

Dabigatran etexilát – přelom v antitrombotické léčbě v kardiologii?

Petr Janský

Klinika kardiochirurgie FN v Motole, Praha

Dabigatran etexilát patří do nové skupiny antikoagulancií – perorálních přímých inhibitorů trombinu. Má příznivé farmakologické vlastnosti, které umožňují jednotné dávkování bez nutnosti monitorace antikoagulačního účinku. Účinnost a bezpečnost dabigatranu byla potvrzena v řadě klinických studií zaměřených na prevenci a léčbu žilního tromboembolizmu. Nedávno publikovaná studie RE-LY u pacientů s fibrilací síní prokázala při léčbě dabigatranem ve srovnání s warfarinem snížení rizika cévních mozkových příhod a systémových embolizací a zároveň nízké riziko krvácení a výrazné snížení výskytu hemoragických cévních mozkových příhod. Dabigatran je již schválen pro profylaxi žilního tromboembolizmu u chirurgických náhrad kyčelního a kolenního kloubu. Na základě výsledků studie RE-LY se očekává rozšíření indikace dabigatranu i pro prevenci tromboembolických komplikací u širokého spektra pacientů s fibrilací síní. Zatím velmi málo informací máme o vhodnosti dabigatranu u pacientů s akutními koronárními syndromy či u nemocných s umělými srdečními chlopněmi.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, dabigatran etexilát, fibrilace síní, žilní tromboembolizmus.

Dabigatran etexilate – a breakthrough in antithrombotic therapy in cardiology?

Dabigatran etexilate belongs to a new group of anticoagulants – oral direct thrombin inhibitors. It has favourable pharmacological properties which enable uniform dosage without a need for monitoring of the anticoagulant effect. The efficacy and safety of dabigatran have been established in a number of clinical trials focused on the prevention and treatment of venous thromboembolism. RE-LY, a recently published trial in patients with atrial fibrillation, demonstrated a reduced risk of stroke and systemic embolism with dabigatran treatment compared to warfarin as well as a low risk of bleeding and a significant reduction in haemorrhagic stroke. Dabigatran has been approved for the prophylaxis of venous thromboembolism in hip and knee replacement surgery. Based on the results of the RE-LY trial, the indications for dabigatran are expected to extend and include the prevention of thromboembolic complications in a wide range of patients with atrial fibrillation. So far, much less information is available on the appropriateness of dabigatran use in patients with acute coronary syndromes or in those with artificial heart valves.

Key words: anticoagulant therapy, dabigatran etexilate, atrial fibrillation, venous thromboembolism.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(2): 82–86

Léčbu řady klinických situací spojených s hyperkoagulačním stavem a rizikem vzniku tromboembolických komplikací si již několik desetiletí neumíme představit bez podávání perorálních antagonistů vitamínu K, v našich podmínkách takřka výhradně představovaných warfarinem. Perorální antikoagulační léčba se osvědčila v léčbě a prevenci žilního tromboembolizmu, u pacientů s fibrilací síní, u pacientů s umělými srdečními chlopněmi i u dalších indikací. Warfarin je však látka s celou řadou významných nevýhod. Jeho metabolismus je závislý na polymorfismech cytochromu P450. Inter- i intraindividuální variabilita účinku je však vysoká nejen v závislosti na metabolizaci, ale také díky interakcím s potravou či jinými léky. Terapeutické okno warfarinu je poměrně úzké. Nastavování vhodné dávky je proto obtížné a neobejde se bez nutnosti častého laboratorního monitorování. Z těchto důvodů řada indikovaných pacientů nedostává antikoagulační léčbu buď vůbec, nebo není dodržováno

doporučené terapeutické rozmezí. Důsledkem je pak buď nedostatečná účinnost, nebo zvýšené riziko krvácení.

Hledání nových antikoagulačních látek s lepšími farmakologickými vlastnostmi, než mají antagonisté vitamínu K, je dlouhodobým cílem farmaceutického průmyslu. V posledních letech se jeví jako nejnadějnější představitelé dvou lékových skupin – perorální přímé inhibitory trombinu – gatranu a inhibitory aktivovaného faktoru X – xabany. Do pokročilého stadia klinického vývoje se zatím dostali pouze dva zástupci perorálních inhibitorů trombinu – ximelagatran a dabigatran. Zatímco vývoj ximelagatranu musel být pro známky jaterní toxicity zastaven (1), dabigatran se zatím jeví jako mimořádně úspěšná molekula.

Charakteristika a mechanismus účinku dabigatranu

Dabigatran blokuje proces koagulace tím, že se bez potřeby plazmatického kofaktoru váže přímo na katalytické místo molekuly trombinu.

Dochází ke specifické a selektivní inhibici jak volného solubilního trombinu, tak i trombinu, který je vázán v trombu. Tím je nejen blokována přeměna fibrinogenu na fibrin, ale je také omezena aktivace krevních destiček a koagulačních faktorů V, VIII a XI. Účinek dabigatranu je reverzibilní, dochází ke snadné disociaci molekuly z vazby na trombin, takže stále zůstává k dispozici malé množství enzymaticky aktivního trombinu k udržení normální hemostázy. Antikoagulační účinky dabigatranu nastupují velmi rychle a přetrvávají po dobu 24 hodin. Korelace mezi plazmatickou koncentrací a účinkem je velmi těsná. Není proto nutné laboratorně monitorovat účinnost léčby.

Farmakokinetika dabigatranu

Absorpce a distribuce

Dabigatran etexilát je proléčivo bez jakékoliv farmakologické aktivity, které je po perorálním podání rychle vstřebáváno ze zažívacího traktu. Jeho biologická dostupnost je však poměrně

nízká. Současné podávání s jídlem nemá vliv na biologickou dostupnost, ale zpomaluje absorpci. Vstřebávání dabigatranu je ovlivněno aktivitou transportního systému glykoproteinu P (P-gp) v membránách enterocytů. Působením plazmatických esteráz je dabigatran etexilát hydrolyzován na aktivní metabolit dabigatran. K aktivaci dochází také v játrech. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně 2 hodiny po perorálním podání. Ustálená plazmatické koncentrace při dávce dvakrát 150 mg denně nastává během 3 dnů. Pouze 35 % dabigatranu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Riziko interakcí v důsledku této vazby je proto nízké a molekulu je možno odstranit dialýzou. Dabigatran proniká do extravaskulárních prostor, takže jeho distribuční objem je přibližně 50–70 l.

Metabolizmus a eliminace

Molekula dabigatranu je metabolizována konjugací s kyselinou glukuronovou na acylglukuronidy, které rovněž vykazují farmakologickou aktivitu. Vylučování probíhá převážně (až z 80 %) renální cestou. Renální clearance dabigatranu je 50–100 ml/min. U pacientů s výrazně sníženou glomerulární filtrací (15–30 ml/min.) je nutná redukce dávky. U nemocných s těžkou renální insuficiencí je dabigatran kontraindikován (2).

Lékové interakce

Výhodou dabigatranu je, že není metabolizován enzymy cytochromu P450. Dabigatran sám také není induktorem nebo inhibítozem této skupiny enzymů. Riziko potravinových a lékových interakcí je proto poměrně nízké. Studie in vivo u zdravých dobrovolníků neprokázaly interakci např. s atorvastatinem, digoxinem nebo diklofenakem. Nebyly pozorovány žádné významné interakce mezi dabigatranem a antacidy, aspirínem nebo naproxenem. Pantoprazol vedl jen k mírnému snížení rychlosti absorpce. Absorpce i eliminace dabigatranu v tubulárním systému ledvin je podmíněna aktivitou transmembránového transportního systému glykoproteinu P. Léky, které inhibují P-gp prodlužují bioeliminaci dabigatranu. Mezi silné inhibitory P-gp patří např. amiodaron, verapamil, chinidin nebo některá antibiotika. Amiodaron zvyšuje expozici dabigatranu o 50–60 %. Současné podávání chinidinu zvyšuje plochu pod křivkou dabigatranu o 53 % a maximální plazmatickou koncentraci o 56 %. Slabé inhibitory P-gp jako klaritromycin nemají vliv na expozici dabigatranu. Induktory P-gp (rifampicin, fenobarbital, morfin, třezalka) mohou naopak vést k poklesu koncentrace dabigatranu a ke snížení účinku.

Tabulka 1. Základní farmakologické vlastnosti dabigatranu

Přímý, reverzibilní, perorální inhibitor trombinu
Inhibuje volný i vázaný trombin
Předvídatelná a reprodukovatelná farmakokinetika i farmakodynamika
Převážně renální eliminace (80 %)
Biologický poločas 12–17 hodin
Nejsou významné interakce s potravou
Není metabolizován cytochromem P450
Není inhibítozem ani induktorem cytochromu P450
Fixní dávkovací schéma, bez titrace dávky
Není nutná laboratorní monitorace účinku

Monitorování účinku a předávkování

Monitorování účinku dabigatranu není nutné, ale nejsou známy jeho účinky u nemocných s glomerulární filtrací pod 30 ml/min. Specifická metoda k měření antikoagulačního účinku dabigatranu není k dispozici. Hodnoty základních koagulačních testů – protrombinového času, aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) nebo tromboplastinového času jsou však dabigatranem ovlivněny. Jako nejvhodnější je uváděn ekarínový test (ECT). Specifické antidotum není k dispozici. V případě krvácivých komplikací je nutno přerušit léčbu, ošetřit zdroj krvácení a podpořit dostatečnou diurézu. Je možno se pokusit o dialýzu, protože dabigatran se jen v malé míře váže na plazmatické bílkoviny. Vhodné může být zvážít podání čerstvé zmražené plazmy nebo koncentráty koagulačních faktorů. Klinické zkušenosti s těmito postupy jsou ale velmi omezené.

Nežádoucí účinky

Dosavadní zkušenosti svědčí pro to, že dabigatran etexilát je bezpečný lék. Jeho snášenlivost je velmi dobrá a nežádoucí účinky jsou poměrně vzácné. Ve studiích prevence žilního tromboembolizmu byly nejčastějším nežádoucím účinkem různé formy krvácivých komplikací, které se vyskytly u přibližně 14 % pacientů. Frekvence klinicky závažnějších krvácení byla pod 2 %. Dalším častějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální obtíže (dyspepsie, nauzea, bolesti břicha, průjem a další nespecifické abdominální obtíže). Ve studii RE-LY se dyspepsie vyskytla u 11,8 % pacientů na dávce dvakrát 110 mg dabigatranu, u 11,3 % pacientů na dávce dvakrát 150 mg dabigatranu a u 5,8 % pacientů na warfarinu. Hypersenzitivita je vzácná, vyskytuje se méně než u 0,1 % pacientů.

Klinické studie

Účinnost a bezpečnost antikoagulační léčby dabigatranem je prověřována v rámci roz-

sáhlého programu klinických studií nazvaného RE-VOLUTION. Studie jsou zaměřeny na primární a sekundární prevenci a léčbu žilního tromboembolizmu, na prevenci mozkových a systémových embolizací u pacientů s fibrilací síní a na sekundární prevenci u akutních koronárních syndromů. Celkový počet pacientů v tomto programu má dosáhnout téměř 40 000.

Profylaxe žilního tromboembolizmu u ortopedických operací

Profylaxe žilního tromboembolizmu dabigatranem po náhradách kyčelního kloubu byla testována ve studii RE-NOVATE. Do této dvojité zaslepené studie bylo zařazeno 3 494 pacientů, kteří byli léčeni 28–35 dní buď subkutánně enoxaparinem v dávce 40 mg jednou denně, nebo dostávali dabigatran jednou denně v dávce 220 mg nebo 150 mg. Léčba dabigatranem byla zahájována poloviční dávkou 1–4 hodiny před operací. Primární cíl této studie (kombinace žilního tromboembolizmu a celkové mortality) se vyskytl u 6,7 % pacientů, kterým byl podáván enoxaparin, u 6,0 % pacientů s dabigatranem v dávce 220 mg a u 8,6 % pacientů s dabigatranem v dávce 110 mg. Pro obě dávky dabigatranu byla prokázána statisticky významně noninferiorita ve srovnání s enoxaparinem. Nebyl také nalezen signifikantní rozdíl ve výskytu krvácivých komplikací (3).

Studie RE-MODEL u 2076 pacientů s náhradou kolenního kloubu prokázala rovněž srovnatelnou účinnost i bezpečnost obou dávek dabigatranu ve srovnání s enoxaparinem v dávce 40 mg jednou denně. Výskyt primárního cíle (kombinace žilního tromboembolizmu a celkové mortality) byl 33,7 % u enoxaparinu, 36,4 % u dabigatranu 220 mg a 40,5 % u dabigatranu 150 mg. Významnější krvácivé komplikace byly rovněž srovnatelně časté (enoxaparin 1,3 %, dabigatran 220 mg 1,5 %, dabigatran 150 mg 1,3 %) (4).

V metaanalýze 3 velkých dvojité zaslepených studií u pacientů s náhradami kolenních

a kyčelních kloubů (RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE) s celkovým počtem 8 210 pacientů se znovu potvrdila srovnatelná účinnost a bezpečnost dabigatranu ve srovnání s enoxaparinem. Kombinace proximální hluboké žilní trombózy, plicní embolie a mortality se vyskytla u 3,3 % pacientů léčených enoxaparinem, u 3,0 % pacientů na dávce 220 mg dabigatranu a u 3,8 % pacientů na dávce 150 mg dabigatranu. K významnému krvácení došlo u 1,4 % pacientů na enoxaparinu, u 1,4 % na dabigatranu 220 mg a u 1,1 % na dabigatranu 150 mg (5).

Léčba akutního žilního tromboembolizmu

Nedávno publikovaná dvojitě zaslepená studie RE-COVER porovnávala dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně s warfarinem u pacientů s akutní proximální žilní trombózou, kteří byli iniciálně léčeni parenterální antikoagulační léčbou (medián 9 dní). Během 6 měsíců léčby prodělalo recidivu tromboembolické příhody 30 z 1 274 pacientů léčených dabigatranem (2,4 %) a 27 pacientů z 1 265 léčených warfarinem (2,1 %). Tento výsledek splňoval na vysoké hladině významnosti předem definovaná kritéria pro průkaz noninferiority dabigatranu. Epizody většího krvácení byly stejně časté u obou léčebných skupin, výskyt jakéhokoliv krvácení byl statisticky významně častější při léčbě warfarinem (16,1 % vs. 21,0 %). Studie RE-COVER tedy prokázala, že při léčbě akutní žilní trombózy je fixní dávka dabigatranu srovnatelně účinná a bezpečná jako léčba warfarinem (6).

Fibrilace síní

Optimální dávku dabigatranu u pacientů s fibrilací síní zjišťovala studie 2. fáze klinického zkoušení PETRO. Bylo do ní zařazeno 502 pacientů, kteří měli alespoň jeden další rizikový faktor pro tromboembolickou komplikaci. Pacienti byli léčeni warfarinem nebo dabigatranem v dávce 50, 150 a 300 mg dvakrát denně po dobu 12 týdnů. 361 pacientů z dabigatranové větve se pak zúčastnilo pokračování v rámci dlouhodobé studie PETRO-Ex. Dávka 300 mg dvakrát denně byla předčasně ukončena pro vyšší riziko krvácení. Jako nejvýhodnější z hlediska výskytu tromboembolických a krvácivých komplikací se jevila dávka 150 mg dvakrát denně (7).

Definitivní zhodnocení dabigatranu u fibrilace síní přinesla studie RE-LY – multicentrická, prospektivní otevřená studie se zaslepenou adjudikací klinických komplikací (PROBE design). Bylo do ní zařazeno 18 113 pacientů v 967 centrech ve 44 zemích, což představuje největší dosud

Tabulka 2. Zařazovací kritéria pro studii RE-LY

1. Dokumentovaná fibrilace síní (paroxysmální, perzistující, permanentní)
2. Věk nad 18 let
3. Minimálně jeden další rizikový faktor
a) prodělaná CMP, TIA nebo systémová embolizace
b) systolická dysfunkce LK (EF < 40 %)
c) symptomatické srdeční selhání (NYHA ≥ II)
d) věk ≥ 75 let
e) věk ≥ 65 let a diabetes mellitus nebo ICHS nebo léčená hypertenze

Tabulka 3. Studie RE-LY – základní charakteristika pacientů

	Dabigatran 110 mg/2× denně	Dabigatran 150 mg/2× denně	Warfarin
Randomizováno	6 015	6 076	6 022
Průměrný věk	71,4	71,5	71,6
Muži (%)	64,3	63,2	63,3
CHADS ₂ skóre (průměr)	2,1	2,2	2,1
■ 0–1 (%)	32,6	32,2	30,9
■ 2 (%)	34,7	35,2	37,0
■ 3+ (%)	32,7	32,6	32,1
CMP/TIA (%)	19,9	20,3	19,8
IM (%)	16,8	16,9	16,1
Srdeční selhání (%)	32,3	31,8	31,9
Warfarin naivní (%)	50,1	50,2	48,6

publikovanou klinickou studii u fibrilace síní. 350 pacientů bylo zařazeno v České republice.

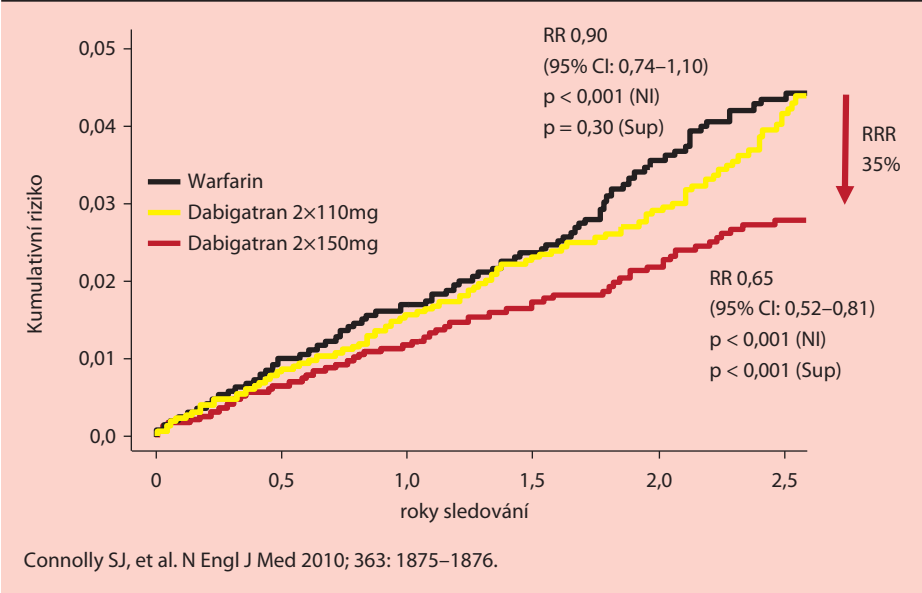
Zařazovací kritéria studie RE-LY byla: 1. non-valvulární fibrilace síní při randomizaci nebo dokumentovaná epizoda paroxysmální nebo perzistující fibrilace síní v předchozích 6 měsících, 2. věk nad 18 let, 3. minimálně jeden z rizikových faktorů pro tromboembolické komplikace (tabulka 2). Mezi hlavní vylučovací kritéria patřila významná chlopenní vada nebo umělá chlopeň, cévní mozková příhoda do 14 dní před zařazením nebo těžký iktus v posledních 6 měsících, stavy zvyšující riziko krvácení, clearance kreatininu pod 30 ml/min. a aktivní jaterní onemocnění. Průměrný věk zařazených pacientů byl 71 roků, 63,6 % byli muži. Průměrné CHADS₂ skóre bylo 2,1 (tabulka 3).

Přestože ve studii PETRO se jevila jako nejvýhodnější dávka 150 mg dabigatranu dvakrát denně (D 300), autoři studie RE-LY se rozhodli k poněkud neobvyklému kroku – testovat i neověřenou nižší dávku 110 mg dvakrát denně (D 220), pro kterou svědčily jednak farmakokinetické údaje, jednak informace ze studií v ortopedických indikacích. Dávky dabigatranu byly zaslepeny. Jedna třetina pacientů užívala otevřeně warfarin. Kvalitě antikoagulační léčby byla věnována mimořádná pozornost. INR bylo stanovováno v místní laboratoři minimálně každé 4 týdny. Cílové INR bylo v rozmezí 2,0–3,0. Pro úpravy dávkování warfarinu byl k dispozici jed-

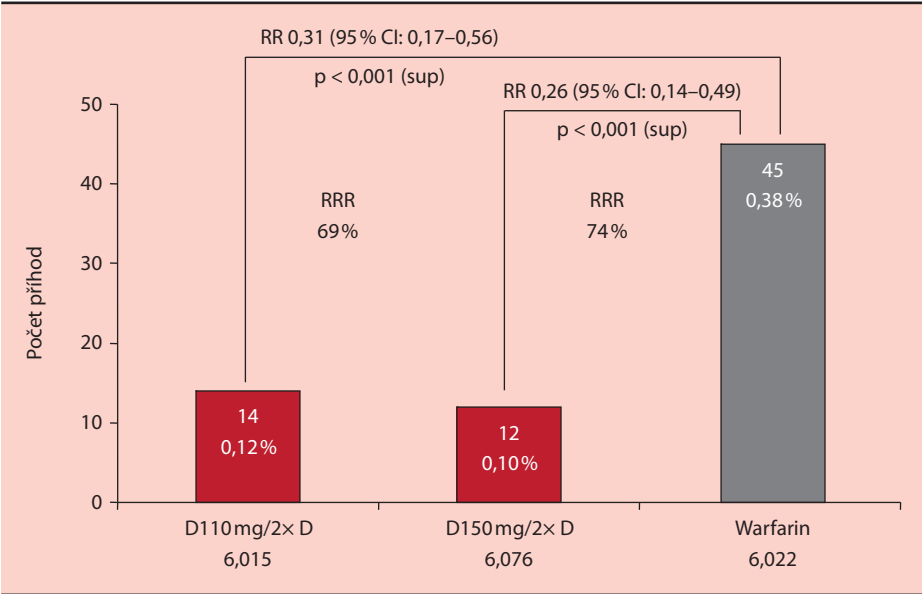
notný algoritmus. Vzhledem k negativní zkušenosti s ximelagatranem byla zvláštní pozornost věnována také jaterní bezpečnosti. V průběhu prvního roku studie byla každému pacientovi jednou za měsíc odebírána krev ke stanovení jaterních funkcí v centrální laboratoři. Průběžná analýza hepatální bezpečnosti byla provedena poté, co 6 000 účastníků absolvovalo alespoň 6 měsíců léčby. Žádné známky hepatotoxicity však nebyly zjištěny.

Po dvou letech sledování se primární cíl (kombinace cévních mozkových příhod a systémových embolizací) vyskytl u 1,69 % pacientů léčených warfarinem, u 1,53 % ve skupině s dabigatranem v dávce dvakrát 110 mg (p < 0,01 pro průkaz noninferiority) a u 1,11 % ve skupině s dabigatranem v dávce dvakrát 150 mg (p < 0,001 pro průkaz superiority, relativní riziko 0,66, CI 0,53–0,82). Po vyšší dávce dabigatranu bylo tedy riziko výskytu CMP nebo systémových embolizací sníženo o 35 % (graf 1). Výskyt významného krvácení byl 3,36 % ve skupině s warfarinem, 2,71 % ve skupině s dabigatranem dvakrát 110 mg (P = 0,003) a 3,11 % ve skupině s dabigatranem dvakrát 150 mg (P = 0,31). Velkým překvapením byl velmi nízký výskyt intrakraniálních krvácení po obou dávkách dabigatranu. Roční incidence hemoragických cévních mozkových příhod u pacientů s warfarinem byla 0,38 % ve srovnání s 0,12 % u dávky dvakrát 110 mg (P < 0,001)

Graf 1. Studie RE-LY – primární cíl: výskyt první CMP nebo systémové embolizace



Graf 2. Studie RE-LY: hemoragické cévní mozkové příhody



a 0,10 % u dávky dvakrát 150 mg dabigatranu ($P < 0,001$) (graf 2).

Autoři studie RE-LY došli k závěru, že vyšší dávka dabigatranu (dvakrát 150 mg) je účinnější než warfarin ve smyslu prevence tromboembolických komplikací při srovnatelném riziku krvácení a nižší dávka (dabigatran dvakrát 110 mg) je srovnatelně účinná a z hlediska krvácení bezpečnější než warfarin (8).

Určitou pozornost vzbudil malý, ale statisticky významně vyšší výskyt infarktů myokardu v dabigatranové skupině – v absolutních počtech 89 případů u dabigatranu v dávce dvakrát 150 mg a 63 případů u warfarinu. Při dodatečné analýze studie RE-LY došlo k upřesnění některých výsledků. Na žádost FDA autoři znovu prošli celou databází a objevili několik desítek nenahlášených klinických událostí

(cévních mozkových příhod, TIA, významných krvácení a infarktů myokardu). V důsledku toho pokleslo relativní riziko výskytu infarktu myokardu při podávání dabigatranu ve srovnání s warfarinem z 1,38 na 1,27, přičemž tento rozdíl již nedosahoval statistické významnosti (p 0,12) (9).

Ve srovnání s jinými studiemi bylo ve studii RE-LY dosaženo relativně dobré úrovně antiokoagulace ve skupině pacientů léčených warfarinem. Průměrná doba v terapeutickém rozmezí INR 2,0–3,0 byla 64 %. Úroveň antikoagulační léčby však pochopitelně byla v různých centrech odlišná. Noninferiorita nižší dávky a superiorita vyšší dávky dabigatranu v prevenci cévních mozkových příhod ve srovnání s warfarinem však byla prokázána i v centrech s nejlepší kvalitou antikoagulační léčby (10).

Kardioverze

Protokol studie RE-LY samozřejmě umožňoval provádět v průběhu sledování elektrické či farmakologické kardioverze. Jícnové echokardiografické vyšetření bylo doporučeno, pokud byla kardioverze plánována v prvních 60 dnech po randomizaci. Celkem bylo v rámci studie provedeno 1 983 kardioverzí u 1 270 pacientů, což představuje dosud největší zkušenost s kardioverzemi v rámci klinického zkoušení. Většina kardioverzí byla provedena bez přerušení přidělené studijní medikace (76,4 % u D220, 79,2 % u D300 a 85,5 % u warfarinu). Jícnová echokardiografie byla provedena o něco častěji u pacientů léčených dabigatranem než warfarinem (25,5 % u D220, 24,1 % u D300 a 13,3 % u warfarinu). Nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu spontánního echokontastu v levé síní či výskytu trombů v oušku levé síně. Výskyt cévních mozkových příhod či systémových embolizací do 30 dnů po kardioverzi byl ve všech třech skupinách nízký a statisticky významně se nelišil (D220 0,77 %, D300 0,30 % a warfarin 0,60 %). Autoři dospěli k závěru, že dabigatran je vhodná a bezpečná alternativa k warfarinu u pacientů s fibrilací síní, kteří podstupují plánovanou kardioverzi (11).

Akutní koronární syndromy

V časně fázi akutních koronárních syndromů je indikována duální protidestičková léčba a léčba antikoagulační. Otázkou dlouhodobého podávání dabigatranu v rámci sekundární prevence u pacientů po prodělaném akutním koronárním syndromu se zabývala studie fáze 2 klinického zkoušení RE-DEEM, jejíž výsledky byly zveřejněny na podzim roku 2009. Cílem této studie bylo určit optimální dávku dabigatranu, která by zajistila rovnováhu mezi klinickou účinností a zvýšením rizika krvácení. Do studie bylo zařazeno 1 861 pacientů s akutními koronárními syndromy s elevacemi i bez elevací ST úseku a s minimálně jedním dalším rizikovým faktorem (29 % po prodělaném infarktu myokardu, 31 % diabetiků, 12 % pacientů se srdečním selháním). Pacienti byli léčeni duální protidestičkovou léčbou (ASA + clopidogrel) a zhruba polovina byla v době randomizace po provedené PCI. Porovnáno bylo placebo se 4 dávkami dabigatranu (50, 75, 110 a 150 mg dvakrát denně). Léčba byla zahájena průměrně 7,4 dne po prodělané koronární příhodě a trvala 6 měsíců. Výskyt primární cíle studie – většího krvácení podle ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) kritérií a klinicky významného menšího krvácení – se zvyšoval se stoupající dávkou, avšak i u vyšších dávek byl výskyt krvácivých komplikací relativně nízký a z klinického hlediska akceptovatelný. Definitivní

zhodnocení významu v této indikaci dabigatranu však může dát pouze rozsáhlá klinická studie fáze 3, která však je v současnosti stále ve stadiu příprav.

Umělé srdeční chlopně

Zajištění důkladného antikoagulačního účinku je u pacientů s cizím materiálem v krevním řečišti mimořádně důležité. Nyní již s dabigatranem existují dostatečně velké zkušenosti, aby mohly být zahájeny přípravy klinických studií i v této indikaci. V současnosti se připravuje studie fáze 2, jejímž cílem bude nalézt optimální dávku dabigatranu u pacientů s mechanickými chlopněmi v aortální pozici a v další fázi také u umělých náhrad chlopně mitrální.

Závěr

Dabigatran je nový přímý perorální inhibitor trombinu, který získal v dubnu 2008 schválení EMEA pro primární prevenci žilních tromboembolií u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. FDA na podzim 2010 schválila na základě studie RE-LY novou indikaci – snížení rizika cévních mozkových příhod a systémových embolizací u pacientů s nonvalvulární fibrilací síní. Určitým překvapením bylo, že byla schválena pouze dávka 150 mg dabigatranu dvakrát denně a pro pacienty s renálním postižením (clearance kreatininu v rozmezí 15–30 ml/min.) pak dávka 75 mg dvakrát denně, která nebyla vůbec klinicky u této skupiny pacientů testována. V únoru 2011 byl publikován dodatek k současným americkým doporučením pro léčbu fibrilace síní, ve kterém je dabigatran uveden jako alternativa k warfarinu pro prevenci cévních mozkových příhod

a systémového tromboembolizmu u pacientů s paroxysmální i permanentní fibrilací síní (třída doporučení I, úroveň evidence B) (12). V Evropě je schválení indikace dabigatranu pro fibrilaci síní očekáváno ještě v první polovině roku 2011. Dabigatran tak pravděpodobně již v krátké době zásadním způsobem obohatí naše možnosti v oblasti antitrombotické profylaxe u kardiologických pacientů.

Literatura

1. Testa L, Andreotti F, Biondi Zoccai GG, Burzotta F, Belloci F, Crea F. Ximelagatran/melagatran against conventional anticoagulation: a meta-analysis based on 22,639 patients. *Int J Cardiol.* 2007; 122(2): 117–124.
2. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(3): 292–303.
3. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007; 370(9591): 949–956.
4. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Káležo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(11): 2178–2185.
5. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, Clemens A, Hantel S, Schnee JM, Eriksson BI; RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res.* 2010; 126(3): 175–182.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24): 2342–2352.

7. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with non-valvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007; 100(9): 1419–1426.

8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.

9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010; 363(19): 1875–1876.

10. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010; 376(9745): 975–983.

11. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Cherrick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123(2): 131–136.

12. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104–123.

Článek přijat redakcí: 9. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2011

MUDr. Petr Janský

Klinika kardiologie FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
petr.jansky@lfmotol.cuni.cz