



## Novi antikoagulantni lijekovi u adipoznih bolesnika

### Novel anticoagulant drugs in obese patients

Dražen Pulanić

Poštovani gospodine glavni uredniče!

Posljednjih godina traje uzbudljivo i posebno zanimljivo razdoblje u području koagulacijske medicine jer postaju dostupni novi oralni antikoagulansi (NOAK), lijekovi koji su znatno unaprijedili izbor i mogućnosti antikoagulantnog liječenja i profilakse. Unatoč tomu, o nekim se pitanjima kod tih novih lijekova, poput uporabe i doziranja NOAK-a u adipoznih i ekstremno adipoznih osoba, i dalje raspravlja u medicinskoj javnosti. Debljina je među najvećim zdravstvenim problemima današnjice i u svijetu i u Hrvatskoj. Stoga se nadam da će ovaj kratki osvrt biti zanimljiv Vašim čitateljima.

Novi oralni antikoagulansi nazivaju se i direktni antikoagulantni lijekovi jer djeluju izravno (ciljano) na jedan faktor koagulacije. Dije se u dvije skupine prema mehanizmu djelovanja: 1) izravni inhibitori faktora IIa (trombina) (*dabigatran*) te 2) izravni inhibitori faktora Xa (*rivaroksaban*, *apiksaban*, *edoksaban* i *betriksaban*). Prikladniji su za uporabu u odnosu prema antagonistima vitamina K zbog fiksnog doziranja i izostanka potrebe za rutinskim praćenjem koagulograma, učinkoviti su i imaju brz nastup djelovanja, manje interakcija s hranom i drugim lijekovima te manju incidenciju intrakranijalnog krvarenja.<sup>1</sup>

Debljina u odraslih osoba definirana je, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, indeksom tjelesne mase (ITM) od 30 kg/m<sup>2</sup> ili višim. Riječ je o komorbidnom stanju koje je među najvećim javnozdravstvenim problemima i izazovima današnjeg društva s porastom prevalencije diljem svijeta. Primjerice, u Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija adipoznih osoba jest 34,9% (78,6 milijuna), a ekstremno adipoznih (definiranih prema ITM-u > 40 kg/m<sup>2</sup>) 6,4%.<sup>2</sup> U Europi više od 40% odraslih ima prekomjernu tjelesnu težinu (definiranu prema ITM-u od 25 do 29,9 kg/m<sup>2</sup>), a njih oko 20% adipozno je.<sup>3</sup> U Hrvatskoj je adipozno 20,37% odraslog stanovništva, što našu zemlju svrstava u gornju trećinu prevalencija adipoznih odraslih osoba među razvijenim zemljama.<sup>4</sup> Poznato je da je debljina povezana s hipertenzijom, dijabetesom, metaboličkim sindromom, fibrilacijom atrijske, venskim tromboembolijama, koronarnom bolesti, zatajenjem srca, ishemijskim moždanim udarom, rakom i drugim bolestima.<sup>5</sup> Valja naglasiti da je debljina stečeno hiperkoagu-

labilno stanje i bitan čimbenik rizika i od arterijske tromboze i od venske tromboembolije.<sup>6</sup> Primjerice, adipozne osobe imaju povišenu koncentraciju faktora VII, povišenu razinu trombina i kompleksa trombin-antitrombina, povišenu razinu tkivnog faktora, oslabljenu fibrinolizu te pojačano aktivirane trombocite.<sup>6</sup> Također, debljina se povezuje s rezistencijom na anti-trombocitnu terapiju.<sup>6</sup> Dakle, osobe prekomjerne tjelesne težine i adipozne osobe česte su u kliničkoj praksi i mnogima će biti potrebna antikoagulantna profilaksa ili terapija.

Jedna od atraktivnosti primjene NOAK-a u odnosu prema antagonistima vitamina K jest fiksno doziranje te se ne navodi potreba modifikacije doze NOAK-a u osoba prekomjerne tjelesne težine i u adipoznih. Međutim, volumen distribucije lijeka teorijski može biti povećan s povećanjem tjelesne težine ili ITM-a, dovodeći do mogućega relativnog hipodoziranja lijeka. Farmakokinetičke i farmakodinamičke studije pokazale su da je sveukupni učinak ITM-a na NOAK-e malen, ali mjerljiv,<sup>7–11</sup> upozoravajući na reduciranu izloženost lijeku, nižu vršnu koncentraciju lijeka i njegov kraći poluživot u osoba veće tjelesne težine.<sup>12</sup> Adipozni bolesnici (ITM ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) nisu bili isključeni iz kliničkih studija faze III NOAK-a, no njihov udio i klasifikacija razlikovali su se između pojedinih kliničkih istraživanja i u studijama prevencije moždanog udara pri fibrilaciji atrijske i u studijama venskih tromboembolija. Primjerice, 40% ispitanika u studiji ARISTOTLE i njih 35% u ENGAGE-AF-u imali su ITM ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, 10% ispitanika u studiji RE-LY imalo je ITM ≥ 36 kg/m<sup>2</sup>, u ROCKET-AF-u 37% ispitanika imalo je ITM ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, u AMPLIFY-ju bilo je 13% ispitanika s ITM-om > 35 kg/m<sup>2</sup>, dok su studije EINSTEIN DVT i PE te HOKUSAI imale 14% ispitanika s tjelesnom težinom > 100 kg.<sup>12–21</sup>

#### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Dražen Pulanić, <https://orcid.org/0000-0002-1177-8921>  
Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava,  
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb  
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne i stečene  
bolesti hemostaze, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb;  
e-pošta: [drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr](mailto:drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr)

Analiza podskupina adipoznih bolesnika u velikim studijama faze III NOAK-a, kao i objavljene metaanalize upućuju na to da je primjena NOAK-a sigurna i učinkovita i u adipoznih bolesnika.<sup>12,22,23</sup> Di Minno i suradnici objavili su metaanalizu procjene utjecaja tjelesne težine na sigurnost i učinkovitost NOAK-a u usporedbi s antagonistima vitamina K u bolesnika liječenih zbog akutne venske tromboembolije.<sup>23</sup> U tu metaanalizu uključeno je šest randomiziranih kontroliranih kliničkih studija s ukupno 27.023 bolesnika. Autori zaključuju da su učinkovitost i sigurnost NOAK-a usporedive s onima antagonista vitamina K u različitim težinskim kategorijama te da su NOAK-i učinkoviti i sigurna terapijska opcija čak i u bolesnika s ekstremima u tjelesnoj težini. Ipak, autori se u zaključku ograđuju da je potrebno više studija koje bi specifično uključivale takve populacije bolesnika kako bi se potvrdio rezultat njihove metaanalize.<sup>23</sup>

Proietti je sa suradnicima objavio sustavni pregledni rad s metaanalizom uporabe NOAK-a u bolesnika s fibrilacijom atrijske s obzirom na ITM bolesnika.<sup>22</sup> Verificiran je „paradoks debljine“ (engl. *obesity paradox*) pri čemu su bolesnici prekomjerne tjelesne težine i adipozni bolesnici imali nižu stopu moždanog udara/sustavnog embolijskog događaja i nižu stopu smrtnog ishoda (kardiovaskularne etiologije i druge etiologije) u odnosu prema drugim težinskim skupinama, posebno u randomiziranim kontroliranim istraživanjima.<sup>22</sup>

Zanimljiv je i rad Luise Tittl i suradnika koji je ispitivao utjecaj ITM-a na kliničke ishode bolesnika liječenih NOAK-ima izvan kliničkih kontroliranih studija, prospektivno prikupljajući podatke iz neinterventnog registra *Dresden NOAC Registry*.<sup>11</sup> U tom radu iz „realnog života“ uključena su 3432 bolesnika, od kojih je 61,3% primalo rivaroksaban, 20% apiksaban, 10,1% dabigatran, a 8,6% edoksaban. Analiza je pokazala da je s porastom ITM-a udio bolesnika koji su primali standardnu dozu NOAK-a (naspram reduciranoj dozi) porastao sa 64,7% (pothranjeni) na 78,9% (adipozni). Iako adipozni bolesnici imaju više kardiovaskularnih rizičnih čimbenika negoli bolesnici normalne tjelesne težine, kardiovaskularni ishodi, velika krvarenja i mortalitet svih uzroka bili su najmanji u bolesnika prekomjerne tjelesne težine i u adipoznih, upozoravajući i u tom radu na „paradoks debljine“.<sup>11</sup>

Mogu li se stoga NOAK-i primjenjivati u baš svih adipoznih osoba i u kolikoj dozi? Smjernice Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* – ISTH) za uporabu NOAK-a u adipoznih osoba navode ovo:<sup>12</sup>

- preporučuje se (engl. *recommend*) standardno doziranje NOAK-a u bolesnika s ITM-om  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup> i tjelesnom težinom  $\leq 120$  kg za liječenje i pre-

venciju venske tromboembolije te za prevenciju ishemijskoga moždanog udara i sustavne arterijske embolije pri nevalvularnoj fibrilaciji atrijske;

- sugerira se (engl. *suggest*) ne rabiti NOAK-e u bolesnika s ITM-om  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> ili s tjelesnom težinom  $> 120$  kg;
- rabe li se NOAK-i u bolesnika s ITM-om  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> ili s tjelesnom težinom  $> 120$  kg, sugerira se (engl. *suggest*) laboratorijska provjera vršne i najniže razine pojedinog lijeka (anti-FXa za rivaroksaban, apiksaban i edoksaban; ekarinsko vrijeme ili razrijeđeno trombinsko vrijeme s odgovarajućim kalibriranjem za dabigatran ili mjerenje razine lijeka masenom spektrometrijom za bilo koji od NOAK-a); ako te razine budu u očekivanom rasponu, nastavak primjene NOAK-a čini se opravdanim; pokažu li specifična testiranja razinu lijeka nižu od očekivana raspona, smjernice ISTH-a preporučuju promjenu u antagonist vitamina K prije negoli prilagodbu doze NOAK-a.<sup>12</sup>

Tijekom nedavno održanoga velikog, međunarodnog XXVII. kongresa ISTH-a pitanje uporabe NOAK-a u osoba prekomjerne težine i adipoznih osoba bilo je tema više posterskih i usmenih prezentacija,<sup>24</sup> stoga je riječ o temi koja je i dalje posve aktualna. Valja očekivati nove studije, uz daljnji razvoj i dostupnost laboratorijskih metoda praćenja razine NOAK-a, što može pomoći pri specifičnim situacijama kao što su u adipoznih i posebno ekstremno adipoznih bolesnika koji trebaju primati antikoagulantne lijekove.

## LITERATURA

1. Vodanović M, Pulanić D, Boban A, Zadro R, Zupančić Šalek Z, Nemet D. Novi antikoagulantni lijekovi – mehanizam djelovanja, indikacije, antidoti. *Bilten Krohema* 2016;8(1): 19–23.
2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA* 2014;311:806–14.
3. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:200.
4. Musić Milanović S. Demografske, bihevioralne i socioekonomske odrednice debljine u odraslih u Hrvatskoj. Doktorska disertacija. Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2010.
5. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366(9492): 1197–209.
6. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood* 2013;122(20):3415–22.
7. Reilly PA, Lehr T, Haertter S i sur. RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):321–8.

8. *Upreti VV, Wang J, Barrett YC i sur.* Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(6):908–16.
9. *Yin OQ, Tetsuya K, Miller R.* Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(11):1339–51.
10. *Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W.* Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47(2):218–26.
11. *Tittl L, Endig S, Marten S, Reitter A, Beyer-Westendorf I, Beyer-Westendorf J.* Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care – Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol* 2018; 262:85–91.
12. *Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S.* Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(6):1308–13.
13. *Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U i sur.* The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016; 37(38):2869–78.
14. *Boriani G, Ruff CT, Kuder JF i sur.* Relationship between body mass index and outcomes in 21,028 patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2016;37 (Supl. sažetaka):1199.
15. *Ezekowitz ME, Parise H, Connolly SJ i sur.* The use of dabigatran according to body mass index: the RE-LY experience. *Eur Heart J* 2014;35 (Supl. sažetaka):1111.
16. *Balla SR, Cyr DD, Lokhnygina Y i sur.* Relation of risk of stroke in patients with atrial fibrillation to body mass index (from patients treated with rivaroxaban and warfarin in the rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation trial). *Am J Cardiol* 2017;119(12):1989–96.
17. *Agnelli G, Buller HR, Cohen A i sur.* AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
18. *Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B i sur.* EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–510.
19. *Büller HR, Prins MH, Lensin AW i sur.* EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366 (14):1287–97.
20. *Büeller HR, Décousus H, Grosso MA i sur.* Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15):1406–15.
21. *Schulman S, Kearon C, Kakkar AK i sur.* RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24): 2342–52.
22. *Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY.* Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke* 2017;48(4):857–66.
23. *Di Minno MND, Lupoli R, Di Minno A, Ambrosino P, Scalera A, Dentali F.* Effect of body weight on efficacy and safety of direct oral anticoagulants in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2015;47:61–8.
24. *ISTH.* Sažetci radova s XXVII. kongresa Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu; 2019 Srp 6–10. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3(Supl. 1):1–228.