



## Apixaban (Eliquis®) byl koncem roku 2012 registrován také v indikaci prevence cévních mozkových příhod a systémových embolií u nemocných s fibrilací síní

Jaromír Hradec

Fibrilace síní je nejčastěji se vyskytující arytmie, její prevalence v populaci se pohybuje kolem 1,5 % a je výrazně závislá na věku. U lidí ve věku nad 60 let se vyskytuje již v 5 %, a nad 80 let věku dokonce kolem 10 %. Aplikováno na Českou republiku to znamená, že u nás v současnosti žije více než 150 000 nemocných s různými klinickými formami fibrilace síní. S postupně se prodlužujícím lidským věkem a stále úspěšnější léčbou akutních kardiovaskulárních stavů v populaci rychle narůstá počet nemocných s fibrilací síní. Odhaduje se, že do roku 2050 se počet nemocných s fibrilací síní v populaci zdvojnásobí až ztrojnásobí. Podobně jako v případě chronického srdečního selhání je to daň, kterou platíme za stále úspěšnější léčbu kardiovaskulárních onemocnění. Proto se také v souvislosti s fibrilací síní a chronickým srdečním selháním občas mluví o epidemiích 3. tisíciletí.

Fibrilace síní ohrožuje své nositele různými komplikacemi. Těmi nejzávažnějšími jsou tromboembolické příhody, nejčastěji v podobě cévních mozkových příhod (CMP). Nemocný s jakoukoliv klinickou formou fibrilace síní bez zajištění antikoagulační léčby má pětinašobně vyšší riziko, že ho postihne CMP, než je riziko v obecné populaci. Z nemocných, kteří trpí fibrilací síní, jich je každoročně 5 % postiženo CMP. Toto riziko prudce narůstá s přítomností některých rizikových faktorů, např. hypertenze, diabetes mellitus, srdečního selhání, věku nad 75 let a nejvíce pak již prodělané CMP nebo přechodné ischemické ataky (TIA) v anamnéze. Na přítomnosti takovýchto rizikových faktorů jsou založeny různé skórovací systémy, používané právě ke stanovení rizika CMP u nemocných s fibrilací síní. Nejznámějším a nejpoužívanějším z nich je skórovací systém CHADS<sub>2</sub>, který právě bere v úvahu výše uvedených pět rizikových faktorů, přičemž prodělaná CMP nebo TIA v něm má dvojnásobnou váhu. Nové doporučené postupy pro léčbu fibrilace síní zavádějí rozšířený skórovací systém, tzv. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, do kterého přidávají ještě některé další rizikové faktory (ženské pohlaví, cévní onemocnění a věk již od 65 let) s tím, že lépe diskriminuje nemocné s nízkým rizikem CMP. Při přítomnosti všech pěti rizikových faktorů ze staršího skórovacího systému CHADS<sub>2</sub> stoupá roční riziko CMP až takřka k 20 %! Tromboembolické CMP, které komplikují fibrilaci síní, jsou navíc těžší, více invalidizující a mají horší prognózu než ischemické CMP jiné etiologie. Skončí dvakrát častěji fatálně než ischemické CMP jiné etiologie, 25 % nemocných zemře do 30 dnů a 50 % do jednoho roku.

Vysoké riziko tromboembolických CMP lze významně snížit účinnou antikoagulační léčbou. Již od poloviny padesátých let minulého století se k tomuto účelu používal

s velkým úspěchem warfarin. Jak vyplývá z metaanalýzy pěti randomizovaných klinických studií, snižuje účinná antikoagulace warfarinem výskyt CMP u nemocných s fibrilací síní o takřka dvě třetiny a jejich celkovou mortalitu o jednu čtvrtinu. Warfarin je ovšem lék, který s sebou nese řadu nepříjemností a problémů a vůbec není lehké ho používat. Má úzké terapeutické rozmezí, mnohočetné interakce s léky i potravou a dlouhý biologický poločas. To vše vede k tomu, že léčebný účinek warfarinu je nutné pravidelně monitorovat stanovením INR a opakovaně upravovat jeho denní dávku. Výsledkem pak je, že přibližně polovina nemocných, kteří jsou indikováni k dlouhodobé/trvalé antikoagulační léčbě, warfarin vůbec nedostanou. A přibližně u poloviny z těch, kteří ho dostanou, není INR po většinu času udržováno v terapeutickém rozmezí, tj. mezi 2,0–3,0. Znamená to, že účinně a bezpečně je warfarinem léčena jen asi čtvrtina nemocných, kteří jsou pro fibrilaci síní k trvalé antikoagulaci indikováni. Pro obavy z komplikací není antikoagulační léčba zahájena především u starších nemocných, kteří ale na druhé straně mají nejvyšší riziko tromboembolických komplikací.

Pro nemocné, kteří byli z nejrozumnějších důvodů považováni za kontraindikované k dlouhodobé antikoagulační léčbě warfarinem, se často jako sice méně účinná, ale zato bezpečnější alternativa, podávala antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Podávání ASA občas sloužilo jako jakýsi alibismus pro lékaře, který na jedné straně nechtěl riskovat nežádoucí účinky nesprávně vedené antikoagulace warfarinem a na straně druhé si chtěl uchlácholit svědomí, že pro nemocného přece jenom něco udělal. Již delší dobu se však hromadí data o tom, že ASA má v prevenci tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní naprosto nedostatečný účinek. Nedávno to bylo potvrzeno také informacemi z velkých registrů a nejnověji ukázala naprosto jasně neúčinnost ASA v této indikaci klinická studie AVERROES (viz dále). Ve všech nových doporučeních byla proto ASA jako alternativa k dlouhodobé antikoagulační léčbě v prevenci tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní úplně vypuštěna.

V posledních letech se konečně po více než 50 letech objevila k warfarinu alternativa v podobě hned několika nových perorálních antikoagulancií ze skupin jednak přímých inhibitorů trombinu (tzv. gatrany) a jednak přímých inhibitorů aktivovaného koagulačního faktoru X (tzv. xabany). Tato nová perorální antikoagulantia mají „normálnější“ farmakokinetiku, jejich účinek není ovlivňován potravou, mají mnohem méně lékových interakcí

než warfarin a mají také předpověditelný léčebný účinek. Proto je jejich užívání daleko jednodušší než u warfarinu, mají schematizované uniformní dávkování a jejich léčebný účinek není třeba monitorovat žádným testem.

Po dabigatranu a rivaroxabanu byl koncem listopadu 2012 Evropskou lékovou agenturou schválen apixaban (Eliquis®) jako třetí nové perorální antikoagulans k prevenci CMP a systémových tromboembolických příhod u dospělých nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Apixaban je vyvíjen a marketován společně firmami Bristol-Myers Squibb a Pfizer. Registrace tohoto nového léku v nové indikaci je podložena výsledky dvou velkých klinických studií – ARISTOTLE a AVERROES, do nichž bylo dohromady zařazeno přibližně 24 000 nemocných s nevalvulární fibrilací síní, což v současnosti představuje největší studovaný soubor takovýchto nemocných. Studie AVERROES je jediná klinická studie, ve které bylo testováno nové perorální antikoagulans proti kyselině acetylsalicylové (ASA) u nemocných, kteří byli svými ošetřujícími lékaři považováni za nevhodné pro léčbu warfarinem. Studie byla ukončena předčasně pro naprosto jednoznačnou superioritu apixabanu nad ASA, což jistě nebylo tak velkým překvapením. Výskyt primárního cílového ukazatele, kterým byla prevence všech CMP (ischemických i hemoragických) a systémových embolizací, snížil apixaban proti ASA o plných 55 % ( $p < 0,0001$ ). Mírný nárůst větších krvácení při léčbě apixabanem přitom nebyl statisticky významný a ve výskytu fatálních a intrakraniálních krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA zjištěn vůbec žádný rozdíl, což bylo nepochybně překvapením příjemným.

Ve studii ARISTOTLE byl srovnáván randomizovaným a dvojité zaslepeným způsobem na více než 18 000 nemocných s nevalvulární fibrilací síní účinek apixabanu ve srovnání s warfarinem na prevenci tromboembolických příhod. Přestože byla tato studie, podobně jako ostatní studie s novými perorálními antikoagulancii u fibrilace síní, koncipována tak, aby prokázala non-inferioritu apixabanu, ve skutečnosti prokázala, že apixaban je ve srovnání s warfarinem superiorní v prevenci všech CMP (ischemických i hemoragických) a systémových embolií (primární cílový ukazatel účinnosti) a současně superiorní i ve výskytu velkých krvácení (primární cílový ukazatel bezpečnosti). Výskyt CMP a systémových embolizací byl při léčbě apixabanem o 21 % nižší než při léčbě warfarinem ( $p = 0,0114$ ) a přitom výskyt velkých krvácení byl při léčbě apixabanem o 31 % nižší než při warfarinu ( $p < 0,0001$ ). Výskyt nejobávanějších a většinou fatálních intrakraniálních krvácení byl při apixabanu nižší dokonce o 58 % ( $p < 0,0001$ ). Apixaban byl také superiorní co do ovlivnění celkové mortality, kterou proti warfarinu snížil o 11 % ( $p = 0,0465$ ). Účinnost apixabanu byla podobná ve všech protokolem specifikovaných podskupinách, neovlivnil ji věk, pohlaví, tělesná hmotnost, renální funkce, předchozí prodělaná CMP, diabetes mellitus ani celkové riziko tromboembolických komplikací hodnocené pomocí skóre CHADS<sub>2</sub>.

Odlišuje se v něčem apixaban od ostatních nových perorálních antikoagulancí, která jsou v současnosti na trhu? Domnívám se, že ano, a pokusím se v následujících odstavcích shrnout, v čem. Především byl apixaban zkoušen v zatím nejrozsáhlejšímu programu klinického výzkumu v oblasti prevence tromboembolických komplikací u ne-

mocných s fibrilací síní. V obou výše popsaných klinických studiích to bylo u celkem 24 000 nemocných! Apixaban je také jediným z nových perorálních antikoagulancí, které bylo ve studii AVERROES testováno u nemocných s fibrilací síní proti ASA.

Porovnání všech tří nových perorálních antikoagulancí je velmi obtížné, protože provedené klinické studie měly odlišné uspořádání a byli do nich zařazeni nemocní, kteří se lišili jak svými klinickými charakteristikami, tak i rizikem CMP. Přímé porovnání nových antikoagulancí chybí, a tak se musíme spokojit pouze s nepřímým porovnáním. Pro apixaban byla ve studii ARISTOTLE prokázána superiorita ve srovnání s warfarinem jak co do účinnosti (prevence cévních mozkových příhod a systémové embolie), tak i co do bezpečnosti (velká krvácení včetně krvácení intrakraniálních) a celkové mortality. Apixaban je prvním z nových perorálních antikoagulancí, u kterého se při srovnání s warfarinem prokázal významný pokles celkové mortality o 11 %. Je ale nutno konstatovat, že i dabigatran a rivaroxaban ukázaly stejný trend, byť nedosáhl statistické významnosti.

Přibližně jedna třetina nemocných s fibrilací síní má chronické onemocnění ledvin, často spojené s renální insuficiencí. Všechna nová perorální antikoagulancia se do jisté míry vylučují z organismu ledvinami. To může přinášet problémy v podobě zvýšeného rizika krvácení při těžším stupni renální insuficience, a proto je nutno u některých přípravků redukovat denní dávku. Díky tomu, že apixaban je vylučován ledvinami jen z 27 %, pravděpodobně bude nabízet i větší bezpečnost u nemocných s renální insuficiencí. Lze pro to uvést i některé důkazy. Apixaban byl ve studii AVERROES hodnocen také u podskupiny 1 697 nemocných, kteří měli chronické renální onemocnění ve fázi III. Tato podskupina nemocných byla starší a měla častěji hypertenzi, diabetes, srdeční selhání a prodělanou CMP v anamnéze. Chronické renální onemocnění se u těchto nemocných ukázalo být nezávislým prediktorem jak tromboembolických příhod, tak i závažných krvácení. Apixaban přitom u této vysoce rizikové podskupiny nemocných snížil výskyt CMP a systémových embolií o 68 % ( $HR = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ), přičemž nebyl pozorován žádný významný nárůst krvácení. Také ve studii ARISTOTLE byly hodnoceny klinické účinky apixabanu v závislosti na renálních funkcích. Nemocní byli analyzováni podle glomerulární filtrace (eGFR): 42 % mělo eGFR  $> 80$  ml/min, 42 % mělo eGFR v rozmezí 50–80 ml/min a 15 % mělo eGFR  $\leq 50$  ml/min. U nemocných, kteří měli sníženou renální vylučovací funkci (eGFR  $\leq 80$  ml/min), byl výskyt kardiovaskulárních příhod i krvácení vyšší. Bez ohledu na renální funkce byl apixaban v prevenci tromboembolických příhod a snížení celkové mortality účinnější než warfarin. Navíc byl apixaban spojen s nižším výskytem závažných krvácení ve všech podskupinách podle hodnoty eGFR. Tento pokles závažných krvácení byl nejvýraznější u nemocných s eGFR  $\leq 50$  ml/min, kde dosáhl přibližně 50 % ( $p = 0,005$ ).

Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.,  
III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,  
e-mail: jhradec@vfn.cz