

## Fibrilace síní: argumenty pro použití NOAC v primární i sekundární prevenci jsou velmi silné

Skupina tzv. nových perorálních antikoagulancií (NOAC) představuje látky, které oproti warfarinu či heparinovým přípravkům nabízejí potenciál kvalitní antikoagulační léčby, s výrazně lepším komfortem podávání a příznivějším bezpečnostním profilem. Kromě výhodné lékové formy nejsou při jejich užívání nutné kontroly INR, dávkování nepodléhá významné interindividuální variabilitě a nevykazují, na rozdíl od warfarinu, významné lékové interakce. Nová perorální antikoagulancia se v současnosti používají u nemocných s tromboembolickými stavy a jako prevence hluboké žilní trombózy, zejména při ortopedických operacích. Významnou indikací je také nevalvulární fibrilace síní (FS), kde snižují riziko obávané cévní mozkové příhody (CMP). Na satelitním symposiu Aliance společností BMS a Pfizer, pořádaném v průběhu nedávného XXIII. výročního sjezdu České kardiologické společnosti v Brně, hovořil o této perspektivní lékové skupině primář MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO, z Neurologické kliniky 2. LF UK a FN v Motole v Praze.

Pacienti po cévní mozkové příhodě (CMP) jsou velmi specifickou a křehkou skupinou, ať už prodělali plně rozvinutou příhodu, či transitorní ischemickou ataku (TIA). Mají vysoké riziko recidivy onemocnění i krvácivých komplikací. Riziko úmrtí na druhou CMP je oproti první až dvojnásobné, dosahuje 40 %. Bohužel jde často o starší, polymorbidní nemocné, u kterých se lékaři obávají začít podávat warfarin. Pacienti tak končí na antiagregační léčbě kyselinou acetylsalicylovou, která má ale v této indikaci velmi špatné výsledky, a nemocní často recidivují. Nová perorální antikoagulancia, léky zároveň účinné i relativně bezpečné, tak představují novou léčebnou možnost, která zde stále častěji nalézá využití.

„CMP si ročně v ČR vyžádá zhruba 50 000 hospitalizací, zemře přes 10 000 osob. Přibližně třetina případů má přitom kardioembolickou etiologii. Poměr nemocných s touto příčinou CMP stoupá se současným stárnutím populace a zvyšující se incidencí fibrilace síní. Kardioembolická etiologie má přitom, například podle práce z časopisu *Stroke* z roku 2011, mezi všemi příčinami ischemické CMP nejhorší prognózu. Časná mortalita do jednoho měsíce od vyvolávající události je podle ní téměř trojnásobná, dosahuje necelých 15 %. Tento trend s časem přetrvává, během prvních tří měsíců zemře kolem 20 % nemocných s kardioembolickou etiologií CMP, ale jen něco málo přes 7 % z těch, u nichž měla CMP jinou příčinu. Roční mortalita je potom přes 30 % ve skupině nemocných s FS, oproti 13 % ostatních pacientů,“ zdůraznil na úvod A. Tomek.

### Pozor na kryptogenní CMP

A. Tomek upozornil v této souvislosti také na kryptogenní CMP, u které není příčina objevena. Někteří nemocní přitom mohou mít nerozpoznanou fibrilaci síní (FS), a měli by tak výrazný užitek ze zahájení antikoagulační léčby. „V rámci kryptogenních CMP se nově vymezuje koncept nové diagnostické jednotky – ESUS (embolic stroke of undetermined source). Je definován následovně: na CT či MR je obraz nelakunární ischemie, s nepřítomností

extrakraniální symptomatické stenózy nad 50 % průsvitu (zásadní známý zdroj kardioembolismu), anebo další známé příčiny ischemie (vaskulitida, disekce, migréna-vasospasmus) a současně je negativní základní panel vyšetření, který zahrnuje minimálně MR mozku, 24hodinovou EKG monitoraci, jícnovou echokardiografii, extrakardiální duplexní sonografii s TCCS (transcranial colour-coded Doppler sonography) nebo CT či MR angiografii,“ vysvětlil A. Tomek. „Recentní klinické guidelines tak ve třídě doporučení IIa navrhuje pro nemocné po akutní CMP či TIA neznámé příčiny alespoň měsíční monitoraci rytmu.“

Důkladné vyšetření – zejména včetně 30denní monitorace srdečního rytmu – by mělo být provedeno především v případech, kdy MR vyšetření vykazuje prvky typické pro embolizační obraz CMP, hodnoty markerů svědčících pro embolizaci (D-dimery, N-terminálního fragmentu mozkového natriuretického propeptidu typu b [NT-proBNP]) jsou zvýšené nebo jde o pacienta s vysokým kardiálním rizikem.

### Studie ARISTOTLE očima neurologa

Srovnání apixabanu, přímého inhibitoru faktoru Xa, s warfarinem se věnovala studie ARISTOTLE, uveřejněná v roce 2011 v prestižním časopise *New England Journal of Medicine*. Přesně 18 201 nemocných s nevalvulární FS a alespoň jedním dalším rizikovým faktorem pro CMP zde bylo randomizováno do dvou větví. Jedna dostávala apixaban, druhá warfarin tak, aby výsledné INR bylo v rozmezí 2,0–3,0. Pacienti setrvali v terapeutickém rozmezí po 66 % času, warfarinizace byla účinná. „Tato studie měla zajímavý kaskádovitý design a nejprve potvrdila non-inferioritu a posléze i superioritu apixabanu nad warfarinem v prevenci CMP. Primárním sledovaným parametrem bezpečnosti bylo riziko závažného krvácení podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). V porovnání s warfarinem snížil apixaban relativní riziko výskytu CMP nebo systémové embolie o 21 % a celkovou mortalitu o 11 %. Riziko závažných



krvácení bylo při léčbě apixabanem nižší o 31 %. V těchto zásadních parametrech byly rozdíly mezi apixabanem a warfarinem statisticky významné. Průměrná doba setrvání pacientů ve studii byla 1,8 roku a apixaban za tu dobu proti warfarinu zabránil na každých tisíc pacientů 6 CMP, 4 z nich přitom byly hemoragické. V každé tisícovce nemocných léčených apixabanem bylo o 15 méně těch, kteří prodělali závažné krvácení. V rámci celkové mortality zabránil apixaban proti warfarinu navíc osmi úmrtím na tisíc pacientů,“ popsal A. Tomek s tím, že součástí studie ARISTOTLE byla i subanalýza 3 436 pacientů, kteří už prodělali CMP či TIA – apixaban jim začal být podáván v rámci sekundární prevence: „Ukázalo se, že tito pacienti mají z podávání apixabanu ještě výraznější užitek než běžná populace. Výsledky podobné hlavní studii přinesla také analýza bezpečnosti, což je o to důležitější, protože jde o pacienty zatížené vyšším rizikem dalšího intrakraniálního krvácení.“

Tato subanalýza byla následně zařazena do metaanalýzy, uveřejněné v roce 2012 v časopise *Stroke*. Zahrnovala čtyři velké randomizované klinické studie fáze III, kromě ARISTOTLE to byly RE-LY 110, RE-LY 150 a ROCKET AF. Ukázalo se, že NOAC byla ve srovnání s warfarinem asociována se signifikantní redukcí rizika CMP nebo systémové embolie (OR 0,85 [95% CI, 0,74–0,99]; RRR 14 %; ARR 0,7 %). Pacienti léčení NOAC vykazovali také nižší riziko velkého krvácení (OR 0,86 [95% CI, 0,75–0,99]; RRR 13 %; ARR 0,8 %), a zejména hemoragické CMP (OR 0,44 [95% CI, 0,32–0,62]; RRR 57,9 %; ARR 0,7 %).

### Kdy zahájit antikoagulační léčbu po prodělané ischemické CMP?

A. Tomek se dále věnoval otázce, kdy zahájit antikoagulační léčbu po prodělaní ischemické CMP. Časná recidiva této příhody se objevuje podle různých pra-

cí u 4,2–15,4 % nemocných. Na druhé straně symptomatická hemoragická transformace postihne v období 12–96 hodin od ataky 1 % pacientů. Podle guidelines European Heart Rhythm Association z roku 2013 je třeba zahájit antikoagulaci již během prvního dne u TIA, u lehké CMP během třetího až pátého dne, ve středně závažných případech po uplynutí 5–7 dnů a u pacientů s těžkou CMP je doporučeno vydržet se zahájením dva týdny. Pokud je podávání NOAC zahájeno, je obecně kontraindikováno použití intravenózní trombolýzy (IVT) po dobu 48 hodin od poslední dávky. Intravenózní trombolýzu ale lze podat v případě normálních výsledků specifických koagulačních testů. Endovaskulární terapii je možné indikovat i při aktivní antikoagulaci.

Argumenty pro použití NOAC v primární i sekundární prevenci CMP u nemocných s FS jsou podle A. Tomka velmi silné, přesto je třeba vybrat z této skupiny vhodnou látku: „Podle guidelines American Heart Association–American Stroke Association z roku 2014 jsou pro antikoagulační léčbu v sekundární prevenci indikováni antagonisté vitamínu K a přímý inhibitor aktivovaného faktoru X apixaban (obojí s úrovní evidence IA) anebo přímý inhibitor trombinu dabigatran, s úrovní evidence IB. Rozumné může být rovněž použití rivaroxabanu, jiného inhibitoru aktivovaného faktoru X, stupeň evidence je zde ale IIB. Selektce mezi NOAC by měla být založena na porovnání rizikových faktorů, ceny, snášenlivosti, preference nemocného, interakcích a dalších klinických charakteristikách, jako je funkce ledvin nebo čas setrvávání v terapeutických hodnotách INR u nemocných, kteří užívají warfarin. Podobně se vyjadřují také doporučení European Heart Rhythm Association z roku 2013. Připouští nicméně, že v různých zemích mohou být různě nastavena indikační kritéria a lokální pravidla mohou ovlivnit jejich použití. Zároveň zdůrazňují, že je nutné vzít v úvahu mezilékkové interakce, které hrají významnou roli, zejména v případě warfarinu,“ uzavřel.