

Idarucizumab – nowy poziom terapii przeciwkrzepliwej. Opis leczenia powikłań krwotocznych u 93-letniej chorej

Idarucizumab: a new level of anticoagulation therapy.
Description of the treatment of bleeding in 93-year-old patient

Kamilla Wesołowska¹, Agnieszka Woronowicz-Chróściel¹,
Maciej Kluk¹, Beata Woźakowska-Kapłon^{1,2}

¹I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Idarucizumab to fragment przeciwciała monoklonalnego, które ma silne powinowactwo do eteksyłanu dabigatranu i się z nim łączy, powodując szybkie zahamowanie jego przeciwzakrzepowego działania. Iniekcja idarucizumabu u chorych stosujących eteksyłan dabigatranu w krótkim czasie przywraca ogólnoustrojowe krzepnięcie krwi i umożliwia powtórne tworzenie fibryny, która odgrywa kluczową rolę w mechanizmie krzepnięcia krwi.

Słowa kluczowe: idarucizumab, dabigatran, antidotum, krwawienie z przewodu pokarmowego

Folia Cardiologica 2016; 11, 6: 554–556

Wstęp

Idarucizumab to fragment przeciwciała monoklonalnego, które ma silne powinowactwo do eteksyłanu dabigatranu i łączy się z nim w stosunku molarnym 1:1 (nawet z cząsteczkami dabigatranu związanymi już z trombiną). Powoduje to szybkie zahamowanie działania przeciwzakrzepowego eteksyłanu dabigatranu. Podanie idarucizumabu u chorych stosujących eteksyłan dabigatranu w krótkim czasie przywraca ogólnoustrojowe krzepnięcie krwi i umożliwia powtórne tworzenie fibryny, która odgrywa kluczową rolę w mechanizmie krzepnięcia krwi.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 93 lat, z wywiadem nadciśnienia tętniczego, po przebytu udarze niedokrwiennym mózgu, z niedowładem prawostronnym, z chorobą niedokrwienną serca oraz utrwalonym migotaniem przedsionków (od

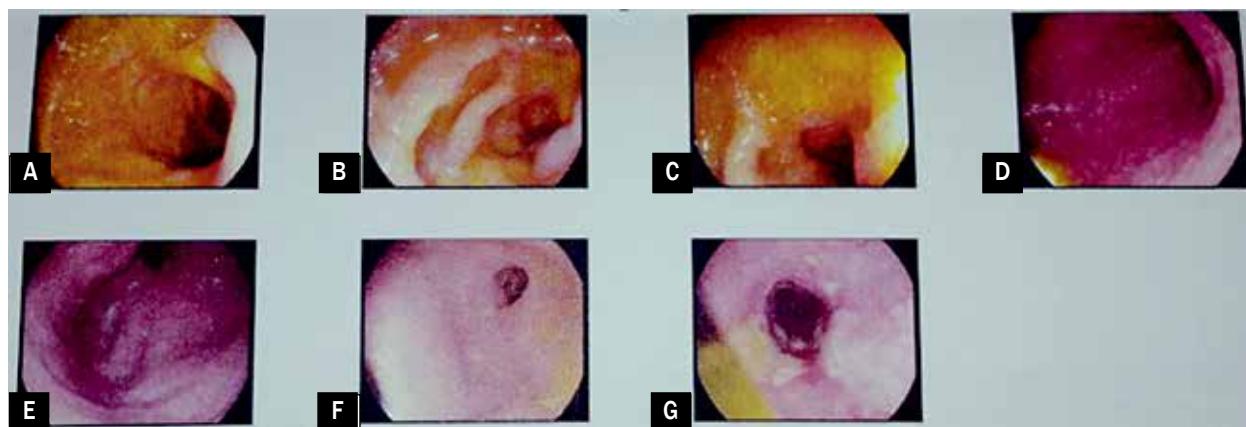
miesiąca przyjmowała eteksyłan dabigatranu w dawce 110 mg 2 ×/d.), obciążona wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (7 pkt. w CHA₂DS₂-VASc; 3 pkt. w HAS-BLED), została skierowana do szpitala z powodu ciężkiego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (smoliste stolce i skrzepy krwi w stolcu). Chora zgłaszała narastające osłabienie, bóle w klatce piersiowej oraz uczucie dyskomfortu w podbrzuszu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy odwodnienia, wzdęcie brzucha. W badaniach biochemicznych przy przyjęciu do szpitala stwierdzono niedokrwistość – stężenie hemoglobiny (Hb) wynosiło 10,4 g/dl (norma 12,0–15,6 g/dl), znacznie obniżony był klirens kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) – 28,4 ml/min (norma 75,0–110,0 ml/min) oraz znacznie wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) – do 119,7 s (norma 26–40 s). Ostatnią dawkę dabigatranu chora przyjęła 6 godzin przed hospitalizacją.

Adres do korespondencji: lek. Kamilla Wesołowska, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: Kami1807@wp.pl

Tabela 1. Wybrane parametry laboratoryjne u opisywanej chorej

| Czas oznaczenia Parametry laboratoryjne | Bezpośrednio przed podaniem idarucizumabu | W 15. min. od podania idarucizumabu | W 120. min. od podania idarucizumabu | 7. doba od podania idarucizumabu | 30. doba od podania idarucizumabu |
|--|---|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| APTT [s] (n. 26,0–40,0 s) | 119,7 | 46,9 | 47,1 | 26,7 | 43,1 |
| CrCl [ml/min] (n. 75,0–110,0 ml/min) | 28,4 | 35,0 | – | 37,0 | 40,0 |
| Hb [g/dl] (n. 12,0–15,6 g/dl) | 10,4 | 8,3 | – | 13,1 (po podaniu 2 j. kkcZ) | 12,5 |

APTT (activated partial thromboplastin time) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; CrCl (creatinine clearance) – klirens kreatyniny; Hb – hemoglobina; kkcZ – koncentrat krwinek czerwonych



Rycina 1A–G. Badanie gastroduodenoskopowe – opuszka dwunastnicy wrzodowo zniekształcona z dwoma owrzodzeniami pokrytymi włóknikiem; brak cech aktywnego krwawienia

Przy przyjęciu do kliniki stan chorej pozostawał średnio ciężki; stwierdzono hipotonię 80/50 mm Hg, migotanie przedsionków z odpowiedzią komór około 90/min. W badaniu palpacyjnym brzuch był miękki z nieznaczną bolesnością w śródbrzuchu. Po konsultacji chirurgicznej zastosowano: płyny infuzyjne, pantoprazol we wlewie dożylnym, kwas traneksamowy oraz etamsylat drogą dożylną.

Jednocześnie pacjentce podano 5 g idarucizumabu w 2 dawkach (2,5 g w objętości 50 ml w szybkim [5-min] wlewie dożylnym, w odstępie 10 min między dawkami) w celu odwrócenia efektu przeciwkrzepliwego dabigatranu. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych (w 15. i 30. min od podania wlewu) stwierdzono szybką normalizację wartości APTT wynoszącą 46,9 s w 20. minucie od podania drugiej dawki idarucizumabu (tab. 1) oraz poprawę stanu ogólnego już w pierwszych godzinach po podaniu wlewu. W trybie pilnym wykonano badanie gastroduodenoskopowe (ryc. 1), uwidaczniając owrzodzenie dwunastnicy bez cech aktywnego krwawienia do światła przewodu pokarmowego. Ze względu na stwierdzoną w drugiej dobie hospitalizacji znaczną niedokrwistość (Hb 8,3 g/dl) przetoczono u cho-

rej 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (kkcZ) zgodnych grupowo. Po uzupełnieniu płynów poprawiły się parametry funkcji nerek (CrCl 35 ml/min) i obserwowano normalizację APTT (26,7 s). W leczeniu zastosowano doustny preparat inhibitora pompy protonowej oraz eradykację *Helicobacter pylori* (metronidazol, amoksycylina). W kolejnych dobach stan chorej pozostawał stabilny. Ze względu na wysokie ryzyko udaru mózgu w 7. dobie od incydentu krwawienia z przewodu pokarmowego ponownie włączono u pacjentki terapię dabigatranem (w dawce 2 × 110 mg), uznając, że przeprowadzony proces eradykacji oraz terapia inhibitorem pompy protonowej zmniejszają ryzyko nawrotu kolejnego krwawienia z przewodu pokarmowego. Chora i rodzina zostali pouczeni o konieczności właściwego nawodnienia, kontroli parametrów wydolności nerek oraz obserwacji objawów mogących świadczyć o krwawieniu z przewodu pokarmowego. Dawka dabigatranu 2 razy 110 mg okazała się w badaniu RELY [1] bezpieczniejsza niż warfaryny w kontekście pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa. Powtórne inicjowanie terapii przeciwkrzepliwej należy uzależnić od ustalenia przyczyny krwawienia i jej usunięcia. W 30. dobie obserwacji

prezentowanej pacjentki odnotowano stabilizację parametrów morfotycznych i nerkowych oraz wydłużony APTT.

Podsumowanie

Epizody krwawienia u chorych przyjmujących doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) najczęściej wiążą się z pogorszeniem funkcji nerek, niekontrolowanym przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub skojarzonej terapii przeciwkrzepliwej i przeciwkrzepliwej. Właściwe nawodnienie chorego, kontrola CrCl bądź przesączania kłębuszkowego oraz ostrzeżenie przed samowolnym przyjmowaniem leków zwiększających ryzyko krwawienia powinny być nieodłącznym elementem terapii za pomocą NOAC. Czasami krwawienie bywa pierwszym symptomem i ujawnia poważną chorobę przewodu pokarmowego w jej początkowej fazie. Powtórne inicjowanie

terapii przeciwkrzepliwej należy uzależnić od ustalenia przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego (najczęstsze miejsca krwawienia), po jej usunięciu można wprowadzać powtórny terapię.

Zastosowany u prezentowanej chorej idarucizumab całkowicie odwrócił działanie eteksylanu dabigatranu w ciągu kilku minut. Podanie swoistego czynnika odwracającego działanie dabigatranu – poza przypadkami zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia – jest wskazane u dorosłych pacjentów leczonych produktem eteksylanu dabigatranu w przypadku, gdy istnieje konieczność wykonania nieplanowanego zabiegu chirurgicznego w trybie nagłym. Idarucizumab został zarejestrowany przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w listopadzie 2015 roku i pozostaje obecnie jedynym dostępnym antidotum dla doustnych antykoagulantów, mającym zastosowanie oczywiście jedynie u chorych leczonych dabigatranem.

Abstract

Idarucizumab is a fragment of a monoclonal antibody that has high affinity for dabigatran etexilate and binds to it, causing a rapid suppression of its anticoagulant effect. Idarucizumab infusion in patients treated with dabigatran etexilate quickly restores systemic blood coagulation and enables the re-formation of fibrin that plays a key role in the mechanism of blood coagulation.

Key words: idarucizumab, dabigatran, antidote, gastrointestinal bleeding

Folia Cardiologica 2016; 11, 6: 554–556

Piśmiennictwo

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:1139–1151.