

Dabigatran-etexilát (Pradaxa®) v prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní

Petr Janský

Klinika kardiochirurgie FN v Motole

Dabigatran-etexilát patří do nové skupiny perorálních antikoagulancií, která jsou v současnosti zaváděna v různých indikacích do klinické praxe. Je jediným dostupným orálním přímým inhibítorem trombinu. Dabigatran má příznivé farmakologické vlastnosti, které umožňují jednotné dávkování bez nutnosti monitorace antikoagulačního účinku. V roce 2009 byla publikována studie RE-LY u pacientů s fibrilací síní, která prokázala při léčbě dabigatranem ve srovnání s warfarinem snížení rizika cévních mozkových příhod a systémových embolizací a zároveň nízké riziko krvácení a výrazné snížení výskytu hemoragických cévních mozkových příhod. Na základě těchto přesvědčivých výsledků byl dabigatran-etexilát jako první ze skupiny nových antikoagulancií schválen pro používání v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, dabigatran-etexilát, fibrilace síní.

Dabigatran-etexilate (Pradaxa®) in prevention of strokes in patients with atrial fibrillation

Dabigatran-etexilate belongs to a new group of oral anticoagulants which are currently being implemented in several indications in clinical practice. Dabigatran is the only available oral direct thrombin inhibitor with favourable pharmacological properties which enable uniform dosage without a need for monitoring of the anticoagulant effect. RE-LY study which was published in 2009, demonstrated in patients with atrial fibrillation reduced risk of stroke and systemic embolism with dabigatran treatment compared to warfarin as well as a low risk of bleeding and a significant reduction in haemorrhagic stroke. Based on these convincing results dabigatran-etexilate is the first new oral anticoagulant approved for use in the indication of prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Key words: anticoagulant therapy, dabigatran-etexilate, atrial fibrillation.

Prakt. lékař. 2012; 8(6): 266–268

Úvod

Fibrilace síní je nejčastější poruchou srdečního rytmu. Dochází při ní ke ztrátě koordinované tvorby elektrického vzruchu v srdečních síních. Elektrický signál se pak zcela nepravidelně přenáší na srdeční komory. Výsledkem je nepravidelná a většinou zrychlená činnost srdce. Vedle nepříjemných subjektivních příznaků, jako je pocit nepravidelného bušení srdce či omezení tělesné výkonnosti, je hlavním rizikem městnání krve v srdečních síních s nebezpečím vzniku trombu a jejich následnou embolizací do krevního oběhu. Odhaduje se, že fibrilace síní v Evropě postihuje více než 5 milionů obyvatel. U mladších jedinců je fibrilace síní poměrně vzácná. Se stoupajícím věkem však riziko jejího výskytu narůstá. Ve věkové skupině nad 80 let je její prevalence již téměř 15 % (1). Vzhledem ke zvyšování průměrného věku populace je očekáváno, že se četnost fibrilace síní bude v následujících desetiletích výrazně zvyšovat. Odhaduje se, že v tomto desetiletí stoupne prevalence této arytmie o 20 % a do roku 2050 se počet lidí s fibrilací síní zdvojnásobí.

Pacienti s fibrilací síní jsou výrazně ohroženi embolizací trombů do tepen zásobujících mozkovou tkáň nebo méně často do periferních tepen. Fibrilace síní je proto zodpovědná za třetinu všech cévních mozkových příhod (CMP) a je hlavní příčinou ischemických iktů. Hlavními rizikovými fakto-

ry embolizačních příhod u pacientů s fibrilací síní jsou věk nad 75 let, již prodělaná cévní mozková příhoda v anamnéze a dále hypertenze, diabetes mellitus a srdeční selhání nebo porucha funkce levé komory srdeční. Pokud dojde při fibrilaci síní k cévní mozkové příhodě, je její klinický průběh závažnější. Dochází k těžšímu neurologickému postižení a úmrtnost je dvojnásobná ve srovnání s pacienty bez fibrilace (2). Častěji také dochází k recidivám cévních mozkových příhod.

Cílem antikoagulační léčby, donedávna omezené pouze na antagonisty vitamínu K (nejčastěji warfarin), je co nejúčinněji ochránit pacienty s fibrilací síní před cévními mozkovými příhodami. Tato terapie významně snižuje výskyt cévních mozkových příhod i systémových embolizací u fibrilace síní (3). Antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K má však řadu praktických nevýhod. Patří mezi ně pomalý nástup a odeznívání účinku a ovlivnění účinnosti mnoha faktory, jako je strava či současně užívané léky. Proto je nutno léčbu pravidelně monitorovat laboratorními testy (protrombinový čas, INR). Přesto dochází relativně často buď k neúčinnosti léčby, nebo naopak ke krvácivým komplikacím, z nichž nejobávanější je nitrolební krvácení. Problémem je také nízká adherence pacientů k předepsané antikoagulační léčbě a s ní souvisejícím režimovým opatřením.

V posledních několika letech se však do pokročilé fáze klinického vývoje dostaly nové nadějné antikoagulační léky – přímý perorální inhibitor trombinu dabigatran-etexilát a několik inhibitorů aktivovaného koagulačního faktoru X, které, díky svým farmakologickým vlastnostem, mají potenciál nahradit antagonisty vitamínu K. Některé z nich byly již schváleny pro klinické používání.

Farmakologické vlastnosti dabigatranu

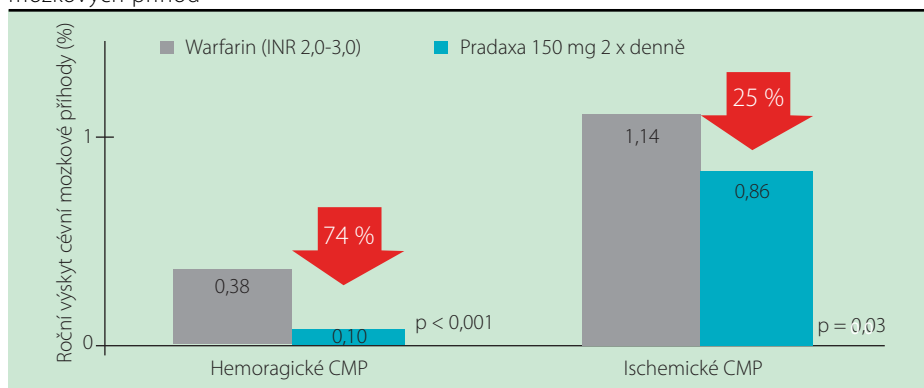
Dabigatran-etexilát (Pradaxa®) je zatím jediný dostupný perorální přímý inhibitor trombinu. Jedná se o proléčivo bez jakékoliv farmakologické aktivity, které je po perorálním podání rychle vstřebáváno ze zažívacího traktu. Jeho biologická dostupnost je poměrně nízká. Současné podávání s jídlem nemá vliv na biologickou dostupnost, ale zpomaluje čas dosažení maximální plazmatické koncentrace asi o 2 hodiny. Vstřebávání dabigatran-etexilátu je ovlivněno aktivitou transportního systému glykoproteinu P (P-gp) v membránách enterocytů. Působením plazmatických esteráz je dabigatran-etexilát hydrolyzován na aktivní metabolit dabigatran. K aktivaci dochází také v játrech. Maximální plazmatické koncentrace, a tedy i antikoagulačního účinku, je na rozdíl od warfarinu dosaženo do 0,5–2 hodin po perorálním podání. Ustálená plazmatické koncentrace při dávce

Tabulka 1. Nízký potenciál pro lékové interakce; není metabolizace CYP450

Přípravek	Účinek na plazmat. koncentraci	Doporučení pro podávání dabigatranu u pacientů s fibrilací síní
Verapamil*	↑ 60–180 %	Podat nižší dávku – 110 mg 2 × denně
Chinidin	↑ 56 %	Bez úpravy dávky, pečlivé klinické sledování
Amiodaron	↑ 50 %	
Klarithromycin	↑ 15 %	Pečlivé klinické sledování
Rifampicin	↓ 67 %	Není doporučeno
Karbamazepin	↓ % není hlášeno	Není doporučeno
Diclofenac	neovlivňuje	Bez úpravy dávky
PPI, ranitidin		Možné současné podávání

Dabigatran je kontraindikován u pacientů užívajících dronedaron, systémově podávaný ketokonazol, itraconazol, takrolimus a cyklosporin

* – V závislosti na formě, největší expozice u formy s okamžitým uvolňováním.

Obrázek 1. Výsledky studie RE-LY – snížení rizika hemoragických i ischemických cévních mozkových příhod

dvakrát 150 mg denně nastává během 3 dnů. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (34–35 %) a dabigatran je odstranitelný extrakorporálními eliminačními metodami. Hemodialýza vede k odstranění 50 % až 60 % koncentrace dabigatranu. Při podávání dabigatranu dochází k inhibici jak volného, tak v trombu vázaného trombinu i k potlačení trombinem navozené agregace krevních destiček. Dabigatran má lineární farmakokinetiku, která není výrazněji ovlivněna věkem, tělesnou hmotností nebo pohlavím. Plazmatická koncentrace dobře koreluje s antikoagulačním účinkem. Při opakovaném podávání fixní dávky dabigatranu není nutné laboratorní monitorování antikoagulačního účinku. Díky relativně krátkému biologickému poločas (12–14 hod.) účinek dabigatranu rychle odeznívá po vysazení léčby, což jej též výrazně odlišuje od warfarinu. Vylučování probíhá převážně (až z 85 %) renální cestou. Antidotum dabigatran-etexilátu zatím není dostupné.

Lékové interakce dabigatran-etexilátu

Výhodou dabigatran-etexilátu je, že není metabolizován enzymatickým systémem cy-

tochromu P450. Dabigatran-etexilát sám také není induktorem nebo inhibitorem žádné z jeho izoform. Riziko lékových interakcí je proto poměrně nízké. Na rozdíl od warfarinu nevykazuje interakce s potravinami. Klinické studie u zdravých dobrovolníků neprokázaly interakci například s atorvastatinem, digoxinem nebo diklofenakem. Nebyly pozorovány žádné významné interakce mezi dabigatran-etexilátem a antacidy, aspirinem nebo naproxenem. Konkomitantní podávání pantoprazolu vedlo jen k mírnému snížení rychlosti absorpce. Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního přenašeče P-gp. Současné podávání silných inhibitorů P-gp zvyšuje plazmatickou koncentraci dabigatranu. Verapamil zvyšuje biologickou dostupnost dabigatran-etexilátu o 60–180 % v závislosti na lékové formě. Tento efekt je nejvíce vyjádřen u formy s okamžitým uvolňováním. Proto je doporučeno při současné léčbě verapamilem snížení dávky dabigatran-etexilátu. Amiodaron zvyšuje biologickou dostupnost dabigatranu o 50–60 %. Současné podávání chinidinu zvyšuje plochu pod křivkou (AUC) dabigatranu o 53 % a maximální plazmatickou koncentraci o 56 %. Slabé inhibitory P-gp nemají vliv na biologickou do-

stupnost dabigatranu. Induktory P-gp (rifampicin, třezalka) mohou vést k poklesu koncentrace dabigatranu a ke snížení účinku a současně podávání se proto nedoporučuje (tabulka 1).

Nežádoucí účinky dabigatran-etexilátu

Dosavadní zkušenosti ukazují, že pokud je dabigatran-etexilát správně podáván, je jeho snášenlivost velmi dobrá a nežádoucí účinky jsou vzácné. V klinických studiích byly nejčastějším nežádoucím účinkem různé formy krvácivých komplikací, což u antikoagulační léčby není překvapivé. Dalším častějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální obtíže (dyspepsie, nauzea, bolesti břicha, průjem a další nespecifické abdominální obtíže). Dyspeptické obtíže bývají mírné a dá se jim většinou předejít, pokud je lék podáván s jídlem a dostatečným množstvím tekutiny.

Výsledky klinické studie RE-LY

Účinnost a bezpečnost dabigatran-etexilátu u fibrilace síní zkoumala rozsáhlá klinická studie fáze III RE-LY. Jednalo se o multicentrickou prospektivní otevřenou studii se zaslepeným hodnocením klinických komplikací (PROBE design). Bylo do ní zařazeno 18 113 pacientů s nevalvulární fibrilací síní a zvýšeným rizikem tromboembolizmu. Z toho 350 pacientů bylo zařazeno v České republice. Nevalvulární fibrilace síní byla definována jako nepřítomnost významné srdeční chlopní vady nebo chlopní náhrady. Pacienti ve studii RE-LY byli randomizováni k léčbě dabigatran-etexilátem v dávce 110 mg 2x denně nebo 150 mg 2x denně nebo k léčbě warfarinem s cílovým rozmezím INR 2,0–3,0. Primární ukazatel účinnosti (výskyt cévních mozkových příhod a systémových embolizací) byl při léčbě dabigatranem v dávce 150 mg 2x denně snížen o 35 % ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem (RR 0,65; 95 % CI 0,52–0,81; p < 0,001). U nižší dávky dabigatranu (110 mg 2x denně) byla ve srovnání s léčbou warfarinem prokázána noninferiorita (4). Velkým překvapením studie RE-LY byl dramaticky nižší výskyt krvácivých cévních mozkových příhod u obou dávek dabigatranu – redukce o 69 % u 110 mg 2x denně (RR 0,31; 95 % CI 0,17–0,56; p < 0,001) a o 74 % u 150 mg 2x denně (RR 0,26; 95 % CI 0,14–0,49; p < 0,001). Zásadním zjištěním také bylo, že vyšší dávka dabigatranu o 25 % snížila výskyt ischemických cévních mozkových příhod (HR 0,75; 95 % CI 0,58–0,97; p = 0,03 (obrázek 1). Dabigatran v dávce 150 mg 2x denně vedl rovněž k významné redukci kardiovaskulární mortality (RR 0,85; 95 % CI 0,72–0,99; p = 0,04) a k hraničně statisticky významnému snížení celkové úmrtnosti (RR 0,88; 95 % CI 0,77–1,00; p =

0,051). Pro nižší dávku dabigatranu (110 mg 2× denně) byla prokázána noninferiorita ve srovnání s warfarinem pro všechny hlavní klinické ukazatele účinnosti při významně nižším výskytu krvácivých komplikací. Při podrobné analýze nebyl u obou dávek dabigatranu prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu infarktů myokardu nebo jiných typů akutních koronárních příhod ve srovnání s warfarinem (5).

V rámci studie RE-LY byla provedena celá řada předem plánovaných sekundárních analýz. Z praktického hlediska je velmi důležitá podstata analyzující provádění kardioverzí. V průběhu studie bylo provedeno 1 983 kardioverzí (> 80% elektrických) u 1 270 pacientů. Výskyt CMP, systémových embolizací i významných krvácivých komplikací do 30 dní po kardioverzi byl ve všech skupinách pacientů nízký a statisticky významně se nelišil mezi léčbou oběma dávkami dabigatranu a warfarinem. Tato analýza poskytuje dostatečné podklady pro možnost provádět kardioverze při podávání antikoagulační léčby dabigatranem (6).

Schválené indikace dabigatranu

Na základě výsledků studie RE-LY schválila Evropská léková agentura (EMA) 1. 8. 2011 dabigatran-etexilát jako první nový perorální antikoagulační lék po více než 50 letech používání antagonistů vitamínu K v indikaci prevence cévních mozkových příhod a systémových embolizací u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní a s jedním nebo více následujícími rizikovými faktory: cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka nebo systémová embolie v anamnéze, ejekční frakce levé komory < 40%, symptomatické srdeční selhání třídy 2 či vyšší podle klasifikace NYHA, věk 75 let, věk 65 let spojený s jedním z následujících onemocnění: diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční nebo hypertenze. Nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu fibrilace síní uvádějí, že u většiny pacientů by měla být dávana přednost dávce 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně. Důvodem je prokázaná významně vyšší účinnost v prevenci ischemických CMP ve srovnání s warfarinem, což je hlavní důvod pro podávání antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní (7).

Podmínky úhrady dabigatran-etexilátu v České republice

Od 1. 5. 2012 jsou v České republice stanoveny následující podmínky úhrady léčby dabigatranem: prevence CMP a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární

fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu. Ta je definována jako nemožnost pravidelných kontrol INR nebo nežádoucí účinky při léčbě warfarinem nebo nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0 (2 ze 6 měření) nebo rezistence na warfarin (tj. nutnost podávat denní dávku více než 10 mg). Léčba je indikována jak v sekundární prevenci (CMP, TIA nebo systémová embolizace v anamnéze), tak v primární prevenci (přítomnost ≥ 1 z výše uvedených rizikových faktorů).

Závěr: praktické aspekty léčby dabigatran-etexilátem

Dabigatran-etexilát představuje zásadní pokrok v léčbě pacientů s fibrilací síní. Dávka 150 mg 2× denně je v prevenci tromboembolických komplikací výrazně účinnější než warfarin (snížení rizika o 35%). Zároveň dochází k dramatickému snížení rizika hemoragických cévních mozkových příhod i jiných typů intrakraniálního krvácení. Je třeba zdůraznit, že hlavním cílem antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní je redukce rizika ischemických cévních mozkových příhod. Unikátní a zásadně důležitou vlastností vyšší dávky dabigatran-etexilátu je proto prokázané snížení ischemických iktů o 25% ve srovnání s warfarinem. Z uvedených důvodů je vyšší dávka indikována pro většinu pacientů. Nižší schválená dávka (110 mg 2× denně) je prokazatelně noninferiorní ve srovnání s warfarinem a zároveň bezpečnější z hlediska krvácivých komplikací. Tato dávka je jednoznačně indikována u pacientů starších než 80 let a při současné léčbě verapamilem. Nižší dávka by měla být také zvážena na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení u pacientů ve věku 75–80 let, u jedinců se středně těžkou poruchou funkce ledvin, s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem a u ostatních pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Dvě dostupná dávkovací schémata tedy umožňují přizpůsobit léčbu individuálnímu rizikovému profilu konkrétního pacienta. Další výhodou dabigatran-etexilátu je možnost nepřerušovat léčbu při plánovém provedení kardioverze. V naprosté většině případů sice není nutno laboratorně monitorovat antikoagulační účinek, v případě potřeby je však k dispozici specifický test – měření dilutovaného trombinového času (Hemoclot®). Vzhledem k tomu, že dabigatran je v převážné míře vylučován ledvinami, je před zahájením léčby třeba posoudit renální funkce stanovením clearance kreatininu.

U nemocných s těžkou renální insuficiencí (CrCl < 30 ml/min.) je dabigatran kontraindikován. Renální funkce je třeba v průběhu léčby sledovat, zvláště u pacientů starších než 75 let, při prokázané poruše funkce ledvin nebo při podezření na její zhoršení. Pro pacienty se zvyšuje komfort léčby proti warfarinu tím, že odpadá nutnost pravidelné monitorace antikoagulačního účinku laboratorními testy a nejsou potřebná žádná speciální dietní omezení (8).

Za dobu delší než jeden rok od schválení dabigatran-etexilátu pro léčbu fibrilace síní byly již celosvětově nashromážděny rozsáhlé zkušenosti (více než jeden milion „pacientoroků“), které ukazují, že při správném výběru pacientů a dodržování pravidel preskripce je léčba dabigatran-etexilátem velmi komfortní jak pro pacienty, tak pro lékaře. Převážná většina pacientů tak může mít prospěch z vysoké antitrombotické účinnosti této léčby při minimalizaci rizika krvácivých komplikací.

Literatura

1. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 94–9–53.
2. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760–1764.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
5. 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: 66–9–76.
6. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136.
7. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012 Aug 24.[Epub ahead of print].
8. SPC Pradaxa. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp.

Článek přijat redakcí: 6. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2012

MUDr. Petr Janský
Klinika kardiologie FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
petr.jansky@lfmotol.cuni.cz

