

# Onko uusilla oraalisilla antikoagulanteilla vähemmän yhteisvaikutuksia kuin varfariinilla?

Janne Backman



Kliinikoita ja potilaita on kiehtonut ajatus varfariinia turvallisemmasta antikoagulantista, jolla olisi vain vähän yhteisvaikutuksia. Dabigatranilla, rivaroksabaanilla ja apiksabaanilla on kuitenkin jo todettu merkittäviä yhteisvaikutuksia. Tiedot yhteisvaikutuksista tulevat lisääntymään, kasvaahan varfariininkin yhteisvaikutusluettelo jatkuvasti.

Varfariinin kliinistä käyttöä hankaloittavat vaihtelu annostarpeessa, jatkuva laboratorioseurannan tarve ja verenvuotojen riski. Varfariinihoitoon liittyvät verenvuodot ovat eräs yleisimmistä kuolemaan johtavista lääkehaitoista Suomessa (Juntti-Patinen ja Neuvonen 2002). Kapean terapeuttilä alueen vuoksi varfariinilla on myös lukuisia eri mekanismeihin perustuvia, kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia, jotka aiheuttavat päänvaivaa lääkitysmuutoksia tehdessä. Näiden ongelmien takia uudentyypisiä antikoagulantteja koskevat odotukset ovat olleet suuria.

Varfariinin vaikutus perustuu K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden (II, VII, IX ja X) biosynteesin häiriintymiseen, joka aiheuttaa hitaasti kehittyvän antikoagulaation. Uudet antikoagulantit puolestaan aiheuttavat nopean antikoagulaation vaikuttamalla suoraan keskeisiin hyytymistekijöihin Xa:han (rivaroksabaani ja apiksabaani) ja trombiiniin eli tekijä IIa:han (dabigatran). Vaikka uusien lääkkeiden selektiivisempi vaikutusmekanismi voikin vähentää vaihtelua annostarpeessa verrattuna varfariiniin, uudentyypinen vaikutusmekanismi ei automaattisesti johda vähäisempään yhteisvaikutusten määrään.

Kaikilla oraalisilla antikoagulanteilla on farmakokineettisiä ominaisuuksia, jotka altistavat lääkeyhteisvaikutuksille (taulukko 1). On myös huomattava, että tiedot uusien antikoagulanttien yhteisvaikutuksista ovat vielä puutteellisia, ja että tiedot tulevat täydentymään vähitellen.

## **Vuotoriskiä lisäävät lääkkeet on otettava huomioon kaikkien antikoagulanttien kohdalla**

Kaikilla antitromboottisilla lääkkeillä on yhteinen haitta: vuotoriskin lisääntyminen. Vuotoriski kasvaa voimakkaasti, jos muita antitromboottisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa (taulukko 2, osa 1). Esimerkiksi hepariinit lisäävät varfariinin vaikutusta ja vuotoriskiä, minkä vuoksi yhteiskäyttö rajoitetaan varfariinilääkityksen sisäänajovaiheeseen ja siltahoitotilanteisiin. Hepariinit näyttävät tehostavan jonkin verran myös uudempien antikoagulanttien vaikutusta.

Lisääntyneen vuotoriskin takia myös varfariinin ja pieniannoksen asetyyliisilyihapon (ASA) yhdistelmää suositellaan käytettäväksi vain suuren tukosriskin yhteydessä, esimerkiksi läppäproteesipotilailla. Myös klopidogreelin ja varfariinin yhteiskäyttöön on liittynyt vuotoriskin lisääntyminen. Uudemmissa antikoagulanteista dabigatraanin vuotoriskin on jo osoitettu lisääntyvän ASA:n ja klopidogreelin vaikutuksesta ja apiksabaanin vuotoriskin on osoitettu lisääntyvän ASA–klopidogreeli-yhdistelmän vaikutuksesta. Siksi verihitale-estäjien (erityisesti kombinaatioiden) ja uusien antikoagulanttien samanaikaista käyttöä tulisi välttää.

Muista verenvuotoriskiä lisäävistä lääkkeistä on tärkeää muistaa tulehduskipulääkkeiden aiheuttama vuotoriski sekä verihitale-eston että paikallisten suolistovaurioiden kautta. Additiivinen riski on osoitettu varfariinin lisäksi myös dabigatraanilla. Myös serotoniinin takaisinottoa estävä masennuslääkitys estää verihitaleiden toimintaa ja voi lisätä maha-suolikanavan verenvuotoriskiä suunnilleen yhtä paljon kuin ASA. Tämä riski lisääntynee myös käytettäessä masennuslääkettä ja antikoagulanttia samanaikaisesti. Tiedot muiden verenvuotoriskiä lisäävien lääkkeiden ja ravintovalmisteiden (taulukko 2, osa 1) yhteiskäytöstä antikoagulanttien kanssa ovat vähäisiä.

## **Varfariinin farmakokinetiikkaan ja tehoon vaikuttavat yhteisvaikutukset**

Varfariini imeytyy suun kautta otettuna yleensä luotettavasti eikä sillä ole merkittävää ensikierron metaboliaa (taulukko 1). Varfariini on kahden stereoisomeerin, S- ja R-varfariinin, raseeminen seos. Antikoagulaatiovaikutuksen aiheuttaa pääosin S-varfariini, jonka eliminaatio riippuu CYP2C9-entsyymin aktiivisuudesta. Sen puoliintumisaika on keskimäärin vajaan kahden vuorokauden luokkaa.

Varfariinilla on lukuisia yhteisvaikutuksia, jotka kannattaa tarkistaa aina, kun varfariinia saavien potilaiden lääkitystä muutetaan, jotta annosta ja INR-määrityksien tiheyttä tarvetta voitaisiin arvioida (Holbrook ym. 2005, Lassila ym. 2011). Monet näistä ovat farmakokineettisiä ja johtuvat varfariinin stereospesifisen metabolian nopeutumista tai hidastumisesta entsyymi-induktion tai -inhibition seurauksena. S-varfariinin metaboliaa estävät muun muassa metronidatsoli, flukonatsoli, amiodaroni ja sulfonamidit (taulukko 1 ja taulukko 2, osa 2). Simetidiini ja omepratsoli estävät vain R-isomeerin metaboliaa (CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4), mutta niillä on verraten vähäinen vaikutus varfariinin antikoagulanttitehoon.

Rifampisiini, karbamatsepiini ja mäkikuismautetta sisältävät rohdosvalmisteet indusoivat molempien varfariinin isomeerien metaboliaa ja vähentävät tätä kautta antikoagulanttivaikutusta. Tupakointi puolestaan nopeuttaa R-varfariinin metaboliaa ja lisää hieman varfariinin tarvetta. Myös krooninen alkoholin käyttö voi indusoida varfariinin metaboliaa. Toisen ja kolmannen polven kefalosporiinit ja tyroksiini voivat lisätä varfariinin vaikutusta osin epäselvällä mekanismilla (taulukko 2, osa 3). Myös eri statiinien on kuvattu lisäävän hieman varfariinin antikoagulanttivaikutusta. Lisäksi muutokset ravinnosta saatavan K-vitamiinin määrässä vaikuttavat varfariinin antikoagulaatiotehoon.

## **Dabigatraanin farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

Dabigatraani annostellaan dabigatraanietekilaattina, joka hydrolysoituu nopeasti plasman esteraasien vaikutuksesta dabigatraaniksi (taulukko 1). Dabigatraanin hyötyosuus on vain noin 7 % (Stangier 2008). Sen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on pitkä, 11–17 tuntia ja eliminaatio tapahtuu pääosin erittymällä virtsaan. Dabigatraani ei metaboloitu CYP-entsyymien välityksellä.

Dabigatraanieteksiläaatti on muun muassa ohutsuolen enterosyyteissä ilmentyvä effluxtransportterin P-glykoproteiinin substraatti, joten P-glykoproteiinia estävät amiodaroni, ketokonatsoli, verapamiili ja kinidiini lisäävät ja P-glykoproteiinia indusoiva rifampisiini pienentää dabigatraanipitoisuuksia (taulukko 1 ja taulukko 2, osat 4–5). Esimerkiksi ketokonatsoli on suurentanut dabigatraanipitoisuuden keskimäärin 2,5-kertaiseksi ja lisännyt vastaavasti dabigatraanin antikoagulanttivaikutusta, ja rifampisiini on pienentänyt dabigatraanin pitoisuutta lähes 70 %. Interaktiot lienevät kliinisesti erittäin merkittäviä, koska jo vajaan 40 %:n dabigatraaniannoksen nosto (110 mg:sta 150 mg:aan) lisäsi merkittävästi dabigatraanin tehoa ja vuotoriskiä eteisvärinäpotilailla tehdyssä tutkimuksessa (Connolly ym. 2009).

Taulukossa 2 on mainittu myös muita P-glykoproteiinin estäjiä ja induktoreita, jotka saattavat vaikuttaa dabigatraanin pitoisuuksiin. Suuren yhteisvaikutusriskin vuoksi systeemisesti käytetty ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli ja takrolimuusi ovat vasta-aiheita dabigatraanin käytölle. Happosalpaajalääkkeillä (PPI) on lisäksi dabigatraanin imeytymistä alentava (20–30 %) vaikutus.

### **Rivaroksabaanin farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

Rivaroksabaanin hyötyosuus on noin 80 % (taulukko 1). Sen puoliintumisaika on 7–11 tuntia ja se eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla erityisesti CYP3A4:n välityksellä (noin 55 %) loppuosan erittyessä muuttumattomana virtsaan. Rivaroksabaani on myös P-glykoproteiinin substraatti. Iäkkäillä ja munuaisten vajaatoimintapotilailla sen puoliintumisaika pitenee 4–7 tunnilla.

P-glykoproteiinia ja CYP3A4:ää voimakkaasti estävät lääkkeet ketokonatsoli ja ritonaviiri lisäävät rivaroksabaanin pitoisuudet keskimäärin 2–3-kertaiseksi (taulukko 1 ja taulukko 2, osa 4). Heikommilla metabolianestäjillä yhteisvaikutus jäänee vähäisemmäksi. Kuten dabigatraaninkin kohdalla, P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n indusoijat vähentävät rivaroksabaanin AUC:ta, esimerkiksi rifampisiini noin 50 %:lla (taulukko 1 ja taulukko 2, osa 5).

### **Apiksabaanin farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

Apiksabaanin hyötyosuus on noin 50 % ja puoliintumisaika on noin 8–15 tuntia (taulukko 1). Myös apiksabaani on P-glykoproteiinin substraatti ja metaboloituu merkittävältä osin CYP3A4:n kautta, mutta metabolian merkitys sen kokonaiseliminaatiossa on epäselvä (Raghavan ym. 2009).

P-glykoproteiinia ja CYP3A4:ää estävistä lääkkeistä ketokonatsoli lisäsi apiksabaanin pitoisuudet keskimäärin kaksinkertaisiksi, ja heikommat metabolianestäjät vaikuttanevat apiksabaaniin vähäisemmin (taulukko 1 ja taulukko 2, osa 4). Rifampisiini vähensi apiksabaanin AUC:ta noin 55 %:lla (taulukko 1 ja taulukko 2, osa 5).

### **Valppautta yhteisvaikutusten havaitsemiseen**

Oraalisilla antikoagulanteilla ei ole kuvattu merkittäviä vaikutuksia muiden lääkkeiden pitoisuuksiin, tehoon tai haittavaikutuksiin, mutta niiden oma farmakokinetiikka, teho ja haittariski voi muuttua muiden lääkkeiden vaikutuksesta. Antikoagulaatio on tasapainoilua tehon ja vuotoriskin välillä myös uusien antikoagulanttien kohdalla, ja vähäisenkin yhteisvaikutus voi vaikuttaa niiden hyöty–haitta-suhteeseen.

Vuotoriskiä yleisesti lisäävät lääkehoidot tulee ottaa huomioon kaikkia oraalisia antikoagulantteja käytettäessä. Uusien oraalisten antikoagulanttien farmakokinetiikka riippuu P-glykoproteiinin ja/tai CYP3A4:n toiminnasta, toisin kuin varfariinin, jonka farmakokinetiikka riippuu pääosin CYP2C9-entsyymistä. Tämän vuoksi niiden farmakokineettiset interaktiot liittyvät ennen kaikkea P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n toimintaan.

Käytännössä interaktioita voidaan parhaiten estää välttämällä voimakkaita yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden käyttöä antikoagulanttihoidon aikana. Jos samanaikaiseen käyttöön joudutaan, tulee varfariinin kohdalla tarvittaessa muuttaa sen annosta, kontrolloida INR-arvoa ja ottaa huomioon muut hemostaasiin vaikuttavat tekijät.

Uusien antikoagulanttien kohdalla mahdollisuudet annoksen säätämiseen ja antikoagulaation laboratoriotestaukseen ovat toistaiseksi varfariinia rajallisemmat. Koska tiedot uusien antikoagulanttien yhteisvaikutuksista ovat vielä puutteellisia, klinikoilta edellytetään valppautta mahdollisten yhteisvaikutusten havaitsemiseksi antikoagulantteja käytettäessä.

Taulukko 1. Varfariinin, dabigatraanin, rivaroksabaanin ja apiksabaanin keskimääräisiä farmakokineettisiä ominaisuuksia ja esimerkkejä farmakokineettisistä interaktioista.

	Varfariini (Marevan)	Dabigatraani (eteksilaatti) (Pradaxa)	Rivaroksabaani (Xarelto)	Apiksabaani (Eliquis)
<b>Farmakokineetiikka</b>				
Hyötyosuus	n. 90 %	n. 7 % (dabigatraani, joka muodostuu esteeraisien välityksellä)	> 80 %	n. 50 %
Huippupitoisuuden ajankohta (t)	1–3 (AK-vaikutus viiveellä)	1–3	1–4	0,5–4
Eliminaatioreitti				
- Metabolia	> 90 %	< 10 %	55 %	> 25 %
- Erittyminen (virtsa, sappi)		> 90 %	45 %	> 30 %
Metaboloivat entsyymit	CYP2C9 (S-varfariini), CYP3A4, CYP1A2 (R-varfariini)	UDP-glukuronosyylitransferaasit	CYP3A4	CYP3A4
Keskeiset solukalvon transportteriproteiinit		P-gp (dabigatraanieteksilaatin imeytyminen)	P-gp, BCRP	P-gp, BCRP
Eliminaation puoliintumisaika (t)	S-varfariinilla 18–35 ja R-varfariinilla 20–70	11–17	7–11	8–15
<b>Farmakokineettisiä interaktioita</b>				
Pitoisuutta lisääviä lääkkeitä				
- Flukonatsoli (CYP2C9- ja CYP3A4-esto)	AUC +50-250 %	?	?	?
- Ketokonatsoli (P-gp- ja CYP3A4-esto)	?	AUC +100–200 %	AUC +100–200 %	AUC +50–150 %
Pitoisuutta vähentävä lääke				
- Rifampisiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	AUC –70 %	AUC –67 %	AUC –50 %	AUC –55 %

AK = antikoagulaatio, AUC = plasmapitoisuus-aika-käyrän alainen pinta-ala, BCRP = breast cancer resistance protein, P-gp = P-glykoproteiini.

Taulukko 2. Oraalisten antikoagulanttien tehoon vaikuttavia tärkeimpiä lääkkeitä ja muita tekijöitä.

<b>1. Vuororiskiä lisääviä lääkkeitä</b>
Muut antitrombootit
- hepariinit ym. antikoagulantit
- trombolyytit
- ASA, klopidogreeli, prasugreeli, tikagrelori, tiklopidiini, GPIIb/IIIa estäjät, dipyridamoli
Tulehduskipulääkkeet
SSRI:t ja muut serotoniinin takaisinottoa estävät masennuslääkkeet
Glukokortikoidit (suuri annos lisää suolistoverenvuotojen riskiä)
Tyrosiinkinaasi-inhibiittorit
Kalaöljyvalmisteet (omega-3-rasvahapot)
<b>2. CYP2C9-entsyymiä estäviä lääkkeitä; S-varfariinin pitoisuus lisääntyy</b>
Mikonatsoli (oraaligeeli, bukkaalitabletti)*
Flukonatsoli*
Vorikonatsoli*
Metronidatsoli*
Amiodaroni
Sulfonamidit
<b>3. Varfariinin tehoa osin epäselvillä mekanismeilla lisääviä lääkkeitä</b>
Amoksisilliini, kefalosporiinit
Fluvastatiini, simvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini
Tyrosiini
Disulfiraami
Runsas alkoholin käyttö
<b>4. P-glykoproteiinia ja/tai CYP3A4-entsyymiä estäviä lääkkeitä; antikoagulantin pitoisuus lisääntyy</b>
Amiodaroni
Dronedaroni
Itrakonatsoli*
Ketokonatsoli*
Posakonatsoli*
Vorikonatsoli*
Verapamiili
Diltiatseemi
Kinidiini
Ritonaviiri*
Siklosporiini*
Takrolimuusi*
Klaritromysiini
Telitromysiini
<b>5. P-glykoproteiinia ja CYP-entsyymejä indusoivia lääkkeitä (AK-vaikutus heikkenee)</b>
Rifampisiini
Karbamatsepiini
Fenytoiini (pitkäaikaislääkitys), fenobarbitaali
Mäkikuisma

SSRI = selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; \* = voimakas estovaikutus.

## Janne Backman

LT, dosentti Kliinisen farmakologian ma. professori ja ylilääkäri Kliininen farmakologia, Helsingin yliopisto ja HUSLAB

## KIRJALLISUUTTA

Connolly SJ, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139–51.

Holbrook AM, ym. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005; 165(10): 1095–106.

Juntti-Patinen L ja Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58(7): 479–82.

Lassila R, ym. Antitromboottinen lääkehoito. Teoksessa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito. 2. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy 2011, s. 265–91.

Raghavan N, ym. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab Dispos 2009; 37(1): 74–81.

Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokin 2008; 47(5): 285–95.

