

Kliničke indikacije za određivanje koncentracije direktnih oralnih antikoagulacijskih lijekova (DOAK)

doc.dr.sc. Karlo Golubić, dr.med,
Klinika za bolesti srca i krvnih žila,
KBC Sestre milosrdnice

Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi

- koriste se u širokom spektru kliničkih indikacija
- razvijeni kako bi prevladali ključna ograničenja povezana s tradicionalnim antagonistima vitamina K
 - brži početak i kraće trajanje djelovanja
 - fiksno doziranje
 - **ne zahtijevaju** rutinsko laboratorijsko praćenje koagulacijskog statusa*

*The
End **

Kliničke situacije sa sumnjom na subterapijske ili supraterapijske vrijednosti

- široki raspon indikacija
- primjena izvan okvira registracijskih studija
- nepredvidljiva i hitna stanja

Fibrilacija atrija (FA)

- Standard skrbi za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s **nevalvularnom FA**.
- Prednosti u odnosu na varfarin:
 - nema potrebe za rutinskim INR praćenjem,
 - manje interakcija,
 - brži nastup i prestanak djelovanja,
 - niži rizik intracerebralnog krvarenja

Fibrilacija atrija (FA)

- **Nevalvularna FA** s povišenim tromboembolijskim rizikom:
- $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ (muškarci)
- $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ (žene)
- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije.
- Alternativa varfarinu, osim u bolesnika s **mehaničkom valvulom ili umjerenom/teškom mitralnom stenozom** (gdje DOAC nisu indicirani).

Fibrilacija atrija (FA)

- **Primjeri (ovisno o bubrežnoj funkciji i dobi):**
- **Apiksaban:** 5 mg 2x/dan (2,5 mg 2x/dan ako ≥ 2 kriterija: ≥ 80 g., ≤ 60 kg, kreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$).
- **Rivaroksaban:** 20 mg 1x/dan (15 mg kod eGFR 15–49 mL/min).
- **Dabigatran:** 150 mg 2x/dan (110 mg u starijih ili uz povećan rizik krvarenja).
- **Edoksaban:** 60 mg 1x/dan (30 mg ako eGFR 15–50, niska tjelesna masa ili određeni lijekovi).

Venska tromboembolija

- DOAC-i su standard skrbi za **liječenje i sekundarnu prevenciju** venske tromboembolije.
- Prednosti:
 - fiksno doziranje bez rutinskog praćenja,
 - brzi početak djelovanja (nema potrebe za LMWH premoštavanjem osim kod dabigatrana i edoksabana),
 - povoljan sigurnosni profil.

Venska tromboembolija

- **Liječenje i prevencija:**
- Akutna **tromboza dubokih vena (DVT)**.
- Akutna **plućna embolija (PE)**.
- **Sekundarna prevencija** ponovne VTE nakon inicijalnog liječenja.
- Prevencija VTE u odabranih bolesnika s **malignitetom** (uz oprez, ili LMWH).

Venska tromboembolija

- ako se proksimalna DVT ne liječi, u sljedeća 3 mjeseca oko 50% ljudi doživjet će simptomatsku PE
- u 10 godina nakon početne VTE, oko 30% ljudi će imati recidiv

Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. Am J Manag Care. 2017 Dec;23(20 Suppl):S376-S382. PMID: 29297660.

Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016 Jan;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6. PMID: 26780736; PMCID: PMC4715842.

Režimi doziranja

- **Apiksaban:**
 - 10 mg 2x/dan prvih 7 dana, zatim 5 mg 2x/dan.
 - Nakon ≥ 6 mjeseci: 2,5 mg 2x/dan (sekundarna prevencija).
- **Rivaroksaban:**
 - 15 mg 2x/dan prvih 21 dan, zatim 20 mg 1x/dan.
 - Nakon ≥ 6 mjeseci: 10 mg 1x/dan (sekundarna prevencija).
- **Dabigatran:**
 - 150 mg 2x/dan, ali **nakon inicijalnog 5–10 dana LMWH.**
 - 110 mg 2x/dan u starijih ili uz rizik krvarenja.
- **Edoksaban:**
 - 60 mg 1x/dan, nakon **inicijalnog 5–10 dana LMWH.**
 - 30 mg kod eGFR 15–50, niska tjelesna masa ili interakcije.

Venska tromboembolija

- distalna DVT – ispod koljena: 3 mjeseca
- provocirana DVT: 3 mjeseca
- maligna bolest (CAT): doživotno ili do kraja onkološkog liječenja
- ponovljena epizoda ili trombofilija: doživotno
- prva neprovocirana DVT/PE: →

Prva neprovocirana tromboembolija

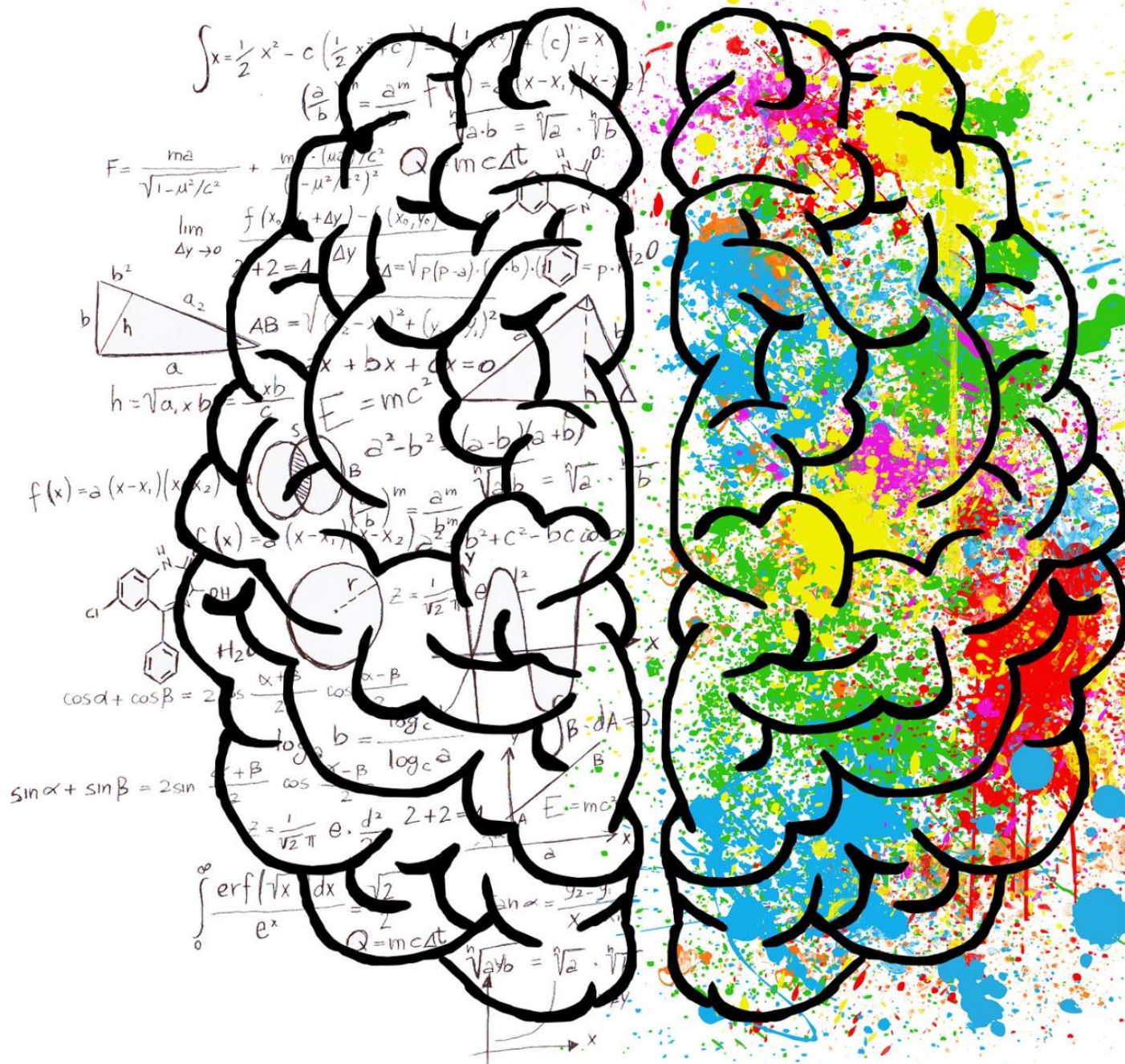
- DVT
 - visok rizik krvarenja: 3 mjeseca
 - nizak rizik krvarenja: 6 mjeseci ili dulje
- PE
 - visok rizik krvarenja: 6 mjeseci
 - nizak rizik krvarenja: 12 mjeseci ili dulje

Niske doze DOAC-a

- “Vaskularna” doza - **kardiovaskularna prevencija (COMPASS režim):**
 - **Rivaroksaban: 2,5 mg 2x/dan + ASA 100 mg 1x/dan**
 - Indikacija: stabilna koronarna boleost ili simptomatska boleost perifernih arterija, kod bolesnika s povišenim KV rizikom.
- Postoperativna prevencija VTE - **Rivaroksaban: 10 mg 1x/dan**

Kombinirana antitrombotična terapija

- **Kombinacija antikoagulanasa + antitrombotične terapije**
- **FA + PCI/ACS** → potreban balans tromboze i krvarenja.
- Strategije:
 - **Kratkotrajna trojna terapija** (DOAC + ASA + klopido­grel), tipično 1–4 tjedna.
 - Potom **DOAC + klopido­grel** (do 6–12 mjeseci).
 - Dugoročno: samo DOAC, ako indikacija ostaje FA.
- Prasugrel i tikagrelor **se ne preporučuju** u kombinaciji s DOAC-om.



Kliničke situacije sa sumnjom na subterapijske ili supraterapijske vrijednosti

- Procjena koncentracije lijeka može biti od velike važnosti
- **Mjerenje specifičnih DOAC razina** (npr. anti-Xa za rivaroksaban/apiksaban ili dTT za dabigatran)
- **Prilagodba terapije ili izbor alternativnog antikoagulansa**

Subterapijske koncentracije DOAK-a

- posljedica različitih čimbenika
- loša adherencija bolesnika, propuštene doze, pogrešna primjena lijeka
- gastrointestinalne poremećaje koji utječu na apsorpciju (npr. malapsorpcijski sindromi, proljev)

Subterapijske koncentracije DOAK-a

- farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima (istodobna primjena jakih **induktora CYP3A4/P-gp** (rifampicin, karbamazepin, fenitoin))
- izloženi značajnom riziku od nedostatne antikoagulacije i posljedičnih tromboembolijskih komplikacija

Supraterapijske koncentracije DOAK-a

- posljedica različitih čimbenika
- smanjene bubrežne funkcije, s obzirom na to da se određeni DOAK-i (osobito dabigatran) eliminiraju pretežno renalnim putem
- starija životna dob, niska tjelesna masa ili akutna stanja koja mijenjaju distribuciju i eliminaciju lijeka mogu dodatno pridonijeti nakupljanju lijeka

Supraterapijske koncentracije DOAK-a

- istovremena primjena lijekova koji inhibiraju enzime metabolizma (npr. amiodaron, verapamil, klaritromicin) može dovesti do povišenih razina DOAK-a u plazmi
- U takvim slučajevima raste rizik od ozbiljnih hemoragijskih komplikacija, osobito intrakranijskih i gastrointestinalnih krvarenja

Upotreba kod insuficijencije bubrega

- Svi DOAC-i se djelomično eliminiraju bubrezima → potreban oprez i prilagodba doze.
- **Procjena bubrežne funkcije (eGFR ili CrCl) je obavezna prije početka i tijekom terapije (barem 1x godišnje, češće kod starijih i komorbidnih bolesnika).**

Upotreba kod insuficijencije bubrega

1. Dabigatran ($\approx 80\%$ renalna eliminacija)

- **Kontraindiciran** ako $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$.
- Doza: 150 mg 2x/dan (standard); 110 mg 2x/dan kod $\geq 80 \text{ g}$. ili $\uparrow$ rizik krvarenja.

2. Rivaroksaban ($\approx 35\%$ renalna eliminacija)

- **FA:**
 - Standard: 20 mg 1x/dan.
 - $\text{eGFR} 15\text{--}49$: 15 mg 1x/dan.
 - $\text{eGFR} < 15$: kontraindiciran.
- **VTE:** razmotriti (15 mg 1x/dan kod $\text{eGFR} 15\text{--}49$).

Upotreba kod insuficijencije bubrega

3. Apiksaban ($\approx 25\%$ renalna eliminacija)

- Najpovoljniji profil kod bubrežne insuficijencije.
- **FA:** 5 mg 2x/dan; 2,5 mg 2x/dan ako ≥ 2 od: dob ≥ 80 g., tjelesna masa ≤ 60 kg, kreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$.
- Može se koristiti i kod eGFR 15–29 (smanjena doza).
- <15 ili dijaliza: podaci ograničeni, u Europi obično **nije preporučeno**.

4. Edoksaban ($\approx 50\%$ renalna eliminacija)

- Standard: 60 mg 1x/dan.
- eGFR 15–50: 30 mg 1x/dan.
- eGFR <15 : kontraindiciran.

Upotreba kod insuficijencije bubrega (svi)

- **eGFR ≥ 50** → standardne doze (ovisno o indikaciji).
- **eGFR 15–49** → prilagodba doze (osim dabigatran → kontraindiciran kod eGFR < 30).
- **eGFR < 15 mL/min** → svi DOAC kontraindicirani (preferira se VKA ili LMWH).

Hitna stanja i preoperativna priprema

- **Rutinsko testiranje koncentracije DOAC-a se ne preporučuje** (ako je poznato vrijeme zadnje doze i bubrežna funkcija).

Hitna stanja i preoperativna priprema

Kada tražiti laboratorijsku procjenu?

- Nepoznat ili nesiguran zadnji unos DOAC-a.
- Poremećena bubrežna funkcija.
- Planirani **visokorizični zahvati** (neurokirurgija, kardijalna kirurgija, spinalna anestezija).
- Životno ugrožavajuće krvarenje ili hitna operacija gdje je potrebna informacija o rezidualnoj aktivnosti.

Hitna stanja i preoperativna priprema

- **Životno ugrožavajuće krvarenje / potreba za hitnom operacijom**
- **Specifični antidoti:**
 - **Dabigatran** → *Idarucizumab* (Praxbind®), 5 g i.v. bolus (trenutna neutralizacija).
 - **Apiksaban / Rivaroksaban / Edoksaban** → *Andexanet alfa* (Ondexxya®).
- **Ako antidoti nisu dostupni:**
 - 4-faktorski PCC (prothrombin complex concentrate), 50 IU/kg i.v.
 - Aktivni ugljen ako je zadnja doza unutar 2–4 h.
- Suportivna terapija: traneksamična kiselina (inhibitor lize), transfuzija, kirurška kontrola krvarenja.

Interakcije s drugim lijekovima

Mehanizmi interakcija

- **P-glikoprotein (P-gp)** transportni sustav – svi DOAC-i su substrati.
- **CYP3A4 metabolizam** – osobito rivaroksaban i apiksaban.
 - Lijekovi koji **inhibiraju** P-gp/CYP3A4 povećavaju koncentraciju DOAC-a → veći rizik krvarenja.
 - Lijekovi koji **induciraju** P-gp/CYP3A4 smanjuju koncentraciju DOAC-a → veći rizik tromboze.

Interakcije s drugim lijekovima

Snažni inhibitori P-gp i CYP3A4 (povećanje učinkovitosti)

- **Azol-antimikotici:** ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol.
- **HIV proteazni inhibitori:** ritonavir, sakvinavir.
- **Makrolidi:** klaritromicin (jači), eritromicin (umjereni).
- **Amiodaron, verapamil, diltiazem** (P-gp inhibitori, umjereno povećanje DOAC).

Interakcije s drugim lijekovima

Snažni induktori P-gp i CYP3A4 (značajno smanjenje učinkovitosti)

- Rifampicin
- Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- Gospina trava (kantarion)

Interakcije s drugim lijekovima

- Ako je bolesnik na takvoj kombinaciji, posebno u rizičnim skupinama (stari, bubrežna insuficijencija), razmotriti mjerenje koncentracije.

Posebne populacije pacijenata

- Stari **>75 godina** ili fragilni
- **Ekstremi tjelesne mase:**
 - BMI **<18** ili **>40 kg/m²**
- Jetrena i hepatalna disfunkcija

Umjesto zaključka: kada posumnjati i što učiniti za praktičnu kliničku upotrebu

1. Klinička situacija

- Krvarenje nesrazmjerno dozi / bez jasnog uzroka
- Tromboembolijski događaj na terapiji
- Bubrežno ili jetreno oštećenje
- Ekstremi tjelesne mase (BMI >40 ili >120 kg ili <50 kg)
- Interakcije s jakim CYP3A4/P-gp inhibitorima ili induktorima
- Nepoštivanje terapije / nesigurna adherencija

Umjesto zaključka: kada posumnjati i što učiniti za praktičnu kliničku upotrebu

2. Procjena osnovnih parametara

- Anamneza: adherencija, vrijeme zadnje doze
- Kreatinin, eGFR
- Jetreni enzimi, Child–Pugh score

3. Specifična laboratorijska procjena

