

# Uued suukaudsed tromboosivastased ravimid dabigatraan ja rivaroksabaan

Alar Irs<sup>1,2</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ravimiamet,  
<sup>2</sup> TÜ kliinilise farmakoloogia  
õppetool

alar.irs@ut.ee

**Võtmesõnad:**  
antikoagulatsioon,  
tromboprofülaktika,  
süvaveenitromboos,  
trombemboolia,  
virvendusarütmia

Tromboosi ravi ja ennetamine praegu kasutusel olevate ravimitega on keeruline, ravimite optimaalse toime ja ohutuse tagamiseks on tihti vaja kas parenteraalset manustamist või toime sagedast hindamist. Uued teadmised tromboosi tekkemehhanismide kohta võimaldavad arendada uusi, senistest potentsiaalselt tõhusamaid, ohutumaid või lihtsamini kasutatavaid ravimeid. Hiljuti on kasutusse jõudnud kaks verehüübimist mõjutavat suukaudset ravimit (dabigatraaneteksilaat ja rivaroksabaan), mille väljatöötamisel on võetud eesmärgiks pakkuda alternatiivi K-vitamiini antagonistidele (varfariin jt), samuti parenteraalsetele tromboosiravimitele. Kliinilised uuringud on näidanud vanemate ravimitega vähemalt samaväärset toimet, ent ravimite kasutamiseks mitmetes olulistest kliinilistes situatsioonides ja patsientide alarühmadel (vanurid, neeru- ja maksakahjustustega patsiendid jt) ei ole dabigatraani ja rivaroksabaani kohta veel piisavalt teavet.

Arteri- ja veenitromboosiga seotud seisundid (äge müokardiinfarkt, isheemiline ajuinfarkt, jäsemegangreen, kopsuarteri trombemboolia) on haigestumise ja surma sagedasemate põhjuste hulgas (1). Arteritrombid, mis formeeruvad kiire verevoolu tingimustes, on trombotsüüdirikkad ja neid hoiab koos vähene fibriin, aeglase verevoolu foonil tekkivates veenitrombides on olulisem osa fibriinil ja erütrotsüütidel. Sellest tulenevalt on senised ravi- ja ennetusvahendid suunatud vastavalt kas peamiselt trombotsüütide agregatsioonile pidurdamisele või antikoagulatsioonile, lisaks on mõlema tromboosiliigi korral kasutusel fibrinolüütiline ravi.

Nii olemasolevatel antiagregantidel kui ka antikoagulantidel on olulisi puudusi (toime ebapiisav tõhusus ja ravimikombinatsioonidega seotud verejooksu risk antiagregantidel ning parenteraalne manustamine või suukaudse manustamise puhul hekti-

line farmakokineetika koos toime pideva jälgimise vajadusega antikoagulantidel), mistõttu on ravimiarendus selles valdkonnas intensiivne. Uued ravimid peaksid olema eelistatult väikemolekulaarsed, stabiilsed ennustatava farmakokineetika ja -dünaamikaga, toime kiire alguse ja lõpuga, väheste koostisainetega ja kasutatavad ilma kontsentratsioonivõlli või toime regulaarse jälgimiseta (2). Uutest suukaudsetest antikoagulantravimitest on laiemasse kliinilisse kasutusse jõudnud dabigatraaneteksilaat (Pradaxa, Boehringer Ingelheim International GmbH) ja rivaroksabaan (Xarelto, Bayer Schering Pharma AG), mille peamised omadused on toodud tabelis 1. Mõlemad ravimid on näidustatud ortopeediliste operatsioonide järgseks tromboprofülaktikaks, uute oluliste näidustustena on mõlemat uuritud kodade virvendusarütmi puhul ajuinfarkti ja süsteemse trombemboolia ennetamiseks ning süvaveenitromboosi ravis. Uuringud jätkuvad pikaajalisest immobilisatsioonist tingitud tromboosi ennetamise, ägeda koronaarsündroomi jt valdkondades (3-5).

## Perioperatiivne tromboprofülaktika

Mõlemat ravimit on uuritud puusa- ja põlveliigese plaanilise endoproteesimise järel, kõikides uuringutes on esmaseks tulemusnäitajaks asümptoomse ja sümptoomse süvaveenitromboosi, kopsuarteri trombemboolia ja surma summaarset sagedust hõlmav liittulemusnäitaja. Üheks komponendiks selles on venograafial diagnoositud veenitromboos, mis on surrogaatnäitaja ja mille korrelatsioon kliiniliselt oluliste tüsistustega on vaieldav (6). Ohutuse poolelt võrreldi ennekõike veritsuste sagedust (3). Uuringupatsiendid olid suhteliselt väheste kaasuvate haigustega ning tulemuste ülekandmisel igapäevapraktikasse võib ravimite kasu ja ohu suhe muutuda (7).

**Dabigatraani** toimet ortopeediliste lõikuste järel on hinnatud neljas juhulisi-

**Tabel 1.** Uute suukaudsete antikoagulantide iseloomustus

	Dabigatraan (Pradaxa)	Rivaroksabaan (Xarelto)
<b>Ravimivorm</b>	75 mg ja 110 mg kõvakapsel	10 mg õhukese polümeerikattega tablett*
<b>Toime sihtmärk</b>	Faktor IIa (trombiin)	Faktor Xa
<b>Biosaadavus</b>	Eelravim, 6%	80%
<b>Poolväärtusaeg (t)</b>	12–14	7–11
<b>Eliminatsioon</b>	80% eritub muutumatult neerude kaudu	Ravim metaboliseerub 2/3 ulatuses, 75% eritub muutumatult või metaboliitidena neerust
<b>Koostimete mehhanismid</b>	Pgp**	CYP 3A4***, Pgp
<b>Terapeutilise jälgimise vajadus, spetsiifiline antidoot</b>	Puudub	Puudub
<b>Näidustus</b>	Venoosse trombemboolia ennetamine plaaniliste ortopeediliste lõikuste korral	Venoosse trombemboolia ennetamine plaaniliste ortopeediliste lõikuste korral
<b>Võimalikud uued näidustused lõpetatud kliiniliste uuringute alusel****</b>	Ajuinfarkti ja trombemboolia vältimine kodade virvendusarütmia puhul	Ajuinfarkti ja trombemboolia vältimine kodade virvendusarütmia korral Süvaveenitromboosi ravi ja kordumise vältimine
<b>Annustamine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operatsioonijärgseks tromboprofülaktilikaks 220 mg 1 kord päevas</li> <li>Kodade virvendusarütmia puhul 150 mg kaks korda päevas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operatsioonijärgseks tromboprofülaktilikaks 10 mg 1 kord päevas</li> <li>Kodade virvendusarütmia puhul 20 mg 1 kord päevas</li> <li>Süvaveenitromboosi raviks 15 mg 2 korda päevas 21 päeva, seejärel 20 mg 1 kord päevas</li> </ul>

\* Uute näidustuste jaoks on välja töötatud ka 15 ja 20 mg ravimivorm.

\*\* Glükoproteiin P

\*\*\* Tsütokroom p450 isovorm 3A4

\*\*\*\* Mõlema ravimiga on käimas kliinilised uuringud ka teistel näidustustel.

kustatud kliinilises uuringus, kolmes neist võrrelduna enoksapariini manustamisega 40 mg päevas ning ühes enoksapariini 60 mg päevaannusega, mis on tavapärane kliiniline praktika Ameerika Ühendriikides. Ravi alustati 1–4 tunni jooksul pärast lõikust, kahes puusaliigese endoproteesimise järgse manustamise uuringus oli ravi kogukestus 28–35 päeva, põlveliigese lõikuse järgse toime uuringus 10–14 päeva. Ravim oli toimelt ja ohutuselt 40 mg päevas manustatud enoksapariiniga samaväärne, uuringute tulemused on toodud tabelis 2. Lisaks veritsustele esines kõrvaltoimena seedetraktihäireid.

**Rivaroksabaani** toimet ja ohutust ortopeediliste lõikuste järel on samuti hinnatud neljas juhulikuustatud kliinilises uuringus, millest kahes tehti patsientidele puusaliigese endoproteesimine ning kahes opereeriti põlveliigest. Rivaroksabaani anti puusalõikuse järel 35 päeva ning seda võrreldi ühes uuringus 35- ning teises 15päevase enoksapariinraviga (40 mg päevas). Põlveliigese operatsioonide puhul kasutati mõlema ravimi puhul 10–14päevast manustamist, ühes uuringus oli enoksapariini annus suurem (60 mg päevas). Ravim oli veidi tõhusam kui enoksapariin, ent ka veritsuste sagedus oli rivaroksabaaniga veidi suurem

**Tabel 2.** Dabigatraani kliiniliste uuringute tulemusnäitajad ortopeediliste operatsioonide korral ravimi omaduste kokkuvõtte alusel

	Puusa artroplastika (RE-NOVATE) n = 3494 (%)	Puusa artroplastika (RE-NOVATE II) n = 2055	Põlve artroplastika (RE-MODEL) n = 2076	Põlve artroplastika (RE-MOBLIZE) n = 2615
Venoosne trombemboolia ja surm kokku, % (95% usaldusvahemik)				
<b>Enoksapariin</b>	6,7	8,8	37,7	25,3
<b>Dabigatraan, 220 mg</b>	6,0	7,7	36,4	31,1
<b>Riski erinevus</b>	mitteoluline	mitteoluline	mitteoluline	5,8 (0,8 kuni 10,8)
<b>Dabigatraan, 150 mg</b>	8,6	–	40,5	33,7
<b>Riski erinevus</b>	mitteoluline	–	mitteoluline	8,4 (3,4 kuni 13,3)
Tõsine verejooks, %				
<b>Enoksapariin</b>	1,6	0,9	1,3	1,4
<b>Dabigatraan, 220 mg</b>	2,0	1,4	1,5	0,6
<b>Dabigatraan, 150 mg</b>	1,3	–	1,5	0,6

Mitteoluline – erinevus ei ole statistiliselt oluline.

(kokku 14%). Uuringute tulemused on toodud tabelis 3.

## Dabigatraani ja rivaroksabaani võrdlus

Kliinilisi uuringuid, milles ravimeid oleks otse võrreldud, ei ole. Publitseeritud kaused

**Tabel 3.** Rivaroksabaani kliiniliste uuringute tulemusnäitajad ortopeediliste operatsioonide korral ravimiomaduste kokkuvõtte alusel

	Puusa artroplastika (RECORD 1) n = 4541	Puusa artroplastika (RECORD 2) n = 2509	Põlve artroplastika (RECORD 3) n = 2531	Põlve artroplastika (RECORD 4) n = 3148
Venoosne trombemboolia ja surm kokku, % (95% usaldusvahemik)				
Enoksapariin	3,7	9,3	18,9	10,1
Rivaroksabaan	1,1	2,0	9,6	6,9
Riski erinevus	2,6 (1,5 kuni 3,7)	7,3 (5,2 kuni 9,4)	9,3 (5,9 kuni 12,4)	3,2 (0,7 kuni 5,7)
Tõsine verejooks, %				
Enoksapariin	0,1	0,1	0,5	0,3
Rivaroksabaan	0,3	0,1	0,6	0,7

võrdlused (8, 9) sama võrdlusravimiga (enoksapariin) viitavad rivaroksabaani võimalikule tõhusamale toimele, ent selline võrdlus ei võimalda adekvaatselt hinnata ravi ohutust (eelkõige verejooksude tekke riski, mis võib rivaroksabaani korral olla veidi suurem) ning selle tulemusi ei saa kindlasti laiendada teistele näidustustele. Otseste võrdlusuuringute puududes ei saa praegu ühte ravimit teisest paremaks pidada.

### Kodade virvendusarütmia

Dabigatraani ja rivaroksabaaniga virvendusarütmia puhul tehtud uuringud on nii uuringu ülesehituselt kui ka patsientuurilt erinevad ning seetõttu ei saa tulemusi võrrelda (3).

**Dabigatraani** toimet virvendusarütmia patsientidel, kellel esineb lisaks vähemalt 1 insuldi riskitegur, uuriti RE-LY uuringus 18 113 patsiendil. Uuring oli PROBE kavaga (*prospective randomized open trial with blinded adjudication of events*, avatud juhuslikustatud uuring tulemusnäitaja pimehindamisega), esmaseks tulemusnäitajaks insuldi ja süsteemse trombemboolia sagedus. Dabigatraani annuseid 110 ja 150 mg kaks korda päevas võrreldi varfariiniga annuses, mis tagas protombiini aja INR (*International normalised ratio*) väärtuse 2,0 kuni 3,0. Dabigatraan annuses 110 mg kaks korda päevas oli varfariiniga võrdselt tõhus esmase tulemusnäitaja puhul ning veritsusi esines vähem. Dabigatraani 300 mg päevaannus tagas varfariinist parema toime, insuldi ja süsteemse trombemboolia aastane esinemissagedus oli 1,1% dabigatraaniga ja 1,7% varfariiniga (riskisuhe 0,65; 95% usaldusvahemik 0,52 kuni 0,81;  $p = 0,0001$ ). Dabigatraani paremus oli väiksem, kui

võrdlusesse kaasati ainult hästi ohjutud varfariinraviga patsiendid. Veritsusega seotud tõsiste kõrvaltoimete sagedus oli ravimitel ligilähedaselt sarnane. Ägeda müokordiinfarkti sagedus oli dabigatraani 220 mg ja 300 mg rühmades veidi suurem kui varfariiniga (riskisuhe 1,29;  $p = 0,09$  ja 1,27;  $p = 0,12$ ).

**Rivaroksabaani** (20 mg päevas) võrreldi varfariiniga virvendusarütmia patsientidel juhuslikustatud topletpimeuuringus ROCKET AF ( $n = 14\ 264$ ). Rivaroksabaani rühmas esines insuldi ja trombembooliat aastas 1,71%, varfariiniga 2,16% (riskisuhe 0,79; 95% usaldusvahemik 0,66 kuni 0,96;  $p < 0,001$ ), seega oli toime vähemalt varfariiniga võrdne. Ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis (*intention to treat*, ITT) ei olnud rivaroksabaani ja varfariini erinevus statistiliselt oluline. Veritsusega seotud kõrvaltoimete sagedus oli uuringurühmades sarnane.

### Kokkuvõte

- Dabigatraan ja rivaroksabaan on uued antikoagulandid, mille eeliseks parenteraalsete ravimite (madalmolekulaarsed hepariinid, naatriumfondapariinuks) ees on suukaudne manustamine ning K-vitamiini antagonistide ees toime kiire algus, pideva laboratoorse jälgimise vajaduse puudumine ning lihtne annustamine. Ravimid võivad olla eelistatud patsientidel, kellel varfariinravi ohjamine on probleemne.
- Uute ravimite puuduseks on ohutusandmete mõõdukas hulk, vähene teave selle kohta, milline on nende kasu ja riski suhe tõsiste kaasuvate haigustega patsientidel ning milline oleks optimaalne annustamine vanuritel, elundipuudulikkustega patsientidel jt. Saavutatud antikoagulaatiivse toime laboratoorseks määramiseks puudub usaldusväärne meetod (see võib olla vajalik suure veritsusriskiga patsientidel või polüfarmakoterapia korral) ning ei ole spetsiifilist antidooti juhuks, kui kõrvaltoimena tekib massiivne verdumine.
- Uute ravimite hind (4–6 eurot trombotoprofülaktila päeva kohta) on võrreldavas suurusjärgus enoksapariini ja fondapariinuksiga, kodade virvenduse puhul on ravi varfariiniga kümneid kordi odavam ka INR igakuise jälgimise kulu arvesse võttes.

- Kuna uuringutes on eakate (> 75 a), samuti tõsiste kaasuvate haiguste ning elundipuudulikkustega patsientide hulk olnud vähene, tuleb neid ravimeid sellistel patsientidel kasutada ettevaatlikult ning kohandada annust, lähtudes ravimi omaduste kokkuvõtte soovitus-test. Ka koostoimete võimalust glükoproteiin P ja tsütokroom p450 isovormi 3A4 kaudu tuleb arvesse võtta.
- Kõikide ravimite omaduste ajakohased kokkuvõtted on leitavad Ravimiameti veebilehelt [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee).

## KIRJANDUS

1. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):2345–565.
2. Bereznicki LR, Peterson GM. New antithrombotics for atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapeutics* 2010;28:278–86.
3. Eikelboom JW, Weitz JI. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis in patients having hip or knee arthroplasty. *BMJ* 2011;342:c7270.
4. Jan Steffel J, Braunwald E. New drugs: novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J* 2011; doi:10.1093/eurheartj/ehr052.
5. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115:15–20.
6. NICE technology appraisal guidance 157. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
7. Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice: translating results from clinical trials to orthopedic and general surgical patient populations. *Ann Surg* 2009;250:219–28.
8. Lereun C, Wells P, Diamantopoulos A et al. An indirect comparison, via enoxaparin, of rivaroxaban with dabigatran in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *J Med Econ* 2011;14:238–44.
9. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111–24.

## SUMMARY

### Drug information from the Estonian State Agency of Medicines

#### New oral anticoagulants: dabigatran and rivaroxaban

Alar Irs<sup>1,2</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>

Current antithrombotic therapy often proves inadequate. New insights into the mechanisms of thrombosis have facilitated drug development in this field. New safer or more easily applicable medications are reaching clinical use. Two oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban) have recently been introduced to provide an alternative to current parenteral and oral treatment options in perioperative thromboprophylaxis. Clinical trials in orthopaedic surgery have shown non-inferiority to low molecular weight heparin with similar bleeding rates. Information concerning elderly patients, patients with renal or hepatic impairment and patients with significant co-morbidities is still scarce. No reliable test to measure the achieved anti-coagulant effect of these drugs is currently available and there is no specific antidote for use in the case of major bleeding. Trials are ongoing in atrial fibrillation, treatment of deep venous thrombosis, acute coronary syndrome, etc.

<sup>1</sup> State Agency of Medicines, Tartu, Estonia;  
<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
 Alar Irs  
[alar.irs@ut.ee](mailto:alar.irs@ut.ee)

**Keywords:** anticoagulation, prevention, deep venous thrombosis, thrombo-embolism, atrial fibrillation