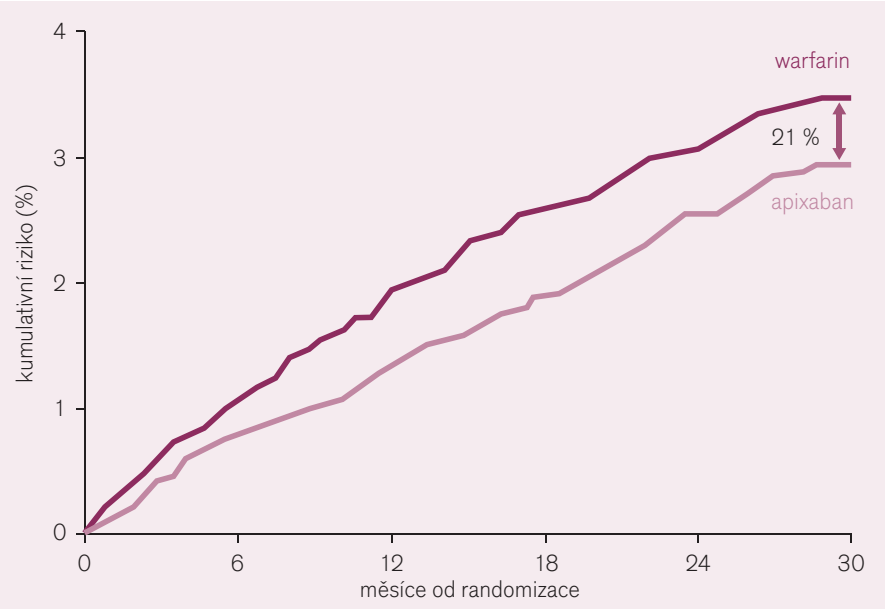
proLékaře.cz | 22.7.2025


**nější.** Závažné komplikace – konkrétně mozkové krvácení – jsou významně méně časté. Závěry jsou obdobné jako v předchozí studii RE-LY s dabigatranem. Hlavní rozdíl mezi studiemi s perorálně účinnými novými antikoagulancii lze vidět ve významně rizikovější testované populaci ve studii ROCKET AF, nicméně účinek – nižší výskyt embolizačních příhod, resp. nižší výskyt mozkového krvácení a letálních hemoragických příhod je u obou přímých inhibitorů obdobný.

Třetí lék s dokladem o příznivém účinku v indikaci prevence tromboembolizačních iktů při non-valvulární fibrilaci síní je **apixaban.** Doklad o efektu v dané indikaci byl podán ve studii ARISTOTLE [7]. Také tato studie byla primárně koncipována jako non-inferiorní proti warfarinu. Randomizováno bylo více než 18 tisíc nemocných s fibrilací síní (s alespoň jedním rizikovým faktorem $CHADS_2$) do dvou větví: apixabanové – léčené 2krát denně 5 mg a warfarinové – léčené v dávce podle cílové hodnoty INR 2–3. Primárním ukazatelem byl výskyt mozkové příhody (ischemické, hemoragické či blíže neurčené) nebo systémové embolizace. Po 18 měsících sledování (medián) byl doložen pokles primárního ukazatele účinnosti o 21 % (RR 0,79; CI 0,66–0,95, p = 0,01 pro superioritu) ve prospěch apixabanu (obr. 9). Primární ukazatel bezpečnosti, tj. významné krvácení podle klasifikace ISTH poklesl při léčbě apixabanem rovněž významně o 31 % (RR 0,69; CI 0,60–0,80, p < 0,001). Velmi důležitý ukazatel – výskyt hemoragického iktu poklesl téměř o polovinu (RR 0,51; CI 0,35–0,75, p < 0,001) a celková mortalita klesla v apixabanové větvi o 11 % (RR 0,89; CI 0,80–0,99, p = 0,047) (obr. 9). Výsledky dokumentují nejen významně vyšší účinnost apixabanu v prevenci mozkové příhody a systémové embolizace (pokles o pětinu), ale též v redukci fatálních příhod. Současně se významně zvýšila bezpečnost, tedy výskyt závažného krvácení poklesl asi o třetinu a hemoragických iktů asi o polovinu. Pokles celkové mortality byl doložen u apixabanu jako u jediného přímého inhibitoru, u ostatních byl pozorován pouze trend ke snížení.

Jak rivaroxaban, tak apixaban jsou schváleny k užití v indikaci profylaxe tromboembolických příhod u nemocných s nevalvulární fibrilací síní s nejméně jedním rizikovým faktorem tromboembolizace. Indikace je stejná jako pro dabigatran. Rovněž úhrada byla stanovena obdobně, jako pro dabigatran (viz výše).




**Obr. 9. Pokles výskytu iktu a systémové embolie při srovnání apixabanu s warfarinem při analýze „intention to treat" ve studii ARISTOTLE.**

## Deriváty heparinu (LMWH a pentasacharidy)

Vzhledem k nutnosti parenterální aplikace jsou k profylaxi mozkové embolizace u nemocných s fibrilací síní nízkomolekulární hepariny a event. fondaparinux indikovány pouze k překlenutí období před nástupem účinku warfarinu a po přerušení léčby warfarinem (např. do operačního zákroku). K dlouhodobé profylaxi nejsou vhodné.

## Srovnání jednotlivých léčebných postupů

Při výběru optimálního léčiva zvažujeme farmakologické vlastnosti (tab. 3), stav a komorbidity nemocného, současnou provázející léčbu, ekonomickou náročnost léčby a zejména vlastní účinnost a bezpečnost léčebného postupu.

Srovnání výsledků studií RE-LY s dabigatranem, ROCKET AF s rivaroxabanem a ARISTOTLE s apixabanem, všech hodnocených standardně podle kritéria „intention to treat" (ITT), tedy u všech nemocných určených na základě randomizace k léčbě, je uvedeno graficky (obr. 10). Pro srovnání efektu tří různých přímých inhibitorů proti standardu (warfarinu) je nutno užít srovnatelnou metodiku, proto efekt rivaroxabanu nehodnocen podle kritéria „on treatment", tj. pouze u nemocných, kteří byli skutečně léčeni podle protokolu studie, ale dle užívanější metodiky ITT. Z těchto důvodů se výsledná čísla udávající efekt rivaroxabanu liší. Analýza „on treatment" či „per protocol" dává zpravidla příznivější výsledky, nehodnotí totiž nemocné, kteří léčbu z různých důvodů přerušili. Dabigatran, jak ukazuje trojice grafů, je v dávce 2krát denně 150 mg nejúčinnější v profylaxi tromboembolických mozkových příhod a systémové embolizace i ve snížení mortality z cévních příčin. Naopak apixaban ve standardní dávce 2krát 5 mg byl nejbezpečnější, proti léčbě warfarinem snížil nejvíce výskyt závažného krvácení.

Při rozhodování o výběru konkrétního léčiva – dabigatranu či rivaroxabanu – je nutno konstatovat **větší účinnost dabigatranu v dávce 2krát denně 150 mg proti standardní dávce rivaroxabanu.** V této dávce dabigatranu je **srovnatelná i bezpečnost obou antikoagulancií. Při srovnání s nižší dávkou dabigatranu (2krát 110 mg) je efekt rivaroxabanu mírně vyšší či srovnatelný** (podle hlediska hodnocení), naopak **stran krvácení je dabigatran v této dávce bezpečnější**.

Apixaban (ve standardní dávce 2krát 5 mg) je jen o málo méně účinný než dabigatran ve vyšší dávce v profylaxi tromboembolických příhod či úmrtí z cévních příčin, je však méně zatížen rizikem krvácení. Nutno však zdůraznit, že přímé srovnání jednotlivých nových antikoagulancií nemáme, síťové analýzy jsou jen hrubě orientační. Velké, klinicky podstatné rozdíly mezi jednotlivými představiteli nebudou. Z ostatních kritérií nutno uvést výhodu možnosti podání rivaroxabanu či apixabanu i u nemocných se středně pokročilým re-