

Novi oralni antikoagulansi i ishemijski moždani udar kod atrijske fibrilacije – nove smjernice Europskog kardiološkog društva

Robert Bernat

„Magdalena“ – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

SAŽETAK Atrijska fibrilacija značajno povećava rizik moždanog udara. Većina moždanih udara kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom su ishemijski, a povezani su sa značajnom smrtnošću i pobolom (invalidnošću). Standardna terapija antagonistom vitamina K (varfarinom) ima mnoga ograničenja i nuspojave, što u kliničkoj praksi rezultira suboptimalnom ili nepostojećom antikoagulacijom kod značajnog broja bolesnika s fibrilacijom atrijske. Klinička ispitivanja i praksa potvrđuju nove oralne antikoagulanse kao podjednako djelotvornu terapiju u prevenciji tromboembolijskih komplikacija nevalvularne atrijske fibrilacije. Oralni antikoagulansi nove generacije smanjuju rizik tromboembolijskih komplikacija kod nevalvularne fibrilacije atrijske u jednakoj ili većoj mjeri u odnosu na varfarin, uz istovremeno jednaku ili manju učestalost hemoragijskih komplikacija. Nadopuna smjernica Europskog kardiološkog društva za liječenje atrijske fibrilacije iz kolovoza 2012. godine stoga daje veliku prednost primjeni novih oralnih antikoagulansa u usporedbi s antagonistima vitamina K, uz uvjet da se upotrebljavaju u skladu s informacijama o propisivanju i podacima koji su do sada poznati iz kliničkih ispitivanja i postmarketinških programa praćenja.

KLJUČNE RIJEČI antikoagulantna terapija; atrijska fibrilacija; moždani udar

Liječenje bolesnika s atrijskom fibrilacijom (AF) ima dva osnovna cilja, koji se nastoje postići paralelno – kontrola simptoma (antiaritmici, kardioverzija, kateterska ablacija) i smanjenje tromboembolijskih komplikacija (antikoagulantna terapija). Smrtnost kod bolesnika s AF-om veća je (u Framinghamskoj studiji i do dva puta) u odnosu na populaciju bez AF-a.¹

Ovisno o promatranoj populaciji, učestalost svih vrsta moždanog udara je dva do sedam puta češća kod osoba s AF-om. Bez prevencije antikoagulantnom terapijom, 1 od 20 osoba s AF-om doživjet će moždani udar tijekom jedne godine,² odnosno, 1/5 do 1/3 svih moždanih udara posljedica su AF-a.³ Pri tome paroksizmalan AF ima isti rizik cerebralne tromboembolije kao i perzistentni ili permanentni AF. Više od 90% svih moždanih udara kod AF-a su ishemijski moždani udari.⁴ Povećana smrtnost i pobol (invaliditet) najvećim su dijelom povezani s tromboembolijskim komplikacijama AF-a, u prvom redu ishemijskim moždanim udarom.⁵

Sukladno tome, jedina terapija koja jasno utječe na prognozu AF-a, tj. smanjenje smrtnosti, jest upravo antikoagulantna terapija.⁶ Indikacija za uvođenje antikoagulantne terapije (oralni antikoagulansi = OAC) kod atrijske fibrilacije ovisi o procjeni rizika tromboembolijskih komplikacija. Odličan alat za procjenu rizika jest sustav bodovanja (*scoring*) poznat pod skraćenicom CHADS.⁷ Međutim, nove europske smjernice iz 2010.

godine preporučuju dodatno razrađen *scoring* sustav pod akronimom CHA₂DS₂-VASc.⁸

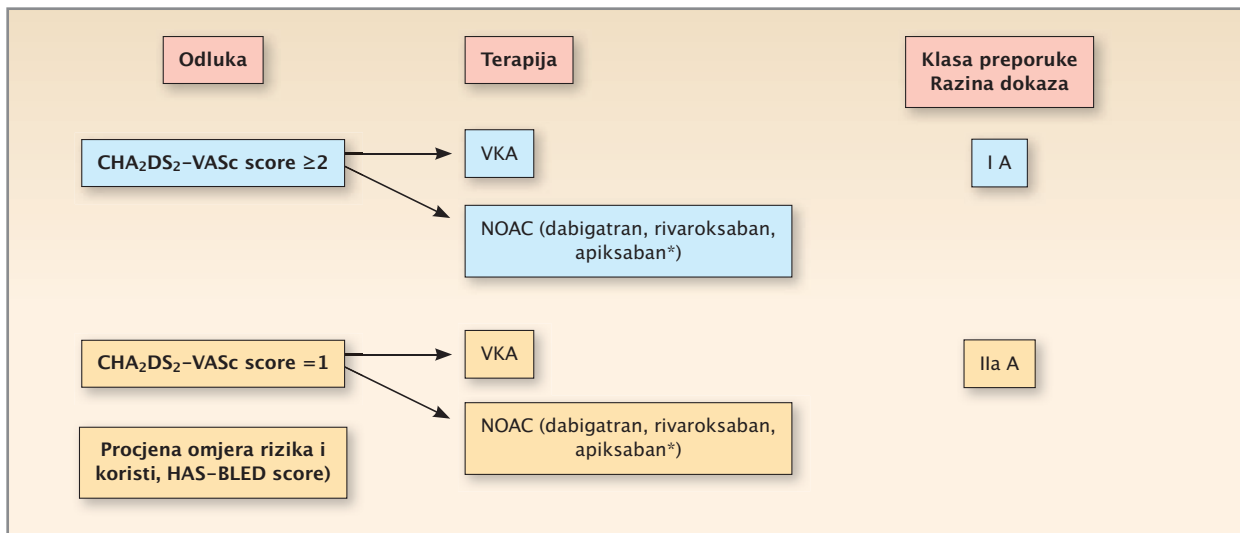
Klasična antikoagulantna terapija podrazumijeva primjenu antagonista vitamina K (VKA), varfarina, s titracijom doze lijeka prema nalazu parametara koagulacije INR-a (*international normalized ratio*) s ciljnom vrijednošću u rasponu 2,0-3,0.

Krvarenje je glavni problem antikoagulantne terapije. Rizik intrakranijalnog krvarenja načelno nije veći kod antagonista vitamina K u usporedbi s aspirinom i to posebno kod starijih osoba. Za procjenu rizika krvarenja postoji također *scoring* alat s akronimom HAS-BLED.

NOVI ORALNI ANTIKOAGULANSI (NOAC)

Uvođenje novih oralnih antikoagulansa (NOAC) sa sigurnošću predstavlja jedan od klinički najvećih napredaka u medikamentnoj kardiološkoj terapiji u posljednjih nekoliko godina. U smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje bolesnika s atrijskom fibrilacijom iz 2010. godine,⁹ upotreba NOAC-a nije još bila dio osnovnih preporuka za prevenciju ishemijskog moždanog udara, odnosno tromboembolijskih događaja. NOAC je u ovim smjernicama bio opisan pod naslovom „Lijekovi u fazi ispitivanja“ (*Investigational agents*). Glavne tablice s indikacijama za antikoagulantnu terapiju navodile su jedino klasični antagonist vitamina K,

SLIKA 1. Antikoagulantna terapija kod nevalvularnog AF-a



* nakon registracije; VKA = antagonist vitamina K, varfarin; NOAC = novi oralni antikoagulansi

varfarin, dok je moguća primjena NOAC-a najavljena u napomenama – anticipirano je moguće odobrenje dabigatrana za prevenciju tromboembolije kod AF-a.

Objava rezultata niza velikih kliničkih ispitivanja, odobrenja regulatornih tijela u Europskoj Uniji i Sjedinjenim Američkim Državama (EMA, FDA) te stvarno uvođenje NOAC-a u kliničku praksu tijekom protekle dvije godine bilo je jedan od glavnih povoda za izdavanje najnovijih nadopuna Smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje bolesnika s atrijskom fibrilacijom u kolovozu 2012. godine.¹⁰ Važnost uloge NOAC-a i mnogobrojne nove informacije bili su razlogom objave novih nadopuna smjernicama za liječenje AF-a i u SAD-u i Kanadi.^{11,12}

KLJUČNE PORUKE NOVIH SMJERNICA

Nadopuna smjernica Europskog kardiološkog društva za liječenje atrijske fibrilacije u kolovozu 2012. godine suštinski mijenja preporuku za antikoagulantnu terapiju kod bolesnika s nevalvularnim AF-om. Prvi put se NOAC u potpunosti i bez zadržke izjednačava s varfarinom. Smjernice navode da, ukoliko je postavljena indikacija za antikoagulantnu terapiju, kod bolesnika s CHA₂DS₂-VASc score vrijednošću ≥2, liječenje treba započeti s VKA-om (ciljno INR 2-3) ili s dabigatranom, rivaroksabanom ili apiksabanom (potonji nakon registracije), s klasom preporuke I, razina dokaza A. Kod bolesnika s CHA₂DS₂-VASc score vrijednošću =1, treba razmotriti rizike i korist te uvesti VKA (ciljno INR 2-3) ili dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban (potonji nakon registracije), s klasom preporuke IIa, razina dokaza A (slika 1).

NOAC I KRVARENJE

Savezna agencija za lijekove i hranu u Sjedinjenim Državama (FDA) uspostavila je program nadzora nad primjenom lijekova i postupaka.¹³ U sklopu ovog programa

nadzora praćena je učestalost krvarenja kod bolesnika koji su počeli uzimati NOAC-dabigatran u usporedbi s varfarinom tijekom jednogodišnjeg razdoblja od 2010. do 2011. godine. Prema njihovom posljednjem izvješću početkom studenog 2012.,¹⁴ podaci iz stvarne prakse pokazuju da ne postoji povećana učestalost krvarenja na dabigatranu, štoviše, učestalost intrakranijalnog i gastrointestinalnog krvarenja zajedno bila je 1,8 do 2,6 puta veća kod bolesnika koji su počeli uzimati varfarin, u usporedbi s novim bolesnicima na dabigatranu. Ovi su podaci sasvim u skladu s zaključcima iz studije RE-LY s dabigatranom,¹⁵ kao i drugim velikim ispitivanjima NOAC-a, čija je ključna poruka da smanjuju rizik tromboembolijskih komplikacija kod nevalvularnog AF-a u jednakoj ili većoj mjeri u odnosu na varfarin, uz istovremeno jednaku ili manju učestalost hemoragijskih komplikacija.

ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR ZA VRIJEME TERAPIJE NOAC-OM

Klinička ispitivanja na temelju kojih je NOAC uveden u kliničku praksu redovito su uspoređivala novi lijek sa standardnom terapijom VKA. Pri tome, studijske populacije nisu uvijek bile sasvim iste, niti su promatrani ishodi bili identični. Nadalje, ne postoje, niti je vjerojatno da će se u skoroj budućnosti pojaviti, izravne međusobne usporedbe dvaju ili više NOAC-a. Međutim, nadopuna Smjernica Europskog kardiološkog društva za liječenje atrijske fibrilacije u jednoj ključnoj točki ipak uspoređuje različite NOAC-e. Radi se o smanjenju pojave upravo ishemijskog moždanog udara, koji je najvažnija tromboembolijska komplikacija AF-a. Naime, jedino dabigatran u dozi od 150mg dva puta dnevno ima dokaze iz kliničkog ispitivanja RE-LY da smanjuje kako ishemijski, tako i hemoragijski moždani udar. Rivaroksaban i apiksaban u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima,^{16,17} imali su neutralan učinak na ishemijski moždani udar u usporedbi s varfarinom. S obzirom na

navedeno, smjernice preporučuju da se u slučaju pojave akutnog ishemijskog moždanog udara kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban ili apiksaban, razmotri primjena dabigatrana u dozi od 150 mg dva puta dnevno umjesto ova dva lijeka.

ZAKLJUČAK

Glavna komplikacija koja je povezana s lošom prognozom (smrtnost, invalidnost) u bolesnika s atrijskom fibrilacijom jest moždani udar, i to posebice ishemijski moždani udar. U bolesnika s procijenjenim povišenim rizikom za ishemijski moždani udar indicirana je antikoagulantna terapija. Klasična antikoagulantna terapija znači primjenu antagonist vitamina K (varfarina), s dobro poznatim ograničenjima i nuspojavama. U osnovi

to znači da značajan broj bolesnika koji bi ovu terapiju trebao dobiti zapravo nije antikoaguliran. Klinička ispitivanja, kao i podaci iz sada već dostupnih registara, potvrđuju nove oralne antikoagulanse kao nezaobilaznu alternativu u prevenciji tromboembolijskih komplikacija nevalvularne atrijske fibrilacije. Oni smanjuju rizik tromboembolijskih komplikacija kod nevalvularne fibrilacije atrijske u jednakoj ili većoj mjeri u odnosu na varfarin, uz istovremeno jednaku ili smanjenu učestalost hemoragijskih komplikacija. Ova terapijska tranzicija reflektira se u nadopuni smjernica Europskog kardiološkog društva za liječenje atrijske fibrilacije iz kolovoza 2012. godine. Ovdje se daje odlučujuća prednost primjeni novih oralnih antikoagulansa u usporedbi s antagonistima vitamina K, uz uvjet da se upotrebljavaju u skladu s informacijama o propisivanju.

New oral anticoagulants and atrial fibrillation-associated ischemic stroke – new European Society of Cardiology Guidelines

SUMMARY Atrial fibrillation significantly increases the risk of stroke. When a patient with atrial fibrillation has a stroke, it is usually ischemic and associated with significant mortality and morbidity (disability). The standard therapy with a vitamin K antagonist (such as warfarin) has many limitations and side effects. In clinical practice, it leads to suboptimal or absent anticoagulation in a relatively high proportion of patients with atrial fibrillation. Clinical trials and practice have shown new oral anticoagulants to be equally effective in prevention of thromboembolic complications of non-valvular atrial fibrillation. The new generation of oral anticoagulants has been shown equal to or more effective than warfarin in reducing the risk of thromboembolic complications in non-valvular atrial fibrillation, with equal or lower incidence of haemorrhagic complications. Updated guidelines of the European Society of Cardiology for the management of atrial fibrillation, which were issued in August 2012, clearly recommend new oral anticoagulants over vitamin K antagonists, provided new oral anticoagulants are used in accordance with the prescribing information and data available from clinical trials and post-marketing follow-up.

KEY WORDS anticoagulants; atrial fibrillation; stroke

LITERATURA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
2. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154(13):1449–57.
3. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, et al. Stroke associated with atrial fibrillation—incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(1):43–9.
4. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammergaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009;40(6):2068–72.
5. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40(1):235–40.
6. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349 (11):1019–26.
7. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285(22):2864–70.
8. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12 (10):1360–420.
10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012 Aug 24. [Epub ahead of print].
11. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al; Heart Association Task Force. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(10):1144–50.
12. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28(2):125–36.
13. Behrman RE, Benner JS, Brown JS, McClellan M, Woodcock J, Platt R. Developing the Sentinel System – a national resource for evidence development. *N Engl J Med*. 2011;364(6):498–9.
14. FDA. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Drug Safety Communication – Safety Review of Post-Market Reports of Serious Bleeding Events. November 2nd 2012.
15. 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):1139–51.
16. 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.
17. 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):981–92.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Robert Bernat, dr. med.
„Magdalena“ – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
Ljudevita Gaja 2, 49217 Krapinske Toplice
E-mail: robert.bernat@magdalena.hr
Telefon: +385 49 244 122