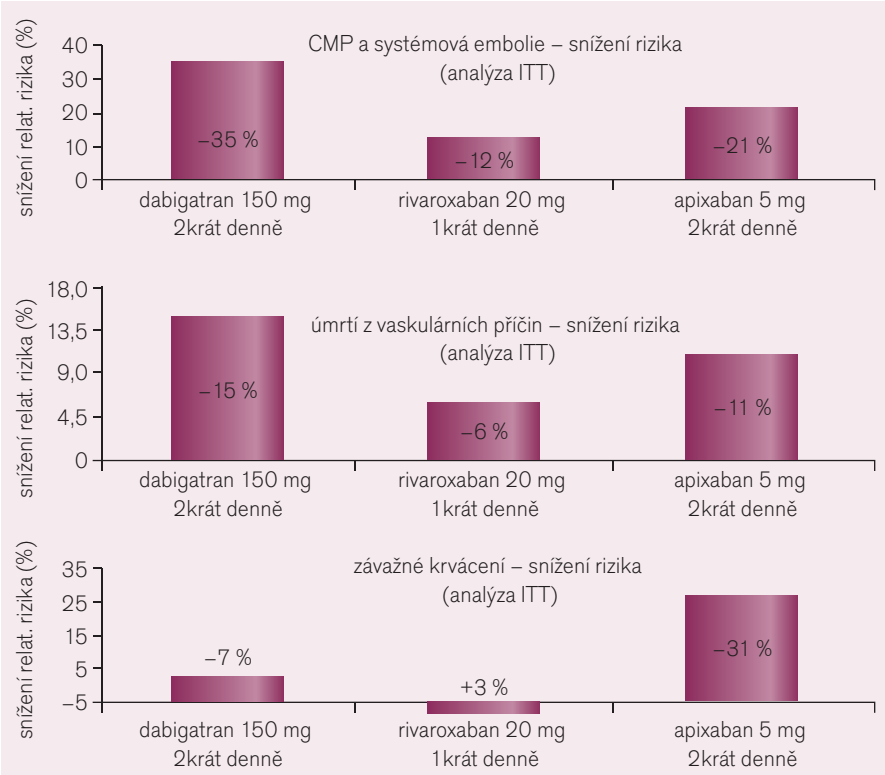
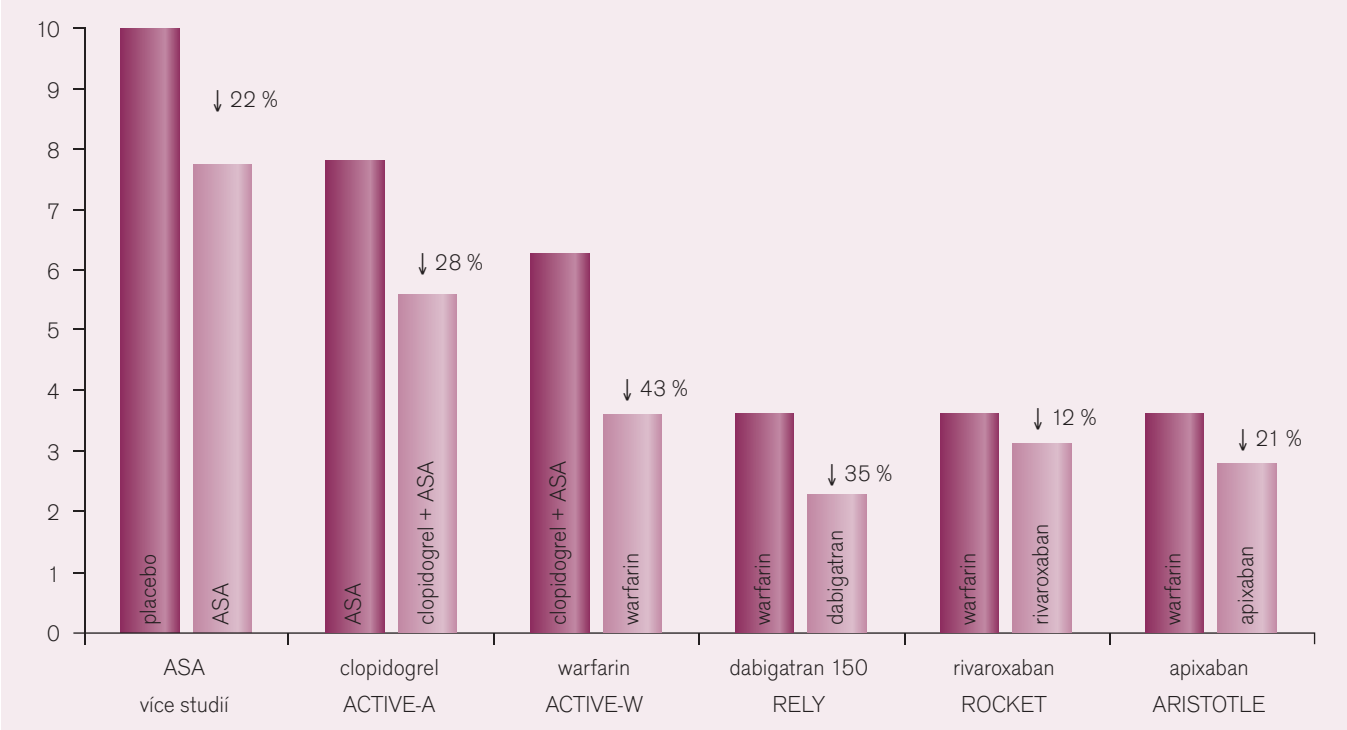
proLékaře.cz | 22.7.2025



Obr. 10. Srovnání kritérií účinnosti a bezpečnosti ve studiích RE-LY s dabigatranem, ROCKET AF s rivaroxabanem a ARISTOTLE s apixabanem, všech hodnocených standardně podle kritéria ITT.

nálním selháním (zde jen redukujeme mírně dávku na 15 mg). Stran gastrointestinální tolerance je rivaroxaban i apixaban lépe snášen. Určitou výhodou i nevýhodou rivaroxabanu je aplikace v jedné denní dávce. Výhodná je díky menším nárokům na počet denních tablet, naopak v situaci, kdy nemocný dávku vynechá, je nevýhodou obnovení koagulace, tj. odeznění účinku při subterapeutické hladině léčiva. V porovnání farmakoekonomické výhodnosti máme jedinou studii srovnávající oba přímé inhibitory v podmínkách kanadského zdravotnictví [8]. V modelu dlouhodobého sledování při snížené incidenci intrakraniálního krvácení (0,33 dabigatran vs 0,71 rivaroxaban) a ischemických iktů (3,40 vs 3,96) na každých 100 pacient-roků byla zjištěna větší výhodnost dabigatranu při nižších nákladech na získaný hodnotný rok života (QUALY).

Druhé porovnání je nutno udělat i proti ostatním antikoagulanciím, zejména pak proti dosavadnímu standardu – warfarinu. Nespornou **výhodou přímých inhibitorů je perorální aplikace, větší spolehlivost účinku bez nutnosti monitorování, větší účinnost a zpravidla i vyšší bezpečnost.** To jsou vlastnosti, které jsou z hlediska nemocného i zdravotníků jednoznačně preferovány. Dosud dostupné perorální antikoagulans warfarin má řadu nevýhod, zejména pomalý nástup účinku, velkou intra- i interindividuální variabilitu efektu, nutnost monitorace léčby, riziko lékových a potravinových interakcí, vyšší riziko krvácení i dalších nežádoucích účinků. Naproti tomu výhodou warfarinu jsou **nízké přímé náklady na léčbu.** Srovnáme-li však náklady veškeré, tedy stanovení nákladů na získaný hodnotný rok života (QUALY), pak ve vyspělejších zemích dopadl **farmakoekono-**



Obr. 11. Pokles rizika iktu u nemocných s fibrilací síní při různé antitrombotické strategii (převzaté od Chris Granger, Symposium ESC Congress Paris, ESC 2011).

proLékaře.cz | 22.7.2025

mický pohled ve prospěch rivaroxabanu a dabigatranu. Tedy porovnáme-li nejen přímé náklady, ale započítáme-li i cenu odvrácených iktů a významných krvácivých příhod, zjistíme, že i po finanční stránce jsou přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a faktoru Xa (rivaroxaban) výhodné.

Porovnáme-li účinnost nových přímých inhibitorů trombinu s ostatními antitrombotiky, je doložen nejvýraznější efekt této nové skupiny na pokles tromboembolických komplikací, zejména však na snížení výskytu iktů, u nemocných s fibrilací síní (obr. 11).

Nová antikoagulancia jsou nejen bezpečnější a účinnější ve srovnání s warfarinem, ale jsou také **výrazně účinnější při srovnatelné bezpečnosti proti léčbě kyselinou acetylsalicylovou.** Minimálně to platí pro apixaban, kde ve studii AVERROES došlo u nemocných s fibrilací síní k více než polovičnímu výskytu iktu nebo systémové tromboembolizace (RR 0,46; CI 0,33–0,64) ve srovnání s léčbou kyselinou acetylsalicylovou [9]. Per analogiam bude nejspíše platit, že léčba novými antikoagulancii bude rovněž účinnější než duální protidestičková léčba ASA s clopidogrelem. Léčba warfarinem vedla ve studii ACTIVE-W k významně nižšímu výskytu iktu – pokles o 43 % – oproti duální protidestičkové léčbě.

Přínos nových přímých inhibitorů trombinu a faktoru Xa recentně zhodnotily nové doporučené postupy pro profylaxi mozkových příhod u nevalvulární fibrilace síní vydané zainteresovanými odbornými společnostmi v USA jako American Heart Association a American Stroke Association [10] a Evropskou kardiologickou společností [11]. Hlavní zásady a změny proti předchozím doporučením je možno shrnout:

- Warfarin, dabigatran, rivaroxaban a apixaban jsou indikovány k profylaxi a k prevenci recidivy u nemocných s fibrilací síní non-valvulární etiologie.
- Při výběru konkrétního léčiva je nutno přihlédnout k přítomným rizikovým faktorům, snášenlivosti léčby, úspěchu držet účinnou a bezpečnou úroveň antikoagulace (rozmezí INR při léčbě warfarinem), k ekonomickým možnostem, k riziku lékových interakcí, k renálním funkcím a v neposlední řadě též k preferencím nemocného.
- Dabigatran v základní dávce 2krát 150 mg je účinnější alternativou warfarinu v profylaxi tromboembolizačních iktů a systémové embolizace při fibrilaci síní (s přítomností nejméně jednoho rizikového faktoru) při zachovaných renálních funkcích (tj. CrCl > 0,5 ml/sec), ve srovnání s warfarinem je výskyt krvácivých komplikací stejný.
- Dabigatran v redukované dávce 2krát 75 mg je indikován při snížených renálních funkcích v rozmezí CrCl 0,25 až 0,5 ml/sec. Při snížení clearance kreatininu pod 0,25 ml/sec není léčba dabigatranem indikována. U osob se zachovanými renálními funkcemi s fibrilací síní je doložena srovnatelná účinnost (pokles mozkových příhod a systémových tromboembolizačních příhod) a větší bezpečnost (pokles krvácivých komplikací) ve srovnání s warfarinem.
- Rivaroxaban v dávce 20 mg denně je alternativou warfarinu zejména u nemocných s větším rizikem tromboembolické příhody, tj. v profylaxi recidivy mozkové a systémové embolizace nebo s více rizikovými faktory. Při snížených renálních funkcích (CrCl 0,83 až 0,25 ml/sec) je preferována dávka 15 mg rivaroxabanu, ve fázi těžšího renálního selhání rivaroxaban indikován není.
- Apixaban v dávce 2krát 5 mg je u nemocných s fibrilací síní v prevenci tromboembolické příhody účinnější ve srovnání s léčbou kyselinou acetylsalicylovou u nemocných s kontraindikací warfarinu. Při srovnání s warfarinem je v dávce 2krát 5 mg účinnější v profylaxi mozkových příhod a systémových tromboembolizačních příhod, významněji snižuje celkovou mortalitu i výskyt závažného krvácení. V dávce redukované, tj. 2krát 2,5 mg je apixaban indikován u nemocných s vysokým rizikem krvácení (tj. s kumulací alespoň dvou faktorů – věk > 80 let, váha < 60 kg či při renální insuficienci). Při renálním selhání s CrCl < 0,42 ml/sec nelze apixaban užít ani v redukovaných dávkách.
- Dabigatran, rivaroxaban i apixaban (aplikované ve výše uvedeném dávkování) významně snižují výskyt intrakraniálního krvácení ve srovnání s léčbou warfarinem.

Závěr

Lze konstatovat, že pro nemocné s fibrilací síní se před námi otevírají možnosti léčit účinněji a bezpečněji, indikovat a skutečně účinně léčit podstatně větší procento indikovaných nemocných. Nicméně nikdy nesmíme zapomenout na to, že každá účinná léčba přináší svá rizika. U antitrombotik to platí dvojnásob, riziko krvácení je velmi reálné. Nicméně u lege artis vedené léčby přínos významně převažuje nad riziky.

Literatura

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 1557–1559.
2. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design ofthe ROCKET AF study. Am Heart J 2010; 159: 340–347.
3. 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.
4. Marlu R, Hodaj E, Paris A et al. Effectof non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. Thromb Haemost 2012; 108: 217–224.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151.
6. European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa. Press release 25/05/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/05/WC500127771.pdf.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.
8. http://www.thepharmacyconnection.com. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and system icembolism in atrial fibrillation. http://www.thepharmacyconnection.com/cardiology/2012/08/19/dabigatran-rivaroxaban-prevention-stroke-systemic-embolism-atrial-fibrillation/#lyrPqAwz0LkAwlLc.99.
9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806–817.
10. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Health care Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2012 Aug 2. [Epub ahead of print].
11. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update ofthe ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747. http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf.
12. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW et al. ACC//AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1231–1266.
13. Chris Granger, Symposium ESC congress Paris, 2011 (von Granger, Duke, ESC 2011).

Doručeno do redakce 6. 9. 2012
Přijato po recenzi 25. 9. 2012

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha,
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha
Jan.Bultas@lf3.cuni.cz

proLékaře.cz | 22.7.2025

KONTROLA KREVNÍHO TLAKU V PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCI CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

M. Souček, I. Řiháček

Souhrn

Primární a sekundární preventivní opatření významně snižují riziko vzniku cévní mozkové příhody. Hypertenze je jejím nejvýznamnějším rizikovým faktorem. Mírné snížení hodnot systolicko-diastolického krevního tlaku vede k 42% poklesu incidence cévní mozkové příhody. U pacientů, kteří již prodělali mozkovou příhodu, snižuje antihypertenzní léčba pravděpodobnost recidivy, a to i u těch, jejichž krevní tlak je považován za normální. Důkazy pro takovou léčbu byly získány především pro kombinaci ACE inhibitoru s diuretikem. V akutní fázi iktu nemáme dosud jednoznačné důkazy pro optimální léčbu. Použití blokátoru receptorů pro angiotenzin II v malé dávce se ukazuje jako bezpečné. Snížený krevní tlak může příznivě ovlivnit i kognitivní funkce a demenci.

Klíčová slova

hypertenze – cévní mozková příhoda – primární a sekundární prevence

Abstract

Blood pressure control in primary and secondary prevention of stroke. Primary and secondary preventive measurements significantly decrease the risk of stroke development. Hypertension is one of the most significant risk factors. Moderate drop in values of systolic-diastolic blood pressure leads to 42% decrease in the incidence of stroke. Anti-hypertensive treatment decreases the recurrence probability in patients that already have had a stroke, also in those considered to have normal blood pressure. Evidence for such treatment has been obtained primarily for the combination of ACE inhibitor and diuretic. Unambiguous evidence for optimal treatment in acute phase of a stroke is absent until now. Using angiotensin II receptor blockers in small doses has been shown as secure. Reduced blood pressure may also have a favourable impact on cognitive functions and dementia.

Keywords

hypertension – stroke – primary and secondary prevention

Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) zaujímají ze všech onemocnění třetí místo v úmrtnosti a první místo v invaliditě.

V České republice roste úmrtnost na CMP rychleji než úmrtnost na ischemickou chorobu srdeční a prevalence iktů se stále více posouvá do produktivního věku. Ischemický iktus nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) je tak jedním z hlavních prediktorů recidivy CMP, souhrnné riziko se za pětileté období udává 30–40 %. Nemocní po iktu jsou rovněž ohrožení infarktem myokardu (15 %) a úmrtím z jiných vaskulárních příčin (15 %). Incidence mozkových příhod v České republice se pohybuje mezi 250–300/100 000 obyvatel. Recidiva v průběhu pěti let po první CMP se vyskytuje ve 20 %. Úmrtnost činí za tři měsíce po CMP 15–20 %. Počet invalidních lidí po CMP se pohybuje v rozmezí 20–30 % [1]. Základní rizikové faktory iktu jsou uvedeny v tab. 1. Arteriální hypertenze je nejsilnějším rizikovým faktorem pro vznik CMP a řadí se svým významem hned za neovlivnitelné faktory, jako jsou věk, mužské pohlaví a rodinná anamnéza. Vztah krevního tlaku (TK) k výskytu CMP ukázali MacMahon et al, kteří publikovali výsledky několika observačních studií (celkem se jednalo o 405 000 jedinců bez akutní kardiovaskulární příhody v anamnéze) a ukázali, že riziko CMP roste kontinuálně již v rozmezí TK, které považujeme za normotenzi, a to již od hodnoty TK 115/70 mmHg. Nárůst diastolického TK o 5 mmHg je spojen se zvýšením incidence CMP asi o jednu třetinu. V dalších pracích bylo prokázáno, že vztah CMP se systolickým TK je ještě těsnější. Některé studie pomocí 24hodinového monitorování prokázaly, že jedinci s výrazným ranním vzestupem TK mají zvýšené riziko iktů.

Primární prevence CMP

Vysoký TK je nejzávažnějším rizikovým faktorem ischemické i hemoragické CMP. V roce 2007 byla vydána nová doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti, která při-

Tab. 1. Srovnání účinku nejvýznamnějších nových protidestičkových léků.

Neovlivnitelné	Ovlivnitelné
věk	hypertenze
pohlaví	cukrovka
rasa	hyperlipoproteinemie
dědičnost	fibrilace síní
předchozí CMP nebo TIA	zúžení krkavic
	kouření
	nadměrná konzumace alkoholu
	nízká vytrvalostní fyzická zátěž
	srdeční onemocnění