



Dabigatran s hrazenou indikací léčby TEN a přesvědčivými výsledky z reálné praxe v prevenci CMP u pacientů s nevalvulární fibrilací síní

Na kongresu České internistické společnosti ČLS JEP proběhlo v Praze 24. listopadu 2015 symposium věnované nově hrazené indikaci dabigatranu v léčbě a sekundární prevenci tromboembolické nemoci a příznivým výsledkům rozsáhlých observačních studií v prevenci cévní mozkové příhody u fibrilace síní. Pod předsednictvím *prof. MUDr. Jana Kvasničky, DrSc.*, přednášeli *primář MUDr. Jiří Veselý* (Interní oddělení Nemocnice Náchod), *MUDr. Jan Šťovíček* (Interní klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha) a *prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.* (II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha). Souhrn přednášek bychom vám chtěli touto cestou přiblížit.

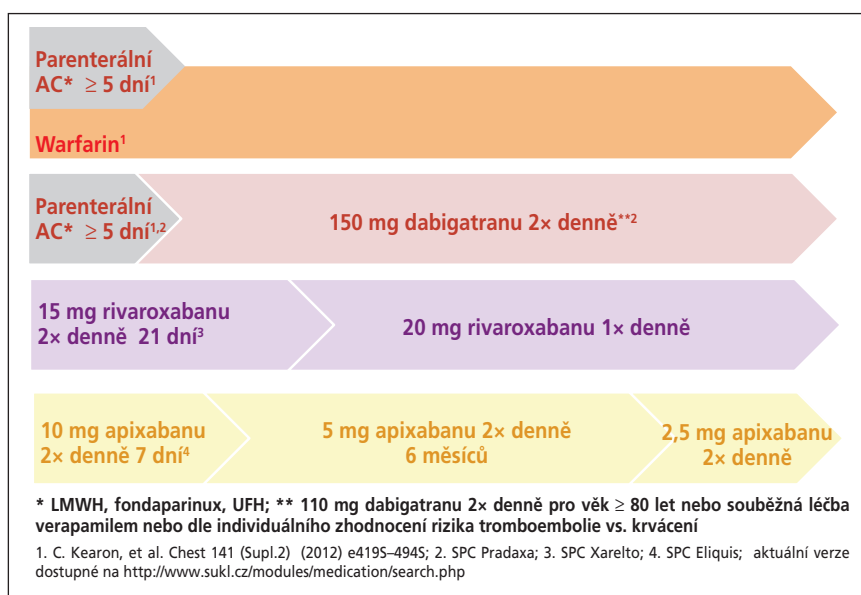
Dabigatran je v léčbě tromboembolické nemoci stejně účinný a bezpečnější než warfarin

Kromě primární prevence žilních tromboembolických příhod a prevence cévních mozkových příhod (CMP) u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (FS) je dabigatran nyní indikován také k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a v prevenci jejich recidiv. Od 1. 11. 2015 je v ČR dabigatran v dávce 150 mg 2x denně v této indikaci také hrazen zdravotními pojišťovnami.

Jak připomněl prim. Veselý, cílem léčby tromboembolické nemoci (TEN) je prevence akutních komplikací, posttrombotického syndromu a chronické tromboembolické plicní hypertenze, ale také recidiv, protože pacienti s anamnézou TEN mají čtyřicetkrát vyšší riziko další příhody. Současné terapeutické možnosti zahrnují podávání heparinu, warfarinu a nových perorálních antikoagancií (NOAC). V případě podávání dabigatranu navazuje tato

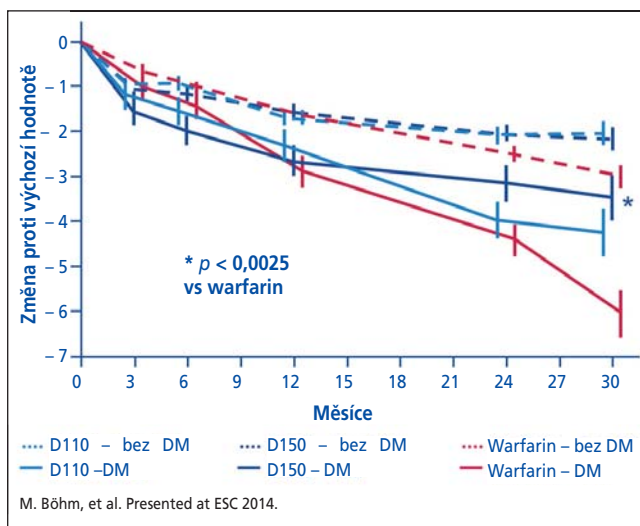
léčba na minimálně pětidenní parenterální léčbu heparinem (obr. 1).

V souhrnu studií RE-COVER/RE-COVER II prokázal dabigatran non-inferioritu ve srovnání s warfarinem z hlediska výskytu recidiv HŽT/PE a související mortality a současně významně nižší riziko závažného nebo klinicky významného krvácení. Účinnost a bezpečnost dabigatranu byla prokázána i u pacientů starších 80 let, u trombofiliků a bez ohledu na renální funkce pacienta (s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min). Subanalýza studie RE-LY dokonce ukázala, že pokles glomerulární filtrace je u diabetiků při léčbě dabigatranem v dávce 150 mg nižší než u warfarinu (obr. 2). Dabigatran má jako jediné NOAC v prevenci recidiv TEN srovnání s warfarinem, a to v nejdelším sledování (obr. 3): studie RE-MEDY ukázala, že jeho přínos pozorovaný ve studiích RE-COVER/RE-COVER II je obdobný i při léčbě pokračující 36 měsíců. Svůj absolutní přínos ukázal dabigatran také v placebem kontrolované studii RE-SONATE.



Obr. 1 – Současné možnosti perorální léčby akutní TEN a prevence recidiv TEN.

AC – antikoagulancium; LMWH – nízkomolekulární heparin; UFH – nefrakcionovaný heparin.



Obr. 2 – Významně nižší pokles renálních funkcí u diabetiků léčených 150 mg dabigatranu než u diabetiků léčených warfarinem. D – dabigatran; DM – diabetes mellitus.

Během šesti měsíců snížil v porovnání s placebem výskyt recidiv symptomatické TEN nebo úmrtí z důvodu TEN/nevysvětlených úmrtí o 92 %. Na každých 30 příhod TEN, kterým dabigatran zabránil, došlo pouze ke dvěma případům závažného gastrointestinálního (GI) krvácení. Klinický přínos navíc přetrvával i dalších 12 měsíců po ukončení léčby.

V klinické praxi podáváme dabigatran u pacientů s TEN po nejméně pětidenní iniciaci léčby parenterálním antikoagulantem. Platí stejná pravidla pro dávkování, převody antikoagulantů i vysazení v perioperačním období jako v prevenci CMP u pacientů s FS.

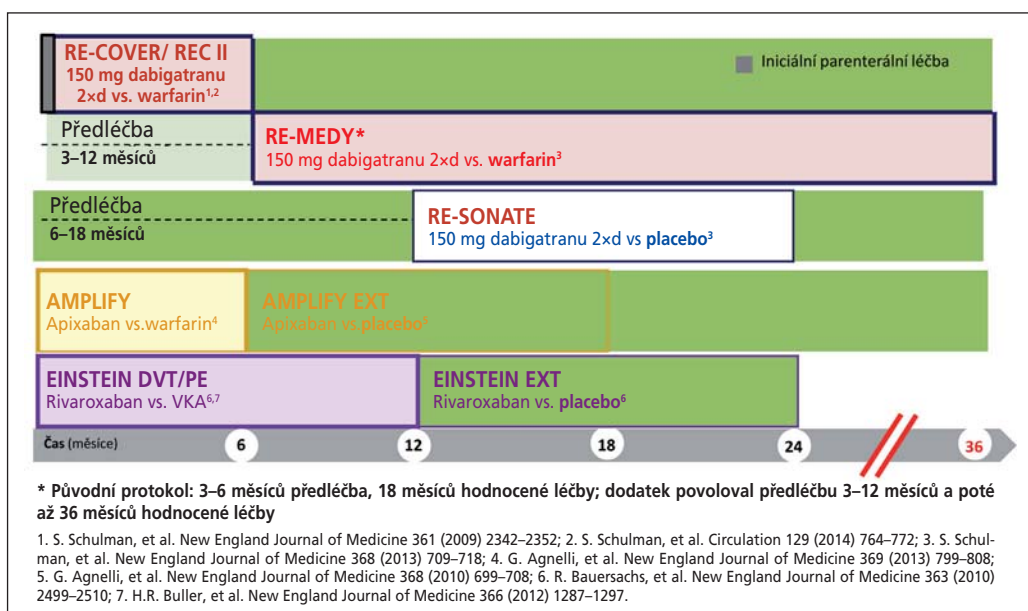
Souhrnem lze říci, že v akutní léčbě TEN prokázal dabigatran (po zahájení léčby parenterálním antikoagulantem ≥ 5 dní) srovnatelnou účinnost a lepší bezpečnost než warfarin. V sekundární tromboprophylaxi jsou s dabigatranem

nejdelší zkušenosti z klinických studií ze všech NOAC, navíc ve srovnání s warfarinem. Zásady léčby dabigatranem jsou dobře známé z prevence CMP u pacientů s FS.

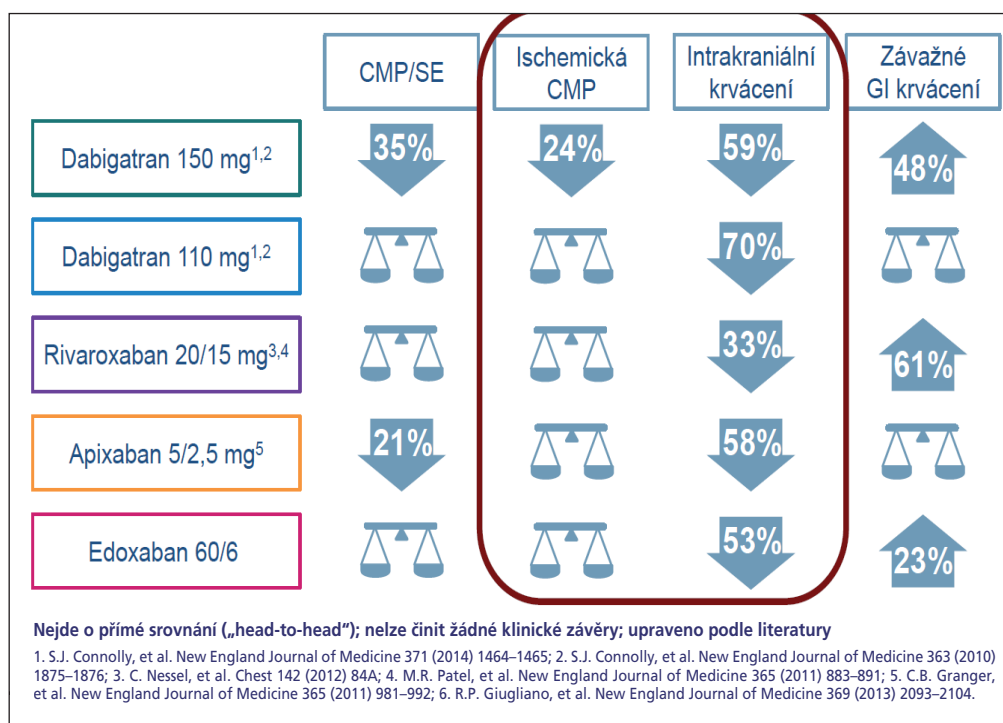
Potenciální riziko GI krvácení u NOAC je vyváжено snížením mnohem závažnějšího rizika CMP a intrakraniálního krvácení

Jak uvedl MUDr. Šťovíček, NOAC mají oproti warfarinu řadu výhod, jako je rychlejší nástup účinku, jednoduché použití, minimálně stejná účinnost u FS, obdobná účinnost u TEN a méně intrakraniálních krvácení. Potenciálně však mohou zvyšovat výskyt GI krvácení.

U dabigatranu byl zvýšený výskyt GI krvácení zjištěn u dávky 150 mg (o 48 %), zatímco u dávky 110 mg byl srovnatelný s warfarinem. Riziko GI krvácení u NOAC je ovšem vyváжено snížením rizika ischemických CMP (o 24 % u 150 mg dabigatranu) a intrakraniálního krvácení (o 59 %, resp. 70 % u 150 mg, resp. 110 mg dabigatranu) v porovnání s warfarinem (obr. 4). Krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) se objevuje u 2,6 % pacientů léčených NOAC a 2,0 % pacientů léčených warfarinem, naproti tomu s intrakraniálním krvácením se setkáváme dvakrát častěji u pacientů užívajících warfarin než u nemocných léčených NOAC (1,5 % vs. 0,7 %). Intrakraniální krvácení jako komplikace antikoagulační léčby je velmi závažné, často s trvalými následky (> 20 % pacientů není déle než půl roku soběstačných), nebo fatální (30denní mortalita > 35 %, roční mortalita > 60 %). Studie RE-LY ukázala, že v případě krvácení mají pacienti léčení dabigatranem nižší 30denní mortalitu než pacienti užívající warfarin. Podle analýzy stejné studie zahrnující pouze pacienty s podáváním dabigatranu v souladu s evropským SPC (tedy se snížením dávky u rizikových pacientů) je v porovnání s warfarinem dosaženo snížení rizika závažného krvácení, intrakraniálního krvácení a život ohrožujícího krvácení bez významného rozdílu v riziku GI krvácení.



Obr. 3 – Klinické studie s NOAC v indikaci TEN. VKA – antagonisté vitamínu K.

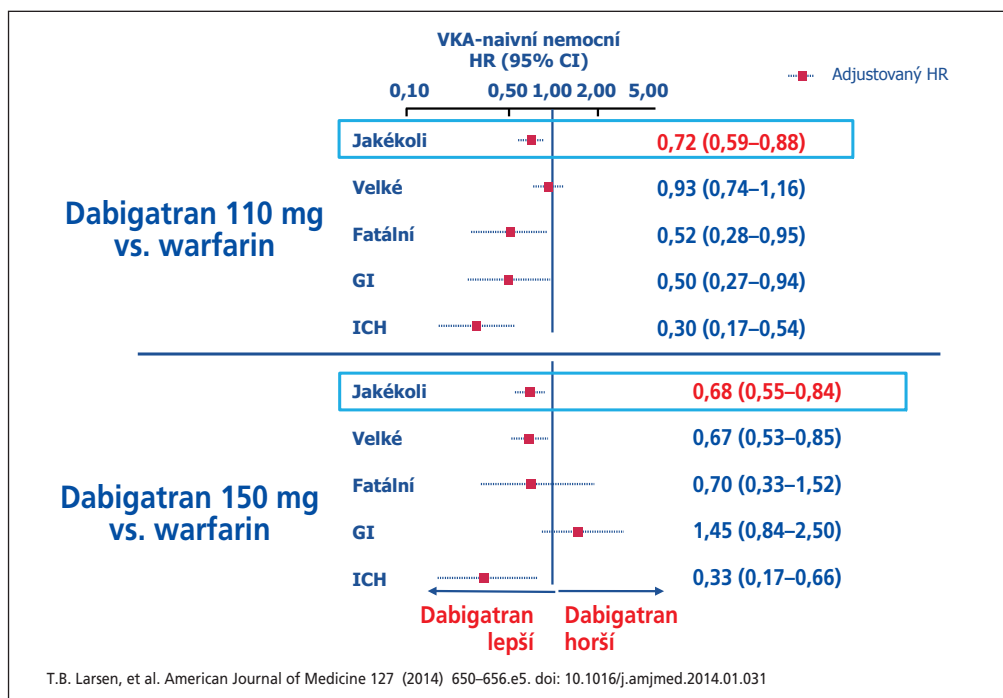


Obr. 4 – Riziko GI krvácení u NOAC je vyváжено snížením rizika ischemických CMP a intrakraniálního krvácení oproti warfarinu.

CMP – cévní mozková příhoda; GI – gastrointestinální; SE – systémová embolie.

Zdroje GI krvácení se svým zastoupením u pacientů s antikoagulační léčbou a u pacientů bez této léčby trochu liší. Při antikoagulaci bývá méně často zdrojem peptický vřed (i když i zde jde o nejčastější příčinu GI krvá-

cení, 46,0 vs. 59,4 %) a častěji benigní či maligní tumory (7,2 % vs. 2,8 %). Krvácení do GIT v souvislosti s NOAC může tedy demaskovat maligní GI onemocnění v časném stadiu. Často však u antikoagulovaných pacientů užívají-



Obr. 5 – Významně nižší výskyt jakýchkoliv krvácení u obou dávek dabigatranu v porovnání s warfarinem v dánském observačním registru.

CI – interval spolehlivosti; GI – gastrointestinální; HR – poměr rizik (hazard ratio); ICH – intrakraniální krvácení; VKA – antagonisté vitamínu K.

cích NOAC není zdroj krvácení nalezen (29,7 vs. 5,1 %). Závažnost GI krvácení je u dabigatranu podle počtu podaných krevních transfuzí nižší než u warfarinu.

Jak shrnul MUDr. Šťovíček, při léčbě NOAC je důležitá volba vhodné dávky. Případné GI krvácení není časté, ve většině případů je dobře zvládnutelné a bez následků. Snížení rizika ischemických CMP a intrakraniálního krvácení, které jsou spojeny s vysokou mortalitou a závažnými následky, významně převažuje potenciální gastrointestinální riziko.

Zkušenosti s dabigatranem v reálné klinické praxi kopírují výsledky klinických studií

Fibrilace síní je hlavním rizikovým faktorem vzniku CMP. Cévní mozkové příhody u pacientů s FS bývají závažnější a jsou spojeny s vyšší mortalitou. Prof. Linhart poukázal na to, že podávání warfarinu prognózu těchto pacientů dramaticky zlepšilo. Dnes dochází k CMP u FS v 90 % případů u pacientů bez účinné antikoagulace. Warfarin je ale spojen s nevýhodami, jako je pomalý nástup účinku (nedostatečné snížení rizika CMP v prvním měsíci léčby), nízká adherence k medikaci (vynechávání dávek nebo přerušení léčby) a problematické udržení pacienta v terapeutickém rozmezí INR. To jsou důvody, proč byl příchod NOAC lékaři tolik vítán.

Prvním NOAC, které prokázalo svoji účinnost a bezpečnost v klinických studiích, byl dabigatran. Studie RE-LY ukázala, že dabigatran snižuje u pacientů s FS výskyt CMP a systémové embolie, a to v dávce 150 mg významně více než warfarin a v dávce 110 mg podobně jako warfarin při snížení rizika závažných krvácení. Obě dávky dabigatranu významně snížily riziko intrakraniálního a život ohrožujícího krvácení. Perzistence na léčbě u nově diagnostikované FS je dle americké databáze v reálné praxi významně vyšší u dabigatranu než u warfarinu (63 % vs. 39 %, $p < 0,001$). Jak potvrdilo prodloužení studie RE-LY (RELY-ABLE, cel-

ková doba sledování až šest let), přínos podávání dabigatranu pozorovaný ve studii RE-LY přetrvává dlouhodobě včetně nízké incidence intrakraniálního krvácení.

I díky doporučení Evropské kardiologické společnosti stoupá podíl pacientů s FS léčených NOAC a zvyšuje se i celkové procento pacientů s antikoagulační léčbou. Dnes jsou již k dispozici výsledky několika rozsáhlých registrů, které sledovaly účinnost a bezpečnost dabigatranu v reálné praxi, a které tak doplňují výsledky randomizovaných studií. Nezávislá analýza Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) americké databáze Medicare zahrnující přes 134 000 nových uživatelů dabigatranu ukázala srovnatelné výsledky jako studie RE-LY. Byl zjištěn pouze rozdíl v bezpečnostním profilu ve prospěch dabigatranu, který v reálné praxi dosáhl významného poklesu celkové mortality (ve studii RE-LY nevýznamný trend), a nepotvrdil trend zvýšeného rizika infarktu myokardu (IM) ze studie RE-LY, které bylo v reálné praxi naopak nevýznamně vyšší u warfarinu. Konzistenci výsledků s údaji ze studie RE-LY potvrdila i databáze amerického ministerstva obrany s více než 25 000 pacientů průměrného věku 74 let, která rovněž ukázala významné snížení celkové mortality při léčbě dabigatranem o 36 % v porovnání s warfarinem ($p < 0,0001$). Na rozdíl od amerických databází, kde dávka 110 mg nebyla schválena a pacienti užívají převážně dávku 150 mg, doložily dánské observační registry s více než 13 000 novými uživateli antikoagulační léčby významně nižší výskyt jakéhokoliv krvácení a nevýznamně nižší incidenci IM při léčbě oběma dávkami dabigatranu v porovnání s warfarinem (obr. 5).

Lze shrnout, že většina CMP vzniká u pacientů s FS při nedostatečné antikoagulaci. Warfarin je v této indikaci účinný jen při dobře vedené léčbě, preferována jsou proto NOAC. Výsledky observačních registrů z „nekontrolovaného prostředí“ reálné praxe potvrdily účinnost a bezpečnost obou dávek dabigatranu z klinických studií bez nových bezpečnostních signálů.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová