

Antikoagulační léčba v sekundární prevenci koronárních příhod

Jan Bultas

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Souhrn

Sekundární prevence aterotrombotických příhod je doménou protidestičkové léčby, podle rizika jedním lékem či kombinací acetylsalicylové kyseliny s blokátory ADP receptorů. Význam kombinace duální protidestičkové léčby v kombinaci s xabany či s dabigatranem prověřovalo 6 klinických studií. Pouze jedna z nich (ATLAS ACS 2-TIMI 51) ukázala, že léčba malými dávkami rivaroxabanu (2krát 2,5 mg) může být přidána ke kombinaci kyseliny acetylsalicylové s klopidoogrelem. Pro několikanásobně zvýšené riziko velkých krvácivých příhod se však čistý klinický přínos pohybuje jen kolem 0,5 % ročně. Duální léčba s kombinací kyseliny acetylsalicylové s prasugrelem či s tikagrelorem je přínosnější. V druhé části přehledu je rozebírán vyšší výskyt infarktu myokardu v kontrolovaných studiích při léčbě dabigatranem v porovnání s warfarinem. Vztah není dořešen, nicméně u nemocných s vyšším rizikem koronárních příhod je při indikaci antikoagulační léčby přímými antikoagulancii vhodnější volit ze skupiny xabanů (apixaban či rivaroxaban).

Klíčová slova: apexaban – dabigatran – infarkt myokardu – rivaroxaban – sekundární prevence – warfarin

Anticoagulant therapy in secondary prevention of coronary events

Summary

Secondary prevention of atherothrombotic events is the domain of antiplatelet therapy and according to present risk is used one drug strategy or combination of acetylsalicylic acid with ADP receptor blockers. The importance of the combination of dual antiplatelet therapy together with xabans or dabigatran was investigated in 6 clinical trials. Only one of them (ATLAS ACS 2-TIMI 51) indicated that treatment with small dose of rivaroxaban (2×2.5 mg) may be added to dual strategy of acetylsalicylic acid and clopidogrel. The risk of major bleeding event is increased and net clinical benefit is only about 0.5 % per year. Dual therapy with aspirin and prasugrel or ticagrelor is beneficial. In the second part of the review is discussed higher incidence of myocardial infarction in controlled group in the trial comparing treatment of dabigatran with warfarin. This relationship has not been resolved, however, in patients with higher risk of coronary events and indication of anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants it is recommended to choose from xabans (apixaban and rivaroxaban).

Key words: apexaban – dabigatran – myocardial infarction – rivaroxaban – secondary prevention – warfarin

Úvod

V etiopatogenezi aterotrombotických příhod hraje dominantní úlohu primární, tedy destičková hemostáza. V tepenném řečišti totiž, díky výraznému krevnímu toku, nejsou splněny podmínky k dosažení dostatečné koncentrace koagulačních faktorů. Aktivita protrombinového komplexu a zejména trombinu zpravidla nedosáhne dostatečné koncentrace k iniciaci a propagaci koagulační kaskády. To však platí pouze v první fázi trombotického procesu, narůstající destičkový trombus vede k oblenění průtoku. Tak jsou splněny dvě důležité podmínky pro aktivaci sekundární hemostázy: uvolnění tkáňového faktoru a krevní stáza. Je tak logické, že naše léčebné strategie jsou cíleny na obě větve hemostázy.

Dalším důvodem, proč u vysokého rizika aterotrombotických komplikací inhibujeme i hemokoagulaci, je vzájemná provázanost sekundární hemostázy s hemostázou primární i s trombolýzou. Jak bude ukázáno, trombin na jedné straně aktivuje trombocyty, na straně druhé inhibuje fibrinolýzu. Tato strategie je rutinně zavedena pouze u stavů s výraznou aktivací hemostázy, tj. u akutních koronárních příhod.

Dosavadní léčebné postupy v sekundární prevenci jsou sice účinné, nicméně nejsou dostatečné. Strategie sekundární prevence – statiny, ACE-I, betablokátory a protidestičková léčba – je efektivní, nicméně v prvním roce po koronární či cerebrální příhodě je téměř 1/5 nemocných postižena recidivou příhody, 5letá mortalita

zůstává 20%, výskyt infarktu myokardu 9%, resp. iktu 7%, nutnost revaskularizace 17% (registrační GRACE). Na základě těchto dat jsou hledány nové účinnější léčebné postupy. V oblasti primární hemostázy byla prověřována schůdnost „triální“ protidestičkové léčby (kombinací acetylsalicylové kyseliny, klopidoogrelu a voraparaxaru). Např. ve studii TRACER bylo sice dosaženo poklesu velkých kardiovaskulárních příhod (typu MACE, tj. sumy infarktu myokardu, iktu a kardiovaskulární mortality), celkový efekt však byl eliminován nárůstem významného krvácení. Další cestou jak zvýšit účinnost léčby v rámci sekundární prevence koronárních příhod tedy byla antikoagulační léčba, resp. její kombinace s léčbou protidestičkovou.

Na základě těchto skutečností je logické si položit dvě klíčové otázky:

- Jaký je význam perorálních antikoagulancií v sekundární prevenci aterosklerotických příhod?
- Jsou v této indikaci rozdíly mezi jednotlivými perorálními antikoagulanciemi, tedy mezi antivitaminem K – warfarinem, přímými inhibitory trombinu – gatrany a přímými inhibitory faktoru Xa – xabany?

Rozdíly různých strategií antikoagulační léčby pro perorální podání

Ovlivnění tak významného reparačního procesu, jakým je hemokoagulace, klade velké nároky na optimální nastavení léčby. Při nedostatečné inhibici hrozí trombotická příhoda, při přestřelení naopak krvácení. Nestandardní farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti donedávna jediných perorálních antikoagulancií – antivitaminů K – vedou k výraznému kolísání efektu a k častému vybočení z terapeutického rozmezí. Klinické studie s warfarinem dokumentují, že pouze po 50–70 % léčebného období je dosaženo účinné a bezpečné inhibice koagulace, v praxi je pak toto procento ještě významně nižší. Variabilita účinku, komplikovanost a nedostatečná bezpečnost léčby, spolu s prokoagulačním stavem navozeným v prvních dnech léčby, jsou příčinou toho, že pouze 1/2 indikovaných nemocných (např. při fibrilaci síní) je skutečně warfarinem léčena.

Z těchto důvodů byla vyvinuta nová perorálně účinná antikoagulanční: přímé inhibitory trombinu – **gatrany** a přímé inhibitory faktoru Xa – **xabany**. Jejich předností je zejména jednoduchost a větší bezpečnost léčby. Dabigatran je jediným dostupným představitelem přímých inhibitorů trombinu – gatránů, vývoj dalších je zatím ve fázi klinického hodnocení. Xabany pak reprezentuje apixaban a rivaroxaban; edoxaban je ve fázi schvalování. Obě nové skupiny perorálních antikoagulancií jsou často označovány zkratkou NOAC – tedy New Oral AntiCoagulants, vzhledem k tomu, že tato skupina již přestává být „nová“, byl navržen nový výklad zkratky, tedy Non-vitamin K Oral AntiCoagulants.

Jednotlivé léčebné strategie mají sice společný jmenovatel – potlačení polymerizace fibrinu a tvorby fibrinové sítě – koagula. V řadě aspektů se však jejich účinek liší. Nejdůležitějším rozdílem je nepochybně variabilita v an-

tikoagulačním působení. Expozice warfarinu je ovlivněna celou řadou farmakogenetických vlivů – od dostupnosti, přes biodegradaci až po citlivost cílového enzymu, na nějž warfarin působí, vitamin K-reduktázy. Naproti tomu u přímých perorálních antikoagulancií se farmakogenetické vlivy (na úrovni metabolických i transportních systémů) účastní méně. U dabigatranu je polymorfismus esterázy CES1 a glykoproteinu P (P-gp) významný pouze v kombinaci s dalšími faktory ovlivňujícími expozici (lékové interakce, renální funkce apod). Obdobně je tomu také u xabanů. I u nich jsou rozdíly v absorpci, a tentokrát i v eliminaci, na podkladě polymorfismu relativně malé. Nicméně i tyto vlivy mohou být vysoce významné. Tak je tomu v případech, že se farmakogenetické vlivy spojí s dalšími faktory ovlivňujícími expozici, jako jsou snížené renální funkce, současné podávání středně silných inhibitorů transportéru P-gp a oxydázy CYP3A4 či nízká hmotnost.

Antivitaminy K inhibují řadu serinových proteáz účastnících se hemokoagulace, vedle prokoagulačních faktorů však snižují aktivaci i antikoagulačně působícího proteinu C a S, které v komplexu tlumí již rozběhlou koagulační kaskádu. Díky tomu, že oba proteiny mají kratší plazmatický poločas, a jejich hladina proto klesá rychleji, než klesá hladina faktorů koagulačních, navodí warfarin v prvních dnech podávání nevýhodný prokoagulační efekt. Překrytí tohoto období LMWH by mělo být standardem.

Za poznámku stojí též „extrakoagulační“ funkce antivitaminů K, redukováný vitamin K je totiž potřebný i při novotvorbě pojivové tkáně. Známý je vliv warfarinu na inhibici kostního metabolismu a padání vlasů. Dopad na reparaci tkáně jizvou (např. při infarktu myokardu) však sledován nebyl.

Gatrany se kompetitivně váží na aktivní místo trombinu, a tak brzdí jeho katalytickou aktivitu. Vedle inhibice aktivity trombinu ovlivňuje dabigatran i další koagulační faktory (včetně V, VIII, IX), tato skutečnost se může uplatnit v ovlivnění některých koagulačních testů [1].

Cílová proteáza – trombin působí na řadě úrovní (**schéma**):

1. Již v nízké koncentraci aktivuje faktory V, VIII a XI, a tak umožní aktivaci většího množství trombinu, a umožní tak iniciační fázi koagulace.
2. Ve vyšší koncentraci již významně konvertuje rozpustný fibrinogen na nerozpustný polymer fibrinu, což je podmínkou propagační fáze koagulace. Současně trombin aktivuje faktor XIII, transglutaminázu, vážící vzájemně polymerová vlákna fibrinu do sítě (stabilizace trombu).
3. Stimuluje membránové proteázou aktivované receptory PAR1, které v trombocyty aktivují primární hemostázu, v endoteliu stimulují uvolnění řady substancí účastnících se reparačních pochodů či v hladké svalovině cév navodí vazokonstrikci, a snižují tak vlastní krvácení.
4. V komplexu trombin/trombomodulin aktivuje protein C a S, jejichž komplex zpětnovazebně tlumí již rozběhlou hemokoagulační kaskádu.

5. V komplexu trombin/trombomodulin stimuluje trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (TAFI), a inhibuje tak fibrinolýzu.

Gatransy netlumí funkci trombinu pouze v rámci koagulační kaskády, ale inhibují též jeho „regulační“ funkce, tj. působení komplexu trombin/trombomodulin, a blokují též aktivaci proteázou aktivovaných receptorů PAR1 [2,3]. Xabany tyto „specifické“ funkce neovlivňují, resp. působí jen sekundárně snížením nabídky trombinu. Tyto odlišnosti ve farmakodynamickém působení gatranů a xabanů mohou vysvětlit odlišný dopad na ovlivnění rizika koronárních příhod, který je patrný mezi oběma skupinami.

Na rozdíl od nepřímých inhibitorů (např. heparinů), k působení gatranů není potřeba antitrombin. Díky tomu je léčba spolehlivější, působí též u nemocných s deficiencí antitrombinu. Oproti nepřímým inhibitorům mohou gatransy inaktivovat též trombin vázaný ve fibrinové síti. Tak nevzniká riziko rebound fenoménu s následným hyperkoagulačním stavem po uvolnění trombinu z vazby při spontánní či farmakologické fibrinolýze koagula.

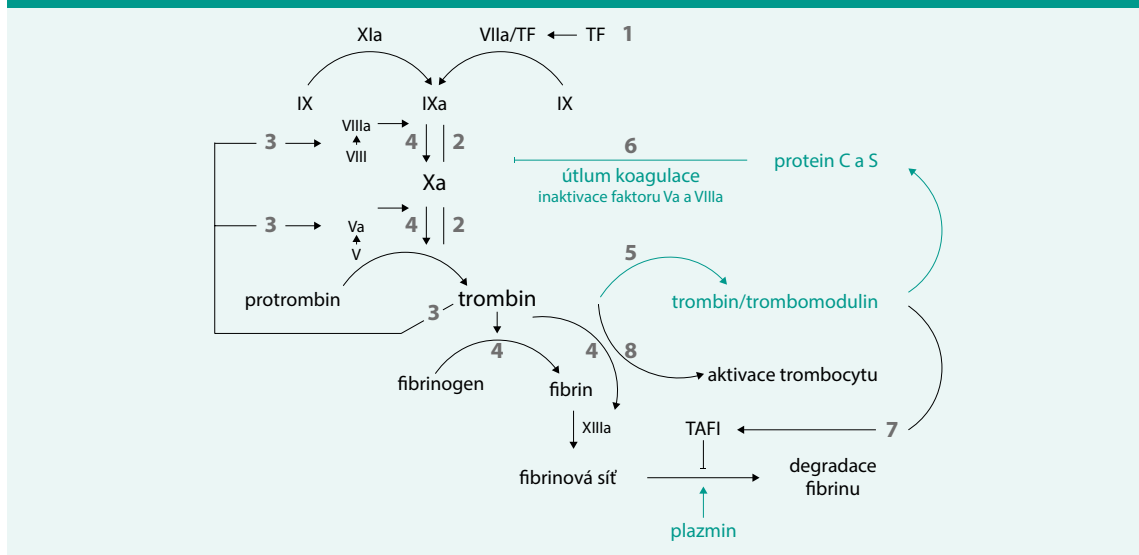
Xabany inhibují pouze účinek aktivovaného faktoru X. Podkladem je kompetitivní inhibice katalytického místa. Inhibice faktoru Xa je vysoce specifická, ve srovnání s účinkem na ostatní enzymy a kofaktory je inhibice téměř o pět řádů silnější.

Jak gatransy, tak xabany působí kompetitivní inhibicí katalytického místa příslušné proteázy koagulační kaskády. Tak je zachován vztah mezi dávkou a efektem, který je v terapeutických dávkách lineární. Vzhledem ke krátkému plazmatickému poločasu trombinu i aktivovaného faktoru X, je antikoagulační účinek přímo úměrný hladině antikoagulantia v plazmě a trvá pouze po tuto dobu.

Obě strategie, tj. inhibice trombinu a inhibice faktoru Xa – z pohledu účinnosti antikoagulační léčby a rizika krvácení – se mohou lišit. Na rozdíl od trombinu, který má celou plejádu fyziologických funkcí (viz výše), je efekt faktoru Xa omezen pouze na aktivaci trombinu. Při srovnání obou cest – inhibice trombinu a inhibice faktoru Xa – se zdá, že inhibice faktoru Xa omezí aktivaci trombinu, ale netlumí jeho další výše popsané fyziologické funkce. Experimentální práce naznačují, že při léčbě xabany je zachována funkční hemostáza ještě v dávkách snižujících riziko trombotických komplikací, jinak řečeno, byl doložen menší antihemostatický účinek při plném účinku antitrombotickém [4]. Do jaké míry jsou popsány rozdíly v inhibici hemokoagulace a dalších regulačních funkcí trombinu při užití gatranů a xabanů klinicky významné, není dořešeno.

Shrňme-li rozdíly mezi uvedenými 3 skupinami perorálních antikoagulancií, pak můžeme konstatovat odlišnosti v mechanismu účinku, nicméně výsledný útlum koagulační kaskády je všem postupům společný. U warfarinu

Schéma. Efekt trombinu a místo zásahu antikoagulantii



Malé množství trombinu je uvolněno během iniciační fáze (1–3) koagulační kaskády vlivem tkáňového faktoru (TF). Toto „subkritické“ množství trombinu aktivuje faktory V a VIII a spouští propagační fázi (4) koagulace již nezávislou na TF. Současně trombin aktivuje faktor XIII, který katalyzuje vzájemnou vazbu vláken fibrinu do fibrinové sítě. Vedle prokoagulační aktivity (polymerizaci fibrinogenu a iniciační aktivační cesty koagulační kaskády) trombin aktivuje také antikoagulační kaskádu. Ta je zprostředkována komplexem trombin/trombomodulin (5), který aktivuje proteiny C a S. Aktivovaný protein C v komplexu s proteinem S inaktivuje koagulační faktory Va a VIIIa a zchází tak koagulační kaskádu (6). Inhibice fibrinolýzy je zprostředkována komplexem trombin/trombomodulin, který stimuluje trombinem aktivovaný inhibitor trombolýzy – TAFI (7). Primární hemostáza je aktivována stimulací proteázou aktivovaných receptorů 1 (PAR 1) na membráně trombocytu (8). Tytéž receptory na povrchu endotelií stimulují výdej řady vazodilatorních a reparačních látek, jako je NO, PGI₂, endotelin, t-PA aj. Gatransy tak, inaktivací trombinu jako proteázy i trombinu jako signální molekuly, působí v širším kontextu.

přistupuje navíc inhibice „zhášecího“ mechanismu komplexem proteinů C a S. U gatranů musíme vzít v úvahu možné ovlivnění primární hemostázy a fibrinolýzy. Tedy i při **společném účinku na sekundární hemostázu se v dalších funkcích jednotlivá antikoagulantia mohou lišit**. Pozorovaný účinek jednoho antikoagulantia tak nelze vztahovat na antikoagulant druhý.

Dalším důležitým rozdílem je **nástup účinku a délka působení**. Nástup efektu je rychlý u gatranů i xabanů – v řádu desítek minut. Naopak je velmi pomalý u warfarinu, než dojde k poklesu hladiny koagulačního faktoru při inhibici jeho syntézy, uplyne řada dnů, plazmatický poločas např. protrombinu je 3 dny. Též délka účinku je v jádře srovnatelná u dostupných přímých perorálních antikoagulantů. Průběh expoziční křivky xabanů i gatranů ukazuje na spolehlivý účinek po dobu nejméně 12 hodin. Naopak efekt warfarinu je významně delší, jak vlastní plazmatický poločas warfarinu je dlouhý (35–45 hod), tak syntéza koagulačních faktorů není plně restaurována okamžitě.

Klinicky nejvýznamnějším rozdílem je **variabilita efektu**. Ta by měla být – při ovlivnění tak významného děje, jakým je hemostáza – co nejmenší. Uvažujeme-li o triální antitrombotické léčbě, tj. kombinaci dvou protidestičkových léků s antikoagulantem, pak je klíčovým aspektem bezpečnost léčby. Hlavní limitací jsou krvácivé komplikace. Ty jsou z velké části ovlivněny vybočením hladiny antikoagulantia z terapeutické hladiny.

Spolehlivý efekt je hlavní předností nových antikoagulantů – u warfarinu je variabilita nebývale vysoká, u xabanů a gatranů a relativně nízká. Rozdíly v expozici warfarinu dosahují na úrovni interindividuální variability 10–20násobných rozdílů, u gatranů a xabanů jsou nižší. Např. srovnání koncentrací dabigatranu v 10. a 90. percentilu (v populaci studie RELY) ukazuje rozdíly asi 5násobné (pro dávku 2krát 150 mg je hodnota 5,5). Lze tak konstatovat, že interindividuální rozdíly plazmatické koncent-

race nových antikoagulantů jsou významně nižší, nicméně nejsou zanedbatelné. Intraindividuální rozdíly v průběhu zavedené léčby pak jsou nižší. Např. při podávání dabigatranu 2krát denně byl poměr mezi minimálním a maximálním efektem (T/P index) pouze 1 : 1,9 [5]. U rivaroxabanu, při aplikaci v jedné denní dávce a při kratším plazmatickém poločasu, pak bude jistě významně větší. Díky vysoké variabilitě účinku warfarinu rutinně monitorujeme jeho efekt. U nových antikoagulantů se zdá, že sledování efektu není nutné. Další vývoj však ukáže, zda i zde nebude jednorázové stanovení aktivity na počátku léčby a upravení dávky podle výsledku, výhodné. Minimálně lze předpokládat výhodnost u osob s kumulací faktorů zvyšujících koncentraci, tj. u seniorů, při nižší hmotnosti, při redukované glomerulární filtraci, při současném podávání středních inhibitorů metabolických a transportních systémů (např. verapamilu či amiodaronu).

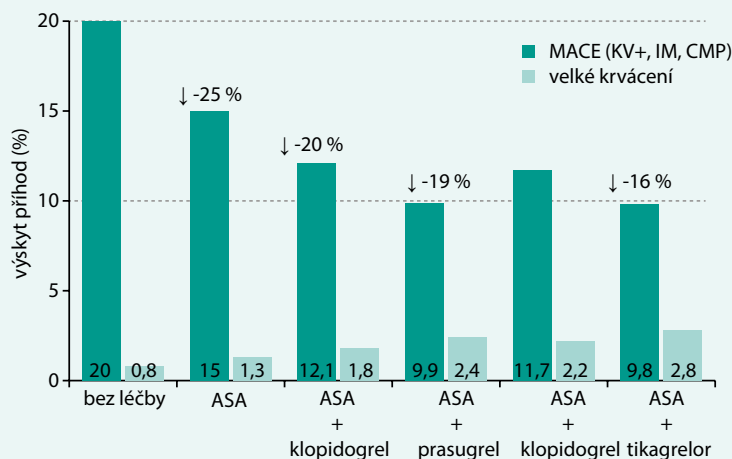
Postavení perorálních antikoagulantů v sekundární prevenci

Vlastní duální protidestičková léčba sníží výskyt aterotrombotických příhod řádově na polovinu, stále však výskyt zůstává na 10 % (graf 1).

Rovněž „triální“ protidestičková léčba, např. přidáním vorapaxaru, problém neřeší. Výskyt vaskulárních příhod typu MACE sice poklesl o 12 %, efekt však byl téměř vyrovnán nárůstem významného krvácení (studie TRA 2°P-TIMI 50). K prevenci aterotrombotických příhod se proto hledají nové postupy. K profylaxi vaskulárních komplikací hraje prim protidestičková léčba. Podle absolutního rizika příhody je volena strategie užití jednoho léčiva, či je indikována duální léčba. Antikoagulační léčbu rutinně přidáváme pouze u nemocných s její indikací, např. z důvodu fibrilace síní či chlopenních vad.

Samostatnou antikoagulační léčbu v sekundární prevenci volíme vzácněji. Tak je tomu zejména u ne-

Graf 1. Duální protidestičková léčba sníží výskyt aterotrombotických příhod na polovinu, stále však výskyt zůstává na 10 %. Upraveno podle Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994); Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002); studie TIMI 38 (2007); studie PLATO (2009) [17–20]



mocných s chronickými formami kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod, kteří současně vyžadují léčbu antikoagulanciem – u nich může být kombinace obou strategií nevýhodná pro vysoké riziko krvácení. V tomto případě je antikoagulační léčba volena s ohledem na vlastní indikaci (např. fibrilaci síní). Možnou alternativou je zde warfarin či jeden z obou dostupných xabanů. Srovnání efektu xabanů a warfarinu v sekundární prevenci nebylo provedeno, nelze proto říci, která strategie je výhodnější. Gatranům se při koincidenci fibrilace síní s vaskulárním postižením vyhneme. Jak bude uvedeno později, u této skupiny antikoagulancií přetrvává podezření na zvýšení rizika infarktu myokardu.

Budeme-li rozebírat **kombinaci protidestičkové a antikoagulační léčby** v sekundární prevenci, musíme zvážovat dva postupy – efekt „klasické“ antikoagulační léčby v kombinaci s protidestičkovou léčbou a účinek nových antikoagulancií v kombinaci s protidestičkovou léčbou.

Efekt **kombinace warfarinu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA)** byl prověřován zejména v 90. letech minulého století. Výsledky dvou velkých studií (OASIS a WARIS II) i metaanalýza 10 studií s 5 938 pacienty po akutní koronární příhodě ukazují na významný efekt přidání warfarinu k ASA [6]. Kombinace warfarinu s ASA významně snížila relativní riziko infarktu myokardu o 44 % (RR, 0,56; 95% CI 0,46–0,69), riziko ischemického iktu o 54 % (RR 0,46; 95% CI 0,27–0,77), pravděpodobnost koronární revaskularizace o 20 % (RR 0,80; 95% CI 0,67–0,95). Absolutní riziko infarktu myokardu či ischemické mozkové příhody se snížilo o 1,1 % na každý rok léčby. Relativní riziko velkého krvácení stoupl 2násobně až 3násobně, absolutní riziko velkého krvácení se zvýšilo o 0,6 %/rok (graf 2).

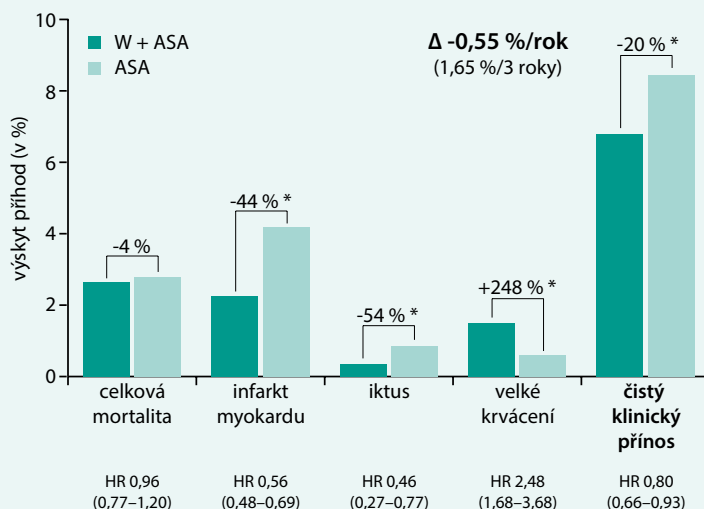
Shrneme-li, pak kombinace warfarinu s ASA u nemocných po překonaném infarktu myokardu sníží reci-

divu kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod téměř o polovinu. Daní je významný nárůst velkých krvácivých příhod, který snižuje výsledný přínos léčby. Poměříme-li účinnost (hodnocením příhod typu MACE) a bezpečnost (výskytem významného krvácení), pak **čistý klinický přínos je omezen na zisk 0,5 %/rok**. Tyto závěry platí pouze pro „pre-thienopyridinové“ období, standardem současné péče v 1. roce po příhodě je duální protidestičková terapie. Nicméně pro nemocné s kontraindikací blokátorů ADP receptorů tyto závěry platí. Obdobně je možno aplikovat výsledky na pokles vaskulárních příhod u nemocných vyžadujících léčbu ASA a warfarinem např. pro fibrilaci síní a sekundární prevenci. Zde však výsledný efekt bude ještě zvýrazněn poklesem tromboembolických příhod.

Dopad kombinace warfarinu s duální léčbou ASA a blokátor ADP receptorů nebyl prověřován. Důvodem byl především vysoký výskyt hemoragických příhod. Léčba NOAC je však spojena s nižším výskytem velkého krvácení (v případě apixabanu a edoxabanu) či ostatních krvácivých příhod (u všech non-vitamin K perorálních antikoagulancií) v porovnání s warfarinem. Byla proto položena otázka, zda se osvědčí „**triální**“ **antitrombotická léčba** (ASA/blokátor ADP receptorů/NOAC).

Ve studiích 2. fáze klinického hodnocení (typu „dose finding“) v indikaci profylaxe recidivy vaskulárních příhod byl pozorován významný nárůst hemoragických komplikací s malým klinickým přínosem. Efekt dabigatranu byl prověřován ve studii RE-DEEM, apixabanu ve studii APPRAISE I, darexabanu ve studii RUBY-2 a rivaroxabanu ve studii ATLAS ACS TIMI 46. Pouze apixaban a rivaroxaban byl testován v rámci 3. fáze hodnocení ve studiích APPRAISE II a ATLAS ACS-2 TIMI 51, aplikovány byly nejnižší testované dávky. Studie APPRAISE II

Graf 2. Pokles výskytu jednotlivých příhod v sekundární prevenci při kombinaci warfarinu s ASA oproti samotné ASA v metaanalýze 10 sekundárně preventivních studií. Upraveno podle [6]

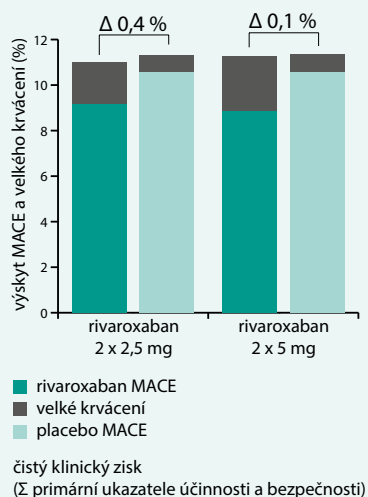


s apixabanem byla pro vysoký nárůst krvácení při triální léčbě předčasně zastavena.

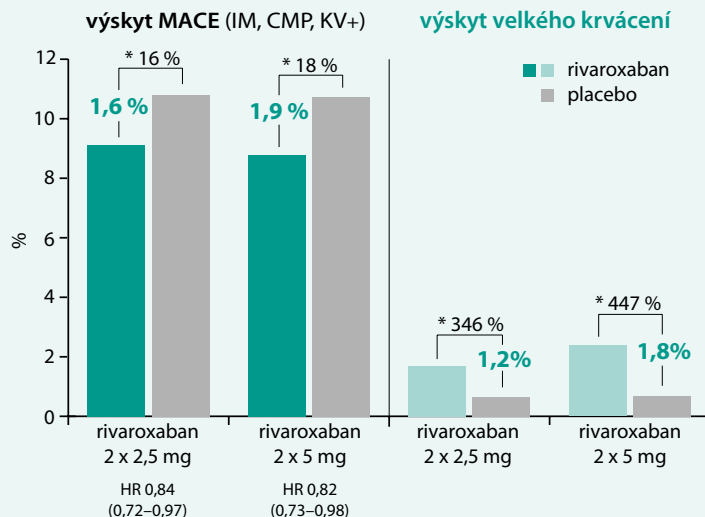
Pouze studie ATLAS II s rivaroxabanem v dávce 2krát 2,5 mg a 2krát 5 mg byla dokončena [7]. V průběhu 13 měsíců průměrné délky léčby více než 15 000 rizikových nemocných se STEMI a NSTEMI, byl porovnáván rivaroxaban v kombinaci s protidestičkovou léčbou s účinkem samotné protidestičkové léčby (93 % nemocných bylo léčeno kombinací ASA s klopido-grelem). Podíváme-li se na výsledky, pak rivaroxaban v dávce 2krát 2,5 mg (v kombinaci s protidestičkovou léčbou) snížil výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (typu MACE) o relativních 16 % ($p = 0,02$), a absolutních 1,6 % (graf 3). Daní byl 3násobný až 4násobný nárůst velkého krvácení, absolutní vzestup byl 1,2 %. Zvýšení výskytu této závažné komplikace tak výrazně redukovalo výsledný klinický přínos. Čistý klinický zisk (suma poklesu příhod typu MACE a velkého krvácení) tak nebyl velký, dosáhl absolutních 0,4 % (graf 4). Jediným významným přínosem byl pokles celkové mortality o absolutních 1,6 %, počet léčených nemocných potřebných ke snížení jedné fatální příhody (NNT/rok) činil 126/rok léčby. V 2násobné dávce rivaroxabanu byl pozorován téměř 5násobný nárůst velkého krvácení. Výsledný klinický přínos tak byl eliminován, celková úmrtnost nebyla ovlivněna. Na základě výsledků získaných s nižší dávkou rivaroxabanu byla indikace tohoto antikoagulantia rozšířena na nemocné po překonané koronární příhodě typu STEMI a NSTEMI léčené současně ASA či ASA v kombinaci s klopido-grelem. Nutno však upozornit i na některé otevřené otázky kolem studie ATLAS ACS 2-TIMI 51. Předmětem diskuse je zejména velký počet ztráty kontaktu se sledovanými probandy na konci studie, ten činil 15,6 %; nebývale vysoká byla i neznalost vitálního stavu u 7,2 % nemocných [8].

Hraniční klinický význam kombinace antikoagulační léčby s aplikací nových přímých perorálních inhibitorů trombinu či faktoru Xa dokládá též metaanalýza 7 sekundárně preventivních studií, v nichž byla antikoagulantia (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, ximelagatran či darexaban) aplikována v prvních týdnech od koronární příhody v kombinaci s duální protidestičkovou léčbou [9]. Rozbor výsledků dat získaných u více než 30 000 nemocných po koronární příhodě dokládá absenci čistého klinického přínosu „triální“ antitrombotické léčby (RR 0,98; 95% CI 0,90–1,06; $p = 0,57$).

Graf 4. Čistý klinický zisk (Σ ukazatele účinnosti a bezpečnosti) ve studii ATLAS ACS-2 TIMI 51. Upraveno podle [8]



Graf 3. Porovnání primárního ukazatele účinnosti (příhody typu MACE) a primárního ukazatele bezpečnosti (velká krvácení) ve studii ATLAS ACS-2 TIMI 51. Upraveno podle [7]



Účinek gatranů a xabanů na ovlivnění koronárních příhod v porovnání s jinými antikoagulancii

V posledních letech je diskutována otázka, zda přímé inhibitory trombinu nezvyšují v porovnání s warfarinem riziko infarktu myokardu. Problém vyvstal z analýzy výsledků kohort léčených warfarinem a dabigatranem ve studii RE-LY [10]. V této analýze se objevil trend k vyššímu výskytu infarktu myokardu v dabigatranové větvi než ve skupině léčené warfarinem (HR 1,28; 95% CI 0,98–1,67; $p = 0,07$). Ani v jedné z podskupin, ani v souhrnu obou dávek dabigatranu, nedosáhl rozdíl ve výskytu infarktu myokardu – manifestního i němého – statistické významnosti. Incidence infarktu myokardu při léčbě warfarinem byla 0,64 příhod na 100 léčených, resp. při léčbě 2krát 150 mg dabigatranu 0,81 případů na 100 léčených ročně, absolutní rozdíl činil 0,16 %. Tedy na 625 léčených dabigatranem bylo ročně pozorováno o 1 infarkt myokardu více než při léčbě warfarinem.

Nicméně tento relativně málo alarmující nález vedl k provedení dvou velkých metaanalýz kontrolovaných studií se skupinou gatranů, resp. sledující pouze efekt dabigatranu. Data byla získána post hoc retrospektivní analýzou modelu jak s pevnými faktory, tak i pro model s náhodnými faktory. První analýza dat získaných z 11 randomizovaných studií u téměř 40 000 nemocných s fibrilací síní byla věnována srovnání celé skupiny gatranů s warfarinem [11]. Výskyt infarktu myokardu při léčbě dabigatranem, ximelagatranem či gatranem s kódovým označením AZD0837 byl o třetinu vyšší proti skupině léčené warfarinem (HR 1,35; 95% CI 1,10–1,66; $p = 0,005$). Při rozdělení na jednotlivá léčiva byla doložena významnost u dabigatranu (HR 1,41; 95% CI 1,09–1,83; $p > 0,02$) a patrný trend u ximelagatranu a AZD0837 (graf 5). V této analýze řešili autoři i otázku, zda nárůst infarktu myokardu při léčbě gatranu není

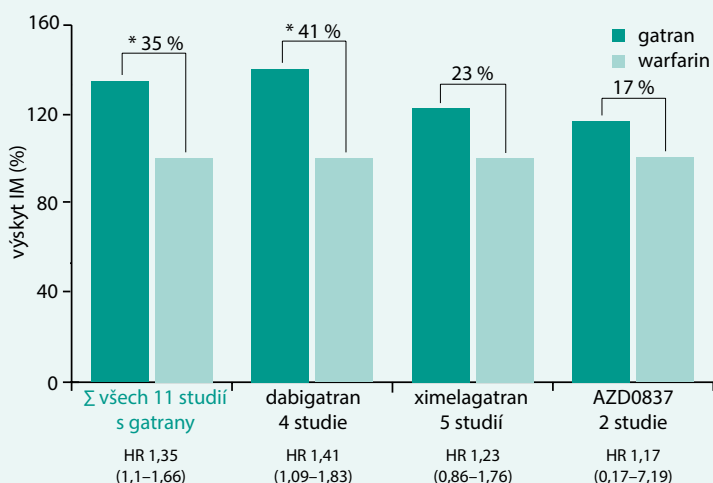
dán vyšším protektivním účinkem warfarinu ve srovnání s ostatními antikoagulancii. Analyzováno bylo celkem 8 studií s různými antitrombotiky provedených u téměř 70 000 probandů s fibrilací síní. Pro riziko infarktu myokardu nebyl pozorován větší efekt warfarinu proti jiným antitrombotikům (HR 1,06; 95% CI 0,85–1,34; NS). Větší protektivní účinek warfarinu na výskyt koronárních příhod pozorován nebyl.

Druhá významná metaanalýza z roku 2014 byla zaměřena pouze na dabigatran a výskyt infarktu myokardu [12]. Do analýzy bylo zařazeno 6 studií s téměř 27 000 probandy srovnávajících výskyt infarktu myokardu při léčbě dabigatranem s warfarinem a 5 studií s více než 10 000 nemocných, v nichž byl komparátorem enoxaparin. V porovnání s warfarinem vedla léčba dabigatranem k významnému vzestupu výskytu infarktu myokardu o 41 % (HR 1,41; 95% CI 1,11–1,80; $p = 0,005$), absolutní rozdíl však nebyl veliký, činil pouze 0,52 %. Dále byl sledován výskyt ostatních kardiovaskulárních příhod, ten se nelišil (HR 0,94; 95% CI 0,83–1,06; $p = 0,293$), a celková mortalita s trendem ke snížení (HR 0,90; 0,81–1,01; $p = 0,061$). Výskyt velkého krvácení významně poklesl o 15 % (HR 0,85; 95% CI 0,76–0,96; $p = 0,007$). V porovnání s enoxaparinem výskyt infarktu myokardu vyšší nebyl (HR 0,96; 95% CI 0,57–1,60; NS). Analýza různými statistickými metodami vedla ke stejnému závěru, nebyl významný rozdíl mezi dávkami dabigatranu.

Slabinou obou rozborů randomizovaných studií je post-hoc analýza i skutečnost, že významné změny byly pozorovány (s výjimkou větve s vyšší dávkou dabigatranu ve studii RE-LY a studie REMEDY) pouze při metaanalýze, nikoli při hodnocení jednotlivých studií zvlášť. Je nutno zdůraznit, že tyto dvě skutečnosti omezují jednoznačnost závěrů.

Efekt léčiva na konkrétní ukazatel lze sledovat buď kontrolovanou studií, či analýzou dat z registrů zdravot-

Graf 5. Porovnání výskytu infarktu myokardu při léčbě různými gatranu v porovnání s warfarinem. Výskyt příhod při léčbě warfarinem je vzat za základ 100 %. Upraveno podle [11]



ního stavu. Tyto analýzy vedou k jiným závěrům o vlivu dabigatranu na výskyt infarktu myokardu. Prvá analýza dat z reálné praxe byla provedena v kohortě nemocných Danish Registry of Medicinal Product Statistics [13]. Do rozboru bylo začleněno 5 000 nemocných léčených dabigatranem a 10 000 nemocných léčených warfarinem, průměrná doba sledování byla 11 měsíců. Data jsou prezentována v tab. Pozorováno bylo významné snížení celkové mortality, snížení výskytu infarktu myokardu, plicní embolie i hospitalizací; nebyl rozdíl mezi vyšší a nižší dávkou. Tato „přesvědčivá“ data mají jednu slabinu – nerepresentují „reálnou praxi“, tedy nemocné léčené podle „guidelines“. Průměrná hodnota skóre CHADS₂ byla 1,16, jednalo se tedy o minimálně rizikové nemocné. Pro srovnání průměrné hodnoty tohoto skóre byly ve studiích RE-LY (s dabigatranem) či ARISTOTLE (s apixabanem) shodně 2,1 a ve studii ROCKET AF (s rivaroxabanem) 3,5. Tato data tedy neodrážejí skutečnou populaci léčenou NOAC ve světě. Lze pouze činit závěr, že u nízkorizikové populace nebylo pozorováno vyšší riziko infarktu myokardu při léčbě dabigatranem v porovnání s warfarinem.

Druhou observační studií, iniciovanou FDA, je analýza retrospektivních dat nemocných léčených v rámci Medicare v USA [14]. Analyzovány byly 2 kohorty nemocných (celkem 134 000 nemocných) s fibrilací síní, které byly léčeny dabigatranem či warfarinem. V této studii nebyl nalezen rozdíl v incidenci infarktu myokardu v obou větvích, dále byl nalezen významný pokles celkové mortality i mozkových příhod ve prospěch dabigatranu, naopak při léčbě dabigatranem byl pozorován (tak jako v řadě dalších studií) vzestup výskytu velkých hemoragií do trávicího traktu (graf 6).

Tato data z obou observačních studií svědčí proti nálezu učiněným z randomizovaných kontrolovaných studií. Kterému typu analýzy dát přednost? **Kontrolní prospektivní studie** mohou dát odpověď na předem položenou otázku, post-hoc analýza však validitu významně snižuje. Nicméně je-li nález konzistentní v řadě

takovýchto studií, nelze jej zcela zpochybnit. V případě všech 6 kontrolovaných studií s warfarinovou a dabigatranovou větví byl trend v neprospěch dabigatranu zřetelný, ve 2 dosáhl rozdílu významnosti a souhrnná analýza ukazuje významnost nejen klinickou – vzestup výskytu infarktu myokardu o 41 %, tak statistickou ($p = 0,005$). Navíc při srovnávání dabigatranových větví s placebovými je patrný obdobný trend (HR 1,67; 95% CI 0,76–3,69; NS), statistické signifikance však nedosáhl.

Observační studie jsou zatíženy daleko větší chybou nálezu, data z nich, byť provedená na velkých číslech, nejsou validní. Příkladem je např. analýza observačních dat provedená opět FDA, tentokrát z národní elektronické databáze Mini-Sentinel Program [15]. Zde FDA v roce 2013 nachází o více než polovinu méně velkých krvácení do zažívacího traktu ve srovnání s warfarinem. Zde uvedený, daleko robustnější rozbor dat z Medicare ukázal pravý opak. Rozbor databáze Medicare provedený FDA byl kritizován na stránkách portálu Heartwire [16]. Zásadním problémem je skutečnost, že lékaři indikují dabigatran u nemocných s fibrilací síní s ohledem na kardiovaskulární riziko. Nemocným s vysokým rizikem infarktu myokardu dabigatran nepodají, brání tomu podezření na negativní dopad léčby. U warfarinu takového hledisko odpadá.

Shrme-li, pak jednoznačný závěr udělat nemůžeme, nicméně převaha dat svědčí pro významné riziko zvýšení výskytu infarktu myokardu při léčbě dabigatranem ve srovnání s warfarinem. Statistici při rozboru výsledků prospektivních kontrolovaných studií určili pravděpodobnost, že dabigatran nezvyšuje riziko infarktu myokardu, pod 1 % [16]. Jak bylo ukázáno výše, ostatní antikoagulační podobný trend nekopírují.

Příčinou ovlivnění rizika infarktu by mohly být rozdíly v ovlivnění aktivity trombinu vlastními gatrany. Lze si představit, že blokáda regulační funkce trombinu, resp. komplexu trombin/trombomodulin, by mohla ovlivnit spontánní trombolýzu či primární hemostázu. Při opodstatněném podezření na menší protektivní efekt dabigatranu na výskyt infarktu myokardu, či dokonce na možný kauzální vztah dabigatranu k infarktu myokardu, rozhodně neuděláme chybu, když u nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem budeme k antikoagulační léčbě volit perorální antikoagulans z jiné skupiny, buď warfarin nebo xaban.

Závěr

Co říci závěrem? Nová přímá orální antikoagulační jsou nepochybným přínosem v profylaxi tromboembolických komplikací u nemocných s fibrilací síní či v léčbě a v profylaxi tromboembolické nemoci. V indikaci sekundární prevence aterotrombotických příhod však je jejich užití velmi omezené. Rivaroxaban má sice tuto indikaci (v kombinaci s protidestičkovou léčbou ASA a klopido-grelem) schválenou, nicméně její čistý klinický přínos není velký. Uvážíme-li, že pouze jedna z 5 studií s xabany v kombinaci s duální protidestičkovou léčbou v indikaci sekundární prevence doložila účinnost a bezpečnost,

Tab. Analýza mortalitní/morbiditních dat při léčbě dabigatranem a warfarinem v Dánském národním registru. Upraveno podle [13]. Uvedeno relativní riziko (hazard rate – HR) a v závorce uveden 95% interval spolehlivosti (95% CI), hodnota „p“ v práci neuvedena

cílové ukazatele	dabigatran 2× 110 mg vs warfarin	dabigatran 2× 150 mg vs warfarin
infarkt myokardu	0,30 (0,18-0,49)	0,40 (0,21-0,70)
plícní embolie	0,33 (0,12-0,74)	0,24 (0,06-0,72)
všechny hospitalizace	0,53 (0,49-0,57)	0,86 (0,79-0,93)
úmrtí ze všech příčin	0,79 (0,65-0,95)	0,57 (0,40-0,80)
závažné krvácení	0,82 (0,59-1,12)	0,77 (0,51-1,13)
krvácení do GIT	0,60 (0,37-0,93)	1,12 (0,67-1,83)

pak se na úrovni „evidence“ pohybujeme v kategorii IIb, tedy postup může být zvážen. Čistý klinický přínos, pokud budeme společně hodnotit účinnost a bezpečnost, je na úrovni 0,5 % přínosu ročně. Obdobný efekt, tj. přínos 0,5 % ročně, je doložen pro kombinaci warfarinu s ASA užitého v téže indikaci. Srovnáme-li přínos jiné léčebné strategie, např. kombinace ASA s prasugrelem či s tikagrelorem, pak nalezneme účinnost i bezpečnost léčby ve prospěch tohoto postupu.

Hlavní význam „triální“ antitrombotické léčby bude jistě při koincidenci fibrilace síní (či jiného stavu vyžadujícího antikoagulační léčbu) s recentním infarktem myokardu či po koronární intervenci s implantací „lékovaného stentu“. U takovýchto nemocných však budeme volit vyšší dávky antikoagulancia a ne pouze nízké – profylaktické. Pro podezření na vyšší riziko infarktu myokardu při léčbě gatranu, budeme volit v těchto případech ze skupiny xabanů – rivaroxaban či apixaban. I když doporučené postupy stanovení antikoagulační aktivity v období zavádění léčby NOAC v takovýchto vysoce rizikových indikacích neřeší, jsem přesvědčen, že by významně přispělo k větší bezpečnosti léčby.

Podpořeno výzkumným programem University Karlovy v Praze č. P35.

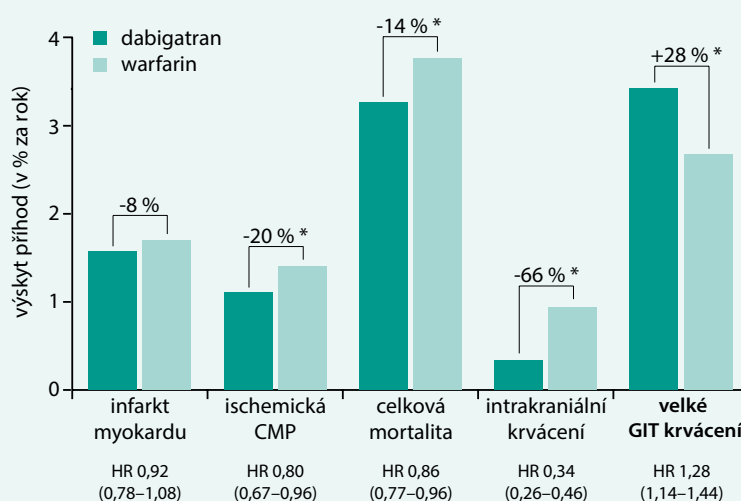
Literatura

1. Tsutsumi Y, Shimono J, Ohgishashi H et al. Analysis of the influence of dabigatran on coagulation factors and inhibitors. *Int J Lab Hematol* 2014; v tisku. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12270>>.
2. Wienen W, Stassen JM, Priepe H et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007; 98(1): 155–162.
3. Hoppensteadt D, Cunanan J, Lewis BE et al. Effect Of Dabigatran and Rivaroxiban On Thrombomodulin Mediated Activation Of

Protein C and Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor (TAFI). 56th ASH Annual Meeting 2014. Abstract 3641.

4. Wong PC, Crain EJ, Xin B et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008; 6(5): 820–829.
5. Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4): 321–328.
6. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143(4): 241–250.
7. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(18): 1853–1859.
8. Krantz MJ, Kaul S. The ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial and the burden of missing data: Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome ACS 2-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(9): 777–781.
9. Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D et al. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(20): 1537–1545.
10. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S 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* 2012; 125(5): 669–676.
11. Artang R, Rome E, Nielsen JD et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* 2013; 112(12): 1973–1979.
12. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000515. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/JAHA.113.000515>>.

Graf 6. Analýza mortalitně/morbiditních dat provedená FDA u pacientů s fibrilací síní léčených v rámci programu Medicare. Upraveno podle [14]



13. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(22): 2264–2273.
14. Food and Drug Administration. FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin [press release]. 2014; May 13. Dostupné z WWW: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm397327.htm>>.
15. Sipahi I, Celik S, Tozun N. A comparison of results of the US food and drug administration's mini-sentinel program with randomized clinical trials: the case of gastrointestinal tract bleeding with dabigatran. *JAMA Intern Med* 2014; 174(1): 150–151.
16. Wood S. FDA Review Finds No Increased Risk of MI With Dabigatran (Pradaxa). 2014; May 13. Dostupné z WWW: <<http://www.medscape.com/viewarticle/825080>>.
17. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308(6921): 81–106. Erratum in *BMJ* 1994; 308(6943): 1540.
18. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71–86. Erratum in *BMJ* 2002; 324(7330): 141.
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 15;357(20): 2001–2015.
20. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045–1057.

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

✉ jbult@lf3.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 2. 11. 2014

Přijato po recenzi 12. 11. 2014