

Recept na individualizaci antikoagulační léčby

Přímý inhibitor trombinu dabigatran (Pradaxa) byl ve studiích v porovnání s warfarinem potvrzen jako bezpečnější a účinnější antikoagulační lék v prevenci CMP u nevalvulární fibrilace síní.

Rok poté, co byla dabigatranu v ČR přiznána úhrada z veřejného zdravotního pojištění, se 5. května v průběhu výročního sjezdu ČKS uskutečnilo symposium společnosti Boehringer Ingelheim nazvané 13. komnata fibrilace síní ve 13 hod. Každá z jeho přednášek nabídla jeden úhel pohledu na danou problematiku.

O tom, proč je tak důležité zabránit ischemickým mozkovým příhodám u pacientů s FiS, hovořil neurolog doc. D. Šaňák, Ph.D., z Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc. Hned v úvodu zdůraznil: „Pacienti s fibrilací síní mají obecně těžší mozkové příhody než pacienti s CMP vzniklou na podkladě atherotrombózy. Daleko častěji utrpí uzávěr velkých mozkových cév, které způsobí mnohem větší rozsah poškození mozkové tkáně.“ Mortalita je u těchto CMP okolo 25 % a invalidita různého stupně přetrvává až u 60 % postižených. S tím kontrastuje zjištění, že přibližně 55 % pacientů s FiS s indikací k antikoagulační léčbě není z různých důvodů adekvátně antikoagulováno. Většina CMP u pacientů s FiS je podle sdělení doc. D. Šaňáka ischemických a „navzdory představě obecně rozšířené v lékařské veřejnosti převaha ischemických mozkových příhod přetrvává i u pacientů na účinné antikoagulaci“.

Podle doc. D. Šaňáka jsou překvapivá data z velkého švédského registru publikovaná roku 2012 v časopise *Circulation*, z nichž vyplývá, že pacienti s FiS užívající antikoagulační léčbu mají riziko vzniku mozkového krvácení téměř totožné s těmi bez antikoagulace. Významně nižší riziko ischemických CMP u pacientů užívajících

antikoagulační léčbu samozřejmě překvapivé nebylo. Navíc je riziko krvácení u antikoagulace prakticky stejné jako u antiagregační léčby.

V klinických studiích s dabigatranem byl výskyt ischemických CMP v porovnání s warfarinem významně nižší při dávkování 150 mg 2krát denně. Odražilo se to i v souhrnu aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012, kde je uvedeno: „Pacienti léčení NPA mohou mít akutní ischemickou CMP. Vzhledem k tomu, že dabigatran 150 mg 2krát 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 2krát denně – rivaroxaban ani apixaban totiž v klinických studiích nesnižovaly významně riziko ischemické CMP ve srovnání s warfarinem.“ Dávka 110 mg 2krát denně vedla ke stejnému snížení rizika jako podávání warfa-

rinu. Riziko mozkové hemoragie bylo u obou dávek dabigatranu v porovnání s warfarinem statisticky významně nižší.

„V prvních dnech po akutní CMP je vysoké riziko recidivy ischemie i intrakraniální hemoragie,“ připomněl doc. D. Šaňák. V této situaci je při FiS doba zahájení antikoagulační léčby závislá na tíži mozkové příhody. U tranzitorní ischemické ataky je třeba zahájit antikoagulaci co nejdříve, u těžkého iktu nejdříve za 14 dní – při současném vyloučení hemoragické transformace ložiska.

„U akutní ischemické CMP u pacientů léčených dabigatranem je též možné podat systémovou trombolýzu. Její současné podání nebylo ve studiích cíleně zkoumáno, jsou o něm pouze ojedinělá kazuistická sdělení, ale nezdá se, že by použití této léčby vedlo u pacientů užívajících dabigatran k závažným komplikacím,“ dodal doc. D. Šaňák.





Hlavní důvod přechodu z warfarinu: nemožnost udržet INR

Praktickými aspekty předepisování dabigatranu se ve svém sdělení zabýval internista MUDr. Jiří Veselý, primář interního oddělení Nemocnice Broumov. Jeho soubor nemocných léčených tímto NOA zahrnuje více než 300 pacientů.

„Podle podmínek úhrady je možno dabigatran preskribovat v prevenci CMP/SE u pacientů s nevalvulární FiS indikovaných k antikoagulační léčbě v sekundární prevenci (t.j. po CMP, TIA nebo SE); v primární prevenci za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů: ejekční frakce levé komory < 40 %, symptomatické srdeční selhání třídy 2 či vyšší dle NYHA, věk ≥ 75 let, věk 65–74 let, pokud pacient trpí diabetem mellitem, ischemickou chorobou srdeční nebo hypertenzí, a současně při kontraindikaci léčby warfarinem, t.j. při nemožnosti pravidelných kontrol INR či nemožnosti udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0. Konkrétně to pro indikujícího lékaře znamená, že může předepisovat dabigatran, pokud má pacient INR mimo terapeutické rozmezí alespoň v 1/3 laboratorních kontrol, tzn. že TTR neboli doba strávená v terapeutickém

rozmezí je nižší než 70 %,“ zdůraznil MUDr. Veselý. „Podle práce Morgana et al je warfarin účinný pouze pokud je TTR vyšší než 70 %, a naopak již při době strávené v terapeutickém rozmezí kolem 50 % je účinnost warfarinu podobná placebu. Zároveň víme, že v běžné klinické praxi v celé Evropě je šance na udržení INR v terapeutickém rozmezí někde kolem 45 %. To je také nejčastějším důvodem, proč indikují dabigatran,“ uvedl MUDr. J. Veselý. Připomněl dále, že podle podmínek úhrady je dabigatran možno podávat i při nežádoucích účincích warfarinu nebo v případě rezistence na warfarin, tzn. při nutnosti dávek vyšších než 10 mg/den.

V rámci svého sdělení se zabýval i praktickými aspekty podávání dabigatranu. „První dávku je možné podat při přechodu z warfarinu při INR nižším než 2,0. Dabigatran je eliminován z 80 % renálně, proto lze odhadnout jeho poločas podle hodnoty clearance kreatininu a určit čas jeho vysazení před event. plánovanou chirurgickou léčbou – zpravidla 24–48 hod. A konečně, dávku 150 mg 2krát denně není nutno snižovat u pacientů se středně těžkou renální insuficiencí, tedy při ClCr 30–50 ml/min, kteří nemají rizikové faktory pro vznik krvácení. Tato dávka je i u těchto pacientů účinnější v prevenci CMP než warfarin při srovnatelném riziku krvácení,“ dodal závěrem praktické zkušenosti MUDr. J. Veselý.

Nižší výskyt krvácení u nových uživatelů dabigatranu ve srovnání s warfarinem

Pohled hematologa doc. MUDr. Tomáše Kvasničky, CSc., z Centra individuální péče – Trombotického centra VFN v Praze přispěl zejména k objasnění účinku dabigatranu v hemokoagulačních testech a k objasnění možností léčby akutního krvácení. „Obecnou výhodou NOAs je absence nutnosti pravidelného sledování antikoagulačního účinku, v některých případech je však přece jenom nutné tento parametr zhodnotit. Výsledek protrombinového

času (INR) není plazmatickou koncentrací dabigatranu téměř ovlivněn, a tak se nedoporučuje jej stanovovat. Test aPTT je možno použít k odhadu účinku léku – aPTT kolem hodnoty 1,5 značí optimální plazmatickou koncentraci dabigatranu. Je třeba vyvarovat se dosažení aPTT nad 2, kdy je zvýšené riziko krvácení,“ uvedl doc. T. Kvasnička.

Preferovaným testem k odhadu plazmatické koncentrace je podle něj dilutovaný trombinový čas stanovovaný pomocí testu inhibitoru trombinu Hemoclot. Stejně jako aPTT je i Hemoclot vhodné indikovat pouze v urgentních situacích, t.j. při krvácení, při nutnosti emergentní chirurgické léčby či při předávkování. „Testy je nutno provádět v době minimální plazmatické koncentrace léku, tedy dříve než pacient užije další dávku léku,“ zdůraznil doc. T. Kvasnička. V této souvislosti ukázal rozdíly through/peak plazmatických koncentrací při podávání dabigatranu s 150 mg 2krát denně a dabigatranu 300 mg 1krát denně. Upozornil, že léky s plazmatickým poločasem jako dabigatran, t.j. 12–14 hod, by měly být podávány 2krát denně k zachování vyrovnané plazmatické koncentrace a konzistentního antikoagulačního účinku.

Žádné z NOAs nemá v současnosti k dispozici antidotum pro případ nutnosti antagonizace svého antikoagulačního účinku, a jsou proto časté obavy lékařů z krvácení. Doc. T. Kvasnička k této závažné problematice připomněl, že se zapomíná na časté krvácivé komplikace spojené s warfarinem, ty se mnohdy považují za nedílnou součást léčby. Dále uvedl, že navzdory tomu, že warfarin má antidotum, ve studii RE-LY, která porovnávala účinnost a bezpečnost dabigatranu v prevenci CMP/SE u pacientů s nevalvulární FiS, byl výskyt fatálního krvácení u obou dávek dabigatranu nižší než u warfarinu. Vzhledem k nejdelšímu používání dabigatranu v běžné klinické praxi jsou již k dispozici data, která ukazují na nižší výskyt obávaného intrakraniálního (ICH), ale i gastrointestinálního (GIT) krvácení u pacientů

užívajících dabigatran. Jde o výsledky postmarketingového sledování FDA, které byly publikovány nyní v časopise NEJM. Výskyt ICH, ale hlavně GIT krvácení byl nižší u nových uživatelů dabigatranu ve srovnání s novými uživateli warfarinu. U dabigatranu lze podle doporučení doc. T. Kvasničky většinu krvácení zvládnout běžně dostupnými postupy, riziko krvácení je minimalizováno výběrem mezi 2 dávkami dabigatranu a edukací pacienta. Při krvácení ohrožujícím život je indikováno podání koncentráту protrombinového komplexu, event. je možno provést hemodialýzu. Dabigatran je totiž jako jediný ze všech tří aktuálně užívaných NOAs touto cestou eliminovatelný.

Kardioverzi lze bezpečně provést i s dabigatranem

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., přednost II. interní kliniky – kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze, se coby kardiolog v posledním sdělení sympozia zabýval možnostmi antikoagulace dabigatranem ve zvláštních situacích. První byl efekt dabigatranu při kardioverzi. „Riziko embolizační příhody po kardioverzi je kolem 1–5 %, přičemž účinná antikoagulační léčba snižuje toto riziko k jednomu procentu,“ připomněl prof. A. Linhart. Obecně je doporučována účinná antikoagulační terapie 3 týdny před kardioverzí, kterou je možno nahradit provedením jícnové echokardiografie s vyloučením trombů v levé síni. Po kardioverzi je antikoagulace indikována minimálně na 4 týdny, přičemž nejvyšší riziko vzniku tromboembolie je v prvních 10 dnech. Ve studii RE-LY srovnávající dabigatran s warfarinem bylo provedeno celkem 1 983 kardioverzí, z nichž většina byla elektrických. V této studii byla u pacientů podstupujících tento výkon účinnost

dabigatranu shodná s warfarinem. Na základě těchto výsledků byla aktualizována doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu fibrilace síní. Dabigatran je podle nich možno v období kardioverze podávat jako alternativu warfarinu,“ zrekapituloval prof. A. Linhart.

Tzv. triple terapie, tedy užívání dvou antiagregačních léků a antikoagulace současně, významně zvyšuje riziko krvácení, přesto je u nemocných s fibrilací síní indikována po koronární intervenci. „Užití dabigatranu místo warfarinu je oprávněné i u těchto pacientů, avšak pouze v dávce 110 mg 2krát denně. Tato nižší dávka se ve studii RE-LY ukázala jako bezpečnější v kombinaci s klopido-grelem či kyselinou acetylsalicylovou, než kombinace warfarin plus protides-tičková léčba. Ve studii WOEST srovnávající duální terapii antikoagulací plus klopido-grelem oproti triple terapii s kyselinou acetylsalicylovou se u pacientů s nutností antikoagulační léčby po koronární intervenci ukázalo být užívání dvojkombinace významně bezpečnější a dokonce i účinnější,“ shrnul prof. A. Linhart. Vyjádřil se i k pozorovanému statisticky nevýznamně vyššímu výskytu infarktu myokardu v dabigatranové větvi ve studii RE-LY. Zdůraznil, že při post-hoc analýze bylo zjištěno, že většina pacientů s infarktem myokardu byla déle než šest dní bez aktivní léčby. I přesto byl prokázán příznivý klinický přínos dabigatranu ve srovnání s warfarinem. Sdělení uzavřel výsledky dánského registru pacientů s FS zahrnujícího 4 978 pacientů na dabigatranu a 8 936 na warfarinu s průměrnou dobou sledování 10,5 měsíce. Data ukázala významně nižší výskyt infarktu myokardu u obou dávek dabigatranu (150 mg 2krát denně – snížení rizika o 60 %, 110 mg 2krát denně – snížení rizika o 70 %) ve srovnání s warfarinem.



Závěrem sympozia tedy mohl jeho předsedající MUDr. Petr Janský z Kliniky kardiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN v Motole, Praha, shrnout, že „účelem antikoagulační léčby u fibrilace síní je zabránit ischemickým CMP a přitom nezvýšit riziko hemoragických příhod, zejména mozkových. Doporučená dávka dabigatranu je 150 mg 2krát denně, protože ta jako jediná významně snižuje riziko ischemických CMP a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem. Většinu krvácení lze zvládnout běžně dostupnými hemostatickými postupy, navíc je teoreticky možno uvažovat i o hemodializačním odstranění molekuly dabigatranu z oběhu. Existence dvou dávek dabigatranu navíc umožňuje individualizovat léčbu pacientů s FiS“.

MUDr. Martin Kleissner,

PS Kardio 35 při ČKS

Podpořeno společným kongresovým grantem ZN a PS Kardio 35

Jan Kulhavý, šéfredaktor Zdravotnických novin

e-mail: jan.kulhavy@ambitmedia.cz

Vyšlo ve Zdravotnických novinách č. 12/2013, příloze Kongresový list