

Antikoagulantu drošuma jaunā ēra

Kārlis Trušinskis,
*Dr. med., RSU docents, kardiologs,
P. Stradiņa KUS Latvijas Kardioloģijas centrs,
RSU Iekšējo slimību katedra*

Evija Knoka,
RSU MF 5. studiju gads

Īsumā
Līdz ar tiešo perorālo antikoagulantu plašāku ienākšanu klīniskajā praksē aktuāls kļuvis jautājums par rīcības iespējām gadījumos, kad nepieciešams steidzami inaktivēt antikoagulantu darbību. Ir izstrādāti algoritmi rīcībai K vitamīna antagonista varfarīna izraisītu dzīvībai bīstamu asiņošanu gadījumos. Līdz šim efektīva antidota trūkuma dēļ asiņošanu apturēšana tiešo perorālo antikoagulantu lietošanas gadījumos bija samērā problemātiska. Pašlaik tiek veikti pētījumi un dažādās izpētes stadijās atrodas vairāki potenciālie jauno perorālo antikoagulantu antidoti. Tomēr pavisam nesen gan Eiropā, gan ASV lietošanai klīniskajā praksē ir apstiprināts idarucizumabs – tiešā trombīna inhibitora dabīgatrāna antidots.

Jaunie perorālie antikoagulantī un to antidoti

K vitamīna antagonists varfarīns līdz 2008. gadam bija vienīgais perorālais antikoagulants trombembolisko slimību ārstēšanā un profilaksē, kā arī insulta profilaksē pacientiem ar mirdzaritmiju. Kā zināms, antikoagulantu izvēles iespējas nu jau vairs

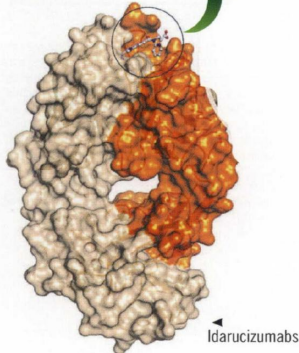
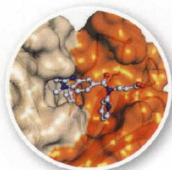
neaprobežojas tikai ar varfarīnu, jo vairākus gadus ir pieejami arī tiešie perorālie antikoagulantī (TOAK). Lai gan varfarīna terapeitisko efektivitāti nevar noliegt, ir aprēķināts, ka INR rekomendētajās robežās atrodas tikai 55–68 procentos no kopējā varfarīna lietošanas laika [1]. Vienkāršāka lietošana bez medikamenta devas individuālas pie-

mērošanas un regulāras koagulācijas rādītāju kontroles nepieciešamības padara TOAK lietošanu ērtāku. Atšķirībā no varfarīna šiem medikamentiem ir ātrs darbības sākums, un pēc lietošanas pārtraukšanas īsākā periodā atjaunojas normāli hemostāzes rādītāji. Tāpat TOAK ir ar uzturu uzņemtā K vitamīna neatkarīgi un ar mazāku risku mīļiedarbībai ar citiem medikamentiem [2]. Bet galvenais – TOAK pētījumos un arī vēlāk klīniskajā praksē ir parādījuši mazāku asiņošanas risku nekā varfarīns [3–7]. Kaut arī reti, tomēr nozīmīgas un dzīvībai bīstamas asiņošanas var attīstīties arī TOAK lietošanas laikā. Tāpat TOAK lietotāji var piedzīvot dažādas traumas un nokļūt situācijās, kas prasa steidzamu operāciju vai invazīvu iejaukšanos. Varfarīna lietotājiem hemostāzes rādītāju normalizēšanai var izmantot K vitamīna, svaigi saldētas plaz-

1. attēls Idarucizumabs un dabigatrans [11]

Inaktivētais dabigatrans idarucizumaba antigēnu saistošajā vietā

Idarucizumaba un dabigatrans molekulas



mas, protrombīna kompleksa koncentrāta vai rekombinētā VIIa faktora kombināciju [8], kamēr TOAK lietošanas gadījumos antikoagulācijas efekta atcelšana ir apgrūtināta specifisku antidotu trūkuma dēļ. Ņemot vērā to, ka līdz ar TOAK ieviešanu klīniskajā praksē aktualizējies jautājums par rīcības iespējām dzīvībai bīstamu asiņošanu un steidzamu operāciju gadījumos, sākas darbs arī pie TOAK antidotu izstrādes. Pašlaik dažādās izpētes stadijās atrodas trīs TOAK antidoti – ar faktora Xa inhibitoru rivaroksabānu un apiksabānu antidotu andeksanetu alfa ir pabeigts trešās fāzes pētījums [9], un ASV Pārtikas un zāļu pārvaldē tiek gatavota tā apstiprināšana lietošanai klīniskajā praksē. Pašlaik norit otrās fāzes pētījumi universālām TOAK un heparīna antidotam ciraparantagam. Savukārt tiešā trombīna inhibitora dabigatransa antidots idarucizumabs jau ir apstiprināts lietošanai klīniskajā praksē gan ASV, gan Eiropā un ir pieejams Latvijas slimnīcās.

Idarucizumabs – no pirmsākumiem līdz farmakoloģiskajām īpašībām

Vēsture. Idarucizumabs ir monoklonālā antiķiela tiešā trombīna inhibitora dabigatransa neitralizācijai. Idarucizumaba izstrādes sākumā peles imunizēja ar no dabi-

gatransa izdalītiem un ar nesējproteīniem saistītiem haptēniem un no iegūtajām monoklonālajām antiķielām izdalīja antiķielas ar visaugstāko afinitāti pret dabigatransu. Tajās pelēm raksturīgās aminoskābju sekvences aizstāja un ieguva humanizētas monoklonālās antiķielas ar īsāku pussabrukšanas periodu un samazinātu imūno reakciju rašanās iespēju [10, 11].

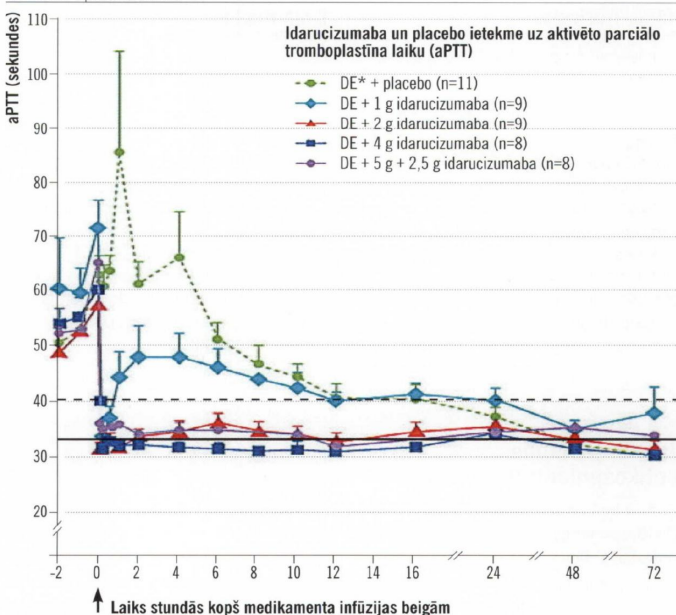
Darbības mehānisms. Idarucizumabam raksturīga augsta afinitāte pret dabigatransu – tas saista un inaktivē dabigatransu aptuveni 350 reizes spēcīgāk, nekā dabigatrans spēj saistīt trombīnu. Idarucizumaba specifiskuma dēļ tas neietekmē citus antikoagulantus. Dabigatransa antidota struktūrā ir atkrasas līdzības ar trombīnu, tomēr tam nepiemīt antikoagulantai vai prokoagulantai īpašības [10]. Pievienojot idarucizumabu ar protrombīnu bagātai plazmai un nosakot recēšanas laika izmaiņas, netika novērota recēšanas laika pātrināšanās. Idarucizumabam nepiemīt spēja aktivēt koagulācijas kaskādi, saistoties un aktivējot citus fizioloģiskās koncentrācijās esošus faktorus, tostarp fibrinogēnu, fon Vilebranda faktoru, V, VII un XIII faktoru. Veicot trombocītu agregācijas testus, neatklāja

idarucizumaba spēju aktivēt trombocītus [10,12].

Farmakokinētika. Idarucizumaba augstās afinitātes dēļ tas jau dažu milisekunžu laikā saista dabigatransu, veidojot ļoti stabilu kompleksu. Idarucizumaba atbrīvošanās no dabigatransa norit ļoti lēni, kā dēļ idarucizumaba-dabigatransa saistība ir praktiski neatgriezeniska [10]. Maksimālo koncentrāciju plazmā idarucizumabs sasniedz jau piecu minūšu laikā, nodrošinot tūlītēju dabigatransa neitralizācijas efektu [12]. Idarucizumaba 100 reižu lielākās molekulasmas dēļ tas pretēji dabigatransam neiekļūst ekstravaskulārajā telpā (skat. 1. attēlu). Dabigatransa antidotu ievada fiksētā piecu gramu kopējā devā, kura ir aprēķināta, ņemot vērā RE-LY (*The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) pētījumā noteikto dabigatransa 90. procentiles koncentrāciju plazmā [11, 14]. Ar šo salīdzinoši augsto kopējo devu tiek nodrošināts tas, ka tiks inaktivēts arī ekstravaskulāri esošais dabigatrans, kad tas pārvietosies koncentrācijas gradienta virzienā uz intravaskulāro telpu [11].

Idarucizumabs no organisma tiek izvadīts galvenokārt renālas ekskrecijas ceļā.

2. attēls Aktivētā daļiņā tromboplastīna laika normalizēšanās pēc idarucizumaba ievades [13]



* DE – dabigatransa ietekmētā

Pētījumos, iesaistot veselus brīvprātīgos ar normālu nieru funkciju, idarucizumaba pussabrukšanas periods bija 45 minūtes. Jau četras stundas pēc idarucizumaba ievades tā plazmas koncentrācija saruka līdz 4% no maksimāli sasniegtās. Lai gan pussabrukšanas periods ir īss, viss plazmā un ekstravaskulārajā telpā esošais dabigatrans tiek neatgriezeniski saistīts dažādu minūšu laikā, par ko liecina straujais brīvā dabigatrans koncentrācijas kritums un vienlaikus koagulācijas testu normalizācija [12, 13]. Traucētas nieru funkcijas gadījumā idarucizumaba koncentrācija plazmā pieaug, tomēr arī šajos gadījumos nav nepieciešams idarucizumaba devu koriģēt. Tā kā samazinātas nieru funkcijas apstākļos nereti pieaug arī dabigatransa plazmas koncentrācija, vienlaikus palielinātā idarucizumaba koncentrācija ir pat ieguvums [10].

Farmakodinamika. Dabigatransa neitralizācijas līmeni iespējams vērtēt pēc tā plazmas koncentrācijas pirms un pēc idarucizumaba injekcijas vai ar koagulācijas testu palīdzību. Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT) un trombīna laiks (TT) ir plašāk pieejamie testi, tomēr dabigatransa neitralizāciju var novērot, arī izmantojot ekarīna recēšanas laika (ECT) un atšķaidītā trombīna laika (dTT) normalizāciju. Idarucizumaba pirmās fāzes nejausinātā pētījumā ar 47 veselus brīvprātīgo dalību izmantoja šos koagulācijas testus, lai salīdzinātu dažādu idarucizumaba devu un placebo ietek-

mi dabigatransa neitralizācijā. Visi dalībnieki trīs dienas pirms idarucizumaba ievades lietoja dabigatransu 220 mg divas reizes dienā. Ceturtajā dienā divas stundas pēc pēdējās dabigatransa devas dalībnieki tika nejausināti iedalīti placebo vai četru dažādu idarucizumaba devu infūziju grupās. Pacienti idarucizumaba grupās saņēma vienu no trīs iespējamām idarucizumaba devām (1 grams, 2 grami vai 4 grami) piecu minūšu garās infūzijas vai divas idarucizumaba infūzijas (5 gramu un 2,5 gramu devās) ar stundas starplaiku. Pēc idarucizumaba infūzijas pacientu dTT, ECT, aPTT, TT un aktīvātais recēšanas laiks normalizējās dažādu minūšu laikā devas atkarīgā veidā (skat. 2. attēlu) [13]. Līdzīgus rezultātus ieguva arī pētījumā, kurā dabigatransu lietoja dalībnieki ar viegli vai vidēji samazinātu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss attiecīgi 60–90 ml/min vai 30–60 ml/min). Turklāt, veicot atkārtotu idarucizumaba ievadi pēc diviem mēnešiem, novēroja tādu pašu dabigatransa neitralizācijas efektu kā pētījuma sākumā. Idarucizumaba īsā pussabrukšanas perioda dēļ jau 24 stundas pēc tā ievades varēja atsākt efektīvu dabigatransa terapiju [15].

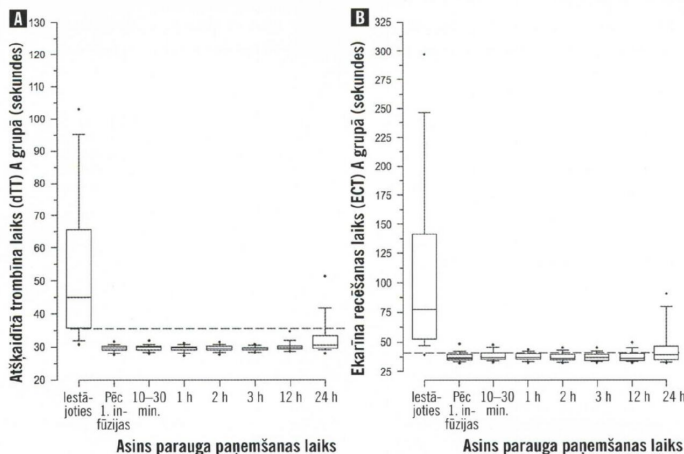
Blakus efekti. Idarucizumaba ievade netiek saistīta ar nozīmīgām blakusparādībām. Pirmās fāzes pētījumos komplikāciju biežums bija līdzīgs idarucizumaba un placebo grupās un biežākā novērotā blakusparādība bija galvassāpes. Kopumā visas blaknes bija vieglas intensitātes bez nepie-

ciešamības pārtraukt idarucizumaba ievadi [12, 13].

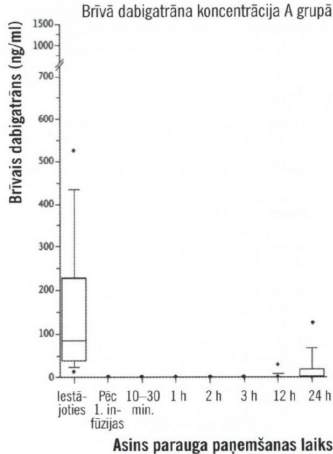
Ceļš līdz apstiprināšanai Eiropā un Amerikā

RE-VERSE AD (*The Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*) ir trešās fāzes idarucizumaba pētījums, kurā pašlaik piedalās aptuveni 400 dažādu valstu centri ar mērķi iesaistīt 300 pacientus. Šajā pētījumā tiek iekļauti dabigatransa lietotāji, dāļot tos divās grupās, lai iespējami precīzāk atspoguļotu to situāciju, kādā ikdienas kliniskajā praksē varētu tikt apsvērta specifiskā antidota ievade dabigatransa lietotājiem. A grupu veido pacienti, kuri slimnīcā ir nonākuši ar dzīvībai bīstamu asiņošanu, bet B grupu – pacienti, kuriem nepieciešama steidzama operācija vai invazīva procedūra un kuru nevar atlikt uz vismaz 8 stundām. Lēmums par idarucizumaba izmantošanas nepieciešamību ir atstāts ārstējošā ārsta ziņā, kurš izvērtē pacienta klinisko situāciju, nezinot pacienta koagulācijas testu rezultātus. Visi pētījumā iekļautie dabigatransa lietotāji saņem idarucizumabu – divus 2,5 gramu intravenozus bolus ar 15 minūšu maksimālo starplaiku. Pirms idarucizumaba injekcijas, kā arī noteiktos laikos pēc pirmās injekcijas tiek ņemti asins paraugi dTT un ECT noteikšanai, kurus vēlāk izmantos idarucizumaba farmakokinētisko un farmakodinamisko īpašību analīzē. ECT un dTT izmaiņas četru stundu laikā

3. attēls Atšķaidītā trombīna un ekarīna recēšanas laika normalizācija pēc idarucizumaba ievades [16]



4. attēls Brīvā dabigatransa koncentrācija pēc idarucizumaba ievades [16]



pēc idarucizumaba injekcijas izmanto maksimālā procentuālā dabigatrāna antikoagulācijas efekta samazinājuma noteikšanai, definējot to kā primāro pētījuma galamērķi [16].

Pašlaik ir pieejami pētījuma rezultāti ar datiem par pirmajiem 90 pacientiem, no kuriem 51 tika iekļauts dzīvībai bīstamo asiņošanu grupā (A grupa), bet 39 – neatliekamas operācijas grupā (B grupa). Vairāk nekā 90% no iekļautajiem pacientiem dabigatrānu lietoja insulta profilaksei mirdzaritmijas dēļ. Tā kā dabigatrāna koncentrācija plazmā ir mainīgs liels, vēlāk secināja, ka daļai pacientu dTT un ECT iestāšanās brīdī bija normas robežās. Tāpēc kopumā turpmāko datu analīzi veica tiem 68 pacientiem, kam bija pagarināts dTT un 81 pacientam ar pagarinātu ECT. Analīzē neiekļautajiem pacientiem ar normālu dTT vai ECT bija labāki nieru rādītāji un pagājis ilgāks laiks kopš pēdējās dabigatrāna devas. Pēc idarucizumaba ievades jau pirmo minūšu laikā dTT normalizējās 98% A grupas un 93% B grupas pacientu, bet ECT normalizējās 89% A grupas un 88% B grupas pacientu (skat. 3. attēlu). Savukārt brīvā dabigatrāna koncentrācija četras stundas pēc idarucizumaba ievades 83 no 86 pacientiem bija tuvu zemākajam nosakāmajam līmenim. Dienākt pēc idarucizumaba ievades 79% pacientu brīvā dabigatrāna koncentrācija bija zem 20 ng/ml (skat. 4. attēlu). Izvērtējot klīniskos rādītājus, A grupas pacientiem hemostāzi pilnībā normalizēja vidēji 11,4 stundu laikā. Operāciju laikā B grupā 33 no 36 pacientiem bija normāla hemostāze, bet trijiem tā bija viegli vai vidēji izmainīta. Pētījuma laikā tika reģistrēti 18 nāves gadījumi, un visi tika saistīti ar pacienta blakusslimībām vai galveno hospitalizācijas iemeslu. Pieciem pacientiem di-

vas vai vairāk dienas pēc idarucizumaba saņemšanas attīstījās trombotiski notikumi. Jāpiebilst, ka nevienam no šiem pacientiem komplikāciju rašanās brīdī nebija atjaunota antikoagulantu terapija [16].

Ņemot vērā pirmo fāžu pētījumu un REVERSE-AD pētījuma rezultātus, idarucizumabs ASV jau 2015. gada oktobrī un Eiropā 2015. gada novembrī tika apstiprināts lietošanai klīniskajā praksē kā dabigatrāna antidots. Lai gan parasti medikamenta apstiprināšana ASV Pārtikas un zāļu pārvaldē (*Food and Drug Administration* – FDA) ir sarežģīts un garš process, idarucizumabs kā inovatīvs medikaments nopietnu stāvokļu ārstēšanai bez pieejamiem alternatīviem medikamentiem izgāja paātrinātu FDA apstiprināšanas ceļu [17].

Idarucizumaba vieta klīniskajā praksē

Galvenās idarucizumaba lietošanas indikācijas ir dabigatrāna neitralizēšana pacientiem, kam ir nepieciešama neatliekama vai steidzama operācija vai ir dzīvībai bīstama un nekontrolējama asiņošana [18]. Individuāli izvērtējot asiņošanas vietu un stiprumu vai arī plānotās operācijas steidzamību, idarucizumaba ievade jau tagad Eiropas vadlīnijas tiek rekomendēta kā izvēles metode dabigatrāna lietotāju aprūpei akūtās situācijās [19]. Tomēr jāņem vērā, ka pacienta turpmākā prognoze ir atkarīga ne tik daudz no idarucizumaba lietošanas, kā no pacienta blakusslimībām, ko pierādīja arī pacientu mirstības rādītāji REVERSE-AD pētījumā [16]. Apsverot idarucizumaba ievades indikācijas, liela nozīme ir laikam, kas pagājis kopš pēdējās dabigatrāna devas. Dabigatrāna pussabrukšanas periods

pacientiem ar normālu nieru funkciju ir vidēji 11–22 stundas un aPTT normas robežās atgriežas 40 stundu laikā kopš pēdējās dabigatrāna devas [20]. Attiecīgi, ja kopš pēdējās dabigatrāna devas ir pagājušas vairāk nekā 48 stundas, dabigatrāns, visticamāk, nebūs asiņošanas cēlonis un idarucizumaba ievade ievērojamu labumu nedos [11]. Ja nav zināms pēdējā dabigatrāna devas ieņemšanas laiks, par idarucizumaba ievades nepieciešamību var palīdzēt lemt aPTT un TT noteikšana. Normālu testu gadījumā tiek izslēgta dabigatrāna vaina asiņošanā [21]. Savukārt pagarinātu aPTT un TT gadījumos jāatceras arī par aknu slimību un liela asins zuduma ietekmi uz koagulācijas laika pagarināšanos [11]. Pacientiem ar augstu trombozi risku dabigatrāna lietošanu iespējams atsākt jau 24 stundu laikā kopš pēdējās idarucizumaba devas tā īsā pussabrukšanas perioda dēļ [15]. Tāpat idarucizumaba farmakokinētiskās īpašības nodrošina to, ka neatliekamu ķirurģisku manipulāciju gadījumos operāciju iespējams sākt jau neilgi pēc idarucizumaba ievades. Operāciju noslēdzot, antikoagulantu terapiju iespējams atjaunot, tiklīdz ir iegūta adekvāta hemostāze. Tā kā idarucizumabs ir dabigatrāna specifisks, dabigatrāna vietā var lietot citus antikoagulantus [11].

Noslēgumā jāteic, ka idarucizumaba ieņēmšana klīniskajā praksē ir atvieglojums tiem speciālistiem, kam ikdienā jāaskaras ar situācijām, kas prasa steidzamu dabigatrāna darbības izbeigšanu. Savukārt, raugoties no dabigatrāna lietotāju viedokļa, pārliecība par antidota esamību nekontrolējamo asiņošanu gadījumos ir faktors, kas spētu veicināt līdzestību dabigatrāna lietošanā trombotisko notikumu profilaksei.

Literatūra

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
- Ruff CT, Giugliano RP, Hoffman EB et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
- Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology*. 2013;2013:464–470.
- Schulman S, Björkelund NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev*. 2007;21:37–48.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554–3562.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015;132:2412–2422.
- Glund S, Moschetti V, Norris S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015; 113:943–951.
- Glund S, Stangier J, Schmolli M et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386:680–690.
- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015; 373:511–520.
- Abu-Saleh E, Becker RC. Reversal of novel oral anticoagulants. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;27:88–91.
- Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:623–631.
- Siegal DM, Cumutte JT, Connolly SJ et al. Andexan Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373:2413–2424.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321–328.
- Glund S, Stangier J, Schmolli M et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood*. 2014;124:abstract 344.
- Praxinid®. Prescribing Information. - Boehringer Ingelheim
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*. 2016;20:100.
- Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural Management and Approach to Bleeding in Patients Taking Dabigatran. *Circulation*. 2012;126:2428–2432.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116–1127. doi: 10.1160/TH09-11-0758.