

Bezbednost oralne antikoagulantne terapije za tromboprofilaksu u atrijalnoj fibrilaciji – rezultati randomizovanih kliničkih studija faze III i njihove kliničke implikacije

Tatjana S. Potpara^{1,2}, Marija M. Polovina^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Oralna antikoagulantna terapija je indicovana kod većine bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) i ona je najčešće doživotna. Za razliku od ranijeg vremena kada su oralni antagonisti vitamina K bili jedina dostupna oralna antikoagulantna terapija (vrlo efikasna, ali sa brojnim nedostacima koji su često kompromitovali dugoročnu uspešnu tromboprofilaksu), sada kliničarima širom sveta na raspolaganju stoji više terapijskih rešenja (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, a uskoro i edoxaban) sa mogućnošću odabira visoko individualizovane tromboprofilaktičke terapije kod bolesnika sa AF. Međutim, takve mogućnosti su i zadatak više za kliničare, jer je dobro poznavanje karakteristika pojedinačnih oralnih antikoagulantnih lekova, kao i rezultata randomizovanih kliničkih studija, koje su ove lekove poredile sa varfarinom kod bolesnika sa AF, neophodno za racionalan i kvalitetan izbor oralne antikoagulantne terapije kod svakog pojedinačnog bolesnika sa AF. U ovom preglednom radu prikazani su rezultati randomizovanih kliničkih studija faze III koje su poredile bezbednost dabigatrana, rivaroxabana, apixabana i edoxabana sa varfarinom, i apixabana sa aspirinom, u prevenciji ishemijskog moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa nevalvularnom AF, a prikazana je i diskusija o mogućim kliničkim implikacijama ovih rezultata.

Ključne reči atrijalna fibrilacija, oralni antikoagulantni lekovi, bezbednost

Uvod

Oralna antikoagulantna terapija indicovana je kod većine bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) i to najčešće kao doživotna¹. Ukupan klinički efekat (takozvani 'net clinical benefit') oralne antikoagulantne terapije pozitivan je skoro kod svih bolesnika sa AF (izuzev malog broja onih koji nemaju ni jedan dodatni tromboembolijski faktor rizika) i to nezavisno od stepena individualnog hemoragijskog rizika². Međutim, impresivna efikasnost savremenih oralnih antikoagulantnih lekova u redukciji rizika od ishemijskog moždanog udara i drugih tromboembolijskih komplikacija AF^{3,4}, kao i sve rasprostranjenija upotreba oralne antikoagulantne terapije kod obolelih od AF⁵, dovele su do toga da se pažnja kliničara sa efikasnosti sve više usmerava na bezbednost oralne antikoagulantne terapije, koja se razlikuje zavisno od karakteristika oralnog antikoagulantnog leka, kliničkih okolnosti i individualnih karakteristika bolesnika.

Za razliku od ranijeg vremena kada su oralni antagonisti vitamina K bili jedina dostupna oralna antikoagulantna

terapija (vrlo efikasna, ali sa brojnim nedostacima koji su često kompromitovali dugoročnu uspešnu tromboprofilaksu), sada kliničarima širom sveta na raspolaganju stoji više terapijskih rešenja (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, a uskoro i edoxaban) i mogućnost odabira visoko individualizovane antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF^{6,7}. Međutim, takve mogućnosti su i zadatak više za kliničare, jer je dobro poznavanje karakteristika pojedinačnih oralnih antikoagulantnih lekova, kao i rezultata randomizovanih kliničkih studija koje su ove lekove poredile sa varfarinom kod bolesnika sa AF, neophodno za racionalan i kvalitetan izbor oralne antikoagulantne terapije kod svakog pojedinačnog bolesnika sa AF.

U ovom preglednom radu prikazani su rezultati randomizovanih kliničkih studija faze III, koje su poredile bezbednost dabigatrana, rivaroxabana, apixabana i edoxabana sa varfarinom, i apixabana sa aspirinom, u prevenciji ishemijskog moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa nevalvularnom AF, kao i diskusija o mogućim kliničkim implikacijama ovih rezultata.

Tabela 1. Primarni ishodi randomizovanih kliničkih studija faze III u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (bezbednost NOAK)

Studija	Primarni ishod (bezbednost)	Definicija krvarenja
RE-LY ⁸	Veliko krvarenje	Smanjenje vrednosti hemoglobina za najmanje 20g/L, transfuzija najmanje 2 jedinice krvi ili simptomatsko krvarenje u kritičnom području ili organu.
ROCKET-AF ⁹	Veliko ili dugo klinički relevantno krvarenje	<i>Veliko krvarenje</i> – klinički ispoljena hemoragija sa fatalnim ishodom ili krvarenje koje zahvata kritična anatomsko područja (intrakranijalno, spinalno, intraokularno, perikardijalno, intraartikularno, retroperitonealno ili intramuskularno sa kompartment sindromom), smanjenje koncentracije hemoglobina ≥ 2 g/dL, transfuzija ≥ 2 jedinice pune krvi ili koncentrovanih eritrocita ili trajna nesposobnost (definicija Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu – ISTH). <i>Klinički relevantno krvarenje</i> – klinički ispoljena hemoragija koja ne ispunjava kriterijume za veliko krvarenje, ali zahteva medicinsku intervenciju, nepredviđeni kontakt sa lekarom, privremeni prekid studijskog leka (odlaganje sledeće doze), praćena je bolom ili onemogućava uobičajene dnevne aktivnosti.
ARISTOTLE ¹⁰	Veliko krvarenje	ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu) definicija.
AVERROES ³⁰	Veliko krvarenje	Klinički ispoljena hemoragija sa fatalnim ishodom ili krvarenje koje zahvata kritična anatomsko područja (intrakranijalno, spinalno, intraokularno, perikardijalno, intraartikularno, retroperitonealno ili intramuskularno sa kompartment sindromom), smanjenje koncentracije hemoglobina ≥ 2 g/dL za 24 sata ili transfuzija ≥ 2 jedinice koncentrovanih eritrocita.
ENGAGE-AF ¹¹	Veliko krvarenje	ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu) definicija.

RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation.

Definicija bezbednosti oralne antikoagulantne terapije

Za poređenje bezbednosti 'novih' oralnih antikoagulanasa (tačnije 'non-vitamin K' oralnih antikoagulantnih lekova – NOAK) u odnosu na varfarin (ili aspirin) korišćen je primarni bezbednosni ishod studije (Tabela 1) kao i više sekundarnih ishoda, od kojih su najvažniji intrakranijalna hemoragija i gastrointestinalno krvarenje⁸⁻¹¹. Uzgred, intrakranijalna hemoragija je obuhvatila i hemoragijski moždani udar (intracerebralno krvarenje praćeno fokalnim neurološkim simptomima i znacima), koji je takođe ubrojan i u parametre za procenu efikasnosti NOAK. Među studijama postoje manje razlike u definiciji primarnog ishoda studije u odnosu na bezbednost (Tabela 1), što ne utiče presudno na interpretaciju rezultata⁸⁻¹¹.

U svakoj od studija doza varfarina određivana je tako da se postigne terapijski INR (International Normalized Ratio) 2.0–3.0. Kvalitet oralne antikoagulantne terapije izražen procentom vremena u kome je INR bio u terapijskom opsegu (TTR od engleskog naziva time in therapeutic range) se u izvesnoj meri razlikovao među studijama (srednja vrednost TTR je bila 64 % u RE-LY studiji⁸, 55 % u ROCKET-AF studiji⁹, 62 % u ARISTOTLE studiji¹⁰ i 65 % u ENGAGE-AF studiji¹¹). Ove razlike su donekle i posledica izvesnih razlika u dizajnu studija i strukturi uključenih bolesnika. Na primer, učesnici ROCKET-AF studije bili su stariji i imali su više pridruženih bolesti (tj., veći CHADS2 skor) u odnosu na učesnike ostalih studija. Sa druge strane, u RE-LY studiji je, uprkos PROBE dizajnu (Prospective Randomized Open Label Blinded Endpoint adjudication), koji je omogućio da lekari imaju uvid u to koji bolesnici dobijaju varfarin (i na taj način eventualno bolje kontrolišu INR), kva-

litet oralne antikoagulantne terapije bio sličan kao u ARISTOTLE i ENGAGE-AF studijama.

Pregled rezultata RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE i ENGAGE-AF studija u pogledu bezbednosti NOAK u odnosu na varfarin

1. Velika krvarenja

U RE-LY studiji ispitivane su dve doze dabigatrana, 150 mg dva puta dnevno i 110 mg dva puta dnevno. Učestalost velikih krvarenja u grupi bolesnika koja je dobijala dabigatran 150 mg dva puta dnevno bila je slična kao u grupi lečenih varfarinom. Velika krvarenja su bila statistički značajno ređa među bolesnicima koji su dobijali dabigatran 110 mg dva puta dnevno u odnosu na bolesnike lečene varfarinom. Drugim rečima, u odnosu na varfarin, dabigatran 150 mg dva puta dnevno bio je jednako bezbedan, a dabigatran 110 mg dva puta dnevno još bezbedniji (Tabela 2)⁸.

Bezbednost dabigatrana, međutim, nije bila jednaka u svim podgrupama bolesnika. Naime, dabigatran 150 mg dva puta dnevno je bio jednako bezbedan kao varfarin kod mlađih od 75 godina, dok je kod starijih postojala tendencija ka većoj učestalosti velikih ekstrakranijalnih krvarenja u grupi lečenih dabigatranom 150 mg dva puta dnevno u odnosu na grupu bolesnika lečenih varfarinom ($p=0.07$). Zbog toga se kod osoba sa AF starijih od 75 godina, ukoliko je za tromboprolifaksu odabran dabigatran, savetuje doza od 110mg dva puta dnevno. Pri tome treba imati u vidu da je dabigatran 110 mg dva puta dnevno u RE-LY studiji bio bezbedniji od varfarina samo kod bolesnika mlađih od 75 godina, dok je kod

Tabela 2. Učestalost velikog krvarenja u randomizovanim kliničkim studijama faze III u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (bezbednost NOAK)

Studija	Godišnja učestalost velikog krvarenja (n; % na godinu dana)						
RE-LY^{8,12}	W	D₁₅₀	D₁₅₀ vs. W RR (95 %CI)	P	D₁₁₀	D₁₁₀ vs. W RR (95 %CI)	P
	397; 3.36 %	375; 3.11 %	0.93 (0.81–1.07)	0.31	322; 2.71 %	0.80 (0.69–0.93)	0.003
<i>Interakcija sa životnim dobom*</i>							
<65god	2.43 %	0.89 %			0.82 %		
65-74god	3.25 %	2.29 %			2.29 %		
≥75god	4.37 %	5.10 %			4.43 %		
ROCKET-AF⁹	W	Rivaroxaban	Rivaroxaban vs. W HR (95%CI)	P			
	386; 3.4 %	395; 3.6 %	1.04 (0.90–1.20)	0.58			
ARISTOTLE^{10,14}	W	Apixaban	Apixaban vs. W HR (95%CI)	P			
	462; 3.09 %	327; 2.13 %	0.69 (0.60-0.80)	<0.001			
<i>Interakcija sa bubrežnom funkcijom[†]</i>							
eGFR>80	1.84 %	1.46 %					
eGFR 50-80	3.21 %	2.45 %					
eGFR<50	6.44 %	3.21 %					
ENGAGE-AF¹¹	W	Edoxaban High-dose	High-dose E vs. W HR (97 %CI)	P	Edoxaban Low-dose	Low-dose E vs. W HR (97 %CI)	P
	524; 3.43 %	418; 2.75 %	0.80 (0.71–0.91)	<0.001	254; 1.61 %	0.47 (0.41–0.55)	<0.001
AVERROES³⁰	ASA	Apixaban	Apixaban vs. ASA HR (95%CI)	P			
	39; 1.2 %	44; 1.4 %	1.13 (0.74–1.75)	0.57			

*P za interakciju <0.001; †P za interakciju =0.03; W: Warfarin; D₁₅₀: Dabigatran 150mg twice daily; D₁₁₀: Dabigatran 110mg twice daily; RR: Relativni Rizik; HR: Hazard Ratio; RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation; ASA: Acetylsalicylic Acid.

starijih osoba sa ≥75 godina bezbednost dabigatrana 110mg bila slična kao bezbednost varfarina¹².

U ROCKET-AF studiji poređeni su rivaroxaban 20mg jednom dnevno i varfarin. Nije bilo statistički značajne razlike u bezbednosti rivaroxabana i varfarina (Tabela 2), kao ni razlike u bezbednosti rivaroxabana kod različitih podgrupa bolesnika (na primer, starijih od 75 godina, osoba sa redukovanom bubrežnom funkcijom, isl.)⁹. Značajno je pomenuti da je učestalost velikih krvarenja u ovoj studiji relativno niska s obzirom na to da se radilo o starijoj i bolesnijoj populaciji bolesnika sa AF u odnosu na ostale 3 studije (a kod takvih bolesnika je rizik od hemoragijskih komplikacija oralne antikoagulantne terapije uvek povećan), što po-

tvrdjuje bezbednost rivaroxabana u trombopofilaksi kod obolelih od AF. Jedina statistički značajna interakcija efekata rivaroxabana na rizik od pojave velikog krvarenja zabeležena je u odnosu na podatak o ranijem gastrointestinalnom krvarenju (p za interakciju =0.002). Bolesnici lečeni rivaroxabanom imali su povećan rizik od velikog krvarenja u pređenju sa bolesnicima na varfarinu, ukoliko su pre početka lečenja nekada ranije već imali gastrointestinalno krvarenje (HR 2.33; 95 %CI, 1.39–3.88). Kod ostalih je rizik od velikog krvarenja bio sličan, bilo da su dobijali rivaroxaban ili varfarin (HR 1.00; 95 %CI, 0.86–1.16)¹³. U ARISTOTLE studiji, apixaban 5 mg dva puta dnevno je bio značajno bezbedniji od varfarina (Tabela 2) u po-

Tabela 3. Učestalost intrakranijalne hemoragije u randomizovanim kliničkim studijama faze III u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Studija	Godišnja učestalost intrakranijalne hemoragije (n; % na godinu dana)						
RE-LY ⁸	W	D ₁₅₀	D ₁₅₀ vs. W RR (95 %CI)	P	D ₁₁₀	D ₁₁₀ vs. W RR (95 %CI)	P
	87; 0.74 %	36; 0.30 %	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	27; 0.23%	0.31 (0.20–0.47)	<0.001
ROCKET-AF ⁹	W	Rivaroxaban	Rivaroxaban vs. W HR (95%CI)	P			
	84; 0.7 %	55; 0.5 %	0.67 (0.47–0.93)	0.02			
ARISTOTLE ¹⁰	W	Apixaban	Apixaban vs. W HR (95%CI)	P			
	122; 0.80 %	52; 0.33 %	0.42 (0.30–0.58)	<0.001			
ENGAGE-AF ¹¹	W	Edoxaban High-dose	High-dose E vs. W HR (97 %CI)	P	Edoxaban Low-dose	Low-dose E vs. W HR (97 %CI)	P
	132; 0.85 %	61; 0.39 %	0.47 (0.34–0.63)	<0.001	41; 0.26 %	0.30 (0.21–0.43)	<0.001
AVERROES ³⁰	ASA	Apixaban	Apixaban vs. ASA HR (95 %CI)	P			
	13; 0.4 %	11; 0.4 %	0.85 (0.38–1.90)	0.69			

W: Warfarin; D₁₅₀: Dabigatran 150mg twice daily; D₁₁₀: Dabigatran 110mg twice daily; RR: Relativni Rizik; HR: Hazard Ratio; RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ASA: Acetylsalicylic Acid.

gledu učestalosti velikih krvarenja, sa redukcijom relativnog rizika za 31 %¹⁰. Analize različitih podgrupa bolesnika pokazale su statistički značajnu razliku u efektima apixabana kod bolesnika sa umerenom bubrežnom insuficijencijom, kod kojih je apixaban bio još bezbedniji od varfarina, nego kod bolesnika sa normalnom bubrežnom funkcijom, kod kojih je razlika u bezbednosti takođe bila značajna u korist apixabana. Sličan efekat je zabeležen i kod osoba sa redukovanom telesnom težinom (≤60 kg), dok je bezbednost apixabana bila manja kod bolesnika sa diabetes mellitusom u poređenju sa bolesnicima koji nisu imali šećernu bolest¹⁴.

U ENGAGE-AF studiji ispitivane su dve doze edoxabana – 60 mg jednom dnevno i 30 mg jednom dnevno. Obe doze su bile statistički značajno bezbednije od varfarina u odnosu na učestalost velikih krvarenja i nije bilo značajnih razlika u bezbednosti edoxabana u zavisnosti od kliničkih karakteristika bolesnika, barem prema primarnoj publikaciji rezultata studije (naknadno se očekuje objavljivanje različitih subanaliza)¹¹.

Rezultati meta-analize

Metaanaliza podataka iz sve četiri randomizovane kliničke studije o efektima NOAK u odnosu na varfarin u tromboprolifaksi kod bolesnika sa AF, pokazala je da su NOAK, kao grupa, bili povezani sa brojno manjom učestalošću velikih krvarenja, ali razlika u broju događaja nije bila od statističkog značaja [4]. Drugim rečima, NOAK su, u pogledu učestalosti velikih krvarenja, kao grupa bili jednako bezbedni kao varfarin kod bolesnika sa AF (Relativni Rizik [RR] 0.80; 95 %CI, 0.73–1.00, p=0.06). Metaanaliza je, pored ostalog, omogućila i bolji uvid u interakciju efekata NOAK sa pojedinim kliničkim karakteristikama bolesnika. Za razliku od životnog doba, pola, dijabetes melitusa, bubrežne funkcije, prethodnog moždanog udara, vrednosti CHADS2 skora i prethodnog iskustva sa varfarinom, gde su efekti NOAK bili konzistentni bez obzira na podgrupe. Jedina statistički značajna interakcija efekata NOAK zabeležena je u odnosu na kvalitet oralne antikoagulantne terapije varfarinom u pojedinačnom centru. Naime, NOAK su bili značajno bezbedniji od varfarina u centrima čiji je srednji TTR bio ispod 66 % (HR 0.69; 95 %CI, 0.59–0.81), dok je u centrima sa TTR ≥66 % učestalost velikih krvarenja bila slična sa NOAK i sa varfarinom (RR 0.93; 95 %CI, 0.76–1.13), p za interakciju =0.022.

Tabela 4. Učestalost intrakranijalne hemoragije u randomizovanim kliničkim studijama faze III u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Studija	Godišnja učestalost gastrointestinalnog krvarenja (n; % na godinu dana)						
RE-LY⁸	W	D₁₅₀	D₁₅₀ vs. W RR (95 %CI)	P	D₁₁₀	D₁₁₀ vs. W RR (95 %CI)	P
	120; 1.02 %	182; 1.51 %	1.50 (1.19–1.89)	<0.001	133; 1.12 %	1.10 (0.86–1.41)	0.43
ROCKET-AF⁹	W	Rivaroxaban	Rivaroxaban vs. W HR (95 %CI)	P			
	154; 2.2 %	224; 3.2 %	NR	NR			
ARISTOTLE¹⁰	W	Apixaban	Apixaban vs. W HR (95%CI)	P			
	119; 0.86 %	105; 0.76 %	0.89 (0.70–1.15)	<0.37			
ENGAGE-AF¹¹	W	Edoxaban High-dose	High-dose E vs. W HR (97 %CI)	P	Edoxaban Low-dose	Low-dose E vs. W HR (97 %CI)	P
	190; 1.23 %	232; 1.51 %	1.23 (1.02-1.50)	0.03	129; 0.82%	0.67 (0.53–0.83)	<0.001
AVERROES30	ASA	Apixaban	Apixaban vs. ASA HR (95 %CI)	P			
	14; 0.4 %	12; 0.4 %	0.86 (0.40–1.86)	0.71			

W: Warfarin; D₁₅₀: Dabigatran 150mg twice daily; D₁₁₀: Dabigatran 110mg twice daily; RR: Relativni Rizik; HR: Hazard Ratio; RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ASA: Acetylsalicylic Acid.

Kliničke implikacije

Imajući u vidu da većina zdravstvenih ustanova u našoj zemlji vrlo teško može da postigne, a još teže da održi TTR preko 66 %, jasno je da bilo koji lek iz grupe NOAK ima nesumnjivu prednost u odnosu na varfarin (ili ostale antagoniste vitamina K) kada su u pitanju velika krvarenja, odnosno bezbednost oralne antikoagulantne terapije za prevenciju moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa AF.

Krajnji odabir konkretnog oralnog antikoagulantnog leka, koji će biti propisan datom bolesniku, zavisi od brojnih činilaca koje je neophodno uzeti u obzir (karakteristike samog leka i rezultati odgovarajuće studije, kliničke karakteristike datog bolesnika i lične preference bolesnika)¹. Ukoliko je tokom odabira posebno važna bezbednost leka, kod starijih osoba prednost imaju rivaroxaban i apixaban (najverovatnije i edoxaban, kada njegova primena kod bolesnika sa AF bude odobrena), a može se primeniti i dabigatran 110 mg dva puta dnevno. Kod bolesnika sa blago ili umereno redukovanom bubrežnom funkcijom se mogu primenjivati apixaban, rivaroxaban ili dabigatran (sa ovim lekom je neophodan dodatni oprez, odnosno česta kontrola bubrežne funkcije, koja se lako i brzo može pogoršati, naročito kod

starijih osoba), u budućnosti i edoxaban. Poseban oprez tokom terapije dabigatranom je potreban jer se ovaj lek pretežno izlučuje putem bubrega (80 %), a poznato je da se funkcija bubrega smanjuje sa starenjem i kod osoba bez strukturne bubrežne bolesti.

2. Intrakranijalna hemoragija

Intrakranijalno krvarenje je najteža komplikacija oralne antikoagulantne terapije, koja se završava fatalno u ≥40 % slučajeva, dok najmanje polovina onih koji prežive intrakranijalnu hemoragiju trajno ostaju teški invalidi^{15–17}. U principu, intrakranijalna hemoragija povezana sa primenom oralne antikoagulantne terapije ima lošiju prognozu od spontanog intrakranijalnog krvarenja¹⁷.

U skorašnjim randomizovanim kliničkim studijama koje su poredile varfarin sa nekom drugom antitrombotskom terapijom kod bolesnika sa AF godišnja učestalost intrakranijalne hemoragije se kretala od 0.33 % do 0.85 %, sa zbirnom učestalošću od 0.61 % (95 %CI, 0.47–0.73)¹⁸. Za razliku od randomizovanih kliničkih studija, učestalost intrakranijalne hemoragije povezane sa primenom varfarina u opservacionim istraživanjima uglavnom je veća i dostiže do 2.5 % godišnje kod bolesnika kod kojih je upravo započeta terapija varfarinom¹⁹.

U sve četiri studije (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF) učestalost intrakranijalne hemoragije je bila daleko manja kod grupa bolesnika lečenih dabigatranom, rivaroxabanom, apixabanom i edoxabanom u poređenju sa odgovarajućom grupom bolesnika koja je dobijala varfarin (Tabela 3)⁸⁻¹¹. Nije bilo statistički značajnih interakcija između ovog efekta NOAK i bilo koje kliničke karakteristike bolesnika. Primena NOAK je konzistentno bila povezana sa impresivnom redukcijom rizika od intrakranijalnog krvarenja u odnosu na varfarin u svim starosnim grupama, bez obzira na bubrežnu funkciju, ostale komorbiditete, kvalitet antikoagulantnog efekta varfarina, itd. Postoji više teorijskih objašnjenja za ovako dramatičnu razliku u efektima NOAK i varfarina u odnosu na intrakranijalnu hemoragiju. Ona se međusobno dopunjavaju, a najčešće se polazi od razlike u mehanizmima dejstava NOAK u odnosu na dejstvo varfarina. Naime, varfarin ekstenzivno remeti koagulaciju krvi utičući na koagulatione faktore II (trombin), VII, IX i X, dok NOAK deluju krajnje selektivno, direktno i reverzibilno samo na jedan faktor u koagulationom lancu (dabigatran inhibira trombin, a rivaroxaban, apixaban i edoxaban inhibiraju aktivirani faktor X). Formiranje kompleksa sastavljenog od tkivnog faktora (faktor III) i aktiviranog faktora VII (VIIa) je primarni ćelijski pokretač fiziološke hemostaze koja štiti od iskrvarenja usled različitih povreda krvnih sudova. Dok je mogućnost formiranja ovog kompleksa pod dejstvom varfarina (i ostalih antagonista vitamina K) značajno smanjena, NOAK ne deluju na faktor VII i na taj način manje remete fiziološke mehanizme povratne sprege kojima se obezbeđuje odbrambena hemostaza. To značajno doprinosi daleko većoj bezbednosti ovih lekova u odnosu na varfarin kada je u pitanju najteža komplikacija oralne antikoagulantne terapije, intrakranijalna hemoragija²⁰.

Odgovarajuće subanalize RE-LY i ROCKET-AF studije^{21,22} pokazale su da je, intrakranijalna hemoragija kod bolesnika sa AF koji su dobijali dabigatran ili rivaroxaban, najčešće bila spontano (to jest, netraumatsko) intracerebralno krvarenje, bez statistički značajne razlike u mortalitetu usled cerebralne hemoragije u odnosu na varfarin.

Već pomenuta metaanaliza sve četiri studije pokazala je da NOAK kao grupa smanjuju relativni rizik od intrakranijalne hemoragije za 52 % u odnosu na varfarin (RR 0.48; 95 %CI, 0.39–0.59, $p < 0.0001$)⁴.

3. Gastrointestinalno krvarenje

Gastrointestinalno krvarenje se javlja kod starijih osoba i bez oralne antikoagulantne terapije, sa godišnjom učestalosti između 0.3 % i 0.5 %²³. U odnosu na placebo, varfarin trostruko povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja, dok kombinacija varfarina i aspirina udvostručava rizik od gastrointestinalne hemoragije u poređenju sa monoterapijom varfarinom^{23,24}. Za razliku od anti-trombocitnih lekova kao što su aspirin ili tienopiridini, koji stvaraju erozije i/ili ulceracije na sluznici gastrointestinalnog trakta, te tako uzrokuju krvarenje, antikoagulantni lekovi samo olakšavaju pojavu krvarenja iz prethodno već nastalih lezija²³⁻²⁵.

Metaanaliza četiri studije koje su poredile NOAK sa varfarinom za tromboprofilaksu kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom pokazala je da su NOAK kao grupa povezani sa statistički značajno većim rizikom od gastrointestinalnih krvarenja u odnosu na varfarin (RR 1.25 %; 95 %CI, 1.01–1.55, $p = 0.043$)⁴. Što se tiče pojedinačnih NOAK (i odgovarajuće studije), među njima postoje izvesne razlike (Tabela 4).

U primarnoj publikaciji rezultata RE-LY studije, učestalost gastrointestinalnih krvarenja je bila slična u grupi lečenih dabigatranom 110 mg dva puta dnevno, u odnosu na grupu bolesnika koja je dobijala varfarin. Učestalost gastrointestinalnih krvarenja bila je značajno veća sa dabigatranom 150mg dva puta dnevno u odnosu na varfarin⁸. Treba imati u vidu da je postojala i statistički značajna interakcija između efekata dabigatrana 110mg dva puta dnevno na učestalost gastrointestinalnog krvarenja kod mlađih u odnosu na starije bolesnike sa AF. Naime, dok je učestalost gastrointestinalnih hemoragija bila slična kod osoba mlađih od 75 godina bez obzira da li su dobijali dabigatran 110 mg dva puta dnevno ili varfarin (RR 0.82; 95 %CI, 0.58–1.15), kod osoba starijih od 75 godina gastrointestinalna krvarenja su bila značajno češća sa dabigatranom 110mg dva puta dnevno nego sa varfarinom (RR 1.39; 95 %CI, 1.03–1.98)¹². Za razliku od varfarina, koji je češće bio povezan sa krvarenjima iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, dabigatran je češće bio povezan sa gastrointestinalnim krvarenjima iz donjeg dela digestivnog trakta (53 % svih gastrointestinalnih krvarenja povezanih sa dabigatranom bilo je lokalizovano u donjem delu digestivnog trakta)¹². Mada skorašnji izveštaj iz registra bolesnika lečenih dabigatranom u svakodnevnoj kliničkoj praksi nije pokazao povećanu učestalost gastrointestinalnih krvarenja u odnosu na varfarin među bolesnicima uključenim u taj registar²⁶, rezultati randomizovane kliničke studije sa dabigatranom sugerišu da ovaj lek ne bi trebalo da bude terapija prvog izbora kod bolesnika sa poznatim oboljenjima gastrointestinalnog trakta, ili kada postoji opravdana sumnja da je rizik od gastrointestinalnog krvarenja povećan iz ma kog razloga (naročito kod starijih osoba). Analiza ROCKET-AF studije pokazala je da je rivaroxaban povezan sa većom učestalošću gastrointestinalnih krvarenja nego varfarin⁹. Pri tome treba imati u vidu da je samo kod bolesnika koji su ranije već imali krvarenje iz gastrointestinalnog trakta rizik od ponovnog velikog krvarenja bio veći uz rivaroxaban u odnosu na varfarin, dok je kod bolesnika bez ranijih gastrointestinalnih krvarenja ovaj rizik bio sličan za oba leka¹³. Gastrointestinalna krvarenja kod bolesnika na rivaroxabanu su ređe bila opasna po život i ređe su se završavala fatalnim ishodom nego gastrointestinalna krvarenja kod bolesnika lečenih varfarinom²⁷.

U ARISTOTLE studiji nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti gastrointestinalne hemoragije kod grupe bolesnika koja je lečena apixabanom u poređenju sa bolesnicima koji su dobijali varfarin¹⁰. Dve trećine svih gastrointestinalnih krvarenja koja su zabeležena kod bolesnika lečenih apixabanom bila su lokalizovana u gornjem delu digestivnog trakta¹⁴.

Što se tiče edoxabana, dozni režim od 60 mg jednom dnevno bio je povezan sa značajno većom učestalošću gastrointestinalnih krvarenja, u odnosu na varfarin, dok

je učestalost gastrointestinalne hemoragije bila statistički značajno manja u grupi lečenoj edoxabanom 30 mg jednom dnevno, u odnosu na bolesnike koji su dobijali varfarin. Slično apixabanu, dve trećine svih gastrointestinalnih krvarenja povezanih sa edoksabanom bilo je lokalizovano u gornjem delu gastrointestinalnog trakta¹¹.

Ukupno uzevši, bilo koje prethodno krvarenje, uključujući i gastrointestinalno, povećava rizik od ponovnog hemoragijskog događaja u toku primene oralne antikoagulantne terapije bilo kojim lekom. Međutim, podatak o ranijim gastrointestinalnim krvarenjima nije apsolutna kontraindikacija za primenu oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF, kod kojih postoji povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija (a to su u suštini svi bolesnici kod kojih CHA2DS2-VASc skor iznosi 1 ili više, izuzev mlađih osoba ženskog pola sa lone AF). Naprotiv, pokazalo se da prekidanje oralne antikoagulantne terapije varfarinom kod bolesnika sa AF, koji su doživeli gastrointestinalno krvarenje, povećava ne samo rizik od tromboze, već i mortalitet²⁸. Oralna antikoagulantna terapija može da se nastavi po uspostavljanju hemostaze, kada postoji dokaz o barem delimičnom zaceljivanju lezije u gastrointestinalnom traktu koja je bila izvor hemoragije. Kod ovih bolesnika svakako treba primeniti gastroprotektivnu terapiju inhibitorima protonске pumpe ili bar blokatorima H2 receptora. Uzgred, kod osoba sa višestrukim angiektazijama u gastrointestinalnom traktu rizik od gastrointestinalne hemoragije ostaje trajno povišen i neophodno je pažljivo proceniti indikaciju za dugoročnu oralnu antikoagulantnu terapiju²⁹.

Pregled rezultata AVERROES studije u pogledu bezbednosti apixabana u odnosu na aspirin

U AVERROES studiju su uključeni bolesnici sa AF koji nisu prihvatili da uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju, kao i bolesnici koji su pokušali da uzimaju varfarin, pa odustali, ili je njihov lekar unapred procenio da nisu pogodni za takvu vrstu terapije (najčešći razlog takve procene bila je sumnja da će INR biti redovno kontrolisan ili uverenje da je tromboembolijski rizik relativno nizak, pošto bolesnik ima CHADS2 skor 1)³⁰. Bolesnici su randomizovani na apixaban ili aspirin, a studija je prekinuta pre isteka planiranog perioda praćenja zbog očigledne prednosti apixabana u odnosu na aspirin.

Ukratko, pored toga što je bio dvostruko efikasniji u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija (HR 0.46; 95 %CI, 0.33–0.65), apixaban je bio jednako bezbedan kao aspirin u pogledu rizika od velikih krvarenja (Tabela 2), intrakranijalne hemoragije (Tabela 3) i gastrointestinalnog krvarenja (Tabela 4)³⁰. Uzgred, učestalost hemoragijskog moždanog udara je bila slična u grupi lečenih apixabanom i kod bolesnika koji su dobijali aspirin (HR 0.67; 95 %CI, 0.24–1.88, p=0.45). Podnošljivost apixabana je bila bolja u poređenju sa aspirinom – posle 2 godine praćenja 17.9 % bolesnika je trajno prestalo da uzima apixaban, a 20.5 % bolesnika aspirin (HR 0.88; 95 %CI, 0.78–0.99, p=0.03).

Kliničke implikacije

AVERROES studija je prva (i za sada jedina) randomizovana klinička studija koja je direktno uporedila bezbednost i efikasnost jednog inhibitora faktora Xa (apixabana) sa aspirinom u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa AF. Rezultati ove studije su pokazali da kod bolesnika sa AF kod kojih je indikovana tromboprofilaksa oralnom antikoagulantnom terapijom, a koji ne mogu, ili ne žele da uzimaju antagoniste vitamina K, postoji rešenje koje je kvalitetnije od aspirina (u smislu bolje efikasnosti i podnošljivosti terapije), a jednako je bezbedno u pogledu rizika od hemoragijskih komplikacija tromboprofilaktičke terapije.

Zaključak

Oralni antikoagulantni lekovi su terapija izbora za prevenciju tromboembolijskih komplikacija AF kod svih bolesnika koji pored ove aritmije imaju još jedan ili više tromboembolijskih faktora rizika. Bilo koja oralna antikoagulantna terapija (antagonisti vitamina K ili NOAK) bolja je od aspirina ili dvostruke antitrombotične terapije, a NOAK su kod većine bolesnika sa AF bolje terapijsko rešenje od VKA, prvenstveno zbog veće bezbednosti. Konkretn izbor NOAK zavisi od kliničkih karakteristika bolesnika, individualnog tromboembolijskog i hemoragijskog rizika, a u izvesnoj meri i od preferenci samog bolesnika.

Literatura

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; **33**: 2719-47.
2. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; **125**: 2298-307.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 857-67.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; **383**: 955-62.
5. Lip GY, Laroche C, Dan GA et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014; **16**: 308-19.
6. Potpara TS, Lip GY. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of arterial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Current Pharma Design* 2010; **16**: 3455-71.
7. Potpara TS, Lip GY. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Clin Haematol* 2013; **26**: 115-29.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1139-51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 883-91.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 981-92.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2093-104.
12. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ 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.
13. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 891-900.
 14. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 2141-7.
 15. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke* 2012; **43**: 1795-9.
 16. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Medicin* 2007; **120**: 700-5.
 17. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 880-4.
 18. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; **172**: 623-31; discussion 31-3.
 19. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; **115**: 2689-96.
 20. Lauer A, Pfeilschifter W, Schaffer CB et al. Intracerebral haemorrhage associated with antithrombotic treatment: translational insights from experimental studies. *Lancet neurology* 2013; **12**: 394-405.
 21. Hart RG, Diener HC, Yang S et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012; **43**: 1511-7.
 22. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; **45**: 1304-12.
 23. Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Practice* 2012; **66**: 53-63.
 24. Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Brit Med J* 2006; **333**: 726.
 25. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 762-8 e6.
 26. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 2264-73.
 27. Nessel C MK, Piccini J, et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKET-AF trial. *Chest* 2012.
 28. Witt DM, Delate T, Garcia DA et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Int Med* 2012; **172**: 1484-91.
 29. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endoscop* 2013; **78**: 227-39.
 30. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **364**: 806-17.

Abstract

Safety of oral anticoagulant therapy for thromboprophylaxis in atrial fibrillation – Results of the randomized clinical trials phase III and their clinical implications

Tatjana S. Potpara^{1,2}, Marija M. Polovina^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Oral anticoagulant therapy is warranted in most patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Until recently, oral vitamin K antagonists were the only available oral anticoagulant therapy (with high efficacy but numerous other disadvantages, which often compromised their long-term use). Now, we have several treatment options for oral anticoagulant therapy (i.e., dabigatran, rivaroxaban and apixaban), and edoxaban will be available soon. For the first time clinicians have a possibility of tailoring an individualized strategy for stroke prevention in patients with AF, which necessitates certain knowledge on the pharmacological characteristics of each oral anticoagulant drug, as well as the awareness of the main results of randomized clinical trials comparing newer oral anticoagulant drugs with the 'old' standard warfarin for stroke prevention in patients with AF, in order to ensure optimal treatment choice for each patient.

In this review article we summarize the safety results of the randomized clinical trials which compared dabigatran, rivaroxaban, apixaban or edoxaban versus warfarin (and apixaban versus aspirin) for the prevention of stroke or systemic embolism in patients with non-valvular AF, and then we discuss the clinical implications of these results.

Keywords: atrial fibrillation, novel antocoagulants, safety