

Допринос нових антикоагулантних лекова фондапаринукса и дабигатрана у превенцији венског тромбоемболизма

Небојша Антонијевић^{1,2}, Владимир Кањућ^{1,3}, Ивана Живковић², Љубица Јовановић², Миодраг Вукчевић^{1,4}, Милан Апостоловић^{1,5}

¹Универзитета у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија;

²Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Српска академија наука и уметности, Одбор за кардиоваскуларну патологију, Београд, Србија;

⁴Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

⁵Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Податак да се код знатног процента болесника при примени стандардних антикоагулантних лекова у превенцији венског тромбоемболизма (ВТЕ) нефракционисаним и нискомолекуларним хепаринима и инхибиторима витамина К бележе епизоде и секвеле ВТЕ, као и чињеница да ови лекови имају значајних ограничења и да њихова примена у појединим случајевима може изазвати настанак тешких нежељених дејстава, указују на потребу за применом нових антикоагулантних лекова. Фондапаринукс, селективни инхибитор фактора *Xa*, примењен током великих ортопедских операција високоризичних за настанак ВТЕ, ефикаснији је од еноксапарина примењеног у европским и северноамеричким дозама. Повећана инциденција значајних, али не и фаталних, крварења изазваних фондапаринуксом евентуално би се могла смањити смањењем дозе код болесника с умерено сниженим клиренсом креатинина. Дабигатран, перорални, реверзибилни директни тромбински инхибитор, примењен у профилакси ВТЕ у селективним операцијама кука и колена, у досадашњим студијама показао је дејство компарабилно (дабигатран примењиван у оба дозна режима од 150 *mg* и 220 *mg* дневно) или супериорно (ако се дабигатран примењује у дози од 220 *mg* дневно) у односу на еноксапарин примењен у европским дозама, али су северноамеричке дозе еноксапарина биле делотворније у редукцији ВТЕ. Нису утврђене значајне разлике у степену крварења ни у једној испитиваној групи. Сматрамо да ће увођење нових антикоагулантних лекова, међу којима су и фондапаринукс и дабигатран, допринети успостављању бољег сигурносног профила и ефикасности и омогућити адекватну индивидуализацију терапије код сваког болесника зависно од његових клиничких одлика. Увођење нових пероралних антикоагулантних лекова, између осталог, знатно утиче на унапређење квалитета живота, ослобађа од бројних ограничења у исхрани, интеракција и честог лабораторијског испитивања, те значајно поправља предвиђање исхода лечења.

Кључне речи: превенција; венски тромбоемболизам; фондапаринукс; дабигатран

УВОД

Венски тромбоемболизам (ВТЕ), као заједнички именоватељ тромбоза дубоких вена и/или плућне емболије, трећи је по реду узрок васкуларног морталитета у савременом свету, одмах после инфаркта миокарда и цереброваскуларног инсульта [1-4]. У Европској унији број умирања као последица ВТЕ износи 543.454 годишње, што је бројка која више него дупло премашује смртност од карцинома дојке, простате, синдрома стечене имунодефицијенције и саобраћајног трауматизма. У Сједињеним Америчким Државама (САД) и Европској унији од ВТЕ сваких 37 секунди умре једна особа [5]. Пре увођења тромбопрофилактике после операција тоталне артропластике кука и тоталне артропластике колена, тромбозе дубоких вена – често и асимптоматске – настајале су код 40–60% болесника, емболије плућа код 5–10% болесника, а фатални плућни емболизам настајао је код 1–2% болесника [6].

Примена нефракционисаних хепарина (*UFH*), првих фармаколошких агенса који су се користили у тромбопрофилактици, смањила је преваленцију фаталних плућних емболија са 0,8% на 0,3%, симптоматских плућних емболија са 2% на 1,3%, а тромбозе дубоких вена са 22% на 9% [7]. Оваква клиничка корист била је праћена повећањем степена крварења са 3,8% на 5,9% [7]. Попут *UFH*, нискомолекуларни хепарини (*LMWH*) смањују ризик од ВТЕ најмање за 60% у поређењу са групом болесника која није користила тромбопрофилактику [7]. Податак да *LMWH* смањују ризик од ВТЕ за приближно половину у односу на плацебо, остављајући значајан проценат болесника у ризику од настанка ВТЕ, намеће потребу за применом ефикаснијих антикоагулантних лекова [7]. Процењује се да је инциденција хепаринске тромбоцитопеније типа II чак 3–5% код болесника лечених применом *UFH* у ортопедској хирургији, а 0–0,9% код болесника лечених са *LMWH* [8-14].

Correspondence to:

Nebojša ANTONIJEVIĆ
Klinika za kardiologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Srbija
drantoni@gmail.com

Неуспех у превенцији ВТЕ доводи до наведених компликација које угрожавају живот, али и дуготрајног морбидитета у виду хипертензије плућа, рекурентних тромбоза, хроничне инсуфицијенције вена, односно посттромбофлебитског синдрома и венских улкуса, те последично има велику социоекономску тежину у сваком друштву [1, 15].

Без обзира на доказану ефикасност у превенцији ВТЕ, перорална антикоагулантна терапија антагонистима витамина К (VKA) има доста ограничења, као што су: непредвиђена дејства, узак терапијски прозор, спор почетак дејства, одложено дејство после обуставе терапије, бројне интеракције са храном и другим лековима, варирање терапијског дејства, релативно мали проценат болесника у предвиђеном терапијском опсегу, настанак кожных некроза код болесника с недостатком протеина Ц и С код примене VKA, ризик настанка остеопорозе код дуже примене [16].

Примена хепаринских антикоагуланса ограничена је: неопходношћу парентералне примене, ризиком од настанка хепаринске тромбоцитопеније с могућим тромбозама опасним по живот, остеопорозом и сл. [14].

Од свих узрока морталитета, ВТЕ, односно емболија плућа, сматрају се најпревентабилнијим узроцима смрти, па је усавршавање мера превенције ВТЕ у највећој могућој мери посебно важно [7].

ФОНДАПАРИНУКС

Фондапаринукс је, према механизму дејства, синтетски парентерални селективни инхибитор фактора Ха, без интерреакције с фактором II. Фармакокинетику овог пентасахарида одликују брз почетак дејства, висока биорасположивост (100% два сата након поткожне примене), доминантно излучивање преко бубрега и релативно дуг полуживот елиминације (17–21 сат), што омогућава дозирање једном дневно (Табела 1) [5, 17, 18, 19]. Нису доказане интерреакције фондапаринукса с аспирином, варфарином и дигоксином, као ни инхибиција изоензима цитохром P450 [17, 18, 19].

Табела 1. Фармакокинетске одлике нових антикоагулантних лекова [19, 34]

Table 1. Pharmacokinetic characteristics of new anticoagulant drugs [19, 34]

Одлике Characteristics	Фондапаринукс Fondaparinux	Дабигатран Dabigatran
Апсорпција Absorption	Висока (100%) биорасположивост High (100%) bioavailability	Ниска (<10%) биорасположивост Low (<10%) bioavailability
Полуживот Half-life	17 h*/21 h**	11 h*/12–14 h**/13.4–27.2 h***
Ренална елиминација Renal elimination	64–75%	85%

* генерално код здравих младих особа; ** генерално код старијих особа; + код здравих старијих особа; ** полувреме након вишеструких доза; *** код оштећене функције бубрега полувреме је продужено

* generally in young healthy individuals; ** generally in the elderly; + in healthy elderly subjects; ** terminal half-life after multiple doses; *** half-life is prolonged in renal impairment

Када је реч о клиничкој ефикасности и сигурности примене овога лека, у студији ARTEMIS (ARixtra for ThromboEmbolism Prevention in a Medical Indications Study), која је укључила 425 особа оболелих од нехируршких – акутних медицинских стања, установљено је да је ризик од ВТЕ доказан обостраном асцендентном венографијом, сцинтиграфијом плућа, плућном ангиографијом или аутопсијски редукован за 46,7%; прецизније речено, ризик од ВТЕ је смањен са 10,5% у плацебо групи на 5,6% у групи болесника који су примали 2,5 mg фондапаринукса током 14 дана ($p=0,029$), без пораста значајних (major) хеморагијских догађаја [5, 20]. Фондапаринукс је ефикасан у превенцији асимптоматских и симптоматских ВТЕ догађаја код особа оболелих од нехируршких – акутних медицинских стања старијих од 60 година (конгестивна слабост срца, акутна респираторна болест у оквиру хроничне болести плућа, или инфламаторна болест када се очекује везаност за постељу најмање четири дана) [20].

Рандомизирана дупло слепа студија EPHEBUS (European Pentasaccharide Elective Surgery Study), у којој је учествовало 2.309 болесника подвргнутих елективној операцији кука, показала је да је фондапаринукс у дози од 2,5 mg ефикаснији од еноксапарина примењеног у европским профилактичким дозама (40 mg) у превенцији ВТЕ доказаног венографијом између 5. и 11. дана. Током шест недеља клиничког праћења ВТЕ је утврђен код 4% болесника лечених са 2,5 mg фондапаринукса, чија је примена започета шест сати након операције, у односу на 9% болесника лечених са 40 mg еноксапарина започетим 12 сати пре хируршког лечења са следећом дозом 12–24 сата после операције ($p<0,0001$), што је представљало релативну редуцију ризика за 55,9%, уз напомену да између ове две групе нису постојале разлике у фреквенцији умирања или степену клинички релевантних крварења. Истичемо да се корисни ефекат фондапаринукса посебно испољава у смањењу броја венографски испољених проксималних тромбоза дубоких вена (посебно склоних емболизацији) за 74% [15].

Метаанализа четири мултицентричне рандомизираних двоструко слепа студије које су испитале 7.344 болесника подвргнутих великим ортопедским хируршким интервенцијама (елективна операција кука и колена, операција прелома кука) утврдила је значајно смањење инциденције венографски потврђеног тромбоемболизма за више од 50% у поређењу с еноксапарином примењеним два пута у дози од 30 mg дневно или 40 mg једном дневно без повећања инциденције клинички значајних крварења између 5. и 9. дана (6,8% према 13,7%; $p<0,01$). Но, број епизода значајних крварења био је чешћи у групи болесника лечених фондапаринуксом, уз напомену да се инциденција клинички релевантних крварења која доводе до умирања или поновне операције, или се дешавају у критичном органу, није разликовала међу испитиваним групама [20, 21]. Дупло слепа рандомизирана студија PENTATHLON (PENTAsaccharide in Total Hip replacement, or LOW-mo-

lecular-weight heparin) установила је да је код 2.275 болесника с елективном операцијом кука смањење ВТЕ фондапаринуксом у дози од 2,5 mg (6%) било статистички безначајно ниже у односу на установљених 8% ВТЕ догађаја у групи болесника који су примали еноксапарин у дози од 30 mg два пута дневно без пораста клинички значајних крварења [21].

Истраживачи студије *PENTHIFRA* (*PENTAsaccharide in Hip-FRActure surgery study*) потврдили су предност продужене профилаксе фондапаринуксом код болесника с преломом кука [22]. Примена фондапаринукса током четворонедељног режима довела је до смањења инциденције ВТЕ после операције прелома кука за 90%, у поређењу с једнонедељним режимом фондапаринукса праћеним тронедељном применом плацеба [23].

Код елективне операције колена фондапаринукс у дневној дози од 2,5 mg довео је до ефикаснијег смањења инциденције асимптоматских и симптоматских ВТЕ догађаја у поређењу с еноксапарином у дози од 30 mg два пута дневно (12,5% према 27,8%; $p < 0,001$), али на уштрб повећања значајних хеморагијских догађаја (2,1% према 0,2%; $p = 0,006$) [24, 25]. Међутим, резултати дупло следе студије *PENTAMAKS* (*PENTAsaccharide in MAJOR Knee Surgery study*), која је обухватила 1.049 болесника након елективне операције колена, показали су значајно нижу инциденцију венских тромбоза (12,5%) у групи испитаника лечених фондапаринуксом у дози од 2,5 mg у односу на групу лечену еноксапарином у дози од 2×30 mg (27,8%). Дакле, смањење је било 55,2% ($p < 0,001$), али уз напомену да је било више значајних крварења, али не и оних који су доводили до смртног исхода или поновне операције [25].

Код операција прелома кука, применом фондапаринукса у дози од 2,5 mg једном дневно, у поређењу с еноксапарином у дози од 40 mg једном дневно, умањен је степен ВТЕ (8,3% према 19,1%; $p < 0,001$) без значајног повећања у главним хеморагијским догађајима [24, 26]. Према Клиничким водичима за профилаксу ВТЕ код болесника с преломом кука *Thrombosis Interest Group of Canada (2009)* [6], фондапаринукс се препоручује код ових болесника на основу резултата неколико студија које су поредиле његову ефикасност са нискомолекуларним хепаринима, а која се огледала у смањењу процента проксималних тромбоза дубоких вена за 79% и дисталних тромбоза дубоких вена за 55%. У великој ретроспективној кохортној студији са 144.806 болесника с великим ортопедским интервенцијама (операције прелома кука или замене кука и колена) из 500 болница, забележено је значајно мање ВТЕ догађаја са фондапаринуксом (1,5%) у поређењу са еноксапарином (2,3%), далтепарином (2,1%) и *UFH* (4,2%) [27].

У метаанализи четири студије коју су објавили Турпи (*Turpie*) и сарадници [23], у великој ортопедској хирургији инциденција симптоматског или асимптоматског ВТЕ са фондапаринуксом била је нижа него са еноксапарином (6,8% према 13,7%; $p < 0,001$), али је била пропраћена повећањем броја значајних хеморагијских манифестација (2,7% према 1,7%; $p = 0,008$).

У клиничкој студији *PEGASUS* (*Postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery*), фондапаринукс у дози од 2,5 mg једном дневно, шест сати после ушивања хируршког реза, показује сличан ефекат далтепарину у дози од 5000 и.ј. једном дневно (уз прве две дозе од 2500 и.ј. два сата пре операције и 12 сати након ње) у смањење настанка ВТЕ (4,6% према 6,1%; $p = 0,144$, смањење релативног ризика од ВТЕ за 24,6%) [28]. Такође, инциденција значајних крварења у овој студији се није статистички разликовала [28]. Фондапаринукс примењен уз механичку профилаксу интермитентном пнеуматском компресијом смањује појаву ВТЕ за 69,8% у односу на болеснике који су имали само механичку профилаксу ВТЕ интермитентном пнеуматском компресијом, уз очекивано повећање нефаталних значајних крварења [29].

Захваљујући својим предностима, фондапаринукс има шире индикације за профилаксу ВТЕ у односу на друге нове антикоагулансе. *FDA* (*Food and Drug Administration*) и *EMA* (*European Medical Agency*) одобрили су га за профилаксу ВТЕ код болесника после операције абдомена, код особа оболелих од нехируршких – акутних медицинских стања, као и после операције кука и колена и током хируршког лечења прелома кука [9, 24, 30].

Многи аутори сматрају да је фондапаринукс делотворнији од еноксапарина у превенцији тромбозе дубоких вена после ортопедских интервенција, али су и главна крварења значајно чешћа код болесника лечених фондапаринуксом, мада су се у пракси могла умањити применом фондапаринукса шест сати после операције, као и смањењем дозе лека на 1,5 mg код болесника са инсуфицијенцијом бубрега тежег степена [1].

Контраиндиковано је примењивати фондапаринукс код болесника с клиренсом креатинина мањим од 30 ml/min, а налаже се посебан опрез нарочито код болесника с клиренсом креатинина 30–50 ml/min [19]. *EMA* препоручује употребу мањих доза овога лека, од 1,5 mg, код болесника са сниженим клиренсом креатинина (20–50 ml/min) уместо уобичајене дозе од 2,5 mg [19].

Фондапаринукс и тромбоцитопенија изазвана хепарином

Антитела на тромбоцитни фактор 4 (*TF4*)/фондапаринукс јавља се у сличном степену као и антитела на *TF4/LMWH*, али су антитела на *TF4*/фондапаринукс мање реактивна и имуногена, тако да већи број аутора сматра да нема релевантних имуногених интерреакција између *TF4*/хепарин антитела и *TF4*/фондапаринукс [9, 18], односно да фондапаринукс није способан да активира тромбоците у серуму болесника оболелих од тромбоцитопеније изазване хепарином (тј. хепарином индиковане тромбоцитопеније – ХИТ). И поред податка да неки еминентни стручњаци у пракси успешно користе фондапаринукс у лечењу болесника са ХИТ, такав приступ засад не саветују ни произвођачи, а ни

много стручњаци посвећени овој проблематици [14, 18]. Ова резерва приликом терапијске примене фондапаринукса код болесника са ХИТ проиходи из неколико објављених контроверзних случајева удружене примене фондапаринукса и настанка ХИТ. С обзиром на то да се у неким од ових случајева вероватно радило о тзв. касно насталој ХИТ услед раније примене хепаринских деривата или инсуфицијентном искључењу других узрока тромбоцитопеније, ХИТ узрокована фондапаринуксом се и даље сматра стручном и научном енигмом [14, 18]. Једна од предности примене нових антикоагулантних лекова свакако лежи у мањем ризику од настанка тромбоза изазваних ХИТ-ом и других животнотрожавајућих компликација [9-14].

ДАБИГАТРАН

Дабигатран-етексилат је, према механизму дејства, селективни орални реверзибилни директни инхибитор тромбина који компетитивно и зависно од концентрације инхибира активисани тромбин, као и генерацију тромбина индуковану ткивним фактором и тромбоцитну агрегацију индуковану тромбином [31]. Фармакокинетику дабигатрана одликују ниска биорасположивост, полуживот у плазми 12–17 сати и примарно ослобађање преко бубрега (Табела 1). Због тога је потребно дневну дозу смањити са 220 mg на 150 mg код болесника с умереном инсуфицијенцијом бубрега (клиренс креатинина 30–50 ml/min), код болесника старијих од 75 година и оних који узимају амјодарон, верапамил и кинидин [30]. Употреба дабигатрана је контраиндикована код болесника с клиренсом креатинина мањим од 30 ml/min [1, 31].

Предности дабигатрана су могућност оралне примене, предвиђање антикоагулантног ефекта (без потребе за рутинским праћењем коагулације), непостојање интеракција с храном, значајно мањи број интеракција с лековима, изостанак ризика од ХИТ [8, 32].

Ограничења примене дабигатрана су посебан режим током припреме за спиналну анестезију и релативно виша цена лека. Засада не постоји јасно утврђен режим лабораторијског испитивања, као ни директни антидот [16, 32].

Дабигатран је индикован и за лечење ВТЕ. Осећај мучнине је каткад разлог за обуставу терапије [8].

Забележене су интеракције дабигатрана са другим лековима. Истовремена примена *P-gp* инхибитора доводи до повећања концентрације дабигатрана у плазми. Употреба јаких *P-gp* инхибитора кетоконазола, итраконазола, такролимуса, циклоспорина и дронедарона је контраиндикована при истовременој употреби дабигатрана [33, 34]. Посебан опрез се саветује при преписивању слабијих или умерених *P-gp* инхибитора амјодарона, кларитромицина, кинидина, верапамила и тикагрелора. Примена амјодарона повећава биорасположивост дабигатрана за 50–60%, тако да се у тим случајевима препоручује смањење дозе дабигатрана. Насупрот томе, сматра се да примена пантопразола

смањује биорасположивост дабигатрана за 20–30%, као и употреба *P-gp* индуктора рифампицина, кантариона и карбамазепина [31, 33, 34].

Када је реч о клиничкој ефикасности и сигурности примене, дабигатран је одобрен за тромбопрофилаксу болесника после елективне тоталне артропластике кука и тоталне артропластике колена у Европи, САД и многим другим земљама света [31]. У студији *RE-NOVATE (Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement)*, која је обухватила 3.494 болесника, након елективне тоталне артропластике кука примарни исход ефикасности (венографски доказана или симптоматска ВТЕ и укупни морталитет током лечења) забележен је код 8,6% болесника лечених дабигатраном у дози од 150 mg и 6% оних који су лечени дабигатраном у дози од 220 mg, у односу на 6,7% болесника лечених европским дозама еноксапарина од 40 mg једном дневно, што је потврдило неинфериорност обе дозе дабигатрана. Инциденција значајних крварења била је 1,3% код болесника лечених дабигатраном у дози од 150 mg, односно 2% оних који су лечени истим леком у дози од 220 mg, а 1,6% у групи испитаника којима је примењен еноксапарин [16, 31].

Студија *RE-MODEL (Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement)* упоређивала је ефикасност обе горепоменуте дозе дабигатрана у односу на европске дозе еноксапарина од 40 mg једном дневно код 2.100 болесника с тоталном артропластиком колена. Примарни и секундарни исход ефикасности је забележен са сличном инциденцијом код болесника лечених применом обе дозе дабигатрана, као и код оних лечених еноксапарином, уз напомену да се инциденција значајних крварења није разликовала међу испитиваним групама [31, 35].

У студији *RE-MOBILISE (Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery)*, за разлику од утврђене неинфериорности дабигатрана у другим двома европским студијама, исте дозе дабигатрана су се показале инфериорним у односу на еноксапарин примењен у северноамеричким дозама од 2×30 mg у студији *RE-MOBILISE*, урађеној у САД, која је обухватила 2.615 болесника после тоталне артропластике колена. Инциденција свих ВТЕ и свих узрока морталитета као примарног исхода ефикасности била је значајно виша код испитаника лечених дабигатраном применом обе дозе, него код оних из групе која је примала еноксапарин. И у њој је као активни компаратор употребљен еноксапарин у укупној дневној дози од 60 mg. Још једна разлика била је и у томе да је у студији *RE-MOBILISE* дабигатран примењен 6–12 сати после операције, а еноксапарин 12–24 сата после хируршког лечења, за разлику од студија *RE-NOVATE* и *RE-MODEL*, у којима је дабигатран даван 1–4 сата после операције, док је еноксапарин примењен болесницима вече уочи хируршког захвата. Инциденција крварења је била слична у свим испитиваним група [31, 35].

У обе студије, *RE-NOVATE* и *RE-MODEL*, примарно изведене у европским земљама, употреба дабигатрана је започињана сат-два после хирушког лечења, док је еноксапарин у дози од 40 mg једном дневно примењиван вече пре операције. У студији *RE-MOBILISE* примена дабигатрана је започета 6–12 сати после операције, док је еноксапарин уведен 12–24 сати после ње у дози од 2×30 mg. У све три студије прва доза дабигатрана чинила је половину стандардне дневне дозе, тј. 75 mg дневно, што је препоручено у складу с резултатима студије *BISTRO 2* ради смањења учесталости крварења.

Дужина профилаксе у студији *RE-NOVATE* после артропластике кука била је 28–35 дана, а после артропластике колена у студијама *RE-MODEL* и *RE-MOBILISE* до 15 дана.

У студији *RE-NOVATE II* испитиване су ефикасност и сигурност оралних доза дабигатрана у дози од 220 mg једном дневно (започињање с половином дозе 1–4 сата после операције) у односу на поткожно примењене дозе еноксапарина од 40 mg једном дневно (увођење вече пре хирушког захвата) у продуженој профилакси након елективне операције замене кука код 2.055 болесника током 28–35 дана. Примарни исход ефикасности (збир укупног ВТЕ и морталитета свих узрока) забележен је код 7,7% болесника у групи која је примала дабигатран, наспрам 8,8% оних који су примали еноксапарин ($p < 0,0001$), а главни секундарни циљ ефикасности (главне ВТЕ – проксималне тромбозе дубоких вена и нефатални емболизам плућа, заједно са морталитетом везаним за ВТЕ) забележен је код 2,2% испитаника који су примали дабигатран, односно код 4,2% испитаника лечених еноксапарином ($p = 0,03$). Значајна крварења су утврђена код 1,4% особа лечених дабигатраном, наспрам 0,9% лечених еноксапарином ($p = 0,4$), што није било статистички значајно. Дал (*Dahl*) сматра да је студија *RE-NOVATE II* потврдила неинфериорност дабигатрана у односу на еноксапарин и да се дабигатран показао супериорним у односу на еноксапарин у клинички релевантном исходу (*major* ВТЕ и умирање због ВТЕ) [32]. Такође, метаанализа је установила да дабигатран у дози од 220 mg није инфериоран у односу на еноксапарин, али да је у дози од 150 mg значајно инфериоран у односу на еноксапарин [36].

Антагонизовање дејства дабигатрана и фондапаринукса

За дабигатран не постоји специфични антидот који би извршио евентуалну неутрализацију његовог дејства, али се у случајевима животноугрожавајућих крварења може применити рекомбиновани активирани фактор VII или активирани концентрат протромбинског комплекса (*FEIBA*) [33]. Чињеница је да се око 60% дабигатрана може уклонити из крви хемодијализама (захваљујући релативно ниском везивању за протеине плазме и могућности убрзавања плазматског клиренса

код особа са значајном инсуфицијенцијом бубрега) [16, 32]. Антидот за фондапаринукс такође не постоји. При хемодијализама клиренс фондапаринукса се увећава за 20%, а симптоматска стратегија слична горенаведеној (рекомбинантни активирани фактор VIIa, транексамична киселина) примењује се код предозирања и настанка компликација крварења [37]. И поред чињенице да се ови лекови за профилаксу ВТЕ примењују у мањим профилактичким, а не терапијским дозама, при примени ових лекова потребно је обезбедити стратегију лечења евентуалних компликација крварења.

МЕСТО НОВИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА СА ФОКУСОМ НА ФОНДАПАРИНУКС И ДАБИГАТРАН У ПРАКТИЧНОЈ ПРИМЕНИ У СВЕТЛУ НАЈНОВИЈИХ ПРЕПОРУКА

Код болесника којима је урађена артропластика кука и колена препоручује се, према смерницама АССП (*American College of Chest Physicians*) из 2012. године, да поред одраније познатих лекова (*VKA, LMWH*), узимају дабигатран и фондапаринукс уз ривароксабан и аликсабан током најмање 10–14 дана за елективну артропластику колена, односно оптимално 35 дана за елективну артропластику кука [27]. Препоруке АССП из 2008. године су се децидно изјасниле против употребе аспирина, *UFH*, градуисаних компресионих чарапа и венских пумпи за стопало, као једине мере профилаксе [30].

Према препорукама *NICE (National Institute For Health and Clinical Excellence)*, за тромбопрофилаксу после тоталне артропластике кука и тоталне артропластике колена, поред стандардних, раније примењиваних мера тромбопрофилаксе, саветује се и примена дабигатран-етексилата 1–4 сата после хирушке интервенције и фондапаринукса започетог шест сати после ушивања хирушке ране и обезбеђења хемостазе [38].

Према смерницама Клиничких водича за профилаксу ВТЕ у великим ортопедским операцијама *Thrombosis Interest Group of Canada (2009)* [6], поред стандардних мера тромбопрофилаксе код болесника с тоталном артропластиком кука и колена, саветује се примена пентасахарида фондапаринукса у дози од 2,5 mg 4–8 сати после операције, дабигатран-етексилата у дози од 110 mg или 75 mg 1–4 сата после операције, а у даљем току 220 mg перорално, односно код болесника с умереном дисфункцијом бубрега 30–50 ml/min и болесника старијих од 75 година у дози од 150 mg једном дневно. Када је реч о примени фондапаринукса, лека са дужим полуживотом, канадске препоруке не саветују његову употребу код болесника с имплантираним епидуралним катетером, што се односи и на примену дабигатрана. Дабигатран се не сме давати два сата од уклањања епидуралног катетера [6].

Код болесника с преломом кука, препоруке АССП из 2012. године, поред досад предложених *VKA*, нискомолекуларних хепарина, залажу се за примену фондапаринукса [27].

Према препорукама *NICE* из 2010. године, за тромбозу профилаксу после прелома кука, поред стандардних, раније примењиваних мера тромбозу профилаксе, саветује се примена фондапаринукса започетог шест сати после затварања хируршке ране и обезбеђења хемостазе код болесника без ризика од крварења, уз напомену да се не користи пре операције, али уколико се ипак користи пре хируршког лечења, мора се прекинути 24 сата пре захвата и поново применити шест сати по хируршкој интервенцији (прим. аут. уз назнаку да је неопходан посебан режим ако постоји инсуфицијенција бубрега). Указује се на потребу да фармаколошка профилакса траје од 28 до 35 дана за све модалитете терапије код болесника после операције прелома кука [38].

Према Клиничким водичима за профилаксу ВТЕ код болесника с преломом кука *Thrombosis Interest Group of Canada (2009)*, препоручује се примена фондапаринукса 4–8 сати после операције, док се нискомолекуларни хепарини дају 12–24 сата после операције до 35 дана после хируршке операције прелома кука [6].

ЗАКЉУЧАК

Поред несумњивих предности нових антикоагулантних лекова, међу којима се код оралних антикоагулантних лекова, као што је дабигатран, истичу једноставност примене, недостатак интеракција с храном, не-

упоредиво мањи број интеракција с лековима, боље предвиђање дејства, општа могућност примене која не изискује нужно рутинско лабораторијско испитивање, неопходно је нагласити да за нове антикоагулантне лекове нема директног антидота [32]. Због доказане ефикасности у профилакси ВТЕ, фондапаринукс би имао предност код високоризичних ортопедских болесника с малим ризиком од крварења [20, 21, 23, 26]. Свакако, прецизнија потврда ефикасности нових антикоагулантних лекова и њихова сигурност у профилакси венског тромбоемболизма, као једног од горућих проблема савремене медицине, предмет је клиничке праксе и будућих студија, чији резултати треба да омогуће пунију примену њихових потенцијала у свакодневној употреби и усаврше постојећу профилаксу ВТЕ.

НАПОМЕНА

Рад је интегрални део пројекта под називом „Истраживање патолошко-морфолошких лезија: урођених и стечених срчаних мана (и њихове плућне циркулације), миокарда и коронарних крвних судова“, Одељења медицинских наука Српске академије наука и уметности и пројекта бр. 173008 од 2011. године „Комплексне болести као модел систем за проучавање модуларне фено-типа – структурна и функционална анализа молекуларних биомаркера“ под окриљем Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Fisher WD. Impact of venous thromboembolism on clinical management and therapy after hip and knee arthroplasty. *Can J Surg.* 2011; 54(5):344-51.
- Schulman S, Majeed A. A benefit-risk assessment of dabigatran in the prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Drug Saf.* 2011; 34(6):449-63.
- Mitić-Milkić M, Vukčević M. Current views on the diagnosis of pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl.* 2004; 61(2):187-91.
- Stevanović M, Apostolović M, Stojavljević J, Vučković V, Krneta O. Intraoperativne i postoperativne komplikacije pri ugradnji totalne endoproteze kuka. *Acta Orthopaedica Iugoslavica.* 1998; 29(2):161-4.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98(4):756-64.
- Geerts B, Carrier M, Crowther M. Clinical Guide – VTE Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery [Internet]. Thrombosis Interest Group of Canada; 2009 [updated 03 March 2009]. Available from: <http://almacen-gpc.dynalias.org/publico/VTE%20Prophylaxis%20in%20Major%20OrthopedicSurgery.%20TIGC%202009.pdf>.
- Hunt BJ. The prevention of hospital-acquired venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2009; 144(5):642-52.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129(7):764-72.
- Antonijević NM, Radovanović N, Obradović S, Vučelić D, Stojanović B, Miković D, et al. Obstacles in the diagnostics and therapy of heparin-induced thrombocytopenia. *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138(Suppl 1):69-73.
- Antonijević NM, Milosevic R, Perunicic J, Stanojevic M, Calija B, Vasiljevic Z. Need for more intensive treatment of patients with acute pulmonary embolism caused by heparin-induced thrombocytopenia Type II. *Eur Heart J.* 2005; 26(24):2745-6.
- Antonijević N, Stanojević M, Perunić J, Djokić M, Miković D, Kovač M, et al. Thrombocytopenia induced by type II heparin and myocardial infarct: two case reports. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(1-2):33-7.
- Antonijević N, Kanjuh V, Zečević R, Obradović S, Stojanović B, Mujović N, et al. Mogućnosti novih antitrombotičnih i antikoagulantnih lekova u okviru primarne PCI. *Balneoklimatologija.* 2011; 35(2):101-19.
- Antonijević N, Živković I, Jovanović Lj, Milošević R, Vasiljević Z, Kanjuh V. Značaj adekvatne evaluacije trombocitopenije u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Clinica.* 2013; 13(1):122-39.
- Antonijević N, Živković I, Jovanović Lj, Milošević R, Perunić J, Radovanović N, et al. Adekvatna evaluacija trombocitopenija kao predušlov uspešnog lečenja kardioloških bolesnika. *Srce i krvni sudovi.* 2012; 31(4):275-86.
- Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Eur Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002; 359:1715-20.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011; 123(13):1436-50.
- Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, de Greef R. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(Suppl 2):1-9.
- Nagler M, Haslauer M, Willemin WA. Fondaparinux – data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res.* 2012; 129(4):407-17.
- Arixtra: EPAR – product information; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000403/human_med_000655.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

20. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006; 332(7537):325-9.
21. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. PENTATHALON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002; 359(9319):1721-6.
22. Eriksson BI, Lassen MR; PENTasaccharide in Hip-FRACTure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1337-42.
23. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1833-40.
24. Fareed J, Adiguzel C, Thethi I. Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Thromb J*. 2011; 9:5.
25. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med*. 2001; 345(18):1305-10.
26. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*. 2001; 345(18):1298-304.
27. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):e278S-325S.
28. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M; PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005; 92(10):1212-20.
29. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, Comp PC, Gent M, Muntz JE; Apolo Investigators. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(9):1854-61.
30. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):381S-453S.
31. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost*. 2010; 103:572-85.
32. Dahl OE. New oral antithrombotics: focus on dabigatran, an oral, reversible direct thrombin inhibitor for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolic disorders. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8:45-57.
33. Stangier J. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15:9S.
34. Pradaxa: EPAR – product information; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
35. Huisman MV. The proof for new oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Eur Orthop Traumatol*. 2011; 2(1-2):7-14.
36. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism-systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther*. 2011; 36(1):111-24.
37. Huvers F, Slappendel R, Benraad B, van Hellemond G, van Kraaij M. Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. *Neth J Med*. 2005; 63(5):184-6.
38. nice.org.uk [Internet]. London: National Institute For Health and Clinical Excellence; 1-55 [published January 2010]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg92>.

Contribution of Novel Anticoagulants Fondaparinux and Dabigatran to Venous Thromboembolism Prevention

Nebojša Antonijević^{1,2}, Vladimir Kanjuh^{1,3}, Ivana Živković², Ljubica Jovanović², Miodrag Vukčević^{1,4}, Milan Apostolović^{1,5}

¹University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Serbian Academy of Sciences and Arts, Committee of Cardiovascular Pathology, Belgrade, Serbia;

⁴Medical Center "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

⁵Institute for Orthopedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia

SUMMARY

The data that episodes and sequels of venous thromboembolism (VTE) are recorded in a significant percentage of patients receiving standard anticoagulants as VTE prophylaxis (unfractionated, low-molecular-weight heparin and vitamin K inhibitors) as well as the fact that these drugs have significant limitations and that they may cause serious side-effects in some patients indicate the need for the introduction of new anticoagulant drugs. Fondaparinux, a selective inhibitor of Factor Xa, administered following major orthopedic surgeries having a high risk for the development of VTE, is more efficient than enoxaparin sodium used in European and North-American approved doses. The increased incidence of major bleeding (excluding fatal) due to fondaparinux could be perhaps lowered by dosage reduction in patients with a mildly decreased creatinine clearance. Dabigatran, a peroral direct thrombin inhibitor, administered for VTE prophylaxis in elective hip and knee surgery, showed in to date studies the efficacy comparable (if dabigat-

ran is given in both dosage regimes of 150 mg and 220 mg daily) or superior (if dabigatran is given at a dose of 220 mg daily) to enoxaparin administered in European-approved doses, while North American-approved doses of enoxaparin were superior than dabigatran in VTE reduction. No significant differences in bleeding rates were determined in any of the study groups. We consider that the introduction of new anticoagulants, including fondaparinux and dabigatran, will contribute to the establishment of a better safety profile and efficacy, and will also enable adequate therapy individualization for each patient depending on his/hers clinical characteristics. The introduction of novel peroral anticoagulants will, inter alia, significantly contribute to improvement in the quality of life, release the patient from numerous limitations in nutrition, interreaction, frequent laboratory monitoring, and also significantly improve therapeutic predictability.

Keywords: prevention; venous thromboembolism; fondaparinux; dabigatran