

Scylla a Charibdis: **riziká tromboembolizmu a krvácania**

Ako bezpečne kormidlovať liečbu NOAK u fragilných pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení a žilovou tromboembolickou chorobou?

doc. MUDr. Barbara Grandtnerová, PhD.
Nemocnica Zelený sen s.r.o., Banská Bystrica



Starnutie populácie je globálny demografický proces. Počet seniorov (jedincov ≥ 65 rokov) dosiahol podľa Štatistického úradu Slovenskej republiky k 31. 12. 2013 viac ako 733 000. Dnes s nami žije asi 160 000 občanov vo veku ≥ 80 rokov, ich počet má do roku 2035 vzrásť na dvojnásobok.

V súvislosti so starnutím jedinca sa objavuje nový medicínsky pojem – fragilita (krehkosť). Ide o stav zvýšenej zraniteľnosti v dôsledku poklesu funkčnej rezervy početných fyziologických systémov a neschopnosti vyrovnávať sa so záťažovou situáciou. Ako klinický syndróm je spojená so zvýšeným výskytom pádov, stratou samostatnosti, častými hospitalizáciami a zvýšenou mortalitou. Odhaduje sa, že 25 až 50 % jedincov starších ako 85 rokov veku spĺňa kritériá fragility.

Seniori, NVFP a VTE

Hoci sa nevalvulárna fibrilácia predsiení (NVFP) vo veku pod 65 rokov vyskytuje u menej ako 2 % pacientov, vo veku nad 85 rokov dosahuje jej prevalencia už okolo 10 % (A. S. Go a spol., JAMA 2001). Podobne sa s vekom zvyšuje aj riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP), s každou vekovou dekádom narastá 1,5-násobne. Zatiaľ čo v kategórii 75 – 85 rokov sa pohybuje incidencia iCMP okolo 14 prípadov na 1000 patientskych rokov, vo veku nad 85 rokov je to už 29 prípadov na 1000 patientskych rokov (P. M. Rothwell a spol., Lancet 2005). Až 25 % iCMP u pacientov nad 80 rokov veku sa spája s fibriláciou predsiení (FP). Podobne ako pri NVFP, aj incidencia venózne tromboembolickej choroby (VTE) sa s vekom zvyšuje. Výskyt prvej epizódy hlbokej venózne trombózy alebo pľúcnej embólie je vo veku pod 50 rokov menej ako 1 prípad na 1000 patientskych rokov, zatiaľ čo u pacientov vo veku nad 80 rokov je to už 6 prípadov na 1000 patientskych rokov (I. A. Naess a spol., J Thromb Haemost 2007).

Seniori a chronické ochorenie obličiek

Funkcia obličiek, vyjadrená ako glomerulová filtrácia (GFR), klesá po 40. roku veku zhruba o 1 ml/min ročne. Skoro polovica ľudí nad 65 rokov veku má chronickú chorobu obličiek s GFR < 60 ml/min/1,73 m². Pokles obličkových funkcií môže spôsobiť kumuláciu farmák



Monštrá z gréckych báji – 6-hlavý drak Scylla žijúci v jaskyni a Charibda spôsobujúca morský vír v mori blízko Sicílie, ktorý všetko pohltí...

Pozornosť je zameraná na seniorov, pacientov s chronickou obličkovou chorobou a pacientov s vyšším CHADS₂ skóre

s následnou toxicitou. **Najviac sú obličkovou nedostatočnosťou ovplyvnené liečivá, ktoré majú významný obličkový klírens, a to ≥ 30 % (D. C. Brater, Clin Pharmacol Ther 2009) alebo majú aktívne, resp. toxické metabolity, ktoré sú vylučované obličkami (J. Sexton, Pharmaceutical Journal 2003).**

Miesto NOAK v liečbe pacientov s NVFP a VTE

Všetky tri u nás registrované non-vitamín K dependentné orálne antikoagulanty – NOAK (priamy inhibítor trombínu dabigatran a inhibítory faktora Xa apixaban a rivaroxaban) majú podľa metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií priaznivý profil riziko/benefit v prevencii CMP a systémovej embolizácie (CMP/SE) u pacientov s NVFP. Ako skupina sú spojené so signifikantnou redukciou CMP/SE (o 19 %), intrakraniálneho krvácania (o 52 %) a mortality (o 10 %). Riziko závažného krvácania (definované ako pokles hemoglobínu o ≥ 20 g/l, transfúzia ≥ 2 jednotiek erytrocytovej masy, krvácanie na kritickom mieste alebo krvácanie vedúce k úmrtiu pacienta) je nesignifikantne nižšie (o 14 %) ako pri liečbe warfarínom. Riziko GIT krvácania je v porovnaní s warfarínom zvý-

JEDINE ELIQUIS® SPÁJA OBOJE

Prevenčia CMP/ systémovej
embólie u pacientov
s NVAF*

Zvoľte ELIQUIS®, jediný inhibitor faktora Xa, ktorý preukázal superiórne zníženie rizika CMP/systémovej embólie so signifikantne nižším výskytom závažného krvácania oproti warfarínu¹

SUPERIORITA
preukázaná pri
**CMP/
SYSTÉMOVEJ
EMBÓLII**
oproti warfarínu¹

SUPERIORITA
preukázaná pri
**ZÁVAŽNOM
KRVÁCANÍ**
oproti warfarínu¹

Eliquis®
apixaban

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety, Eliquis 5,0 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg alebo 5 mg apixabanu. **Charakteristika:** Apixaban je silný, perorálny, reverzibilný, priamy a vysoko selektívny inhibitor faktora Xa. **Farmakoterapeutická skupina:** Antitrombotiká, priamy inhibitor faktora Xa, ATC kód: B01AF02. **Indikácie:** Prevencia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu*. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predseni (NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonaná cievná mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek ≥ 75 rokov; hypertenzia, diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda $\geq II$). Liečba hlbokéj venózne trombozy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých. **Dávkovanie:** Prevencia VTE (VTEp): 2,5 mg apixabanu dvakrát denne perorálne, dĺžka liečby 32 až 38 dní po nahradení bedrového kĺbu a 10 až 14 dní po nahradení kolenného kĺbu. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF: odporúčaná dávka apixabanu je 5 mg dvakrát denne perorálne. Zníženie dávky: u pacientov s NVAF a s minimálne dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka apixabanu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne. Pacienti s klírensom kreatinínu 15–29 ml/min majú dostať dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denne, a liečba sa má používať s opatnosťou. Liečba má pokračovať dlhodobou. U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min alebo u dialyzovaných pacientov sa apixaban neodporúča. Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt): odporúčaná dávka apixabanu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne, minimálne 3 mesiace. Odporúčaná dávka apixabanu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabanom dávkou 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulantom. Zmena liečby z parenterálnych antikoagulantov na Eliquis (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke. Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Eliquis: Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) < 2 . Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA: Pri zmene liečby z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súčasného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súčasné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR ≥ 2 . Kardioverzia (NVAF): Pacienti môžu apixaban užívať aj počas kardioverzie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne krvácanie. Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania. Lézia alebo ochorenie s významným rizikom závažného krvácania ako je súčasná alebo nedávna gastrointestinálna ulcerácia, prítomnosť maligných novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe alebo suspektne ezofagálne varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo významné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality. Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou, napr. nefrakcionovaným heparínom, s heparínom s ní-

kou molekulárnou hmotnosťou, derivátmi heparínu, perorálnymi antikoagulantami (warfarín, rivaroxaban, dabigatran atď.) s výnimkou okolností prechodu liečby na apixaban alebo z apixabanu, alebo keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie permanentného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra. **Osobitné upozornenia:** Riziko krvácania: pri podávaní Eliquisu je potrebné pacientov pozorne sledovať pre príznaky krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania sa odporúča opatnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie Eliquisu sa má prerušiť. Liečba apixabanom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície. Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantami kontraindikovaná. Súbežné použitie Eliquisu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania. Opatnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Hemodialýza nie je účinný prostriedok pri liečbe predávkovania apixabanom. Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov s protetickými srdcovými chlopiňami. **Interakcie:** Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká a inhibítory HIV proteázy. Súbežné použitie apixabanu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabanu, nevyžaduje sa úprava dávky apixabanu, avšak tieto lieky sa majú podávať s opatnosťou. Antikoagulačná, inhibitory agregácie trombocytov a NSAIDs: z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantami kontraindikovaná. Po kombinovanom podaní enoxaparínu (v jednorazovej dávke 40 mg) s apixabanom (v jednorazovej dávke 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu antifaktora Xa. Látky spájané s ťažkým krvácaním sa neodporúčajú užívať súbežne s Eliquisom: trombolýtika, antagonisty receptora GPIIb/IIIa, tienopyridíny (napr. klopidoogrel), dipyridamol, dextrán a sulfinpyrazol. **Gravidita a laktácia:** Neodporúča sa užívať apixaban počas gravidity. **Nežiaduce účinky:** Časté: anémia, epistaxa, kontúzia, hematúria, hematóm, krvácanie do oka, nauzea, rektálne, gingiválne a gastrointestinálne krvácanie. **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum aktualizácie skrátenej informácie o lieku:** Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +42123355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného agentúrou EMA:** 14. 1. 2016. *Týka sa iba Eliquisu 2,5 mg

Literatúra: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981–992.

*Nevalvulárna atriálna fibrilácia



PFIZER Luxembourg SARL, Pribinova 25, 811 09 Bratislava
tel.: 02/33 55 55 00, fax: 02/33 55 54 99, www.pfizer.sk

SK 16-017

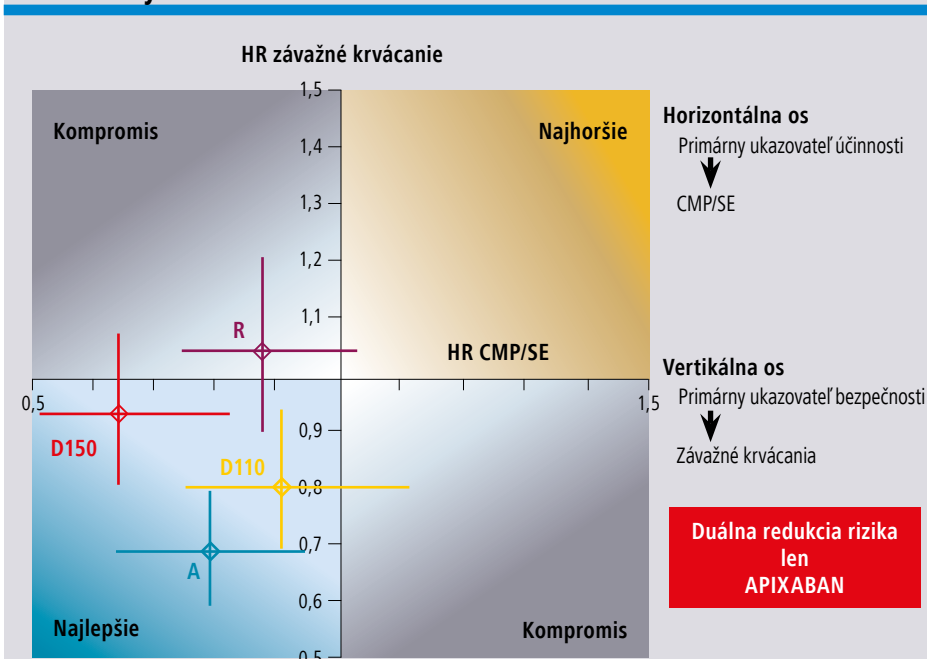
šené o 25 % (Ch. T. Ruff a spol., Lancet 2014). V rámci liečby tromboembolickej choroby sú NOAK rovnako účinné ako LMWH/warfarín čo sa týka rekurentného VTE, ale so signifikantne nižším rizikom krvácania, s jedinou výnimkou krvácania do GIT (T. van der Hulst a spol., J Thromb Haemost 2013). Krvácania spojenému s antikoagulačnou liečbou sa venuje osobitná pozornosť. Metaanalýza 12 randomizovaných štúdií porovnávajúcich NOAK s VKA v prevencii a liečbe CMP/SE a VTE (zahŕňajúca 102 000 pacientov) sa jednoznačne vyslovila v prospech NOAK. Dokumentovala, že **výskyt závažného krvácania bol u pacientov liečených NOAK o 30 % nižší, intrakraniálneho krvácania o 50 % nižší a fatálneho krvácania o 50 % nižší ako u pacientov liečených warfarínom, výskyt závažného GIT krvácania sa nelíšil** (C. Chai-Adisaksopha a spol., Blood 2014).

Sú jednotlivé NOAK porovnateľné, rovnako účinné a bezpečné pre všetky typy pacientov?

NOAK sa líšia svojím biologickým cieľom. Priame inhibitory faktora Xa apixaban a rivaroxaban ponechávajú v cirkulácii reziduálny trombín, ktorý je dôležitý pri spätnej regulácii koagulačnej kaskády a môže byť zodpovedný za relatívne nižší výskyt krvácania v porovnaní s priamou inhibíciou faktora IIa dabigatranom (A. G. Turpie a spol., Atheroscler Thromb Vasc Biol 2007). Inhibitory faktora Xa apixaban a rivaroxaban sa odlišujú priestorovo-štruktúrnymi rozdielmi v interakcii s receptorom Xa, ktoré môžu zodpovedať za časť ich fyzikálno-chemických, farmakokinetických a farmakodynamických rozdielov (M. Remko, J Mol Struct Theochem 2009). NOAK sa odlišujú aj biologickou dostupnosťou, renálnou exkréciou (viď nižšie) ako i liekovými interakciami na cytochróme P-450 alebo membránovom transportéri p-glykoproteíne (H. Heidebucher a spol., Europace 2015). Otázka je, či sa biochemické rozdiely premietajú do rozdielov v biologickú účinnosti. Zatiaľ neexistujú štúdie porovnávajúce jednotlivé NOAK priamo. Odkázani sme na metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií 3. fázy, nepriame porovnania cez spoločného komparátora alebo simulované head-to-head analýzy, ku ktorým dnes pristupujú skúsenosti z reálnej praxe. Každý spôsob analýzy má svoje nedostatky.

Schulman (Thrombosis Research 2013) nepriamym spôsobom porovnal jednotlivé NOAK cez spoločného komparátora warfarín. Na jednom grafe zobrazil ich hlavné parametre účinnosti a bezpečnosti (graf 1). Podľa výsledkov jeho analýzy sa javí, že **najlepšiu kombináciu bezpečnosti a účinnosti poskytuje apixaban**. Treba zdôrazniť, že nejde o priame porovnanie medzi jednotlivými antikoagulantami, východiskové štúdie neboli homogénne, lišili sa napr. účinnosťou warfarinizácie a v štúdií ROCKET-AF (rivaroxaban) bolo viac rizikových pacientov s vyšším CHADS₂ skóre. Nehomogenitu štúdií môže čiastočne odstrániť osobitá metóda štatistickej analýzy – na rozdiely upravené nepriame porovnanie, inak nazývané aj simulovaná head-to-head analýza (J. E. Signorovitch a spol., Value in Health 2012). A. Schneeweis a spol. (Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012) uskutočnili subanalýzu pacientov zo štúdií RELY, ARISTOTLE, ROCKET-AF, pričom sa zamerali len na pacientov s CHADS₂ skóre ≥ 3 . Podľa ich upraveného nepriameho porovnania dabigatran v dávke 150 mg, apixaban 5 mg

Graf 1: Porovnanie účinnosti a bezpečnosti NOAK voči warfarínu v prevencii CMP/SE u pacientov s NVFP na základe dát z randomizovaných kontrolovaných štúdií 3. fázy



D150 = dabigatran 150 mg 2x denne; D110 = dabigatran 110 mg 2x denne; R = rivaroxaban 20 mg 1x denne; A = apixaban 5 mg 2x denne; HR = hazard ratio, CMP = cieľná mozgová príhoda, SE = systémová embolizácia

Na grafe je na osi x znázornený pomer rizika (HR) a 95 % konfidénčný interval (pre dabigatran redukcia rizika) pre výskyt CMP/SE ako primárneho ukazovateľa účinnosti, na osi y pomer rizika (HR) a 95 % konfidénčný interval (pre dabigatran redukcia rizika) pre závažné krvácanie ako primárneho ukazovateľa bezpečnosti. Podľa výsledkov analýzy sa javí, že najlepšiu kombináciu bezpečnosti a účinnosti poskytuje apixaban.

Prevzaté zo S. Schulman, Thrombosis Research 131, Suppl 1, 2013: S63 – S66.

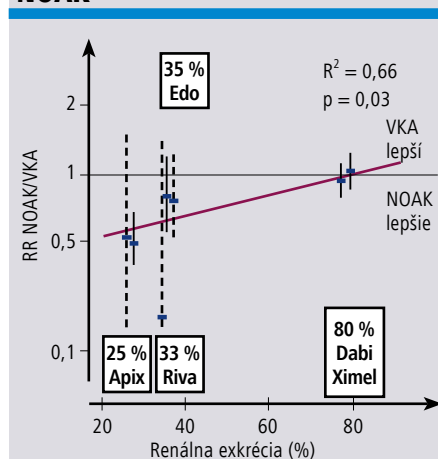
a rivaroxaban 20 mg sú spojené so štatisticky porovnateľným výskytom CMP/SE (ITT populácia), ale apixaban nesie so sebou signifikantne nižšie riziko krvácania oproti dabigatranu a rivaroxabanu (AT populácia). K. J. Ishak a spol. prezentovali na európskom kardiologickom kongrese v Londýne v auguste 2015 simulované head-to-head porovnanie bezpečnosti a účinnosti apixabanu a rivaroxabanu v prevencii CMP/SE u vysokorizikových pacientov po prispôbení na populačné rozdiely v štúdiách, nakoľko pacienti v ROCKET-AF boli starší, mali vyššie CHADS₂ skóre, užívali viac liekov, mali viac sprievodných ochorení a horšie obličkové funkcie. Pri porovnaní „porovnateľných“ pacientov autori dospeli k záveru, že **apixaban má numericky nižšie riziko CMP/SE a signifikantne menej závažných krvácaní ako rivaroxaban**. Apixaban znižoval riziko CMP/SE v porovnaní s rivaroxabanom o 15 % (rozdiel štatisticky nevýznamný) a riziko závažného krvácania o 53 % (rozdiel štatisticky významný).

NOAK a pacienti s obličkovou nedostatočnosťou

Pacienti s obličkovou nedostatočnosťou majú predispozíciu k zvýšenému riziku tromboembolizmu a súčasne k zvýšenej krvácanosti. Pacienti s klírensom kreatinínu (CrCl) < 60 ml/min majú viac ako dvojnásobne vyššie riziko CMP/SE a skoro o 60 % vyššie riziko závažného krvácania v porovnaní s pacientmi s CrCl ≥ 60 ml/min. U pacientov s CHA₂DS₂VASc skóre 1-2 je CrCl < 60 ml/min spojený s 8-násobne vyšším rizikom CMP (S. Apostolakis a spol., Eur Heart J 2013). Podávanie NOAK pacientom s obličkovou nedostatočnosťou má svoje úskalia, nakoľko sú všetky, aj keď v rôznej miere, vylučované obličkami (dabigatran 80 %, rivaroxaban 33 %, apixaban 25 %). Vzniká preto obava zo zvýšené-

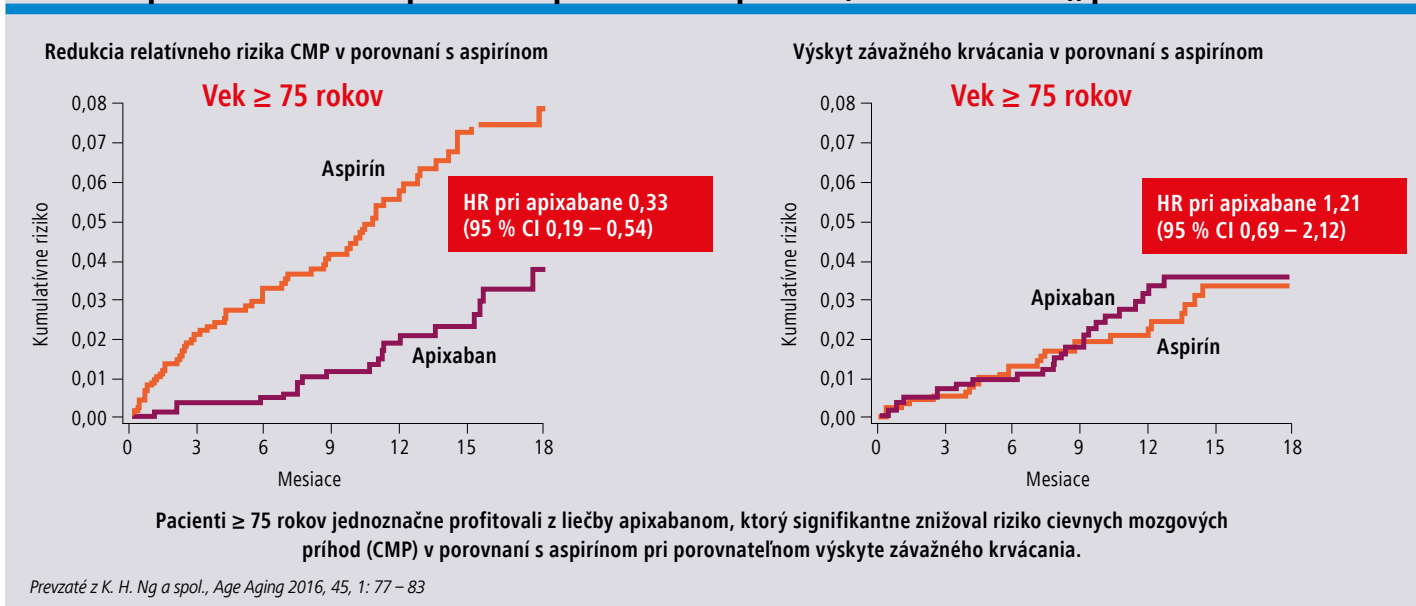
ho krvácania v dôsledku ich akumulácie. Je potvrdené, že obličková nedostatočnosť zvyšuje hladiny NOAK. U pacientov s CrCl < 50 ml/min je AUC pre dabigatran zvýšená 3,2- až 6,3-krát, pre rivaroxaban 1,52- až 1,64-krát a pre apixa-

Graf 2: Lineárny vzťah medzi relatívnym rizikom závažného krvácania a rozsahom obličkovej exkrécie NOAK



Metaregresia relatívneho rizika závažného krvácania pri liečbe NOAK u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou obličkovou nedostatočnosťou (os Y) v porovnaní s % obličkového vylučovania (os X). Výsledky štúdií venózneho tromboembolizmu (VTE) sú prerušovanou čiarou.

Apix = apixaban; Dabi = dabigatran; Edo = edoxaban; n = počty pacientov v ramene; Riva = rivaroxaban; REM = model náhodného efektu; RR = relatívne riziko; VKA = antagonisty vitamínu K; Ximel = ximelagatran
Prevzaté z J.-C. Lega a spol., J Thromb Haemost 2014, 12: 337 – 343

Graf 3: Bezpečnosť a účinnosť apixabanu v porovnaní s aspirínom (štúdia AVERROES), pacienti ≥ 75 rokov

ban 1,29- až 1,38-krát v porovnaní s jedincami bez obličkovej nedostatočnosti (B. H. Raccach a spol., Chest 2016). Z fázy 3 randomizovaných kontrolovaných štúdií boli v prípade rivaroxabanu a dabigatranu vylúčení pacienti s eCrCl < 30 ml/min a v prípade apixabanu s eCrCl < 25 ml/min.

Lega a spol. (J Thromb Haemost 2014) sa zamerali na všetky štúdie 3 fázy porovnávajúce NOAK s VKA (antagonistami vitamínu K) u pacientov s eGFR < 50 ml/min. Dokumentovali lineárny vzťah medzi relatívnym rizikom závažného krvácania a rozsahom obličkovej exkrécie (graf 2). Raccach a spol. (Chest 2016) podrobili systematickému prehľadu randomizované kontrolované štúdie týkajúce sa NVFP ako aj VTE, referujúce bezpečnosť liečby NOAK v porovnaní s VKA u pacientov s CrCl < 50 ml/min resp. CrCl 50 – 80 ml/min. V 9 štúdiách identifikovali viac ako 54 000 pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, čo predstavovalo 58 % celkového počtu. **Všetky NOAK v porovnaní s VKA vysoko signifikantne znižovali riziko hemoragickej CMP, a to bez ohľadu na CrCl** (pre eCrCl 50 – 80 ml/min; RR 0,43; 95 % CI 0,34 – 0,56; $p < 0,00001$ a pre CrCl < 50 ml/min RR 0,42; 95 % CI 0,30 – 0,61; $p < 0,00001$). Súčasne NOAK signifikantne znižovali riziko závažného krvácania u pacientov s eCrCl 50 – 80 ml/min (RR 0,84; 95 % CI 0,78 – 0,91) a nesignifikantne u pacientov s eCrCl < 50 ml/min (RR 0,80; 95 % CI 0,63 – 1,01). Nepriame porovnanie ukázalo signifikantnú heterogenitu v účinku jednotlivých NOAK, **jedine apixaban bol spojený so zníženým výskytom závažného krvácania aj u pacientov s CrCl < 50 ml/min.**

Odporúčania pre klinickú prax vyzývajú k obozretnému používaniu NOAK u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, odporúčajú monitoring obličkových funkcií, prispôbenie dávky a obmedzenie používania NOAK u pacientov s ťažkou obličkovou nedostatočnosťou (H. Heiddbuchel a spol., Europace 2013, 2015). **V súčasnosti sú u nás apixaban a rivaroxaban schválené na liečbu u pacientov s CrCl ≥ 15 ml/min, zatiaľ čo dabigatran vyžaduje CrCl ≥ 30 ml/min.**

NOAK a senióri

Napriek tomu, že starší pacienti s NVFP majú vyššie riziko CMP, antikoagulačná liečba nie je

Všetky NOAK v porovnaní s VKA znižujú riziko hemoragickej CMP

u nich indikovaná tak často, ako je potrebná. Údaje z registra Garfield sú alarmujúce: menej ako 60 % pacientov, ktorí sú indikovaní k antikoagulačnej liečbe, ju v skutočnosti dostáva (S. Haas a spol., ESC kongres 2013). Najčastejšie udávaný dôvod zamietnutia antikoagulácie u seniorov je vysoké riziko pádov, kognitívne poruchy, non-compliance a obava z krvácania. V prípade NOAK pristupujú aj obavy z nedostupnosti antidota pre väčšinu z nich a omeškanie emergentnej chirurgie napr. v prípade fraktúry krčka stehennej kosti či ischémie



U starších ľudí sa má pred aspirínom uprednostniť apixaban

čreva. Aby oponovali obavám z antikoagulačnej liečby, Man-Sob-Hing a spol. (Arch Intern Med 1999) vypočítali, že pacient s NVFP a priemerným rizikom CMP/SE na antikoagulačnej liečbe warfarínom by musel padnúť 295-krát ročne, aby warfarín nebol optimálnou liečbou a prevádzili komplikácie zo strany subdurálneho hematómu.

Starším pacientom sa často predpisuje aspirín miesto warfarínu v domnení, že ide o bezpečnejší variant. Bezpečnosť a účinnosť apixabanu voči aspirínu vyhodnotila štúdia AVERROES. Pacienti ≥ 75 rokov jednoznačne profitovali z liečby apixabanom (graf 3). Zvýšený vek neznamenal zvýšené riziko krvácania v porovnaní s aspirínom dokonca ani u veľmi starých pacientov (≥ 85 rokov). Analýza potvrdila, že **pokiaľ máme k dispozícii apixaban, nie je opodstatnené ďalej predpisovať starším pacientom s NVFP v prevencii CMP/SE aspirín** (K. H. Ng a spol., Age Ageing 2016). P. Sardar a spol. (J Am Geriatr Soc 2014) publikovali výsledky metaanalýzy 10 randomizovaných kontrolovaných štúdií porovnávajúcich NOAK a konvenčnú liečbu v prevencii CMP/SE alebo VTE. Dáta zahŕňali viac ako 25 000 pacientov vo veku ≥ 75 rokov. Aj v tejto vekovej kategórii boli NOAK účinnejšie ako konvenčná liečba v prevencii CMP/SE a spájali sa so signifikantne nižším rizikom VTE alebo úmrtia v dôsledku VTE ako konvenčná liečba, pričom riziko závažného krvácania sa nelíšilo.

Podľa čoho sa však máme rozhodovať medzi jednotlivými NOAK? O ich nepriame porovnanie u starších pacientov sa na základe analýzy dát z doterajších randomizovaných kontrolovaných štúdií pokúsili S. Barco a spol. (Best Practice & Research Clinical Haematology 2013). Čo sa týka redukcie rizika CMP/SE v porovnaní s warfarínom, aj u starších pacientov (≥ 75 rokov) si apixaban a dabigatran 150 mg zachovali lepšiu účinnosť v porovnaní s VKA, Rivaroxaban a dabigatran 110 mg si u pacientov ≥ 75 rokov zachovali non-inferioritu v porovnaní s VKA. Čo sa týka závažného krvácania, pre dabigatran v dávke 110 mg u pacientov vo veku ≥ 80 rokov, resp. v dávke 150 mg pre pacientov ≥ 75 rokov platilo, že s rastúcim vekom sa riziko závažného krvácania voči VKA zvyšuje. Rivaroxaban si zachoval aj u pacientov ≥ 75 rokov non-inferioritu v porovnaní

s warfarínom. **Apixaban bol jediný z NOAK so zachovaným nižším rizikom závažného krvácania v porovnaní s warfarínom tak u pacientov ≥ 75 rokov, ako aj < 75 rokov.**

Samotný vek nesmie byť kritériom neindikovania NOAK. Chýbanie potreby rutinného monitorovania, menej liekových a potravinových interakcií v porovnaní s warfarínom robí liečbu NOAK u starších pacientov vysoko atraktívnou. Rozhodnutie o liečbe musí byť založené na zhodnotení individuálneho rizika a benefitu a ak máme dosiahnuť očakávanú účinnosť a bezpečnosť, je potrebné dodržiavať správnu dávku/redukciu odporúčanú v SPC a nepodľahnúť našim subjektívnym obavám (tab.).

NOAK a dáta z reálnej praxe

Randomizované kontrolované štúdie sú prísne selektované. Dáta z reálnej praxe, napr. z elektronických zdravotných záznamov nemocníc, poisťovní alebo postmarketingové sledovanie, môžu doplniť aspekty liečby, na ktoré sa randomizované štúdie nezamerali a umožniť lepšie klinické rozhodnutie u konkrétného pacienta. Al-Khalili a spol. (Clinical Trials and

Regulatory Science in Cardiology 2016) na dátach veľkého kardiologického pracoviska dokumentovali, že **compliance pri dvoch dávkach apixabanu denne je rovnaká ako compliance pri jednej dávke rivaroxabanu**. Tí istí autori poukázali na vyššiu incidenciu akéhokoľvek krvácania v prepočte na 100 patientských rokov pri rivaroxabane (17,2; 95 % CI 12,7 – 22,8) v porovnaní s dabigatranom (7,0; 95 % CI 4,0 – 11,3, $p = 0,001$), resp. apixabanom (8,7; 95 % CI 5,2 – 13,6; $p = 0,013$). Prerušenie liečby bolo menej časté u pacientov liečených apixabanom (11,5; 95 % CI 7,5 – 16,8) ako dabigatranom (30; 95 % CI 23,4 – 37,9; $p < 0,001$) alebo rivaroxabanom (23,9; 18,6 – 30,1; $p = 0,001$) (ESC kongres Londýn 2015, Curr Med Res Opin 2016) –

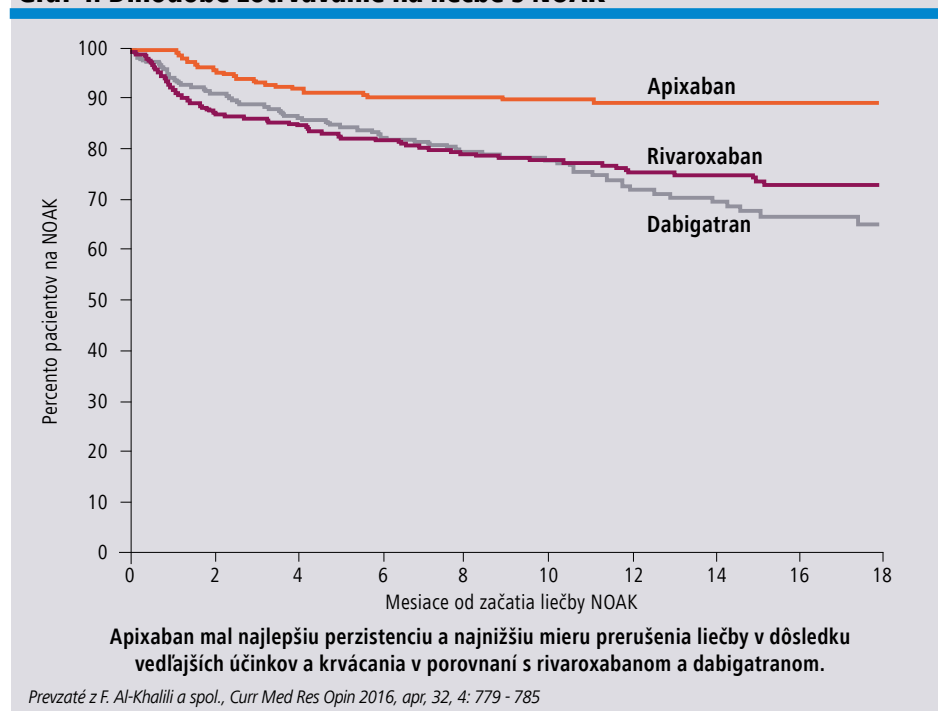
**Apixaban
je univerzálne
použiteľné NOAK**

Tab.: Kritériá pre redukciiu dávky NOAK u pacientov s NVFP podľa aktuálne platných SPC

Liek	Kritérium pre redukciiu dávky	Redukovaná dávka
Apixaban 5 mg 2x denne	Minimálne 2 z nasledovných kritérií: ● vek ≥ 80 rokov ● hmotnosť ≤ 60 kg ● S-kreatinín $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ V prípade CrCl 15 – 29 ml/min	2,5 mg 2x denne
Dabigatran 150 mg 2x denne	Vek ≥ 80 rokov Alebo vek 75 – 79 rokov s ≥ 1 rizikovým faktorom pre krvácanie Alebo CrCl 30 – 50 ml/min s ≥ 1 rizikovým faktorom pre krvácanie Alebo pacienti liečení verapamilom	110 mg 2x denne
Rivaroxaban 20 mg raz denne	CrCl 30 – 49 ml/min alebo 15 – 29 ml/min* *používať s opatrnosťou	15 mg raz denne

Apixaban je kontraindikovaný pri CrCl < 15 ml/min, dabigatran pri CrCl < 30 ml/min, rivaroxaban pri CrCl < 15 ml/min

Graf 4: Dlhodobé zotrúvanie na liečbe s NOAK



graf 4. Podobné závery prezentovali Pan a spol. na ESC kongrese v Barcelone 2014; **pacienti s NVFP liečení apixabanom mali najmenšiu pravdepodobnosť prerušenia liečby v porovnaní s warfarínom, dabigatranom alebo rivaroxabanom ($p < 0,001$ pre všetky porovnania).**

Na zatiaľ poslednom európskom kardiologickom kongrese v Londýne 2015 bol predstavený retrospektívny súbor 9150 pacientov s NVFP identifikovaných v americkej databáze IMS PharMetrics Plus. Autori sa zamerali na riziko zvýšeného krvácania, potrebu hospitalizácie a zdravotné náklady. Riziko závažného krvácania bolo signifikantne vyššie u pacientov liečených rivaroxabanom v porovnaní s apixabanom (95 % CI 1,42 – 2,23; $p < 0,0001$), riziko závažného krvácania u pacientov liečených dabigatranom alebo apixabanom sa nelíšilo (95 % CI 0,98 – 1,65; $p = 0,0711$). Pacienti liečení dabigatranom alebo rivaroxabanom mali signifikantne vyššie riziko hospitalizácie z akejkoľvek príčiny ako pacienti na apixabane (dabigatran 95 % CI 1,10 – 1,69; $p = 0,0046$, rivaroxaban 95 % CI 1,30 – 1,90; $p < 0,0001$). Mesačné náklady na liečbu pacienta na apixabane boli signifikantne nižšie ako v prípade pacientov liečených dabigatranom alebo rivaroxabanom (S. Deitelzweig a spol., ESC kongres 2015). Zatiaľ najväčší retrospektívny súbor pacientov s NVFP liečených NOAK vychádza z americkej Premier Hospital databázy. Zahŕňa 24 344 pacientov liečených apixabanom, 63 169 liečených rivaroxabanom a 28 165 liečených dabigatranom. Podľa zistenia autorov pacienti liečení rivaroxabanom mali v porovnaní s apixabanom zvýšené riziko rehospitalizácie v 1. mesiaci z akejkoľvek príčiny ako aj v dôsledku krvácania (S. Deitelzweig a spol., ACC 2016).

Záverom

Nepriame porovnania a dáta z reálnej klinickej praxe naznačujú, že jednotlivé NOAK sa v účinku líšia. Dáta z randomizovaných kontrolovaných štúdií potvrdzujú, že **apixaban má ako jediný z NOAK u pacientov s NVFP kombinovaný benefit účinnosti aj bezpečnosti voči VKA, ktorý sa zachováva v širokej populácii pacientov bez ohľadu na vek, obličkové funkcie, či výšku CHADS₂ skóre.** Podľa metodiky upraveného porovnania je u vysokorizikových pacientov vhodnejší ako rivaroxaban alebo dabigatran. **Apixaban je univerzálne použiteľné NOAK pre pacientov s nízkym, stredným aj vysokým rizikom CMP.** Výsledky pre bezpečnosť apixabanu v reálnej praxi sú komplementárne s výsledkami randomizovaných kontrolovaných štúdií. Retrospektívne analýzy veľkých databáz naznačujú, že **použitie apixabanu v reálnej klinickej praxi sa spája so signifikantne nižším rizikom krvácania, včítane závažného krvácania v porovnaní s rivaroxabanom, signifikantne nižším výskytom gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s dabigatranom, signifikantne menším počtom hospitalizácií z akejkoľvek príčiny oproti dabigatranu a rivaroxabanu, signifikantne menším počtom hospitalizácií z dôvodu krvácania oproti rivaroxabanu a signifikantne menej častým prerušením liečby oproti warfarínu, rivaroxabanu aj apixabanu.** Bezpečnosť a tolerabilita apixabanu voči iným NOAK sa javí v podmienkach rutínnej praxe výhodnejšia.