proLékaře.cz | 16.8.2025

Přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilát schválen v Evropě pro prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní

Evropská komise schválila dne 4. 8. 2011 perorální přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilát (Pradaxa® společnosti Boehringer Ingelheim) [1,2] pro prevenci cévních mozkových příhod (CMP) u pacientů s fibrilací síní (FS) s rizikem iktu. Jedná se o novou léčebnou variantu v prevenci CMP souvisejících s fibrilací síní, která přichází po 50 letech trvání jediné možnosti antikoagulační léčby warfarinem. Nová léčba je přitom účinná, pohodlná a byl u ní prokázán dobrý bezpečnostní profil [3,4].

Evropská komise schválila použití dabigatran etexilátu v Evropské unii k prevenci CMP a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární FS s jedním nebo více rizikovými faktory (cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka nebo systémová embolie v anamnéze, ejekční frakce levé komory < 40 %, symptomatické srdeční selhání třídy 2 či vyšší podle klasifikace NYHA, věk ≥ 75 let, věk ≥ 65 let spojený s jedním z následujících onemocnění: diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční nebo hypertenze). Dávka 150 mg dvakrát denně je doporučovaná pro většinu pacientů. Dávka 110 mg dvakrát denně je speciálně určena pacientům ve věku 80 let a starším, pacientům se zvýšeným rizikem krvácení a těm, kteří současně s dabigatran etexilátem užívají blokátor kalciových kanálů verapamil.

Schválení dabigatran etexilátu pro prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní je založeno na výsledcích studie RE-LY®, jež zahrnuje přes 18 000 pacientů. RE-LY® měla PROBE uspořádání (prospektivní, randomizovaná, otevřená se zaslepeným hodnocením cílových ukazatelů), srovnává dvě fixní dávky dabigatran etexilátu 110 mg a 150 mg dvakrát denně, podávané zaslepeným způsobem, s otevřeně podávaným warfarinem [3,4].

Dabigatran etexilát 150 mg dvakrát denně prokázal vyšší účinnost (superioritu) ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem (medián TTR 67 %). Tato nová léčba snižuje dle dosažených výsledků studie riziko cévní mozkové příhody a systémové embolie o 35 %. Zároveň také výrazně snižuje riziko život ohrožujícího a intrakraniálního krvácení ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem [3,4]. Dabigatran etexilát v dávce 110 mg dvakrát denně byl stejně účinný (non-inferiorní) jako warfarin ve snižování rizika CMP a systémové embolie s výrazně nižším výskytem závažného krvácení.

Za Cerebrovaskulární sekci České neurologické společnosti vítám informaci o schválení indikace dabigatranu v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní jako jeden z historických milníků. Proč?

Asi každý neurolog, jenž se zabývá systematicky problematikou cévních mozkových příhod, pamatuje z praxe na řadu pacientů, u nichž byla FS předem známa a kteří byli přivezeni na jeho oddělení s fatální CMP – ischemickou či hemoragickou vzniklou při podávané antikoagulační léčbě warfarinem, kdy akutně zjištěná hodnota INR při přijetí byla (mnohdy výrazně) mimo doporučené rozmezí 2,0–3,0; nebo kdy pacient indikovaný k antikoagulační léčbě nemohl z různých důvodů warfarin dostat či mu byl záhy vysazen pro nemožnost pravidelných kontrol, zvýšenou rizikovost a obtíže se spoluprací. Jiná alternativa účinné antikoagulační léčby než antagonisté vitaminu K za našeho medicínského života dosud neexistovala.

✉
prim. MUDr. Ondřej Škoda,
Neurologické oddělení
Nemocnice Jihlava
předseda Cerebrovaskulární sekce ČNS ČLS JEP
e-mail: skodao@nemji.cz

To je jistě silný empirický moment, ale jsme v době medicíny evidence, a nahlédněme proto krátce do dokumentu „Management ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky – doporučení European Stroke Organisation – ESO, 2008 (aktualizace z ledna 2009)“ [5], který shrnuje zásadní vědecké poznatky v oblasti prevence a léčby CMP a jejich aplikaci do praxe. K uvedené problematice odsud můžeme vybrat následující fakta:

FS je silným nezávislým rizikovým faktorem iktu. Metaanalýza randomizovaných studií ukázala, že antikoagulační léčba snižuje výskyt iktu u FS účinněji než antiagregační léčba. Rovněž bylo prokázáno, že perorální antikoagulace je efektivnější u pacientů s FS, kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů (předcházející systémová embolizace, věk nad 75 let, vysoký TK nebo špatná funkce levé komory) a že je tato léčba bezpečná a účinná i u starších osob.

Proto – pokud nejsou kontraindikace – je u pacientů s nevalvulární FS ve věku > 75 let nebo u mladších pacientů, u kterých jsou přítomny rizikové faktory, jako arteriální hypertenze, dysfunkce levé komory či diabetes mellitus, jednoznačně doporučena antikoagulace (INR 2,0–3,0) (třída I, úroveň A). Po prodělaném ischemickém iktu ve spojitosti s FS je perorální

proLékaře.cz | 16.8.2025

antikoagulace (INR 2,0–3,0) doporučena všem pacientům, kteří nemají kontraindikaci (třída I, úroveň A) – za kontraindikace jsou považovány pády, špatná spolupráce, nekontrolovaná epilepsie nebo gastrointestinální krvácení. Vyšší věk samotný není kontraindikací perorální antikoagulace. Potud citovaný literární zdroj.

Zkusme nyní provést na základě známých dat jen malý početní odhad přínosu antikoagulační léčby pro pacienty s FS v sekundární prevenci CMP v ČR:

U pacientů s FS bylo při antikoagulační léčbě warfarinem zjištěno metaanalýzami studií relativní snížení rizika vzniku CMP (RRR) 62 % a počet léčených pacientů nutných k zabránění vzniku závažné CMP za rok (NNT) byl 37. U pacientů po prodělané ischemické CMP nebo TIA je RRR při antikoagulaci warfarinem oproti placebu 67 % a NNT 13 [6]. V ČR dojde za rok minimálně ke vzniku 25 000 CMP (incidence 250–400/100 000 obyvatel dle dostupných statistických zdrojů), z nich cca 80 % je ischemických, jejichž etiologie je ve 25–30 % kardiogenní. Každý rok je u nás tedy přibližně 6 000 pacientů postiženo CMP s kardioembolickým původem, převážně při FS. Správně vedená antikoagulační léčba může teoreticky pouze u těchto pacientů zabránit vzniku cca 460 závažných ischemických CMP za rok.

Víme, že za současných podmínek bohužel nejméně u poloviny indikovaných pacientů není možno antikoagulační léčbu zahájit nebo není u nich udržitelná požadovaná hodnota INR.

Z této malé exkurze jasně vyplývá, že otevírající se nová možnost účinnější a bezpečnější antikoagulační léčby v prevenci CMP u pacientů s FS může ročně v naší zemi zachránit řádově stovky pacientů od invalidizující CMP. Při zlepšující se organizaci péče o pacienty s CMP v síti iktových center a cerebrovaskulárních poraden jsme schopni zajistit většině pacientů přesnou diagnostiku vedoucí k indikaci potřebné léčby. Doufejme jen, že závažnost přínosu tohoto nového léčebného postupu akceptují i účastníci procesu registrace, tvorby cen a úhrad léků v ČR, aby se dabigatran mohl brzy k našim pacientům reálně dostat.

Literatura

1. Pradaxa®, Summary of Product Characteristics 2011. Europe.

2. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct Thrombin Inhibitors. N Engl J Med 2005; 353(10): 1028–1040.

3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139–1151.

4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY® trial. N Engl J Med 2010; 363(19): 1875–1876.

5. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and The ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008/Update 2009. Dostupné z URL: www.eso-stroke.org.

6. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. Lancet 1999; 354(9188):1457–1463.