

## Veritsusrisk kodade virvendusarütmiaga haigetel antikoagulantravi korral

Tiina Ristimäe – TÜ kardioloogia kliinik

kodade virvendusarütmiat, antitrombootilised ravimid, hemorraagilised tüsistused

**Kodade virvendusarütmiaga haigetel kujunevad sagedasti mitmesugused trombemboolilised tüsistused, neist tõsiseim on ajuinfarkt. Nende tüsistuste primaarseks ja sekundaarseks profülaktikaks kasutatakse sagedamini K-vitamiini antagonistide ja aspiriini. Nende manustamisel võivad kujuneda tõsised hemorraagilised tüsistused. Oluline on nende ravimite toime jälgimine ja täpne doseerimine.**

Ajuinsult on trombembooliatest kodade virvendusarütmiat (AF) kardetuim tüsistus. Mittevalvulaarse AF-i patsientidel esineb insulte 2–7 korda enam kui samavanuseliste võrdlusrühmas (1). AF esineb kuni 20%-l ägeda isheemilise insuldiga haigetel, sellega seostub halvem prognoos ja kaks korda suurem suremus (2).

Antitrombootiliste ravimitena AF-tüsistuse primaarses ja sekundaarses profülaktikas kasutatakse praegu K-vitamiini antagonistide (KVA), näiteks varfariini, väikse riskiga haigetel aga aspiriini (3). Kuigi aspiriini on pakutud mugavaks ja ohutuks alternatiiviks KVAdele, on tema efektiivsus insuldi preventioonis oluliselt väiksem (2). Metaanalüüsiga on näidatud, et KVA-d vähendavad AF-patsientidel insuldi riski 36% (4). Varfariiniga ravimisel väheneb relatiivne insuldirisk AF-patsientidel primaarses preventioonis 59% ja sekundaarses preventioonis 68% (4). Paljusid AF-patsiente, kellel on näidustatud antikoagulantide kasutamine, siiski ei ravita KVAdega, sest muude tagajärgede hulgas on ka hemorraagiade tekke oht, eriti vanema-ealistel (5). Metaanalüüsidega on näidatud, et relatiivne risk suuremate hemorraagiade tekkeks võrreldes platseeboga on KVAdega 2,4 korda suurem ning aspiriiniga võrreldes 1,6 korda suurem (6, 4). KVA ordneerimise korral peetakse puuduseks ka vajadust jälgida hüübimissüsteemi aktiivsust, mida tänapäeval väljendatakse patsiendi plasma ja normaalse (test-) plasma protrombiini

aegade suhtarvuna (INR), ning toime aeglast algust – antitrombootilise efekti ilmumiseks kulub 3–5 päeva (7).

**Veritsuse riskiteguritest** on tähtsamateks liigne antikoagulatsioon ja patsiendi suurenenud tundlikkus KVAde suhtes (8). Nimetatud tegurid on omavahel seotud, sest pikaajalise raviga suureneb võimalus, et tekivad ravimite koostoimed ja võib ilmneda patsiendi tundlikkus KVA suhtes.

Euroopas ja Eestis kehtiva käsitlusjuhendi kohaselt soovitatakse **mittereumaatilise AF-i patsientidel hoida INR vahemikus 2,0–3,0** (9). Randomiseeritud kliinilised ravimiuuringud on näidanud, et kui INR-väärtused hoitakse vahemikus 2–3, väheneb suuremate hemorraagiliste tüsistuste oht 50% võrreldes nende patsientidega, kellel INR-väärtused on suuremad (8). AF-patsientidel esinevad peamiselt gastrointestinaaltrakti ja intrakraniaalsed, harvem urogenitaaltrakti ja hingamisteede veritsused (8). Antikoagulatsiooni varases faasis, esimesel kolmel kuul, on suuremate veritsuste tekkimise risk suhteliselt kõige suurem (10). Samas on efekti saamiseks mittereumaatilise AF-i patsientidel oluline vältida nn alaravimist KVAdega – nõnda suureneb ajuinsuldi esinemissagedus järsult: kui INR on <2, ajuinsuldi risk kahekordistub; kui INR on 1,7–2, suureneb risk veelgi (12). Seega, trombemboolilisi tüsistusi väldib tõhus ravi KVAdega koos INR-i monitoorimisega. Kestva optimaalse ravi korral peetakse väga täht-

saks patsiendi ravisoostumust (10). Ravi katkestanud KVA-patsientide osakaal on märkimisväärselt suur (ulatudes 10–38%ni) isegi ravimiuringutes, mille kestus pole väga pikk ja mis on korraldatud eelnevalt välja valitud patsientidega (nt alkohoolikuid ei kaasata) (11, 12).

Veritsusriski ohjamiseks on oluline korrektne INR-kontroll, kasutades sensitiivseid tromboplastiini reagente, kalibreerides reagenti ja instrumente.

KVAde, eriti varfariini kasutamisel tuleb arvestada rohkete võimalike koostoimetega teiste ravimitega, samuti toiduga. Ravimid, millega varfariinil esineb **koostoimeid suhteliselt sagedamini**, on järgmised: amiodaroon, androgeenid (17-alküül), tsimetidiin, klofibraat, disulfiraam, erütromütsiin, flukonasool, fluoksetiin, glükagoon, metronidasool, oksüfeenbutasoon, fenüülbutasoon, salitsülaadid (suures annuses), trimetoprim-sulfametoksasool, sulfiinpürasoon, tamoksifeen, kilpnäärmehormoonid (10). Varfariini antikoaguleeriva toime suurenemine on enamiku interaktsioonide tulemuseks. Koostoimeid andvatest ravimitest on varfariini stabiilse antikoaguleeriva efekti tagamine samaaegsel kasutamisel amiodarooniga suhteliselt halvasti kontrollitav, sest amiodarooni toime algus on aeglane (2 nädala möödumisel suukaudsel manustamisel) ja poolväärtusaeg ülipikk (20–100 päeva). Toidu ja sellest saadava K-vitamiini koosmõju on üldteada – väheneb varfariini antikoaguleeriva toime. On leitud, et alternatiivmeditsiinis kasutatavad tooted võivad mõjutada varfariini toimimist hüübivussüsteemi, näiteks suurendab veritsusriski *ginkgo biloba* ehk hõlmikpuu ekstrakt (13). Trombotsüütide funktsiooni pärssijad, nagu aspiriin ja mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid, ei mõjuta mitte ainult KVAde farmakokineetikat, vaid toimivad täiendavalt hemostaatilistesse teguritesse ja võivad suurendada veritsusriski. Kõikidel serotoniini tagasihaarde inhibiitoritel (tsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin jt) on vähene trombotsüütide funktsiooni pärssiv toime ja selle tulemusena – kuigi harva – võivad nimetatud ravimite kasutamisel koos varfariiniga

tekkida kergemini subkutaansed verevalumid ja limaskestade veritsus (10).

Mõningatel juhtudel võib suurema veritsusriski põhjustada **individuaalse tundlikkuse suurenemine** KVAde suhtes. Suurema veritsusriski suhteliselt harva esinevaks **geneetiliseks põhjuseks** on mutatsioonid IX hüübimisteguri geenis, mispuhul mutatsioonid propeptiidide ahelas põhjustavad IX teguri selektiivse väljendunud vähenemise, seejuures ilma oluliste muutusteta INR-väärtustes (14). Polümorfismid tsütokroom P450 CYP2C9 geenis esinevad peaaegu 40% rahvastikust ühe või enama alleeliga CYP2C9\*2 ja CYP2C9\*3 (15). Hiljutises uuringus hinnati seitsmel K-vitamiinist sõltuval proteiinil nende polümorfismide ja mutatsioonide toimet varfariinitundlikkusele (16). Lisaks tsütokroomi variantidele olid VII teguri geeni 402G→A mutatsioon ja II teguri 165Thr→Met geen sõltumatult seotud suurenenud tundlikkusega varfariini suhtes (16).

Mõnel patsiendil on veritsusrisk suur hoolimata sellest, et nende INR-väärtused on terapeutilises vahemikus. Selle kõige levinumaks põhjuseks on **pahaloomulised kasvaja**d, sealjuures on kaugelearenenud ja laialdase pahaloomulise protsessi korral veritsusrisk suurem kui piiratud protsessi korral (17).

Suurenenud veritsusriskiga seostatakse **kaasuvatest haigustest** järgmisi: arteriaalne hüpertensioon, tserebrovaskulaarsed haigused, isheemiline insult, neerupuudulikkus ja rasked südamehaigused (10). Peptiline haavand anamneesis on samuti uute seedetraktiveritsuste riskiteguriks (18). Kas see on tingitud ravimite koostoimetest, ülemäärast antikoagulatsioonist või veresoonte suurenenud haprusest, ei ole teada. On raske hinnata, kuivõrd varasem veritsus anamneesis ise on suurema verejooksu riskitegur varfariinravi korral, sest tavaliselt on uuringutes veritsuse tekkimisel ravi antikoagulantidega katkestatud või on alustatud ravi trombotsüütide funktsiooni pärssivate ravimitega (10).

Kuigi uuringud on kinnitanud, et veritsusrisk sõltub antikoagulatsiooni intensiivsusest ja kaasuva-

test haigustest, peetakse ka **kõrget iga** veritsuse sõltumatuks riskiteguriks (10).

**AF-patsientide ravitaktika määramisel** tuleb arvestada nii trombembooliliste tüsistuste (eeskätt insuldi) preventsooni vajalikkust kui ka võimaliku verejooksu riski. Ambulatoorsete AF-patsientide veritsusriski ennetamiseks on pakutud **2 mudelit** (vt tabel 1).

Tabeli vasempoolses osas on välja toodud 4 sõltumatut veritsuse riskitegurit: vanus  $\geq 65$  a, gastrointestinaalne verejooks anamneesis, insult anamneesis ning ühe või enama kaasuva haiguse esinemine (hiljutine müokardiinfarkt, neerupuudulikkus, raske aneemia, diabeet) (19). Sellise hinnangumudeli kasutamisel on väikse riski rühmas veritsuse risk aastas 3%, keskmise riski rühmas 8% ja suure riski rühmas 30%.

Teise mudeli kohaselt on väikse riski rühmas veritsuse risk 3kuulise hindamisperioodiga 1%, keskmise riskiga 4% ja suure riskiga 7% (20).

Mõlemad mudelid on abistavad antikoaguleeriva ravitaktika valikul. Ravi määramisel tuleb arvestada ka muude teguritega: patsiendi funktsionaalne ja kognitiivne staatus, tema võimalik ravisoostumus ja isiklikud ravieelistused (10).

### Hemorraagiliste tüsistuste ravi

Sõltuvalt INR-väärtustest on veritsuse korral otstarbekas järgida Ameerika Rindkerearstide Kolleegiumi (*The American College of Chest Physicians, ACCP*) soovitusi (21):

1. Kui INR on  $>3$ , kuid  $<5$ , katkestada ajutiselt ravi KVAdega ja alustada ravi uuesti, kui INR on soovitatavas terapeutilises vahemikus. On näidatud, et kui INR  $>4$ , siis on otstarbekas jätta vahele 1 annus KVAd ja manustada väike annus K-vitamiini (1 mg suu kaudu) – sellega väheneb verejooksu tekke risk oluliselt (10).

2. Kui INR on  $>5$  ja  $<9$ , siis tuleb ravi KVAdega ajutiselt katkestada, kaaluda K-vitamiini suukaudset manustamist 1–2,5 mg. Kui INR naaseb terapeutilisse vahemikku, alustada uuesti ravi KVAdega.

3. Kui INR on  $>9$ , siis tuleb ravi KVAdega katkestada, suu kaudu manustada 3–5 mg K-vitamiini,

monitoorida INR-väärtuseid, ja kui vaja, korrata K-vitamiini manustamist.

4. Kui INR on  $>20$  ja kui juba on tekkinud verejooks, tuleb ravi KVAdega katkestada. Sel juhul ei piisa ainult K<sub>1</sub>-vitamiini suure annuse (10 mg veenisiseselt 20–30 minuti jooksul, 1 mg/min) manustamisest, vaid tuleb üle kanda värsket külmutatud plasmat või protrombiini kompleksset kontsentrati.

Suukaudsel K-vitamiini manustamisel tuleb arvestada, et toime algus on aeglane ja ilmneb 12–24 tunni möödudes. Intravenoosel manustamisel on optimaalne K-vitamiini annus 0,5 mg, sest 1–2 mg K-vitamiini manustamisega kaasneb sageli nn ülekorrektsioon (22). Suuri K-vitamiini annuseid (10–15 mg) soovitatakse võimaluse korral vältida (21), et ei areneks varfariiniresistentsust, mis võib kesta kuni nädala. Manustamisviisidest tuleb eelistada suukaudset veenisisesele. Viimane soovitus on mõeldud potentsiaalse anafülaktilise reaktsiooni vältimiseks K-vitamiini intravenoosel manustamisel (21).

Patsientidel, kes saavad raviks mittefraktsioneeritud hepariini, piisab hemorraagia tekkel selle manustamise katkestamisest, sest ravimi poolväärtusaeg on vaid 1–2 tundi. Kui on tegemist verejooksuga, mis on põhjustatud ultrafraktsioneeritud hepariini üleannustamisest, siis kasutatakse protamiinsulfaati. Protamiinsulfaadi üleannustamine võib põhjustada trombotsüütide agregatsiooni koos trombotsüütide arvu järsu vähenemisega ja sellest tarbimise koagulopaatia tekke. Desmopressiin vähendab hepariini manustamisest pikenenud veritsusaega ja see ei mõjuta hepariini antiitrombootilist toimet.

### Uued antikoagulandid

Hiljuti on lõppenud III faasi uuringud uue antikoagulandiga, trombiini otsese inhibiitori ksimelagatraaniga (melagatraani eelravim), lõppemas on uurimused pikatoimelise pentasahhariidi **idrapariiniga**, mis katalüüsib Xa faktori inhibeerimist antiitrombiiniga. Suu kaudu manustatud **ksimelagatraanil** on hulk eeliseid varfariini ees: vähe koostoimeid teiste ravimitega; vanusest,

**Tabel 1. Veritsuriski arvestamine kodade virvendusarütmiaiga patsientide ravimisel K-vitamiini antagonistidega**

Kriteeriumid	Punktiarvestus	Kriteeriumid	Punktiarvestus
Vanus ≥ 65 a	1	Vanus ≥ 65	1,6
Insult anamneesis	1	Naissugu	1,3
Seedetrakti verejooks anamneesis	1	Pahaloomuline kasvaja	2,2
Üks või enam järgnevatest:			
- südamelihaseinfarkt anamneesis			
- hematokrit <30%			
- kreatiniin >1,5	1		
- diabeet			
<b>Väike risk</b>	<b>0</b>		<b>0</b>
<b>Keskmine risk</b>	<b>1–2</b>		<b>1–3</b>
<b>Suur risk</b>	<b>3–4</b>		<b>&gt;3–</b>

dieedist, alkoholist, soost, rassist ja kehakaalust sõltumatu annustamine; monitoorimisvajaduse puudumine, s.o fikseeritud doosi kasutamisel puudub INRi monitoorimise vajadus (1, 10). Et ksimeelagatranil on suhteliselt lühike poolväärtusaeg (umbes 5 tundi, toime algusega 2 tundi pärast manustamist), siis saab veritsuse tekkimisel ravi katkestada ning ravida patsienti vereasendajate ja erütrotsüütide transfusiooniga. Üleannustamisel võib rakendada hemodialüüsi – katsemudelites elimineerib hemodialüüs ksimeelagatranit tõhusalt (10). Eluohlike verejooksude tekkimisel on alternatiivina paljulubav aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentradi manustamine (23). Aktiveeritud rekombinantfaktor (rFVIIa) vähendas veritsusaega katses, kui kasutati melagatranit suurt annust (0,6 mg/kg boolusena + 0,6 mg/kg/t) (23). rFVIIa on tõhus *in vitro* ja *ex vivo*, hüübimishäired kujunevad lühitoimelise fondapariiniga ravimisel (24). Et rFVIIa ei toimi ksimeelagatranit kasutamisel terapeutilises doosis (90 µg/kg), ei saa teda

pidada ksimeelagatranist indutseeritud verejooksude tekkimisel “tõeliseks” antidoodiks (1, 10).

### Kokkuvõte

Suukaudsed K-vitamiini antagonistid – varfariin, atseenokumarool ja fenidioon – on kliinilises kasutuses olnud üle 60 aasta. Hoolimata pikast praktilisest kogemusest piiravad nende rakendamist trombembooliliste tüsistuste vältimiseks kitsas terapeutiline ulatus ja ravimite annustamisega seotud probleemid, nagu INR monitoorimise vajadus; individuaalsed farmakokineetilised erinevused, mis raskendavad optimaalse efektni jõudmist; arvukad koostoimed teiste ravimitega. Need on peamiseks põhjuseks, miks paljud AF-patsiendid, eriti vanurid, ei saa ravi KVAdega, kuigi peaksid. Uute ravimite, idrapariini ja ksimeelagatranit kasutusele võtmisest AF-patsientidel trombemboolia profülaktikaks loodetakse tõhusat antikoagulatsiooni, suuremat kasutamismugavust ja -ohutust.

### Kirjandus

1. Bath PAW, Zhao L, Heptinstall S. Current status of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7:C12–C18.
2. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392–8.
3. O'Donnell M, Agnelli G, Weitz JI. Emerging therapies for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl C):C19–C27.
4. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
5. Bungard YJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160:41–6.

6. Segal Jb, McNamara RL, Miller MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001938.
7. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimum therapeutic range. *Chest* 2001;199(Suppl):85–215.
8. Schulman S, Beyth RJ. Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7:C34–C40.
9. Kolk R, Voitk J, Paju R, Ristimäe T, Uuetoa H, Uusküla M, Voitk J. Kodade virvendusarütmia käsitusjuhend. *Eesti Arst* 2002;11(81):761–72.
10. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144–52.
11. Emmerich J, Le Heuzey JY, Bath PMW, Connolly SJ. Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl):C28–C33.
12. Hylek EM, Skates SJ, Sheenan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–6.
13. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001;61:2163–75.
14. Oldenburg J, Kritz K, Willemin WA, et al. Genetic predisposition to bleeding during oral anticoagulant therapy: evidence for common founder mutations (FIXThr-10). *Thromb Haemost* 2001;85:454–7.
15. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJL, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1998;353:717–9.
16. Shikata E, Ieri I, Ishiguro S, et al. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and gamma-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. *Blood* 2004;103:2630–5.
17. Prandoni P, Lending AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
18. White RH, McKittrick T, Takakuwa J, et al. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1197–201.
19. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91–9.
20. Kuijjer PMM, Hutten BA, Prins MH et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulation treatment for venous thrombembolism. *Arch Intern Med* 1999;159:457–60.
21. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;356(9241):1551–3.
22. Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol* 2000;109:537–9.
23. Gruber A, Carlsson S, Kotzé H, et al. Activated factor VII is hemostatic without promoting thrombus propagation. *Blood* 2003;102:809a.
24. Wolzt M, Levi M, Sarich TC, et al. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2004;91:1090–6.

## Summary

### Risk of haemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with anticoagulants

Stroke is the most dangerous complication in patients with atrial fibrillation. Approximately 20% of patients with ischemic stroke have atrial fibrillation. For prevention of ischemic events, K antagonists (VKA) and aspirin are widely used in patients with atrial fibrillation (AF). However, treatment with anticoagulants increases the risk of various haemorrhagia complications. Meta-analyses have revealed the increase of relative risk of haemorrhage in patients treated with VKA 2.4% compared with placebo.

In many treatment protocols the optimal value of INR in patients treated with VKA is between 2–3. When VKA

are prescribed, regular monitoring of INR is necessary. VKA have many interactions with other drugs and different food products.

However, a large number of patients remain untreated. The inconvenience of monitoring and frequent dose adjustments, combined with fear of major haemorrhage associated with VKAs, contribute to their underuse. New antithrombotic drugs have the potential to simplify management of patients with AF, and may soon enter the market for prophylaxis of stroke in these patients. The direct thrombin inhibitor ximelagatran is likely to be the first available alternative to warfarin. Studies with

idraparinux are under way and trials evaluating orally active factor Xa inhibitors are likely to follow soon. The availability of these new agents has the potential to

increase the use of anticoagulation therapy in patients with AF, thereby reducing morbidity and mortality from stroke.

[tiina.ristimae@kliinikum.ee](mailto:tiina.ristimae@kliinikum.ee)