

Je dabigatran opravdovou alternativou v prevenci tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní?

Kateřina Lefflerová

Klinika kardiologie IKEM

Prevence tromboembolických komplikací u nemocných s fibrilací síní představuje klíčový terapeutický cíl v péči o nemocné s touto arytmií. Antikoagulační léčba warfarinem je schopna riziko cévní mozkové příhody snížit o 64 %. Léčba warfarinem je však spojena s řadou nevýhod, a tak je léčena pouze část pacientů a ne u všech je dosaženo terapeutického rozmezí. Dabigatran je přímý inhibitor trombinu, podávaný perorálně ve fixní dávce bez nutnosti monitorace antikoagulačního efektu. Jeho bezpečnost a účinnost v prevenci cévních mozkových příhod a systémových embolizací u nemocných s fibrilací síní byla ověřena ve studii RE-LY.

Klíčová slova: fibrilace síní, prevence tromboembolie, antikoagulační léčba, dabigatran.

Is dabigatran a true alternative in preventing thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation?

Prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation represents a key therapeutic goal in the care of patients with this arrhythmia. Anticoagulation therapy with warfarin is capable of reducing the risk of stroke by 64 %. However, treatment with warfarin is associated with a number of disadvantages, and thus only a portion of patients are treated and not all achieve the therapeutic range. Dabigatran is a direct thrombin inhibitor administered orally at a fixed dose without a need for monitoring the anticoagulant effect. Its safety and efficacy in preventing stroke and systemic embolization in patients with atrial fibrillation has been demonstrated in the RE-LY study.

Key words: atrial fibrillation, prevention of thromboembolism, anticoagulant therapy, dabigatran.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(4): 182–186

Úvod

Fibrilace síní (FS) představuje nejčastější se-trvalou arytmií, postihuje přibližně 1 % dospělé populace. Její výskyt roste s věkem a prevalence stoupá až k 10 % u osob starších 80 let, u nemocných se srdečním selháním se vyskytuje až u 40 % nemocných. FS je odpovědná za jednu třetinu hospitalizací z důvodů poruchy rytmu, v posledních 20 letech došlo k nárůstu hospitalizací o 60 %. Je označována jako „neinfekční epidemie“ 20. století a lze zcela reálně předpokládat, že počet nemocných s FS bude dále narůstat, tak jak stoupá průměrný věk populace (1). FS není benigní onemocnění. Epidemiologické studie prokázaly, že je spojena s vyšší mortalitou (nárůst rizika okolo 1,5–2,2), a to bez ohledu na pohlaví a věk (2).

Ztráta koordinované síňové kontrakce při FS vytváří předpoklad pro vznik trombu uvnitř srdečních síní, zejména pak v oušku levé síně, a tak zásadním způsobem zvyšuje riziko vzniku embolické cévní mozkové příhody (CMP) až k 5 % ročně. FS je příčinou téměř 20 % všech ischemických CMP. Nemocní s CMP v důsledku FS mají jak závažnější postižení, tak vyšší roční mortalitu. Marini se spolupracovníky (3) udává roční mortalitu u nemocných s CMP s FS 49,5 %, u nemocných bez FS 27,1 %.

Prevence CMP u nemocných s FS patří ke klíčovým terapeutickým cílům v péči o nemocné s touto arytmií.

Kontrolované klinické studie prokázaly, že antikoagulační léčba warfarinem snižuje riziko CMP ve srovnání s placebem v průměru o 64 %. Tato léčba je účinnější než léčba kyselinou acetylosalicylovou, která ve srovnání s placebem snižuje riziko CMP o 22 %. Při srovnání antikoagulační léčby warfarinem a k. acetylosalicylovou je warfarin účinnější ve snížení rizika CMP o 38 % (4). V běžné praxi je však z antikoagulační léčby warfarinem obava jednak z důvodů zvýšeného rizika krvácení, jednak pro nutnost častých kontrol hladiny úrovně antikoagulace a úpravy dávkování. V neposlední řadě jsou popisovány interakce s řadou léků a potravin. Ačkoliv existuje řada dokladů o příznivém dopadu podávání warfarinu na riziko embolických CMP u nemocných s FS, ukazuje se, že antikoagulační léčbu má zavedenu necelých 70 % nemocných s vysokým rizikem příhody (5).

Po řadu let je proto věnována mimořádná pozornost vývoji nových antitrombotik, která se řadí do dvou základních skupin – přímé inhibitory trombinu a inhibitory faktoru Xa, mechanismus jejich účinku je uveden na obrázku 1 (6).

Inhibitory trombinu

Přímé inhibitory trombinu mají komplexní vliv na hemokoagulaci. Brání tvorbě fibrinu, brání trombinem zprostředkované aktivaci faktorů V, VII, XI a XIII a dále trombinem indukované agregaci destiček. Přímé inhibitory trombinu se dělí na monovalentní, mezi něž se řadí argatroban, ximelagatran a dabigatran, a na bivalentní, které zahrnují hirudin a bivalirudin – oba podávané intravenózně. Z praktického hlediska jsou výhodné preparáty s možností perorálního podávání ve fixní dávce, které nevyžadují monitorování antikoagulačního efektu (7).

Ximelagatran je přímý inhibitor trombinu, určený k perorální léčbě. Účinnost ximelagatranu ve srovnání s warfarinem v prevenci CMP u nemocných s FS byla ověřena ve studii SPORTIF III a V, nicméně preparát byl stažen z trhu a dalšího vývoje pro hepatotoxicitu (více než trojnásobné zvýšení ALT) roku 2006 (8, 9).

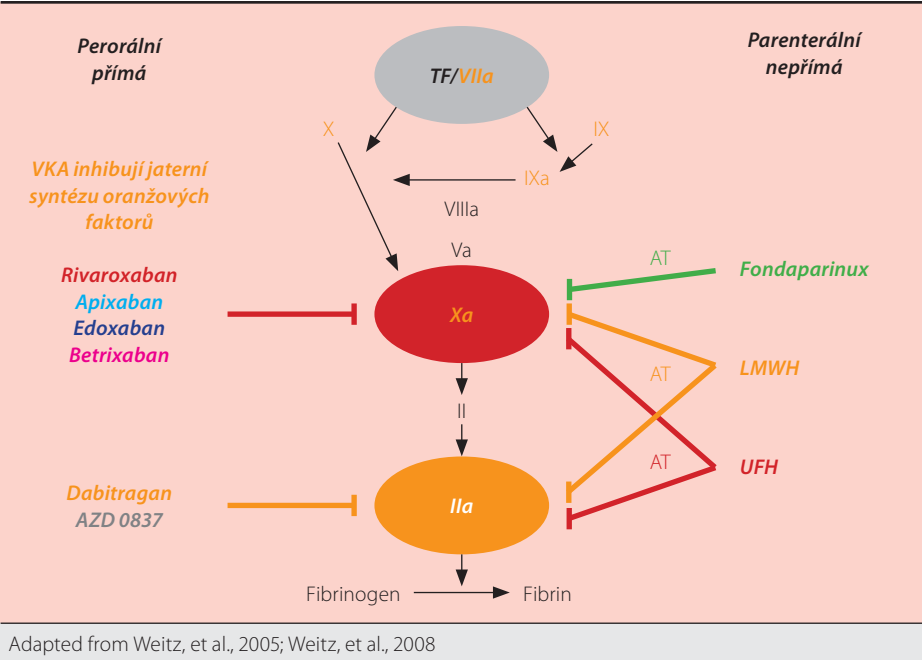
Dabigatran

Dabigatran je přímý reverzibilní inhibitor trombinu, a to jak volného, tak vázaného v trombu. Dabigatran etexilate je proléčivo, které je konvertováno sérovou esterázou na účinnou látku. Biologická dostupnost dabigatranu je 6,5 %,

současné podání s jídlem biologickou dostupnost neovlivňuje, pouze zpomaluje absorpci. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo již za 2 hodiny po perorálním podání, biologický poločas je 8–10 hodin po jedné dávce respektive 14 až 17 hodin po opakovaném použití. Dabigatran má lineární farmakokinetiku, steady-state je dosažen během 3 dnů při opakované dávce. Dabigatran je vylučován z 80 % ledvinami, glomerulární filtrace nižší než 30 ml/minutu představuje kontraindikaci podání tohoto léku. Na metabolismu dabigatranu se nepodílí enzymy cytochromu P450, což představuje zásadní výhodu v minimálním riziku lékových a potravinových interakcí. Nicméně je třeba určitě opatrnosti při současném podávání léků ovlivňujících transportní systém glykoproteinu P. Inhibitory glykoproteinu P (amiodaron, verapamil, chinidin, klaritromycin) mohou hladinu dabigatranu zvyšovat, zatímco induktory glykoproteinu P (rifampicin, třezalka) mohou vést k poklesu koncentrace dabigatranu (10). Dabigatran má stabilní farmakokinetický profil a není nutná monitorace jeho antikoagulačního efektu. Je známo, že dabigatran ovlivňuje následující parametry hemokoagulace: aktivovaný parciální protrombinový čas (aPTT), trombinový čas (TT), protrombinový čas vyjádřený jako INR (international normalized ratio) a ekarinový test (ECT). K hodnocení koagulačního stavu nemocného užívajícího dabigatran je nejvhodnější trombinový čas a ekarinový test. aPTT poskytuje užitečné, v běžné praxi dostupné hodnocení antikoagulační aktivity, i když méně senzitivní u supratherapeutických dávek léku. Hodnocení INR je nejméně senzitivní a jako izolovaný laboratorní test není doporučováno. Při chronické léčbě dabigatranem je třeba tak jako u ostatních antikoagulancií přerušit léčbu před elektivním invazivním či chirurgickým výkonem. Doba přerušení léčby dabigatranem se řídí jednak předpokládaným rizikem krvácení při dané proceduře a dále podle renálních funkcí nemocného (11) – tabulka 1.

V případě krvácivých komplikací je nutno přerušit léčbu, dále postupovat symptomaticky – ošetřit zdroj krvácení a podpořit dostatečnou diurézu. Dabigatran má nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny, je možno použít hemodialýzu zejména u nemocných s renálním postižením. Teoreticky přichází v úvahu i hemofiltrace přes živočišné uhlí, tento postup však není ověřen v klinické praxi. Dle klinické závažnosti krvácení se postupuje obvyklým způsobem – podání čerstvé zmražené plazmy nebo koncentrátu koagulačních faktorů. Klinické

Obrázek 1. Koagulační kaskáda a nová antitrombotika



Tabulka 1. Doporučení k přerušení léčby dabigatranem před plánovaným chirurgickým výkonem

Renální funkce (CL _{cr} ml/min)	Poločas (hodiny)	Poslední dávka dabigatranu před plánovaným chirurgickým výkonem	
		Běžné riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení
> 80	13 (11–22)	24 hodin	2–4 dny
> 50 až ≤ 80	15 (12–24)	24 hodin	2–4 dny
> 30 až ≤ 50	18 (13–23)	Minimálně 2 dny (48 hodin)	4 dny
≤ 30	27 (22–35)	2–5 dní	> 5 dní

CL_{cr} – clearance kreatininu

Tabulka 2. Kritéria pro zařazení do studie RE-LY

■ Dokumentovaná nonvalvulární fibrilace síní (paroxysmální, perzistentní či permanentní) a
■ Alespoň jeden další rizikový faktor:
a) prodělaná CMP, TIA nebo embolizace
b) LVEF (funkce levé komory srdeční) < 40 %
c) symptomatické srdeční selhání, NYHA třída II nebo horší
d) věk ≥ 75 let
e) věk ≥ 65 let a jeden z následujících rizikových faktorů: diabetes mellitus, ICHS, hypertenze

zkušenosti s těmito postupy jsou dosud velmi omezené. Specifické dostupné antidotum zatím neexistuje, nadějí však mohou být selektivní protilátky proti dabigatranu, o kterých bylo referováno na ACC 2011 (12).

Klinické studie s dabigatranem

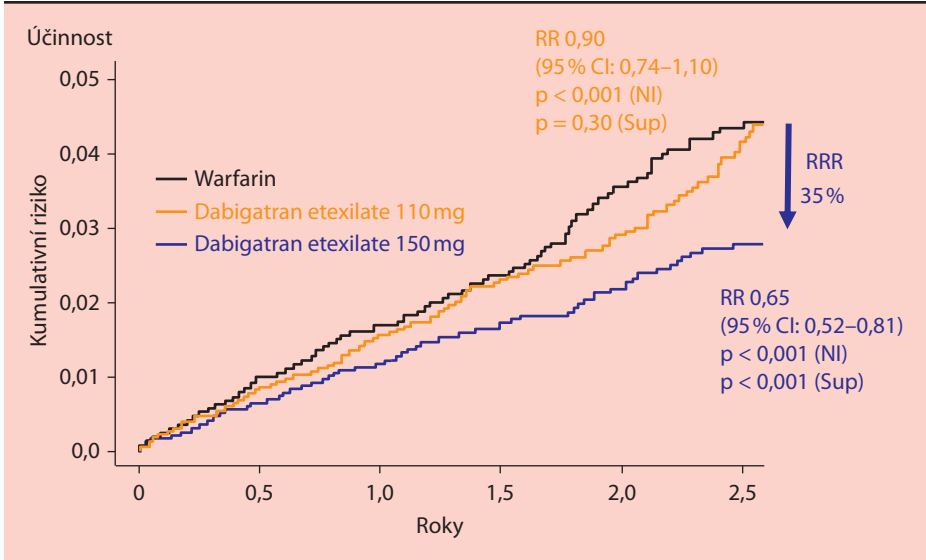
Účinnost a bezpečnost dabigatranu byla ověřována v programu RE-VOLUTION. Tento program zahrnuje nejrůznější klinické situace: primární prevenci tromboembolických komplikací po velkých ortopedických výkonech – náhradě kyčelního a kolenního kloubu (studie RE-NOVATE, RE-MODEL, RE-MOBILIZE – 13, 14, 15). Výsledky těchto studií porovnávajících dabigatran s enoxaparinem vedly ke schválení dabigatranu v primární prevenci tromboem-

bolických komplikací u dospělých nemocných indikovaných k náhradě kyčelního a kolenního kloubu EMA (European Medicines Agency) 2008. Dabigatran v léčbě akutní žilní trombózy byl porovnáván s warfarinem ve studii RE-COVER (16), byla prokázána jeho non-inferiorita. Studie RE-DEEM (17) ověřovala kombinaci dabigatranu s kyselinou acetylosalicylovou a clopidogrelem u nemocných s akutním koronárním syndromem, studie prokázala bezpečnost této kombinace.

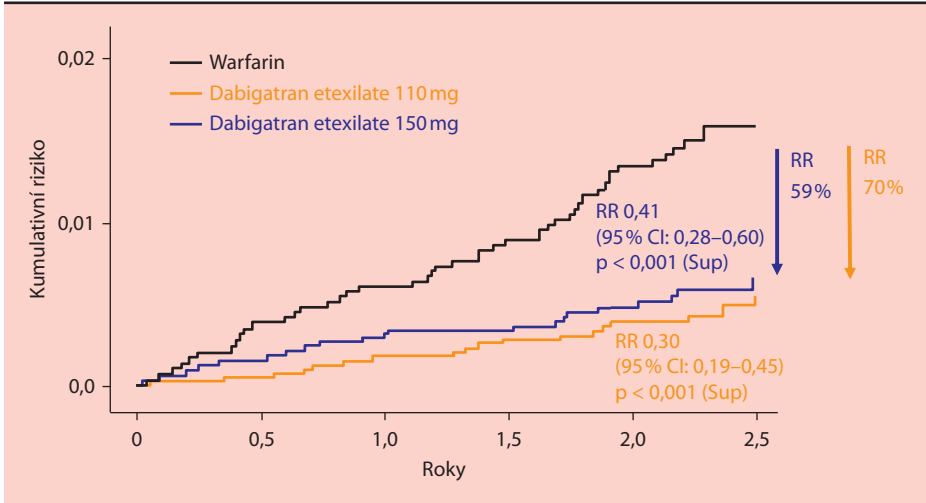
Dabigatran v prevenci tromboembolických komplikací u nemocných s fibrilací síní

Bezpečnost a účinnost různých dávek dabigatranu v prevenci tromboembolických

Obrázek 2. Výsledky studie RE-LY – výskyt CMP a systémových embolizací



Obrázek 3. Výsledky studie RE-LY – výskyt intrakraniálního krvácení



Tabulka 3. Jaterní bezpečnost

	D110	D150	Warfarin
Počet pacientů	N = 6 015	N = 6 076	N = 6 022
ALT or AST > 3× norm. hodnot	124	117	132
%	2,1	1,9	2,2
ALT or AST > 3× norm. a bilirubin > 2 norm. hodnot	13	13	21
%	0,2	0,2	0,3

komplikací u nemocných s FS byl ověřována v pilotní studii PETRO (Prevention of Embolic and Thrombotic events), která prokázala účinnost a bezpečnost dávky 150 mg dvakrát denně, vyšší dávky byly spojeny s vyšším rizikem krvácivých komplikací (18). Klíčovou studií v prevenci CMP u nemocných s fibrilací síní je studie **RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy – 19)**. Studie je klíčová nejen svým rozsahem – randomizovala 18 113 nemocných, ale i svými výsledky, které po 50 letech otřásl monopolním postavením warfarinu. Studie byla koncipována jako mezinárodní, multicentrická randomizovaná studie porovná-

vající zaslepeně dvě dávky dabigatranu (dvakrát 110 mg a dvakrát 150 mg denně) s warfarinem dávkovaným dle INR s cílovou hodnotou 2–3. Primárním sledovaným cílem byl výskyt CMP nebo systémové embolizace během dvouletého sledování. Kritéria zařazení do studie jsou uvedena v tabulce 2. Důvodem pro nezařazení do studie byla přítomnost závažné chlopenní vady, CMP v posledních 14 dnech či závažná CMP v předchozích 6 měsících, zvýšené riziko krvácení, clearance kreatininu < 30 ml/min, aktivní jaterní postižení a těhotenství. Průměrný věk nemocných zařazených do studie RE-LY činil 71,5 roku, riziko CMP vyjád-

řené dle CHADS₂ skóre bylo 2,1. U nemocných, kteří byli randomizováni k léčbě warfarinem, byla průměrná doba v účinném terapeutickém rozmezí 64 %. Výsledky studie RE-LY jsou uvedeny na obrázku 2. Dabigatran v dávce 2 × 150 mg byl účinnější v prevenci CMP a systémové embolizace než warfarin o 35 %, dabigatran v dávce dvakrát 110 mg byl stejně účinný jako warfarin. Výskyt nonhemoragických CMP byl rovněž nižší u nemocných léčených dabigatranem v dávce dvakrát 150 mg (0,92 %) než v dávce dvakrát 110 mg (1,34 %) či warfarinem, (1,21 %). Výskyt hemoragických CMP byl signifikantně nižší při dávce dvakrát 110 mg (0,12 %) i při dávce dvakrát 150 mg dabigatranu (0,10 %), než u nemocných léčených warfarinem (0,38 %). Právě toto snížení nejobávanější komplikace antikoagulační léčby, a to intrakraniálního krvácení o 59 resp. 70 % lze právem považovat za klinicky mimořádně důležitou výhodu dabigatranu – obrázek 3. Vzhledem k hepatotoxicitě ximelagatranu byla věnována mimořádná pozornost monitoraci jaterních testů. Po dobu dvouletého sledování studie byl výskyt zvýšení jaterních testů v nevýznamném počtu a neliší se od hodnot u nemocných léčených warfarinem – tabulka 3. Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 4. Z nežádoucích účinků byly nejčastější gastrointestinální obtíže, které se vyskytly u 11,8 resp. 11,3 % nemocných léčených dabigatranem, zatímco u nemocných léčených warfarinem byly přítomny v 5,8 %. Tyto obtíže byly nejčastějším důvodem přerušení léčby dabigatranem. Současně byl zaznamenán i vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení u nemocných léčených dabigatranem v dávce dvakrát 150 mg. Byl zaznamenán vyšší výskyt infarktu myokardu ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2 × 150 mg. Při dodatečné analýze bylo identifikováno ještě 81 klinicky důležitých příhod, po jejich zhodnocení se výskyt infarktu myokardu statisticky neliší mezi nemocnými léčenými dabigatranem a warfarinem (20). Studie RE-LY byla podrobena řadě subanalýz.

Wallentin (21) zkoumal vztah tromboembolických a krvácivých komplikací v závislosti na účinnosti antikoagulační léčby warfarinem dle INR. Prokázal, že snížení CMP při léčbě dabigatranem v dávce dvakrát 150 mg, snížení krvácivých komplikací při dávce dabigatranu dvakrát 110 mg a snížení výskytu intrakraniálního krvácení při obou dávkách dabigatranu bylo přítomno konzistentně bez závislosti na kvalitě kontroly INR. Není překvapením, že v centrech se špatnou kontrolou INR byl příznivý dopad dabigatranu vyjádřen výrazněji. Česká republika dosáhla terapeutického rozmezí INR v 64 %

sledovaného období (pro zajímavost nejhorší Taiwan v 44 % a nejlepší Švédsko v 77 %).

Z klinického hlediska je důležitá práce Nagarakantiho a spolupracovníků (22), který zkoumal bezpečnost kardioverze u nemocných léčených dabigatranem. U 1 270 nemocných ve studii RE-LY bylo provedeno 1 983 kardioverzí (647 při dávce dabigatranu 2 × 110 mg, 672 při dávce 2 × 150 mg a 664 při léčbě warfarinem), u části nemocných bylo provedeno jícnové echokardiografické vyšetření před kardioverzí, a to u 25,5 % nemocných na dávce dabigatranu 2 × 110 mg, u 24,1 % na dávce 2 × 150 mg a u 13,3 % nemocných léčených warfarinem. Pozitivní nález trombu v levé síni byl přítomen u 1,8 % léčených dabigatranem 2 × 110 mg, u 1,2 % léčených dabigatranem 2 × 150 mg a u 1,1 % nemocných léčených warfarinem dle INR. Výskyt CMP a systémové embolizace během 30 dnů po verzi byl nízký – 0,8 % ve skupině léčené dabigatranem 2 × 110 mg, 0,3 % ve skupině léčené dabigatranem 2 × 150 mg a 0,6 % ve skupině léčené warfarinem. Autoři uzavírají, že dabigatran v obou dávkách představuje bezpečnou alternativu antikoagulační léčby warfarinem u nemocných podstupujících elektrickou kardioverzi, ať již s provedeným jícnovým echokardiografickým vyšetřením či bez něj. Studie představuje nejrozsáhlejší práci hodnotící bezpečnost kardioverze.

Indikace dabigatranu v prevenci tromboembolických komplikací u nemocných s fibrilací síní

Gage (23) si ve svém editoriale klade otázku, zda se můžeme na výsledky RE-LY spolehnout a doporučit dabigatran jako alternativu dosud „zlatého“ standardu warfarinu. Na rozdíl od ximelagatranu se dabigatran jeví stran hepatotoxicity jako bezpečný lék, nicméně studie RE-LY trvala 2 roky a jistě je třeba vyloučit riziko v dalším dlouhodobém sledování. To, že lék nevyžaduje monitoraci antikoagulačního efektu, může přinášet i určitou obtíž při posouzení compliance léčených pacientů, zejména při nutnosti užívání léku ve dvou denních dávkách. Lze předpokládat i vyšší ekonomickou náročnost nové léčby. Analýza Freemana (24) ukázala, že u nemocných s nonvalvulární FS, kteří jsou starší 65 let a mají CHADS₂ skóre ≥ 1, je tato léčba ve Spojených státech z hlediska nákladů efektivní. Ekonomické hodnocení efektivity léčby se jistě bude lišit podle aktuální ceny v konkrétní zemi.

Na podzim loňského roku byla Evropskou kardiologickou společností (ESC) představena

Tabulka 4. Nežádoucí účinky

	Dabigatran 110 mg (%)	Dabigatran 150 mg (%)	Warfarin
Dyspepsie (žaludeční a břišní nevolnost)	11,8	11,3	5,8
Dechové potíže	9,3	9,5	9,7
Závrať	8,1	8,3	9,4
Periferní otoky	7,9	7,9	7,8
Únava	6,6	6,6	6,2
Kašel	5,7	5,7	6,0
Bolesti zad	5,2	6,2	5,9
Bolesti kloubů	4,5	5,5	5,7
Bolesti páteře	5,3	5,2	5,6
Rýma	5,6	5,4	5,6
Průjem	6,3	6,5	5,7
Infekce močových cest	4,5	4,8	5,6
Zánět horních cest dýchacích	4,8	4,7	5,2

Tabulka 5. Prevence tromboembolie u nemocných s FS dle ESC

Riziko	CHA ₂ DS ₂ – VASc skóre	Doporučená antitrombotická léčba
Jeden hlavní rizikový faktor nebo ≥ 2 klinicky relevantní méně významné rizikové faktory	≥ 2	Perorální antikoagulační léčba ^a
Jeden klinicky relevantní méně významný rizikový faktor	1	Perorální antikoagulační léčba ^a nebo ASA 75–325 mg denně přednost: antikoagulační léčba
Žádný rizikový faktor	0	ASA 75–325 mg denně nebo žádná antitrombotická léčba přednost: žádná antitrombotická léčba
ASA – kyselina acetylosalicylová		

Tabulka 6. Indikace dabigatranu dle ESC 2010

Pokud je indikována perorální antikoagulační léčba, dabigatran zvážit	
a) pokud má nemocný nízké riziko krvácení	■ (HAS-BLED = 0–2) – dabigatran 2 × 150 mg (vyšší účinnost v prevenci CMP)
b) pokud má nemocný vyšší riziko krvácení	■ (HAS-BLED ≥ 3) – dabigatran 2 × 110 mg (srovnatelná účinnost v prevenci CMP s nižším rizikem krvácení)
c) pokud má nemocný 1 méně závažný rizikový faktor	■ dabigatran 2 × 110 mg

Tabulka 7. Kontraindikace dabigatranu

■ Hypersenzitivita k dabigatranu
■ Závažná porucha renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min)
■ Aktivní klinicky závažné krvácení
■ Organická léze s rizikem krvácení
■ Spontánní nebo farmakologicky navozená porucha hemokoagulace
■ Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění, u něhož lze očekávat dopad na přežití
■ Současná léčba ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem a tacrolimem

nová doporučení v léčbě FS (25). Prevence tromboembolie tvoří nejobsáhlejší část těchto doporučení. Vzhledem k tomu, že v době publikace nebyl dabigatran schválen EMA pro prevenci tromboembolie u nemocných s FS, není dabigatran součástí těchto doporučení. Současně však byly známy výsledky studie RE-LY a předpokládá se, že schválení EMA proběhne v nejbližší

době, tak dle ESC 2010 doporučení tento fakt zohledňují. U nemocných s rizikovými faktory tromboembolie, u nichž je indikována perorální antikoagulační léčba, je vhodné dabigatran zvážit dle rizikové stratifikace CHA₂DS₂ – VASC (tabulka 5) a dávkování volit podle rizika krvácivých komplikací hodnocených dle skóre HAS-BLED (tabulka 6).

FDA v říjnu 2010 schválila dabigatran v prevenci tromboembolických komplikací u nemocných s FS, což vedlo k vydání dodatku k doporučení Americké kardiologické společnosti (26). Poněkud překvapivě, neboť toto dávkování nebylo ve studii RE-LY ověřováno, byl dabigatran doporučen v dávce 2×150 mg pro nemocné s clearance kreatininu > 30 ml/min, pro nemocné s clearance kreatininu $15\text{--}30$ ml/min v dávce 2×75 mg.

Kanadská kardiologická společnost schválila dabigatran v prevenci tromboembolie v dávkování ověřeném ve studii RE-LY včetně antikoagulačního režimu před plánovanou kardioverzí. Kanadská doporučení reflektují i vyšší výskyt infarktu myokardu u nemocných léčených dabigatranem a u nemocných s vysokým rizikem či přítomností ICHS preferují léčbu warfarinem (27).

Dne 14. 4. 2011 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) doporučila dabigatran ke schválení EMA v indikaci prevence CMP a systémové embolizace u nemocných s nonvalvulární fibrilací síní, kteří odpovídají indikačním kritériím studie RE-LY. Upřesnila i kontraindikace dabigatranu, které jsou uvedeny v tabulce 7 (28). Indikace by měla být oficiálně potvrzena v nejbližší době.

Závěr

Prevence tromboembolických komplikací u nemocných s FS představuje klíčový terapeutický cíl v péči o nemocné s touto arytmií. Antikoagulační léčba warfarinem je schopna riziko CMP významně snížit. Léčba warfarinem je však spojena s řadou nevýhod, a tak je léčena pouze část pacientů a ne u všech je dosaženo terapeutického rozmezí. Dabigatran je přímý inhibitor trombinu, podávaný perorálně ve fixní dávce bez nutnosti monitorace antikoagulačního efektu. Jeho bezpečnost a účinnost v prevenci cévních mozkových příhod a systémových embolizací u nemocných s FS byla ověřena ve studii RE-LY. Dabigatran představuje opravdovou a atraktivní alternativu léčby warfarinem v prevenci tromboembolických komplikací u nemocných s FS. Tato indikace byla schválena americkou a kanadskou kardiologickou společ-

ností, schválení EMA je již formalitou a očekává se v nejbližší době.

Literatura

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
2. Gersh BJ, Tsang TSM, Seward JB. The changing epidemiology and natural history of nonvalvular atrial fibrillation: clinical implications. *Transactions Am Clin Climatol Assoc* 2004; 116: 149–160.
3. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115–1119.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
5. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018–3026.
6. Weitz LJ, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs*: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 2345–2465.
7. Schirmer SH, Baumhackel M, Neuberger HR, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2067–2076.
8. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–1698.
9. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690–698.
10. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–295.
11. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127.
12. Van Ryn J, Litzenburger T, Waterman A, et al. Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antipode selective to dabigatran in vitro and in vivo models. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57, poster board No 1142–1367.
13. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al., 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.
14. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al., 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.
15. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, et al., RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees. Dabigatran ver-

sus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res*. 2010; 126(3): 175–182.

16. Schulman S, Kearon C, Kakkar et al., RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361(24): 2342–2352.
17. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Randomized dabigatran etexilate dose finding study in patients with acute coronary syndromes post index event with additional risk factors for cardiovascular complications also receiving aspirin and clopidogrel (RE-DEEM). *Circulation* 2009; 120: abstrakt 165.
18. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. 2007; 100(9): 1419–1426.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
21. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. 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: 975–983.
22. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011; 123: 131–136.
23. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361: 1200–1202.
24. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154(1): 1–11.
25. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
26. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). *J Am Coll Cardiol* 2011; doi: 10.1016/j.jacc. 2011.01.010.
27. Cairns S, Connolly S, Mc Murtry S, et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27: 74–90.
28. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 11–14 April 2011. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=page/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001243.2011.

Článek přijat redakcí: 27. 4. 2011

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2011

MUDr. Kateřina Lefflerová, CSc.

Klinika kardiologie,
Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
kale@medicon.cz