

# Antikoagulační léčba dabigatranem a nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro management fibrilace síní

Petr Janský

## Epidemiologie fibrilace síní

Fibrilace síní je nejčastější srdeční arytmií. Její prevalence v Evropě se odhaduje na více než pět milionů. V USA postihuje 2,5 % obyvatelstva. Výskyt fibrilace síní narůstá výrazně s věkem a u populace starší než 80 let dosahuje 15 % [1]. Vzhledem ke zvyšování průměrného věku se prevalence fibrilace síní bude v následujících desetiletích výrazně zvyšovat. Odhaduje se, že do roku 2050 se počet lidí s fibrilací síní zdvojnásobí. Fibrilace síní výrazně ovlivňuje zdravotní stav obyvatelstva. Je zodpovědná za jednu třetinu hospitalizací spojených s poruchami srdečního rytmu. Hlavním zdravotním rizikem fibrilace síní jsou tromboembolické komplikace, zejména ischemické cévní mozkové příhody, jejichž riziko je zvýšeno pětinašobně. Fibrilace síní je zodpovědná za třetinu všech cévních mozkových příhod a je hlavní příčinou embolizačních iktů. Roční incidence ischemických CMP u pacientů, kteří neužívají antitrombotickou léčbu, se pohybuje kolem 5 %. Klinický průběh cévních mozkových příhod je závažnější, jsou spojeny s těžším neurologickým postižením a jejich mortalita je dvojnásobná ve srovnání s pacienty bez fibrilace [2]. Při fibrilaci síní dochází také častěji k recidivám CMP.

V posledních 20 letech bylo přesvědčivě prokázáno, že antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K snižuje o více než 60 % výskyt tromboembolických příhod [3]. Tato léčba je však spojena s řadou praktických nevýhod a vedlejších účinků, zejména krvácivých komplikací.

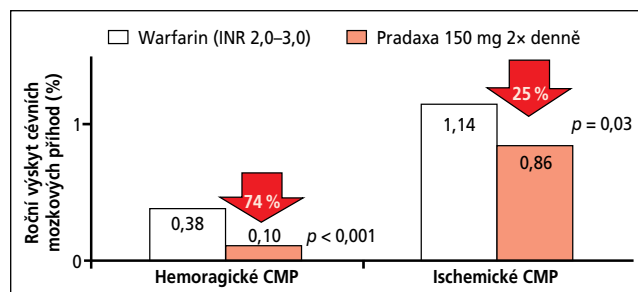
V posledních několika letech se však do pokročilé fáze klinického vývoje dostaly nové naděje antikoagulační léky, zejména přímý perorální inhibitor trombinu dabigatran a několik molekul přímo inhibujících aktivovaný faktor X.

Dabigatran-etexilát (Pradaxa®) je zatím jediný dostupný perorální přímý inhibitor trombinu. Při jeho podávání dochází k inhibici jak volného, tak v trombu vázaného trombinu i k potlačení agregace krevních destiček navozené trombinem. Dabigatran má rychlý nástup účinku (0,5–2 hodiny) a vzhledem k relativně krátkému biologickému poločasu jeho účinek relativně rychle odeznívá po ukončení léčby. Dabigatran má předvídatelnou farmakokinetiku, která není výrazněji ovlivněna věkem, tělesnou hmotností nebo pohlavím. Plazmatická koncentrace dobře koreluje s antikoagulačním účinkem. Protože dabigatran není metabolizován enzymy cytochromu P450, nehrozí příliš riziko lékových interakcí. Při podávání

fixní dávky dabigatranu není nutné laboratorní monitorování antikoagulačního účinku.

## Studie RE-LY

Účinnost a bezpečnost dabigatranu u fibrilace síní zkoumala rozsáhlá klinická studie fáze III RE-LY. Bylo do ní zahrneno 18 113 pacientů s paroxysmální, perzistující i permanentní non-valvulární fibrilací síní a zvýšeným rizikem tromboembolismu. Non-valvulární fibrilace síní byla definována jako nepřítomnost hemodynamicky významné chlopenní vady nebo chlopenní náhrady. Pacienti ve studii RE-LY byli randomizováni k léčbě dabigatranem v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně nebo k léčbě warfarinem s cílovým rozmezím INR 2,0–3,0. Primární ukazatel účinnosti (výskyt cévních mozkových příhod a systémových embolizací) byl při léčbě dabigatranem v dávce 150 mg dvakrát denně snížen o 35 % ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem (RR 0,65; 95% CI 0,52–0,81;  $p < 0,001$ ). U nižší dávky dabigatranu (110 mg dvakrát denně) byla ve srovnání s léčbou warfarinem prokázána non-inferiorita [4]. Velkým překvapením studie RE-LY byl dramaticky nižší výskyt hemoragických cévních mozkových příhod u obou dávek dabigatranu – redukce o 69 % u 110 mg dvakrát denně (RR 0,31; 95% CI 0,17–0,56;  $p < 0,001$ ) a o 74 % u 150 mg dvakrát denně (RR 0,26; 95% CI 0,14–0,49;  $p < 0,001$ ). Zásadním zjištěním také bylo, že vyšší dávka dabigatranu snížila o 25 % výskyt ischemických cévních mozkových příhod (HR 0,75; 95% CI 0,58–0,97;  $p = 0,03$ ) (obr. 1). Dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně vedl rovněž k významné redukci kardiovaskulární mortality (RR 0,85; 95% CI 0,72–0,99;  $p = 0,04$ ) a k hraničně statisticky významnému snížení celkové úmrtnosti (RR 0,88; 95% CI 0,77–1,00;  $p = 0,051$ ).



Obr. 1 – Výsledky studie RE-LY – snížení rizika hemoragických i ischemických cévních mozkových příhod



| Typ příhody/roční incidence – warfarin | Srovnání vs. warfarin a roční incidence |                            |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
|                                        | Dabigatran 110 mg 2x denně              | Dabigatran 150 mg 2x denně |
| CMP nebo SE/1,71 %                     | ↔ 1,54 %                                | ↓ 1,11 %                   |
| Hemoragická CMP/0,38 %                 | ↓ 0,12 %                                | ↓ 0,10 %                   |
| Ischemická CMP/1,14 %                  | ↔ 1,28 %                                | ↓ 0,86 %                   |
| Invalidizující a smrtelná CMP/1,01 %   | ↔ 0,94 %                                | ↓ 0,66 %                   |
| Úmrtí ze všech příčin/4,13 %           | ↔ 3,75 %                                | ↔ 3,64 %                   |
| Infarkt myokardu/0,64 %                | ↔ 0,82 %                                | ↔ 0,81 %                   |
| Čistý klinický přínos*/7,91 %          | ↔ 7,34 %                                | ↓ 7,11 %                   |
| Jakékoliv krvácení/18,37 %             | ↓ 14,74 %                               | ↓ 16,56 %                  |
| Závažné krvácení/3,57 %                | ↓ 2,87 %                                | ↔ 3,32 %                   |
| • Intrakraniální krvácení/0,76 %       | ↓ 0,23 %                                | ↓ 0,32 %                   |
| • Život ohrožující krvácení/1,85 %     | ↓ 1,24 %                                | ↓ 1,49 %                   |
| • Gastrointestinální krvácení/1,07 %   | ↔ 1,15 %                                | ↑ 1,57 %                   |

Obr. 2 – Souhrnné výsledky studie RE-LY

↔ – non-inferiorní vůči warfarinu, ↓ – superiorní vůči warfarinu, \* CMP, SE, plicní embolie, IM, celkové úmrtí, závažné krvácení Warfarin – průměr času v požadovaném terapeutickém rozmezí INR 2,0–3,0 (TTR) – 64,4 %, ■ účinnost, ■ bezpečnost CMP – cévní mozková příhoda; SE – systémová embolizace.

Pro nižší dávku dabigatranu (110 mg dvakrát denně) byla prokázána non-inferiorita ve srovnání s warfarinem pro všechny hlavní klinické ukazatele účinnosti při významně nižším výskytu krvácivých komplikací (obr. 2). Při podrobné analýze nebyl u obou dávek dabigatranu prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu infarktů myokardu nebo jiných typů akutních koronárních příhod ve srovnání s warfarinem [5].

V rámci studie RE-LY byla provedena celá řada předem plánovaných sekundárních analýz. Z praktického hlediska je velmi důležitá podstudie analyzující provádění kardioverzí (> 80 % elektrických) u 1 270 pacientů. Výskyt CMP, systémových embolizací i významných krvácivých komplikací do 30 dní po kardioverzi byl ve všech skupinách pacientů nízký a statisticky významně se nelišil mezi léčbou oběma dávkami dabigatranu a warfarinem. Tato analýza poskytuje dostatečné podklady pro možnost provádět kardioverze při podávání antikoagulační léčby dabigatranem [6].

## Schválená indikace dabigatranu

Na základě výsledků studie RE-LY schválila Evropská léčková agentura (EMA) 1. 8. 2011 dabigatran-etexilát jako první nový perorální antikoagulační lék po více než 50 letech používání antagonistů vitamínu K v indikaci prevence cévních mozkových příhod a systémových embolizací u dospělých pacientů s non-valvulární fibrilací síní a s jedním nebo více následujícími rizikovými faktory: cévní mozková příhoda, transitorní ischemická ataka (TIA) nebo systémová embolie v anamnéze, ejekční frakce levé komory < 40 %, symptomatické srdeční selhání třídy ≥ II podle kla-

sifikace NYHA, věk ≥ 75 let, věk ≥ 65 let spojený s jedním z následujících onemocnění: diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční nebo hypertenze.

## Podmínky úhrady

Od 1. 5. 2012 jsou v České republice stanoveny následující podmínky úhrady léčby dabigatranem: prevence CMP a systémové embolie u dospělých pacientů s non-valvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu. Ta je definována jako nemožnost pravidelných kontrol INR nebo nežádoucí účinky při léčbě warfarinem nebo nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0 (dvě ze šesti měření) nebo rezistence na warfarin (tj. nutnost podávat denní dávku více než 10 mg). Léčba je indikována jak v sekundární prevenci (CMP, TIA nebo systémová embolizace v anamnéze), tak v primární prevenci (přítomnost ≥ 1 z výše uvedených rizikových faktorů).

## Nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro fibrilaci síní

Nedávno zveřejněná aktualizace doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu fibrilace síní posílila indikace k antikoagulační léčbě a upřesnila postavení nových antikoagulancií v prevenci tromboembolických komplikací. Namísto snahy o vyhledávání rizikových pacientů, u kterých je antikoagulační léčba indikována, je naopak kladen důraz na identifikaci malé skupiny pacientů se skutečně nízkým rizikem (věk < 65 let, nepřítomnost rizikových faktorů), u nichž antitrombotická léčba nutná není. Nová guidelines také upřednostňují používání skórovací stratifikace CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a zdůrazňují význam kvantifikace rizika krvácení (skóre HAS-BLED). Nová antikoagulantia jsou doporučena/indikována (doporučení třídy I) při obtížích při dosahování terapeutického rozmezí INR 2,0–3,0, při nežádoucích účincích léčby warfarinem a při nemožnosti provádět pravidelné kontroly INR. Díky celkovému příznivému klinickému přínosu nových antikoagulancií by měla být podle nových doporučení zvažována namísto léčby warfarinem u většiny pacientů s fibrilací síní (doporučení třídy IIa). Je-li podáván dabigatran, měla by být u většiny pacientů dávána přednost dávce 150 mg dvakrát denně. Nižší dávka (110 mg dvakrát denně) je doporučena u pacientů starších 80 let, u souběžné léčby verapamilem, při vysokém riziku krvácení a při středně těžké renální insuficienci (CrCl 30–49 ml/min) [7].

## Praktické aspekty léčby dabigatranem a závěry pro klinickou praxi

Dabigatran-etexilát představuje zásadní pokrok v léčbě pacientů s fibrilací síní. Dávka 150 mg dvakrát denně je v prevenci tromboembolických komplikací výrazně účinnější než warfarin (snížení rizika o 35 %). Zároveň dochází k dramatickému snížení rizika vzniku hemoragických cévních mozkových příhod i jiných typů intrakraniálního krvácení. Je třeba zdůraznit, že hlavním cílem antiko-

gulační léčby u pacientů s fibrilací síní je redukce rizika ischemických cévních mozkových příhod. Unikátní a zásadně důležitou vlastností vyšší dávky dabigatranu je proto prokázané snížení ischemických iktů o 25 %. Z uvedených důvodů je vyšší dávka indikována pro většinu pacientů. Nižší schválená dávka (110 mg dvakrát denně) je prokazatelně non-inferiorní ve srovnání s warfarinem a zároveň bezpečnější z hlediska krvácivých komplikací. Tato dávka je jednoznačně indikována u pacientů starších 80 let a u pacientů, kteří užívají verapamil. Je vhodné ji také zvážit u pacientů ve věkovém rozmezí 75–80 let, se středně těžkou poruchou funkce ledvin a se zvýšeným rizikem krvácení. Dvě dostupná dávkovací schémata dabigatranu tedy umožňují přizpůsobit léčbu individuálnímu rizikovému profilu konkrétního pacienta. Výhodou dabigatranu je možnost nepřerušovat léčbu při plánovém provedení kardioverze. V naprosté většině případů není nutno laboratorně monitorovat antikoagulační účinek. V případě potřeby je však k dispozici specifický test – měření dilutovaného trombinového času (Hemoclot). Vzhledem k tomu, že dabigatran je v převážné míře vylučován ledvinami, je v průběhu léčby třeba monitorovat renální funkce.

Za dobu delší než jeden rok od schválení dabigatran-etexilátu pro léčbu fibrilace síní byly již celosvětově nashromážděny rozsáhlé zkušenosti (více než jeden milion „pacientoroků“), které ukazují, že při správném výběru pacientů a dodržování pravidel preskripce je léčba dabigatranem velmi komfortní jak pro pacienty, tak pro lékaře. Převážná většina pacientů tak může profitovat z vyso-

ké antitrombotické účinnosti této léčby při minimalizaci rizika krvácivých komplikací.

*MUDr. Petr Janský*

*Kardiochirurgická klinika,  
2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Motol, Praha,  
e-mail: petr.jansky@lfmotol.cuni.cz*

## Literatura

- [1] J. Heeringa, D.A. van der Kuip, A. Hofman, et al., Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study, *European Heart Journal* 27 (2006) 949–953.
- [2] H.J. Lin, P.A. Wolf, M. Kelly-Hayes, et al., Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study, *Stroke* 27 (1996) 1760–1764.
- [3] R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar, Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation, *Annals of Internal Medicine* 146 (2007) 857–867.
- [4] S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al. Newly identified events in the RE-LY trial, *New England Journal of Medicine* 363 (2010) 1875–1876.
- [5] S.H. Hohnloser, J. Oldgren, S. Yang, et al., Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial, *Circulation* 125 (2012) 669–676.
- [6] R. Nagarakanti, M.D. Ezekowitz, J. Oldgren, et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion, *Circulation* 123 (2011) 131–136.
- [7] A.J. Camm, G.Y. Lip, R. De Caterina, et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation \* Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, *European Heart Journal* 2012 Aug 24. [Epub ahead of print]