

Sigurnost novih oralnih antikoagulansa u kliničkoj praksi

Robert Bernat

Magdalena – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Krapinske Toplice

SAŽETAK Novi oralni antikoagulansi (NOAC) dokazali su u odgovarajućim ključnim (pivotalnim) kliničkim ispitivanjima da jednako dobro kao varfarin štite bolesnike s fibrilacijom atrija od tromboembolije, uz znatno manju učestalost intrakranijalnoga krvarenja. Uvođenje u stvarnu praksu, osim o nemedicinskim aspektima (nadoplata), ovisi i o opravdanom oprezu s obzirom na pitanja krvarenja i antidota, kao i o duljini iskustva u primjeni pojedinoga lijeka. Najnoviji podatci iz registara, nastavka kliničkih ispitivanja i stvarne prakse, s naglaskom na primjeni dabigatrana, potvrđuju rezultate koji su podudarni ili čak bolji od onih u kliničkim ispitivanjima.

KLJUČNE RIJEČI antikoagulantna terapija; atrijska fibrilacija; ishemski moždani udar

Antikoagulantna je terapija okosnica u liječenju bolesnika s najčešćom aritmijom u kliničkoj praksi, fibrilacijom atrija (FA). Prevencija tromboembolijskih događaja, u prvoj redu ishemijskoga moždanog udara, jedina je prognostički relevantna terapijska intervencija koja smanjuje mortalitet i morbiditet. Klasična prevencija antagonistima vitamina K (varfarin) učinkovito postiže ovaj cilj, uz brojne nedostatke koji mogu biti važni u svakodnevnoj praksi, poput potrebe za titriranjem doze radi postizanja učinka i izbjegavanja komplikacija (u prvom redu krvarenja) u uskom terapijskom prozoru te brojnih interakcija s drugim lijekovima i hranom.

Novi oralni antikoagulansi (NOAC) dokazali su u odgovarajućim pivotalnim kliničkim ispitivanjima da jednako dobro (ili bolje, kao dabigatran u dozi od 2×150 mg) kao varfarin štite bolesnike s FA-om od tromboembolije, uz znatno manju (u prosjeku se radi o relativnoj redukciji rizika za >59%) učestalost intrakranijalnoga krvarenja kao glavne komplikacije svake antikoagulantne terapije. Fiksna shema doziranja bez potrebe za kontrolom INR-a, predvidivo brz nastup i prestanak djelovanja, dodatno čine ove lijekove vrlo atraktivnom alternativom varfarinu. NOAC-i su zauzeli dominantno mjesto i izričitu prednost u najnovijim Smjernicama Europskoga kardiološkog društva za liječenje bolesnika s FA-om (glavno izdanie ESC-smjernica za liječenje bolesnika s fibrilacijom atrija 2010. godine te obnova s novim ESC-preporukama iz 2012. godine).^{1,2}

Uvođenje novih lijekova u stvarnu praksu podliježe određenoj dinamici. Nemedicinski aspekti (nadoplata) sigurno su jedan od glavnih razloga za sporije uvođenje NOAC-a u široku primjenu, što nije slučaj samo u

našoj zemlji. S medicinskoga stajališta, revolucionarni doprinos NOAC-a antikoagulantnoj terapiji u našoj svakodnevnoj praksi ogleda se u činjenici da često sami bolesnici pitaju za „novi lijek“, što je inače malo kad slučaj (nije posebno vjerojatno da će bolesnik sam pitati za drugi antihipertenziv ili hipolipemik). Većina se liječnika opravdano rukovodi načelom sigurnosti (*primum non nocere*) i često traži dodatne dokaze i podatke povrh onih iz ispitivanja i smjernica. Kod NOAC-a se oprez u prvom redu odnosi na pitanje krvarenja i antidota te duljinu iskustva s pojedinim lijekom. Navodimo najnovije podatke iz registara, nastavka kliničkih ispitivanja i stvarne prakse, s naglaskom na dabigatraru, koji je trenutno NOAC s najduljim razdobljem primjene i najvećim iskustvom u našoj zemlji.

KRVARENJE I ANTIDOT

Pitanje krvarenja uz antikoagulantnu terapiju klinički je vrlo važno. Podatci iz američkoga registra o bolesnicima koji su primljeni u hitnoj službi zbog traume, pokazuju da je krvarenje uz varfarin daleko vodeći uzrok posjeta hitnoj službi zbog nuspojava bilo kojega lijeka (1/3 svih posjeta).³ Mišljenje da je varfarinska terapija u slučaju nastupa krvarenja ili traume sigurna zato što se može brzo, jednostavno i dobro kontrolirati antidotom, dobrim je dijelom mit koji nije utemeljen na podatcima ni iz studija, niti iz registara. Naime, pretpostavka da intravenski vitamin K (koji nije klasični antidot) uspješno i brzo dovodi vrijednost INR-a u bolesnika liječenog varfarinom kao antikoagulantom, u normalni raspon nije točna. Vitamin K u stvarnoj praksi može normalizirati INR tijekom 3–6 sati u manje od 50% bolesnika. Novija podanaliza

kliničkog ispitivanja s dabigatranom, RE-LY, donosi podatke o učestalosti krvarenja prilikom kirurških zahvata (>7500 zahvata u >4500 bolesnika, tablica 1).⁴ Učestalost primjene „antidota“ varfarina u studijskoj populaciji bila je iznimno niska, manja od 5%. Nije bilo znatne razlike u učestalosti perioperacijskoga krvarenja između obiju doza dabigatrana i varfarina, bez obzira na vrstu postupka (uključujući urgentne i hitne zahvate). Ukoliko je kirurški zahvat bio izведен unutar prvih 48 sati nakon prekida antikoagulantne terapije, stopa krvarenja uz dabigatran bila je znatno niža od one uz varfarin.

PRAĆENJE NOAC-A OD STRANE REGULATORNIH AGENCIJA (FDA, EMA)

Američka savezna agencija za hranu i lijekove (FDA) objavila je podatke iz svoje *Mini Sentinel* baze podataka za praćenje nuspojava uz liječenje dabigatranom tijekom prvih 14 mjeseci nakon uvođenja lijeka na američko tržište. Učestalost krvarenja u stvarnoj praksi bila je u skladu s rezultatima iz RE-LY-studije, tj. krvarenje kao nuspojava bilo je jednako često kao uz liječenje varfarinom, ali je učestalost intrakranijalnoga krvarenja bila znatno

manja nego u bolesnika na liječenju varfarinom.^{5,6} Praktički identične podatke objavila je Europska agencija za medicinske proizvode (EMA), s nižom stopom opaženih krvarenja od one opisane u RE-LY-studiji.⁷

PRODULJENO PRAĆENJE BOLESNIKA IZ KLINIČKIH ISPITIVANJA (RELY-ABLE)

Nastavak ključne studije s dabigatranom – RE-LY – proveden je tijekom dodatnog razdoblja praćenja u gotovo 1/3 bolesnika iz originalnog ispitivanja, pod nazivom RELY-ABLE.⁸ Nešto manje od 6000 bolesnika praćeno je tijekom dodatne 2,3 godine, što, uz originalno praćenje od 2 godine u RE-LY-ispitivanju, čini ukupno gotovo 4,5 godine. Potvrđeni su svi ključni naglasci iz osnovne studije, s time da je razlika u osnovnom antitrombotičnom učinku lijeka bila vrlo mala, između manje (110 mg) i veće (150 mg) doze lijeka.

REGISTRI KLINIČKE PAKSE

Učinkovitost i sigurnost liječenja dabigatranom u bolesnika u stvarnom životu ispitivana je u danskom registru

TABLICA 1. Učestalost tromboembolijskih događaja i perioperacijskih krvarenja kod različitih skupina bolesnika

	D110 (N=1487) % (n)	D150 (N=1546) % (n)	varfarin (N=1558) % (n)	D110 vs varfarin RR (95% CI; p-vrijednost)	D150 vs varfarin RR (95% CI; p-vrijednost)
krvarenja					
mala krvarenja	8,1 (120)	9,0 (139)	7,8 (122)	1,03 (0,81–1,31; 0,81)	1,15 (0,91–1,45; 0,24)
velika krvarenja	3,8 (57)	5,1 (78)	4,6 (72)	0,83 (0,59–1,17; 0,28)	1,09 (0,80–1,49; 0,58)
fatalna krvarenja	0,2 (3)	0,1 (2)	0,1 (2)	1,57 (0,26–9,39; 0,62)	1,01 (0,14–7,15; 0,99)
koja zahtijevaju reoperaciju	0,6 (9)	1,4 (22)	1,0 (16)	0,59 (0,26–1,33; 0,20)	1,39 (0,73–2,63; 0,32)
koja zahtijevaju transfuziju eritrocita	3,3 (49)	3,5 (54)	4,0 (64)	0,81 (0,56–1,18; 0,27)	0,86 (0,60–1,23; 0,42)
tromboembolijski događaji					
kardiovaskularna smrt	0,6 (9)	0,5 (7)	0,5 (7)	1,35 (0,50–3,61; 0,55)	1,01 (0,35–2,96; 0,99)
moždani udar (svih uzroka);	0,5 (7)	0,5 (7)	0,6 (10)	0,73 (0,28–1,92; 0,53)	0,71 (0,27–1,85; 0,48)
ishemijski moždani udar	0,40 (6)	0,39 (6)	0,39 (6)	1,05 (0,34–3,24; 0,94)	1,01 (0,33–3,12; 0,99)
hemoragijski moždani udar	0,00 (0)	0,00 (0)	0,26 (4)	0,00 (0,04)	0,00 (0,046)
sistemska embolija	0,1 (1)	0,1 (1)	0,1 (1)	1,05 (0,07–16,7; 0,97)	1,01 (0,06–16,1; 1,0)
ishemijski moždani udar ili sistemska embolija	0,5 (7)	0,5 (7)	0,5 (7)	1,05 (0,55–2,01; 0,89)	1,01 (0,35–2,87; 0,99)
infarkt miokarda	0,1 (2)	0,5 (8)	0,3 (5)	0,42 (0,08–2,16; 0,28)	1,61 (0,53–4,92; 0,40)
plućna embolija	0,1 (1)	0,1 (2)	0,2 (3)	0,35 (0,04–3,35; 0,34)	0,67 (0,11–4,02; 0,66)
sveukupni zbroj kardiovaskularne smrti, ishemijskog moždanog udara, embolija izvan središnjeg živčanog sustava i embolije pluća	1,2 (18)	1,5 (23)	1,2 (18)	1,05 (0,55–2,01; 0,89)	1,29 (0,70–2,38; 0,42)

Legenda: D110 – dabigatran 110mg 2 x dnevno; D150 – dabigatran 150mg 2 x dnevno; D110 vs varfarin – dabigatran 110 mg 2 x dnevno naspram varfarin; D150 vs varfarin – dabigatran 150 mg 2 x dnevno naspram varfarin
RR – relativni rizik; CI – interval pouzdanosti

koji je uključio gotovo 14.000 bolesnika s fibrilacijom atrija.⁹ Zabilježene su slične stope moždanog udara/sistemske embolije i velikih krvarenja u objema skupinama, s time da je u skupini na liječenju dabigatranom bilo znatno manje smrtnih ishoda, plućne embolije i infarkta miokarda, intrakranijalnog i gastrointestinalnog (za dozu od 110 mg) krvarenja.

PROPISTVANJE PREMA INDIKACIJAMA

Pridržavanje uputa o propisivanju važan je čimbenik koji izravno utječe na povoljan omjer koristi i rizika kod propisivanja NOAC-a.¹⁰ Analiza podataka iz ispitivanja RE-LY liječenja dabigatranom pokazala je da simulacija

pridržavanja točne upute koja važi za područje EU-a u studijskoj populaciji rezultira još boljom učinkovitošću i sigurnošću obiju doza lijeka, u odnosu na varfarin u usporedbi s rezultatima iz stožernoga kliničkog ispitivanja.

ZAKLJUČAK

Zaključno se na temelju, sada već vrlo opsežnih, informacija o sigurnosti NOAC-a tijekom dugog razdoblja, može reći da su rezultati podudarni ili čak i bolji od opisanih u kliničkim ispitivanjima, pri čemu je sigurnost dabigatrana u kliničkom kontekstu krvarenja jednaka, a u određenim aspektima i superiorna u odnosu na varfarin.

Safety of new oral anticoagulants in clinical practice

SUMMARY New oral anticoagulants (NOAC) prove in appropriate pivotal clinical investigations to be equally successful at protecting patients with atrial fibrillation from thromboembolism as warfarin is, but with a significantly lower occurrence of intracranial hemorrhage. Penetration in daily practice, except in non-medical aspects (co-payment), depends on justified cautions, bearing in mind the issues of bleeding and antidotes, as well as the length of experience and application of a particular drug. The latest data from the registers, extensions of clinical trials and daily practice with an emphasis on the application of dabigatran, confirm and prove to have equal, in some cases even better, results than those from clinical trials.

KEY WORDS anticoagulant therapy; atrial fibrillation; ischemic stroke

LITERATURA

- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 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). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429.
- 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;33(21):2719-47.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 2011;365(21):2002-12.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: Results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. Circulation. 2012;126(3):343-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464.
- FDA drug safety communication: safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm282724.htm>
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. N Engl J Med. 2013;368(14):1272-4.
- European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_in-formation_after_authorisation/human/000829/WC500041063.pdf
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation. 2013;128(3):237-43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol. 2013;61(22):2264-73.
- Lip G, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly S, Yusuf S. Guidance adherent dabigatran etexilate treatment versus warfarin in the RE-LY population: an analysis on the basis of the European label recommendations for dabigatran etexilate. Eur Heart J. 2013;34(Suppl 1):791.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Robert Bernat, dr. med.

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