



Apixaban: kvalitní možnost nejen pro pacienty, jimž se bojíme podávat warfarin

Doslova průlomem v prevenci hyperkoagulačních patologických stavů jsou perorální přímé inhibitory faktorů srážecí kaskády. Mezi tyto látky patří i xabany, inhibitory aktivovaného faktoru Xa. Jejich výhodou je kromě snadného podávání také snazší dávkování nebo nižší interakční potenciál ve srovnání s warfarinem. Podle výsledků velkých randomizovaných studií se jako mimořádně slibný jeví nejnovější představitel této lékové skupiny – apixaban. Právě tato molekula byla podrobně představena na nedávném XXI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti.

O prevenci cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů s fibrilací síní (FS) hovořila **doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.**, z II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze: „Nová antikoagulanční představitelů představují jednu z posledních revolučních změn ve farmakoterapii. Na jejich vstup na trh musela zareagovat také klinická doporučení, a nová evropská guidelines ESC z roku 2012 tak přináší, s ohledem na tyto molekuly, aktualizované skórovací systémy i terapeutické postupy. Léčení tak mají být téměř všichni pacienti s FS, včetně paroxysmální. Definitivně se v této indikaci opouští kyselina acetylsalicylová (ASA) jako náhrada plně kvalitní antikoagulační léčby. Xabany a gatraný potom mohou být zváženy jako léky první linie. Použití protidestičkové terapie jako prevence CMP by mělo být limitováno pouze na některé pacienty, pro které nejsou perorální antikoagulanční vhodná.“

D. Karetová se také pokusila o srovnání jednotlivých léků ze skupiny perorálních antikoagulantů. „V tuto chvíli nemáme k dispozici studii, která by porovnávala jednotlivé látky přímo proti sobě. Orientačně (nejde o naprosto stejné pacientské populace) můžeme použít tři studie, které je komparovaly oproti warfarinu. Jde o studie ARISTOTLE pro apixaban, ROCKET-AF pro rivaroxaban a RE-LY pro dabigatran.“

Co říkají klinické studie?

Účinek apixabanu v prevenci CMP ve srovnání s warfarinem u pacientů s fibrilací síní porovnávala randomizovaná, dvojitě zaslepená, klinická studie ARISTOTLE, uveřejněná v roce 2011 v *The New England Journal of Medicine*. Přesně 18 201 nemocných s nevalvulární fibrilací síní a alespoň jedním dalším rizikovým faktorem pro CMP bylo randomizováno do dvou větví. Jedna dostávala apixaban, druhá potom warfarin tak, aby se výsledné INR pohybovalo v rozmezí 2,0–3,0 (warfarinizovaní pacienti díky tomu setrvali po 66 % času v terapeutickém rozmezí). Studie využila hierarchické testování, kde nejprve zkoumala non-inferioritu apixabanu a následně i jeho su-

perioritu. Primární cíl účinnosti měl potvrdit non-inferioritu apixabanu v porovnání s warfarinem v prevenci CMP (ischemických i hemoragických) a primární cíl bezpečnosti – míru rizika závažného krvácení podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Apixaban se ukázal být nejen non-inferiorní, ale dokonce výrazně superiorní oproti warfarinu. Apixaban snížil výskyt CMP nebo systémové embolie v porovnání s warfarinem o 21 %, celkovou mortalitu potom statisticky významně o 11 %. Riziko závažných krvácení bylo při léčbě apixabanem nižší o 31 %.

Randomizovaná studie ROCKET-AF zahrnovala 14 264 pacientů rozdělených do dvou větví, jedna dostávala rivaroxaban, druhá warfarin (INR 2,0–3,0). Primárním cílovým ukazatelem bylo dokázat non-inferioritu rivaroxabanu. Studie RE-LY randomizovala 18 113 pacientů do tří skupin, jedna dostávala warfarin tak, aby se INR pohybovalo mezi 2,0 a 3,0, dvě potom dabigatran v dávkování 110 mg či 150 mg 2× denně. Primárním cílovým ukazatelem potom bylo dokázat non-inferioritu dabigatranu oproti warfarinu.

Studie se tak výrazně nelišily velikostí. RE-LY používala jako jedinou „open-label“ warfarin. Vždy byla stanovována non-inferiorita (případně sekundárně také superiorita) perorálního antikoagulantu oproti warfarinu. „Vstupní kritéria ve všech studiích byly nevalvulární fibrilace síní nebo flutter, doprovázené alespoň jedním dalším rizikovým faktorem CMP (ve studii ROCKET-AF alespoň dvěma rizikovými faktory). Populace pacientů však nebyly homogenní, například pacienti zařazení do studie RE-LY měli méně často perzistentní FS než pacienti ve studiích ARISTOTLE a ROCKET-AF. Apixaban, dabigatran i rivaroxaban vykazovaly orientačně podobné srovnání s warfarinem z hlediska účinnosti, všechny tři látky byly prokazatelně non-inferiorní. Apixaban navíc vykazoval nižší riziko extrakraniálního krvácení, zejména potom krvácení do GIT, kde byly jak rivaroxaban, tak vyšší dávky dabigatranu rizikovější než warfarin. Apixaban se při hierarchickém testování jako jediný ukázal superiorní vůči warfarinu ve všech třech hlavních parametrech (účinnosti, bezpečnosti

a mortalitě). Apixaban je lékem, který má dobrý poměr mezi účinností a bezpečností. A to je ve skupině antikoagulačních látek klíčové," upozorňuje D. Karetová.

Role apixabanu v sekundární prevenci

U tématu CMP zůstává také **MUDr. Aleš Tomek**, primář Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze, který se věnuje roli apixabanu v sekundární prevenci, tedy u pacientů, kteří už CMP prodělali: „Nemocní po CMP jsou velmi specifickou skupinou, ať už šlo o plně rozvinutou příhodu nebo transitorní ischemickou ataku (TIA). Mají vysoké riziko recidivy onemocnění i krvácivých komplikací. Riziko úmrtí na druhou CMP je zde oproti té první dvojnásobné, tedy 40%. Bohužel jde často o starší, polymorbidní nemocné, u kterých se lékaři obávají nasadit warfarin. Pacienti tak končí na léčbě ASA, která má ale velmi špatné výsledky a pacienti hojně recidivují. Perorální antikoagulancia, léky zároveň účinné i relativně bezpečné, tak pro ně představují novou léčebnou možnost, která u nich rozhodně nalezne využití.“

Data o podávání apixabanu pacientům s historií CMP podala již zmiňovaná studie ARISTOTLE, ve které bylo zahrnuto také 19 % jedinců s CMP v anamnéze, a studie AVERROES, která randomizovala 5 999 nemocných starších 50 let s nevalvulární FS a alespoň jedním dalším rizikovým faktorem vzniku CMP do dvou stejně velkých větví. Jedna dostávala ASA, druhá apixaban. Počet pacientů, kteří prodělali CMP v minulosti, byl v této studii 764.

Z 3 436 pacientů ze studie ARISTOTLE prodělalo 28 % pouze TIA, 53 % definitivní CMP, 10 % neurčenou CMP a 9 % za sebou mělo už více epizod tohoto onemocnění. „Důsledkem přísně kontrolovaného prostředí klinických studií ale je, že šlo o lehčí případy, než jaké bychom nacházeli v běžné populaci. Musí totiž být schopni podat informovaný souhlas, a těžký reziduální nálezný se tak nacházel pouze u 1 % probandů s historií CMP studie ARISTOTLE, 15 % potom mělo středně těžký reziduální nálezný. Ve studii ARISTOTLE se potvrdilo, že pacienti po prodělané CMP mají statisticky významně vyšší riziko další epizody či systémové embolizace než jedinci, kteří CMP nikdy neprodělali. Pacienti, kteří užívali apixaban, vykazovali hazard ratio pro vznik CMP nebo systémové embolie 2,46, na rozdíl od nemocných na warfarinu, u nichž činilo 3,2. Ukázalo se také, že rozdíl mezi warfarinem a apixabanem

je u těchto rizikových pacientů výraznější než u lidí, kteří CMP nikdy neprodělali," komentuje A. Tomek.

Jak dlouho po CMP je vhodné zahájit profylaktickou léčbu?

Jako sekundární cílový ukazatel byl v této studii hodnocen také vliv léků na hemoragické ikty, které mají zpravidla zničující následky. Ukázalo se, že apixaban zde působí efektivněji než warfarin. V jiných parametrech se tento lék v sekundární prevenci ukázal přinejmenším non-inferiorní. „Zároveň má poměrně dobrý bezpečnostní profil, a vykazuje dokonce pokles rizika intrakraniálního krvácení. Pacient po CMP, který je léčen apixabanem, má toto riziko následně stejné, jako nemocný bez CMP v anamnéze, léčený warfarinem," připomíná A. Tomek a dále rozebírá otázku, jak dlouho po CMP je vhodné zahájit profylaktickou léčbu: „V tomto ohledu nemáme úplně jasno ani u tradičního warfarinu. Pacient těsně po CMP je totiž ve zvýšeném riziku jak ischemických, tak hemoragických komplikací. Warfarin zpravidla u malých náleznů nasazujeme do tří dnů, při středním infarktu přibližně po týdnu. Pokud je ložisko velké, ale neprokrvácené, tak podáváme warfarin po dvou týdnech a při hemoragickém nálezu po třech týdnech. V rámci klinické studie ARISTOTLE začalo 44 % pacientů dostávat apixaban už v době mezi 7. a 14. dnem po CMP. U nemocných, kteří byli zařazeni do 30. dne od TIA/CMP a byli léčeni apixabanem, se závažná krvácivá komplikace vyskytla u 4,88 % za rok, kdežto u těch, kteří byli léčeni warfarinem, se vyskytla u 5,69 % za rok. Apixaban se i při podání do jednoho měsíce od epizody CMP jeví z hlediska krvácení jako bezpečnější než warfarin. Z tohoto poznatku plyne, že nasazování apixabanu by mohlo postupovat podle podobného schématu jako nasazování warfarinu.“

Dobrou terapeutickou schopnost apixabanu potvrdila také studie AVERROES, jež porovnávala pacienty užívající apixaban a ASA, kteří již prodělali TIA či CMP. „Nový lék zde signifikantně výrazněji snižoval riziko CMP (nebo systémové embolie) než ASA, opět za cenu nižších nežádoucích účinků. Apixaban tak představuje kvalitní možnost nejen pro pacienty, u nichž se z nějakého důvodu bojíme podávat warfarin, ale snad i pro ty, kterým bychom warfarin sice dali, ale obávali bychom se jeho relativně obtížného dávkování či nepohodlné lékové formy," dodává A. Tomek. (red)