

NOVEJŠA ANTIKOAGU- LANTNA ZDRAVILA IN ZNOTRAJ MOŽGANSKE KRVAVITVE

NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Senta Frol, dr. med.

*Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in
intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika,
UKC Ljubljana, Zaošška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sentafrol@gmail.com

1 ANTIKOAGULANTA ZDRAVILA

Največ let predpisovano zdravilo v preprečevanju možganske kapi pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (AF) je bil varfarin (1). Varfarin je zaviralec vitamina K. Kljub dobri

POVZETEK

Bolniki, zdravljeni s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili, imajo 7- do 10-krat višje tveganje razvoja znotrajmožganske krvavitve (ZMK) v primerjavi z bolniki brez antikoagulantne terapije. Incidenca ZMK zaradi jemanja peroralnih antikoagulantnih zdravil znaša 2–9/100 000 prebivalcev letno. S študijami je bilo dokazano, da je incidenca ZMK na novejših peroralnih antikoagulantnih zdravilih nižja v primerjavi z varfarinom.

KLJUČNE BESEDE:

*novejša peroralna antikoagulantna zdravila,
znotrajmožganska krvavitev*

ABSTRACT

Patients treated with oral anticoagulant therapy carry a 7- to 10-fold higher risk of intracerebral haemorrhage (ICH) than patients without anticoagulant therapy. The incidence of ICH related to oral anticoagulant therapy ranges between 2 and 9 per 100 000 population/year. The randomised studies showed, that incidence of ICH due to novel oral anticoagulants is lower compared to warfarin.

KEY WORDS:

novel oral anticoagulants, intracranial hemorrhage

učinkovitosti imajo zaviralci vitamina K pomanjkljivosti, kot so dolga razpolovna doba, ozko terapevtsko okno in interakcije z zdravili in hrano (2). Zaradi ozkega terapevtskega okna so potrebne zelo pogoste laboratorijske kontrole krvi, in sicer vsakih 4 do 6 tednov. Po zadnjih podatkih redno jemlje kumarine le 50 do 70 odstotkov bolnikov, pri katerih je indicirano zdravljenje (2).

V zadnjih letih se je veliko randomiziranih študij ukvarjalo z novimi peroralnimi antikoagulantnimi zdravili (NOAK). Nova zdravila delujejo kot zaviralci trombina in aktiviranega faktorja X (3). Raziskava RE-LY (the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) je potrdila, da je dabigatran za bolnike z AF učinkovito zdravilo in primerna zamenjava za varfarin (4). Raziskava ROCKET-AF (the Rivaroxabane Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) je potrdila učinkovitost rivaroksabana (5). Učinkovitost apiksabana pa

je bila potrjena v raziskavah AVERROES (the Apixabane Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes) in ARI-STOTLE (the Apixabane for Reduction in Stroke and Other Thrombembolic Events in Atrial Fibrillation) (6).

Za vsa tri nova peroralna antikoagulantna zdravila je bilo dokazano, da zmanjšujejo tveganje za razvoj obsežne ishemične možganske kapi (IMK) ali prehodnega možgansko-žilnega dogodka (TIA) (4, 5, 6). Z zmanjšanjem tveganja razvoja IMK se hkrati zmanjša posledična doživljenjska oviranost ali celo smrt v primerjavi z varfarinom (3). Hkrati pa je bilo s študijami tudi dokazano, da je ob jemanju nove peroralne antikoagulantne terapije manj znotrajmožganskih krvavitev (ZMK) kot pri jemanju varfarina (4, 5, 6). Izrednega pomena pri novejših peroralnih antikoagulantnih zdravilih je njihova kratka razpolovna doba in zelo malo interakcij z drugimi zdravili in hrano. Pri novejših peroralnih antikoagulantnih zdravilih so potrebne redkejšje kontrole krvi kot pri jemanju varfarina.

Pred predpisovanjem novih peroralnih antikoagulantnih zdravil pa moramo biti pozorni na določene skupine bolnikov. In sicer se NOAK ne predpisujejo bolnikom, ki imajo zelo veliko tveganje za krvavitev, aktivno ali nedavno krvavitev, hudo anemijo, trombocitopenijo, neurejeno arterijsko hipertenzijo, hudo jetrno okvaro, hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min), ter če bolniki jemljejo močne induktorje ali zaviralce glikoproteina P ali citokroma P450, ali nova antiagregacijska zdravila, kot sta prasugrel in tikagrelor. Bolnikom, ki jemljejo varfarin zaradi umetnih zaklopk, se varfarin ne sme zamenjati z NOAK. Teh zdravil se ne sme predpisovati nosečnicam in doječim materam. Pričetek uvajanja NOAK ob utrpeli ishemični možganski kapi je časovno varno glede na obsežnost možganske kapi. Dobra navodila so s strani vodilnih nevrologov iz področja vaskularne nevrologije, t.im. Dienerjevo pravilo, z navodili **1, 3, 6, 12**. Pri bolnikih, ki so utrpeli prehodni možgansko-žilni dogodek (TIA), se lahko prične z uvajanjem NOAK **1** dan po dogodku. Pri bolniku, ki je utrpel lakunarno IMK, svetujejo varno obdobje uvajanja **3** dni po dogodku, pri manjši IMK **6** dni, pri večjih ishemičnih kapeh pa **12** dni.

2 NOVA PERORALNA ANTIKOAGULANTNA ZDRAVILA IN MOŽNE NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU Z NJIMI

Bolnikom, katerim uvedemo NOAK je potrebno zelo natančno razložiti možnost razvoja neželenih učinkov. Med najhujše zaplete zdravljenja sodijo krvavitve. Bolnike je potrebno natančno poučiti, kako ravnati ob nastopu krvavitve.

Največji zaplet zdravljenja so sigurno velike krvavitve, kamor sodijo tudi krvavitve v centralni živčni sistem. Bolniki, zdravljeni s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili, imajo 7 do 10 krat višje tveganje za razvoj znotrajmožganske krvavitve (ZMK) kot bolniki brez antikoagulantne terapije. Incidenca ZMK pri bolnikih, zdravljenih s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili je 2-9/100000 prebivalcev (7). Umrljivost na NOAK ob razvoju ZMK je do 67 % (7). Tveganje za razvoj ZMK pri bolnikih, zdravljenih z NOAK je glede na klinične študije večje pri bolnikih s prebolelo ishemično možgansko kapjo ali TIA, pri starejših bolnikih ter pri bolnikih, ki sočasno jemljejo antiagregacijska zdravila (8, 9).

Glede na to, da bo v prihodnosti vedno večje število bolnikov prejelo NOAK, bo incidenca ZMK na NOAK višja. Vzrok je sigurno v staranju populacije in vedno večjem številu bolnikov, ki ob atrijski fibrilaciji potrebujejo zdravljenje s peroralno antikoagulantno terapijo.

3 KAKO UKREPATI OB RAZVOJU ZNOTRAJMOŽGANSKE KRVAVITVE OB JEMANJU NOVIH PERORALNIH ANTIKOAGULANTNIH ZDRAVIL?

Ob razvoju ZMK je potrebno ravnati kot pri velikih krvavitvah. Zdravniki s Kliničnega oddelka za žilne bolezni, UKC Ljubljana, so objavili smernice obravnave krvavitev pri bolnikih na NOAK, katerih se držimo tudi vaskularni nevrologi na KOVNINT (10).

Za začetek je potrebno pridobiti podatek o natančnem času zaužitja zadnjega odmerka zdravila. Nato bolniku

odvzamemo laboratorijske preiskave, in sicer: hemogram, kreatinin, očistek kreatinina, jetrne teste. Ob zdravljenju z dabigatranom odvzamemo aktiviran parcialni tromboplastinski čas (APTČ) in trombinski čas (TČ) ter, če je možno, TČ s Hemoclotom. Ob zdravljenju z rivaroksabanom in apiksabanom odvzamemo protrombinski čas (PČ) ter, če je možno, anti-Xa.

Pri velikih krvavitvah so nujno potrebni prekinitvev zdravljenja z NOAK, hemodinamska stabilizacija, transfuzija krvnih pripravkov (če je potrebno), aktivno oglje (do dve uri po zaužitju dabigatrana in do osem ur po zaužitju rivaroksabana) ter hemodializa (če je bolnik na dabigatranu, za odstranjanje rivaroksabana in apiksabana hemodializa ni učinkovita).

Ob življenjsko ogrožujočih krvavitvah, kamor sodi tudi ZMK, so ukrepi isti, kot so predhodno navedeni ter nadomeščanje koagulacijskih faktorjev (koncentrat protrombinskega kompleksa ali rekombinantni faktor VII) (10).

4 KAJ PA ANTIDOT ZA NOVA ANTIKOAGULANTNA ZDRAVILA?

Izrednega pomena bo dostopnost antidota za posamezni NOAK, vendar le-teh še ni.

Prvi naj bi bil na tržišču antidot za dabigatran, ki je že v tretji fazi kliničnega preizkušanja. Antidot za dabigatran je monoklonarno protitelo idarucizumab, ki se specifično, visoko potentno veže na dabigatran in je brez protrombotičnih ali antitrombotičnih učinkov. Le-ta ima kratko razpolovno dobo in se bo uporabljal v intravenski aplikaciji.

5 PRIMERLJIVOST ZNOTRAJMOŽGANSKIH KRVAVITEV OB JEMANJU VARFARINA ALI NOAK

Randomizirane študije so potrdile, da je manjše tveganje za pojav ZMK pri bolnikih, ki so na terapiji z NOAK v primerjavi z bolniki, ki jemljejo varfarin (4, 5, 6).

6 IZKUŠNJE KLINIČNEGA ODDELKA ZA VASKULARNO NEVROLOGIJO (KOVNINT), UKC LJUBLJANA

Do dneva pisanja tega prispevka smo na KOVNINT sprejeli dvanajst bolnikov, ki so jemali NOAK in ob tem utrpeli ZMK. Enajst bolnikov je jemalo rivaroksaban, en bolnik dabigatran. Pri enajstih bolnikih (vseh enajst bolnikov je bilo zdravljenih z rivaroksabanom) je bila NOAK uvedena v primarni preventivi ishemične možganske kapi, pri enem bolniku v sekundarni preventivi možganske kapi (bolnik je bil zdraviljen z dabigatranom). Od dvanajstih bolnikov je pet bolnikov umrlo (štirje bolniki, ki so bili zdravljeni z rivaroksabanom in en bolnik, ki je bil zdraviljen z dabigatranom). Umrljivost zaradi znotrajmožganskih krvavitev na NOAK v literaturi opisujejo do 67 odstotkov (7). Pri naših bolnikih, sprejetih na KOVNINT, je bila umrljivost 41 odstotkov.

7 SKLEP

Novjša peroralna antikoagulantna zdravila so po smernicah sekundarne preventive možganske kapi pri bolnikih z AF indicirana kot zdravila prvega izbora. S študijami je bilo dokazano, da signifikantno zmanjšujejo verjetnost razvoja IMK in hkrati nastanka ZMK v primerjavi z varfarinom. Incidenca znotrajmožganskih krvavitev zaradi peroralnih antikoagulantnih zdravil znaša 2–9/100 000 prebivalcev letno in bo v prihodnosti višja, glede na to, da se število bolnikov, zdravljenih s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili viša ob staranju prebivalstva. Specifični antidoti, ki nevtralizirajo učinek novejšega antikoagulantnega zdravila, so v razvoju in bodo kmalu dostopni v klinični praksi.

8 LITERATURA

1. Stewart S, Murphy NF, Walker NF, Walker A, in sod. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*, 2004; 90(3).
2. Vene N, Vižintin Cuderman T. Protitrombotično zdravljenje bolnikov z atrijsko fibrilacijo v Sloveniji. V: Žvan B, ur. *Akutna možganska kap VI: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce*.

- Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2011: 49-55.
3. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost*, 2011; 9 Suppl 1: 12-9.
 4. Gage BF. Canwerely on RE-LY? *N Engl J Med*, 2009; 361: 1200-1202.
 5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J in sod. Rivaroxabane versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2011; 365: 883-91.
 6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ in sod. Apixabane versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981-92.
 7. Veltkamp R, Rizos T, Horstmann S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents. *Seminars on thrombosis and hemostatis*. 2013; 39:963-971. Ž
 8. Bajrović F. Učna delavnica sekundarna preventiva ishemične možganske kapi pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, 2014; 47-54.
 9. Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep*. 2014;16 (5): 480
 10. Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboembolične bolezni pri Združenju za žilne bolezni. *Priručnik za uporabo peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi*. 2012.



Lenis

Lenis farmacevtika d.o.o.

VAŠ ZANESLJIVI VIR ZA NEREGISTRIRANA ZDRAVILA

Lenis je pravi naslov, če potrebujete:

- novejša zdravila, ki še niso registrirana v Sloveniji
- učinkovita starejša zdravila, ki niso več registrirana v Sloveniji
- alternativni vir pri motnjah v preskrbi z registriranimi zdravili
- primerjalna zdravila za klinične študije
- vzorce zdravil za razvojne in raziskovalne projekte

Zagotavljamo vam:

- razvejano mrežo dobaviteljev iz Evrope, Amerike in Azije
- kratke odzivne čase
- konkurenčne cene



Kontaktne informacije:
 Lenis farmacevtika d.o.o.
 Preloge 53, 1211 Ljubljana – Šmartno
 E-mail: info@lenis.si
 Tel: 01 588 6880