

Dabigatraan *versus* varfariin insuldi primaarses ja sekundaarses preventsisoonis kodade virvendusarütmiaga haigetel

Kodade virvendusarütmiaga (KVA) haigetel on suur risk haigestuda insuldi, samuti on neil suur trombembooliliste kardiovaskulaarsete tüsistuste tekke ja kardiovaskulaarse surma risk. Nende tüsistuste vältimiseks ordineeritakse KVA-haigetele antikoagulantravi. Enam levinud on K-vitamiini antagonistide suukaudne kasutamine. Tuntuim selle rühma ravim on varfariin. Rohkete uuringutega on tõestatud varfariini tõhusus nii insuldi primaarses kui ka sekundaarses profülaktikas. Samas kaasneb varfariiniga tõsine hemorraagiaoht (k.a. ajuhemorraagia oht), sest ravimil on kitsas terapeutiline ulatus ning tal on koostoimed paljude teiste ravimite ja toiduainetega. Ravi käigus on regulaarselt vaja jälgida protrombiiniaega (INR, ingl *international normalized ratio*). Vaatamata kindlatele näidustustele ei alustata varfariinravi sageli üldse ning paljudel juhtudel ravi katkestatakse. Uuringud tõhusamate, ohutumate ja praktikas kergemini kasutatavate antikoagulantide leidmiseks jätkuvad.

Dabigatraan on otseste trombiini inhibiitorite klassi kuuluv antikoagulant. Ravim on heaks kiidetud enam kui 40 riigis (ka Eestis) ning seda kasutatakse laialdaselt venoosse trombemboolia ennetamiseks patsientidel, kellele on tehtud puusa- või põlveliigese kirurgiline asendamine.

Rahvusvahelises 44 maal 951 kliinilises keskuses korraldatud uuringus RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy*) uuriti võrdlevalt dabigatraani ja varfariini toimet kodade virvendusarütmiaga haigetel, kel esines

suurenenud insuldirisk. Kokku osales 18 113 patsienti. Haiged juhulikustati 3 rühma, kellele ordineeriti kas pimemetodil dabigatraani 110 mg kahel korral päevas, dabigatraani 150 mg kahel korral päevas või varfariini tavalises annuses (mitte pimemetodil). Haigeid jälgiti kahe aasta vältel.

Uuringuravimite mõju hinnati esmalt selle järgi, kas registreeriti insult või süsteemne trombemboolia. Teiseks ravimi efektiivsuse kriteeriumiks oli surm kõigil põhjustel, müokardiinfarkti kujunemine või hospitaliseerimine seisundi halvenemise tõttu. Ohutust hinnati kolju- või ajusisese verejooksu, teiste hemorraagiliste tüsistuste, maksafunktsiooni häire tekke põhjal.

Insuldi või süsteemse trombemboolia risk oli aastas varfariinirühmas 1,69%, 110 mg dabigatraanirühmas 1,53% ja 150 mg dabigatraanirühmas 1,11%. Seega oli insuldi või süsteemse trombemboolia ennetamise ravi varfariiniga või dabigatraaniga annuses 110 mg x 2 niisama tõhus; dabigatraan annuses 150 mg x 2 oli varfariinist tõhusam insuldi või süsteemse trombemboolia ennetamiseks. Antikoagulantravi sagedasima ja raskeima tüsistuse – ajuhemorraagia – risk oli varfariinirühmas 0,38%, 110 mg dabigatraanirühmas 0,12% ja 150 mg dabigatraanirühmas 0,10% aastas. Kõikide hemorraagiliste tüsistuste risk oli dabigatraanravi rühmas oluliselt väiksem kui varfariiniga ravitutel, kuid see sõltus dabigatraani annusest. Gastrointestinaalseid verejooke oli 150 mg dabigatraaniga ravitud patsientide grupis oluliselt rohkem. Üldise suremuse sageduses ei

olnud eri rühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi.

Uuringust järeldub, et dabigatraan annuses 110 mg manustatuna 2 korda päevas on insuldi ja süsteemse trombemboolia ennetamisel niisama tõhus kui varfariin, doosis 150 mg isegi oluliselt tõhusam. Samas on hemorraagiliste tüsistuste esinemissagedus dabigatraaniga ravitutel mõlema kasutatud annuse korral ligi

kolmandiku võrra väiksem kui varfariiniga ravitutel.

Refereerinud Väino Sinisalu
eestiarst@eestiarst.ee

ALLIKAS

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;361:1139–51.

KOMMENTAAR

Janika Kõrv, Väino Sinisalu – TÜ Kliinikumi närvikliinik

Kodade virvendusarütmia (KVA) on sagedasim südame rütmihäire, mis mõjutab umbes 1% üldrahvastikust. Selle esinemissagedus suureneb vanusega ja üle 80aastaste inimeste hulgas on KVA sagedus hinnanguliselt 10%. KVAga inimestel on kuni 7 korda suurem risk haigestuda ajuinsult. KVAga patsientidel kulgeb insult tavaliselt raskemini, ligi 60%-l neist jääb püsiv defektiseisund. Tartus aastatel 2001–2003 korraldatud epidemioloogilise uuringu andmetel esines esmase insuldiga patsientidest kardioembooliline insult 35%-l ja 30 päeva jooksul suri neist 34% (1).

Varfariin ja teised K-vitamiini antagonistid on KVA-haigetel tõhusad nii insuldi sekundaarses kui ka primaarses profülaktikas, vähendades insuldi riski 47% võrra. Kitsa terapeutilise ulatuse tõttu on varfariini kasutamine praktikas komplitseeritud: see nõuab pidevat haige kliiniliste ja laboratoorsete näitajate jälgimist. Ravimil on rohkesti koostoimeid teiste ravimite ja toiduainetega. Eestis tehtud uuringu andmeil oli 66%-le varfariinravi saanud patsientidest ordineeritud sellega koos toimivad ravimid, mis võivad suurendada hemorraagia riski (2).

Varfariinravi komplitseerituse tõttu on antikoagulantravi KVA-haigetel selgelt alakasutatud. Insuldi tõttu hospitaliseeritud kardioemboolilise insuldiga haigetest vaid 9% oli eelnevalt saanud varfariinravi, kuigi

see oleks olnud näidustatud 75%-le vaatlusalustest haigetest (3). Äsja avaldatud Eesti insuldiravi auditiaruandes on samuti välja toodud vähese antikoagulantravi kasutamine insuldahaigetel Eesti raviasutustes (4).

Eeltoodut silmas pidades on selge, et püsib tõsine vajadus efektiivse antikoagulantravi rakendamiseks KVA-haigetel.

Refereeritud uuringu järgi on dabigatraan võimalik alternatiiv varfariinile nii insuldi primaarseks kui ka sekundaarseks preventsoonis. Suurem dabigatraaniannus võib olla tõhusam patsiendil, kes vaatamata varfariinravile on haigestunud kardioemboolilisse insuldi korralduvalt. Väiksema dabigatraaniannuse korral on verejooksude risk väiksem kui varfariini puhul (5). Samuti on eeliseks see, et dabigatraanravi korral ei ole vajalik vere hüübimisnäitajate regulaarne kontroll. Samas annustatakse dabigatraani 2 korda päevas ja kõrvaltoimena tuleb arvestada düspepsiaga 11–12%-l patsientidest.

KIRJANDUS

1. Vibo R. The third stroke registry in Tartu, Estonia from 2001 to 2003: incidence, case-fatality, risk factors and long-term outcome. Dissertation. Tartu University Press 2007:87–91.
2. Gavronski M, Žarkovski A. Varfariinravi tõhususe ja ohutuse analüüs eakatel patsientidel perearsti praktikas. *Eesti Arst* 2009;88:8–13.
3. Rebane R, Vibo R, Kõrv J. Antikoagulantravi kasutamine insuldi ja kodade virvendusarütmia haigetel. *Eesti Arst* 2009;88:545–51.
4. Kõrv J, Gross-Paju K, Haldre S, et al. Insuldi käsitlus Eestis: hetkeseis ja suundumus. *Eesti Arst* 2010;89:409–15.
5. Siddiqui FM, Qureshi AI. Dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1403–11.