



# Prva iskustva u primeni rivaroksabana kod bolesnika sa plućnom tromboembolijom koji su primali trombolitičku terapiju

Slobodan Obradović, Boris Džudović, Snježana Vukotić, Danijela Vraneš, Miodrag Šipčić, Lidija Torbica, Nenad Ratković, Veljko Milić, Bojana Subotić, Anđelka Ristić

Klinika za urgentnu medicinu, VMA, Medicinski fakultet, Univerzitet odbrane, Beograd

## Sažetak

**Uvod.** Novi – direktni antikoagulantni lekovi su ušli u najnovije preporuke za lečenje plućne tromboembolije (PTE). Međutim, nepoznato je da li se i na koji način ovi lekovi mogu koristiti u lečenju bolesnika sa PTE nakon primene trombolitičke terapije jer su ovi bolesnici isključivani iz svih randomizovanih studija.

**Pacijenti.** Analizirali smo ishod lečenja kod 101 bolesnika sa PTE koji su lečeni u Klinici za urgentnu internu medicinu VMA od 2010. do 2014. godine. Kod 53 bolesnika su nakon inicijalne terapije heparinima uvedeni vitamin K antagonisti, 9 bolesnika je bilo na heparinima, 37 bolesnika je primalo rivaroksaban i kod 3 bolesnika je dat dabigatran kao antikoagulans.

**Rezultati.** Intrahospitalna smrt je zabeležena kod 11,1 % (1/8) bolesnika na rivaroksabanu bez trombolize, kod 0 % (0/28) bolesnika koji su primali rivaroksaban i trombolizu, kod 4,8 % (1/20) bolesnika na vitamin K antagonistima bez trombolize, kod 0 % (0/32) bolesnika na vitamin K antagonistima i trombolizi, kod 75 % (6/2) bolesnika koji su dobijali samo heparin i 0 % kod bolesnika na dabigatranu (0/3). Šestomesečna smrt je zabeležena kod 22,2 % (2/7) bolesnika samo na rivaroxabanu, kod 3,6 % (1/26) bolesnika sa trombolizom i rivaroksabanom, kod 19 % (4/17) bolesnika sa vitamin K antagonistima bez trombolize, kod 3,1 % (1/31) bolesnika sa vitamin K antagonistima nakon trombolize, kod 87,5 % (7/1) bolesnika samo na heparinu i kod nijednog bolesnika samo na dabigatranu (0/3). Značajna krvarenja su zabeležena isključivo intrahospitalno i to kod 25 % bolesnika na rivaroksabanu nakon trombolize i kod 18,8 % kod bolesnika na vitamin K anagonistima nakon trombolize ( $p=ns$ ). Nije bilo fatalnih krvarenja.

**Zaključak.** Rivaroksaban je verovatno podjednako bezbedan i efikasan u poređenju sa klasičnim lečenjem (heparini i prevođenje na vitamin K antagoniste) kod pacijenata sa PTE nakon primene trombolitičke terapije.

**Ključne reči** plućna embolija, rivaroksaban, trombolitička terapija

## Uvod

**T**okom poslednjih nekoliko godina novi direktni oralni antikoagulansi su zahvaljujući rezultatima iz velikih randomiziranih studija ušli u široku upotrebu kod prevencije tromboembolizma nakon zamene kuka i kolena endoprotezama, u prevenciji moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i u lečenje venskog tromboembolizma, što uključuje i bolesnike sa dubokom venskom trombozom i plućnom tromboembolijom. Ovi lekovi su bili najmanje podjednako efikasni kao klasična kombinacija niskomolekularnog heparina i vitamin K antagonista, a ispoljili su značajno veću bezbednost, tj. manje hemoragijskih komplikacija<sup>1-7</sup>. Prednost ovih lekova je u tome što

određena peroralno data doza ima predvidljiv antikoagulantni učinak i nije potrebno merenje antikoagulantne aktivnosti sem u posebnim slučajevima (krvarenje ili neophodnost hitne hirurške intervencije) i što hrana i lekovi mnogo manje nego kad su u pitanju vitamin K antagonisti utiču na njihov antikoagulantni efekat<sup>8</sup>.

Kada su u pitanju duboke venske tromboze i plućne tromboembolije, zahvaljujući velikim randomiziranim studijama i dabigatran (RECOVER I i II)<sup>2,3</sup>, i rivaroxaban (EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE)<sup>4,5</sup>, i apixaban (AMPLIFY)<sup>6</sup>, i edoksaban (HOKUSAI-VTA)<sup>7</sup> ušli su u preporuke za lečenje bolesnika sa DVT/PTE ukoliko pacijenti nemaju tešku bubrežnu insuficijenciju (klirens kreatinina za rivaroxaban i apiksaban ispod 15 ml/min., a za dabigatran 30 ml/min.)<sup>1</sup>.

Međutim, sve pomenute studije su isključivale bolesnike koji su primili trombolitičku terapiju tako da nemamo podatke za tu grupu bolesnika. Poseban problem kod ove grupe bolesnika je kako i kada uključiti nove oralne antikoagulanse. Cilj ovog rada je da se prikažu iskustva sa primenom rivaroksabana u lečenju akutne PTE, a naročito da se pokažu rezultati primene kod bolesnika koji su dobili PTE zbog hemodinamske nestabilnosti i/ili izražene disfunkcije desne komore.

## Metodologija

U periodu od 2010. godine do novembra 2014. godine na Klinici za urgentnu internu medicinu lečen je 101 bolesnik sa skenerskom angiografijom dokazanom PTE. Prosečne godine bolesnika su bile  $60 \pm 17$ , a žene su bile nešto više zastupljene (53, 52,5%). Osnovne karakteristike bolesnika su prikazane u tabeli 1. Na prijemu bolesnika se na osnovu kliničke slike (arterijski krvni pritisak i srčana frekvencija), nalaza gasova u arterijskoj krvi, ehokardiografskog i nalaza na MDCT plućno angiografiji procenjivao rizik za umiranje od PTE i za eventualno razvijanje posledične sekundarne plućne hipertenzije. Bolesnici koji su bili tahikardični ( $SF > 100$  u min.), hipotenzivni (sistolni pritisak  $< 90$  mmHg), koji su imali tešku hipoksemiju ( $pO_2 < 50$  mmHg u arterijskoj krvi) sa znacima opterećenja DK ( $SPDK > 40$  mmHg i odnos DK/LK u dijastoli na MDCT  $> 1$ ) smatrani su da su pod visokim rizikom i ukoliko nisu imali kontraindikacija nakon obavljene dijagnostike, lečeni su trombolitičkom terapijom. Bolesnici sa hipotenzijom u šoku lečeni su brzim protokolima (alteplaza 0,9 mg/kg za 2 sata, ili tenekteplaza prema kg telesne težine, ili streptokinaza 1500.000 jedinica tokom 2 sata), a bolesnici koji nisu bili u šoku lečeni su prolongiranim protokolima (streptokinaza 100.000 j/sat od 1.500.000 do 3.000.000 jedinica u ukupnoj dozi, ili ultrazvučno-olakšanom kateterskom trombolizom sa alteplazom u dozi od 2 do 3 mg/sat u ukupnoj dozi od 50 do 80 mg). Nakon inicijalne primene trombolitika pacijenti su još 24 sata najmanje, ili do hemodinamske stabilizacije,

bili na kontinuiranom heparinu uz preciznu kontrolu aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i monitoring fibrinogena, ostalih hemostaznih parametara i krvne slike. Nakon kontinuirane infuzije heparina prešlo bi se na frakcionisani heparin uz najmanje petodnevno preklapanje za vitamin K antagonistima ili bi se direktno prešlo na primenu rivaroksabana u početnoj dozi od 15 mg na 12 sati uz obroke. Pre otpusta iz bolnice pacijentima bi se obavezno uradio kontrolni ultrazvučni pregled za procenu funkcije desne komore i kontrolna MDCT-PA ili perfuziona scintigrafija pluća. Kliničke i laboratorijske kontrole su se zakazivale na mesec, 3 meseca (kada se obavezno radi i ehokardiografska kontrola) i posle na 6 meseci od otpusta. U slučaju potrebe radili bi se ponovo MDCT-PA i scintigrafija pluća. Značajno krvarenje je praćeno sve vreme po ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis)<sup>9</sup> kriterijumima (fatalno krvarenje, krvarenje u kritičnim zonama ili organima i pad krvne slike za više od 20 g/L i potreba za transfuzijom krvi). Smrtni ishodi su definisani prema etiologiji na one koji su verovatno posledica PTE i na one koji nisu.

## Rezultati

Od ukupno 101 bolesnika sa PTE, 37 je dobilo rivaroksaban tokom hospitalizacije i nastavilo vanbolničko lečenje, dok su vitamin K antagonisti uvedeni nakon inicijalne terapije heparinima kod 53 bolesnika, samo heparine je dobijalo 8 bolesnika (bolesnici koji su umrli pre nego što im se uvela oralna antikoagulantna terapija i bolesnici sa malignim bolestima koji su nastavili da primaju prolongirano frakcionisani heparin kao osnovni antikoagulantni lek. Osnovne osobine bolesnika, cele grupe i grupe u kojoj je uveden rivaroksaban, a koja je podeljena na grupu koja je dobijala trombolitičku terapiju i na grupu koja nije, prikazane su u tabeli 1.

Glavni ishodi lečenja, smrtnost u bolnici i u periodu praćenja od 6 meseci, kao i verovatni uzroci smrti i učestalost

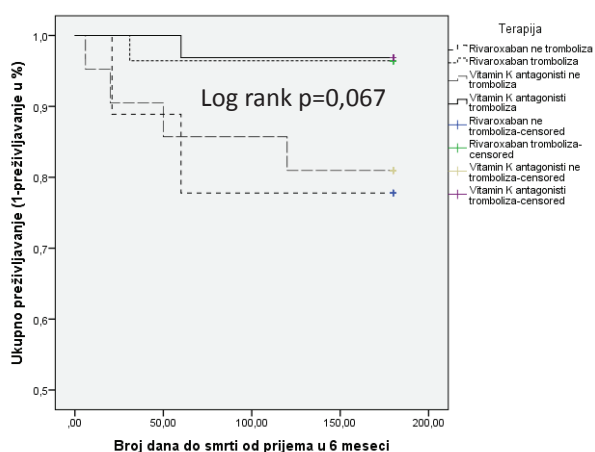
**Tabela 1.** Osnovne karakteristike bolesnika sa PTE u odnosu na primenu rivaroksabana i rivaroksabana nakon trombolitičke terapije

Osnovne osobine bolesnika	Svi bolesnici N=101	Rivaroxaban Ne-tromboliza N=9	Rivaroxaban Tromboliza N=28
Godine	60±17	59±15	61±15
Pol – žene (%)	53 (52,5)	5 (55,6)	14 (50,0)
Hirurgija pre PTE – n (%)	21 (20,8)	1 (11,1)	9 (32,1)
Aktivno pušenje	24 (23,8)	2 (22,2)	5 (18,5)
Maligna bolest	11 (10,9)	1 (11,1)	1 (3,6)
Simptomatska DVT	56 (55,4)	6 (66,7)	16 (57,1)
PESI skor – n (%) <sup>1</sup>	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)
0	31 (30,7)	5 (55,6)	10 (35,7)
1	25 (24,8)	1 (11,1)	9 (32,1)
2	20 (19,8)	1 (11,1)	4 (14,3)
3 i više	19 (18,8)	2 (22,2)	5 (17,9)
Šokni indeks $> 1$ – n (%)	41 (40,6)	3 (33,3)	10 (35,7)
Hipotenzija $< 90$ mmHg – n (%)	18 (17,8)	0 (0,0)	4 (14,3)
SPDK na prijemu – mmHg±SD	51,3±17,0	34,4±15,6	57,7±17,4
Odnos DK/LK u dijastoli $> 0,9$ MDCT	53 (52,5)	3 (33,3)	18 (64,3)
Trombolitička terapija	64 (63,4)	0 (0,0)	28 (100,0)

<sup>1</sup>Pojednostavljeni PESI skor se nije mogao izračunati za bolesnike kod kojih nismo imali sve podatke za izračunavanje skora.

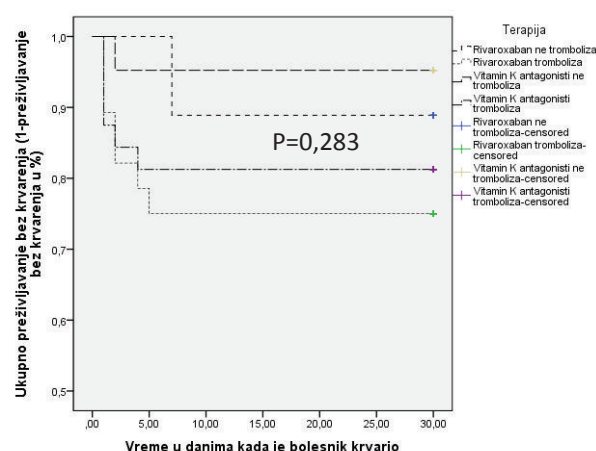
**Tabele 2.** Ishod lečenja PTE u periodu od 6 meseci u odnosu na primenu rivaroksabana i trombolitika

Najvažniji klinički ishodi	Svi bolesnici N=101	Rivaroxaban Ne-tromboliza N=9	Rivaroxaban Tromboliza N=28
Intrahospitalna smrt – n (%)	8 (7,9)	1 (11,1)	0 (0,0)
Smrt unutar 6 meseci – n (%)	15 (14,9)	2 (22,2)	1 (3,6)
PTE uzrok smrti – n (%)	7 (6,9)	0 (0,0)	1 (3,6)
Drugi uzroci – n (%)	8 (7,9)	2 (22,2)	0 (0,0)
Veliko krvarenje – n (%)	15 (14,9)	1 (11,1)	7 (25,0)
Fatalno krvarenje – n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)



**Slika 1.** Kaplan-Meierove krive preživljavanja u 6 meseci u zavisnosti od primenjene oralne antikoagulantne terapije (vitamin K antagonisti vs rivaroxaban)

značajnog krvarenja zbirno je prikazana u tabeli 2 i u grafikonima 1 i 2. Smrtnost unutar 6 meseci je bila 3,6 % (1/27) kod bolesnika koji su primili trombolitičku terapiju i posle toga prevedeni na rivaroksaban, a 3,1 % (1/31) kod bolesnika koji su primili trombolitičku terapiju i prevedeni na vitamin K antagoniste. Značajno krvarenje je dijagnostikovano kod 25 % (7/21) bolesnika sa rivaroksabanom nakon trombolize i kod 18,8 % (6/26) bolesnika koji su nakon trombolize prevedeni na vitamin K antagoniste,  $p=0,755$ . Jedan bolesnik (1,6 % od bolesnika koji su primali trombolitičku terapiju) je imao intrakranijalnu hemoragiju (subarahnoidalnu hemoragiju i manju intracerebralnu hemoragiju) nakon trombolize i nakon 2 tablete rivaroksabana, što je iziskivalo potpun prekid antikoagulantne terapije na 21 dan nakon čega je pacijent otpušten sa 10 mg rivaroksabana dnevno. Nisu zabeležena fatalna krvarenja iako je trombolitička terapija primenjena kod 64 bolesnika. Sva značajna krvarenja su uglavnom zabeležena u prvih 5 dana lečenja i zahtevala su najčešće gastrokopiju u slučaju gastrointestinalnih krvarenja koja su bila najčešća, intenzivnu primenu inhibitora protonske pumpe, 2–4 jedinice deplazmatisane krvi i 300–600 ml sveže zamrznute plazme i prekid antikoagulantne terapije od 1 do 3 dana. Kod bolesnika sa subarahnoidalnom hemoragijom smo primenili sveže zamrznutu plazmu 600 ml i 1000 mg traneksamične kiseline uz uvođenje nimodipina, što je stabilizovalo bolesnika bez neurološkog deficita. U periodu od 6 meseci nisu registrovani simptomatski recidivi DVT i PTE osim mogućeg fatalnog recidiva PTE i iznenadne smrti kod bolesnika sa već opisanom intrakranijalnom hemoragijom 7 dana nakon otpusta iz



**Slika 2.** Kaplan-Meierove krive, preživljavanje bez značajnog krvarenja

bolnice. Drugi značajniji neželjeni efekti rivaroksabana nisu zabeleženi sem kratkotrajnog prolaznog porasta transaminaza kod jedne bolesnice za 3 puta više od normalnih vrednosti što se moglo pripisati leku s obzirom da nisu nađeni drugi razlozi za ovaj porast.

## Diskusija

U našoj studiji smo prikazali rezultate lečenja 37 bolesnika koji su primali rivaroksaban kao osnovni koagulans u lečenju plućne tromboembolije od kojih je 28 bolesnika primilo trombolitičku terapiju. Nije nađena značajna razlika u smrtnosti tokom 6 meseci kod bolesnika koji su lečeni trombolizom i vitamin K antagonistima u odnosu na trombolizu i rivaroksaban. Bolesnici koji su primali trombolitičku terapiju i koji su prevedeni na rivaroksaban su imali nešto češće značajno krvarenje od bolesnika koji su nakon trombolize prevedeni na vitamin K antagoniste, ali ova razlika nije dostigla značajnost. Ono što je bitno nije bilo fatalnih krvarenja ni na rivaroksabanu ni na vitamin K antagonistima, a samo jedan bolesnik je imao nefatalnu intrakranijalnu hemoragiju. Rezultati naše studije ukazuju da je rivaroksaban verovatno jednako efikasan i bezbedan za primenu i kod bolesnika sa PTE i nakon što su primili trombolitičku terapiju. Većina krvarenja su verovatno vezana upravo za primenu trombolitičke terapije i dogodila su se unutar 3 dana od primene trombolitika, a nisu zabeležena značajnija krvarenja nakon izlaska iz bolesnice. Svi bolesnici su po izlasku iz bolnice bar mesec dana bili na pantoprazolu u jednoj dozi od 20 mg na dan.

Takođe smo mišljenja da je primena trombolitika kod bolesnika sa intermedijarnim rizikom PTE, koja je po najnovijim preporukama klasa III nivo dokaza B<sup>1</sup>, neopravdana jer se ne može na osnovu jedne studije u kojoj je primenjen jedan trombolitik, i to za bolus primenu, odrediti taj nivo preporuka. Mišljenja sam da je trebalo primenu ostalih trombolitičkih protokola za sada staviti pod IIb C, naročito imajući u vidu da su bolesnici iz PEITHO studije<sup>10</sup> bili relativno laki – tj. kriterijumi za postavljanje disfunkcije desne komore su suviše laki, a grupa bolesnika je bila relativno stara (66±15 godina), što je u isto vreme smanjivalo šansu za smrtni ishod usled PTE a povećavalo šansu za krvarenje.

U najnovijim preporukama je napravljen veliki napredak sa uvođenjem novih antikoagulantnih lekova, ali nažalost na uštrb primene reperfuzione terapije jer nisu urađene studije koje su kombinovale trombolitičku terapiju i nove antikoagulantne lekove i nedovoljno dobro su definisani bolesnici koji mogu imati korist od reperfuzione terapije pogotovo imajući u vidu i kasne komplikacije PTE, tj. sekundarnu plućnu hipertenziju.

## Zaključak

Rivaroksaban se može primeniti kao nastavak antikoagulantne terapije nakon inicijalne primene nefrakcionisanog heparina kod bolesnika sa PTE koji su po prijemu lečeni trombolitičkom terapijom uz pažljivu procenu hemostaznih parametara i faktora koji mogu povećati rizik od krvarenja.

## Literatura

- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovela F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287–1297.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406–1415.
- Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thromboembolism: an update. *Eur Heart J* 2014 Nov 1;35(41):2855–2863. Epub 2014 Sep 1.
- Schulman S, Kearon C on behalf of the Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692–4.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie` N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402–1411.

## Abstract

### **First experiences in the implementation of rivaroxaban in patients with pulmonary thromboembolism who received thrombolytic therapy**

Slobodan Obradović, Boris Džudović, Snježana Vukotić, Danijela Vraneš, Miodrag Šipčić, Lidija Torbica, Nenad Ratković, Veljko Milić, Bojana Subotić, Anđelka Ristić

Clinic of Emergency medicine, Military Medical Academy, School of Medicine, University of Defense, Belgrade

**Background.** New direct anticoagulant drugs have entered the most recent guidelines for the management of pulmonary thromboembolism (PTE). However, it is still unknown whether and how these drugs could be used in treatment of patients with PTE after they received thrombolytic therapy, because these patients have been excluded from all randomized trials.

**Patients.** We analyzed an outcome of the treatment of 101 patients diagnosed with PTE who were treated in Clinic for emergency end internal medicine in Military Medical Academy in a period 2010–2014. After initial therapy with heparins, 53 patients received vitamin K antagonists, 9 patients remained only on heparins, 37 received rivaroxaban and 3 patients received dabigatran.

**Results.** In-hospital mortality was present in 11.1 % (1/8) of patients on rivaroxaban without thrombolysis, in 0 % (0/28) of patients who were treated with rivaroxaban and thrombolysis, in 4.8 % (1/20) of patients who received vitamin K antagonists without thrombolysis, in 75 % (6/9) of patients treated only with heparins and in 0 % (0/3) of patients treated with dabigatran. Six-month mortality rate was 22.2 % (2/7) of patients treated only with rivaroxaban, 3.6 % (1/26) of patients treated with thrombolysis and rivaroxaban, 19 % (4/17) of patients who received vitamin K antagonists without thrombolysis, 3.1 % (1/31) of patients who received vitamin K antagonists after receiving thrombolysis, 87.5 % (7/9) of patients only on heparins and in none of patients (0/3) treated only with dabigatran. Significant bleeding was noticed only during in-hospital stay and in particular in 25 % of patients treated with rivaroxaban after thrombolysis and in 18 % of patients treated with vitamin K antagonists after thrombolysis ( $p=ns$ ). There were no fatal bleedings.

**Conclusion.** Rivaroxaban is probably equally safe and effective compared with conventional treatment (heparin and continuation of the vitamin K antagonists) in patients with PTE after administration of thrombolytic therapy.

**Keywords:** pulmonary embolism, rovoroxaban, thrombolytic therapy