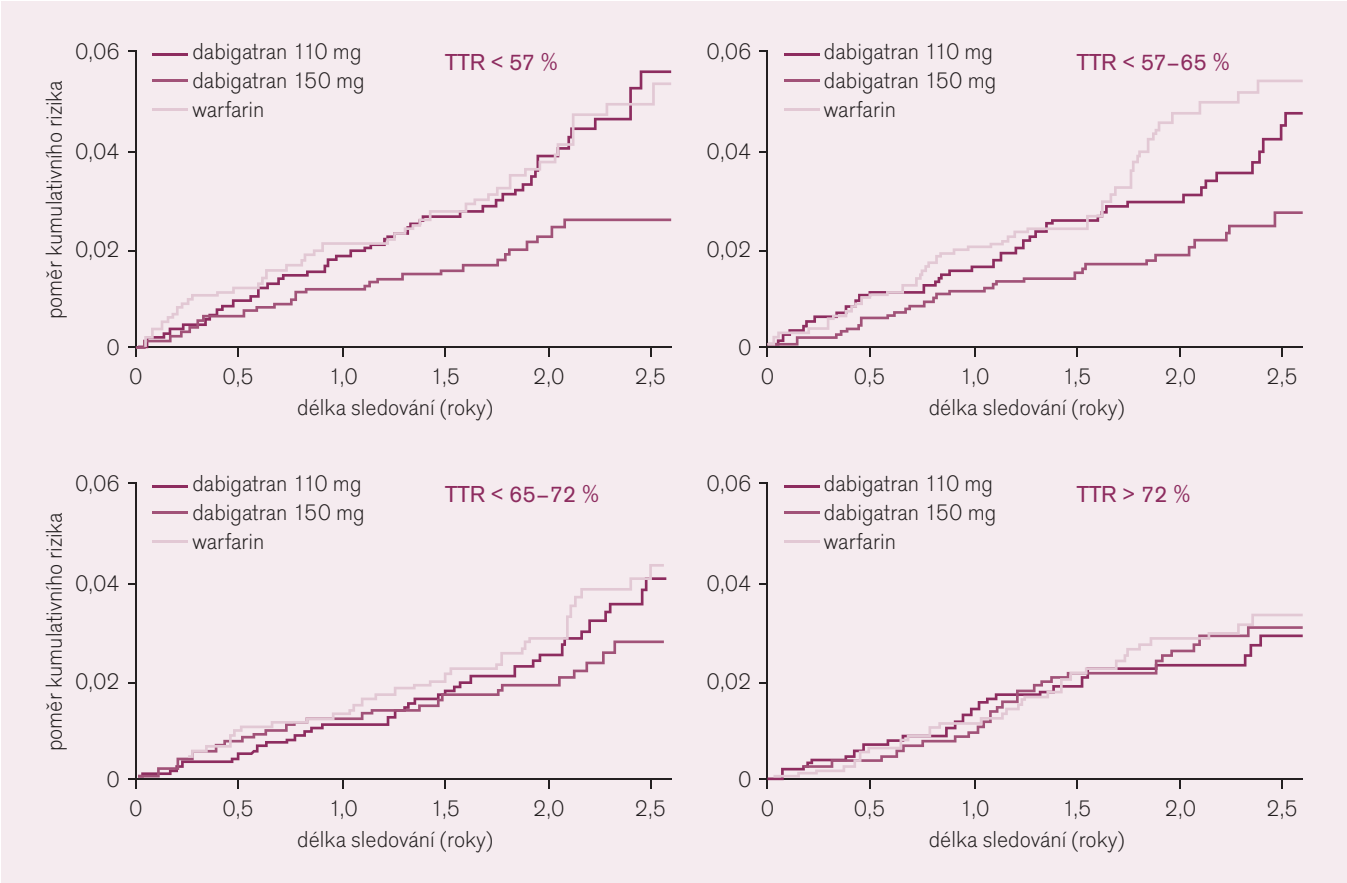
proLékaře.cz | 12.7.2025



Obr. 7. Význam kvality antikoagulace – ve kvartilech dle procenta dnů strávených v terapeutickém rozmezí (TTR) – na základě analýzy studie RE-LY.

warfarinu, tedy ti, u kterých se nám opakovaně nedaří docílit INR mezi 2–3. Klesá-li doba strávená v terapeutickém rozmezí INR pod 60 %, pak je možno počítat s více než polovičním výskytem příhod při léčbě dabigatranem proti léčbě warfarinem.

Budeme-li sledovat **bezpečnost**, pak u nemocných s vysokým rizikem krvácení je poměr přínos/riziko naopak největší při užití dávky nižší, tj. 2krát 110 mg dabigatranu. Sem patří nemocní s nedostatečnou kontrolou hypertenze, s anamnézou krvácení do zažívacího traktu, s anamnézou vředové choroby, nemocní užívající častěji nesteroidní antirevmatika či léčení protidestičkovou léčbu, nemocní se špatnou kontrolou INR nebo nemocní se sníženými renálními či jaterními funkcemi. Rovněž nízká tělesná hmotnost pod 50 kg zvyšuje riziko hemoragie. Ostatní skupiny s vyšším rizikem krvácení, tj. starší nemocní či hypertonici mají sice též vyšší riziko krvácení, nicméně riziko tromboembolie u nich převažuje, nižší dávce proto dáváme přednost jen u seniorů nad 75 let.

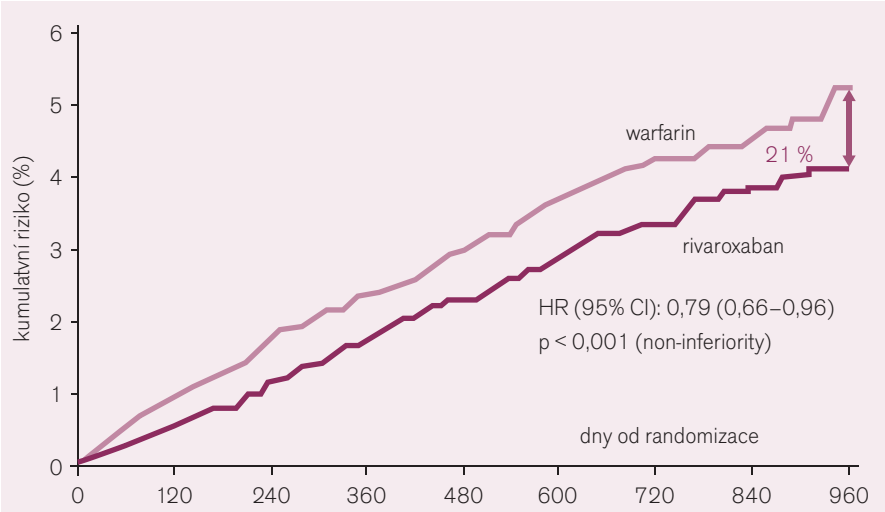
Je reálný předpoklad, že v denní klinické praxi, kdy je dosahováno jen nízké kontroly antikoagulační léčby (měřeno indexem TTR), bude dosahováno spíše většího efektu dabigatranu ve srovnání s warfarinem. Jaké však bude **v reálné praxi riziko krvácení?** Stejnou otázku si položila Evropská léková agentura (EMA). Po roční zkušenosti s dabigatranem v dané indikaci nebyl ve státech EU pozorován větší výskyt krvácivých komplikací při léčbě dabigatranem v porovnání s daty klinických studií. Naopak výskyt krvácení ve skutečné praxi byl mírně nižší [6].

Na základě předložených dat byly recentně pro preskripci dabigatranu stanoveny i podmínky a výše úhrady. Při předpisu odborným lékařem (kardiolog, neurolog, internista) je v dané indikaci hrazen **v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu, tj.:**

a) **nemožnost pravidelných kontrol INR**
b) **nežádoucí účinky při léčbě warfarinem**
c) **nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0; tzn. dvě ze šesti měření nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí**
d) **rezistence na warfarin, tj. nutnost podávat denní dávku více než 10 mg, a to v sekundární prevenci (tj. po cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické atace nebo systémové embolii) a v primární prevenci za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů: ejekční frakce levé komory < 40 %, symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší podle klasifikace NYHA, věk nad (nebo rovno) 75 let, věk 65–74 let, pokud pacient trpí diabetem mellitem, ischemickou chorobou srdeční nebo hypertenzí.**

V indikaci profylaxe tromboembolie při fibrilaci síní zahajujeme léčbu **nižší dávkou** (tj. 2krát 110 mg dabigatranu denně) **jen u vybraných skupin nemocných** – tj. ve věku 80 let a starších nebo současně užívajících verapamil. Nižší dávka je dále vhodná u pacientů s tělesnou hmotností pod 50 kg, při současném podávání protidestičkové léčby či při nekontrolovaném užívání nesteroidních antirevmatik, při renální insuficienci

proLékaře.cz | 12.7.2025



Obr. 8. Pokles výskytu iktu a systémové embolie při srovnání rivaroxabanu s warfarinem při analýze „on-treatment" ve studii ROCKET AF.

s glomerulární filtrací 0,5 až 0,83 ml/sec (30–50 ml/min), při současném podávání středně silných inhibitorů efluxní pumpy glykoproteinu P (verapamil, amiodaron) nebo obecně při vysokém riziku krvácení a nízkém riziku embolizace. Naopak **všechny ostatní nemocné budeme indikovat k léčbě dávkou vyšší,** tj. 2krát 150 mg dabigatranu denně z důvodu výše uvedené vyšší účinnosti v prevenci iktu oproti warfarinu. Před nasazením léčby, resp. výběrem dávky bychom měli znát renální funkce, hmotnost, věk a souběžnou léčbu. Potřebujeme-li převést na dabigatran nemocného léčeného warfarinem, pak bychom měli vyčkat poklesu INR pod 2 a k volbě dávky stanovit renální funkce. Podávání dabigatranu je **kontraindikováno** při hypersenzitivitě, u stavů s aktivním krvácením či jeho vyšším rizikem (porucha hemostázy apod.), riziko kumulace při renálním selhání (s clearancí kreatininu pod 0,5 ml/sec) či při souběžném podávání silných inhibitorů glykoproteinu P (cyklosporin, ketokonazol, itrakonazol či takrolimus).

Přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban aj.)

Rivaroxaban, apixaban a ostatní představitelé skupiny **xabanů**, které jsou ještě ve fázi klinického hodnocení (betrixaban, edoxaban či otamixaban), jsou perorálně účinnými, přímými, kompetitivními a vysoce selektivními inhibitory aktivovaného faktoru Xa (obr. 6). Efekt na inhibici faktoru Xa není zprostředkován antitrombinem, účinek je proto spolehlivější. Nástup účinku je u obou registrovaných inhibitorů rychlý (≈ 30 min) a dlouhodobý (eliminační poločas rivaroxabanu je 7–11 hod a apixabanu 11–14 hod). Překvapivě i při relativně kratším účinku rivaroxabanu volil výrobce podávání v jedné denní dávce, naopak u apixabanu s mírně delší účinkem v dávkách dvou (tab. 3).

Též rivaroxaban a apixaban jsou substráty glykoproteinu P izoenzymu CYP3A4, oba systémy snižují jejich dostupnost. Silné inhibitory P-gp a CYP3A4, jako jsou azolová antimykotika (zejm. ketokonazol), makrolidová antibiotika (klarytromycin) a antiretrovirotika (zejm. ritonavir), zvyšují dosažitelnost a zpomalují eliminaci a inaktivaci. Expozice rivaroxabanu a apixabanu se zvyšuje na dvojnásobek až trojnásobek a maximální koncentrace stoupá o 50–100 %. Jejich podávání je proto kontraindikováno. Menší zvýšení expozice apixabanu a rivaroxabanu lze očekávat při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 a P-gp – verapamilu, diltiazemu, amiodaronu, dronedaronu či flavonoidů grepové šťávy. Zvýšení hladiny o 30–50 % je na hranici klinické významnosti. Nutno však upozornit, že faktory zvyšující expozici se sčítají, takže např. podání verapamilu a současně nízká hmotnost léčeného vedou k významnému zvýšení expozice. Silné induktory P-gp a CYP3A4 (některá antiepileptika a antikonvulziva – fenobarbital, fenytoin, karbamazepin či antibiotikum rifampicin nebo třezalka tečkovaná) naopak expozici významně snižují. Jejich podávání se vyhneme. Hladinu nových antikoagulancií není nutno monitorovat, přetrvávající účinek rivaroxabanu a apixabanu ukáže sledování aktivity účinku anti-Xa. Podobně jako u dabigatranu, nemáme pro přímé inhibitory faktoru Xa dostupné antidotum, které by neutralizovalo antikoagulační účinek. Ve stejné studii, v jaké byla in vitro prověřována možnost obnovit hemokoagulaci podáním koagulačních faktorů [4]. V případě rivaroxabanu bylo nejúčinnější podání koncentrátu protrombinu a faktorů IX a X, přípravku FEIBA®, rekombinantní faktor VII byl méně účinný. Laboratorní nález bude i v tomto případě nutno ještě prověřit klinickým hodnocením.

Rivaroxaban je schválen ke klinickému užití v indikaci profylaxe mozkové příhody či systémové embolizace u non-valvulární fibrilace síní jako alternativa warfarinu. Také u rivaroxabanu bylo potvrzení indikace založeno na výsledcích klinického hodnocení, konkrétně studie ROCKET AF [1]. Tato studie porovnávala efekt lege artis podávaného warfarinu s rivaroxabanem u více než 14 tisíc rizikových nemocných (průměrný věk 73 let a vysoké $CHADS_2$ skóre 3,5). Při hodnocení efektu podle kritéria skutečně léčených nemocných – „on treatment" poklesl během 1–3 roky trvajícího sledování výskyt embolizačních příhod (mozkových i systémových) při léčbě rivaroxabanem o více než pětinu (RR 0,79; CI 0,66–0,96, hodnota p < 0,001 pro non-inferioritu) (obr. 8). Při hodnocení účinku podle randomizace do větví (tak byly hodnoceny i ostatní studie s novými antikoagulancii) byl účinek menší, rozdíl ve prospěch rivaroxabanu byl 12 % (RR 0,88; CI 0,74–1,03, p < 0,001 pro non-inferioritu). Vzhledem ke struktuře studie nebylo při hodnocení podle randomizace (intention to treat) dosaženo kritérií „superiority" rivaroxabanu proti warfarinu, při hodnocení nemocných skutečně léčených (on treatment) kritérií většího účinku rivaroxabanu dosaženo bylo (p < 0,015 pro superioritu).

Bezpečnost rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem byla **srovnatelná či nižší**. Konkrétně výskyt **klinicky významného krvácení zůstal na stejné úrovni,** výskyt obávaného **mozkového krvácení** byl při léčbě rivaroxabanem o téměř **polovinu nižší** (RR 0,59; CI 0,37–0,93, p = 0,024 pro superioritu). Možno tedy konstatovat, že ve standardní dávce 20 mg 1krát denně (či u mírné renální insuficience v dávce 15 mg) je rivaroxaban při standardním hodnocení všech nemocných (intention to treat) **nejméně stejně účinný jako warfarin** a při hodnocení nemocných skutečně léčených podle protokolu studie (on treatment) **je rivaroxaban účin-**