moški (%)	36/64	50/50	52/48	53/47
Starost (leta)	65 ± 9	77 ± 8	74 ± 8	80 ± 8
Arterijska hipertenzija (%)	76,6	85,9	89,2	89,4
Sladkorna bolezen (%)	17,6	20,5	18,8	22,4
Srčno popuščanje (%)	12,6	17,3	14,6	28,2
Predhodna možganska kap, TIA ali periferna embolija (%)	15,8	30,3	11,2	23,5
Ishemična bolezen srca (%)	2,7	5,5	22,7	15,3
Sočasno antiagregacijsko zdravljenje (%)	1,8	3,7	7,3	3,5
oGF 30–60 ml/min (%)	4,1	19,3	5,0	17,6
CHADS ₂	1,5 ± 1,0	2,4 ± 1,2	1,9 ± 1,1	2,6 ± 1,3
HASBLED	0,6 ± 0,7	1,1 ± 0,6	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,5

TIA: tranzitorna ishemična ataka, CHADS₂: ocena tveganja za tromboembolijo, HASBLED: ocena tveganja za krvavitev, oGF: ocena glomerulne filtracije.

Iz zapisov v programu smo pridobili in analizirali vse podatke, prikazane v raziskavi. Bolnike, ki se na kontrolni pregled niso zglasili, smo aktivno iskali in v primeru smrti skušali opredeliti, ali je le-ta nastopila zaradi zapleta zdravljenja z NOAK. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Rezultati

V antikoagulacijski ambulanti Kliničnega oddelka za žilne bolezni in v Dnevni bolnišnici za vensko trombozo smo do septembra 2013 uvedli in vodili zdravljenje z NOAK pri 1.215 bolnikih, 914 z AF in 301 z VTE. Bolnikom z AF smo predpisali dabigatran v odmerku 110 mg ali 150 mg dvakrat dnevno ali rivaroksaban v odmerku 15 mg ali 20 mg enkrat dnevno. Bolnike z VTE smo zdravili z rivaroksabanom, prve tri tedne z odmerkom 15 mg dvakrat dnevno, nato pri večini bolnikov 20 mg enkrat dnevno.

Bolniki z atrijsko fibrilacijo

Značilnosti bolnikov so prikazane v Tabeli 1. Bolniki, ki smo jim predpisali manjši odmerek NOAK, so bili starejši ter bolj ogroženi za trombembolijo in krvavitve. Do septembra 2013 je povprečni čas zdravljenja bolnikov z AF znašal 6 ± 4 meseca.

Pri bolnikih z AF smo zabeležili 210 majhnih krvavitvev (Tabela 2), 21–26 % glede na odmerek zdravila. Bolniki so najpogosteje opazili epistakse, krvavitve iz dlesni in v kožo ter manjše hemohezije. Pri večini bolnikov zdravljenja nismo prekinjali, le pri aktivnih krvavitvah smo svetovali opustitev nekaj odmerkov NOAK. Za manjši delež bolnikov so bile majhne krvavitve tako močnejše, da smo zdravljenje ukinili ali spremenili odmerek ali zdravilo. Velikih krvavitvev je bilo v opazovanem obdobju 15, najpogostejše so bile krvavitve iz prebavil, od tega kar 2 po odstranitvi polipov kolona (Tabela 2). Pri vseh velikih krvavitvah je bilo zdravljenje z NOAK začasno prekinjeno, večina bolnikov je prejela transfuzije koncentriranih eritrocitov. Bolnica, zdravljena z rivaroksabanom, ki je utrpela intrakranialno krvavitev je prejela neaktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (Octaplex) v odmerku 36 E/kg. Večina krvavitvev je nastopila v prvih treh mesecih zdravljenja z NOAK.

Zabeležili smo 11 trombemboličnih dogodkov (Tabela 3). Kar 6 dogodkov je nastopilo po krajši 1–2 tedenski prekinitvi zdravljenja zaradi velikih posegov ali krvavitvev. Med rednim jemanjem NOAK pa je trombembolijo utrpelo 5 bolnikov z AF: ob dabigatranu 2-krat 150 mg je ena bolnica utrpela obsežno ishemično možgansko kap in umrla (0,5 %), ob dabigatranu 2-krat 110 mg smo

Tabela 2: Krvavitve pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo.

	Dabigatran 2-krat 150 mg	Dabigatran 2-krat 110 mg	Rivaroksaban 20 mg	Rivaroksaban 15 mg
Majhne krvavitve N (%)	47 (21,2)	78 (22,5)	63 (24,2)	22 (25,9)
Ukrepi: brez prekinitve NOAK (%)	74,5	67,9	77,7	77,2
začasna prekinitvev NOAK (%)	14,9	20,5	12,7	18,2
ukinitvev NOAK (%)	10,6	11,5	9,5	4,5
Velike krvavitve N (%)	4 (1,8)	4 (1,2)	5 (1,9)	1 (1,2)
Vrsta:–intrakranialna (N)	-	-	1	-
–gastrointestinalna (N)	4	4	3	1
–v očesno steklovino (N)	-	1	-	-
–epistaksa (N)	-	-	1	-

NOAK: nova antikoagulacijska zdravila.

beležili eno tranzitorno ishemično atako (TIA), eno embolijo v femoralno arterijo in en miokardni infarkt (0,9 %), ob rivaroksabanu 20 mg pa eno ishemično možgansko kap (0,4 %).

Izvedli smo 154 priprav za kirurški poseg. Majhnih posegov je bilo 73, najpogostejši so bili stomatološki posegi in operacije katarakte. Dabigatran smo ukinili v povprečju 24 ur pred posegom in ga ponovno uvedli 18 ur po posegu. Rivaroksaban smo ukinili v povprečju 42 ur pred posegom in ga ponovno uvedli 34 ur po posegu. Zapletov ni bilo, razen ene manjše krvavitve po operaciji bazalioma na glavi. Velikih posegov je bilo 81, od tega 36 takšnih z zmernim tveganjem za krvavitev (najpogosteje kolonoskopije s polipektomijo ali brez nje, ter manjše ortopedске operacije) in 45 z velikim tveganjem za krvavitev (najpogosteje ortopedске operacije, posegi na ščitnici ter radiofrekvenčne ablacije AF). Dabigatran smo ukinjali v povprečju 46 ur pred velikimi posegi z zmernim oziroma 74 ur pred posegi z velikim tveganjem za krvavitev in ga ponovno uvajali 34 ur po posegu z zmernim oziroma 53 ur po posegu z velikim tveganjem za krvavitev. Rivaroksaban smo ukinjali v povprečju 58 ur pred velikim posegom in ga ponovno uvedli 55 ur po posegu. Zabeležili smo 3 krvavitve, 2 veliki in 1 majhno, vse po odstranitvi črevesnih polipov, ter trombembolijo v femoralno arterijo, pri prekinitvi zdravljenja z dabigatranom zaradi izvedbe epiduralne analgezije.

V opazovanem obdobju smo 108 bolnikom z AF zaradi zapletov, težav, bolezni ali na njihovo lastno željo zdravljenje z NOAK ukinili (Tabela 4), od tega jih je 14 % prejemale dabigatran, 12 % pa rivaroksaban.

V opazovanem obdobju je 6 bolnikov z AF umrlo: 4 ob zdravljenju z dabigatranom (0,7 %) in 2 ob zdravljenju z rivaroksabanom (0,8 %). Pri dveh bolnikih, zdravljenih z dabigatranom, je bil vzrok smrti trombembolični zaplet. Ostale smrti niso bile posledica zapletov antikoagulacijskega zdravljenja.

Bolniki z vensko trombozo

Značilnosti bolnikov so prikazane v Tabeli 5. Do septembra 2013 je povprečni čas zdravljenja bolnikov z VTE znašal 4 ± 2 meseca.

V tem času smo zabeležili 40 (13 %) majhnih krvavitev, najpogosteje so se pojavljale hemohezije in hematurije. Pri večini bolnikov zdravljenja nismo prekinjali. Pri dveh bolnikih smo zmanjšali odmerek rivaroksabana, pri enem bolniku smo opustili nekaj odmerkov zdravila, pri enem smo se odločili za predčasno ukinitve zdravljenja, pri enem pa smo rivaroksaban zamenjali z nizkomolekularnim heparinom. Zabeležene so bile 3 velike krvavitve: 2 ginekološki in 1 hematurija, kar je 1 % velikih krvavitev.

Do ponovitve VTE je med rednim jemanjem rivaroksabana prišlo le pri eni bolnici (0,3 %). Pri njej smo zdravljenje nadaljevali z nizkomolekularnim heparinom in nato uvedli varfarin.

Pri 21 bolnikih z VTE smo izvedli 25 priprav na kirurški poseg. Majhnih posegov je bilo 13, najpogostejša je bila gastroskopija. Rivaroksaban smo ukinili v povprečju 24 ur pred posegom in ga ponovno uvedli 21 ur po posegu. Zapletov ni bilo. Velikih posegov je bilo 12, od tega 9 takšnih z zmernim tveganjem za krvavitev (8 kolonoskopij

Tabela 3: Trombembolije pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo.

	Dabigatran 2-krat 150 mg	Dabigatran 2-krat 110 mg	Rivaroksaban 20 mg	Rivaroksaban 15 mg
Ishemična možganska kap (N)	1	1	2	-
Tranzitorna ishemična ataka (N)	-	1	1	-
Embolija v femoralne arterije (N)	-	3	1	-
Miokardni infarkt (N)	-	1	-	-
Skupaj N (%)	1 (0,5)	6 (1,7)	4 (1,5)	0 (0)

Tabela 4: Število prekinitev zdravljenja z NOAK zaradi težav in zapletov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo.

	Dabigatran	Rivaroksaban
Krvavitev	12	9
Trombembolija	3	-
Dispepsija	22	-
Splošno neugodje	11	6
Zdravila z interakcijo z NOAK	9	2
Poslabšanje ledvične ali jetrne funkcije	5	1
Druge bolezni	10	3
Odklonitev zdravljenja	8	7
Skupaj N (%)	80 (14)	28 (12)

NOAK: nova antikoagulacijska zdravila.

s polipektomijo ali brez nje) in 3 z velikim tveganjem za krvavitev. Rivaroksaban smo ukinjali v povprečju 39 ur pred velikim posegom z zmernim oziroma 52 ur pred posegi z velikim tveganjem za krvavitve in ga ponovno uvedli 28 ur po posegu z zmernim

Tabela 5: Značilnosti bolnikov z vensko trombembolijo.

Značilnosti	
N	301
Spol ženski/moški (%)	48/52
Starost (leta)	57 ± 18
Mesto VTE – N (%)	
proksimalna venska tromboza	169 (56)
distalna venska tromboza	39 (13)
pljučna embolija	93 (31)
Sprožena VTE – N (%)	170 (57)
Predhodna VTE – N (%)	62 (21)
Predvideni čas zdravljenja – N (%)	
3 mesece	89 (30)
6 mesecev	109 (36)
12 mesecev	22 (7)
doživljenjsko	74 (25)
neopredeljeno	7 (2)
HASBLED	0,5 ± 0,7

VTE: venska trombembolija, HASBLED: ocena tveganja za krvavitve.

oziroma 52 ur po posegu z velikim tveganjem za krvavitve. Tudi pri velikih posegih zapletov ni bilo.

V opazovanem obdobju smo je 86 bolnikov zaključilo tri- ali šestmesečno zdravljenje VTE z rivaroksabanom. Zaradi zapletov, novo odkrite rakave bolezni ali na željo bolnika smo ukinili ali zamenjali rivaroksaban z drugim zdravilom le pri 6 bolnikih (2 %).

V opazovanem obdobju nismo zabeležili nobene smrti pri bolnikih z VTE, ki smo jih zdravili z rivaroksabanom.

Razpravljanje

NOAK so se v velikih kliničnih raziskavah izkazala kot zelo obetavna v zdravljenju bolnikov z AF in VTE. Čeprav so bistveno dražja kot varfarin, prinašajo pomembne prednosti tako za bolnika kot za organizacijo dela v antikoagulacijskih ambulantah. Na naši kliniki smo lani začeli uporabljati NOAK pri vseh bolnikih, ki zanj niso imeli zadržkov, in tako uvedli zdravljenje 1.215 bolnikom. Z raziskavo smo želeli preveriti varnost in učinkovitost tovrstnega zdravljenja.

Pri bolnikih z AF smo ob različnih odmerkih NOAK zabeležili 21–26 % majhnih krvavitev. Če te podatke ekstrapoliramo na eno leto, je bila pogostost majhnih krvavitev pri nas najmanj 3-krat večja kot v obeh velikih raziskavah RE-LY in ROCKET AF.^{1,5} Takšno razliko v pojavnosti majhnih krvavitev lahko pripišemo predvsem različnim definicijam krvavitev. Pri nas kot majhne krvavitve definiramo vse krvavitve, aktivne in neaktivne, tudi klinično povsem nepomembne. Da večina naših zabeleženih krvavitev klinično ni bila pomembnih, govori tudi podatek, da pri skoraj 90 % bolnikov z majhno krvavitvijo zdravljenja nismo spreminjali. Pri bolnikih z VTE smo zabeležili 40 (13 %) majhnih krvavitev, kar tudi predstavlja večji delež, kot je bil opisan v velikih raziskavah EINSTEIN-VT in EINSTEIN-PE;^{7,8} pripisujemo ga našemu načinu definiranja majhnih krvavitev. Tudi pri teh bolnikih zdravljenja zaradi majhne krvavitve nismo prekinjali. Velikih krvavitev je bilo pri bolnikih z AF v opazovanem obdobju 1,2–1,9 % glede na odmere NOAK (Tabela 2). Če naše podatke ekstra-

poliramo na eno leto, je pogostost velikih krvavitev v grobem primerljiva s podatki iz raziskav RE-LY in ROCKET-AF, v katerih so beležili letno incidenco velikih krvavitev 3,1 % ob zdravljenju z dabigatranom 2-krat 150 mg, 2,7 % ob zdravljenju z dabigatranom 2-krat 110 mg in 3,6 % ob zdravljenju z rivaroksabanom.^{1,5} Tudi pogostost velikih krvavitev pri naših bolnikih z VTE je bila primerljiva z rezultati obeh velikih raziskav.^{7,8} Menimo, da so naši podatki o številu krvavitev spodbudni. Zaključimo lahko, da je zdravljenje z NOAK ob skrbnem izboru bolnikov in skrbnem spremljanju tudi v klinični praksi varno.

Trombembolični dogodek je med rednim jemanjem NOAK utrpelo 5 bolnikov z AF in ena bolnica z VTE. Če te podatke ekstrapoliramo na eno leto, je število dogodkov primerljivo z rezultati raziskav RE-LY in ROCKET AF, v katerih je bila letna incidenca trombembolij 1,1 % ob zdravljenju z dabigatranom 2-krat 150 mg, 1,5 % ob zdravljenju z dabigatranom 2-krat 110 mg in 1,7 % ob zdravljenju z rivaroksabanom ter z rezultati raziskave EINSTEIN-VT, v kateri so beležili 2,1 % trombembolij.^{1,5,7,8} Naš rezultat je zadovoljiv in potrjuje, da je zdravljenje z NOAK tudi v klinični praksi učinkovito. Zaskrbljujoč pa je podatek, da smo v opazovanem obdobju zabeležili kar 6 trombemboličnih dogodkov ob krajših prekinitvah zdravljenja z NOAK zaradi zapletov in posegov. Kaže na možnost povratnega učinka s hiperkoagulabilnostjo. Ob prekinitvi antikoagulacijskega zdravljenja namreč lahko pride do prehodnega povečanja ravni kazalcev koagulacije in generacije trombina, kar povezujejo s povečanim tveganjem za trombembolijo.¹²⁻¹⁴

Pri vodenju antikoagulacijskega zdravljenja je izjemno pomembna priprava na kirurške posege, ki mora biti takšna, da izpostavi bolnika najmanjšemu tveganju tako za krvavitev ob posegu kot za trombembolijo ob prekinitvi zdravljenja. Več kot 15 % bolnikov z AF in le 8 % bolnikov z VTE je potrebovalo pripravo na poseg. Ta razlika je pričakovana, saj se pri bolnikih z VTE v akutnem obdobju bolezni poskušamo izogniti vsem posegom in prekinitvam antikoagulacijskega zdravljenja, ki niso nujni. Čeprav so pri naših

bolnikih majhni posegi potekali brez zapletov, bomo morali biti pazljivejši pri pripravi bolnikov z AF, ki prejemajo rivaroksaban, saj smo jim zdravljenje ukinjali prezgodaj, s ponovno uvedbo pa smo preveč odlašali. Pri velikih posegih smo imeli 3 zaplete v obliki krvavitev in en trombembolični zaplet. Vse tri krvavitve so nastopile po kolonoskopiji s polipektomijo. Ta poseg smo doslej uvrščali v skupino velikih posegov z zmernim tveganjem za krvavitev in ponovno uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja dopuščali že po 24 urah. Zaradi hitrega učinka NOAK in s tem večjega tveganja za krvavitev po posegu in neugodne klinične izkušnje smo sedaj poseg razvrstili v skupino posegov z velikim tveganjem za krvavitev, pri katerih ponovno uvedbo NOAK dopuščamo po 48 urah pri nezapleteni odstranitvi drobnih polipov, pri odstranitvi polipov večjih od 1 cm pa ponovno uvedbo zdravila odložimo na 72 oziroma 96 ur po posegu, glede na hemostazo. Bolnica, ki ima zelo veliko tveganje za trombembolični dogodek, kamor sodijo tudi vsi bolniki v prvih treh mesecih po preboleli VTE, moramo v tem času zdraviti s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina, prilagojenega na telesno težo in ledvično funkcijo.¹⁵

Pri nekaterih bolnikih z AF smo morali NOAK zaradi zapletov, težav ali na bolnikovo željo ukiniti. Če naše podatke o ukinitvah zdravljenja ekstrapoliramo na leto zdravljenja, so primerljivi z rezultati raziskave ROCKET-AF⁵, v primerjavi z rezultati raziskave RE-LY pa je bil delež bolnikov z ukinitvijo NOAK pri nas večji.¹ Pri bolnikih z VTE so bile ukinitve zdravljenja redkejše kot v obeh randomiziranih raziskavah.^{7,8}

Umrljivost naših bolnikov je bila v opazovanem obdobju majhna, a bi bil za primerjavo z velikimi raziskavami potreben daljši opazovalni čas.

Zaključek

NOAK prinašajo velik izziv v sodobno antikoagulacijsko zdravljenje in se tudi v klinični praksi kažejo kot varna in učinkovita. Ob dobrem poznavanju mehanizma delovanja NOAK, skrbni izbiri bolnikov, njihovi dobri edukaciji in skrbnem vodenju, lahko

zdravljenje z NOAK omogoči zmanjšanje sedanjega velikega števila obiskovalcev anti-koagulacijskih ambulant.

Zahvale

Bolnike z AF in VTE so spremljali in vodili mag. Mirjam Gubenšek, dr. med., Marko

Miklič, dr. med., Nina Ostaševski Fernandez, dr. med., Petra Šinigoj, dr. med., asist. dr. Gregor Tratar, dr. med., dr. Nina Vene, dr. med., asist. dr. Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med., Maja Boncelj Svetek, dr. med., doc. dr. Mateja Kaja Ježovnik, dr. med., ter avtorici.

Literatura

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669–76.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rocket AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–94.
- Einstein Investigators, 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: 2499–510.
- Einstein-PE Investigators, Buller 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; 366: 1287–97.
- Mavri A (ur.). Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. 1. izd. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2012.
- Mavri A. Antikoagulacijsko zdravljenje, navodila bolniku. Ljubljana: Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preventivo tromboemboličnih bolezni, Slovensko zdravniško društvo; 2012.
- Kramarič A, Mavri A. Pomen nove oblike pisnega navodila za bolnike z antikoagulacijskim zdravljenjem. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 445–50.
- Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Frascaro M, Grauso F, De Rosa F, Fortunato G, Coccheri S. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants—a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72: 222–226.
- Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, Tijssen JG, Buller HR, Levi M, Peters RJ. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 811–817.
- Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlott MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsbøll N, Køber L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Increased short-term risk of thromboembolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 1886–92.
- Banović S, Plut S, Mavri A, Štabuc B. Priporočila za endoskopske gastroenterološke posege in ukrepanje ob krvavitvah pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antikoagulacijska zdravila. V: Fras Z, Poredoš P (ur.). Zbornik prispevkov 55. Tavčarjevi dnevi, Porotorož, 7.–9. november 2013. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Kate-dra za interno medicino, 2013, 51–6.