proLékaře.cz | 19.5.2024

STUDIE ROCKET AF – KONEC WARFARINU NA OBZORU?

J. Špinar, J. Vítovec

Souhrn

Antikoagulační léčba je základem léčby fibrilace síní, a to všech jejích variant. Základem této léčby je podávání antagonistů vitaminu K, v našich podmínkách warfarinu. Tato léčba vyžaduje přísnou monitoraci pomocí INR, kdy INR < 2,0 znamená neúčinnou léčbu a INR > 3,0 velké riziko krvácení. American Heart Association označila studie s léky, které mají nahradit warfarin u nemocných s fibrilací síní, za jeden z deseti nejvýznamnějších objevů roku 2010. Jedná se o studie RE-LY, ROCKET AF a AVEROES. Studie ROCKET AF prokázala u 14 246 nemocných trend ke snížení CMP a systémové embolizace při léčbě rivaroxabanem oproti warfarinu, bez zvýšení rizika krvácení. Počet příhod na 100 pacientských let byl 1,71 při léčbě rivaroxabanem a 2,16 při léčbě warfarinem (p < 0,001 pro non-inferioritu). V únoru 2011 byla ukončena studie ARISTOTLE s apixabanem a probíhá studie ENGAGE s edoxabanem.

Klíčová slova

fibrilace síní – warfarin – rivaroxaban

Abstract

ROCKET AF study – Is the end of warfarin coming? Anti-coagulation therapy is the basis of the treatment of atrial fibrillations in all their variations. This therapy consists in the administration of vitamin K antagonists, in our conditions warfarin. This requires strict INR monitoring, where INR < 2.0 means an inefficient treatment while INR > 3.0 means a high risk of haemorrhage. The American Heart Association considers studies involving drugs that are to replace warfarin in patients with atrial fibrillations to be one of the 10 most important discoveries of 2010. They are the RE-LY, ROCKET AF and AVEROES studies. The ROCKET AF study has demonstrated in 14,246 patients a trend towards a reduction in CMP and systemic embolisation in the treatment with rivaroxaban compared to warfarin, without increasing the haemorrhage risk. The number of incidents per 100 patient-years was 1.71 with rivaroxaban therapy and 2.16 with warfarin therapy (p < 0.001 for non-inferiority). In February 2011, the ARISTOTLE study with apixaban was completed and the ENGAGE study with edoxaban is in progress.

Keywords

atrial fibrillation – warfarin – rivaroxaban

Úvod

Americká kardiologická společnost (AHA) od roku 1996 pravidelně vyhlašuje deset nejdůležitějších objevů v oblasti kardiovaskulárních onemocnění. V roce 2010 se mezi těmito deseti NEJ objevily i studie s novými antikoagulačními preparáty u fibrilace síní. Jednalo se o studie RE-LY, ROCKET AF a AVEROES. Studie ROCKET AF byla prezentována na podzim 2010 na kongresu AHA v Chicagu. Evropská kardiologická společnost v září 2010 publikovala nová doporučení pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní [1].

Farmakologická léčba fibrilace síní (FS) má tři základní okruhy:

- antikoagulační léčba
- antiarytmická léčba – kontrola rytmu nebo frekvence
- upstream léčba

Antikoagulační léčba fibrilace síní

Antikoagulační léčba fibrilace síní se řídí posouzením rizika cévní mozkové příhody (CMP) a rizika krvácení při antikoagulační léčbě. Pravděpodobnost rizika CMP můžeme vypočítat z tzv. $CHADS_2$ skóre, případně ještě přesněji z tzv. CHA_2DS_2-VASc skóre. Ve skórovacím systému $CHADS_2$ se přiděluje 1 bod za srdeční selhání, hypertenzi, věk ≥ 75 let a diabetes mellitus a 2 body za předchozí CMP, maximální počet tedy je 6 bodů. Antikoagulační léčba warfarinem je doporučena při dvou a více bodech a cílové INR by mělo být 2,0–3,0. Hodnota INR < 2,0 je považována ze nedostatečnou léčbu, hodnota INR > 3,0 je naopak považována za léčbu s velkým rizikem krvácení. Při 1 bodu je doporučena léčba antiagregační a při 0 bodech není třeba ani antikoagulace ani antiagregace. Riziko krvácení se naopak odhaduje z tzv. HAS-BLED skóre, kde se po 1 bodu přičítá za hypertenzi, abnormální ledvinné funkce, abnormální jaterní funkce, CMP, předchozí krvácení, labilní INR, věk nad 65 let a pravidelné užívání alkoholu či léků zvyšujících krvácení. Maximální počet bodů je devět, kdy za vysoké riziko krvácení jsou považovány tři a více bodů. Za nedostatek těchto skórovacích systémů je možné považovat, že např. věk, hypertenze a předchozí CMP zvyšují body jak nutnosti antikoagulace, tak rizika krvácení.

Za antikoagulační léčbu je udána pouze léčba antagonisty vitaminu K, tedy warfarinem a podobnými preparáty. Studie RE-LY byla publikována v NEJMu již v roce 2009 a srovnávala dabigatran s warfarinem u nemocných s fibrilací síní [2,3]. O studi jsme informovali v tomto časopise již dříve [4].

Studie ROCKET AF (Stroke Prevention Using the Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation) byla prezentována na podzim 2010 (kongres AHA – Chicago). Rivaroxaban je přímý kompetitivní inhibitor, který je podáván 1krát denně. Design studie ukazuje obr. 1.

Do studie bylo zařazeno 14 246 pacientů s fibrilací síní, jejich demografické údaje ukazuje tab. 1. V České republice bylo zařazeno 598 nemocných. Rivaroxaban byl stejně účinný v prevenci cévní mozkové příhody jako warfarin a nezvyšoval počet krvácení. Hlavní výsledky ukazují obr. 2 a tab. 2.

Počet CMP a embolizací byl 1,71/100 pacientských let při léčbě rivaroxabanem a 2,16/100 pacientských let při léčbě warfarinem, což bylo pouze na hranici statistické významnosti (p < 0,001 pro non-inferioritu a 0,018 pro superioritu). Počet krvácení byl

proLékaře.cz | 19.5.2024

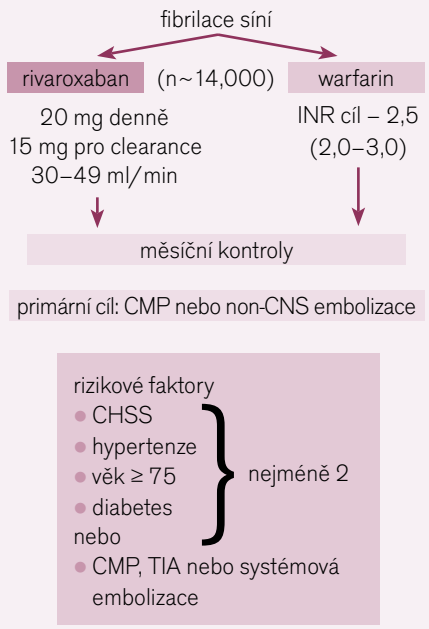
3,60/100 pacientských let (rivaroxaban) vs 3,45 pacientských let (warfarin, p = 0,576). Intracerebrální krvácení se vyskytlo u 55 nemocných léčených rivaroxabanem a u 84 nemocných léčených warfarinem (p = 0,019). Celkem mělo velké krvácení 14,91 % nemocných léčených rivaroxabanem a 14,52 % nemocných léčených warfarinem.

Za nedostatek studie je považováno, že 1 693 (23,9 %) nemocných léčených rivaroxabanem a 1 589 (22,4 %) nemocných léčených warfarinem ukončilo studii předčasně, většinou pro nežádoucí účinky léčby.

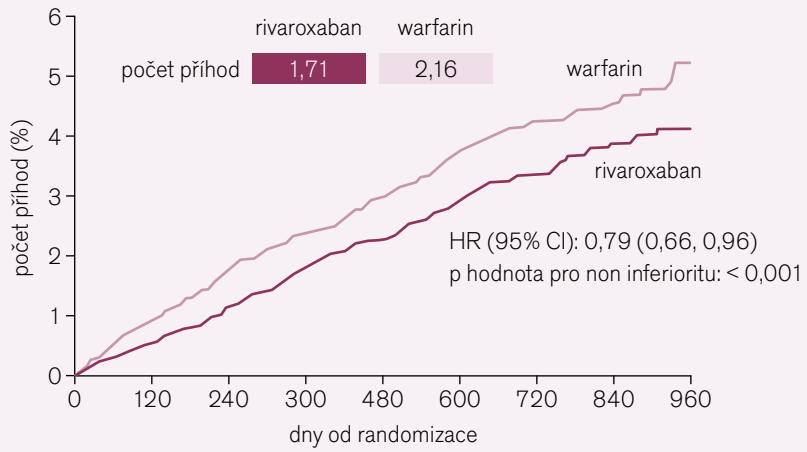
Výsledky studie ROCKET AF komentoval Robert Califf slovy, že máme konečně potvrzenou alternativu k warfarinu u nemocných s fibrilací síní a vysokým rizikem, protože v této studii mělo více než 90 % pacientů $CHADS_2$ skóre ≥ 3!

Závěr

V souladu s American Heart Association uvádíme, že je dobře, že poslední roky přinášejí data o možných alternativách léčby antagonisty vitaminu K (warfarin) a že tato data jsou velmi povzbudivá. **Přesto však je antikoagulační léčba warfarinem zatím stále nenahraditelná.** V únoru 2011 byla ukončena studie ARISTOTLE s apixabanem (18 183 nemocných). Studie ENGAGE s edoxabanem (20 750 nemocných) ukončila náběr pacientů v listopadu 2010 a bude pokračovat v jejich sledování asi do poloviny roku 2012.



Obr. 1. Design studie.



Počet příhod na 100 pacientských let

rivaroxaban	6 958	6 211	5 786	5 468	4 406	3 407	2 472	1 496	634
warfarin	7 004	6 327	5 911	5 542	4 461	3 478	2 539	1 538	655

Obr. 2. Primární cíl CMP a embolizace.

Tab. 1. Baseline demografie.

	Rivaroxaban (N = 7 081)	Warfarin (N = 7 090)
$CHADS_2$ score (průměr)	3,48	3,46
2 (%)	13,00	13,00
3 (%)	43,00	44,00
4 (%)	29,00	28,00
5 (%)	13,00	12,00
6 (%)	2,00	2,00
předchozí antikoagulace (%)	62,00	63,00
srdeční selhání (%)	63,00	62,00
hypertenze (%)	90,00	91,00
diabetes mellitus (%)	40,00	39,00
předchozí CMP/TIA/embolizace (%)	55,00	55,00
předchozí infarkt myokardu (%)	17,00	18,00

Tab. 2. Hlavní sekundární cíle.

	Rivaroxaban počet příhod	Warfarin počet příhod	HR (95% CI)	P
vaskulární smrt, CMP, embolizace	3,11	3,63	0,86 (0,74, 0,99)	0,034
CMP				
hemoragická	0,26	0,44	0,59 (0,37, 0,93)	0,024
ischemická	1,34	1,42	0,94 (0,75, 1,17)	0,581
neudáno	0,06	0,10	0,65 (0,25, 1,67)	0,366
non-CNS embolizace	0,04	0,19	0,23 (0,09, 0,61)	0,003
infarkt myokardu	0,91	1,12	0,81 (0,63, 1,06)	0,121
mortalita				
vaskulární	1,87	2,21	0,85 (0,70, 1,02)	0,073
nevaskulární	1,53	1,71	0,89 (0,73, 1,10)	0,289
neudáno	0,19	0,30	0,63 (0,36, 1,08)	0,094
	0,15	0,20	0,75 (0,40, 1,41)	0,370

Počet příhod na 100 pacientských let

proLékaře.cz | 19.5.2024

Práce byla podpořena výzkumným záměrem VVZ MŠMT 0021622402.

Literatura

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–2429.

2. Ezekowitz MD, Conolly S, Pareth A et al. Rationale and design of RE-LY randomised evaluation of long term antikoagulant therapy, warfarin compared with dabigatran. Am Heart J 2009; 157: 805–810.

3. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151.

4. Špinar J, Vítovec J. Komu zvoní hrana? Kardiol Rev 2009; 11: 197–199.

Doručeno do redakce 7. 3. 2011
Přijato po recenzi 15. 3. 2011

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC[1]
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC[2]
[1]Interní kardiologická klinika LF MU
a FN Brno-Bohunice
[2]Interní kardiangiologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
jspinar@fnbrno.cz