



Nová indikace pro apixaban

Na nedávném kongresu České internistické společnosti ČLS JEP, který již tradičně přivítaly prostory pražského Kongresového centra, byla v rámci satelitního symposia aliance Bristol-Myers Squibb/Pfizer představena důležitá novinka týkající se moderního perorálního antikoagulantu apixabanu (Eliquis). Na základě schválené úhrady k 1. říjnu tohoto roku jej budou moci čeští lékaři (jako vůbec první ve střední a východní Evropě) nově předepisovat i v rámci prevence cévních mozkových příhod u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Se závěry klíčových studií a s nejnovějšími klinickými zkušenostmi seznámili zaplněné auditorium dva přední kardiologové, kteří působí na 1. LF UK a ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze: *prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC*, zástupce přednosta III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu, a *prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.*, přednosta II. interní kliniky kardiologie a angiologie.

V optimalizaci antikoagulační léčby ještě máme rezervy. Z nemocných, kteří jsou k ní indikováni (a to jsou všichni s fibrilací síní), je přibližně jen polovina skutečně antikoagulována. V minulosti, kdy byl k dispozici pouze warfarin, nebylo kolem 50 % nemocných proti riziku tromboembolických (TE) příhod vůbec chráněno – v horším případě nedostávali vůbec nic, v tom lepším acetylsalicylovou kyselinu (ASA). A právě na těchto pacientech byl díky studii AVERROES zahájen klinický výzkum apixabanu u fibrilace síní.

Studie AVERROES a ARISTOTLE

Klinická studie AVERROES srovnávala účinek apixabanu u nemocných ($n = 5\,650$) s fibrilací síní (FS) a nejméně jedním z dalších rizikových faktorů pro cévní mozkovou příhodu (CMP), kteří z jakéhokoli důvodu nemohli dostávat warfarin, proti ASA. Byli randomizováni k užívání apixabanu v dávce dvakrát 5 mg/den nebo ASA v obvyklém denním dávkování. „*Studie byla předčasně ukončena, protože se velmi záhy ukázalo, že apixaban má oproti ASA jasně lepší účinek (vysoce statisticky významná redukce o 55 %) v prevenci CMP a jiných systémových embolií. Tento pozitivní efekt byl navíc demonstrován, aniž by se – proti ASA – zhoršila bezpečnost. Ve studii AVERROES byl výskyt velkých krvácení v obou sledovaných skupinách stejný,*“ upozorňuje na úvod J. Hradec. Studie AVERROES zřejmě zůstane jedinou studií, která testovala moderní perorální antikoagulanty proti ASA.

Klinický výzkum apixabanu pokračoval studií ARISTOTLE asi na 18 000 pacientech s nevalvulární FS a opět nejméně s jedním z dalších rizikových faktorů pro cévní mozkovou příhodu (CMP), a to tentokrát proti warfarinu, podobně jako tomu bylo u předchozích studií s jinými moderními p.o. antikoagulačními přípravky. Apixaban zde byl podáván v dávce dvakrát 5 mg/den; 6,4 % nemocných mělo sníženou dávku léčiva, jelikož vykazovali některé ri-

zikové faktory pro krvácení (příliš nízká hmotnost, vyšší věk, renální insuficience – pokud byly přítomny nejméně dva faktory z těchto tří, nemocný dostal nižší dávku léčiva). Účinky apixabanu byly porovnávány proti warfarinu podávanému tak, aby byla hodnota INR udržována v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0.

Superiorita 3S

„*Hodnocení výsledků bylo naplánováno hierarchicky, a to tak, aby byla v první fázi prokázána non-inferiorita apixabanu v ovlivnění výskytu TE příhod vůči warfarinu, a následně v druhé fázi jeho superiorita, pokud jí bude dosaženo. Apixaban nejen, že se ukázal být non-inferiorní, byl dokonce statisticky vysoce superiorní, protože proti warfarinu snížil výskyt CMP a jiných TE stavů o 21 %,*“ hodnotí J. Hradec a dodává, že snížení rizika bylo nejmarkantnější u mozkových příhod s nejtragičtějšími následky (u hemoragických příhod pokleslo téměř o 50 %). Apixaban při srovnání s warfarinem dokonce redukoval celkovou mortalitu o 11 %, což dosáhlo statistické významnosti. Také při hodnocení výskytu závažných krvácení se apixaban ukázal být superiorní vůči warfarinu, když snížil jejich výskyt o 31 %. Nejvýrazněji ovlivňoval intrakraniální krvácení, gastrointestinální hemoragie poklesly o 11 %, což sice nedosáhlo statistické významnosti, ale v porovnání s ostatními novými p.o. antikoagulanty je to důležité – u těch totiž tento parametr stoupá.

„*Vůči warfarinu je tedy apixaban superiorní u tří klíčových sledovaných parametrů (superiorita 3S): při výskytu CMP a jiných TE příhod, dále v hodnocení celkové mortality a poklesu závažných krvácení. Statisticky vyjádřeno – při léčbě 1 000 pacientů s FS pomocí apixabanu po dobu 1,8 roku se u šesti jedinců zabránil vzniku CMP (z toho u čtyř hemoragické CMP), u 15 nemocných nedojde k závažnému krvácení a osm pacientů díky němu nezemře,*“ uzavírá J. Hradec.

Co nám říkají podskupinové analýzy studie ARISTOTLE?

Na výsledky velkých klinických studií se musíme dívat nejen globálně, ale také v rámci jejich jednotlivých podskupin, neboť ty se mezi sebou mohou výrazně lišit – například nejen podle komorbidit či celkového rizika, ale také podle schopnosti udržet terapeutické rozmezí warfarinu v kontrolní skupině. Ve studii ARISTOTLE je takto důležitá například podskupina nemocných s některou z forem srdečního selhání (SS). „Ejekční frakce (EF) a SS jsou totiž velmi významnými prediktory nejen vzniku FS, ale i systémové embolizace. Plnění levé komory je zhoršeno jak u nemocných se systolickou dysfunkcí, tak u stále se rozrůstající skupiny jedinců se SS a zachovanou EF. Už dlouho víme, že nízká EF je jednoznačně spojena s mnohem vyšším rizikem vzniku CMP,” vysvětluje A. Linhart.

Asi u 81 % nemocných byly ve studii ARISTOTLE dostupné údaje o tom, jakou mají systolickou funkci a zda trpí srdečním selháním. Ti byli rozděleni do tří podskupin, v první byli nemocní se srdečním selháním a redukovanou EF, ve druhé byli jedinci se symptomy srdečního selhání a s EF > 40 % (terminologicky „srdeční selhání se zachovanou EF”). Do třetí, největší skupiny byli zařazeni ti pacienti, kteří v anamnéze žádné srdeční selhání neměli a jejichž hodnoty EF byly normální nebo jen lehce snižené. Nejmenší riziko embolizací a CMP měli očekávaně jedinci bez srdečního selhání, nejhůře na tom byli nemocní s redukovanou EF. To platilo jak pro primární cílový ukazatel studie ARISTOTLE, tak pro sledování mortality, infarktů myokardu nebo rizika krvácení a četnosti hospitalizací pro srdeční selhání. V každé ze tří podskupin se apixaban buďto vyrovnal warfarinu, nebo byl naznačen trend k jeho superioritě. „Lze uzavřít, že i v analýzách podskupin studie ARISTOTLE měli pacienti se srdečním selháním skutečně horší prognózu a vůbec nejhorší očekávání se týkala jedinců s redukovanou EF. Oproti celkovým výsledkům studie se benefit z podávání apixabanu v jednotlivých podskupinách neliší,” hodnotí A. Linhart.

Čím vyšší riziko, tím lepší šance na zlepšení prognózy

Funkce ledvin je obecně jedním z nejsilnějších prediktorů pro přežívání, a to u téměř jakékoliv patologie, FS nevyjímaje. Čím horší je glomerulární filtrace, tím vyšší je podle A. Linharta riziko systémové embolizace či CMP: „Markerem renálních funkcí ve studii ARISTOTLE byl nikoliv kreatinin, ale cystatin C. Ukázalo se, že nemocní v nejvyšším kvartilu distribuce cystatinu C měli podstatně zhoršenou prognózu oproti jedincům s nižšími hodnotami. Pokud jde o závažná krvácení – nemocní v nejhorší třetině distribuce sledovaného markeru vykazovali vyšší bezpečnost při podávání apixabanu. Ve srovnání s warfarinem tedy apixaban snižuje četnost CMP, úmrtí a velkých krvácení bez ohledu na renální funkce, což může pro tyto nemocné znamenat významné vylepšení jejich antikoagulační terapie.”

Pacienti se také mohou lišit svým osudem v závislosti na rizikovém skóre u fibrilací síní. Skórovací systémy CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASc predikují riziko systémové embolizace, s nárůstem tohoto rizika stoupá i riziko krvácení (proto bylo také vyvinuto skóre HAS-BLED). Jaký byl tedy osud pacientů podle jednotlivých rizikových skórovacích systémů na základě randomizace mezi apixaban a warfarin? „Právě nemocní s nejvyšším rizikem měli největší benefit z podávání apixabanu – jinými slovy, čím vyšší riziko, tím lepší je šance na zlepšení prognózy. Ukázalo se, že pokud byli pacienti s vysokým rizikem rozděleni podle skóre HAS-BLED, k žádnému významnému navýšení rizika krvácení nedocházelo. Také u ostatních dvou skórovacích systémů se apixaban choval vůči warfarinu superiorně. I z hlediska redukce výskytu intrakraniálního krvácení měli z podávání apixabanu prospěch nejrizikovější nemocní,” uzavírá A. Linhart. Při analyzování doby v terapeutickém rozmezí lze konstatovat, že centra s vysokou účinností warfarinizace vykazují celkově nižší riziko (můžeme se domnívat, že to závisí na celkové kvalitě péče nebo profilu nemocných) a podávání apixabanu je výhodné bez ohledu na to, jakým způsobem se daří nemocné warfarinizovat.

(red)