

Použití redukováných dávek přímých perorálních antikoagulancií není vždy tou správnou volbou

Komentář k článku Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j510>>.

Jiří Veselý

Kardiologická ambulance, Broumov

Antikoagulační léčba je vysoce efektivní v redukcí ischemických cévních mozkových příhod u pacientů trpících fibrilací síní. Velké klinické studie publikované v letech 2009 až 2013 prokázaly, že léčba novými (přímými) orálními antikoagulanciemi u pacientů s nevalvulární fibrilací síní ve srovnání s warfarinem minimálně stejně efektivní a současně snižuje riziko závažných krvácivých komplikací, zejména pak riziko obávaných intrakraniálních krvácení. Díky těmto výsledkům jsou v aktuálních evropských doporučeních nová antikoagulační doporučována při indikaci antikoagulační léčby jako léky první volby, která vychází ze stratifikace rizika ischemických CMP pomocí CHA₂DS₂-VASC skórování. Přestože v uvedených registračních klinických studiích porovnávajících nová antikoagulační s warfarinem bylo zavazováno více než 70 tisíc pacientů, objevují se v naší klinické praxi nezdědka pacienti, kteří se svými charakteristikami od pacientů v uvedených studiích významně liší – nejčastěji jsou to pacienti starší, s významným snížením glomerulární filtrace, s četnými komorbiditami či s rozsáhlou konkomitantní medikací, která může zvyšovat riziko krvácivých komplikací. Všechna v České republice dostupná nová orální antikoagulační jsou pro indikaci prevence CMP u pacientů s fibrilací síní dostupná ve dvou silách (dabigatran 150 mg a 110 mg, rivaroxaban 20 mg a 15 mg, apixaban 5 mg a 2,5 mg) a u výše popsaných skupin pacientů je často volena nižší z možných dávek. Ne vždy se přitom u kon-

krétních pacientů dostatečně zohledňuje rozdílná míra evidence, kterou pro nižší dávky jednotlivých NOAK máme k dispozici z klinických studií. Právě v užití redukováných dávek se registrační studie významně lišily – zatímco ve studii RE-LY bylo k léčbě dabigatranem v dávce 2krát 110 mg denně randomizováno 6 015 pacientů nezávisle na věku a renální funkci (vyřazovacím kritériem byla eGRF < 30 ml/min), ve studii ROCKET AF užívalo dávku 15 mg rivaroxabanu pouze 1 474 pacientů (pacienti s eGRF 30–50 ml/min) a ve studii ARISTOTLE denní dávku 2krát 2,5 mg apixabanu jen 428 pacientů (pacienti, kteří měli alespoň 2 ze 3 následujících charakteristik: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost < 60 kg, sérový kreatinin ≥ 133 μmol). Míra evidence pro obě dávky dabigatranu je tedy obdobná, oba dostupné xabany však byly v nižším dávkování testovány podstatně méně.

O to větší pozornost vzbudila v letošním roce publikovaná práce Nielsena et al hodnotící u pacientů s fibrilací síní účinnost a bezpečnost redukováných dávek NOAK ve srovnání s warfarinem. Do studie bylo zařazeno 55 644 pacientů z národního dánského registru, u kterých byla v letech 2011 až 2016 nově zahájena antikoagulační léčba z indikace nevalvulární fibrilace síní a kteří byli léčeni dabigatranem v dávce 110 mg 2krát denně (8 875 pacientů), rivaroxabanem v dávce 15 mg 1krát denně (3 476 pacientů), apixabanem v dávce 2,5 mg 2krát denně (4 400 pacientů) nebo warfarinem (38 893 pacientů). Pacienti v jednotlivých léčebných skupinách se navzájem lišili ve věku,

Vážený výskyt sledovaných cílů v porovnání s warfarinem

	dabigatran 2 × 110 mg	rivaroxaban 1 × 15 mg	apixaban 2 × 2,5 mg
CMP/SE	NS	NS	NS
krvácení	- 20 % (95%CI -30 % až - 8 %)	NS	NS
celková mortalita	NS	+ 52 % (95% CI + 36% až + 70%)	+ 48 % 95% CI + 31 až + 67%)

CMP – cévní mozková příhoda SE – systémová embolizace NS – nesignifikanční rozdíl

komorbitách i konkomitantní medikaci, velikost skupin ale umožnila porovnání pomocí propenzity skóre. Primárním účinnostním cílem byl výskyt ischemických CMP a systémových embolií, primárním bezpečnostním cílem výskyt krvácení.

Během prvního roku po nasazení byla léčba apixabanem v redukované dávce ve srovnání s warfarinem asociována s nesignifikantně vyšším váženým výskytem CMP a systémových embolizací (HR 1,19; 95% CI 0,95–1,49), zatímco při léčbě redukovanou dávkou dabigatranu a rivaroxabanu byl vážený výskyt těchto příhod nesignifikantně nižší (pro dabigatran HR 0,89; 95% CI 0,77–1,03, pro rivaroxaban HR 0,89; 95% CI 0,87–1,29). Užívání redukované dávky dabigatranu bylo spojeno se signifikantně nižším rizikem krvácení (pro vážený výskyt HR 0,80; 95% CI 0,70–0,92), zatímco při redukováných dávkách rivaroxabanu a apixabanu bylo riziko obdobné jako při léčbě warfarinem (pro rivaroxaban HR 1,06; 95% CI 0,87–1,29, pro apixaban HR 0,96; 95% CI 0,73–1,27). Dalším sledovaným parametrem byla celková mortalita. Její vážený výskyt byl při léčbě redukovanou dávkou dabigatranu obdobný jako při léčbě warfarinem (HR 1,04; 95% CI 0,96–1,13), při léčbě redukovánými dávkami rivaroxabanu a apixabanu ale oproti warfarinu statisticky významně vyšší (pro rivaroxaban HR 1,52; 95% CI 1,36–1,70, pro apixaban HR 1,48; 95% CI 1,31–1,67).

Obdobná efektivita nižší dávky dabigatranu v porovnání s warfarinem hodnocená výskytem ischemických CMP a systémových embolizací, vyšší bezpečnost této léčby (statisticky významná 20% redukce krvácivých komplikací) a noninferiorita v ovlivnění celkové mortality jsou zcela v souladu s výsledky, kterých bylo dosaženo touto léčbou ve studii RE-LY, a jejich dosažení v podmínkách běžné klinické praxe je dalším potvrzením aplikovatelnosti výsledků této studie v léčbě ne-selektované populace pacientů. Méně jednoduchá, ale pro klinickou praxi velice důležitá, je správná interpretace nálezu zvýšené mortality při užití redukováných dávek rivaroxabanu a apixabanu. Tyto léky byly v nižších dávkách v registračních klinických studiích vyhrazeny pro přesně definovanou poměrně úzkou podskupinu pacientů, v běžné klinické praxi jsou ale používány mnohem šířeji v naději, že tento postup povede k vyšší bezpečnosti léčby. Výsledky Nielsenovy studie nás varují, že skutečným výsledkem takového postupu může být i to, že bez zlepšení bezpečnosti léčby přijdeme i o její účinnost.

MUDr. Jiří Veselý

Kardiologická ambulance, Broumov

Doručeno do redakce 3. 10. 2017