

WATCH: WARFARIN A PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA U CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Jiří Vítovec

1. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Výsledky největší studie s antitrombotickou léčbou u srdečního selhání WATCH, neukázaly signifikantní rozdíl mezi kyselínou acetylsalicylovou (ASA), warfarinem nebo clopidogrelem v složeném primárním cíli (celkové úmrtnost, nefatální infarkt myokardu – IM a nefatální cévní mozková příhoda – CMP). Ale ve studii se ukázal významný rozdíl v hospitalizacích pro srdeční selhání ve prospěch warfarinu ve srovnání s ASA.

Klíčová slova: clopidogrel, kyselina acetylsalicylová, warfarin, chronické srdeční selhání.

WATCH: WARFARIN AND ANTIPLATELET THERAPY IN CHRONIC HEART FAILURE TRIAL

The results of the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure Trial, the largest trial conducted to date of antithrombotic treatments in heart failure, failed to show significant differences between aspirin, warfarin, and clopidogrel in the primary composite endpoint of all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction (MI), and nonfatal stroke. It did, however, reveal an "intriguing" lower rate of heart failure hospitalizations for warfarin vs aspirin.

Key words: clopidogrel, aspirin, warfarin, chronic heart failure.

Interv Akut Kardiolog 2004;3:142

Uspořádání studie

Výsledky studie WATCH byly prezentovány profesorem B. Massie na American College of Cardiology Annual Scientific Session 2004 v březnu 2004 v New Orleans.

Do studie bylo zařazeno pouze 1587 nemocných (původní záměr byl 4500) z důvodů složitého protokolu a časných vyřazení. Cílem studie bylo určit optimální antitrombotikum u nemocných s chronickým srdečním selháním (CHSS) s ohledem na klinické výsledky, bezpečnost a ekonomickou náročnost.

Primární hypotéza byla, že antikoagulační léčba warfarinem je výhodnější, než protidestičková léčba ASA v prevenci cévních komplikací u nemocných s CHSS. Dr. Massie poukázal na skutečnost, že ASA může mít nežádoucí účinky u nemocných s CHSS, kteří současně užívají ACE inhibitory s důvodů snížení syntézy prostaglandinů v ledvinách. Clopidogrel byl jako aktivní kontrola zařazen z důvodu protidestičkového účinku s odlišným mechanismem než ASA. Nemocní byli randomizováni otevřeně na warfarin (INR mezi 2,5–3,0) a dvojité slepě na ASA (182 mg/denně) či clopidogrel (75 mg/denně). Maximální doba sledování byla pět let a minimální dva roky (průměrně 23 měsíců). Primární cíl studie zahrnoval celkovou úmrtnost, nefatální IM a nefatální CMP.

Průměrná hodnota INR při léčbě warfarinem byla 2,6 (31 % nemocných mělo INR 2,5–3,0 INR, a 70 % bylo v rozmezí 2,0–3,5). Průměrný věk byl 63 roků a mužů bylo 85 %. Téměř 75 % nemocných mělo jako příčinu CHSS ischemickou chorobu srdeční. Skoro všichni nemocní užívali (~98 %) ACE inhibitor

nebo blokátor receptoru AT₁ pro angiotensin II. (ARB), a 99 % nemocných dostávalo kličkovou diuretika, přibližně 30 % spironolakton a 70 % betablokátory. Více než jedna třetina nemocných (35 %) byla hospitalizována v průběhu posledních šesti měsíců před zařazením do studie. Ve funkční třídě NYHA III–IV bylo 65 % a nemocní zařazení do studie měli průměrnou ejekční frakci 0,24.

Výsledky

Analýza výsledků ukázala nevýznamný rozdíl mezi ASA a warfarinem v primárním cíli (tabulka 1), pouze byl naznačen trend k nižšímu výskytu nefatálních CMP ve skupině léčené warfarinem.

Co se týče hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání bylo významné snížení u nemocných, kteří užívali warfarin ve srovnání s těmi, kteří užívali ASA, o 27 % (16,1 % vs 22,2 %, $P=0,01$).

Výskyt primárního cíle pro clopidogrel byl nevýznamně vyšší 21,8 % ($P=0,68$ vs ASA), s nevýznamným rozdílem mezi výskytem úmrtí, nefatálního IM či CMP.

Vyšší výskyt závažného krvácení byl častější ve skupině s warfarinem ve srovnání s ASA či clopidogrelem (30 vs 19 vs 13; $P=0,012$ pro

warfarin vs clopidogrel). Též výskyt nezávažného krvácení byl vyšší po warfarinu ve srovnání s ASA či clopidogrelem ($P<0,01$).

Závěry

Dr. Massie hodnotil pravděpodobný vliv přerušování studie na výsledky a podal následující shrnutí: ačkoli zatím není možno dát definitivní odpověď, výrazné rozdíly u primárního cíle jsou nevýznamné. Dodal, že je namístě opatrnost v interpretaci výsledků s ohledem na zjištění, že warfarin je spojen s nižším výskytem hospitalizací pro srdeční selhání, nicméně tento výsledek je v souladu s pilotní studií Warfarin-Aspirin u srdečního selhání (WASH), s pozorovanými daty i se studiemi naznačujícími podobný trend zjištěný u clopidogrelu. Dále řekl, že počet vyšších hospitalizací po ASA je „konzistentní s pozorováním, že inhibice tvorby prostaglandinů může mít nepříznivý účinek u pacientů se srdečním selháním“. Je potřeba dalších studií srovnávajících aspirin a jiná antitrombotika k potvrzení jeho nevhodnosti u nemocných s CHSS. A nakonec dodal, že „I don't think aspirin should be used routinely in a heart failure population.“ (Nemyslím, že by mělo být rutinně podáváno ASA u nemocných se srdečním selháním).

Tabulka 1. Primární cíl studie WATCH: ASA vs warfarin

Primární cíl	ASA (n = 523)		warfarin (n = 540)		P<
	N	%	N	%	
úmrtí, IM, CMP	107	20,5	107	19,8	0,20
úmrtí	94	18,0	92	17,0	0,58
nefatální IM	14	2,7	22	4,1	0,15
nefatální CMP	11	2,1	4	0,7	0,06

ASA – kyselina acetylsalicylová, IM = infarkt myokardu, CMP = cévní mozková příhoda

Článek přijat redakcí: 2. 6. 2004
Článek přijat k publikaci: 2. 6. 2004

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
1. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 602 00 Brno
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz