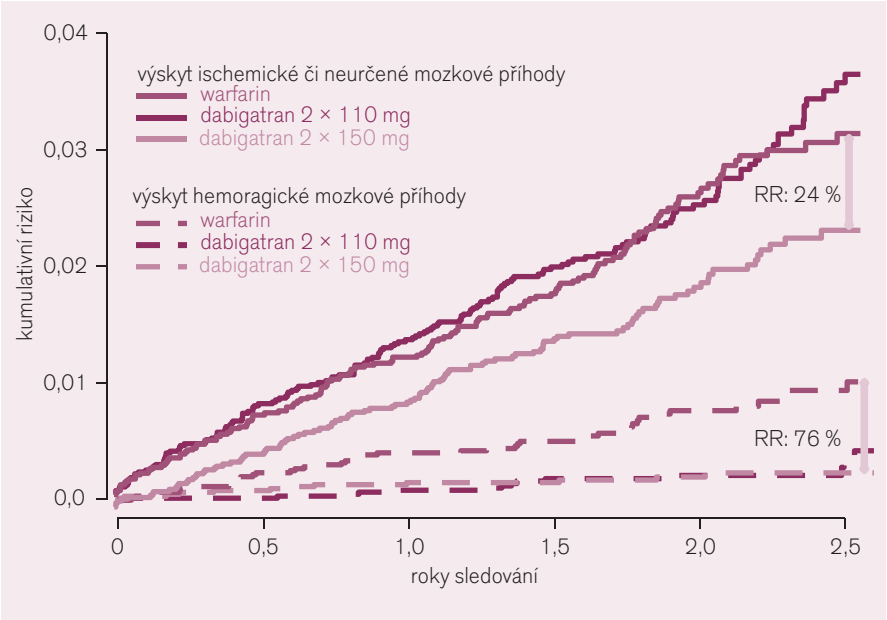
proLékaře.cz | 5.5.2024



Obr. 6. Výskyt ischemické či blíže neurčené mozkové příhody ve srovnání s výskytem hemoragické mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní (studie RE-LY).

CYP, bioaktivace probíhá již ve střevě a nepodléhá interakcím. Současné podávání inhibitorů P-gp (verapamil, azolová antimykotika, amiodaron, klaritromycin) zvyšuje dostupnost dabigatranu o 40–250 %. Silné inhibitory glykoproteinu P ketokonazol, itrakonazol, cyklosporin a takrolimus jsou při podávání dabigatranu kontraindikovány, při současném podávání verapamilu či amiodaronu volíme nižší dávku dabigatranu (tj. 2krát 110 mg). Současné podávání induktorů glykoproteinu P (třezalka, řada antikonvulziv či rifampicin) snižuje dostupnost dabigatranu a klesá účinek, kombinaci se proto vyhneme.

Jaká jsou data pro užití přímých inhibitorů trombinu v profylaxi iktu a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní? Jedním z nejvýznamnějších kroků na poli kardiovaskulární farmakoterapie posledního desetiletí bylo zavedení nových antikoagulancií ze skupiny přímých inhibitorů trombinu či faktoru Xa. Po krátké epizodě ximelagatranu byl do klinické praxe úspěšně zaveden druhý představitel přímých inhibitorů trombinu, již bezpečnější **dabigatran**. Obdobně byl pro indikaci profylaxe iktu u fibrilace síní schválen přímý inhibitor faktoru Xa – **rivaroxaban.** Schvalovací proces probíhá pro stejnou skupinu nemocných také u jiného představitele skupiny xabanů – **apixabanu.**

Doklady o příznivém účinku na pokles tromboembolických komplikací u nemocných s non-valvulární fibrilací síní a s rizikovým skóre indikujícím je k antikoagulační léčbě máme pro tři představitele nových antitrombotik. Dabigatran byl v této indikaci prověřen ve studii RE-LY, byl schválen ke klinickému užití a byly též stanoveny podmínky úhrady. Efekt rivaroxabanu byl doložen ve studii ROCKET AF, byl rovněž uvolněn ke klinickému užití, schválení podmínek úhrady se však teprve (v září 2012) očekává a lze předpokládat obdobné znění podmínek i stejnou výši úhrady. Apixaban má pouze doklad o příznivém účinku (studie ARISTOTLE), schválení indikace se však zatím očekává. U edoxabanu v této indikaci probíhá studie III. fáze hodnocení ENGAGE-AF, ostatní přímé inhibitory trombinu (otamixaban, betrixaban, razaxaban aj.) jsou stále v časnějších fázích klinického hodnocení.

Účinnost a bezpečnost dabigatranu u nemocných s nevalvulární fibrilací síní s přítomností alespoň jednoho rizikového faktoru embolizace (anamnéza iktu, TIA nebo systémové embolizace, symptomatické srdeční selhání či snížená EF levé komory pod 40 % nebo věk nejméně 75 let, resp. 65 let spolu s cukrovkou nebo s ICHS či s hypertenzí) byla prověřována ve studii RE-LY [5]. Prakticky se tato kritéria jen minimálně odlišují od zavedené indikace antikoagulační léčby na podkladě skóre $CHADS_2$. V porovnání s warfarinem byly testovány dávky 110 mg nebo 150 mg dabigatranu podávané 2krát denně. Primární ukazatel – výskyt iktu či systémové embolizace – se při testování nižší dávky (2krát 110 mg) dabigatranu nelišil (RR 0,90; CI 0,74–1,10; NS), **při vyšší dávce (2krát 150 mg) však byl výrazně, tj. o 35 % nižší** (RR 0,65; CI 0,52–0,81; p < 0,001 pro superioritu) (obr. 6).

Závažné krvácení bylo při dávce dabigatranu 220 mg/den o 20 % nižší (p < 0,03) a **život ohrožující krvácení pokleslo dokonce o třetinu. Také při vyšším dávkování dabigatranu poklesl významně, tj. o 20 % výskyt život ohrožujícího krvácení.** Obávaná komplikace – **hemoragická mozková příhoda byla redukována při obou dávkách dabigatranu na čtvrtinu, resp. třetinu** (obr. 6). Studie prokázala – proti standardnímu podávání warfarinu – větší účinnost i bezpečnost dabigatranu aplikovaného v dávce 2krát denně 150 mg a srovnatelnou účinnost při větší bezpečnosti při dávce 2krát denně 110 mg. Výsledky byly konzistentní i v podskupinové analýze, tj. u nemocných v různém riziku příhody (podle skóre $CHADS_2$), u mužů i žen a podobně.

Jediný podstatný rozdíl v efektu se ukázal v podskupinové analýze podle kontroly účinnosti antikoagulační léčby ve warfarinové větvi, tedy **v kvartilech podle dosažené doby v terapeutické hladině INR v rozmezí 2–3** (TTR). Nemocní léčení v centrech s méně dobrou kontrolou INR, tedy s méně než 65 % dnů v terapeutickém rozmezí (dva nižší kvartily), získali větší prospěch z léčby vyššími dávkami dabigatranu; rozdíl ve výskytu iktu či systémové embolizace byl téměř 50 % (obr. 7). Lze shrnout, že pacienti s nedostatečnou kontrolou intenzity antikoagulační léčby warfarinem profitují z podávání dabigatranu nejvíce. Jak již bylo řečeno, takovýchto nemocných je v reálné praxi většina.

Taktéž bylo řečeno, testovány a schváleny ke klinickému užití v Evropě byly dvě dávky dabigatranu (2krát denně 110 mg či 2krát denně 150 mg). Kdy užít kterou dávku pro konkrétní skupinu nemocných? Otázku musíme řešit ze dvou hledisek – z pohledu účinnosti a z pohledu bezpečnosti. Podíváme-li se na **účinnost**, pak chceme-li dosáhnout většího **poklesu výskytu tromboembolických příhod** u nemocných s fibrilací síní, je nutno volit intenzivnější antikoagulaci, tedy není-li kontraindikace, volit dávku 2krát 150 mg dabigatranu. Největší absolutní zisk mají nemocní nejvíce ohrožení tromboembolií, tj. s vysokým (≥ 3) skóre $CHADS_2$, zejména nemocní s anamnézou tromboembolické příhody. Další skupinou jsou nemocní s nedostatečnou kontrolou terapeutického rozmezí