

Studie ACTIVE A

Efekt clopidogrelu přidaného ke kyselině acetylosalicylové u pacientů s fibrilací síní

Ilja Kotík, Eva Krčová, Kateřina Kačírková, Miroslav Zavoral

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Ve studii ACTIVE A (The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) byla srovnávána kombinace aspirinu a clopidogrelu s aspirinem samotným v prevenci závažných vaskulárních příhod u pacientů s fibrilací síní a s vysokým rizikem CMP, u kterých byla léčba antagonisty vitaminu K nevhodná. Přidání clopidogrelu k aspirinu redukovalo počet závažných vaskulárních příhod ze 7,6 % za rok na 6,8 %. To bylo způsobeno především snížením počtu CMP. Počet závažných krvácivých příhod stoupl po přidání clopidogrelu z 1,3 % na 2,0 % za rok.

Klíčová slova: fibrilace síní, clopidogrel, kyselina acetylosalicylová, CMP.

ACTIVE A Study. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation

ACTIVE A (The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) compared the combination of aspirin plus clopidogrel with aspirin alone for the prevention of major vascular events in patients with atrial fibrillation who had an increased risk of stroke and in whom therapy with a vitamin K antagonist was considered to be unsuitable. The addition of clopidogrel to aspirin reduced the rate of major vascular events from 7.6 % per year to 6.8 %. This was primarily due to a reduction in the rate of stroke. The rate of major hemorrhagic complications increased with the addition of clopidogrel, from 1.3 % to 2.0 % per year.

Key words: atrial fibrillation, clopidogrel, aspirin, stroke.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(1): 41–43

Úvod

Fibrilace síní byla poprvé popsána v roce 1909. Fibrilace síní je nezávislý prediktor mortality, jejíž hlavní příčinou je zvyšující se incidence embolické mozkové příhody. Tato arytmie je považována za jednu ze tří rostoucích kardiovaskulárních epidemií 21. století spolu s městnavým srdečním selháním a DM 2. typu resp. metabolickým syndromem. I sama fibrilace síní může být příčinou srdečního selhání a to z důvodu elektrické, strukturální a mechanické remodelace myokardu. Starší populace má větší riziko kardioembolické mozkové příhody, ale i největší riziko krvácení při nasazení antikoagulační terapie. Tyto epidemiologické rysy poukazují na potřebu vývoje nové strategie prevence a léčby fibrilace síní (1). Fibrilace síní je běžná srdeční arytmie, která zvyšuje riziko CMP 5x. Podle INR upravená dávka antagonistů vitaminu K (VKA) snižuje riziko CMP o 64 % a protidestičková o 22 %. Tedy ve srovnání s ASA snižují VKA riziko CMP o 38 %, ale zdvojnásobují riziko intrakraniálního krvácení a také zvyšují riziko velkých extrakraniálních krvácení a to o 70 %! VKA nesnižují mortalitu z jiných kardiovaskulárních příčin.

Na základě těchto dat je terapie VKA doporučována nemocným s vyšším rizikem CMP a terapie ASA s nízkým rizikem CMP. Několik průzkumů v Severní Americe a Evropě zjistilo, že pouze polovina pacientů s fibrilací síní a zvýšeným rizikem CMP užívá VKA. Důvodů je několik. Kromě zvýše-

ného rizika krvácení je to obava s četných lékových interakcí, dodržování diety a také neochota pacienta k pravidelnému sledování INR (2).

Je třeba také připomenout analýzu FDA z roku 2007, která zařadila VKA mezi deset hlavních preparátů s nejvyšším výskytem závažných nežádoucích účinků v období mezi lety 1990–2000 (3).

Cíl studie ACTIVE A

Antagonisté vitaminu K snižují riziko CMP u nemocných s fibrilací síní, ale jak bylo uvedeno, u mnoha z nich jsou pokládány za nevhodné. Ti proto užívají kyselinu acetylosalicylovou (ASA). Byla zkoumána hypotéza, zda přidání clopidogrelu k ASA sníží riziko vaskulárních příhod oproti ASA samotné u těchto nemocných. Povzbuzením pro užití této lékové kombinace byl její prokázaný benefit u pacientů s akutním koronárním syndromem (2).

Metoda a charakteristika souboru

Studie ACTIVE byla randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická studie, prováděná v 580 centrech ve 33 zemích včetně České republiky.

Studie byla koordinována Population Health Research Institute at McMaster University, která zpracovávala a analyzovala data.

Studie se zúčastnilo 7 554 pacientů, kteří měli v době zařazení fibrilaci síní a nebo pacienti, kteří měli nejméně 2 epizody této arytmie v předcho-

zích 6 měsících. Další podmínkou byla přítomnost alespoň jednoho z následujících rizikových faktorů CMP: věk 75 let a více, hypertenze, předchozí CMP, TIA nebo periferní embolizace, EF LK menší než 45 %, ICHDK, nebo věk 55–74 let a DM nebo ICHS. Byli vyloučeni pacienti, u nichž byla indikována léčba VKA nebo clopidogrelem a nebo měli některý z následujících rizik krvácení: dokumentovaný peptický vřed v posledních 6 měsících, anamnézu intracerebrálního krvácení, signifikantní trombocytopenii nebo abúzus alkoholu.

Pacienti, kteří byli považováni za kandidáty pro léčbu VKA, byli zařazeni do větve ACTIVE W (výsledky byly již zveřejněny), a ti, pro které byla léčba VKA považována za nevhodnou, byli zařazeni do větve ACTIVE A. Pacienti obou větví byli zároveň zařazeni do studie ACTIVE I. Ta zkoumala vliv podání Irbesartanu oproti placebu na remodelaci levé síně a tím ovlivnění počtu epizod fibrilace síní.

Pacienti v ACTIVE A byli náhodně rozděleni k užívání clopidogrelu (75 mg) nebo placeba jedenkrát denně společně s ASA (doporučená dávka 75–100 mg denně). Pokud podstoupili kardioverzi, byli léčeni otevřeně VKA 4 týdny před a po kardioverzi a potom pokračovali ve studijní medikaci (2).

Hlavní cíle

Primárním cílem byla závažná kardiovaskulární příhoda (CMP, periferní embolizace, IM,

smrt z kardiovaskulárních příčin). Nejdůležitější sekundární cíl byla CMP. Další sekundární cíle pak byly jednotlivé komponenty primárního cíle (IM, periferní embolizace a smrt z kardiovaskulárních příčin) a sdružení primárního cíle a významného krvácení.

Na základě očekávání ročního výskytu počtu primárních událostí okolo 8 % u pacientů léčených ASA bylo stanoveno nabrat 7 500 pacientů během 2 let, aby byla zajištěna dostatečná statistická síla. Cílem bylo dosáhnout snížení relativního rizika závažných kardiovaskulárních příhod o 15 % po přidání clopidogrelu k ASA. To znamená dosažení alespoň 1 600 primárních cílů (2).

Studijní populace

Jak bylo uvedeno výše, do studie bylo zařazeno 7 554 pacientů. Ve skupině ASA s clopidogrelem 3 722 pacientů a 3 782 ve skupině placebo s ASA. Do konce studie bylo ztraceno 43 pacientů, medián sledování byl v obou skupinách 3,6 let.

Průměrný věk pacientů byl 71 let, 58,2 % byli muži. Permanentní fibrilace síní byla u 63,7 %, paroxysmální u 22,1 % a perzistující u 14 % nemocných. Průměrné CHADS skóre bylo 2,0. Nejčastějším důvodem zařazení do studie bylo posouzení lékaře, že užívání VKA je pro pacienta nevhodné – 49,7 %. Dalšími důvody byla neochota pacienta užívat VKA – 26,0 % a vyšší riziko krvácení – 22,9 %.

Po prvním roce přerušilo studijní léčbu 16,3 % pacientů ve skupině s clopidogrelem a 15,2 % s placebem. Během čtyřletého sledování byla léčba přerušena celkem u 39,4 % resp. 37,1 %. Po prvním roce užívalo ASA 92,9 % a 81,1 % na konci studie. Celkově 777 (10,3 %) užívalo VKA po přerušení studijní medikace (2).

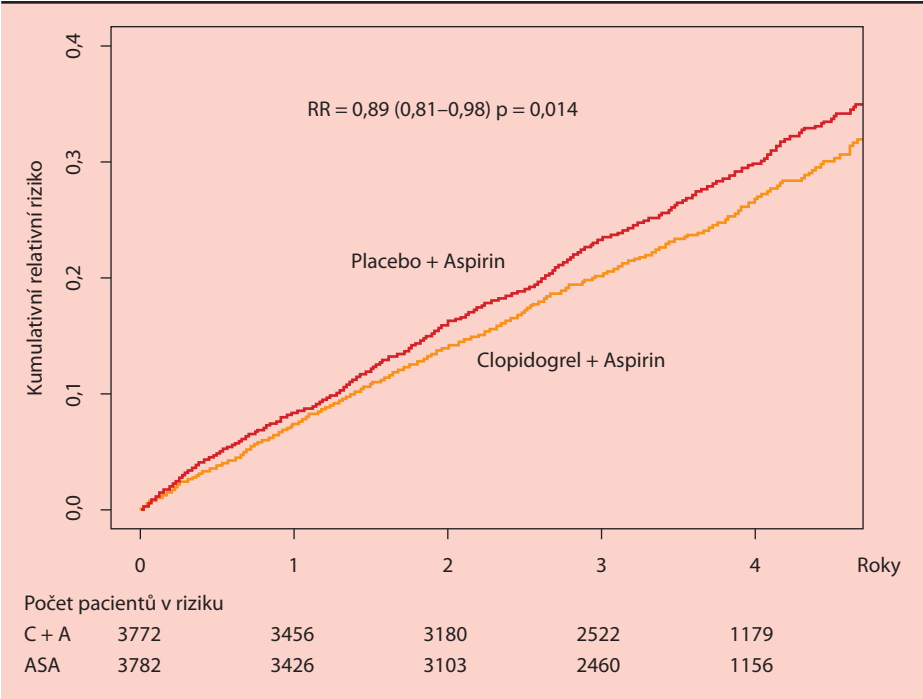
Výsledky

Primární cíl byl zaznamenán u 832 pacientů užívajících clopidogrel (6,8 % za rok), ve srovnání s 924 užívajícími placebo (7,6 % za rok) (relativní riziko 0,89; 95 % CI, 0,81–0,98; p = 0,01, obrázek 1). Snížení rizika v clopidogrelové skupině bylo způsobeno především snížením výskytu CMP.

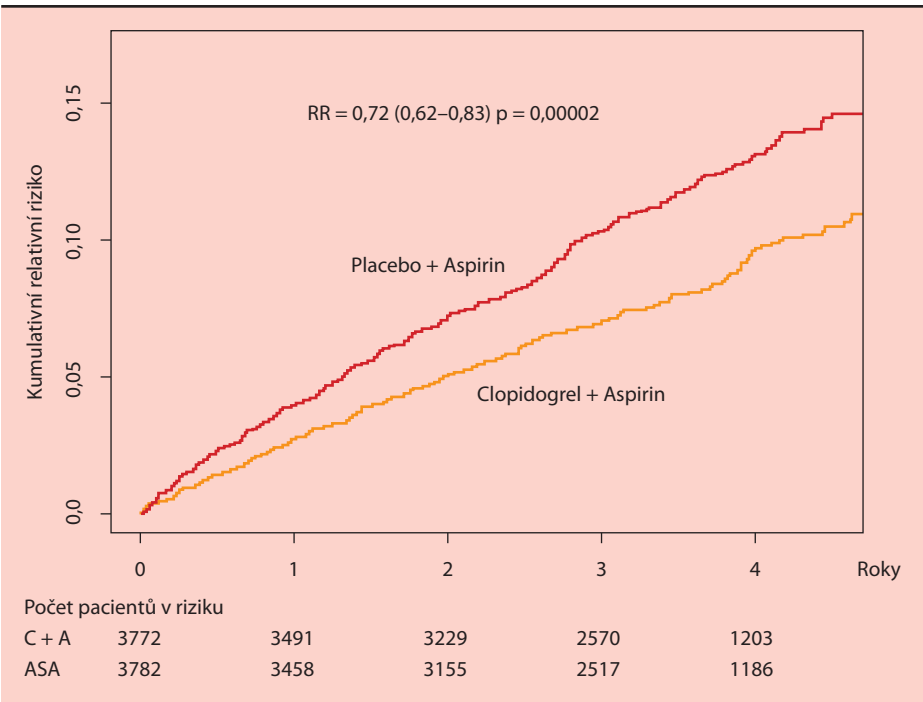
CMP se vyskytla u 296 pacientů užívajících clopidogrel (2,2 % za rok) a u 408 pacientů užívajících placebo (3,3 % za rok) (relativní riziko 0,72; 95 % CI, 0,62–0,83; p < 0,001, obrázek 2).

Roční výskyt periferních embolizací byl shodný v obou skupinách, podobně jako smrt z kardiovaskulárních příčin. Celkový počet 1 666 úmrtí zahrnoval 163 fatálních CMP (9,8 %). Úmrtí z nekardiálních příčin bylo 28 % z celkového po-

Obrázek 1. Primární cíl (CMP, IM, periferní embolizace, smrt z kardiovaskulárních příčin)



Obrázek 2. Fatální CMP



čtu. Arytmie se podílely na úmrtí z 20,9 %, srdeční selhání z 18,7 %. Smrtelné krvácení se vyskytlo u 4,1 % pacientů. Celkový počet dnů hospitalizace z kardiovaskulární příčin byl 30 276 pro clopidogrel + ASA a 34 813 pro ASA samotný.

Co se týká analýzy CMP (obrázek 3), pak ischemická CMP byla signifikantně nižší v clopidogrelové skupině než v placebové (1,9 % vs. 2,8 % za rok, p < 0,001). Bylo zaznamenáno nesignifikantní zvýšení počtu krvácivých CMP v souvislosti s přidáním clopidogrelu z 0,17 % na 0,23 % za rok. Riziko CMP jakékoliv závažnosti a měřené modifikovaným Rankin skóre bylo sní-

ženo ve skupině léčené kombinací clopidogrelu s ASA. Bylo zabráněno výskytu 46 neinvazivujících a 69 invalidizujícím CMP. Závažné krvácení se ale vyskytlo u 251 pacientů užívajících clopidogrel ve srovnání se 162 užívajícími placebo (2,0 % vs. 1,3 % za rok) (relativní riziko 1,57; CI, 1,29–1,92; p < 0,001) (2).

Diskuze

Ve studii ACTIVE A byla srovnávána kombinace ASA + clopidogrel se samotnou ASA v prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s fibrilací síní, kteří měli zvýšené riziko ischemické

CMP a u kterých bylo užívání VKA považováno za nevhodné.

Přidání clopidogrelu k ASA redukuje počet kardiovaskulárních příhod z 7,6 na 6,8 % za rok, především díky snížení počtu CMP. Počet velkých krvácení se však přidáním clopidogrelu k ASA zvýšil z 1,3 % na 2,0 % za rok.

Je užitečné srovnat risk-benefit ratio pro clopidogrel + ASA a VKA ve srovnání s ASA. V metaanalýzách srovnávajících ASA a VKA, redukuje VKA CMP o 38 % a zvyšuje riziko závažného krvácení o 70 % a intrakraniálního dokonce o 128 %. V ACTIVE A clopidogrel + ASA redukuje CMP o 28 % a riziko závažných extrakraniálních krvácení zvyšuje pouze o 51 %, intrakraniálního krvácení o 87 %.

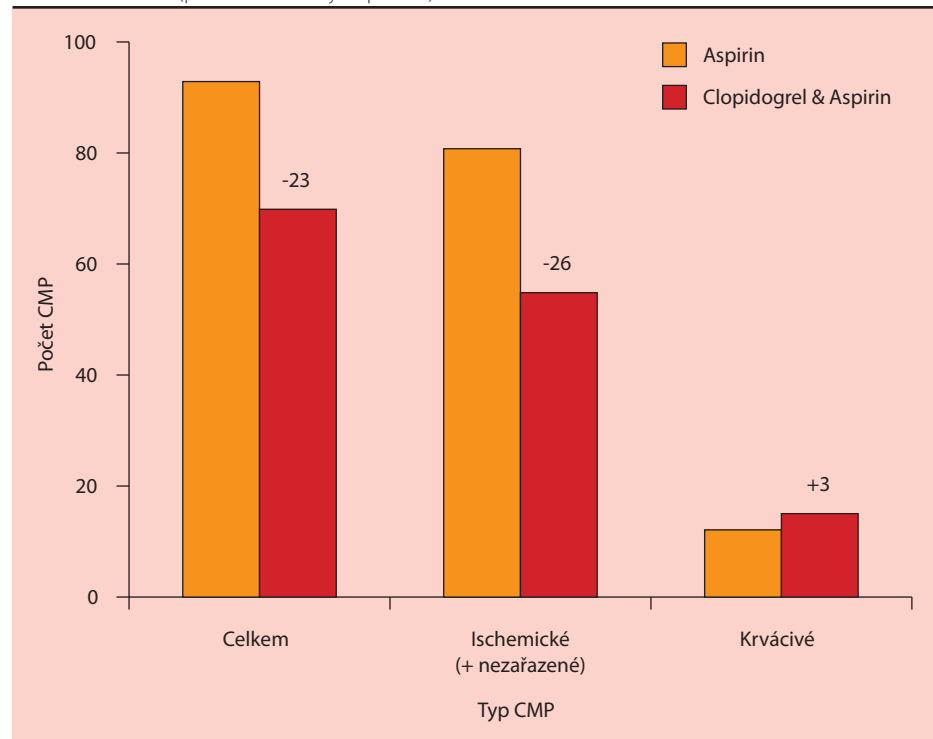
Tato srovnání napovídají, že léčba VKA je efektivnější než clopidogrel + ASA, ale je spojena s větším rizikem krvácivých komplikací. I při pečlivém sledování INR v rámci studií pouze 50 % pacientů dosahuje optimální hodnoty mezi 2 až 3. Je také třeba podotknout, že populace pacientů ve studii ACTIVE A a v metaanalýzách není zcela srovnatelná.

Závěr

Roční incidence ischemické CMP u pacientů s fibrilací síní je asi 5 %. Embolizační CMP při fibrilaci síní patří k těm, které mají nejhorší průběh a prognózu v důsledku větší velikosti a kompaktnosti trombů vznikajících při této arytmií. Antikoagulační léčba však neznamena snížení rizika na úroveň pacientů se sinusovým rytmem. I při dobře kontrolovaném INR se roční incidence ischemické CMP pohybuje okolo 1,5 % a asi 3 % u těch, kteří již embolizační příhodu jednou prodělali.

V běžné klinické praxi je roční incidence ischemické CMP u pacientů léčených Warfarinem uváděna přibližně 2,5 % (3, 4).

Obrázek 3. CMP (počet odvrácených příhod)



Zdá se tedy, že kombinace clopidogrel + ASA ve studii ACTIVE A by mohla být přínosná u skupiny nemocných, kteří z různých důvodů nemohou užívat VKA a mají vysoké riziko vzniku ischemické CMP.

Je velmi pravděpodobné, že další léčbu budou ovlivňovat výsledky celé řady v současné době probíhajících studií testujících nové antikoagulační látky. K těm patří například přímý inhibitor trombinu (dabigatran etexilate) či přímý inhibitor faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban).

Literatura

1. Lábrová R. Epidemiologie fibrilace síní. Kardioforum 2007; 5: 6–10.
2. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–2078.

3. Táborský M, Neužil P. Současné alternativy antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní. Cor et vasa 2008; 50: 465–469.

4. Fiala M. Srdeční selhání (a nejen srdeční selhání) a fibrilace síní: rozevírající se nůžky mezi důkazy a praxí. Cor et vasa 2009; 51(9): 584–588.

Článek přijat redakcí: 26. 11. 2009

Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2010

MUDr. Ilja Kotík

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
U vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6
ilja.kotik@uvn.cz