proLékaře.cz | 19.8.2025

European Society of Cardiology Congress
Novinky ze světa NOAK – „Dienerovo pravidlo 1-3-6-12“ a první antidotum s potvrzeným účinkem

Jan Kulhavý
šéfredaktor AM Review

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN
Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, LF UK a FN Hradec Králové

„Nemocní s nevalvulární fibrilací síní (FS) mají pětinásobně vyšší riziko cévní mozkové příhody (CMP) oproti běžné populaci. CMP, k nimž dojde v souvislosti s FS, mají mnohem častěji fatální důsledky, vyčíslené jako 20% mortalita, či trvale invalidizující následky oproti CMP z jiných příčin.“ Tak uvedl 30. srpna 2015 neurolog prof. Hans-Christoph Diener z Universität Duisburg-Essen, SRN, v průběhu výročního kongresu European Society of Cardiology (ESC) sympozium podpořené společností Boehringer Ingelheim. Bylo věnováno novým perorálním antikoagulanciím (NOAK) a také prvnímu jejich antidotu pro rychlý zvrat účinku v urgentních situacích.

„Z registračních studií víme, že všechna NOAK – přímý inhibitor trombinu dabigatran i inhibitory faktoru Xa apixaban, edoxaban a rivaroxaban – jsou v prevenci CMP a systémového embolizmu (SE) účinné. Dabigatran 150 mg a apixaban prokázaly vůči dobře kontrolovanému warfarinu superioritu, ostatní jsou non-inferiorní. Relativní riziko CMP/SE bylo sníženo s dabigatranem 150 mg o 35 %, s apixabanem o 21 %,“ zrekapituloval prof. Diener.

Antikoagulační strategie u vysoce rizikových pacientů

Prof. Diener dále zdůraznil, že jako neurologa jej zajímá nejen účinnost, ale současně i bezpečnost NOAK. „V porovnání s dobře kontrolovaným warfarinem je relativní riziko závažných krvácení nižší s apixabanem o 31 %, s dabigatranem 110 mg o 20 %, s edoxabanem o 20 % a s dabigatranem 150 mg o 6 %. Rivaroxaban naopak ve studii toto riziko oproti warfarinu o 4 % zvyšoval,“ konstatoval prof. Diener a soustředil se na specifické rizikové subpopulace nemocných s FS.

Po předchozí CMP

Z metaanalýzy registračních studií s využitím Petovy metody pro kombinování poměrů šancí (Odds Ratio; OR) vyšlo pro vznik ischemické CMP/SE u pacientů s FS a prokázanou CMP či tranzitorní ischemickou atakou (TIA) v anamnéze OR 0,85 ve prospěch NOAK celkově oproti warfarinu (konkrétně OR 0,75 ve prospěch dabigatranu 150 mg ve studii RE-LY, OR 0,76 ve prospěch apixabanu ve studii ARISTOTLE, OR 0,84 ve prospěch dabigatranu 110 mg ve studii RE-LY a OR 0,94 ve prospěch rivaroxabanu ve studii ROCKET-AF).

S využitím stejné metody vyšlo pro vznik hemoragické CMP u pacientů s FS a prokázanou CMP či TIA v anamnéze OR 0,44 ve prospěch NOAK celkově oproti warfarinu (konkrétně OR 0,20 ve prospěch dabigatranu 110 mg ve studii RE-LY, OR 0,31 ve prospěch dabigatranu 150 mg ve studii RE-LY, OR 0,42 ve prospěch apixabanu ve studii ARISTOTLE a OR 0,73 ve prospěch rivaroxabanu ve studii ROCKET-AF). „Samozřejmě se nejedná o výsledky srovnávacích head-to-head studií, proto tato data nelze interpretovat tak, že by nějaký lék byl horší nebo lepší než jiný,“ zdůraznil prof. Diener a dodal: „Obecně však potvrzují fakt, že NOAK jsou v sekundární prevenci CMP/SE asociována s lepšími výsledky ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem.“

Prof. Diener poté obrátil pozornost auditoria k dalšímu, pro klinickou praxi mimořádně významnému problému – kdy u pacientů s nevalvulární FS po prodělané ischemické CMP zahájit, resp. obnovit antikoagulaci? „K tomu neexistují exaktní data, protože tyto pacienty nelze randomizovat. Prezentované doporučení tedy vychází z mé osobní zkušenosti – říkejme jim třeba Dienerovo pravidlo 1-3-6-12,“ uvedl prof. Diener.

Kdy tedy podle jeho názoru zahájit nebo obnovit antikoagulaci po prodělané CMP či TIA?

a) 1 den po události, pokud se jednalo o TIA;
b) 3 dny po události, pokud se jednalo o lehkou CMP podle skóre National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) < 8;
c) 6 dnů po události, pokud se jednalo o středně závažnou CMP s NIHSS 8–16 a pokud je v 6. dnu magnetickou rezonancí (MR) či s výpočetní tomografií (CT) vyloučena hemoragická transformace ischemického iktu;
d) 12 dnů po události, pokud se jednalo o těžkou CMP s NIHSS > 16 a pokud je ve 12. dnu MR či CT vyloučena hemoragická transformace ischemického iktu.

„Počet dnů od příhody podle její závažnosti je základní orientační kritérium, nikoli však jediné. Při rozhodování o dřívějším či pozdějším zahájení, resp. obnovení antikoagulace po prodělané CMP – od lehké až po těžkou – je nutno zvažovat další skutečnosti. Např. přítomnost mozkového infarktu na MR a jeho rozsah, riziko rekurence např. pro přítomnost trombu v srdci, předpokládanou nutnost chirurgických výkonů, např. provedení perkutánní endoskopické gastrostomie pro zajištění výživy či výkonu na karotidách, věk pacienta, klinickou stabilitu onemocnění nebo dosaženou míru kontroly hypertenze,“ zdůraznil prof. Diener.

proLékaře.cz | 19.8.2025

Tab. 1. Testy použitelné pro hodnocení antikoagulace při užívání NOAK.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
aktivovaný parciální tromboplastinový čas	kvalitativní	×	×	×
trombinový čas, dilutovaný trombinový čas	kvantitativní	×	×	×
ekarinový test	kvantitativní	×	×	×
test anti-FXa	×	kvantitativní	kvantitativní	kvantitativní
protrombinový čas	×	kvalitativní	×	×
mezinárodní normalizovaný poměr INR	×	×	×	×

Zdroj: prezentace Ch. Pollacka

Ve vyšším věku

Prof. Diener připomněl analýzu studie RE-LY porovnávající výsledky dosažené s dabigatranem v prevenci CMP u pacientů s FS ve věku ≥ 80 let s těmi mladšími.

Účinnost obou dávek dabigatranu, tzn. 150 mg i 110 mg, byla u nejstarších pacientů ve shodě s výsledky celé studie RE-LY. Konzistentní bylo snížení rizika intrakraniálního krvácení oproti warfarinu bez ohledu na věk, a to opět s oběma dávkami dabigatranu. Podobné bylo i vyšší riziko závažných krvácení s dabigatranem 150 mg a nižší riziko závažných i malých krvácení s dabigatranem 110 mg v subpopulaci nejstarších pacientů oproti warfarinu.

„I nejstarší pacienti s FS tedy měli stejný prospěch a stejnou míru rizika z léčby dabigatranem jako osoby mladší. V praxi je tedy možné se u této subpopulace rozhodovat stejně jako u všech ostatních nemocných s FS. Je-li primárním cílem redukce rizika krvácení, je vhodnou volbou apixaban. Pokud ovšem primárně zvažujete snížení rizika CMP, pak je na místě dabigatran," dodal prof. Diener.

S chronickým onemocněním ledvin

O účinnosti a bezpečnosti NOAK v porovnání s dobře kontrolovaným warfarinem u pacientů s FS a se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatitin; CrCl) 30–49 ml/min) vypovídají podle prof. Dienera rovněž analýzy registračních studií.

„V prevenci CMP/SE nebylo v této subpopulaci pacientů žádné NOAK horší než warfarin. Dabigatran 150 mg však dokázal u těchto nemocných riziko dokonce snížit – relativní o 44 %, absolutní o 1,17 % ročně," uvedl prof. Diener.

Stejně tak ve snížení rizika závažných krvácení nebylo žádné NOAK horší než warfarin.

Apixaban a edoxaban byly přitom ještě bezpečnější. Apixaban snížil relativní riziko o 50 % a absolutní o 3,2 % ročně, p = 0,03. Edoxaban snížil relativní riziko o 25 %, absolutní o 1,3 % ročně, počet hodnocených subjektů ale nebyl dostatečný k dosažení statistické významnosti.

Závěrem této části prof. Diener zdůraznil, že podle doporučení ESC nejsou NOAK doporučována pacientům s těžkým renálním poškozením (CrCl < 30 ml/min).

S diabetem mellitem

Ve studii RE-LY bylo u nemocných s FS, kteří měli současně diabetes mellitus, identifikováno vyšší riziko CMP/SE, ischemické CMP, úmrtí z vaskulárních příčin, úmrtí z jakékoli příčiny a také závažných krvácení. Nemocní s diabetem byli obecně mladší a častěji měli komorbidity v porovnání s nediabetickou populací.

V průběhu trvání studie RE-LY diabetici antikoagulovaní warfarinem strávili statisticky významně kratší dobu v terapeutickém rozmezí TTR (65 vs. 68 %; p < 0,001).

Účinnost a bezpečnost dabigatranu v dané subpopulaci kopírovala celkové výsledky studie RE-LY, podle prof. Dienera tedy nemají diabetici ve vztahu k indikaci dabigatranu žádná specifická omezení a naopak z jeho podávání profitují vzhledem ke svému obecně vyššímu riziku CMP více.

Prof. Diener shrnul své sdělení do tří bodů:

1. U pacientů s FS po prodělané CMP nebo TIA zahajte léčbu co nejdříve dle pravidla 1-3-6-12.
2. Pacienti s FS ve věku 80 let a starší s poruchou renálních funkcí nebo diabetem mají vysoké riziko CMP: pokud není kontraindikována, podejte jim antikoagulační léčbu.
3. Klinické výhody dabigatranu oproti warfarinu byly prokázány v mnoha subpopulacích zahrnujících pacienty starší, s anamnézou CMP, poruchou renálních funkcí i diabetem.

Koagulaci lze urgentně obnovit i dnes – ale s antidotem to bude rychlejší a snazší

„Historie antikoagulace má před sebou již třetí důležitý krok. Tím prvním byl příchod agonistů vitaminu K. Druhým krokem – po půlstoletí vlády warfarinu – byl nástup nových perorálních antikoagulancií, tzv. NOAK, jejichž éra se úspěšně rozvíjí. Třetím významným krokem bude, když ke stávajícímu NOAK přibude antidotum schopné v případě potřeby rychle zvrátit antikoagulační účinek. Registrace první takové protilátky je přede dveřmi a bude tím zahájena nová etapa antikoagulace a její kontroly," uvedl v další části sympozia prof. Charles V. Pollack z Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, USA.

Doložil, že při správném managementu lze zvratu antikoagulačního účinku NOAK dosáhnout již dnes. „V subpopulaci pacientů ve studii RE-LY, kteří podstoupili urgentní chirurgický výkon, se míra incidence závažných krvácení nelišila mezi dávkami dabigatranu – 17,8 % s dabigatranem 110 mg a 17,7 % s dabigatranem 150 mg – a byla nižší než u warfarinizovaných pacientů – 21,6 %," připomněl prof. Pollack.

Při rozhodování, kdy a jak vysadit antikoagulaci před elektivními výkony, je podle něj zásadní jednak posouzení funkce ledvin, jejíž snížení může ovlivnit kapacitu pro vyloučení NOAK z organizmu, jednak provedení některého z koagulačních testů, jejichž využitelnost se však u různých NOAK liší (tab. 1). K dispozici jsou i standardní doporučení pro rychlý zvrat antikoagulace v urgentních případech (tab. 2).

„Ideálem je samozřejmě NOAK s antidotem," uvedl prof. Pollack. „Jaké vlastnosti by taková protilátka měla mít? Nepochybně rychlý nástup účinku, setrvale stabilní působení... Celé bych to shrnul do jediné věty: musí umožnit lékařům soustředit se na životně nezbytné aspekty urgentní péče a nepřemýšlet o riziku krvácení."

proLékaře.cz | 19.8.2025

Tab. 2. Algoritmus managementu pacientů léčených NOAK při krvácivých příhodách.

pacienti s krvácením během užívání NOAK		
mírné krvácení	střední/závažné krvácení	život ohrožující krvácení
• odložení další dávky nebo přerušení • znovu zvážit konkomitantní medikaci	**Podpůrná opatření** • mechanická komprese • chirurgická hemostáza • nahrazování tekutin (koloidní roztok v případě potřeby) • transfuze erytrocytů v případě potřeby • čerstvě zmražená plazma • transfuze destiček (pokud počet klesne ≤ 60 × 10^9/l nebo při užívání dlouhodobě účinkující protidestičkové léčby) **Další opatření platná pro dabigatran** • udržení odpovídající diurézy • zvážit hemodialýzu	**Zvážit:** • PCC* 25 IU/kg, opakovat 1×/2× v případě potřeby • aPCC*, max. 200 U/kg denně • rFVIIa* 90 µg/kg * Užití u krvácení spojených s užíváním NOAK je založeno na velmi omezených klinických zkušenostech.

PCC – koncentrát protrombinového komplexu, aPCC – koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu, rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII.

Zdroj: prezentace Ch. Pollacka

Podle prof. Pollacka je takových látek v klinickém zkoušení více. Nejdále je idarucizumab zaměřený specificky na zvrat účinku dabigatranu – přes klinickou studii fáze III dospěl již k podání žádosti o registraci Evropské lékové agentury (European Medicines Agency; EMA) i amerického úřadu pro potraviny a léky (Food and Drug Administration; FDA). V klinickém zkoušení fáze III je i andexanet alfa, který cílí na zvrat antikoagulačního účinku „–xabanů", tedy inhibitorů faktoru Xa. Studie fáze II probíhá s ciraparantagem, který má ambici stát se univerzálním antidotem všech NOAK.

Idarucizumab je humanizovaný fragment vázající antigen (Fab fragment), jehož vazebná afinita k trombinu je přibližně 350násobně vyšší, než má dabigatran. Při intravenózním podání dochází tedy k rychlému nástupu účinku (do 1 min) a látka má krátký poločas. Její účinnost ověřuje studie RE-VERSE AD, která nemá žádná vylučovací kritéria. Předpokládá se, že zařadí až 300 dospělých pacientů užívajících dabigatran. Dosud bylo zařazeno 90 nemocných ve dvou skupinách – skupinu A (n = 51) tvořili nemocní s nekontrolovaným nebo život ohrožujícím krvácením (intrakraniálním, v důsledku traumatu po autonehodě apod.), skupinu B (n = 39) osoby vyžadující urgentní chirurgický nebo invazivní výkon.

Všichni obdrželi 5 g idarucizumabu intravenózně rozdělených do dvou infuzí podaných v rozmezí max. 15 min. Pacientům byly odebírány vzorky krve – bezprostředně po podaní první dávky idarucizumabu, po podání druhé dávky po 10 a 30 min a dále po 1, 2, 4, 12 a 24 hod.

Primárním cílem studie bylo zjistit stupeň zvratu antikoagulačního účinku dabigatranu během 4 hod od aplikace, přičemž jako ukazatele byly stanoveny dilutovaný trombinový čas (dTT) a ekarinový koagulační čas (ECT). Sekundární cíl zahrnoval podíl pacientů s úplnou normalizací dTT a ECT do 4 hod, pokles koncentrace volného dabigatranu v séru a celkové klinické hodnocení ošetřujícím lékařem. Pro účely bezpečnosti byly nežádoucí účinky monitorovány po dobu 90 dnů od podání idarucizumabu a zahrnovaly podezření na trombotické příhody nebo úmrtí vaskulárního i nevaskulárního původu.

Ve studii RE-VERSE AD bylo zatím hodnoceno 90 pacientů a bylo dosaženo primárního cíle. Jak konstatoval prof. Pollack, zvrat antikoagulačního účinku dabigatranu byl okamžitý již po podání první dávky idarucizumabu. Laboratorní testy provedené po 4 a 12 hod prokázaly normální hodnoty koagulace u téměř 90 % pacientů. Ve skupině pacientů, jejichž stav vyžadoval operaci nebo invazivní zákrok, byla normální hemostáza během výkonu potvrzena u 92 %. V souvislosti s podáním idarucizumabu nebyl zaznamenán jediný signál prokoagulačního efektu, trombotické příhody se vyskytly u pěti pacientů, z nichž žádný v době události neužíval antitrombotickou léčbu.