

Novinky v antikoagulační léčbě fibrilace síní

Jan Vojáček

1. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(5–6): 210

Fibrilace síní je nejčastější závažnou arytmií. Výskyt fibrilace síní stoupá s prodlužujícím se věkem a zvyšujícím se výskytem dalších srdečních onemocnění – především srdečního selhání. V současné době se prevalence udává kolem 1 % a je ještě vyšší ve vyšších věkových kategoriích, kde dosahuje až 5 %.

Fibrilace síní je spojena s pětinasobným rizikem výskytu mozkové embolizace a i toto riziko stoupá s věkem. Riziko mozkové cévní příhody u nemocných s fibrilací síní je stejné bez ohledu na to, zda jde o trvalou fibrilaci síní nebo o paroxysmy fibrilace síní. Embolické mozkové cévní příhody mají 30denní mortalitu kolem 25 % a jednoroční mortalitu téměř 50 %. Pro vyjádření rizika systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní je vhodné používat CHADS₂ nebo lépe CHA₂DS₂VASc skóre.

Do současné doby bylo nejúspěšnější prevencí vzniku systémové (včetně mozkové) embolizace u nemocných s fibrilací síní podávání antagonistů vitamínu K, z nichž se v praxi jednalo vlastně o jediný preparát – warfarin. Řada studií prokázala výrazný efekt warfarinu oproti placebo. Warfarin byl výrazně účinnější ve studii s plnou dávkou oproti warfarinu podávaném v malé dávce, byl významně účinnější oproti kyselině acetylosalicylové a rovněž byl výrazně účinnější oproti kombinaci kyseliny acetylosalicylové s clopidogrelem. Samotná kyselina acetylosalicylová není účinná v prevenci systémových embolizací u fibrilace síní, kombinace acetylosalicylové kyseliny s clopidogrelem je účinnější než samotná kyselina acetylosalicylová, ale výrazně méně účinná než warfarin. Účinnost antikoagulační léčby je prokázána u nemocných s CHADS₂ skóre nad 1 a nověji jsou důkazy pro účinnost i u nemocných s CHA₂DS₂VASc skóre 1.

Snaha o nahrazení jediného účinného perorálního preparátu v antikoagulační léčbě – warfarinu – je patrná již mnoho let. V této indikaci selhal ximelagatran pro jaterní toxicitu. Posledních 5 let přineslo výrazný pokrok a naději

ve vyšší účinnosti léčby oproti warfarinu. I když je warfarin jediným účinným lékem, jeho podávání je spojeno s celou řadou limitací. Je to především obtížné dávkování v důsledku genetických polymorfizmů, celé řady lékových interakcí, ale především pro časté změny vstřebávání v důsledku potravinových interakcí i u téhož nemocného v průběhu celkem normálního životního režimu. To s sebou přinášelo nutnost přísné laboratorní kontroly pomocí protrombinového testu, nověji lépe vyjádřeného jako INR (International Normalized Ratio). Studie ACTIVE a SPORTIF a nověji i studie RE-LY ukázaly, že procento nemocných v terapeutickém rozmezí warfarinu kolísá někde mezi 41 a 77 % i při velmi pečlivých kontrolách. Navíc vzhledem ke zmíněným problémům není u poloviny indikovaných nemocných (a ve vyšších věkových kategoriích patrně i více) z rozhodnutí pacienta nebo lékaře warfarin vůbec podáván (1).

Z výše uvedených důvodů byly odbornou lékařskou veřejností jistě s velkým očekáváním přijaty výsledky tří velkých randomizovaných studií, které porovnávaly nové perorální preparáty vhodné pro léčbu nemocných, pro prevenci mozkových embolizací u nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Jde o přímý inhibitor trombinu dabigatran a přímé inhibitory faktoru Xa rivaroxaban a apixaban (2).

Z uvedených nových léků jako první studie RE-LY prokázala při dávkování dabigatranu 2 x 110 mg stejnou účinnost jako u warfarinu s menším výskytem krvácivých komplikací včetně mozkových krvácení a dávkování dabigatranu 2 x 150 mg bylo účinnější než warfarin se stejným rizikem krvácivých komplikací (3–5). Recentně se k výborným výsledkům studie RE-LY přidaly výsledky dvou dalších studií, které prokázaly účinnost rivaroxabanu (studie ROCKET-AF) a apixabanu (studie ARISTOTLE) (6, 7).

Na základě studie RE-LY byl v srpnu letošního roku schválen dabigatran Evropskou lékovou komisí EMA pro prevenci mozkových cévních

příhod u pacientů s fibrilací síní a s rizikem mozkové embolizační příhody (8). Před tím již byl dabigatran etexilát schválen v USA, v Kanadě, v Japonsku, v Austrálii a v některých dalších státech. Evropská léková komise schválila dabigatran etexilát v Evropské unii k prevenci cévních mozkových příhod a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní a s jedním nebo s více rizikovými faktory. Pro většinu pacientů je doporučována dávka 2 x 150 mg, u nemocných ve věku 80 let a starších, u nemocných se zvýšeným rizikem krvácení a u těch, kteří současně užívají verapamil, je doporučena dávka 2 x 110 mg.

Literatura

1. Vojáček J, Miklošová M, Ševčíková H, Ševčík R. Antitrombotická léčba a její klinické monitorování – pohled kardiologa. Transfuzie a hematologie dnes, 2010; 16(Suppl 4): 26–28. ISSN 1213–5763.
2. Höchtel T, Huber K. New anticoagulants for the prevention of stroke in atrial fibrillation. Fundam Clin Pharmacol. 2011; 10(111): 1472–8206. 2011.00982.x. [Epub ahead of print].
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–1151. Epub 2009 Aug 30.
4. Vojáček J. The results of the RE-LY study promise more effective, safer and easier prevention of embolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation. Vnitř Lek. 2009; 55(11): 1085–1088.
5. Ingelmo C, Wazni O. Review of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial: Warfarin Versus Dabigatran. Curr Cardiol Rep. 2011; 13(5): 357–360.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. Epub 2011 Aug 10.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11): 981–992. Epub 2011 Aug 27.
8. Boehringer Ingelheim. Průlomová léčba pacientů s fibrilací síní PRADAXA® (dabigatran etexilát) – po více než 50 letech první lék schválený v Evropě pro prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní. Tisková zpráva.

prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

I. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

vojacjan@fnhk.cz