Nová antikoagulancia u fibrilace síní – kdo vítězí?

Podle přednášek, které na XXII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2014 přednesli v rámci symposia společnosti Boehringer Ingelheim prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA (I. interní klinika, LF UP a FN Olomouc) jako předsedající a koordinátor diskuse, prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc. (II. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha), prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC (Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV, Praha) a PharmDr. Josef Suchopár (INFOPHARM, Praha), zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová.

Symposium zahájil úvodem do problematiky předsedající prof. Táborský. Uvedl, že fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmií, která postihuje > 5 % osob starších 65 let. Pacient s FS je nejvíce ohrožen ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) a **má vyšší pravděpodobnost, že tato příhoda bude mít trvalé následky nebo že na ni zemře. Antikoagulační léčba u pacientů s FS by měla co nejúčinněji chránit před iCMP při minimalizaci rizika krvácení, zejména mozkového.** Se vzrůstajícím skóre CHA₂DS₂-VASc stoupá riziko iCMP, které lze významně snížit podáváním perorální antikoagulační léčby. Vzestup výskytu intrakraniálního krvácení je při porovnání s tímto přínosem, zejména u nových perorálních antikoagulancií (NPA), minimální (obr. 1). Většina iCMP vznikne u pacientů s FS s nedostatečnou nebo chybějící antikoagulační léčbou. Zkrácení doby, po kterou je INR při léčbě warfariem v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0, pod 60 % významně snižuje jeho účinnost z hlediska prevence CMP. Prof. Táborský svůj úvod k symposiu uzavřel slovy: „Dabigatran zahájil novou éru v prevenci tromboembolických komplikací u pacientů s nevalvulární FS,“ a předal slovo prvnímu přednášejícímu prof. Linhartovi, jehož prezentace byla zaměřena na pacienty s FS v nízkém riziku a v primární prevenci CMP.

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda; ICH – intrakraniální krvácení; OAC – perorální antikoagulancia.

L. Friberg, et al., Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study, Circulation (2012). (182 678 pacientů sledováno 1,5 roku)

Obr. 1 – Srovnání incidence iCMP a intrakraniálního krvácení u pacientů s FS dle užívání perorálních antikoagulancií v závislosti na skóre CHA₂DS₂-VASc

	RE-LY ^[1]	ROCKET AF ^[2]	ARISTOTLE ^[3]
Skóre CHADS ₂ (%)			
0–1	32	< 1	34
2	36	13	36
≥ 3	32	86	30
Rizikové faktory (%)			
Průměrný věk (roky)	71,5	73	70
EFLK ≤ 35*– 40 %	32	63*	35
Hypertenze	79	90	87
Diabetes mellitus	23	40	25
CMP, TIA, SE v anamnéze	20	55	19

[1] S.J. Conolly, et al., New England Journal of Medicine 361 (2009) 1139–1151;

[2] M.R. Patel, et al., New England Journal of Medicine 365 (2011) 883–891;

[3] C.B. Granger, et al., New England Journal of Medicine 365 (2011) 981–992.

Obr. 2 – Studie RE-LY zahrnovala také pacienty s FS s nízkým rizikem.

Podávání dabigatranu je přínosem i pro nemocné s FS s nízkým rizikem nebo s renální insuficiencí

Podle doporučených postupů z roku 2012 má být antikoagulační léčba zvážena u všech nemocných s FS se skóre CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 po posouzení rizika krvácení. Doporučen je warfarin s cílovým INR 2–3, dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban. U žen do 65 let s FS, kde je jediným rizikovým faktorem pohlaví, není antikoagulační léčba nezbytně nutná. Jak uvedl **prof. Linhart**, bylo prokázáno, že se zvyšujícím se skóre CHADS₂ roste riziko cévních mozkových příhod (CMP)/systémové embolie (SE) a vaskulární mortality, ale i riziko krvácení. Potvrzují to údaje ze studie RE-LY, do které byli randomizováni i pacienti s nízkým rizikem (obr. 2).

Pacienti s nízkým skóre CHADS₂ zde měli nejnižší riziko CMP/TIA, ale i krvácení. Analýza podskupin ze studie RE-LY ukázala, že výsledky u pacientů se skóre CHADS₂ 0–1 jsou konzistentní s výsledky celé studie. Pokud jsou u pacientů se skóre CHADS₂ = 1 zohledněny další rizikové faktory zahrnuté do skóre CHA₂DS₂-VASc, má 74 % z nich CHA₂DS₂-VASc ≥ 2. Subanalýza studie RE-LY dle skóre CHA₂DS₂-VASc prokázala, že **výhody dabigatranu jsou zachovány bez ohledu na rizikovost pacienta**. Jak shrnul prof. Linhart, „CHA₂DS₂ ve srovnání s CHA₂DS₂-VASc

	Dabigatran 110 mg 2x denně	Dabigatran 150 mg 2x denně
TTR (celková studijní populace)	64 %	
Počet pacientů	4 819	4 843
Účinnost		
CMP/SE	NI	40 %
CMP	NI	42 %
Ischemická CMP nebo neznámé příčiny	NI	34 %
Hemoragická CMP	56 %	75 %
Celková mortalita	NI	14 %
Vaskulární mortalita	NI	20 %
Bezpečnost		
Závažné krvácení	34 %	NI
Intrakraniální krvácení	80 %	57 %

H.C. Diener, et al., Lancet Neurology 9 (2010) 1157–1163.

Obr. 3 – Dabigatran prokázal výhody oproti warfarinu i v primární prevenci CMP/SE. Porovnání sledovaných parametrů u dabigatranu s warfarinem u pacientů bez CMP v anamnéze při vstupu do studie. NI – non-inferiorita; % – snížení relativního rizika; zelené pozadí – superiorita.

není dostatečným skórovacím nástrojem pro identifikaci nemocných s velmi nízkým rizikem. I nemocní s nízkým rizikem mají profit z podávání dabigatranu.“ Naprostá většina těchto nemocných užívá antikoagulační léčbu z důvodu primární prevence CMP, což potvrdilo i hlasování v úvodu symposia, kdy 76 % přítomných uvedlo, že těchto pacientů mají ve své péči nejméně 80 %. U této populace pacientů prokázal dabigatran 150 mg dvakrát denně významně vyšší účinnost ve snížení rizika iCMP i ostatních klíčových ukazatelů účinnosti v porovnání s warfarinem (obr. 3).

Na závěr prof. Linhart připomněl, že obě skóre opomíjejí mezi rizikovými faktory tromboembolie renální dysfunkci. Přitom pacienti s glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min mají významně vyšší riziko CMP/TIA/SE. Z výsledků subanalýzy studie RE-LY vyplývá, že **dabigatran 150 mg 2x denně snižuje toto riziko statisticky významně i u nemocných s eGFR < 80 ml/min i < 50 ml/min**. Podávání dabigatranu při eGFR < 30 ml/min není indikováno.

Podávání dabigatranu je přínosem i pro pacienty s FS, kteří současně trpí ICHS

Kardiologové často stojí před situací, jak léčit pacienty s FS a akutním koronárním syndromem (AKS) nebo ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Toto téma se pokusil ve své přednášce ozřejmit prof. Widimský. Připomněl, že evropské postupy pro **léčbu pacientů s FS léčených NPA, u kterých dojde k infarktu myokardu (IM)**, doporučují léčbu NPA přerušit a podat injekční antikoagulans. Léčbu NPA je vhodné zahájit, jakmile odezní účinek injekčního antikoagulancia. Při propuštění pacienta z nemocnice a během jednoho roku po IM je nutný individuální přístup, který

vychází z rizikových skóre (CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED). Vhodnou kombinací může být clopidogrel s warfarinem, u pacientů s nízkým skóre je alternativou přechodná duální protidestičková léčba. Při **elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI) u pacientů s FS léčených NPA** doporučují evropské postupy přerušit podávání NPA a PCI provést 12–24 hodin po poslední dávce. Periprocedurálně se podává heparin, kyselina acetylsalicylová, clopidogrel a upřednostňuje se kovový stent. Léčba clopidogrelem se ukončí asi po jednom měsíci. Perorální antikoagulaci je doporučeno opět zahájit před propuštěním z nemocnice v případě vysokého skóre CHA₂DS₂-VASC, u pacientů s nízkým skóre za jeden měsíc.

Dále se prof. Widimský věnoval vlivu podávání NPA a warfarinu u pacientů s FS na incidenci IM. Upozornil, že **nevýznamně větší výskyt IM ve studii RE-LY u pacientů s dabigatranem v porovnání s warfarinem** převládá významně lepší celkový klinický přínos **dabigatranu 2x 150 mg**. Subanalýza této studie navíc ukázala, že přínos dabigatranu oproti warfarinu je srovnatelný u nemocných s anamnézou/bez anamnézy IM či ICHS. Výskyt IM v klinických studiích s NPA u pacientů s FS (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) je srovnatelný s warfarinem a pohybuje se od 0,61 % (warfarin ve studii ARISTOTLE) po 1,1 % (warfarin ve studii ROCKET-AF). **Metaanalýza 12 randomizovaných studií s NPA** zahrnujících téměř 55 000 pacientů prokázala přínos této léčby oproti antagonistům vitamínu K (VKA) z hlediska celkové i kardiovaskulární mortality, CMP/SE, závažných a intrakraniálních krvácení a žádný rozdíl ve výskytu IM. Bezpečnost NPA z hlediska incidence IM dokládají i výsledky prospektivní **dánské studie v podmínkách reálné praxe** (téměř 14 000 pacientů sledovaných 14 měsíců), která ukázala významný pokles adjustované mortality, ale také **nižší incidenci IM u obou dávek dabigatranu v porovnání s warfarinem**. V současné době začíná celosvětová studie RE-DUAL PCI, jejímž cílem je ozřejmit optimální dlouhodobou antitrombotickou léčbu pro nemocné s FS podstupující PCI. Je zřejmé, že současné podávání antiagregační léčby s NPA významně zvyšuje riziko krvácení (stejně jako kombinace warfarinu s protidestičkovou léčbou). Jedinou studií, která hodnotila trojkombinační léčbu s NPA, byla RE-LY. Ukázala, že protidestičková léčba zvyšuje riziko závažného krvácení při kombinaci s jakýmkoliv perorálním antikoagulačním

* Pacient splňuje podmínky úhrady NPA – není vhodný pro léčbu warfarinem

Obr. 4 – Jaké nové antikoagulans v kombinaci s duální/monoantitrombotickou doporučujete pacientům* s fibrilací síní poté, co podstoupí PCI pro AKS? – Výsledky hlasování účastníků symposia.

Obr. 5 – Kolísání plazmatických koncentrací při biologickém poločase 12–14 hodin při podávání dabigatranu jednou a dvakrát denně

lékem. Nejnížší absolutní riziko bylo zjištěno u dabigatranu dvakrát denně 110 mg. Při interaktivním hlasování odpovědělo na otázku: „Jaké nové antikoagulans v kombinaci s duální/monoantiagregací doporučujete pacientům s FS poté, co podstoupí PCI pro AKS?“ 82 % účastníků symposia „dabigatran“ (z toho 45 % v dávce 110 mg dvakrát denně a 37 % 150 mg dvakrát denně) (obr. 4). Jak řekl prof. Widimský: „Výhodou dvou dostupných dávek dabigatranu je flexibilita léčby, kterou lze přizpůsobit konkrétnímu riziku a případně i preferenci pacientů.“ Zdůraznil, že **přednosti obou dávek dabigatranu oproti warfarinu jsou zachovány i u nemocných léčených současně protidestičkovými léky** a že v této kombinaci je absolutní riziko krvácení nejnížší u **dabigatranu 110 mg**.

Lékové interakce u NPA jsou predikovatelné

Pacienti s FS často z důvodu dalších komorbidit užívají více léků. Je proto důležité znát klinický význam interakcí s NPA. Této problematice se na sympoziu věnoval PharmDr. Suchopár.

Ukázal průnik dat, která jsou dostupná pro lékové interakce NPA a jejich klinický význam. Upozornil, že v této souvislosti může rovněž hrát významnou roli délka plazmatického poločasu ve vztahu k četnosti dávkování. Při hodnocení průběhu plazmatických koncentrací v čase je při podávání jedné (dvojnásobné) dávky dosahováno vždy vyšších koncentrací, podá-li se tato dávka jednou denně ve srovnání s podáváním rozdělených (polovičních) dávek v odstupech přibližně 12 hodin. Vzhledem k tomu, že některé nežádoucí účinky NPA jsou závislé na výši plaz-

matických koncentrací, je vysoce pravděpodobné, že postup založený na podávání dvou dílčích dávek bude bezpečnější. Vedle toho tak bude zajištěna menší fluktuace plazmatických koncentrací, která není u léčiv, jako jsou antikoagulancia, výhodná (obr. 5).

U všech NPA jsou lékové interakce v porovnání s warfarinem lépe predikovatelné. Nejjednodušší je situace u dabigatranu, který vykazuje interakce pouze na úrovni jednoho transporteru a na jednom místě (střevní sliznice) a tato účinná látka není na rozdíl od ostatních NPA substrátem CYP450 ani jiných efluxních přenašečů.

Závěr

Symposium odpovědělo na otázku: Nová antikoagulancia u FS – kdo vítězí? Vítězí pacient! Ukázalo, že v péči kardiologů/internistů je většina pacientů s FS v primární prevenci CMP/TIA. Připomnělo, že existují data – výsledky studie RE-LY s dabigatranem – u pacientů s FS s nízkým rizikem, kteří v ambulancích lékařů převažují. Neopomnělo ani pacienty s FS s ICHS, u nichž byl prokázán srovnatelný přínos dabigatranu. Upozornilo i na problematiku lékových interakcí u pacientů s komorbiditami. Hlavním cílem antikoagulační léčby je, aby u pacienta s FS k mozkové příhodě vůbec nedošlo, tedy aby se v primární prevenci podávala co nejúčinnější terapie. Díky NPA, jejichž prvním zástupcem se roku 2011 stal dabigatran etexilát, má pacient s FS větší šanci, že neprodělá iCMP, a to při výrazně nižším riziku zejména mozkového krvácení než u VKA.