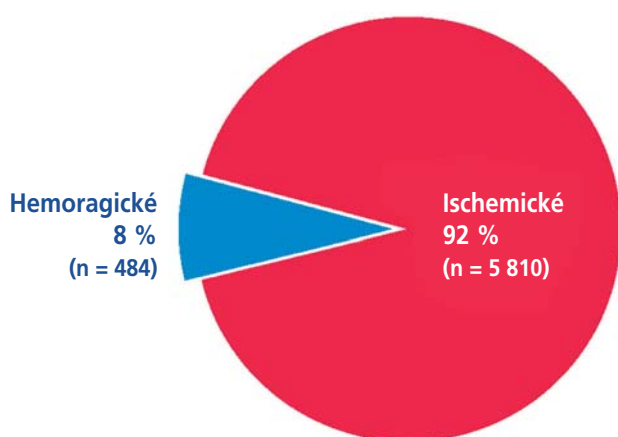




13. komnata fibrilace síní? Ischemická cévní mozková příhoda!

Událostí měsíce května pro kardiology a nejen pro ně je každoročně Výroční sjezd ČKS v Brně. Nebylo tomu jinak ani v letošním roce. Na úspěch akce ukazuje vždy plný přednáškový sál, takže pokud byl největší sál Rotunda s kapacitou téměř 500 míst naplněn k prasknutí a mnoho zájemců se do sálu vůbec nedostalo, lze říci, že symposium společnosti Boehringer Ingelheim s názvem 13. komnata fibrilace síní, které se konalo 5. 5. ve 13 hodin, bylo velmi úspěšné. Zasloužilo se o to určité v současnosti horké téma – prevence CMP u pacientů s FS novými perorálními antikoagulancii, netradiční interaktivní a diskusní forma, kdy si účastníci jednak pomocí hlasovacího zařízení ověřovali své znalosti a závěrečná část byla vyhrazena diskusi, a rovněž výběr přednášejících: MUDr. Petr Janský, doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., a primář MUDr. Jiří Veselý. 13. komnatu FS zahájil přesně ve 13 hodin moderátor symposia a koordinátor diskuse MUDr. P. Janský tím, že přesně před rokem získal přípravek Pradaxa® (dabigatran-etexilát) úhradu ze zdravotního pojištění, a tím byla v mnoha aspektech účinnější, bezpečnější a pohodlnější antikoagulační léčba v prevenci cévní mozkové příhody (CMP) při nevalvulární fibrilaci síní (FS) zpřístupněna široké populaci pacientů.

Doc. D. Šaňák poukázal na závažnost ischemických CMP (iCMP) u pacientů s FS (obr. 1). Tyto příhody mají za následek větší rozsah nevratného poškození mozkové tkáně, těžší neurologické postižení a větší reziduální postižení



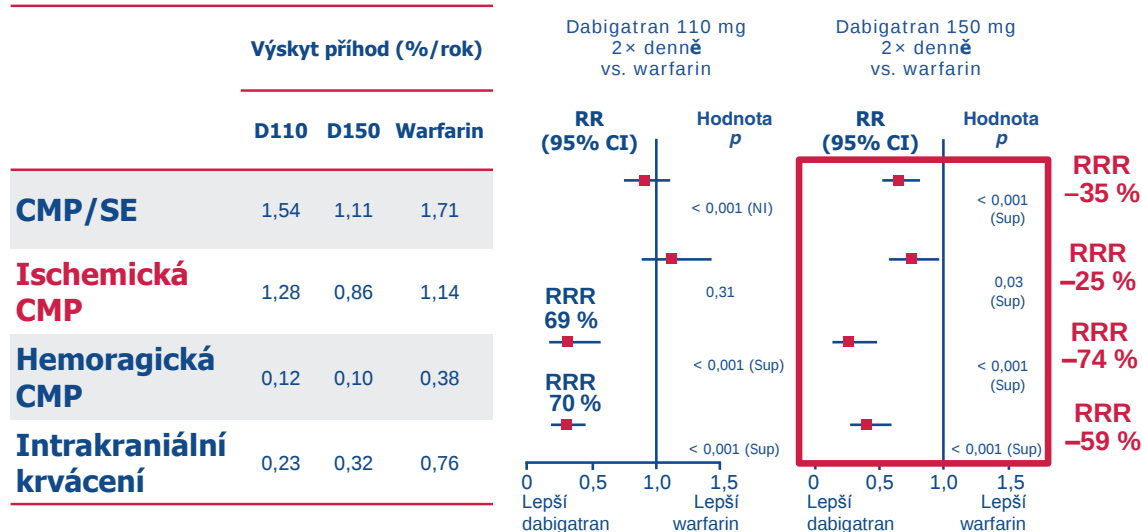
Založeno na sběru dat 39 484 pacientů hospitalizovaných pro CMP z Dánského národního projektu (80 % všech pacientů hospitalizovaných s CMP v Dánsku), zahrnujícího 6 294 pacientů s FS; užívání antikoagulancií nebylo zaznamenáno.

K.K. Andersen, et al., Stroke 40 (2009) 2068–2072.

Obr. 1 – Typy CMP u pacientů s FS. Většina CMP u pacientů s FS je ischemických.

a mortalitu než iCMP na podkladě aterosklerotického uzávěru mozkové tepny. Z těchto důvodů je nutná antikoagulační léčba. V interaktivní části většina posluchačů souhlasila s tím, že více než 55 % pacientů s FS nemá zavedenou antikoagulační léčbu a pouze 20–25 % pacientů s FS užívá antikoagulační léčbu v době své první CMP. Vzhledem k obavám z možnosti závažného krvácení při antikoagulační léčbě je významné nejen antikoagulační působení přípravku, ale také bezpečnost léčby. V současnosti používaná nová antikoagulancia skutečně snižují ve srovnání s warfarinem riziko intrakraniálního krvácení, máme však data ze studie RE-LY, která ukazují, že dabigatran v dávce 150 mg 2× denně v porovnání s warfarinem snížil i riziko ischemických CMP, což je důvod, proč antikoagulační léčbu pacientům s FS podáváme (obr. 2). Tento aspekt se odrazil i v Aktualizaci doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012, která uvádí: „Pacienti léčení novými perorálními antikoagulancii mohou mít akutní iCMP. Vzhledem k tomu, že dabigatran 150 mg dvakrát denně vedl k významnému snížení jak ischemických, tak hemoragických CMP, může klinický specialista při vzniku CMP při léčbě rivaroxabanem nebo apixabanem zvážit převedení na dabigatran 150 mg dvakrát denně (rivaroxaban ani apixaban totiž v klinických studiích nesnižoval významně riziko iCMP ve srovnání s warfarinem).“ V klinické praxi často vyvstane otázka, kdy u pacienta s FS po iCMP antikoagulační léčbu zahájit. V případě transitorní ischemické ataky doc. Šaňák doporučuje zahájit léčbu dabigatranem ihned po vyloučení krvácení. U nemocných s lehkou CMP je vhodné zahájit léčbu dabigatranem za 3–5 dní a u nemocných po těžké CMP je vhodné zahájit léčbu dabigatranem nejdříve za dva týdny po příhodě.

Přípravek Pradaxa® je z nových perorálních antikoagulancií v běžné klinické praxi používán nejdéle. Ověření a potvrzení výsledků klinických studií v podmínkách „reálného života“ je pro každý nový léčivý přípravek klíčové. Z tohoto důvodu se ujal slova primář Veselý, který má rozsáhlé zkušenosti s přípravkem Pradaxa®; jeho soubor nemocných léčených přípravkem Pradaxa® zahrnuje více než 300 pacientů s FS. Rovněž primář Veselý zapojil posluchače do své prezentace. Dotazoval se, pro které pacienty indikované k antikoagulační léčbě je dabigatran hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. I v tomto hlasování většina posluchačů zvolila správnou odpověď, tedy že přípravek Pradaxa® je hrazen v prevenci CMP/SE u dospělých s nevalvulární FS indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu, tj. při nemožnosti pravidelných kontrol INR, nežádoucích účincích při léčbě warfarinem, nemožnosti udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0; tzn. 2 ze 6 měření nejsou v terapeutickém rozmezí nebo při rezistenci na warfarin, tj. nutnosti denní dávky > 10 mg, a to při dodržení podmínek indikace



NI – non-inferiorita; RRR – snížení relativního rizika; SE – systémová embolie; Sup – superiorita.

S.J. Connolly, et al., The New England Journal of Medicine 363 (2010) 1875–1876; Pradaxa® SPC 2012; M.R. Patel, et al., The New England Journal of Medicine 365 (2011) 883–891; C.B. Granger, et al., The New England Journal of Medicine 365 (2011) 981–992.

Obr. 2 – Dabigatran 150 mg 2× denně snižuje riziko ischemické CMP, riziko CMP/SE a současně mozkového krvácení vs. warfarin.

uvedených v SPC přípravku. Primář Veselý upozornil, že je nutné dodržovat podmínky úhrady. Při splnění některého z kritérií nesnášenlivosti warfarinu nevzniká v otázce úhrady u přípravku Pradaxa® problém – další podmínky úhrady jsou na rozdíl od jiných shodné s údaji v souhrnu údajů o přípravku. Primář Veselý dále ukázal další praktické aspekty léčby. Převádíme-li pacienta z warfarinu na dabigatran, léčbu zahájíme, pokud INR klesne pod 2. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30–50 ml/min) nesnižujeme dávku z důvodu vyšší účinnosti dabigatranu 150 mg 2× denně v prevenci CMP, ale riziko krvácení je i pro tyto pacienty srovnatelné s běžnou populací. Snížení dávky zvažujeme u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Renální funkce by měly být zhodnoceny stanovením CrCl před zahájením léčby a během léčby u každého nového klinického stavu, u kterého se předpokládá snížená funkce ledvin, a u pacientů > 75 let a u pacientů s poruchou funkce ledvin by měla být zhodnocena minimálně jednou ročně. Stejný postup je v Aktualizaci doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012 pro všechna nová antikoagulantia.

Nespornou výhodou nových perorálních antikoagulantů je absence nutnosti pravidelného sledování antikoagulačního účinku. Existují však klinické stavy, kdy je nutno antikoagulační účinek zkontrolovat, a na tuto problematiku se zaměřil doc. Tomáš Kvasnička z Trombotického centra VFN Praha. Léčba dabigatranem neovlivňuje dobu protrombinového času, a proto hodnota INR není určující k posouzení antikoagulačního účinku. Jiný běžný ukazatel krevní srážlivosti test aPTT však léčbou ovlivněn je. V případě potřeby kontroly účinku léčby je vhodné aPTT měřit na konci dávkovacího intervalu. Výsledek aPTT odpovídající přibližně 1,5násobku normy odpovídá žádoucí úrovni intenzity léčby, hodnoty aPTT > dvojnásobek normy pak ukazují na zvýšené riziko krvácení.

V současnosti máme k dispozici specifický test Hemoclot® (dilutovaný trombinový čas) určený k odhadu plazmatické koncentrace dabigatranu. U dabigatranu je úzký vztah mezi plazmatickou koncentrací a stupněm antikoagulačního účinku.

Antikoagulační odpověď je závislá na čase odběru krve ve vztahu k užití poslední dávky – referenční hodnoty testů jsou stanoveny před užitím dávky při minimální plazmatické koncentraci. Normální výsledek aPTT nebo dilutovaného trombinového času značí klinicky nevýznamný antikoagulační účinek dabigatranu.

Jednou ze situací, kdy je nutné stanovit koagulační aktivitu dabigatranu, je krvácení. Vzhledem k tomu, že žádné z NPA nemá antidotum, jsou krvácivé komplikace častou obavou lékařů při jejich podávání. Proto se doc. Kvasnička stručně věnoval i této problematice. Nejprve připomněl, že se často zapomíná na časté krvácivé komplikace spojené s warfarinem, ty se mnohdy považují za nedílnou součást léčby, přitom data z US National Electronic Injury Surveillance System (období 2007–2009) uvádějí, že léčba warfarinem má za následek velké množství hospitalizací a 63,3 % všech hospitalizací souvisejících s warfarinem bylo z důvodu krvácení. Dále uvedl, že navzdory tomu, že warfarin má antidotum, ve studii RE-LY, která je hlavní studií, na jejímž základě byla příprava Pradaxa® schválena indikace prevence CMP/SE u pacientů s nevalvulární FS, byl výskyt fatálního krvácení u obou dávek dabigatranu nižší než u warfarinu. Vzhledem k nejdelší zkušenosti s dabigatranem v reálné klinické praxi jsou k dispozici data, která ukazují na nižší výskyt obávaného intrakraniálního (ICH), ale i gastrointestinálního (GI) krvácení, a sice výsledky postmarketingového sledování FDA, které byly publikovány nyní v časopise The New England Journal of Medicine. Výskyt ICH, ale hlavně GI krvácení byl nižší při podávání dabigatranu



Výskyt intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení vyšší u nových uživatelů warfarinu než u nových uživatelů dabigatranu
(databáze Mini-sentinel – USA*)

dabigatran			warfarin		
Počet pacientů	Počet příhod	Výskyt	Počet pacientů	Počet příhod	Výskyt
počet příhod na 100 000 dní v riziku			počet příhod na 100 000 dní v riziku		
Gastrointestinální krvácení					
10 599	16	1,6	43 541	160	3,5
Intrakraniální krvácení					
10 587	8	0,8	43 594	109	2,4

* Dávkování dabigatran USA – doporučená denní dávka 150 mg 2x denně; 75 mg 2x denně pro pacienty s CrCl 15–30 ml/min

Upraveno dle M.R. Southworth, et al., Dabigatran and postmarketing reports of bleeding, NEJM.org, 2013.

Obr. 3 – Krvácivé komplikace dabigatran vs. warfarin v dlouhodobém sledování v reálné klinické praxi – data FDA (říjen 2010–prosinec 2011)

než warfarinu (obr. 3). Pokud dojde ke krvácení u pacienta užívajícího dabigatran, postupuje se standardním způsobem jako u krvácení pacienta léčeného warfarinem s výjimkou podání vitamínu K.

Doc. Kvasnička se dále věnoval dávkovacímu schématu 2x denně vs. 1x denně. Uvedl, proč by se léky s plazmatickou koncentrací 12–14 h, což se týká všech NPA, měly podávat 2x denně. Minimální výkyvy plazmatických koncentrací při tomto dávkování zajišťují konzistentní anti-koagulační účinek. K dávkování 2x denně vs. 1x denně rovněž uvedl, že nelze tvrdit, že dávkování 1x denně za-

ručí lepší compliance pacienta. V metaanalýze 76 studií různých léčebných indikací nebyl statisticky významný rozdíl v compliance při podávání přípravků 1x denně a 2x denně. Proto lze konstatovat, že užívání léčby v jedné denní dávce nezaručí lepší compliance pacienta. Navíc většina pacientů s FS užívá léky 2x denně.

Poslední z přednášejících prof. Linhart se zabýval antikoagulací ve zvláštních situacích. Jednou z takových situací je kardioverze, kterou podstupuje značná část pacientů s fibrilací síní. Riziko embolizace po kardioverzi je odhadováno na 1–5 %. K minimalizaci rizika je třeba, aby pacient užíval účinnou antikoagulační terapii ≥ tři týdny před výkonem a nejméně čtyři týdny po něm. Data o bezpečnosti dabigatranu u pacientů podstupujících kardioverzi čerpáme ze studie RE-LY, kde nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi rizikem CMP/systémové embolizace u pacientů užívajících dabigatran a warfarin. Z toho důvodu i v Aktualizaci doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012 je dabigatran spolu s warfarinem uveden jako léčba volby u nemocných podstupujících kardioverzi.

Další zvláštní, ale velmi často se vyskytující situací je podávání protidestičkové léčby u antikoagulovaných pacientů s FS. Zde opět čerpáme poznatky ze studie RE-LY, která ukázala, že dabigatran si zachovává své výhody proti warfarinu i u pacientů užívajících současně protidestičkovou léčbu. Absolutní riziko krvácení bylo nejnižší u dabigatranu v dávce 110 mg denně, proto se zdá být vhodné po dobu užívání antiagregační léčby podávat dabigatran právě v uvedené dávce. Přitom používání dabigatranu pouze v kombinaci s clopidogrelem mělo méně krvácivých příhod než „triple“ terapie. Závěrečným tématem prof. Linharta byl výskyt koronárních ischemických příhod ve studii RE-LY. Výskyt kardiálních příhod byl ve studii relativně nízký. U pacientů léčených dabigatranem

- **CMP invalidizuje, zabíjí.....**
- **Zabránit ischemickým CMP, ale nezvyšovat riziko mozkového krvácení**
→ **cíl antikoagulace u pacientů s FS**
- **Dabigatran 150 mg 2x denně významně snížil riziko ischemické CMP a intrakraniálního krvácení vs. warfarin**



S.J. Connolly, et al., The New England Journal of Medicine 363 (2010) 1875–1876; Pradaxa® SPC 2013.

Obr. 4 – „Take home message“

byl oproti nemocným léčeným warfarinem pozorován numericky vyšší (nikoliv statisticky významně) výskyt infarktu myokardu. Výskyt sdruženého cílového ukazatele zahrnujícího infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, srdeční zástavu a úmrtí z kardiálních příčin byl podobný ve všech skupinách léčby. Post-hoc analýza účinku dabigatranu ukázala, že většina případů infarktu myokardu se vyskytla u nemocných, kteří byli > 6 dní mimo aktivní terapii. Navíc jsou již k dispozici data z dánského registru pacientů s FS, tedy z reálné klinické praxe, zahrnující téměř 5 000 nemocných užívajících dabigatran a 9 000 nemocných užívajících warfarin, kde byl naopak zaznamenán statisticky významně vyšší výskyt infarktů myokardu při podávání warfarinu. Prof. Linhart shrnul, že přínos dabigatranu pro prevenci ischemické CMP a ukazatele krvácení převáží potenciální dopad na infarkt myokardu. Čistý klinický přínos dabigatranu 150 mg 2× denně významně převyšuje warfarin a účinek na významné klinické výstupy byl konzistentní bez ohledu na výchozí riziko koronárních ischemických příhod.

Jak se rozhodovat při výběru mezi novými perorálními antikoagulanty, byla jedna z prvních a v současnosti i klíčových otázek, které zazněly v diskusi. Populace s FS je vysoce ohrožena ischemickou CMP a to by mělo být zváženo při výběru antikoagulantu. Poté je třeba zvážit ostatní faktory a postupovat individuálně. Na tomto stanovisku se shodli všichni.

Celé symposium zakončil MUDr. P. Janský jednoduchým shrnutím:

Zabránit ischemickým CMP, ale nezvyšovat riziko mozkového krvácení je cílem antikoagulace u pacientů s FS. Proto je pro většinu pacientů doporučena dávka dabigatranu 150 mg 2× denně, významně totiž snížila riziko ischemické CMP a intrakraniálního krvácení oproti warfarinu (obr. 4).

Běžné laboratorní testy mohou být v indikovaných případech použity ke stanovení účinku dabigatranu. Většinu krvácení lze zvládnout běžně dostupnými postupy a v případě dabigatranu lze zvážit hemodialýzu.

Dosavadní klinické zkušenosti potvrzují, že možnost použití dvou dávek dabigatranu, které mají v klinických studiích ověřenou účinnost a bezpečnost, umožňuje antikoagulační léčbu přizpůsobenou individuálním potřebám pacienta.

*Převzato a upraveno ze Sjezdových novin,
XXI. výroční sjezd ČKS; č. 3,
pondělí 6. 5. 2013, str. 9*

Literatura

- [1] Pradaxa® SPC 2013.
- [2] K.K. Andersen, T.S. Olsen, C. Dehlendorff, L.P. Kammersgaard, Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors, *Stroke* 40 (2009) 2068–2072.
- [3] S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al., Newly identified events in the RE-LY trial, *The New England Journal of Medicine* 363 (2010) 1875–1876.
- [4] Pradaxa® SPC 2012.
- [5] M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, *The New England Journal of Medicine* 365 (2011) 883–891.
- [6] C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *The New England Journal of Medicine* 365 (2011) 981–992.
- [7] R. Čihák, L. Haman, P. Heinc, Summary of the 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 54 (2012) e341–e351.
- [8] M. Huismann, G.Y. Lip, H.C. Diener, et al., Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice, *Thrombosis and Haemostasis* 107 (2012) 838–847.
- [9] J. Eikelboom, L. Wallentin, S.J. Connolly, et al., Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial, *Circulation* 123 (2011) 2363–2372.
- [10] J. Stangier, K. Rathgen, H. Stähle, et al., The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects, *British Journal of Clinical Pharmacology* 64 (2007) 292–303.
- [11] A. Clemens, S. Haertter, J. Friedman, et al., Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification, *Current Medical Research and Opinion* 28 (2012) 195–201.
- [12] A.J. Claxton, J. Cramer, C. Pierce, A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance, *Clinical Therapeutics* 23 (2001) 1296–1310.
- [13] D.S. Budnitz, M.C. Lovegrove, N. Shehab, C.L. Richards, Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans, *The New England Journal of Medicine* 365 (2011) 2002–2012.
- [14] M.R. Southworth, M.E. Reichman, E.F. Unger, Dabigatran and postmarketing reports of bleeding, *The New England Journal of Medicine* 368 (2013) 1272–1274.
- [15] 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.
- [16] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm282820.htm>
- [17] L. Dans, S.J. Connolly, L. Wallentin, et al., Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in RE-LY trial, <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/12/27/CIRCULATIONAHA.112.115386>
- [18] 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 (5) (2012) 669–676.