

Účinnost a bezpečnost dabigatranu při podávání dle SPC a evropských doporučení

Komentář k článku Patient outcomes using the European label for dabigatran

Petr Janský

Klinika kardiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Díky objevu nových perorálních antikoagulancií došlo v posledních několika letech u řady důležitých klinických indikací k zásadnímu převratu v perorální antikoagulační léčbě.

V roce 2009 byla publikována studie RE-LY, první rozsáhlá randomizovaná studie s novým perorálním antikoagulanciem u pacientů s fibrilací síní. Do této prospektivní otevřené studie bylo zařazeno celkem 18 113 pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Pacienti byli randomizováni bez ohledu na vstupní klinické či demografické charakteristiky ve stejném poměru k podávání dabigatranu etexilátu v dávce 2krát 150 mg denně nebo 110 mg 2krát denně nebo k antikoagulační léčbě antagonisty vitamínu K s cílovým terapeutickým rozmezím INR 2,0–3,0. Výsledky studie vzbudily v době publikování skutečnou senzaci. Vyšší dávka dabigatranu totiž vedla ke statisticky významnému snížení primárního cíle studie (kombinace cévních mozkových příhod a systémových embolizací) o 35 % ve srovnání s warfarinem. Nižší dávka dabigatranu pak měla sice z hlediska redukce primárního cíle statisticky prokázanou pouze noninferioritu, výskyt závažných krvácivých komplikací byl však statisticky významně snížen o 20 %. Z klinického hlediska byl také zásadně důležitým zjištěním fakt, že obě dávky dabigatranu vedly k dramatickému snížení incidence hemoragických cévních mozkových příhod i intrakraniálních krvácení obecně. Vyšší dávka dabigatranu navíc ve srovnání s warfarinem snížila i výskyt samotných ischemických příhod o 24 %.

Na základě výsledků studie RE-LY dabigatran získal v roce 2011 jako první nové perorální antikoagulancium v Evropské unii schválení pro prevenci tromboembolických komplikací u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Při registračním řízení bylo rozhodnuto, že doporučená dávka dabigatranu u fibrilace síní bude 150 mg 2krát denně. Nižší dávka, 110 mg 2krát denně, pak je určena pro pacienty ve věku nad 80 let a pro nemocné, kteří zároveň užívají verapamil. Zvážit nižší dávku je také vhodné u jedinců s vyšším rizikem krvácení a nižším rizikem tromboembolických komplikací, zejména ve věkové skupině 75–80 let, u pacientů s anamnézou ezofagitidy, gastritidy či gastroezofageálního refluxu a u nemocných se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Během několika let po publikaci studie RE-LY pak byla pro léčbu pacientů s fibrilací síní schválena další nová antikoagulacia a podíl pacientů léčených moderními léky začal prudce narůstat.

Díky tomu postupně přibývá velké množství dokladů z reálné praxe, které opakovaně potvrzují výhody nových antikoagulancií ve srovnání s tradiční léčbou antagonisty vitamínu K.

Velmi zajímavým příspěvkem k analýze účinnosti a bezpečnosti dabigatranu u fibrilace síní je post hoc analýza databáze studie RE-LY, která vyhodnocuje osud pacientů, kteří byli randomizováni k té dávce dabigatranu, která by odpovídala v současnosti platnému evropskému SPC i současným doporučením odborných společností. Tato analýza tak proto mnohem více odpovídá současné klinické praxi.

Z analýzy byli vyloučeni pacienti, kteří byli vlastně předávkováni, to znamená, že dostávali dabigatran v dávce 2krát 150 mg, přestože by správně podle současného evropského SPC i odborných doporučení měli dostávat dávku nižší, tj. 110 mg 2krát denně. Zároveň byli vyloučeni i pacienti, kteří byli poddávkováni, protože byli randomizováni k dávce 110 mg, přestože podle SPC by pro ně byla vhodná dávka vyšší.

Z původního souboru 12 091 pacientů léčených dabigatranem ve studii RE-LY tak bylo statisticky vyhodnoceno těch 6 004, kteří dostali dávku doporučenou podle evropského SPC. 71,4 % z nich mělo dávku 150 mg 2krát denně a 28,6 % dávku 110 mg 2krát denně.

Léčba dabigatranu etexilátem podle evropského SPC ve studii RE-LY byla ve srovnání s antagonisty vitamínu K spojena se signifikantním snížením primárního klinického cíle o 26 %, riziko intrakraniálního krvácení bylo sníženo o 72 %, riziko hemoragických cévních mozkových příhod bylo redukováno o 78 %, výskyt závažných krvácení byl nižší o 15 %, výskyt všech typů krvácení byl snížen o 14 %, vaskulární mortalita poklesla o 20 % a celková mortalita o 14 %. Ve výskytu závažných gastrointestinálních krvácení ani v incidenci infarktu myokardu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi podáváním dabigatranu a tradiční léčbou.

Výsledky post hoc analýzy studie RE-LY tedy ukázaly, že při dodržování SPC jsou obě dávky dabigatranu

(150 i 110 mg 2krát denně) ve srovnání s warfarinem pro pacienta velkým přínosem, neboť jsou účinnější (snižují statisticky významně výskyt cévních mozkových příhod a systémových embolií i celkové mortality) a zároveň i bezpečnější (statisticky významně redukuje výskyt závažných krvácení a intrakraniálních krvácení při srovnatelném výskytu závažných krvácení do gastrointestinálního traktu).

Uvedená post hoc analýza je tak dalším výrazným příkladem dokumentujícím zásadní převrat v léčbě pacientů s nevalvulární fibrilací síní, ke kterému došlo v posledních několika letech díky objevu nových perorálních antikoagulancií.

Literatura:

Lip GY, Clemens A, Noack H et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Throm and Haemost* 2014; 111(5): 933–942.

MUDr. Petr Janský

✉ petr.jansky@fnmotol.cz

Klinika kardiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 15. 6. 2017