

Dabigatran v prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní

Podle přednášek MUDr. Petra Janského, CSc. (*Kardiochirurgická klinika, 2. LF UK a FN Motol Praha*), prof. MUDr. Miroslava Penky, CSc. (*Oddělení klinické hematologie a Centrum pro trombózu a hemostázu, FN Brno*), a doc. MUDr. Michala Vrablíka, Ph.D. (*III. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha*) prezentovaných na symposiu nazvaném „Pradaxa, již 1 milion léčených pacientů“, pořádaném v rámci XIX. kongresu České internistické společnosti 26. října 2012, připravila MUDr. Zuzana Zafarová.

Nižší výskyt CMP i nižší riziko intrakraniálního krvácení při antikoagulační léčbě dabigatranem v porovnání s warfarinem

Nové evropské standardy pro léčbu pacientů s fibrilací síní publikované v srpnu letošního roku doporučují při antikoagulační terapii nové přípravky, jako je dabigatran, a to již od skóre rizika cévní mozkové příhody $CHA_2DS_2-VASc = 1$. Tato nová doporučení zohledňují výsledky studie RE-LY, která ukázala, že při klasické antikoagulační léčbě warfarinem jsou pacienti vystaveni o 50 % vyššímu riziku cévní mozkové příhody (CMP) a dvojnásobnému riziku intrakraniálního krvácení než při léčbě dabigatranem 150 mg dvakrát denně. Vycházejí také z klinické praxe, která během tří let od publikace výsledků studie RE-LY potvrdila její výsledky u jednoho milionu pacientů.

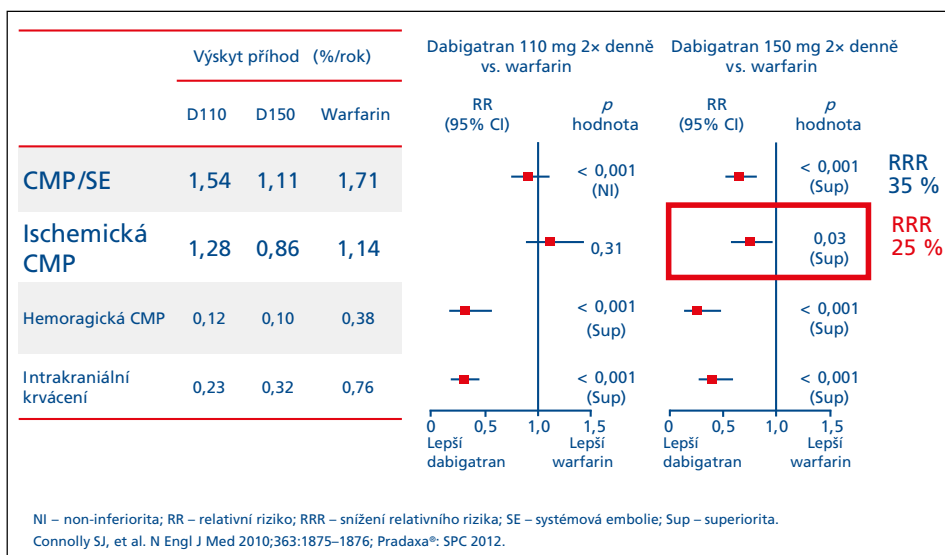
Studie RE-LY porovnávala výskyt CMP a systémové embolie (SE) u více než 18 000 pacientů s fibrilací síní a alespoň jedním rizikovým faktorem CMP. Pacienti byli léčeni warfarinem v dávce 1 mg, 3 mg nebo 5 mg, dabigatranem v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně.

Při porovnání s warfarinem snížilo podávání dabigatranu 150 mg dvakrát denně výskyt CMP a SE o 35 % ($p < 0,001$). U dávky 110 mg dabigatranu dvakrát denně byla prokázána non-inferiorita při porovnání s warfarinem.

Cílem antikoagulační léčby při fibrilaci síní je snížit výskyt ischemických CMP, které tvoří 92 % všech CMP, a současně minimalizovat riziko mozkového krvácení. Výsledky studie RE-LY činí z dabigatranu jediné perorální antikoagulum, které v porovnání s warfarinem prokazatelně snižuje výskyt mozkových infarktů, a to o 25 %. Výskyt hemoragických CMP a intrakraniálního krvácení byl navíc u dabigatranu 150 mg dvakrát denně o 74 %, resp. 59 % nižší (obr. 1).

U pacientů ve věku 80 let a starších nebo u osob, které současně užívají verapamil, je doporučena nižší dávka dabigatranu 110 mg dvakrát denně. U pacientů ve věku 80 let a starších, kteří ve studii RE-LY užívali tuto dávku, byl výskyt CMP/SE o 32 % nižší než u warfarinu. Rovněž výskyt mozkového krvácení byl u dabigatranu dvakrát denně 110 mg významně nižší, a to všech jeho podtypů.

Kombinace výsledků účinnosti a bezpečnosti léčby ve studii RE-LY ukázala čistý klinický přínos dabigatranu 150 mg dvakrát denně v porovnání s warfarinem, který lze popsat jako významně nižší kumulativní míru rizika



Obr. 1 – Dabigatran 150 mg dvakrát denně jako jediné antikoagulum významně snižuje riziko mozkového krvácení a současně ischemických CMP v porovnání s warfarinem.



výskytu CMP, SE, plicní embolie, infarktu myokardu, mortality a závažného krvácení.

Nové standardy pro léčbu fibrilace síní doporučují dabigatran 150 mg dvakrát denně nejen v primární prevenci, ale také u všech pacientů, kteří prodělali ischemickou CMP při užívání jiných nových antikoagulancií (z nichž žádné významně nesnižuje riziko ischemické CMP).

Prevence a řešení krvácení u pacientů léčených dabigatranem

Krvácení je nejvýznamnějším nežádoucím účinkem nebo komplikací antikoagulační léčby vůbec. Již samotná volba dabigatranu v dávce 110 mg i 150 mg dvakrát denně podle výsledků studie RE-LY významně snižuje riziko fatálního krvácení i intrakraniálního krvácení v porovnání s warfarinem.

Výhodou dabigatranu je rychlý nástup a odeznívání účinku (1/2–2 h, respektive 12–14 h). Vzhledem k tomu, že antikoagulační účinek úzce koreluje s plazmatickou koncentrací, není nutné pravidelné monitorování. V určitých situacích je možné pro hodnocení antikoagulačního účinku dabigatranu použít orientačně aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), kdy zvýšené riziko krvácení hrozí při jeho prodloužení na dvojnásobek horní hranice normy při minimální koncentraci léku v krvi. V poslední době se stále častěji využívá test Hemoclot® (dilutovaný trombinový čas), kterým lze stanovit plazmatickou koncentraci dabigatranu. Zvýšené riziko krvácení lze u tohoto testu určit podle vypočítané koncentrace dabigatranu v plazmě před podáním další dávky (10–16 hodin po podání dávky předchozí). Hranicí zvýšeného rizika krvácení je koncentrace 200 ng/ml při dávce 150 mg dabigatranu dvakrát denně.

Před plánovaným chirurgickým výkonem přerušujeme podávání dabigatranu 1–2 dny před běžnou operací, pokud má pacient normální funkci ledvin, a 3–4 dny před rozsáhlým výkonem, při vysokém riziku krvácení či při poruše renálních funkcí. U akutního výkonu je třeba zjistit hodinu podání poslední dávky a výkon případně odložit na dobu, kdy od podání poslední dávky uplyne 12 hodin. Výše uvedené koagulační testy mohou pomoci zhodnotit riziko krvácení spojené s výkonem.

V případě krvácení postupujeme podle jeho závažnosti. U lehkého krvácení odložíme následující dávku dabigatranu nebo léčbu dočasně přerušíme. U středně závažného krvácení lze využít stejných opatření jako u warfarinu s výjimkou podávání vitamínu K: mechanickou kompresi, chirurgickou zástavu, náhradu cirkulujícího objemu, krevní transfuze, podání aktivního uhlí (pokud byl dabigatran podán před méně než dvěma hodinami) nebo hemodialýzu. Při život ohrožujícím krvácení doplňujeme podání krevních derivátů, jako jsou koncentráty aktivovaného protrombinového komplexu (např. Feiba), nebo rekombinantní aktivovaný faktor VII nebo koncentráty koagulačních faktorů II, IX a X.

Léčbu dabigatranem znovu zahajujeme po obnově hemostatické i renální funkce, jakmile je antikoagulace klinicky indikována. Po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu léčbu zahájíme nejdříve 1–4 hodiny po výkonu jednou tobolkou 110 mg a druhý den pokračujeme v běžném režimu dávkování.

Podávání dabigatranu v praxi

Dabigatran je indikován v primární i sekundární prevenci CMP a SE u dospělých s nevalvulární fibrilací síní s alespoň jedním dalším rizikovým faktorem (prodělaná CMP, transitorní ischemická ataka, SE, ejekční frakce levé komory < 40 %, symptomatické srdeční selhání třídy II a vyšší dle klasifikace NYHA, věk ≥ 75 let, věk ≥ 65 let při výskytu diabetu, ICHS nebo hypertenze). Léčba dabigatranem je hrazena z veřejného zdravotního pojištění pouze při kontraindikaci warfarinu, tj. u pacientů bez možnosti pravidelných kontrol INR, dále tam, kde není možné udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0 (dvě ze šesti měření nejsou v terapeutickém rozmezí), v případě nežádoucích účinků warfarinu nebo při rezistenci na warfarin (nutnost denní dávky > 10 mg).

Doporučená denní dávka dabigatranu je 150 mg dvakrát denně z důvodu vyšší účinnosti v prevenci ischemických CMP vs. warfarin. U pacientů ve věku 80 let a starších a u pacientů, kteří současně užívají verapamil, se dávka snižuje na 110 mg dvakrát denně. Tuto dávku zvažujeme také u pacientů ve věku 75 až 80 let, při středně těžké poruše renální funkce (clearance kreatininu 30–50 ml/min), u gastritidy, ezofagitidy nebo gastroezofageálního refluxu a v ostatních případech zvýšeného rizika krvácení.

Dabigatran je kontraindikován u těžké *poruchy renální funkce* (clearance kreatininu < 30 ml/min). U všech pacientů je třeba před zahájením léčby zhodnotit funkce ledvin a kontrolovat je u každého nového klinického stavu, kde se předpokládá jejich snížení, a jednou ročně u osob nad 75 let nebo s renální insuficiencí.

Při *zahájení léčby dabigatranem* je třeba u pacientů dosud léčených warfarinem nejprve přerušit léčbu warfarinem a při INR < 2 zahájit podávání dabigatranu. Při převedení pacientů z léčby nízkomolekulárním heparinem se první dávka dabigatranu podává 0–2 hodiny před dobou následující dávky parenterální léčby. U kontinuálního heparinu se na dabigatran přechází v době přerušení kontinuální antikoagulační léčby.

Pokud *pacient zapomene užít dávku dabigatranu*, platí pravidlo 6. V případě, že do následující dávky zbývá více než šest hodin, měl by zapomenutou dávku ještě užít.

Výhodou podávání dabigatranu je *možnost provedení kardioverze* bez přerušení antikoagulační léčby, možnost *současného podávání protidestičkových léků* a *nízký potenciál lékových interakcí*. Z důvodu možných interakcí se doporučuje pouze snížení dávky dabigatranu u pacientů léčených verapamilem a pečlivé klinické sledování při současném podávání chinidinu, amiodaronu a clarithromycinu. Dabigatran je kontraindikován u pacientů léčených dronedaronem, systémovým ketoconazolem, itraconazolem, tacrolimem a cyklosporinem.

Důvodem podávání antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní je ochrana před ischemickou CMP. Dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně jako jediný významně snižuje riziko ischemické CMP a současně mozkoměkkého krvácení ve srovnání s warfarinem, a proto je doporučován pro většinu pacientů. Jeho výhodou je také možnost volby ze dvou dávek podle konkrétního pacienta a více než roční zkušenosti s podáváním v běžné klinické praxi.

MUDr. Zuzana Zafarová