

# Nýtt segavarnarlyf eftir 50 ár

*Sportif III rannsóknin*

Vestur-Íslendingar ræktuðu steinsmára til jarðbóta um næstisíðustu aldamót eins og sumir landar nota lúpínu nú til dags. Sumir settu smárann í súrhey, gáfu hann nautpeningi og uppskáru blæðingar í skepnunum. Orsökinn reyndist vera lækkun á próthrombíni vegna myndunar dicoumaróls í súrheyinu. Þetta leiddi til framleiðslu warfarins í rannsóknarstofu eftir lok síðari heimsstyrjaldar og var það notað til að útrýma nagdýrum. Skömmu síðar sannaði náungi nokkur ágæti efnisins til blóðþynningar þegar hann reyndi að fyrirfara sér með því að taka inn risaskammt af efninu. Síðustu hálfu öld hafa Íslendingar fengið fyrst dicoumaról og síðan warfarin í síaukunum mæli til blóðsegavarna gegn heilaslögum og alls konar segareki í kjölfar ýmissa sjúkdóma.

Warfarin hemur áhrif K-vítamíns í lifur og kemur þannig í veg fyrir framleiðslu ýmissa storkupátta. Það tekur þrjá til fimm daga að ná fullum áhrifum og þau hverfa á jafnlöngum tíma. Skammtar eru mjög einstaklingsbundnir, mæla þarf áhrifin jafnaðarlega og fjöldi lyfja hefur milliverkanir við lyfið. Blæðingar vegna þess eru tíðar og ósjaldan alvarlegar, jafnvel banvænar, og loks getur warfarin valdið fósturvanskapnaði eða dauða. Ekki mundi nýtt lyf með þvífka eiginleika fást skráð á bækur lyfjafirvalda nú til dags.

Það var því með miklum létti að við læknar á Landspítala þáðum að taka þátt í rannsókn á nýju segavarnarlyfi, ximelagatran, sem lofað hafði góðu í rannsóknnum á sjúklingum með bláæðabólgu og eftir bæklunarskurðaðgerðir (METHRO II) (1).

Ximelagatran umbrýst eftir inntöku í melagatran sem er beinn thrombín hemill, umbrotnar sjálft ekki neitt og útskilst að mestu í nýrum. Það hefur því engar þekktar milliverkanir við önnur lyf og munur á áhrifamætti milli einstaklinga er aðeins 10-20%.

Rannsóknarspurningin í SPORTIF III er: Getur ximelagatran fækkað öllum heilaslögum og segareki til jafns við warfarin hjá sjúklingum með gáttatif? Auk þess var gætt að tíðni ýmissa annarra áfalla og að sjálfsögðu blæðinga. Rannsóknin er fjölþjóða, handahófsröðuð, opin með blinduðu mati á endapunktum en tvíblind í Bandaríkunum og Kanada og nefnist þar SPORTIF V. Þátttakendur urðu að hafa

staðfest gáttatif tvisvar árið fyrir skráningu í rannsóknina og auk þess einn áhættuþátt fyrir heilaslagi. Þeir urðu 3407, þar af 28 á Landspítala, og var fylgt eftir í 17 mánuði að meðaltali.

Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru þær að 40 (1,6% árlega) fengu heilaáfall eða annað segarek ef þeim var úthlutað ximelagatran en 56 (2,3% árlega) ef þeir áttu að taka warfarin (intention to treat). Ef aðeins eru teknir þeir sem fylgdu upphaflegri áætlun (on treatment) eru tölurnar fyrir ximelagatran 29 (1,3% árlega) og 52 (2,2% árlega) fyrir warfarin, marktækur munur,  $p$  gildi=0,018.

Færri fengu blæðingar af einhverju tagi í ximelagatran hópnunum, 25,5% á móti 29,5% hjá hinum,  $p$  gildi = 0,007, en tíðni alvarlegra blæðinga var svipuð hjá báðum.

Undanfarinn áratug hefur okkur læknur verið ljós hætta á heilaáföllum og segareki hjá fólki með gáttatif. Sú hætta hefur verið því háskalegri sem sjúklingarnir hafa verið eldri og veikari, en einmitt þeim sem áttu erfiðara með að koma reglulega til eftirlits var hætta við að ruglast í inntöku segavarnarlyfja og máttu þar með frekar búast við blæðingum. Þess vegna létum við stundum duga að gefa þannig sjúklingum acetýlsalicýlsýru, vissulega með vöndri samvisku, vitandi að warfarin væri betra, en hvorki væri hægt að treysta lyfjatöku né eftirliti með blóðmælingum.

Loks er komið nýtt segavarnarlyf sem er að minnsta kosti jafngott og líklegast betra en warfarin. Það krefst ekki reglulegra blóðmælinga, engra skammtabreytinga og veldur færri blæðingum. Allir taka sama skammt, ungir sem aldnir, magrir sem miklir. Þetta er gleðiefni fyrir alla gáttatifssjúklinga, sérstaklega þá sem mest þurfa á virkri segavörn að halda, en hafa ekki fengið hana vegna þess hve notkun warfarins er vandasöm.

## Heimildir

1. Eriksson BI, Bergqvist D, Kälebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A, et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-7.



Árni Kristinnsson

Höfundur er yfirlæknir Landspítala Hringbraut, dósent við læknadeild HÍ. Stjórnandi SPORTIF III rannsóknarinnar á Íslandi.

Aðrir rannsakendur á Íslandi voru Axel F. Sigurðsson, Inga Björnsdóttir, Magnús Karl Pétursson og Stefanía Snorradóttir.