

Aktuální možnosti moderní systémové antitrombotické terapie

MUDr. Zdeněk Coufal

Kardiovaskulární centrum, Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a.s. Zlín

Nové antikoagulační přípravky (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) významně rozšiřují možnosti trombembolické prevence u pacientů s nevalvulární fibrilací síní při stejné nebo vyšší účinnosti a stejném nebo nižším riziku krvácení ve srovnání se správně dávkovaným warfarinem. Jsou výhodné především u pacientů se špatnou kontrolou léčby warfarinem a/nebo zvýšeným rizikem krvácivých komplikací.

Klíčová slova: nevalvulární fibrilace síní, antikoagulační léčba, nová antikoagulancia.

Actual possibilities of modern anticoagulant therapy

New anticoagulant agents (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) give significantly higher possibilities in trombembolic prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation with same or higher efficiency and same or lower bleeding risk in comparison with dose adjusted warfarin. New anticoagulants have advantage especially in patients with poor warfarin treatment control and/or higher bleeding risk.

Key words: non-valvular atrial fibrillation, anticoagulant treatment, new anticoagulant agents.

Interní Med. 2013; 15(10): 298–300

Úvod

Fibrilace síní je nejčastější poruchou rytmu. Vyskytuje se nejméně u 20 % všech mozkových příhod a je spojena s horší prognózou. Fibrilace síní zvyšuje téměř pětinasobně riziko ischemické mozkové cévní příhody (1). Po 60 letech historie antikoagulační terapie antagonisty vitamínu K (VKA), resp. téměř stoletého poznání účinku heparinu, byl před dvěma lety uveden na český trh do klinického použití nový převratný perorální preparát – přímý inhibitor trombinu dabigatran. Na základě výsledků klinických studií byl schválen v indikaci profylaxe trombembolické nemoci při nevalvulární fibrilaci síní. V krátké době byl dabigatran následován rozšířením indikace přímého inhibitoru faktoru Xa rivaroxaban z prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie po ortopedických výkonech rovněž na profylaxi systémové trombembolie u nevalvulární fibrilace síní jakož i na léčbu hluboké žilní trombózy. Jako poslední herec nastupuje další perorální přímý inhibitor faktoru Xa apixaban. Obr. 1. Na české moderní antitrombotické scéně začíná být těsně. I přes stále přibývajících zkušeností s novými antikoagulancii (NOAC) může nastat problém v rozhodování, kdy a u koho který z NOAC použít a proč.

Dabigatran

Dabigatran je přímý inhibitor trombinu. V perorální formě dabigatran etexilát (prodrug) je vstřebáván v tenkém střevě a krevními esterázami konvertován na aktivní metabolit, který inaktivuje volný i v trombu vázaný trombin, což blokuje růst trombu. V r. 2009 byla v Lancetu pu-

blikována studie RE-LY, která prokázala srovnatelnou a lepší účinnost v prevenci cévní mozkové příhody (CMP) při nižším výskytu krvácivých komplikací. Tato studie byla provedena na 18 113 pacientech randomizovaných do větve léčené otevřeným warfarinem v účinné dávce (INR 2,0 – 3,0) a do větve se zaslepeným dabigatranem v dávce 2 × denně 110 mg nebo 150 mg. Ve větvi s dabigatranem v dávce 2 × denně 150 mg bylo prokázáno 35 % relativní snížení rizika CMP nebo systémové embolie proti dobře kontrolované léčbě warfarinem. V dabigatranové větvi byl o 74 % nižší výskyt hemoragických CMP a o 25 % nižší výskyt ischemických CMP ve srovnání s dobře kontrolovanou léčbou warfarinem. Celkový výskyt krvácení byl o 9 % nižší a život ohrožujících krvácení o 20 % nižší ve prospěch dabigatranu. (2)

Dabigatran podávaný v dávce 110 mg dvakrát denně měl srovnatelnou účinnost jako warfarin (non-inferiorní), avšak s nižším výskytem krvácení (RR, 0,31 (95 % CI, 0,17, 0,56, $P < 0,001$)) (2).

Ve studii RELY-ABLE zůstal zachován nízký výskyt CMP a velkých krvácení v dabigatranové skupině, korespondující s daty ze studie RE-LY, při prodloužení léčby po dobu 2,3 let po ukončení sledování ve studii RE-LY (3).

Rivaroxaban

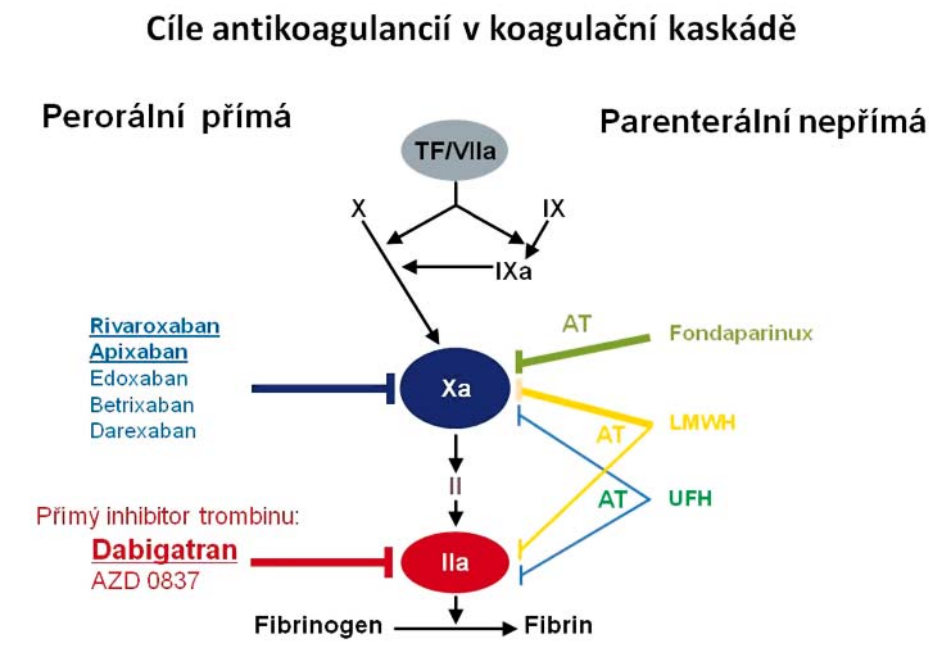
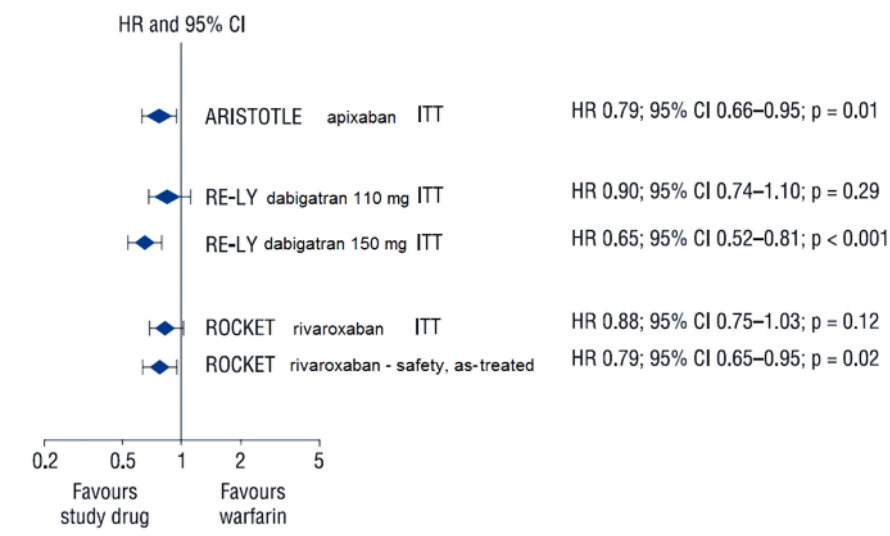
Rivaroxaban je přímý perorální inhibitor faktoru Xa. Je vyráběn jako účinná látka, ke svému účinku nevyžaduje žádný kofaktor. Účinkuje prostřednictvím přerušení vnitřní a zevní cesty koagulační kaskády a tím blokuje tvorbu trombinu.

Studie ROCKET AF, která byla prezentována na kongresu AHA 2010, byla dvojitě zaslepená a na 14 260 pacientech porovnávala léčbu dobře kontrolovaným warfarinem a 20 mg rivaroxabanu denně (pouze u pacientů se středně závažným selháním ledvin bylo podáváno 15 mg denně). V rivaroxabanové větvi bylo prokázáno 21 % relativní snížení výskytu CMP a non-CNS embolizací. U nemocných s fibrilací síní byl rivaroxaban ve srovnání s warfarinem noninferiorní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace (HR, 0,88; 95 % CI, 0,74, 1,03; $P < 0,001$). Mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu velkých krvácení, avšak v rivaroxabanové skupině se intrakraniální (0,5 % vs. 0,7 %, $P = 0,02$) a fatální krvácení (0,2 % vs. 0,5 %, $P = 0,003$) vyskytovalo méně často (4).

Apixaban

Apixaban je stejně jako rivaroxaban přímý reverzibilní perorální inhibitor faktoru Xa. Jeho absorpce je nezávislá na příjmu potravy. Apixaban blokuje jako volný, tak v trombu vázaný faktor Xa.

Studie AVERROES byla prezentována na ESC kongresu 2010 ve Stockholmu. Na základě doporučení DMC (Data Monitoring Committee) byla předčasně ukončena vzhledem k jasněmu průkazu superiority apixabanu (2 × denně 5 mg) nad aspirinem. Studie byla uskutečněna na 5 600 pacientech s fibrilací síní a vysokým rizikem CMP nebo systémové embolizace, kteří nebyli vhodní k léčbě warfarinem. Relativní roční pokles rizika CMP nebo systémové embolie činil 55 % ve prospěch apixabanu (5). V září 2011 byly

Obrázek 1. Cíle antikoagulancií v koagulační kaskádě (11)**Obrázek 2.** Primární účinnost a end-point- NOACs studie (CI – confidence interval; HR – hazard ratio; ITT – intention to treat; p – hladina významnosti pro superioritu Podle (12))

v New England Journal of Medicine publikovány výsledky studie ARISTOTLE, která porovnávala head-to-head účinnost apixabanu proti warfarinu v prevenci CNS embolizace nebo systémové embolie u nemocných s fibrilací síní. Apixaban prokázal 21% redukci rizika embolizační příhody v apixabanové skupině při nižším riziku krvácení (HR, 0,69; 95 % CI, 0,60, 0,80; $P < 0,001$) ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem (6). U pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří užívali aspirin i klopido-grel, vedlo používání apixabanu ve srovnání s placebem k vyššímu výskytu krvácení (7).

Všechna NOAC v prevenci CMP u nemocných s fibrilací síní jsou nejméně stejně účinná jako warfarin a mají nižší výskyt intrakraniálního

krvácení. Rivaroxaban je non-inferiorní ve srovnání s warfarinem pro prevenci CMP či systémové embolizace (SE) se srovnatelným výskytem velkých krvácení. Apixaban 5 mg dvakrát denně je ve srovnání s warfarinem superiorní v prevenci CMP/SE, avšak výskyt velkého krvácení je nižší. Dabigatran v dávce 110 mg dvakrát denně ve srovnání s warfarinem je non-inferiorní v prevenci CMP či systémové embolizace při nižším výskytu velkého krvácení, zatímco v dávce 150 mg dvakrát denně má superiorní prevenci CMP/SE s podobným výskytem krvácení jako u warfarinu. Znamená to, že NOAC představují signifikantní zlepšení prevence CMP/SE u fibrilace síní. Který preparát však je pro konkrétního nemocného lepší?

Detaily v rozdílech mezi NOAC

Všechny tři preparáty (dabigatran, rivaroxaban i apixaban) mají schválení v prevenci CMP/SE u nemocných s non-valvulární fibrilací síní. Všechny tři léky mají za sebou velkou mortalitní studii (obrázek 2). Žádný z nich nepotřebuje na rozdíl od warfarinu monitorování účinnosti.

Rivaroxaban má kromě uvedených indikací ještě navíc schválení v léčbě hluboké žilní trombózy. Zde je použito odlišné dávkování rivaroxabanu (první 3 týdny léčby je podáván 2 × denně v dávce 15 mg, poté udržovací dávka 1 × denně 20 mg).

Přestože plazmatický poločas všech tří NOAC je podobný (dabigatran 12–14 hod., rivaroxaban 7–13 hod., apixaban 8–13 hod.), je podávání dabigatranu a apixabanu doporučeno 2 × denně, zatímco rivaroxaban pouze 1 × denně. Frekvence podávání rivaroxabanu 1 × denně zlepšuje complianci nemocných a může jej favorizovat mezi NOAC. Dávka je fixní a není nutno ji redukovat při mírné a středně závažné renální insuficienci. Až při poklesu CrCl pod 30 ml/min je doporučeno denní dávku rivaroxabanu snížit na 15 mg denně (8). Apixaban má ze všech tří NOAC nejnižší renální clearance (25 %), jeho dávku není třeba redukovat v případě renální insuficience. Ve studii ARISTOTLE však byla u nemocných s renální insuficiencí podávána redukována dávka 2,5 mg 2 × denně.

Ve vztahu k lékovým interakcím je nutno upozornit na nutnost redukce dávky dabigatranu na 110 mg 2 × denně při současném podávání verapamilu (zvyšuje plazmatickou koncentraci dabigatranu o 20–150 %). Není-li možné se současnému podávání obou léků vyhnout, je doporučováno kromě nižší dávky dabigatranu také monitorování jeho hladiny HEMOCLOT testem. Podávání dabigatranu není doporučeno při současně léčbě dronedaronem, rifampicinem a karbamazepinem, je kontraindikováno při systémovém užívání ketokonazolu, itraconazolu, takrolimu a cyklosporinu. Při užívání chinidinu, amiodaronu, klaritromicinu a NSAID je nutné pečlivé klinické sledování (9).

V případě rivaroxabanu nebyly prokázány závažnější interakce při současném podávání s verapamilem, amiodaronem ani klaritromicinem či erytromicinem. Jedinými léky se závažnými interakcemi jsou léky ovlivňující CYP3A4 a současně P-glykoprotein, azolová antimykotika (vyjma fluconazolu), inhibitory HIV proteáz a rifampicin (tento snižuje hladinu rivaroxabanu) (8).

Klinické dopady

Přes důležité rozdíly je hlavní dopad všech tří studií jednoznačný. Všechny tři léky

Tabulka 1. Doporučení pro prevenci trombembolických příhod u nevalvulární fibrilace síní

	Třída doporučení	Úroveň evidence
Antitrombotická terapie se doporučuje pacientům s fibrilací síní vyjma nemocných s nízkým rizikem nebo s kontraindikací	I	A
Výběr adekvátní léčby se řídí podle absolutního rizika trombembolizmu nebo krvácení a přínosu pro konkrétního pacienta	I	A
U pacientů s nevalvulární fibrilací síní s CHA2DS2-VASc skóre ≥ 2 se doporučuje p.o. antikoagulační léčba pomocí VKA s cílovým INR 2,0 – 3,0 nebo dabigatranem, rivaroxabanem, apixabanem, pokud nejsou přítomny kontraindikace	I	A
U pacientů s CHA2DS2-VASc skóre = 1 lze zvážit p.o. antikoagulační léčbu pomocí VKA (INR 2,0 – 3,0) nebo dabigatranem, rivaroxabanem, apixabanem, pokud nejsou přítomny kontraindikace	Ila	A
U pacientů s nízkým rizikem, bez rizikových faktorů (CHA2DS2-VASc skóre = 0) se antitrombotická terapie nedoporučuje	I	B
U žen s nízkým rizikem (věk < 65 let s lone fibrilací síní a CHA2DS2-VASc skóre = 1 z důvodu pohlaví) se antitrombotická terapie nedoporučuje	Ila	B
U pacientů s fibrilací síní s nutností antikoagulační terapie se doporučuje některý z NOACs, jsou-li přítomny vedlejší účinky VKAs nebo potíže s udržením terapeutického rozpětí INR při pravidelném monitorování	I	B
U většiny pacientů s nevalvulární fibrilací síní může být zvažováno použití jednoduššího z NOACs spíše než VKA dávované podle INR	Ila	A
Dabigatran by měl být preferován v dávce 150 mg 2 × denně oproti dávce 110 mg 2 × denně u většiny pacientů, avšak dávka 110 mg 2 × denně je doporučena u starších pacientů (věk > 80 let), u vysokého rizika krvácení (HAS-BLED skóre ≥ 3), u středně závažného ledvinového selhání (clearance kreatininu 30–49 ml/min) a u současné léčby interagujícími léky	Ila	B
Rivaroxaban by měl být preferován v dávce 20 mg 1 × denně oproti dávce 15 mg 1 × denně u většiny pacientů, avšak 15 mg 1 × denně se doporučuje u vysokého rizika krvácení (HAS-BLED skóre ≥ 3) a u středně závažného ledvinového selhání (clearance kreatininu 30–49 ml/min)	Ila	C
U pacientů léčených jedním z NOACs by měly být stanoveny výchozí ledvinové funkce (clearance kreatininu) a kontrolovány pravidelně jednou ročně, u pacientů se středně těžkým postižením ledvin 2 až 3 × za rok	Ila	B
U pacientů s těžkým ledvinovým selháním (clearance kreatininu < 30 ml/min) se dabigatran, rivaroxaban ani apixaban nedoporučuje	III	A
Terapie VKA nebo dabigatranem je doporučována pro pacienty s fibrilací síní trvající déle než 48 hodin nebo u neznámé délky trvání fibrilace síní po dobu nejméně 3 týdnů před a nejméně 4 týdnů po kardioverzi	I	B
VKA dávované dle INR nebo dabigatran, rivaroxaban, apixaban by měly být podávány doživotně u pacientů s rizikovými faktory mozkové příhody nebo u rekurentní fibrilace síní nezávisle na přítomnosti sinusového rytmu po úspěšné kardioverzi	I	B

mají ve srovnání s warfarinem potenciál ke snížení výskytu cévní mozkové příhody a systémové embolizace se stejnou nebo vyšší bezpečností. Hlavní výhodou všech tří preparátů je možnost podávání bez úpravy dávky a bez ovlivnění dietních potřeb.

Potřeba přísného monitorování INR u warfarinu může být považována za nevýhodu, avšak dává lékařům možnost kontrolovat compliance pacienta. Toto u NOACs není možné (nebo je problematické). Sekundární analýza studie RE-LY ukázala, že přednosti dabigatranu u všech cévních příhod a mortality byly větší v centrech se špatnou kontrolou INR než v centrech s dobře kontrolovaným INR, což ukazuje, že výhody NOACs mohou záviset také na lokálních standardech péče (10).

Hlavní nevýhodou NOACs v případech závažného krvácení nebo neodkladné chirurgické intervence je nedostupnost specifických antidot k okamžité korekci koagulace. Podání koncentráту protrombinového komplexu vede ke kompletní reverzi antikoagulačního efektu rivaroxabanu a apixabanu, avšak ne dabigatranu, což odráží hlavní rozdíl mezi blokádou faktorů IIa a Xa.

Blokáda faktoru Xa vede k inhibici tvorby nového trombinu, avšak bez efektu na již existující trombin. Vysazení inhibitorů faktoru Xa nevede k rebound fenoménu, zatímco přerušení blokády faktoru IIa může způsobit rebound fenomén a nadprodukcii trombinu. Z tohoto pohledu se inhibice faktoru Xa jeví bezpečnější. Avšak přímé srovnání obou tříd NOACs chybí.

Nezanedbatelné je také ekonomické hledisko. NOACs mají v současné době výrazně vyšší cenu ve srovnání s warfarinem, avšak do ceny léčby je nutno zahrnout také náklady na pravidelnou kontrolu INR i řešení případných krvácivých komplikací. Existují sice předběžná data ukazující cost efektivitu léčby NOACs v každodenní klinické praxi, avšak k ekonomickému zhodnocení bude potřeba dalších výzkumů.

Součástí aktualizovaných ESC guidelines pro léčbu fibrilace síní je také doporučení pro prevenci trombembolizmu u nevalvulární fibrilace síní, z něhož vyplývá také místo použití NOACs (tabulka 1).

Literatura

1. Syzdl M., Tendera M. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation – anticoagulation strategy 2012. Cor et Vasa. 2013, Sv. 55, 128 – 133.
2. al., Connolly SJ et. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 361, 2009, 1139–1151.
3. al., Connolly Stuart J et. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/06/13/CIRCULATIONAHA.112.001139>. [Online]
4. al., Patel MR et. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011, Sv. 365, 883–891.
5. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc10-stockholm/Pages/AVERRIOES-trial.aspx>. [Online]
6. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1107039>. [Online]
7. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2011, Sv. 365, 699–708.
8. al., Mueck W et. Rivaroxaban – Population Pharmacokinetic Analyses in Patients Treated for Acute Deep-Vein Thrombosis and Exposure Simulations in Patients with Atrial Fibrillation Treated for Stroke Prevention. Clin Pharmacokinet. 50 (10), 675–686, 2011.
9. al., Huisman M.V. et. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. Thrombosis and Haemostasis 107;5, s. 838–847. 2012.
10. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: An analysis of the RE-LY trial. Lancet. 2010, Sv. 376, 975–983.
11. Z., Coufal. Nové možnosti prevence a terapie systémové trombembolie. Interní Med. 2012, Sv. 14, 357–360.
12. Tendera M., Syzdl M., Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? Cardiology Journal. 2012, Sv. 19, 4–10.
13. al., Connolly SJ et. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009, Sv. 361, 1139–1151.
14. al., Granger CB et. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011, Sv. 365, 981–992.
15. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1107039>. [Online]

Článek přijat redakcí: 31. 7. 2013
Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2013

MUDr. Zdeněk Coufal

Kardiologické centrum, Interní klinika
IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a.s. Zlín
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
coufal@bnzlin.cz