

Dabigatraani kasutamise juhised verejooksuriski vähendamiseks

Alar Irs^{1,2}

¹ TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool,
² Ravimiamet

Korrespondeeriv autor:
Alar Irs
alar.irs@ut.ee

Võtmesõnad:
antikoagulatsioon,
dabigatraan, verejooks,
kõrvaltoime

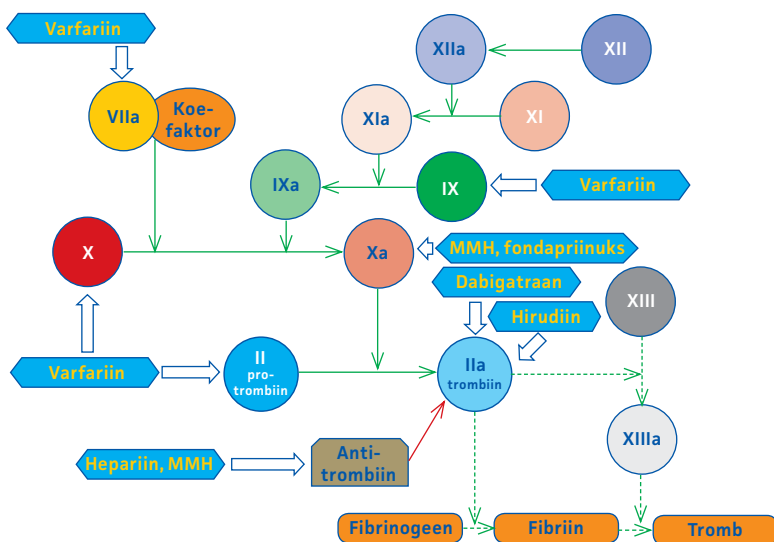
Dabigatraan (Pradaxa, Boehringer Ingelheim International GmbH) on üks uutest suukaudsetest antikoagulantravimitest, otsene trombiiniinhibiitor (1), mille toime mehhanism võrreldes teiste tavaliste antikoagulantidega on toodud joonisel 1. Perioperatiivse tromboosiprofülaktika näidustusele lisandus hiljuti näidustus kasutada seda annustes 110 või 150 mg kaks korda ööpäevas kodade virvendusarütmia korral ajuinfarkti ja süsteemse tromboembolia vältimiseks.

Dabigatraani eelistena varfariini ees on välja toodud toime kiiret algust, pideva laboratoorse jälgimise vajaduse puudumist ning lihtsat annustamist. Ravimit on nähtud hea alternatiivina patsientidel, kellel varfariinravi ohjamine on probleemne. Puudused on nagu uute ravimite puhul ikka: ohutusandmete mõõdukas hulk, vähene

teave selle kohta, milline on nende kasu ja riski suhe raskete kaasuvate haiguste korral ning eakatel patsientidel. Oluliseks puuduseks on toime tugevuse laboratoorse hindamise meetodi ja antidoodi puudumine, mis ohustab traumapatsientide elu (2).

Ohutuse seisukohalt on oluline ravimi farmakokineetika: dabigatraan elimineerub eeskätt muutmata kujul uriini kaudu olenevalt glomerulaarfiltratsiooni kiirusest. Mõõduka neerupuudulikkusega (kreatiniinliirens (creaC) vahemikus 30–50 ml/min) isikutel oli kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ligikaudu 2,7 korda ja raske neerupuudulikkusega (creaC 10–30 ml/min) patsientidel ligikaudu 6 korda suurem ning poolväärtusaeg ligikaudu 2 korda pikem kui normaalse neerufunktsiooniga inimestel. Dabigatraaneteksilaat on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ja tugevate P-gp inhibiitorite (nt amiodarooni, verapamiili, kinidiini, ketokonasooli ja klaritromütsiini) manustamisel suureneb dabigatraani kontsentratsioon plasmas.

Dabigatraan on olnud kliinilises kasutuses alates 2008. aastast tromboprofülaktikaks ortopeediliste operatsioonide korral ning 2011. aasta augustist kodade virvendusarütmia näidustusel. 2011. aasta novembriks olid arstid üle maailma teatanud 256-st surmaga lõppenud dabigatraaniga seotud verejooksu juhtumist. Ravimitootja hinnangul on ravimit kasutatud 410 000 patsiendiaasta jooksul, seega on surmaga lõppenud verejooksu hinnanguline haigestumuskindaja 63 juhtu 100 000 patsiendi kohta aastas. Verejooksurisk on dabigatraani olulisim teadaolev kõrvaltoime. 18 000 patsiendiga kliinilises uuringus (3) kodade virvendusarütmia patsientidel oli tõsiste verejooksude aastane esinemissagedus dabigatraani 110 mg annuse puhul 2,87%, dabigatraani 150 mg annuse puhul 3,32% ning varfariini kasutamisel 3,57% (4). Varfariini puhul tekkis dabigatraanist enam intrakraniaalseid verejooke ning vähem seedetraktiverejooke. Hospitaliseeri-



Roma numbritega on tähistatud hüübimisfaktorid. Hepariin seondub antitrombiiniga ning selle seostumine trombiini ja Xa faktoriga kiireneb. Madalmolekulaarne hepariin (MMH) mõjutab peamiselt antitrombiini ja Xa faktori seondumist, sest MMH ahelad on enamasti liiga lühikesed, et siduda antitrombiini ja trombiini (vajalik on vähemalt 18 sahhariidüksusega ahel). Pentasahhariidid fondaparünuks kiirendab üksnes antitrombiini Xa faktorit inhibeerivat toimet, kuna selle ahel on liiga lühike antitrombiini ja trombiini sildamiseks. Hirudiin on trombiini otsene inhibiitor nagu ka dabigatraan. Varfariin inhibeerib K-vitamiini hüdrokinooni teket, mis on vajalik II, VII, IX ja X hüübimisfaktori karboksüleerimiseks. Varfariini kasutamine terapeutilises annuses vähendab nende faktorite tootmist 30–50% ning ka nende ülejäänud molekulidel on varfariinravi tulemusel vaid 10–40% tavapärasest bioloogilisest aktiivsusest (9).

Joonis 1. Antikoagulantide toime mehhanism (kohandatud viite 8 alusel).

miste arv verejooksu tõttu oli dabigatraani ja varfariini manustamise puhul võrreldav.

Alla 75aastastel oli dabigatraaniga seotud tõsiseid verejookse veidi vähem kui varfariini kasutamisel, kuid üle 75aastastel oli dabigatraaniga ravitutel verejookse aga niisama palju või rohkem kui varfariini kasutamise korral. Neerufunktsiooni halvenemise korral oli nii dabigatraani kui ka varfariini puhul tõsiste verejooksude risk suurem (üle 5%) kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Analüüsis, kus hinnati varfariinravi ohutust patsientidel, kelle protrombiini rahvusvaheline standardsuhe INR oli vähemalt 70% ajast eesmärkväärtuse piires, oli dabigatraani 150 mg annuse rühmas verejookse rohkem kui varfariinigrupis. Ravi katkestama sundinud kõrvaltoimeid oli 20,5%-l patsientidest dabigatraani 150 mg annuse puhul; 19,0%-l 110 mg annuse puhul ja 15,7%-l varfariinigrupis.

KOKKUVÕTTEKS

Dabigatraan on antikoagulant, mistõttu tuleb selle kasutamisel pidevalt arvestada verejooksu võimalusega. Verejooksu tekke risk on suurem vanemaealistel, neerufunktsiooni häire korral ning teiste verehübimist ja trombotsüütide agregatsiooni mõjutavate ravimite samaaegsel kasutamisel. Dabigatraan ei ole üle 75aastastele oluliselt ohutum kui varfariin, eriti juhul, kui on saavutatud varfariini stabiilne toime.

Ravimiamet soovitab (5, 6)

- enne dabigatraani kasutamist hinnata kõikidel patsientidel neerufunktsiooni;
- üle 75aastastel patsientidel hinnata neerufunktsiooni regulaarselt (vähemalt 1 kord aastas) ka ravi ajal;
- glomerulaarfiltratsiooni kiirust hinnata vanusest olenemata kõikidel juhtudel, kui on põhjust kahtlustada patsiendi neerufunktsiooni muutust (teiste ravimite toime, kaasuv haigus jt);
- vältida dabigatraani kasutamist raske neerukahjustuse (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min), verejooksu, veritsusohuga orgaanilise kahjustuse, hemostaasihäire (sh farmakoloogilise), maksakahjustuse ja kaasuva ravi korral süsteemselt manustatud ketokonasooli, tsüklosporiini, itrakonasooli või takroliimusega.

Dabigatraani kõrvaltoimena tekkinud verejooksu ravi põhimõtted ei ole praeguseks veel täiesti selged (7). Võimaluse korral tuleb verejooks peatada kirurgiliste meetoditega, rakendada hemodünaamikot toetavat ravi ning kaaluda võib hemodialüüsi. Kui ravimit on viimati manustatud vähem kui 2 tundi tagasi, võib olla kasu aktiivsõe manustamisest edasise imendumise vähendamiseks. Eluohtliku verejooksu puhul on kasutatud rekombinantse VIIa hüübimisfaktori preparaate ja aktiveeritud protrombiinkompleksi kontsentrati (aPCC). Nende manustamise kasulikkust ei ole kliinilistes uuringutes tõestatud ning mõlema

puhul on trombootiliste tüsistuste oht. On kirjeldatud ka antifibrinolüütiliste ravimite kasutamist. Ravimi toimemehhanismist tulenevalt võib hüübimisfaktorite, protrombiinkompleksi kontsentrati (PCC) ja värskest külmutatud plasma kasutamine olla väheefektiivne.

SUMMARY

Dabigatran: guidance to reduce bleeding risk

Alar Irs^{1,2}

Dabigatran is an oral direct thrombin inhibitor which, in addition to its use in surgical thromboprophylaxis, has gained indication in stroke prevention in atrial fibrillation. Data on its safety and use in complicated patients are scarce. Approximately 260 cases of fatal bleeding have been reported during its clinical use (estimated exposure of 410,000 patient years). Bleeding seems to be more common in elderly, in patients with impaired renal function and during concomitant use of antiplatelet medications. Assessment of renal function in all patients before starting dabigatran therapy and regular monitoring of GFR in elderly undergoing the therapy are recommended. Treatment of dabigatran induced life-threatening bleeding is complicated due to the lack of an antidote. Control of the bleeding site and haemodynamic support are standard methods; haemodialysis, recombinant factor VIIa, aPCC and antifibrinolytics have been used with variable success.

KIRJANDUS

1. Irs A, Uusküla M. Uued suukaudsed tromboosivastased ravimid dabigatraan ja rivaroksabaan. *Eesti Arst* 2011;90:232–5.
2. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely Injured Patients on Dabigatran. *N Engl J Med* 2011;365:2039–40.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
4. Committee for Human Medicinal Products. CHMP assessment report: Pradaxa. 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf.
5. European Medicines Agency. European Medicines Agency updates on safety of pradaxa. 2011. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/11/news_detail_001390.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true.
6. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM231720.pdf>.
7. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573–9.
8. Dubois EA, Cohen AF. Dabigatran etexilate. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:14–5.
9. Weitz J. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. In: Brunton LL, ed. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw Hill; 2011:849–902.

¹ Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia;
² State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Alar Irs
alar.irs@ut.ee

Keywords:
anticoagulation, dabigatran, bleeding, adverse drug reaction