

Výběr nemocných k léčbě NOAC – co zohlednit?

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.¹, doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.²

¹Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

²II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK, Praha

V současné době máme k léčbě a k prevenci trombotických a tromboembolických stavů k dispozici několik perorálních antikoagulantů – warfarin, dabigatran, rivaroxaban a apixaban. V řadě indikací je možnost volby, jindy je preference jednoho postupu výhodnější – jak z pohledu větší účinnosti, tak vyšší bezpečnosti a někdy je výběr omezen jen na jedno antikoagulans. Příkladem, kdy možno volit kterýkoliv antikoagulans, je prevence iktu u jinak nekompromitovaného nemocného, při vysokém riziku tromboembolické mozkové příhody nejspíše upřednostníme dabigatran ve vyšší dávce. Naopak v přítomnosti středně těžkého až těžkého snížení glomerulární filtrace nelze užít dabigatran a nutno volit z xabanů či u terminálního renálního selhání je jedinou možností warfarin. Podobně dabigatran není vhodný u nemocného s koronárním postižením či vysokým rizikem akutní koronární příhody. Naopak u nemocného s vyšším rizikem krvácení, zejména krvácení do trávicího traktu, je optimální možností podání apixabanu či warfarinu. Při vyšším riziku jak cerebrovaskulární ischemické příhody, tak krvácení do trávicího traktu je opět nejvýhodnější apixaban. V jiné indikaci, např. v profylaxi tromboembolické příhody u nemocných po zákrocích na velkých nosných kloubech, preferujeme rivaroxaban či apixaban. V situaci, kdy vybíráme antikoagulans k léčbě akutní flebotrombózy, musíme zohlednit, zda chceme volit strategii jednoho léčiva od počátku – pak je možností rivaroxaban či apixaban, či zda zahájíme léčbu nízkomolekulárním heparinem a teprve v subakutní fázi podáme perorální antikoagulans, pak je možností dabigatran či warfarin. Další specifické situace a důvody preference jsou probrány v tomto přehledu.

Klíčová slova: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, fibrilace síní, flebotrombóza, plicní embolie.

Choosing patients for NOAC treatment: what to take into account?

Currently, several oral anticoagulant drugs are available to treat and prevent thrombotic and thromboembolic states – warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. In a number of indications, there are options to choose from; at other times, the preference of one approach is more favourable – both in terms of higher efficacy and better safety, or sometimes the choice is limited to one anticoagulant only. An example when any anticoagulant can be chosen is the prevention of stroke in an otherwise uncompromised patient; when there is a high risk of thromboembolic stroke, dabigatran at a higher dose will most likely be preferred. By contrast, dabigatran cannot be used in the presence of moderate to severe reduction in glomerular filtration rate, and it is necessary to choose from xabans or, in terminal renal failure, warfarin is the only option. Similarly, dabigatran is not suitable in a patient with coronary involvement or a high risk of acute coronary event. However, in a patient with a higher risk of bleeding, particularly gastrointestinal bleeding, administration of apixaban or warfarin is an optimal option. With a higher risk of both cerebrovascular ischaemic event and gastrointestinal bleeding, apixaban is again most advantageous. In another indication, e.g. in thromboembolic event prophylaxis in patients after surgeries on major weight-bearing joints, rivaroxaban or apixaban are preferred. In the situation when an anticoagulant for treating acute phlebothrombosis is being chosen, it has to be taken into account whether we want to choose a one-drug strategy from the beginning – then rivaroxaban or apixaban is the option, or whether to initiate treatment with low-molecular-weight heparin and to administer an oral anticoagulant only in the subacute phase – then dabigatran or warfarin is the option. Other specific situations and reasons for preference are discussed in this review paper.

Key words: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, atrial fibrillation, phlebothrombosis, pulmonary embolism.

Interní Med. 2015; 17(3): 118–122

Racionální výběr léčiva musí zohlednit reálný přínos léčby ve vztahu k riziku. U antikoagulantů, kdy zasahujeme do významného reparačního mechanismu, to platí dvojnásob. Výběr musí zohlednit danou indikaci, daného nemocného, souběžnou medikaci a teprve pak možno zvolit optimální léčivo. Při možnosti volby možno přihlídnout též k osobním zkušenostem s tím či oním přípravkem.

Při volbě antikoagulantů nutno v první řadě respektovat schválené indikace jednotlivých léčiv (obrázek 1). Skupina označovaná jako NOAC (Non-vitamin K Oral AntiCoagulants, či dříve New Oral AntiCoagulants) má v jádře indikace obdobné. Užití rivaroxabanu v kombinaci s duální protidestičkovou léčbou u nemocných po

infarktu myokardu je v praxi užíváno vzácně, riziko krvácení významně snižuje vlastní přínos. Indikační spektrum warfarinu je širší, zejména je nutno zdůraznit nezastupitelnou úlohu v profylaxi trombotických a tromboembolických komplikací u nemocných po implantaci chlopenních náhrad. V této indikaci se NOAC neosvědčila či jejich efekt nebyl prověřován. V léčbě a profylaxi trombotických komplikací v graviditě je warfarin od 2. trimestru alternativou nízkomolekulárních heparinů.

V jednotlivých indikacích se výběr optimálního léčiva u daného nemocného může lišit. Zde zohledňujeme jak doklady o účinku a farmakologické vlastnosti léčiva, tak specifika daného nemocného, jako je komorbidita,

souběžná medikace, compliance a preference nemocného užívat lék v jedné či dvou denních dávkách, renální a jaterní funkce či další aspekty. Je proto výhodné v hlavních indikacích probrat výběr samostatně. Pro přehlednost byla při výběru antikoagulantů v indikaci profylaxe iktu a systémové embolizace u fibrilace síní zvolena forma tabulky.

Důvody preference jednotlivých antikoagulantů vycházejí z platných SPC. Dále v *indikaci profylaxe iktu při fibrilaci síní* ze studií RE-LY, ROCKET AF a ARISTOTLE, v *indikaci léčby TEN* z obou studií RECOVER, studie EINSTEIN DVT + PE či AMPLIFY, v *prevenci recidivy TEN* ze studií RE-MEDY, RE-SONATE, EINSTEIN EXT či AMPLIFY EXT a konečně v *indikaci profylaxe TEN u výkonů*

Obrázek 1. Srovnání indikačního spektra nových antikoagulancií a warfarinu

indikace	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	warfarin
prevence TEN (v ortopedických indikacích)	✓	✓	✓	✓
léčba TEN (flebotrombóza a plicní embolizace)	✓	✓	✓	✓
prevence rekurence TEN	✓	✓	✓	✓
prevence CMP a syst. embolizace u FIS	✓	✓	✓	✓
sekundární prevence AKS		✓		✓
prevence trombózy u chlopenních náhrad				✓
antikoagulační léčba v graviditě				✓

na velkých nosných klubech ze studií RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE, ze série studií RECORD a ADVANCE. Metodickým problémem vzájemného porovnání NOAC je skutečnost, že studie nejsou koncipovány head-to-head, vzájemným komparátorem je warfarin či enoxaparin. Závěry tzv. síťové analýzy nutno interpretovat uvážlivě. Další výhody plynou z různě rizikových populací, různé kvality léčby warfarinem i ze schémat studií. Při vzájemném porovnání je proto užito

srovnatelných analýz (např. podle zařazení do terapeutických větví ITT – intention to treat). Pokud preference vychází z dalších analýz, jsou tyto uvedeny.

Výběr perorálního antikoagulancia ve specifických situacích v indikaci fibrilace síní

Profylaxe mozkové příhody či systémové embolizace u nemocných s vyšším rizikem

(CHADS₂ skóre ≥ 1) je nejčastější indikací a současně u většiny nemocných již léčbou celoživotní. Proto má výběr nejvhodnějšího léku velký význam. Užití NOAC v této indikaci bylo doloženo v řadě výše uvedených studií. Ty se vzájemně lišily – dabigatran byl podáván v otevřeném uspořádání, xabany ve dvojité zaslepeném, populace zařazená ve studii s rivaroxabanem byla rizikovější a úroveň antikoagulační léčby warfarinem horší. To nutno vzít v úvahu při analýze. Vzhledem k tomu, že primární hodnocení účinku dabigatranu a apixabanu bylo provedeno v celé kohortě od randomizace (ITT – intention to treat) a u rivaroxabanu jen u nemocných skutečně léčených, je srovnání studií sjednoceno a užito obvyklejší hodnocení ITT.

Rozdíly mezi jednotlivými NOAC je možno najít v několika bodech, první je mechanismus účinku. Dabigatran inhibuje katalytickou funkci trombinu, není zřejmé, zda též tlumí jeho účinek na primární hemostázu, fibrinolýzu, endoteliální buňky apod. Naopak xabany inhibují faktor Xa snižují nabídku trombinu. Tyto rozdíly mohou vysvětlovat odlišnosti ve farmakodynamickém působení (např. v efektu na trombolýzu) a menší vliv na potlačení výskytu infarktu myokardu (1, 2). Další důležitým rozdílem je dominantní eliminace dabigatranu glomerulární filtrací (nikoli tubulární sekrecí),

Tabulka 1. Farmakologická charakteristika nových perorálních antikoagulancií

	dabigatran (Pradaxa)	rivaroxaban (Xarelto)	apixaban (Eliquis)
mechanismus účinku	přímá kompetit. inhibice trombinu	přímá kompetitivní inhibice f. Xa	
prolétivo/bioaktivace	dabigatran etexilát/aktivace CES-1	ne	ne
biologická dostupnost	6–7 % (zvýšená při inhibici P-gp)	80–100 % (zvýšena potravou)	50–80 %
nástup účinku (p.o. podání)	30–60 min	30–60 min	30–60 min
dosažení max. efektu (t _{max})	1–2 hod.	1–4 hod., medián 2 hod.	1–4 hod., medián 2 hod.
plazmatický poločas (t _{1/2}) při opakované běžné dávce	12–17 hod.	v mladém/středním věku 5–9 hod u seniorů 11–13 hod	11–14 hod
vazba na plazmat. proteiny	nízká (částečně dialyzovatelný)	vysoká (nedialyzovatelný)	vysoká (nedialyzovatelný)
renální vylučování	80 % – vysoké riziko kumulace, vhodná redukce dávky při CrCl < 50 ml/min, KI při CrCl < 30 ml/min	33 % (další třetina elimin. renálně jako inaktivní metabolit), nízké riziko kumulace u renální insuficience	25 %, nízké riziko kumulace u renální insuficience
účast transportních systémů na bioeliminaci	P-gp (jen prolétivo dabigatran etexilátu)	P-gp, BCRP	P-gp, BCRP
účast izoenzymů CYP na biotransformaci	ne	CYP3A4 (z 25 %)	CYP3A4 (z 66 %)
optimální test ke stanovení koncentrace či aktivity (vhodný za spec. situací – před operací, při krvácení apod.)	Hemoclot – kalibrováný dilutovaný trombinový čas informace o konc. dabigatranu v plazmě	kalibrovaná kvantitativní analýza aktivity anti-Xa (anti FXa chromogenic assay), doporučené pro rivaroxaban – např. Biophen, Technochrom, Technoclon doporučené pro apixaban – Rotachrom anti-FXa assay	
běžně dostupný test pro akutní orientaci o antikoagulační aktivitě	aPTT – rychle dostupná orientace o vyšší funkční	protrombinový či dilutovaný protrombinový čas	
antidotum (2. či 3. fáze hodnocení)	idarucizumab (3. fáze) aripazin – PER977 (2. fáze)	adaxanet α (3. fáze) aripazin – PER977 (2. fáze)	

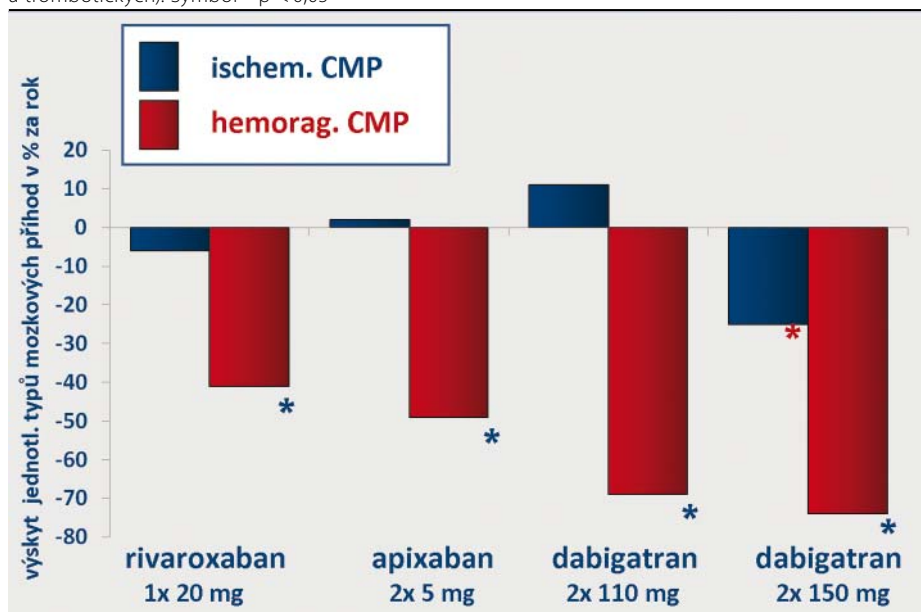
vysvětlivky: CES-1 – karboesteráza 1, P-gp – glykoprotein P (eliminační pumpa), BCRP – breast cancer resistance protein (eliminační pumpa), CYP3A4 – izoenzym cytochromového systému 3A4 (transformační oxidáza), aPPT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, INR – International Normalised Ratio, KI – kointraindikace, ClCr – clearance kreatininu

naopak u xabanů je renální eliminace v pozadí. Proto aplikace dabigatranu již od snížení clearance kreatininu pod 80 ml/min zvyšuje koncentraci i výskyt krvácivých komplikací, při poklesu ClCr pod 50 ml je doporučena redukce dávky a pod 30 ml/min je léčba kontraindikována (3). Ostatní rozdíly jsou méně významné, lékové interakce se ve velké většině týkají všech NOAC současně, většina induktorů i inhibitorů působí paralelně na transportní i metabolický systém – glykoprotein P a izoenzym CYP3A4. Skutečnost, že dabigatran není substrátem oxidázy CYP3A4 tak nemá zásadní dopad. Podrobnější přehled rozdílů je uveden v tabulce 1.

Vzhledem k tomu, že při kompetitivní inhibici je efekt závislý na plazmatické koncentraci, je délka působení v přímém vztahu k plazmatickému poločas. Z tohoto důvodu je rivaroxaban k aplikaci v jedné denní dávce tím méně výhodným, jeho poločas je nejkratší. Na tomto místě je nutno upozornit, že na konci dávkového intervalu se dostáváme na hranici účinné terapeutické hladiny, při vynechání jedné dávky léku již pacient nebude účinně chráněn. Naopak při vynechání jedné dávky dabigatranu či apixabanu stále u většiny nemocných setrváváme v terapeutickém okně. K léčbě rivaroxabanem proto jsou vhodní pouze nemocní schopní plně dodržovat léčebný režim.

Při porovnání účinnosti a bezpečnosti jednotlivých NOAC s warfarinem je patrná zejména jejich větší bezpečnost. Více poklesl výskyt velkých krvácení, zejména však krvácení intrakraniálních, než došlo ke snížení výskytu iktu ischemického (obrázek 2). Pouze u vyšší dávky dabigatranu byl doložen samostatný pokles iktu ischemického, u ostatních se na poklesu primárního ukazatele nejvíce podílel nižší výskyt mozkových příhod hemoragických. Při volbě NOAC a volbě optimální dávky tak hraje významnou úlohu poměr rizika tromboembolické a hemoragické příhody. Z tohoto pohledu byla léčba dabigatranem (v dávce 2x 150 mg) spojena s největším poklesem ischemických iktů i veškerých mozkových příhod (RR 0,65; CI 0,52–0,81), velká krvácení však ovlivněna nebyla. Apixaban má doložen pokles všech typů mozkových příhod (RR 0,79; CI 0,66–0,95) a současně i pokles velkých krvácení (RR 0,69; CI 0,60–0,80). Dalším aspektem je riziko krvácení do trávicího traktu – dabigatran ve standardní dávce 2x 150 mg i rivaroxaban riziko zvýšil o polovinu, apixaban (při porovnání s warfarinem) riziko nezvýšil (4). Konečně,

Obrázek 2. Efekt NOAC při fibrilaci síní v profylaxi CMP ve studiích ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE a RELY v analýze „intention to treat“. Je patrné, že rozhodujícího poklesu ve výskytu iktů bylo dosaženo snížením incidence příhod hemoragických a jen ojediněle iktů ischemických (tromboembolických a trombotických). Symbol * $p < 0,05$



z hlediska bezpečnosti je nejdůležitější stanovení glomerulární filtrace. Při poklesu pod 50 ml/min., resp. dokonce pod 80 ml/min., je výhodnější volit rivaroxaban či apixaban.

Výhody jednotlivých antikoagulancií jsou uvedeny v tabulce 2. Náklady na léčbu, resp. dostupnost NOAC v porovnání s warfarinem nebyla zohledněna. Nicméně tento faktor patří k nejvýznamnějším.

Výběr perorální antikoagulancia ve specifických situacích v indikaci léčby tromboembolické nemoci

Výběr optimální antikoagulancia v léčbě tromboembolické nemoci – flebotrombózy a plicní embolie – vychází jak ze závěrů klinických studií, tak z farmakokinetických vlastností jednotlivých léčiv. Při porovnání studií 3. fáze hodnocení se opět setkáme s několika rozdíly. Nejvýznamnější je skutečnost, že rivaroxaban a apixaban byly podávány od počátku léčby, naopak dabigatran až po několikadenním období léčby enoxaparinem. Rivaroxaban a apixaban (studie EINSTEIN DVT + PE a AMPLIFY) tak jsou hodnoceny proti iniciální léčbě enoxaparinem a následné léčbě warfarinem, dabigatran (dvě studie RE-COVER) pouze proti warfarinu. Studie EINSTEIN s rivaroxabanem byla (na rozdíl od obou ostatních) otevřená.

Analýza výsledků ukazuje, že ani jedno NOAC nedoložilo větší účinnost proti warfarinu či kombinaci nízkomolekulárního heparinu – LMWH a warfarinu. Bezpečnost, tj. výskyt velkých krvácení byl v rivaroxanové větvi poloviční

(RR 0,54; CI 0,37–0,79), v apixabanové třetinový (RR 0,31; CI 0,17–0,55), při léčbě dabigatranem nebyl doložen rozdíl. Při sledování velkých a klinicky významných krvácení byl přítomen téměř poloviční pokles při léčbě dabigatranem (RR 0,56; CI 0,45–0,71) a více než poloviční při léčbě apixabanem (RR 0,44; CI 0,36–0,55). Čistý klinický přínos (součet ukazatelů účinnosti a bezpečnosti) byl příznivý při léčbě oběma xabany (tabulka 3). Lze konstatovat, že není zásadní rozdíl v účinnosti a bezpečnosti, dá se připustit, že apixaban byl při nepřímém srovnání mírně bezpečnější, resp. bylo dosaženo nejvyššího čistého klinického přínosu (RR 0,62; CI 0,47–0,83).

Pomineme-li rozdíly na podkladě farmakodynamického, zejména význam glomerulární filtrace, pak hlavním kritériem výběru NOAC bude preference lékaře a nemocného. Bude-li upřednostněno podání jednoho léčiva od počátku, pak můžeme volit jeden z obou xabanů, naopak při volbě parenterální terapie LMWH na počáteční období je indikován dabigatran.

Výběr perorální antikoagulancia v indikaci prodloužení léčby tromboembolické nemoci

Po skončení 3–12měsíční antikoagulační léčby flebotrombózy či plicní embolie je možno zvážit prolongaci na další období, rozhodující je reziduální riziko. Při porovnání výsledků studií RE-SONATE, EINSTEIN EXT a AMPLIFY EXT nenajdeme výraznější rozdíly v účinnosti, pokles proti placebo byl 80–90%. Rovněž zásadní rozdíly nebyly doloženy ani v bezpečnosti, tj. v incidenci velkých a klinicky

Tabulka 2. Volba optimálního antikoagulantu v profylaxi iktu či systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní

Specifický faktor/komorbidita provázející nevalvulární fibrilaci síní	Optimální antikoagulant	Důvod preference
vysoké riziko tromboembolie při nízkém riziku krvácení u jinak nekompromitovaného nemocného	dabigatran 150 mg apixaban	doložen největší pokles rizika tromboembolické příhody (CMP či systémové embolizace) v porovnání s warfarinem pro vyšší dávku dabigatranu, při této dávce (jako u jediného NOAC) doložen pokles samotných ischemických iktů, v analýze ITT též apixaban významně snížil riziko tromboembolické příhody při porovnání s warfarinem
vysoké riziko tromboembolie při středním či vysokém riziku krvácení	apixaban	doložen vysoký pokles rizika tromboembolické příhody a současně největší pokles velkých krvácení
vysoké riziko gastrointestinálního krvácení (např. anamnéza vředové choroby, GERD, užívání NSA)	apixaban	zvýšení rizika významného gastrointestinálního krvácení při léčbě dabigatranem i rivaroxabanem (ve srovnání s warfarinem), naopak apixaban riziko gastrointestin. krvácení nezvyšoval (4)
přítomnost ICHS či vyšší riziko koronární příhody	rivaroxaban, apixaban	v kontrolovaných studiích s dabigatranem i ost. gatranu doložen vyšší výskyt infarktu myokardu v porovnání s warfarinem, u xabanů naopak trend k nižšímu výskytu (1, 2)
renální insuficience (ClCr 30–50 ml/min.)	rivaroxaban, apixaban	nízký podíl renální eliminace u xabanů, vysoký u dabigatranu, též při redukcí dávky dabigatranu (2x 110 mg) při ClCr 30–50 ml/min. doložen vyšší výskyt krvácení (3)
renální insuficience (ClCr 15–30 ml/min.)	apixaban, rivaroxaban	nízký podíl renální eliminace u xabanů, vysoký u dabigatranu
renální selhání (ClCr pod 15 ml/min.)	warfarin	není eliminován renálně
pokročilejší jaterní selhání při zachované glomerulární filtraci	dabigatran	gatranu i warfarin degradovány a eliminovány převážně hepatálně, dabigatran renálně
léčba silnými/středními inhibitory či induktory efluxního transportéru glykoproteinu P	warfarin, ev. redukováná dávka NOAC	všechna NOAC jsou substráty P-gp, vysokou afinitu k pumpě má zejm. dabigatran etexilát dabigatran kontraindikován při léčbě silnými inhibitory P-gp
léčba silnými/středními inhibitory či induktory oxidázy CYP3A4	warfarin, ev. dabigatran či redukováná dávka NOAC	rivaroxaban a apixaban jsou substráty biodegradace oxidázy CYP3A4, vzhledem k tomu, že inhibitory a induktory P-gp a CYP3A4 jsou z velké části společné, jsou rozdíly v ovlivnění expozice gatranů a xabanů malé, xabany kontraindikovány při léčbě silnými inhibitory P-gp a CYP3A4
preference jedné denní dávky	rivaroxaban	rivaroxaban indikován 1x denně, dabigatran a apixaban 2x denně
fibrilace síní na valvulárním podkladě, zejm. po implantaci chlopní náhrady	warfarin	v této indikaci není doložen účinek přímých perorálních antikoagulantů
fibrilace síní v graviditě s vysokým rizikem tromboembolie	warfarin či LMWH	kontraindikace nových antikoagulantů a vyšších dávek warfarinu v graviditě
potřeba spolehlivého monitorování léčby (např. u nemocného nepravidelně užívajícího léky)	warfarin	jsou dány jednoznačné hranice terapeutického okna pro stanovení INR, toto vyšetření je běžně dostupné a ekonomicky není náročné, u xabanů a gatranů není stanovení některými testy běžně dostupné a interpretace není tak jednoznačná

Vysvětlivky: skóre rizika tromboembolizace – CHADS₂ či CHA₂DS₂-VASc, skóre rizika krvácení – HAS-BLED, GERD – gastro-ezofageální refluxní choroba, NSA – nesteroidní antirevmatika, ClCr – clearance kreatininu, P-gp – glykoprotein P, ITT – intention to treat (do analýzy vzati všichni nemocní od iniciální randomizace, nikoli jen ti, kteří pokračovali v léčbě)

významných krvácení, jejich výskyt byl vzácný (pod 1%). V této indikaci pak volíme antikoagulant podle vlastní preference, pouze nutno přihlídnout k renálním funkcím a souběžné léčbě.

Výběr perorálního antikoagulantu v profylaxi TEN u ortopedických výkonů na nosných kloubech

Profylaxe tromboembolických příhod u operací nosných kloubů byla první schválenou indikací NOAC. Řada studií porovnávala efekt s enoxaparinem u náhrady kyčle či kolene, jejich analýza hodnotila efekt na prevenci plicní embolie či proximální flebotrombózy, tedy primárních ukazatelů efektu (5). V porovnání s enoxaparinem byl rivaroxaban účinnější. Pokles příhod o polovinu (RR 0,50; CI 0,34–0,73) byl bohužel zaplacen téměř dvojnásobným výskytem velkého krvácení (RR 1,88; CI 0,92–3,82). Léčba apixabanem byla při nepřímém srovnání s rivaroxabanem jen

Tabulka 3. Porovnání studií s NOAC v indikaci léčby TEN

Léčivo	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
studie	RE-COVER I + II	EINSTEIN DVT + PE	AMPLIFY
první nefatální či fatální tromboembolická příhoda	1,09 (0,77–1,54)	0,89 (0,66–1,19)	0,84 (0,60–1,18)
velké krvácení	0,73 (0,48–1,11)	0,54 (0,37–0,79)	0,31 (0,17–0,55)
velké krvácení či klinicky relevantní krvácení	0,56 (0,45–0,71)	0,93 (0,81–1,06)	0,44 (0,36–0,55)
čistý klinický přínos (rekurence TEN + velké krvácení)	neudáno	0,77 (0,61–0,97)	0,62 (0,47–0,83)

o málo méně účinná (RR 0,63; CI 0,36–1,01), nicméně proti enoxaparinu nebylo dosaženo statistické významnosti. Velké krvácení (v porovnání s enoxaparinem) však jeví trend k poklesu (RR 0,81; CI 0,64–1,01), v porovnání s rivaroxabanem byl pokles významný. Léčba dabigatranem byla srovnatelně účinná i bezpečná v porovnání s enoxaparinem. Obdobné nálezy byly zjištěny při sledování symptomatické plicní embolizace

či klinicky významných krvácení. Rivaroxaban byl v porovnání s enoxaparinem účinnější, ale zatížen klinicky významnými hemoragickými příhodami, apixaban s trendem k poklesu příhod a s významně nižším výskytem krvácení a pro dabigatran byla doložena stejná účinnost i bezpečnost v porovnání s enoxaparinem.

Na základě těchto dat lze v indikaci profylaxe TEN doporučit rivaroxaban jako význam-

ně účinnější, ale méně bezpečný v porovnání s LMWH. Apixaban byl významně bezpečnější (jak v profylaxi velkého, tak klinicky významného krvácení), při sledování účinnosti však nebylo dosaženo statistické superiority v porovnání s enoxaparinem. Dabigatran nebyl ani účinnější, ani bezpečnější. Pro výběr optimálního NOAC v této indikaci je nutno porovnat riziko trombózy a krvácení a na základě odhadu volit rivaroxaban nebo apixaban.

Závěrem nutno zdůraznit, že uvedené rozdíly mezi NOAC ve všech indikacích nejsou postaveny na přímém srovnání ve studiích head-to head, tyto studie v nejbližší době nejsou plánovány. Rozdíly mezi jednotlivými léčivy je tak nutno vidět jako pravděpodobné a při výběru konkrétního NOAC stavět zejména na farmakokinetických vlastnostech, zejména na stavu glomerulární filtrace. Vyšší

riziko infarktu myokardu při léčbě gatranu je sice postaveno na post-hoc analýze, nicméně statistici hodnotí významnost nad 99 %. Stejně tak je tomu s vyšším rizikem gastrointestinálního krvácení při léčbě rivaroxabanem či dabigatranem.

Literatura

1. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (3): e000515.
2. Artang R, Rome E, Nielsen JD, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol.* 2013; 112 (12): 1973–1979.
3. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Response to letter regarding article, „Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial analysis“, *Circulation*, 2014; 130 (22): e195.

4. Desai J, Kolb JM, Weitz J, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants-defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost.* 2013; 110 (2): 205–211.

5. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res.* 2012; 130 (2): 183–191.

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2015

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha
Ruská 87, 101 00 Praha 10
jbult@lf1.cuni.cz
