

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА ДИРЕКТНИ ХА ИНХИБИТОРИ АПИКСАБАН И РИВАРОКСАБАН ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

И. Паскалева¹, Е. Дончева¹, В. Байчева², Д. Луканова³, Е. Насева⁴

¹Отделение по лабораторна диагностика, Лаборатория за антикоагулантен контрол, Национална кардиологична болница – София

²Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София

³Отделение по ангиология, Национална кардиологична болница – София

⁴Катедра „Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването“, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Медицински университет – София

PLASMA LEVELS OF DIRECT XA INHIBITORS APIXABAN AND RIVAROXABAN IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM IN CLINICAL PRACTICE

I. Paskaleva¹, E. Doncheva¹, V. Baycheva², D. Lukanova³, E. Naseva⁴

¹Department of Laboratory Diagnostics, Laboratory for Anticoagulant Control, National Heart Hospital – Sofia

²Department of Cardiology, National Heart Hospital – Sofia

³Department of Angiology, National Heart Hospital – Sofia

⁴Department of Health Management and Health Economics, Faculty of Public Health „Prof. Tsekomir Vodenicharov MD, DSc“, Medical University – Sofia

Резюме.

Директните перорални антикоагуланти (ДОАК) се използват като по-ефективна и безопасна алтернатива на витамин К-антагонистите, с по-улеснена стратегия на дозиране и стабилен фармакокинетичен профил. Въпреки това съществуващите данни за индивидуалните вариации в нивата на ДОАК предполагат, че в някои ситуации определянето на нивата по време на лечение може да бъде полезно. Това проучване оценява междуиндивидуалните вариации на ДОАК и определя приемливите терапевтични граници на плазмените нива на апиксабан и ривароксабан при пациенти с венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), част от тях с наследствена тромбофилия (ТРФ). Нивата на лекарството бяха измерени чрез анти-Ха хромогенни анализи, извършени с тестове Innopance heparin (Siemens), използвайки специфични за ривароксабан и апиксабан калибратори Biörphen Heparin и контроли на коагулометър CS 2500i. Анализът включва 198 пациенти с дълбока венозна тромбоза и/или белодробна емболия, 106 са получавали апиксабан 2 x 5 mg дневно и 92-ма са получавали ривароксабан 20 mg на ден. Диапазоните (медиана, 5-и–95-и перцентил) на пиковите нива на ривароксабан в групата на ВТЕ (n = 92) са 234 ng/ml (102-388) и не се различават от плазмените нива при ВТЕ с ТРФ (n = 27) 220 ng/ml (85-415), p = 0,488. Наблюдаваните диапазони на най-ниските нива на апиксабан са сходни в групата на ВТЕ 76 ng/ml (32-148) спрямо 72 ng/ml (44-135) в подгрупата на ВТЕ с ТРФ. Възрастта и нивата на апиксабан корелират с умерена сила (r = 0,428, p < 0,001) и по-слаба сила (r = 0,184, p = 0,045) между нивата на ривароксабан и възрастта на пациента. Установихме умерена по сила и обратна по посока връзка между нивото на апиксабан и теглото на пациентите (r = -0,530, p = 0,016) само в подгрупата на ВТЕ и ТРФ. Коефициентът на вариация на нивата на ривароксабан при ВТЕ и ТРФ е значително по-висок (48%) в сравнение с другите групи. Поради стойности извън определения очакван диапазон при 12% (23/198) преминахме към индивидуализиране на лечението (преминаване към друг ДОАК или ВКА или промяна на дозите). Измерихме нивата на апиксабан и ривароксабан под 5-ия перцентил от дефинираните диапазони при 5 от 198 пациенти при едновременно приложение на карбамазепин и валпроат. В заключение, анти-Ха измерването на апиксабан и ривароксабан дава възможност за индивидуализиране на антикоагулантната терапия.

Ключови думи: анти-Ха нива, апиксабан, ривароксабан, междуиндивидуални вариации, антиепилептични медикаменти

Адрес

за кореспонденция: проф. д-р Ива Паскалева, дмн; e-mail: iva.paskaleva@gmail.com

Abstract.

Direct oral anticoagulants (DOACs) are used as a more effective and safe alternative to vitamin K antagonists, with a simpler dosing strategy and a stable pharmacokinetic profile. However, existing data on individual variations in DOAC plasma levels suggest that determining on-treatment levels may be beneficial in certain clinical situations. This study assesses the interindividual DOAC variations and determines acceptable therapeutic ranges of plasma levels of apixaban and rivaroxaban in patients with venous thromboembolism (VTE), including a subgroup with inherited thrombophilia (THRPH). Drug levels were measured by anti-Xa chromogenic assays, performed with Innovance heparin tests (Siemens) using rivaroxaban- and apixaban-specific Biophen Hyphen calibrators and controls on CS 2500i coagulometer. The analysis included 198 patients with deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism, 106 received apixaban 2 x 5 mg/d and 92 received rivaroxaban 20 mg/OD. The ranges (median, 5th-95th percentile) of rivaroxaban peak levels in VTE group (n = 92) was 234 ng/ml (102-388) and did not differ from plasma levels in VTE with THRPH (n = 27) 220 ng/ml (85-415), p = 0.488. Observed ranges of apixaban trough levels were similar in VTE group 76 ng/ml (32-148) vs 72 ng/ml (44-135) in subgroup VTE with THRPH. A moderate correlation was found between apixaban levels and patient age (r = 0.428, p < 0.001), while the correlation between rivaroxaban levels and age was weaker (r = 0.184, p = 0.045). In the VTE-THRPH subgroup, a moderate inverse relationship was observed between apixaban levels and patient weight (r = -0.530, p = 0.016). The coefficient of variation for rivaroxaban levels in the VTE-THRPH group was significantly higher (48%) compared to other groups. Due to plasma levels falling outside the expected therapeutic range in 12% (23/198) of patients, individualized treatment adjustments were made, including switching to another DOAC or VKA or modifying the dosage. Additionally, plasma levels below the 5th percentile of the defined ranges were observed in 5 of 198 patients receiving concomitant carbamazepine or valproate therapy. In conclusion, anti-Xa measurement of apixaban and rivaroxaban provided an opportunity to individualize anticoagulant therapy.

Key words:

anti-Xa levels, apixaban, rivaroxaban, interindividual variation, antiepileptic drugs

Address

for correspondence: Prof. Iva Paskaleva, MD, PhD, e-mail: iva.paskaleva@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

След повече от едно десетилетие клинична употреба директните орални антикоагуланти (ДОАК) бяха одобрени като първа линия медикаменти (клас I, ниво на доказателственост A) за профилактика и лечение на венозния тромбоемболизъм (ВТЕ) [1, 2]. В сравнение с витамин К-антагонистите (ВКА), ДОАК показаха подобни или по-добри резултати за ефикасност и безопасност при лечението и вторичната профилактика на ВТЕ [3-5]. ДОАК имат по-улеснена стратегия за дозиране спрямо ВКА, поради стабилния им фармакокинетичен и фармакодинамичен профил. Все пак стратегията за фиксирана доза на ДОАК би могла да не бъде оптимална за някои групи пациенти в случаи на кървене или тромбоза на фона на терапия, прием на лекарства, оказващи силно въздействие върху метаболизма на ДОАК, лош къмплайънс [6-9]. Измерването на нивата на ДОАК в определени клинични ситуации е обект на дискусии. Нараства броят на проучванията за междуиндивидуална вариабилност в плазмените лекарствени нива на ДОАК [12-16]. Международният съвет за стандартизация в хематологията (ICSH) публикува консенсусни препоръки за измерване на ДОАК (2018 г. и 2021 г.). Анти-Ха хромогенните измервания показват линейна зависимост с концентрациите на ДОАК и могат да се използват за оценка на плазмената концентрация на директни FXa инхибитори със специфични калибратори и контроли [10, 11].

INTRODUCTION

After more than a decade of clinical use, direct oral anticoagulants (DOACs) have been established as first-line treatments (Class I, Level A) for the prevention and management of venous thromboembolism (VTE) [1, 2]. Compared to vitamin K antagonists (VKAs), DOACs offer similar efficacy with an improved safety profile for both the treatment and secondary prevention of VTE [3-5]. Furthermore, DOACs have a more simple dosing strategy than VKAs due to their stable pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. However, a fixed-dose strategy may not be optimal for certain patient populations, particularly those experiencing bleeding or thrombosis while on therapy, taking medications that significantly affect DOAC metabolism, or poor adherence to prescribed medications [6-9]. The necessity of measuring DOAC plasma levels in clinical practice remains a topic of debate, yet studies on interindividual variability in DOAC plasma concentrations continue to grow [12-16]. The International Council for Standardization in Hematology (ICSH) has published consensus recommendations for DOAC measurement (2018, 2021). Anti-Xa chromogenic assays, using specific calibrators and controls, exhibit a linear relationship with DOAC concentrations and can provide reliable estimations of plasma levels for direct FXa inhibitors [10, 11].

Цел

Целта на настоящото проучване е да се оценят междуиндивидуалните вариации на ДОАК плазмените нива, връзката между концентрацията на ДОАК с възрастта и теглото на пациентите и да се определят допустими граници на плазмените нива на апиксабан и ривароксабан при пациенти с венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), част от тях с наследствена тромбофилия (ТРФ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Наблюдението е ретроспективен анализ на пациенти за периода 2019-2024 г., насочени предимно от амбулаторни практики и клиниките на Националната кардиологична болница (НКБ) – София. Проучването включва 198 пациенти с установена диагноза дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и/или белодробна тромбоемболия (БТЕ), лекувани с ДОАК за най-малко 3 месеца, насочени в Лабораторията за антикоагулантен контрол на НКБ. Всички пациенти са тествани за унаследени тромбофилни рискови фактори (ТРФ): носителство на фактор V Leiden и мутация G20210A в гена за протромбин; активността за протеин С, свободен протеин S и антипротромбин. Снета е анамнеза за фамилна обремененост и присъствие на рискови фактори от околната среда.

Измерванията са извършени в ежедневна лабораторна практика. Плазмените нива са определяни на 12-ия час след последния прием (най-ниско плазмено ниво) за апиксабан и пиково ниво, измерено на 3-тия час след сутрешния прием на ривароксабан. Тези времеви интервали бяха приети въз основа на наши и публикувани проучвания [11-14]. Плазмените нива на апиксабан и ривароксабан са внасяни в базата данни на лабораторната информационна система.

Кръвните проби са вземани в епруветки с 3.2% натриев цитрат (Becton Dickinson). Цитратната плазма се получаваше след центрофугиране на 2600 g за 10 минути в рамките на един час след венепункцията и се анализираше в рамките на 2 часа от получаването ѝ. Концентрациите на лекарствата се определят чрез измерване на анти-Ха-активността в плазмата на пациентите, като се използват специфични за ривароксабан и апиксабан калибратори и контроли, Biophen Hyphen. Анти-Ха хромогенните анализи бяха извършени с Innovance хепаринови тестове (Siemens) на коагулометър CS 2500i (Sysmex). Използваните анти-Ха хромогенни анализи са базирани на конкурентно инхибиране на FXa от съответно ривароксабан/апиксабан.

Статистически анализ

Резултатите са представени като средна стойност и стандартно отклонение за нормално

Аим

The aim of the present study was to assess interindividual variations in DOAC plasma levels, to examine the relationship between DOAC concentrations and patient characteristics such as age and weight, and to establish acceptable plasma level ranges for apixaban and rivaroxaban in patients with VTE, including subgroups with inherited thrombophilia (TRPH).

MATERIAL AND METHODS

This study is a retrospective analysis of patients referred primarily from outpatient clinics and the departments of the National Heart Hospital – Sofia (NHH, Sofia) over the period 2019-2024. It includes 198 patients diagnosed with deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary thromboembolism (PE) who were treated with DOACs for at least three months and referred to the Laboratory for Anticoagulant Control at NHH, Sofia. All patients were tested for inherited thrombophilic risk factors (ITRF), including factor V Leiden mutation, G20210A mutation in the prothrombin gene, and deficiencies in protein C activity, free protein S, and anti-thrombin. Data on family history and environmental risk factors were also collected.

The measurements were carried out in daily laboratory practice. Plasma levels were determined at the 12th hour after the last intake (trough level) for apixaban and a peak levels was measured at the 3rd hour after the morning intake of rivaroxaban. These time intervals were adopted, based on our and other published studies [11-14]. Plasma levels of apixaban and rivaroxaban were entered into the database of the laboratory information system.

Blood samples were taken in 3.2% sodium citrate tubes (Becton Dickinson). Citrate plasma samples were obtained after centrifugation of 2600 g for 10 minutes within one hour after venipuncture and were analyzed within 2 hours. Drug concentrations were determined by measurement the anti-Xa-activity in patients plasma, using rivaroxaban- and apixaban-specific Biophen Hyphen calibrators and controls. Anti-Xa chromogenic assays were performed with Innovance heparin tests (Siemens) on CS 2500i coagulometer (Sysmex). The used anti-Xa chromogenic assays are based on competitive inhibition of FXa by rivaroxaban/apixaban, respectively.

Statistical analysis

The results are presented as mean and standard deviation for the normally distributed variables; median,

разпределените променливи; медиана, 5-и и 95-и перцентили за тези с негаусово разпределение. Формата на разпределението е оценена с тестовете на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк. Средните величини на две групи са сравнявани с тестовете на Ман-Уитни и t-тест за независими извадки. Връзки между количествени променливи са търсени с корелационен коефициент на Спирман, а за връзки между категориен променливи е приложен хи-квадрат анализ. Резултатите са приети за значими при $p < 0,05$. За статистическа обработка на данните и използван IBM SPSS v.26.

РЕЗУЛТАТИ

Характеристики на пациентите

В проучването са включени 198 пациенти с диагноза ВТЕ, от които 106 пациенти (47 мъже и 59 жени) са приемали 2 x 5 mg дневно апиксабан и 92-ма пациенти (48 мъже и 44 жени) са приемали 20 mg на ден ривароксабан. В групата на апиксабан преобладават жените, докато в групата на ривароксабан съотношението между мъже и жени е балансирано. Възрастта и телесното тегло не показват статистически значими разлики между двете групи с ВТЕ, приемали апиксабан или ривароксабан. Сравнението на честота на клиничните събития в двете групи не показва значими различия (табл. 1).

Пациентите бяха обособени в четири групи. Две групи са пациенти, приемали 2 x 5 mg дневно апиксабан: група с ВТЕ ($n = 106$) и подгрупа с тромбозии, ВТЕ и ТРФ ($n = 27$). Пациентите, приемали ривароксабан 20 mg на ден, също бяха обособени в две групи – група с ВТЕ ($n = 92$) и подгрупата с ВТЕ и ТРФ ($n = 27$). Честотите на разпределение на пациентите с унаследени тромбозии в групите на апиксабан и ривароксабан са без значима разлика, $p = 0.393$ (табл. 2).

5th and 95th percentiles for those with a non-Gaussian distribution. The shape of the distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The mean values of the two groups were compared with the Mann-Whitney tests or the t-test for independent samples. Relationships between quantitative variables were assessed by Spearman's correlation coefficient, and for relationships between categorical variables, Pearson chi-square test was applied. The results were considered significant if $p < 0.05$. IBM SPSS v.26 was used.

RESULTS

Patient characteristics

The study includes 198 patients diagnosed with VTE, of whom 106 (47 males and 59 females) patients received 2 x 5 mg/OD apixaban and 92 patients (48 males and 44 females) received 20 mg/OD rivaroxaban. In the apixaban group, females predominated, while in the rivaroxaban group, the ratio of males to females was balanced. Age and body weight did not show statistically significant differences between the two VTE groups receiving either apixaban or rivaroxaban. Similarly, a comparison of the frequency of clinical events between the two groups revealed no significant differences (Table 1).

Patients were divided into four groups. Two groups received apixaban 5 mg twice daily: one group with VTE ($n = 106$) and a subgroup with VTE and thrombophilias (VTE-THRPH, $n = 27$). Similarly, patients taking rivaroxaban 20 mg once daily were divided into a VTE group ($n = 92$) and a VTE-THRPH subgroup ($n = 27$). The distribution of patients with inherited thrombophilias between the apixaban and rivaroxaban groups showed no significant difference ($p = 0.393$) (Table 2).

Таблица 1. Честота на клинични прояви на ВТЕ в групите на апиксабан и ривароксабан

Table 1. Frequency of clinical manifestations of VTE in the apixaban and rivaroxaban groups

Clinical manifestations of VTE	Apixaban – VTE group	Rivaroxaban – VTE group
Дълбока венозна тромбоза (ДВТ) Deep vein thrombosis (DVT)	48/106 – 45%	42/92 – 46%
ДВТ + БЕ // DVT + PE	22/106 – 21%	20/92 – 22%
Белодробен емболизъм (БЕ) Pulmonary embolism (PE)	36/106 – 34%	30/92 – 32 %

Таблица 2. Честота на наследствените тромбофилни фактори в подгрупите с ВТЕ/ТРФ

Table 2. Frequency of inherited thrombophilic factors in the VTE/TRRPH subgroups

Наследствена тромбофилия Inherited thrombophilia	Пациенти на апиксабан Patients on apixaban	Пациенти на ривароксабан Patients on rivaroxaban	P
Умерена тромбофилия (%) Mild thrombophilia n (%)	19/27 – 70%	16/27 – 60%	0.393
Хетерозиготни носители на FV Leiden Heterozygous carriers of FV Leiden	17/27	14/27	0.409
Хетерозиготни носители на Протромбин G20210A Heterozygous carriers of Prothrombin G20210A	2/27	2/27	0.999
Тежки тромбофилии – n (%) Severe thrombophilia – n (%)	8/27 – 30%	11/27 – 41%	0.393
Хомозиготни носители на FV Leiden Homozygous carriers of FV Leiden	2/27	4/27	0.386
Хомозиготни носители на Протромбин G20210A Homozygous carriers of Prothrombin G20210A		1/27	
Двойно хетерозиготни носители на FVL и Протромбин G20210A Double heterozygous carriers of FVL and Prothrombin G20210A		2/27	
Дефицит на PS // PS deficiency	3/27	1/27	0,552
Дефицит на PC // PC deficiency	2/27	2/27	0,999
Дефицит на AT // AT deficiency	1/27	1/27	0,999

FV Leiden (FVL) – фактор V Leiden // factor V Leiden; PS - протеин S // protein S; PC – протеин C // protein C; AT – антитромбин // antithrombin

Междуиндивидуална вариация в плазмените нива на апиксабан

Намерените плазмени нива при пациентите от ВТЕ групата, получаваща апиксабан 2 x 5 mg дневно, измерени на 12-ия час след последния прием, имат медиана 76 ng/ml, диапазон на резултатите 32-148 ng/ml при вариационен коефициент 42%. Не се установи разлика в нивото на медикамента между общата група с ВТЕ (n = 106) и подгрупата пациенти с унаследени тромбофилии ВТЕ-ТРФ (n = 27), p = 0.430, представени на табл. 3. Установи се значима разлика във възрастта на пациентите в двете групи (p < 0.001), общата група са със средна възраст 55 години, а групата на ВТЕ и ТРФ са значително по-млади – средно на 43 год. Средното тегло на двете групи е сходно, p = 0.336. За цялата извадка е констатирано, че има корелация между нивото на апиксабан и възрастта на пациентите, като тя е права по посока и с умерена сила (корелационен коефициент на Спирман = 0.428, p < 0.001). Не се доказва връзка между теглото и нивото на медикамента, както и между теглото и възрастта. В подгрупата с ВТЕ и ТРФ установихме умерена по сила и обратна по посока връзка между нивото на медикамента и теглото на пациентите (корелационен коефициент на Спирман = -0.530, p = 0.016). Нивото на апиксабан при ВТЕ и ТРФ е слабо свързано с възрастта, като коефициен-

Interindividual variability in plasma apixaban levels

In patients from the VTE group receiving apixaban 5 mg twice daily, the median plasma level was 76 ng/mL, within a range of 32–148 ng/mL, with a coefficient of variation of 42%. No significant difference in drug levels was observed between the overall VTE group (n = 106) and the VTE subgroup with inherited thrombophilia (VTE-THRPH, n = 27) (p = 0.430, Table 3). A significant difference in age was found between the two groups (p < 0.001), with the VTE group having a mean age of 55 years, while the VTE-THRPH subgroup was significantly younger, with a mean age of 42 years. The average body weight of both groups was similar (p = 0.336). For the entire study population, a direct and moderately strong correlation was found between apixaban levels and patient age (Spearman's correlation coefficient = 0.428, p < 0.001). No correlation was observed between weight and drug levels or between weight and age. However, in the VTE-THRPH subgroup, a moderate inverse correlation was found between drug levels and body weight (Spearman's correlation coefficient = -0.530, p = 0.016). The association between apixaban levels and age in the VTE-THRPH subgroup was weak, with a borderline

тът е с гранична значимост (корелационен коефициент на Спирман = 387, $p = 0.057$). Креатининовият клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault, бе 94 ± 29 ml/min в групата с ВТЕ на апиксабан.

Нивата на апиксабан извън намерените терапевтични диапазони са 11%. Две стойности се различават значимо от останалите в горния диапазон, съответно 182 ng/ml и 191 ng/ml, установени при две жени на 58 год. и съответно на 81 год. (фиг. 1).

significance (Spearman's correlation coefficient = 0.387, $p = 0.057$). Creatinine clearance, calculated using the Cockcroft-Gault formula, was 92 ± 27 mL/min in the apixaban VTE group.

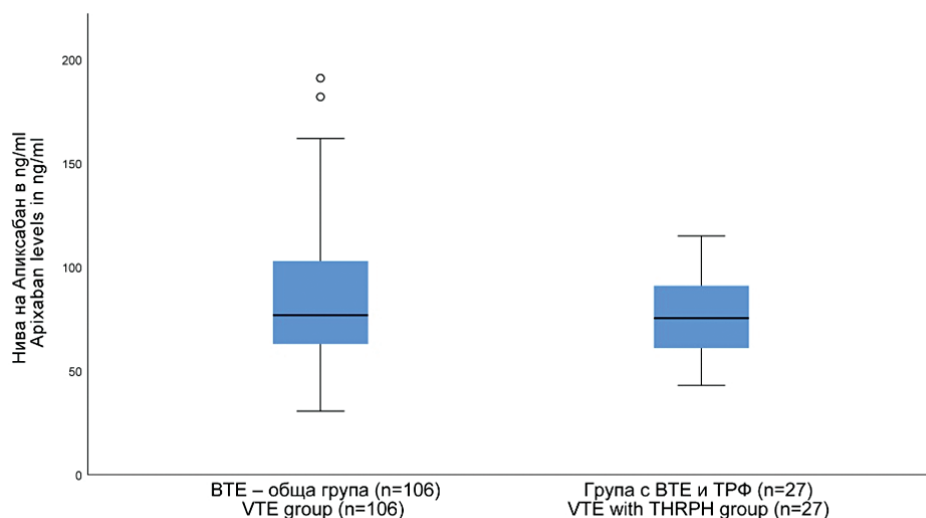
Apixaban levels outside the expected ranges were 11%. Two values differed significantly from the others in the upper range, respectively 182 ng/ml and 191 ng/ml, found in two females (58 years and 81 years), presented on Fig. 1.

Таблица 3. Демографски и клинични характеристики на пациентите на апиксабан

Table 3. Demographic and clinical patient characteristics on apixaban

Apixaban 2 x 5 mg/d	ВТЕ група VTE group	Група с ВТЕ и с ТРФ VTE/THRPH group	p
Медиана на понижение Median trough level	76 ng/ml	72 ng/ml	0.430
5-и перцентил 5th percentile	32 ng/ml	44 ng/ml	
95-и перцентил 95th percentile	148 ng/ml	135 ng/ml	
CV % между индивидите CV % interindividual	42%	34.5%	0.386
Пациенти (бр.) Patients (n)	106	27	
Пол, мъже/жени (бр.) Gender, male/female (n)	47/59	14/13	0.484
Възраст (год.), mean \pm SD Age (years), mean \pm SD	55 \pm 15	43 \pm 12	< 0.001
Телесно тегло (kg), mean \pm SD Body weight (kg), mean \pm SD	88 \pm 21	80 \pm 19	0.336
Дълбока венозна тромбоза – ДВТ Deep vein thrombosis – DVT	48/106 – 45%	14/27 – 52%	0.541
ДВТ + БЕ // DVT + PE	22/106 – 21%	6/27 – 22%	0.561
Белодробен емболизъм – БЕ Pulmonary embolism – PE	36/106 – 34%	7/27 – 26%	0.241

CV – вариационен коефициент // coefficient of variation



Фиг. 1. Box-plot диаграма на плазмени нива на апиксабан

Fig. 1. Box-plot diagram of apixaban plasma levels

Междундивидуална вариация в плазмените нива на ривароксабан

Пиковите плазмени нива на ривароксабан в групата с ВТЕ (n = 92) не се различаваха от нивата, измерени в подгрупата с ВТЕ и с ТФР, съответно 234 (102-388) ng/ml спрямо 220 (85-415) ng/ml, p = 0.488. Установи се слаба по сила и права по посока връзка между нивото на ривароксабан и възрастта на пациентите (корелационен коефициент на Спийърман = 0.184, p = 0.045) само в общата група с ВТЕ. Вариационният коефициент (CV) на измерените плазмени нива в подгрупата на ВТЕ и тромбозия е значимо по-висок – 48% в сравнение с ВТЕ групата (CV 37%) – табл. 4. Креатининовият клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault, бе 104 ± 41 ml·min в групата с ВТЕ на ривароксабан.

Ниски пикови нива между 60 ng/ml и 100 ng/ml, след прием на 20 mg/OD ривароксабан намерихме при петима от 92 пациенти в общата група. Двама бяха с нива над 95-ти диапазон, съответно 428 ng/ml и 492 ng/ml (44 год и 75 год), представени на фиг. 2.

На табл. 5 са представени плазмени нива на апиксабан и ривароксабан на други автори, съпоставими с времевите интервали на измерване в нашето проучване, най-ниска концентрация за апиксабан на 12-ия час след приема и пикова концентрация на ривароксабан, измерена на 3-ия час.

Interindividual variation in rivaroxaban plasma levels

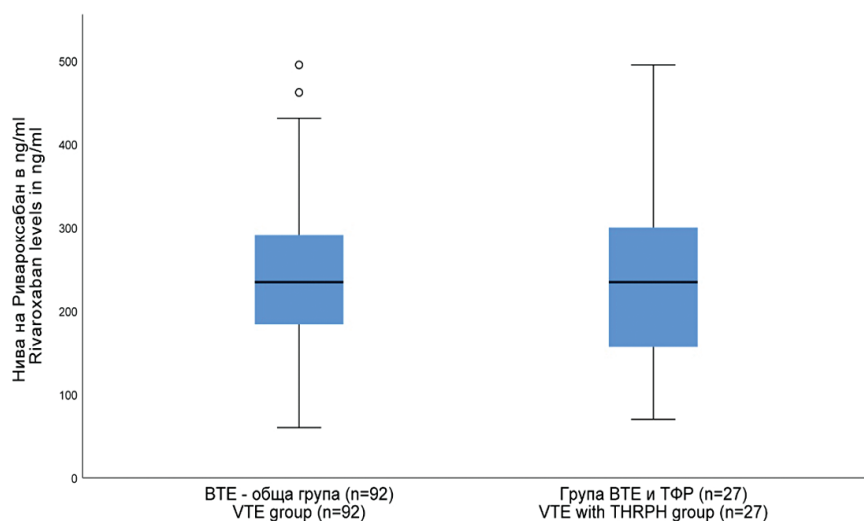
Peak plasma levels of rivaroxaban in the VTE group (n = 92) did not differ from those measured in the VTE/THRPH subgroup, respectively 234 (102-388) ng/ml vs. 220 (85-415) ng/ml, p = 0.488. A weak and straight relationship between rivaroxaban level and the age of patients was found (Spearman correlation coefficient = 0.184, p = 0.045) only in the VTE group. The coefficient of variation (CV) of the measured plasma levels in the subgroup of the VTE and thrombophilias was significantly higher – 48% compared to the VTE group (CV 37%) – Table 4. Low peak levels between 60 ng/ml and 100 ng/ml, 3 hours after taking rivaroxaban 20 mg/OD, were found in five of the 92 patients in the VTE group. Two patients had levels above the 95th range, 428 ng/ml and 492 ng/ml, respectively (44 years and 75 years), presented on Fig 2. Creatinine clearance, calculated using the Cockcroft-Gault formula, was 104 ± 41 ml/min in the apixaban VTE group.

Table 5 presents the plasma levels of apixaban, and rivaroxaban reported by other authors, measured at time intervals comparable to those in our study. Specifically, the trough concentration of apixaban was assessed 12 hours after administration, while the peak concentration of rivaroxaban was measured 3 hours post-dose.

Таблица 4. Демографски и клинични характеристики на пациентите на ривароксабан

Table 4 Demographic and clinical patient characteristics on rivaroxaban

Rivaroxaban 20 mg/OD	ВТЕ – обща група VTE group	Група на ВТЕ и ТРФ VTE with THRPH group	p
Медиана, пиково ниво Median, peak level	234 ng/ml	220 ng/ml	0.488
5-и перцентил 5th percentile	102 ng/ml	85 ng/ml	
95-и перцентил 95th percentile	388 ng/ml	415 ng/ml	
CV % между индивидите CV % interindividual	37%	48%	
Пациенти (бр.) // Patients (n)	92	27	
Пол, мъже/жени (бр.) Gender, male/female (n)	48/44	14/13	0,972
Възраст (год.), mean ± SD Age (years), mean ± SD	48 ± 18	39 ± 14	0,011
Телесно тегло (kg), mean ± SD Body weight (kg), mean ± SD	89 ± 21	90 ± 23	0,810
Дълбока венозна тромбоза – ДВТ Deep vein thrombosis – DVT	42/92 – 45%	13/27- 58%	0,935
ДВТ + БЕ // DVT + PE	20/82 – 22.4%	6/27 – 22%	0.999
Белодробен емболизъм – БЕ Pulmonary embolism – PE	30/92 – 33.6%	8/27 – 30%	0.819



Фиг. 2. Box-plot диаграма на пикови нива на ривароксабан

Fig. 2. Box-plot diagram of peak rivaroxaban levels

Таблица 5. Очаквани нива на ДОАК на пациенти при лечение или профилактика на ВТЕ

Table 5. Expected drug levels in patients receiving DOACs for treatment or prophylaxis of VTE

	Нива на апиксабан в плазма ng/ml Apixaban trough levels ng/ml		Нива на ривароксабан в плазма ng/ml Rivaroxaban peak level ng/ml
VTE_C trough_2 x 5 mg Byon W. et al., 2017	63 (22-177)	VTE_Cmax 20 mg/OD Gosselin RC et al. 2018	270 (189-419)
VTE_C trough_2 x 5 mg Паскалева И. и сътр. (настоящо проучване)	76 (32-148) VC 42%	VTE_peak _20 mg/OD Паскалева И. и сътр. (настоящо проучване)	234 (102-388) VC 37%
Reda S. et al., 2022	71 (13-114) VC 53%	Reda S. et al. 2022	227 (98-367) VC 46%

Промяна на антикоагуланта

При 7 (7%) от 106 пациенти в групата на апиксабан има смяна на антикоагуланта. Трима пациента от групата ВТЕ с ТФР (съответно с протеин S и протеин C дефицит), поради много ниски нива на апиксабан 20 ng/ml – 24 ng/ml, са преминали на витамин К-антагонист (аценокумарол). Други двама, респективно хетерозигот за FVL и хетерозигот за prothrombin G20210A също с ниски плазмени нива, са прехвърлени на 20 mg/OD ривароксабан с добър отговор в средна област на определения диапазон за ривароксабан (248 и 293 ng/ml). При двама са измерени съпоставимо ниски нива за апиксабан и ривароксабан. Общо 6/92 пациенти от групата с ривароксабан са преминала на друг антикоагулант. Трима от подгрупата ВТЕ/ТФР (АТ дефицит, РС дефицит и двоен хетерозиготен носител FVL/Prothr 20210 G > A) са преминали на аценокумарол (синтром), една пациентка с хематурия и две с менометрорагия са превключени от ривароксабан на апиксабан (табл. 6).

Change of anticoagulation

In 7 out of 106 (7%) patients in the apixaban group, there was a change in anticoagulant. Three patients in the VTE group with THRPH (protein S deficiency and protein C deficiency, respectively), due to very low apixaban levels of 20 ng/ml – 24 ng/ml, were switched to a vitamin K antagonist (acenocoumarol). Two other patients, respectively heterozygous for FVL and heterozygous for Prothrombin G20210A also with low plasma levels, were switched to 20 mg/OD rivaroxaban with a good response in the middle of the defined range for rivaroxaban (248 and 293 ng/ml). In two patients, comparably low levels for apixaban and rivaroxaban were measured. A total of 6/92 patients in the rivaroxaban group were switched to another anticoagulant. Three patients from VTE/THRPH subgroup (AT deficiency, PC deficiency and double heterozygous carrier FVL/Prothr 20210 G > A) were switched to acenocoumarol (sintrom), one female with hematuria and two others with menometrorrhagia were switched from rivaroxaban to apixaban (Table 6).

Таблица 6. Промени в антикоагулантния режим // Table 6. Changes in anticoagulant management

Промяна – бр. (%) Change – n (%)	Apixaban – 13/106 (12%)	Rivaroxaban – 10/92 (11%)
Преминаване на друг ДОАК Switch to other DOAC	4/106	3/92
Преминаване към вит. К-антагонист Switch to VKA	3/106	3/92
Преминаване към друга доза Switch to other dose	6/106	4/92

Нежелани събития

Четирима пациенти от групата на аписабан (4/106) съобщиха за кървене от венците и епистаксиса, като само един резултат беше над горния диапазон на измерените стойности – 191 ng/ml. В групата на ривароксабан при шестима (6/92) наблюдавахме кръвоизливи от мукозно кървене (двама с хематурия, трима с конюнктивално кървене или епистаксис, един с кървене от хемороиди), като само една жена беше с висока плазмено ниво 495 ng/ml на ривароксабан. За по-чести и обилни менометрорагия съобщиха 6 от 44 жени в групата на ривароксабан с плазмени нива в допустими граници от 70 ng/ml до 383 ng/ml и при три пациентки 3/59 в групата на аписабан има умерена метрометрорагия.

При четирима пациенти от групата на аписабан са съобщени рецидиви на фона на прием 2 x 5 mg аписабан. Първият случай е след продължително пътуване над 10 часа при жена, хетерозиготен носител на FVL, при измерено ниво 80 ng/ml. Освен това двама мъже на 35 и 38 год. са с рецидив на БТЕ при измерено ниско плазмено ниво аписабан респ. 20 и 24 ng/ml и четвъртият случай е при жена с лекарствена концентрация 106 ng/ml. При двама пациенти от групата на ривароксабан (с дефицит на протеин S и хомозиготен носител на FVL) има рецидиви на ДВТ поради недобро придържане към лечението и прекъсван прием, както и при един мъж с рецидив на БТЕ, с лекарствено ниво 147 ng/ml. Съобщените до момента данни показват вероятна връзка между лекарствена концентрация и ефекта, но не предоставят убедителни доказателства за нуждата от мониториране в рутинната клинична практика. Освен това все още достъпът за измерване на концентрацията на всички ДОАК е ограничен [7-9].

Интерференция на плазмените нива на ривароксабан и аписабан с антиепилептични лекарства

Установихме, че едновременното използване на силни индуктори на P-gp и CYP3A4 изоензима, като карбамазепин (Neurotop) и натриев валпроат (Depakin), и прием на аписабан или риварокса-

Adverse events

Four patients in the apixaban group (4/106) reported gingivitis and epistaxis, with only one drug level above the upper limit of the measured values – 191 ng/ml. In the rivaroxaban group, six (6/92) had mucosal bleeding (two with hematuria, three with conjunctival bleeding or epistaxis, one with hemorrhoidal bleeding), with only one woman having a high plasma level of 495 ng/ml of rivaroxaban. More frequent and abundant metromenorrhagia was reported by 6 of 44 women in the rivaroxaban group with plasma levels within the acceptable range of 70 ng/ml to 383 ng/ml and moderate metromenorrhagia, in three patients 3/59 in the apixaban group.

In the apixaban group, four patients experienced recurrences: a heterozygous FVL carrier developed DVT recurrence after a long journey of more than 10 hours, despite a measured apixaban level of 80 ng/ml; two men (35- and 40-years old) experienced a recurrence of PE with a low plasma apixaban levels of 20-24 ng/mL; and a woman had a PE relapse with a measured concentration of 106 ng/mL. In the rivaroxaban group, two patients with protein S deficiency and homozygous FVL carrier status experienced DVT recurrences due to poor adherence to treatment and interruptions in drug intake. Additionally, a man with a PE relapse had a measured rivaroxaban level of 147 ng/mL. Although literature reports suggest a potential relationship between drug concentration and therapeutic effect, there is no conclusive evidence supporting the necessity of routine DOAC monitoring in clinical practice. Furthermore, access to DOAC level measurement remains limited [7-9].

Interference of plasma levels of rivaroxaban and apixaban with antiepileptic drugs

We found that the concurrent use of strong inducers of P-gp and the CYP3A4 isoenzyme, such as carbamazepine (Neurotop) and valproic acid (Depakin), with apixaban or rivaroxaban resulted in a greatly reduction in plasma levels. In the apixaban group, three

бан водят до значително понижение на плазменото ниво. В групата на аписабан двама души са приемали карбамазепин и един валпроева киселина с нива на аписабан съответно 20 ng/ml, 24 ng/ml и 25 ng/ml. Подобни ниски лекарствени концентрации измерихме при успоредното използване на карбамазепин или валпроат с ривароксабан. Данните са представени на табл. 7.

patients (3/106) were taking antiepileptic drugs: two were on carbamazepine and one on valproic acid, with measured apixaban levels of 20 ng/mL, 24 ng/mL, and 25 ng/mL, respectively. Similarly, in the rivaroxaban group, three patients (3/92) were affected: two were taking carbamazepine and one was on valproic acid, with measured rivaroxaban levels of 102 ng/mL, 147 ng/mL, and 60 ng/mL, respectively (Tabl. 7).

Таблица 7. Плазмени нива при лекарствени взаимодействия // Table 7. Plasma levels in drug-drug interactions

Антиепилептични лекарства Antiepileptic drugs	Група с аписабан Apixaban group	Нива на спад Trough Levels	Група с ривароксабан Rivaroxaban group	Пикови нива Peak levels
Carbamazepin (Neurotop)	2/106	20 ng/ml 24 ng/ml	2/92	102 ng/ml 147 ng/ml
Sodium valproate (Depakine)	1/106	25 ng/ml	1/92	60 ng/ml

ОБСЪЖДАНЕ

Директните орални антикоагуланти подобриха възможностите за лечение на ВТЕ като по-ефикасна и безопасна алтернатива на ВКА, с бързото начало на действие, по-улеснена стратегия за дозиране, по-малко променлив антикоагулантен ефект и по-стабилен фармакокинетичен профил. Проучвания, оценяващи приложението им в реалната клинична практика показаха обаче, че определяне на антикоагуланта активност при пациенти на ДОАК може да се изисква както при спешни случаи, свързани с кръвене или тромбоза на фона на терапия, така и при съмнение за предозиране или недостатъчна експозиция, напреднала възраст, фактори повлияващи абсорбцията и фармакокинетика на медикамента [9-16]. Публикуваните резултати от измерване на плазмените нива на ДОАК се съобщаваха като стойности в или извън „очакван терапевтичен диапазон“ или диапазони по време на терапия “on therapy ranges” [7, 10, 13].

Референтният метод с високата степен на специфичност, чувствителност, точност и възпроизводимост за измерване концентрация на ДОАК е течната хроматография с тандемна масспектрометрия (LC-MS/MS), считан за „златен стандарт“. Техническата сложност, скъпата апаратура, високото ниво на експертиза са неудобства за използването му в рутинната лабораторна практика [7, 8, 10]. Специфични калибрирани анти-Ха хромогенен анализи са чувствителни и могат надеждно да определят количеството на директни FXa инхибитори, лесно се адаптират към автоматизирани хемостазни анализатори, с оптимално време за извършване \approx 35-60 min [8, 9]. Тези анализи обаче не се предлагат във всяка лаборатория.

DISCUSSION

Direct oral anticoagulants have improved the treatment of VTE as a more effective and safe alternative to VKA, with a rapid onset of action, a relative simple dosing strategy, less variable anticoagulant effect, and a more stable pharmacokinetic profile. However, studies evaluating their use in real-world clinical practice have shown that determination of anticoagulant activity in patients on DOACs may be required in specific clinical situation, related to bleeding or thrombosis on therapy, as well as in cases of suspected overdose or underexposure, consideration of dose adjustment, advanced age, and factors affecting absorption and pharmacokinetics of the drug [9-16]. The available data from plasma DOAC measurements were reported as values within or outside the “expected therapeutic range” or “on therapy” ranges [7, 10, 13].

The gold-standard method for measuring DOAC concentrations is liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), which offers high specificity, sensitivity, accuracy, and reproducibility. However, its use in routine clinical practice is limited due to the need for expensive equipment, technical complexity, and a high level of expertise [7, 8, 10]. Specific calibrated anti-Xa chromogenic assays, which are sensitive and can reliably quantify direct FXa inhibitors, are more adaptable for automated hemostasis analyzers and provide results within 35-60 min [8, 9]. However, these assays are not available in all laboratories.

Редица автори отчитат високи нива на променливост между пациентите, като измерените коефициенти на вариация (CV) за най-ниско ниво се движат между 29 и 53% и за пиково ниво 31-38%, при прием на 2 x 5 mg/OD аписабан [13-15]. При ривароксабан, който се приема един път дневно, коефициентът на вариация е много висок при измерване на най-ниското ниво 24 часа преди следващ прием от 40-67% и по-нисък в пиковата концентрация CV 32-49% [12-14]. Тази висока променливост в най-ниските концентрации на ривароксабан ни даде основание да изберем измерване на пиковите концентрации 3 часа след сутрешен прием на ривароксабан 20 mg. Намерените от нас „очаквани диапазони“ за най-ниски нива на аписабан – 76 ng/ml (32-148 ng/ml), при вариационен коефициент между нивата на пациентите от 42% и медианна стойност за пикови концентрации на ривароксабан 235 (102-389) ng/ml с CV 37%, са съпоставими (табл. 5) със съобщаваните диапазони на измерени концентрации в други проучвания [10, 13, 15].

Въпреки описаната вариабилност в плазмените нива на директните анти-Ха инхибитори, има по-малко данни, показващи връзката на вариациите с кървене или тромбоемболични събития. Приема се, че все още данните са недостатъчни за предоставяне на прагови стойности за коригиране на дозата въз основа само на нивата на ДОАК. Въпреки това все повече нарастват назначенията за измерване нивата на ДОАК. При 12% (23/198) от нашите пациенти променихме дозата или антикоагуланта въз основа измерените ДОАК нива и характеристиките на пациента. Подобни данни за промяна на антикоагулантния режим при 81/604 (13.4%) и прекъсване на антикоагулация или обратимост на антикоагуланта при спешни състояния в 92/604 (15.4%), съобщават R. Bavalia и сътр. 2021 [12]. Друго проучване на S. Reda и сътр. съобщава за по-нисък процент – 8% (46/556), на промяна в антикоагуланта от ривароксабан към аписабан на базата на измерени лекарствени концентрации [13].

Все повече се поставя въпроса за индивидуализиране на антикоагулантното лечение при жени, приемащи анти-Ха инхибитори. В обзорен преглед Speed и сътр. 2021 [16] обобщават данните от 8 съобщения за обилно менструално или вагинално кървене [18, 19], включително случаи на ривароксабан 24/96 (25%) и аписабан 4/43 (9.6%), сравнение на честота на кървене между ривароксабан 31/121 (41%) с ВКА 8/121 (18%). В нашето проучване 3/59 (5%) от жените на аписабан и 6/44 (14%) от тези на ривароксабан съобщиха за обилни и чести менометрорагии с плазмени нива в очакваните диапазони. В ход са редица проучвания: RAMBLE, MEDEA и PERIOD, целящи да сравнят честотата на менстру-

Several studies have reported high levels of variability between patients, with measured coefficients of variation for trough level, ranging between 29% and 53% and for a peak level of 31-38%, when taking 2x5 mg/OD apixaban [13-15]. With rivaroxaban, which is taken once daily, the coefficient of variation is very high when measured at trough level, 24 hours before the next intake of 40-67% and lower in peak concentration CV 32-49% [12-14]. Given this high variability, particularly in rivaroxaban trough levels, we opted to measure peak concentrations three hours post-dose. The “expected ranges” that we found for apixaban, measured at the 12th hour after the last intake or the trough concentration, were 76 ng/ml (32-148 ng/ml) with a coefficient of variation between patient levels of 42% and for peak plasma concentrations for rivaroxaban 235 (102-389) ng/ml with interindividual variation of 37%, are comparable (Table 5) with the reported ranges in other studies [10, 13, 15].

Despite the reported variability in plasma levels of direct anti-Xa inhibitors, there is limited data establishing a clear association between drug levels and bleeding or thromboembolic events. Current evidence remains insufficient to define dose adjustment thresholds based solely on DOAC levels. However, the demand for DOAC level measurement in clinical practice is increasing. In our study, 12% (23/198) of patients required a dose adjustment or a switch to a different anticoagulant based on measured DOAC levels and individual patient characteristics. Similarly, Bavalia et al. reported anticoagulant regimen changes in 13.4% (81/604) of patients and interruption or reversal of anticoagulation in emergency situations in 15.4% (92/604) of cases [12]. Another study by Reda S et al. found a lower rate of anticoagulant switching from rivaroxaban to apixaban (8%, 46/556) based on measured drug concentrations [13].

The question of individualizing anticoagulant treatment in women taking anti-Xa inhibitors is increasingly being raised. Speed et al. 2021 [16] summarized data from 8 reports of heavy menstrual or vaginal bleeding [18, 19], including cases on rivaroxaban 24/96 (25%) and on apixaban 4/43 (9.6%), comparison of bleeding frequencies [19] between rivaroxaban 31/121 (41%) with a VKA 8/121 (18%). In our study, 3/59 (5%) of women on apixaban and 6/44 (14%) of women on rivaroxaban reported prolonged menorrhagia with plasma levels in the expected ranges. A number of studies are underway: RAMBLE, MEDEA and PERIOD aimed to compare the frequency of menstrual bleeding in

ално кървене при жени, приемащи анти-Ха инхибитори или друга антикоагулантна терапия.

Фармакогеномиката на ДОАК е сравнително нова област на проучване. Беше показано, че както фармакогеномиката, така и съответните лекарствени взаимодействия могат да доведат до вариабилност в плазмата лекарствени нива [19-21]. Апиксабан се свързва директно и инхибира свободния и свързания в протромбиназния комплекс фактор Ха. Някои от важните фармакокинетични характеристики на апиксабан включват 50% перорална бионаличност, 87% се свързват с плазмените протеини, достигане на пикова плазмена концентрация 2.5-4 часа след приложението му, полуживот от приблизително 12 часа, чернодробен метаболизъм предимно CYP3A4 и CYP3A5 и 25% бъбречна екскреция. Основните пътища за елиминиране на апиксабан включват билиарна/интестинална (56%) и бъбречна екскреция (24,5%). Апиксабан се транспортира от Р-гликопротеина (P-gp) и breast cancer resistance protein (BCRP). Повишената чревна експресия на пермеабилитетен Р-gp може да намали абсорбцията на лекарства, които са субстрати за АТР зависима ефлуксна помпа. По този начин има намалена бионаличност и не се достигат терапевтични плазмени концентрации. Р-гликопротеинът е кодиран от гена ABCB1. Ефект на генетични варианти на генни локуси в ABCB1 върху експресията на Р-гликопротеин може да обясни някои от вариациите в пиковите плазмени нива на апиксабан [9, 19, 23].

Ривароксабан свързва както свободния фактор Ха, така и свързания в протромбиназния комплекс и в съсирека фактор Ха. Има орална бионаличност от приблизително 80% като системната експозиция се повишава, когато се прилага по време на хранене. Пиковите плазмени концентрации настъпват 2-4 часа след приложението му, има полуживот на елиминиране около 10 часа (от 5 до 13 часа) и неговата анти-Ха активност се връща към изходното ниво за 24-48 часа. Екскрецията е в 66% бъбречна и в 30% интестинална. Ривароксабан се метаболизира от CYP450 изоензими, предимно от CYP3A4 (CYP2C8 и CYP2J2), субстрат е на ефлукс транспортера Р-gp и на BCRP.

Генетичните варианти на ABCB1 и CYP3A4 се свързват с интериндивидуалните вариации на плазмените нива на апиксабан и ривароксабан. Силни индуктори на CYP3A4 и р-гликопротеин като рифампин, карбамазепин, фенитоин, валпроева киселина, фенобарбитал могат да намалят плазмените нива на апиксабан и да доведат до незадоволителен терапевтичен ефект. Такива фармакогенетични взаимодействия наблюдавахме при трима пациенти в групата на апиксабан с ниски нива 20-25 ng/ml, двама приемаха карбамазепин и един валпроат (Депакин). В групата

women taking anti-Xa inhibitors or other anticoagulant therapy.

The pharmacogenomics of DOAC is a relatively new area of studying. It has been shown that both pharmacogenomics and relevant drug interactions can lead to variability in plasma drug levels [19-21]. Apixaban binds directly to and inhibits the free and prothrombinase complex bound factor Xa. Some of the important pharmacokinetic characteristics of apixaban include 50% oral bioavailability, 87% binding to plasma proteins, reaching peak plasma concentration 2.5-4 hours after administration, half-life of approximately 12 hours, hepatic metabolism predominantly CYP3A4 and CYP3A5, and 25% renal excretion. The main pathways of eliminating apixaban include biliary/intestinal (56%) and renal excretion (24.5%). Apixaban is transported by the P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Increased intestinal expression of permeability P-gp may decrease the absorption of drugs that are substrates of the ATP-dependent efflux pump. Thus, there is reduced bioavailability and therapeutic plasma concentrations are not reached. P-glycoprotein is encoded by the ABCB1 gene. Effect of genetic variants of gene loci in ABCB1 on P-glycoprotein expression may explain some of the variations in peak plasma levels of apixaban [9, 19, 23].

Rivaroxaban binds both the free factor Xa and the factor Xa bound in the prothrombinase complex and in the clot. It has an oral bioavailability of approximately 80% and systemic exposure increases when administered during meals. Peak plasma concentrations occur 2-4 hours after its administration, it has an elimination half-life of about 10 hours (5 to 13 hours), and its anti-Xa activity returns to baseline in 24-48 hours. The excretion is 66% renal and 30% intestinal. Rivaroxaban is metabolized by CYP450 isoenzymes, mainly by CYP3A4/5 (CYP2C8 and CYP2J2), and is also a substrate of the efflux transporter P-gp and BCRP.

Genetic variants of ABCB1 and CYP3A4/5 are associated with interindividual variations in plasma levels of apixaban and rivaroxaban. Strong inducers of CYP3A4 and p-glycoprotein such as rifampin, carbamazepine, phenytoin and phenobarbital can reduce plasma levels of apixaban and may lead to an unsatisfactory therapeutic effect [9, 21, 22]. Such pharmacokinetic interactions were observed in three patients in the apixaban group with extremely low levels of around 20-25 ng/ml, two taking carbamazepine and one valproate (Depakin). In the rivaroxaban group, we

на ривароксабан понижени пикови нива открихме при двама, приемаща карбамазепин и при един на валпроат, съответно 102 ng/ml 147 ng/ml и 60 ng/ml. Пациентът с ниски стойности на пиково ниво на ривароксабан, на дългосрочна терапия с валпроат (sodium valproate) поради посттравматична епилепсия, имаше слаба реканализация на вена феморалис и вена поплитеа след назначено лечение 21 дни 2 x 15 mg/OD ривароксабан, и последващ едномесечен прием на 20 mg/OD ривароксабан. Пациентът е хетерозиготен носител на Prothrombin 20210 G > A и беше превключен на аценокумарол 28 mg седмично с добър лабораторен и терапевтичен отговор след 4-месечно лечение [24].

Тромбофилията е наследствено и/или придобито предразположение, свързано с повишен риск за венозни или артериални тромбози, или протромботично състояние. Терминът унаследена тромбофилия най-често се прилага за състояния, при които генетичната мутация засяга количеството или функцията на белтък в коагулационната система. Най-честите генетични дефекти в клиничната практика са дефицит на естествено срещащи се антикоагуланти: антитромбин III (AT), протеин C (PC), протеин S (PS) и полиморфизми, фактор V Leiden (FVL) и протромбин генен вариант (G20210A Prothrombin). Общо прието е, че дефицитът на AT, PC, PS и хомозиготни мутации FVL и G20210A Prothrombin, свързани с усилване на функцията, причиняват тежка тромбофилия. Ефектът на единичния генетичен фактор самостоятелно за възникване на тромботично заболяване е умерен, но може да придобие клинично значение в присъствието на допълнителни генетични фактори или фактори на околната среда. В една трета от нашите пациенти са открити допълнителни фактори от околната среда, прием на орални контрацептиви, бременност, постродов период, хирургични интервенции, инфекции, травми.

Наследствената тромбофилия води до различни клинични прояви — предимно ВТЕ, които изискват антикоагулантна терапия [28]. Скорошен анализ на E. Campello и сътр. (2020) показва, че ДОАК имат подобна ефикасност на ВКА при лечението на ВТЕ при пациенти с тромбофилия, без значителни разлики по отношение на остатъчната венозна тромбоза и посттромботичен синдром, без големи епизоди на кървене и по-нисък 2-годишен риск от рецидив на ВТЕ след спиране на антикоагуланта [25]. Систематичен преглед и метаанализ от Elsebaie и сътр. показва ефикасността на ДОАК (основно дабигатран, ривароксабан) за предотвратяване на рецидив на ВТЕ спрямо ВКА при пациенти с наследствена тромбофилия [26]. При проучване на 45 пациенти с тежки тромбофилии Seggaо и сътр. посочват, че ДОАК са обещаващ терапевтичен вариант по отношение на

found severely reduced peak levels of 102 ng/ml 147 ng/ml и 60 ng/ml, respectively in two patients taking carbamazepine and one taking valproate. The patient with extremely low peak rivaroxaban levels on long-term sodium valproate therapy due to post-traumatic epilepsy, had poor recanalization of the femoralis vein and the poplitea vein after treatment of 21 days 2x15 mg/OD rivaroxaban, followed by a one-month intake of 20 mg/OD rivaroxaban. The patient was a heterozygous carrier of Prothrombin 20210 G > A and was switched to acenocoumarol 28 mg/week with a good laboratory and therapeutic response after 4 months of treatment [24].

Thrombophilia is a hereditary and/or acquired predisposition associated with an increased risk of venous or arterial thrombosis, or a prothrombotic state. The term inherited thrombophilia is most commonly applied to conditions in which a genetic mutation affects the quantity or function of a protein in the coagulation system. The most common genetic defects in clinical practice are deficiency of naturally occurring anticoagulants: antithrombin III (AT), protein C (PC), protein S (PS), and factor V Leiden (FVL) polymorphisms, and prothrombin gene variant (PT20210A). It is generally accepted that deficiency of AT, PC, PS, and function-enhancing homozygous mutations FVL and homozygous Prothrombin G20210A cause severe thrombophilia. The effect of a single genetic factor alone on the occurrence of thrombotic disease is moderate but may acquire clinical significance in the presence of additional genetic or environmental factors. In one third of our patients, additional environmental factors as oral contraceptives, pregnancy, postpartum period, surgical interventions, infections or traumas were found.

Inherited thrombophilia leads to various clinical manifestations, mainly VTE, which require anticoagulant therapy [28]. A recent analysis by E. Campello et al. 2020 showed that DOACs had similar efficacy to VKA in the treatment of VTE patients with thrombophilia, with no significant differences in terms of residual venous thrombosis and post-thrombotic syndrome, no major bleeding episodes, and a lower 2-year risk of VTE recurrence after discontinuation of the anticoagulant [25]. A systematic review and meta-analysis by Elsebaie et al. 2019 showed the efficacy of DOACs (mainly dabigatran, rivaroxaban) in preventing recurrence of VTE versus VKA in patients

ефикасността и безопасност за лечение на VTE [27]. Измерените плазмени нива на апиксабан и ривароксабан са сравними в групата пациенти с потвърдена VTE диагноза и наследствена тромбоза с общата група VTE, което показва че ДОАК може да бъде потенциално добра алтернатива за антикоагулация в лечение на VTE при пациенти с наследствена тромбоза [25-28]. В описаните от нас подгрупи на VTE и ТФР, при четирима пациенти 4/54 наблюдавахме рецидиви на VTE поради лошо придържане към назначената терапия, прием на валпроат и присъствие на допълнителен рисков фактор.

Анализирайки нашите данни и тези в други проучвания приемаме, че оценка на риска за нежелани събития е комплексен и зависи от различни фактори като унаследени тромбофилни рискови фактори, други провокиращи фактори от околната среда, демографски характеристики, плазмени нива на медикаментите, между лекарствени взаимодействия и е трудно да се отдели самостоятелен фактор, който да подобри клиничия резултат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, понастоящем разполагаме с множество антикоагулантни възможности за лечение на VTE. Изборът на подходящ антикоагулант е от значение за намаляване на усложненията и следва да бъде съобразено с лекарствени взаимодействия, кръвене или тромбоза на фона на прием на антикоагулант, с наследствени и/или по-често придобити рискови фактори. Ние не открихме различия в плазмените нива на ДОАК при пациенти с VTE със или без наследствена тромбоза. Намерените междуиндивидуални различия в измерваните плазмени концентрации на изследваните ДОАК и резултатите от тестовете, могат да послужат при обмисляне на корекции на дозата. Специфично калибрирани анти-Ха хромогенни анализи са чувствителни и точни при определяне на плазмените нива на директни FXa инхибитори, имат кратко време за измерване и лесно се адаптират към хемостазните анализатори. Въпреки широките терапевтични прозорци на новите директни перорални антикоагуланти бъдещи изследвания трябва да бъдат фокусирани върху изследване на генетичните варианти и молекулните механизми, които допринасят до промяна на плазмените нива на ДОАК. Както фармакогеномиката, така и съответните лекарствени взаимодействия могат да доведат до вариабилност в плазмените нива на лекарството, което да изисква корекция на дозата или промяна на антикоагуланта.

with inherited thrombophilia [26]. In a study of 45 patients with severe thrombophilias, Serrao et al. 2019 showed that DOACs are a promising therapeutic option in terms of efficacy and safety for the treatment of VTE [27].

In our study, we found no differences in measured plasma concentrations of apixaban and rivaroxaban in the VTE group compared to VTE and inherited thrombophilia, indicating that DOAC may be a potentially good alternative for anticoagulation in the treatment of VTE in patients with thrombophilia [25-28]. In the subgroups of VTE and THRP, described by us, in four patients 4/54 we observed relapses of VTE due to poor adherence to the prescribed therapy, valproate intake and the presence of an additional risk factors.

Based on our data and findings from other studies, we conclude that risk assessment for adverse events is multifaceted, influenced by inherited thrombophilic risk factors, additional environmental triggers, demographic characteristics, plasma drug levels, and drug-drug interactions. Given this complexity, isolating a single determinant to optimize clinical outcomes remains challenging.

CONCLUSION

We currently have multiple anticoagulant treatment options for VTE. The choice of an appropriate anticoagulant is important for reducing complications and should be considered with regard to drug interactions, bleeding or thrombosis on anticoagulant therapy, inherited and/or more commonly acquired risk factors. We found no differences in plasma levels of DOAC in patients with VTE, with or without inherited thrombophilia. The differences found between individual in the measured plasma concentrations of the DOACs can be used when considering dose adjustments. Specifically calibrated anti-Xa chromogenic assays are reliable and sensitive in determining plasma levels of direct FXa inhibitors, have a short measurement time, and are easily adapted to hemostasis analyzers. Despite the wide therapeutic windows of new direct oral anticoagulants, both pharmacogenomics and relevant drug interactions can lead to variability in plasma drug levels, requiring dose adjustment or change of anticoagulant.

Библиография/References

1. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021, 160, e545-e608.
2. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N et al. Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61:9e82.
3. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of Phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surgery*, 2014, 48(5):565-575.
4. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014,124:1968-1975.
5. Finks SW, Trujillo TC, Dobesh PP. Management of Venous Thromboembolism: Recent Advances in Oral Anticoagulation Therapy. *Ann Pharmacother.* 2016;50(6):486-501.
6. Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood* 2018, 132 (19): 2009-2015.
7. Patel JP, Byrne RA, Patel RK et al. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *Br. J. Haematol.* 2019;184:912-924.
8. Dunois C. Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants. *Biomedicines* 2021;9:445.
9. Hindleya B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(12):911-923.
10. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018;118:437-450.
11. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121:1008-1020.
12. Bavalia R, Veenhuizen JE, Hengeveld RC et al. Direct oral anticoagulant blood level monitoring in daily practice. *Thromb. Update* 2021, 3, 100049.
13. Reda S, Rudde E, Müller J. et al. Variation in Plasma Levels of Apixaban and Rivaroxaban in Clinical Routine Treatment of Venous Thromboembolism. *Life.* 2022;12:705.
14. Myrthe MA, Toorop NR, Melchior C et al. Inter-and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *J Thromb Haemost.* 2022;20:92-103
15. Byon W, Sweeney K, Frost C et al. Population Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Exposure-Response Analyses of Apixaban in Subjects Treated for Venous Thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2017, 6, 340-349.
16. Speed V, Patel JP, Arya R. Bleeding issues in women prescribed anticoagulation. *Thrombosis Update.* 2021;5:100068. doi. org/10.1016/j.tru.2021.100068.
17. Myers B, Webster A. Heavy menstrual bleeding on Rivaroxaban-Comparison with apixaban. *Br J Haematol.* 2016;176(5):833-883.
18. Bryk AH, Pirog M, Plens K, Undas A. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Vasc Pharmacol.* 2016;87:242-247.
19. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *J. Pers. Med.* 2019, 9, 7
20. Raymond J, Imbert L, Cousin T et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 37. [https:// doi.org/10.3390/jpm11010037](https://doi.org/10.3390/jpm11010037)
21. Fernandez S, Lenoir C, Samer C, et al. Drug interactions with apixaban: a systematic review of the literature and an analysis of VigiBase, the World Health Organization database of spontaneous safety reports. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(5):8. doi: 10.1002/prp2.647 60.
22. Candeloro M, Eikelboom JW, Chan N, et al. Carbamazepine, phenytoin, and oral anticoagulants: drug-drug interaction and clinical events in a retrospective cohort. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(2):6. doi: 10.1002/rth2.12650
23. Asic A, Marjanovic D, Mirat J et al. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: A review of identified gene variants & future perspectives. *Per Med.* 2018;15:209-221.
24. Paskaleva I. Pharmacokinetic interactions between DOACs and antiepileptic drugs. *Balkan Clinical Federation Meeting, Abstract Book.* 2021:24.
25. Campello E, Spiezia L, Simion C et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Inherited Thrombophilia and Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:e018917.
26. Elsebaie M, van Es N, Langston A et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Venous Thromboembolism and Thrombophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17:645-656.
27. Serrao A, Lucani B, Mansour D et al. Direct oral anticoagulants in patients affected by major congenital thrombophilia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):e2019044. doi: 10.4084/MJHID.2019.044.
28. Khider L, Gendron N, Mauge L. Inherited thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Int J Mol Sci.* 2022;23:1821.