Antikoagulační terapie dabigatranem vs rivaroxabanem u seniorů ve věku nad 65 let: porovnání dat „head to head“

Martin Polák

JIP interních oborů Interního oddělení Oblastní nemocnice Příbram, a.s.

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou poruchou rytmu, jejíž prevalence se pohybuje kolem 3 % ve věku > 20 let, s přibývajícím věkem ve starší populaci. Odhaduje se, že v EU má FS přibližně 20,9 milionů mužů a 12,6 milionů žen. Předpokládá se, že do roku 2030 vzroste počet pacientů s FS v EU na 14–17 milionů, přičemž každoročně bude FS nově diagnostikována u 120 000–215 000 pacientů. Důležitost problematiky FS v ČR se stárnutím populace ukazuje fakt, že v roce 2030 bude ČR v počtu seniorů na 2. místě v Evropě. Závažnost FS dokresluje data o mortalitě a riziku vzniku iktu. V managementu FS jsou důležité zejména 4 oblasti – léčení příznaků, kontrola srdeční frekvence – „rate control“, kontrola rytmu – „rhythm control“ a prevence trombotických příhod, především iktu, pomocí antikoagulační terapie. Doporučené postupy pro antikoagulační terapii jsou formulovány v dokumentu České kardiologické společnosti (ČKS) z roku 2016, který vznikl na základě Doporučených postupů ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní [1,2].

Žijeme v éře, kdy nejsme již odkázáni jen na použití antagonistů vitamínu K (VKA), tedy warfarin, ale můžeme použít i nová antikoagulantia (NOAC), mezi která patří přímý inhibitor trombinu dabigatran a inhibitory faktoru Xa apixaban, rivaroxaban a edoxaban. Při volbě vhodného antikoagulantia se řídíme podle různých

kritérií, přičemž základem je CHA₂DS₂-VASc skóre, HAS-BLED skóre, SAMeTT₂R₂ skóre, musíme ale vycházet i z dalších faktorů, jako je hodnota clearance kreatininu apod.

Mezi nejčastěji užívané léky patří dabigatran a rivaroxaban. Jejich uvedení do praxe umožnily klinické studie RE-LY (dabigatran) a ROCKET-AF (rivaroxaban). V praxi jsou však velmi důležitá tzv. tvrdá data z reálné praxe. Hodnotíme nejenom efektivnost léčby či prevence antikoagulační léčby, ale také výskyt nežádoucích účinků této léčby, především výskyt závažného krvácení, a to intrakraniálního či gastrointestinálního. Mezi obzvláště rizikovou skupinu patří skupina seniorů ve věku > 65 let.

Hodnocení NOAC ve vztahu k VKA je dostatečně známé. Porovnání NOAC mezi sebou navzájem je podstatně složitější. „Head to head“ porovnání dabigatranu a rivaroxabanu bylo provedeno na základě retrospektivní kohortové studie Grahama et al z FDA v USA u nových uživatelů antikoagulačních látek, kteří začali užívat jednu z uvedených látek od listopadu roku 2011 do 30. června 2014, analýza dat byla provedena v období od 7. 5. 2015 do 30. 6. 2016 [3]. Cílem retrospektivní nerandomizované studie bylo porovnat rizika tromboembolických příhod (TEN), intrakraniálního krvácení (ICH), velkých extrakraniálních krvácení

Graf. Srovnání výsledků podávání dabigatranu a rivaroxabanu

cení a mortalitu u pacientů s nevalvulární FS, kteří užívají dabigatran nebo rivaroxaban v prevenci ischemické CMP. Kohortová studie hodnotila celkem 118 891 pacientů s nevalvulární FS ve věku > 65 let, a to 52 240 pacientů léčených dabigatranem v dávce 2krát 150 mg a 66 651 pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 1krát 20 mg (47 % žen). Ve 100 % se jednalo o pacienty warfarin-naivní. Během sledovaného období se objevilo 2 537 příhod posuzovaných jako primární end-point. Jako statistická metoda, která ukazuje, jakou roli hrají korelované proměnné při odhadování účinku rizikových faktorů, byla využita analýza pomocí propensity skóre. Výsledkem hodnocení je, že užívání rivaroxabanu je ve srovnání s užíváním dabigatranu spojeno se statisticky nesignifikantním snížením rizika vzniku iktu (HR 0,81; 95% CI 0,65–1,01; $p = 0,07$), statisticky signifikantním zvýšením rizika vzniku intrakraniálního krvácení (HR 1,65; 95% CI 1,20–2,26; $p < 0,001$), statisticky signifikantním zvýšením rizika extrakraniálního krvácení (HR 1,48; 95% CI 1,32–1,67; $p < 0,001$), včetně krvácení do gastrointestinálního traktu (HR 1,40; 95% CI 1,23–1,59). Výsledky shrnuje [graf](#).

Pravděpodobně je s užíváním rivaroxabanu u seniorů spojena i vyšší mortalita. Počet příhod intrakraniálního krvácení v souvislosti s užíváním rivaroxabanu eliminoval snížení rizika vzniku iktu. Vyšší antikoagulační efekt pozorovaný u rivaroxabanu může být způsoben vyšší dávkou podávanou 1krát denně, nemůže být vyloučeno ani off-label použití rivaroxabanu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin.

Uvedená retrospektivní studie má celou řadu limitací, u mladších pacientů mohou být výsledky odlišné. Výsledky by se mohly lišit i u pacientů, u nichž byla změněna terapie VKA na terapii NOAC.

Závěry

Uvedená retrospektivní studie je novým milníkem v éře výzkumu NOAC: mezi sebou jsou porovnávány jednotlivé látky z této skupiny. V našem konkrétním případě se ukazuje, že by dabigatran ve srovnání s rivaroxabanem měl být preferenčně užíván u pacientů ve věku > 65 let, a to z důvodu vyšší bezpečnosti i většího snížení rizika vzniku iktu u pacientů s nevalvulární FS. Bezpečnost užívání dabigatranu umocňuje i skutečnost, že v Evropě (a tedy i v ČR) lze u starších pacientů ve věku > 80 let podávat dabigatran v nižší dávce 2krát 110 mg a existence specifického antidota idarucizumabu.

Literatura

1. Čihák R, Haman L, Táborský M et al. Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS. Cor et vasa 2016; 58(6): 728–771.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation developed in Collaboration with EACTS. Europace 2016; 18(11): 1609–1678.
3. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA Intern Med 2016; 176(11): 1662–1671.
4. Schaefer JK, McBane RD, Wysokinski WE. How to Choose Appropriate Direct Oral Anticoagulant for Patient with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Ann Hematom 2016; 95(3): 437–449.
5. Shenasa M, Camm JA. Management of Atrial Fibrillation. Oxford University Press: Oxford 2015. ISBN 978–0–19–968631–5.

MUDr. Martin Polák

✉ martin.polak@onp.cz

JIP interních oborů Oblastní nemocnice Příbram, a.s.

www.onp.cz

Doručené do redakce 21. 3. 2017