

STUDIE ACTIVE W

Petr Janský

Kardiologická klinika FN v Motole, Praha

Studie ACTIVE W porovnávala účinnost a bezpečnost perorální antikoagulační léčby a kombinace protidestičkové léčby kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem u pacientů s fibrilací síní a zvýšeným vaskulárním rizikem. Studie byla předčasně ukončena, neboť se prokázalo, že kvalitně vedená perorální antikoagulace je významně účinnější v prevenci cévních mozkových příhod a dalších závažných cévních komplikací než duální protidestičková terapie.

Klíčová slova: fibrilace síní, antitrombotická léčba, perorální antikoagulace, protidestičková léčba, clopidogrel.

ACTIVE W STUDY

The ACTIVE W study compared efficacy and safety of oral anticoagulant therapy and a combination of aspirin and clopidogrel in patients with atrial fibrillation and increased vascular risk. The study was terminated prematurely, because it was shown that well managed oral anticoagulation is significantly more efficacious in prevention of strokes and other serious vascular complications than dual antiplatelet therapy.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, oral anticoagulation, antiplatelet therapy, clopidogrel.

Interv Akut Kardiolog 2006;5:96–98

Fibrilace síní je významným rizikovým faktorem cévních mozkových příhod a řady dalších vaskulárních komplikací. Existuje mnoho dokladů pro to, že antitrombotická léčba významným způsobem snižuje výskyt tromboembolických příhod vznikajících v souvislosti s fibrilací síní. Metaanalýza několika studií perorální antikoagulační terapie ukázala snížení rizika vzniku cévních mozkových příhod o 67 %. Perorální antikoagulace kumarinovými deriváty je však zatížena řadou známých praktických nevýhod, z nichž nejpodstatnější je špatně předvídatelný účinek a nutnost častých laboratorních kontrol. Snaha nalézt náhradu za klasickou perorální antikoagulační terapii je proto velmi aktuální. Podávání samotné kyseliny acetylsalicylové vede sice také k významnému snížení rizika vaskulárních příhod, avšak její účinnost je podstatně nižší.

Klinické studie z poslední doby zejména u akutních koronárních syndromů a perkutánních koronárních intervencí ukazují, že kombinovaná protidestičková léčba kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem je spojena se zlepšením klinických výsledků při přijatelném zvýšení rizika krvácení. Nabízí se tedy otázka možného využití duální protidestičkové léčby i při prevenci komplikací spojených s fibrilací síní.

Program ACTIVE (The Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) je soubor 3 velkých mezinárodních randomizovaných studií fáze III s parciálním faktoriálním designem u pacientů s fibrilací síní a zvýšeným vaskulárním rizikem. V loňském roce byly na výročním sjezdu AHA v Dallasu prezentovány výsledky předčasně ukončené studie ACTIVE W, jejímž cílem bylo porovnání kombinace clopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové s perorální antikoagulační léčbou. Zatím stále probíhají další dvě studie – ACTIVE A (srovnání clopidogrelu s placebem u pacientů léčených kyselinou acetylsalicylovou, kteří z různých důvodů nemohou užívat perorální antikoagulační léčbu) a ACTIVE I (sledování vlivu léčby antagonistou angiotenzinu II irbesartanem u pacientů s fibrilací síní).

Obecná kritéria pro zařazení do programu ACTIVE byla prokázaná paroxysmální, perzistující či permanentní fibrilace síní a zároveň zvýšené riziko vaskulárních komplikací spojené s přítomností alespoň jednoho z následujících rizikových faktorů: a) věk > 75 let, b) léčba pro arteriální hypertenzi, c) stav po cévní mozkové příhodě, TIA nebo extracerebrální systémové embolizaci, d) ejekční

frakce levé komory < 45 %, e) ischemická choroba dolních končetin, f) věk 55–74 let a zároveň diabetes mellitus vyžadující farmakoterapii nebo stav po infarktu myokardu či dokumentovaná ICHS.

Studie ACTIVE W měla otevřený design a pacienti v ní byli randomizováni buď k perorální antikoagulační léčbě s cílem dosáhnout terapeutického rozmezí INR 2,0–3,0 nebo k léčbě clopidogrelem 75 mg denně a kyselinou acetylsalicylovou 75–100 mg denně.

Doporučená frekvence kontrol INR ve studii ACTIVE W byla jednou měsíčně. Celkově se podíl INR hodnot v terapeutickém rozmezí pohyboval mezi 60–70 %, což je zcela srovnatelné s jinými studiemi antikoagulační terapie u fibrilace síní.

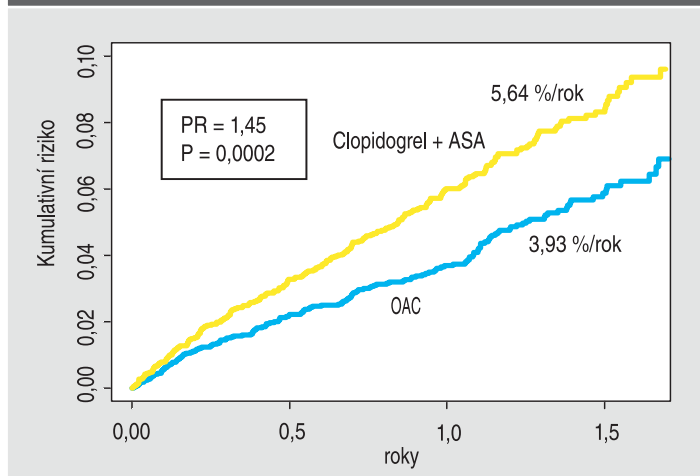
Tabulka. Základní charakteristiky pacientů ve studii ACTIVE W

Charakteristika	Orální antikoagulace (n = 3371)	Clopidogrel/ASA (n = 3335)
věk ≥ 75 let (%)	35,4	34,5
ejekční frakce < 45% (%)	16,9	16,5
léčená hypertenze (%)	81,5	81,2
stav po CMP/TIA/embo- lizaci (%)	15,2	14,8
ischemická choroba dol- ních končetin (%)	3,0	2,9
věk 54–75 let + diabetes mellitus nebo ICHS (%)	25,2	25,1
antitrombotická terapie před randomizací (%)		
kyselina acetylsalicylová	26,2	30,1
clopidogrel	2,3	2,6
Orální antikoagulač- ní léčba	78,0	75,7

MUDr. Petr Janský

Kardiologická klinika FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha
e-mail: petr.jansky@lfmotol.cuni.cz

Obrázek 1. ACTIVE: riziko CMP, systémové embolizace, infarktu myokardu a vaskulárního úmrtí

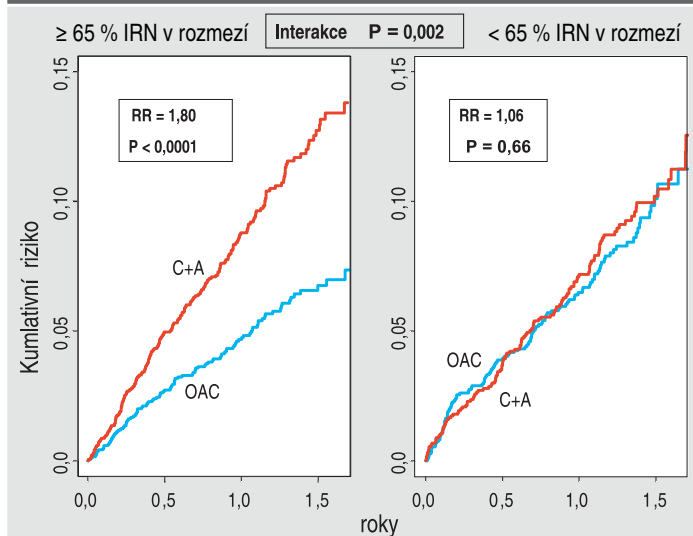


Primárním ukazatelem studie ACTIVE W byl první výskyt cévní mozkové příhody, extracerebrální systémové embolizace, infarktu myokardu nebo vaskulární smrti. Nábor do studie byl zahájen na počátku roku 2003 a ukončen v prosinci 2004 po zařazení 6 706 pacientů v 522 centrech v 31 zemích.

Základní charakteristiky byly v obou skupinách srovnatelné (tabulka). Všichni pacienti před zařazením do studie dostávali nějakou formu antitrombotické léčby, více než 75 % nemocných již mělo zkušenosti s perorální antikoagulační léčbou.

Studie byla na doporučení bezpečnostního výboru předčasně ukončena v srpnu 2006, kdy se ukázala jasná převaha perorální antikoagulační léčby. Léčba

Obrázek 2. ACTIVE W: primární ukazatel + významné krvácení podle hodnot INR v centrech



kombinací clopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové byla spojena s 45% zvýšením rizika primárního ukazatele. Jeho roční výskyt u skupiny s antikoagulační léčbou byl 3,93 % vs 5,64 % u pacientů s protidestičkovou léčbou, p 0,0002 (obrázek 1). Riziko významnějších krvácivých komplikací bylo v obou skupinách přibližně stejné (clopidogrel + ASA 2,4 % vs orální antikoagulace 2,2 % ročně, p 0,67).

Zajímavá byla dodatečná analýza podskupin. Pacienti, kteří neužívali při vstupu do studie kumarinové deriváty, měli po randomizaci k perorální antikoagu-

laci vyšší výskyt přerušení léčby (12,4 % vs 6,1 %), horší hodnoty INR (INR v rozmezí 2,0–3,0 v 60,4 % vs 64,8 %, $p < 0,001$), menší klinickou účinnost ve srovnání s protideštičkovou léčbou (redukce rizika 1,32 u pacientů, kteří nebyli léčeni antikoagulancii před vstupem do studie vs 1,50 u pacientů, kteří již antikoagulováni před randomizací byli) a vyšší výskyt krvácivých komplikací.

Další post hoc analýza porovnávala výsledky podle kvality antikoagulační léčby dosažené v jednotlivých centrech (centra s INR v terapeutickém rozmezí u více než 65 % případů a centra s terapeutickými hodnotami INR v méně než 65 % případů). Pacienti z center s horší antikoagulační léčbou měli menší redukci rizika ve srovnání s protideštičkovou léčbou (1,11 vs 1,83, $p 0,013$) a vyšší riziko krvácení. U kombinace primárního ukazatele a krvácivých komplikací nebyl u skupiny nemocných z center s méně kvalitní antikoagulací nalezen žádný rozdíl ve srovnání s kombinací clopidogrel + kyselina acetylsalicylová (obrázek 2).

Z výsledků studie ACTIVE W je možno učinit následující závěry:

1. perorální antikoagulační léčba je účinnější než kombinace clopidogrel/ASA v prevenci vaskulárních komplikací u fibrilace síní
2. výskyt krvácivých komplikací je srovnatelný
3. přínos antikoagulační léčby je méně jasný u neselektované populace pacientů, kteří dosud nebyli léčeni perorálními antikoagulancii
4. pokud není dosaženo při antikoagulační léčbě optimálních hodnot INR, kombinace clopidogrel/ASA je srovnatelně účinná.

Perorální antikoagulace deriváty kumarinu tedy stále zůstává nejúčinnější léčebnou možností u pacientů s fibrilací síní. Studie ACTIVE W však demonstrovala, že tento závěr platí pouze u pacientů, kteří léčbu dobře snášejí, a u kterých je dosaženo optimálních hodnot INR.