

# Apixaban je účinnější než warfarin ve snížení výskytu cévních mozkových příhod i krvácení u pacientů s fibrilací síní bez ohledu na jejich rizikový profil: subanalýza studie ARISTOTLE

**MUDr. Petr Janský**

Kardiologická klinika FN Motol, Praha

Ve studii ARISTOTLE byla porovnána účinnost a bezpečnost apixabanu v dávce 5 mg dvakrát denně s warfarinem u 18 201 pacientů s fibrilací síní. U všech pacientů bylo vypočítáno riziko arteriálního tromboembolizmu a krvácení podle klasifikací CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc a HAS-BLED. Apixaban významně snížil nejen výskyt cévních mozkových příhod a systémových embolizací, ale i celkovou mortalitu a incidenci krvácivých komplikací bez ohledu na rizikový profil pacientů.

**Klíčová slova:** fibrilace síní, stratifikace rizika, apixaban.

**Apixaban is more effective than warfarin in reduction of the incidence of strokes and bleeding in patients with atrial fibrillation irrespective of their risk profiles: subanalysis of ARISTOTLE trial**

ARISTOTLE trial compared efficacy and safety of apixaban 5 mg twice daily with warfarin in 18 201 patients with atrial fibrillation. The risk of arterial thromboembolism and bleeding according to CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, and HAS-BLED scores was calculated for all study subjects. Apixaban significantly lowered the rate of stroke a systemic embolisation, decreased mortality and reduced the incidence of bleeding complications irrespective of the patients risk profiles.

**Key words:** atrial fibrillation, risk stratification, apixaban.

Interní Med. 2013; 15(8–9): 269–272

## Úvod

Léčba antagonisty vitamínu K je velmi účinná v prevenci tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní. Je však spojena s řadou vedlejších účinků, z nichž nejzávažnější jsou krvácivé komplikace (1). Proto byla vypracována řada klasifikačních systémů, které podle přítomnosti rizikových faktorů kvantifikují riziko vzniku cévních mozkových příhod a pomáhají při rozhodování o zahájení perorální antikoagulační léčby. Již několik let je používán skórovací systém CHADS<sub>2</sub>, který přiřazuje 2 body stavům po prodělané cévní mozkové příhodě a po jednom bodu srdečnímu selhání, hypertenzi, věku nad 75 let a diabetu. V současnosti je odbornými doporučeními preferována klasifikace CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, která pro výpočet rizika přidává ženské pohlaví, věk 65–75 let a přítomnost vaskulárního onemocnění. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skóre zpřesňuje stratifikaci zejména u pacientů s nižším tromboembolickým rizikem. Pro posouzení rizika krvácení při perorální antikoagulační léčbě antagonisty vitamínu K se v poslední době prosadila klasifikace HAS-BLED, která bere v úvahu systolický krevní tlak nad 160 mm Hg, poruchu jaterních a renálních funkcí, cévní mozkovou příhodu a krvácení v anamnéze, labilní hodnoty INR, věk nad 65 let, medikaci protidestičkovými

a protizánětlivými léky a abúzus alkoholu či jiných návykových látek.

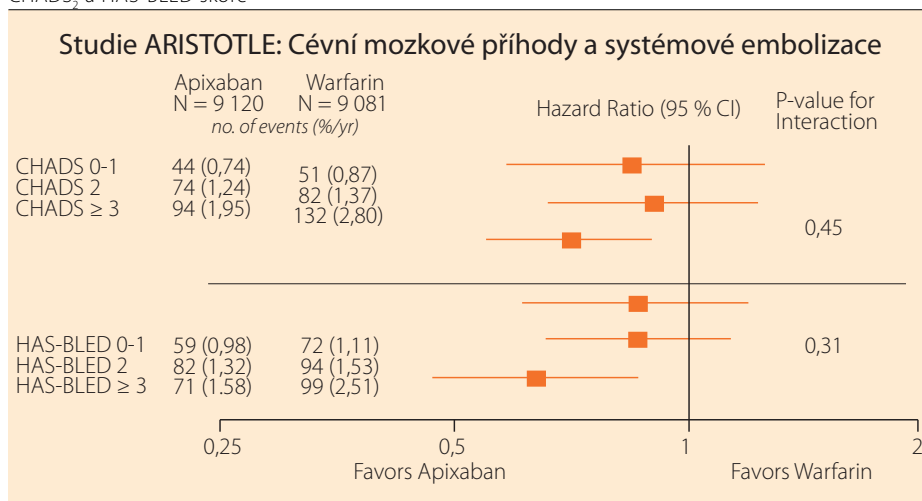
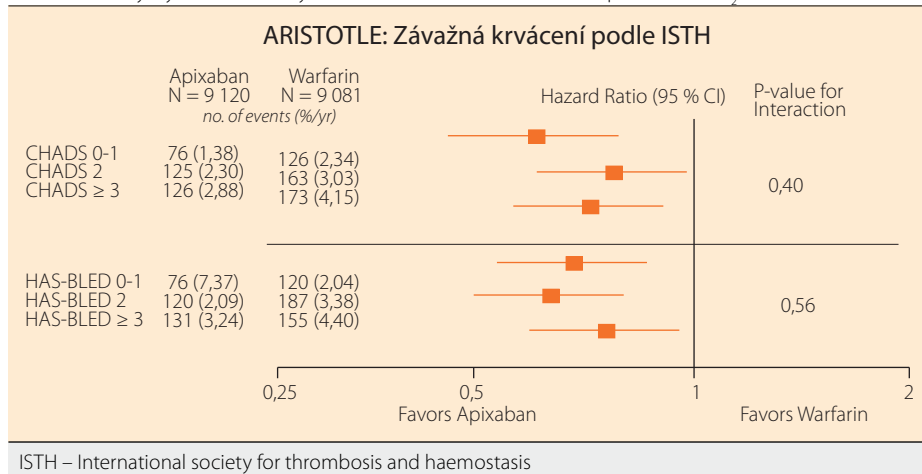
Nová perorální antikoagulantia, která nastupují do praxe v posledních několika letech,

**Obrázek 1.** Základní charakteristiky pacientů ve studii ARISTOTLE

Studie ARISTOTLE: základní charakteristiky pacientů			
	CHADS <sub>2</sub> 0–1 (N = 6 183)	CHADS <sub>2</sub> 2 (N = 6 516)	CHADS <sub>2</sub> ≥ 3 (N = 5 502)
Věk, medián	67	71	75
Ženy, %	30.3	36.1	39.7
Typ fibrilace síní, %			
Perzistující nebo permanentní	82.7	85.7	85.7
Paroxysmální	17.3	14.2	14.3
Předchozí léčba antagonisty vitamínu K, %	58.1	55.6	57.9
Kvalifikující rizikové faktory %			
Věk ≥ 75 let	9.3	36.1	50.1
Stav po CMP, TIA nebo SE	0.6	4.7	58.0
Srdeční selhání nebo snížená EF LK	8.4	36.0	48.6
Diabetes	3.2	28.0	45.9
Hypertenze vyžadující léčbu	77.3	91.7	93.8
Renální funkce, %:			
Normální > 80 ml/min	52.8	40.9	29.0
Mírné poškození	38.7	41.1	45.8
Střední poškození	7.7	16.2	22.0
Těžké poškození	0.4	1.3	2.9
CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka; SE – systémová embolizace; EF LK – ejekční frakce levé komory			

**Obrázek 2.** Rozložení rizika u pacientů ve studii ARISTOTLE podle CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre

Studie ARISTOTLE: Skóre CHADS <sub>2</sub> a HAS-BLED				
CHADS <sub>2</sub>	HAS-BLED			Celkem
	0-1	2	≥ 3	
0-1	2980 absol. počet 43 %	2 142 absol. počet 32 %	1 061 absol. počet 23 %	6 183 absol. počet 34 %
2	2 621 absol. počet 38 %	2 549 absol. počet 32 %	1 346 absol. počet 30 %	6 516 absol. počet 36 %
≥ 3	1 275 absol. počet 19 %	2 091 absol. počet 31 %	2 136 absol. počet 47 %	5 502 absol. počet 30 %
Celkem	6 876 absol. počet 38 %	6 782 absol. počet 37 %	4 543 absol. počet 25 %	18 201 absol. počet 100 %

**Obrázek 3.** Výskyt cévních mozkových příhod a systémových embolizací ve studii ARISTOTLE podle CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre**Obrázek 4.** Výskyt ISTH závažných krvácení ve studii ARISTOTLE podle CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre

znamenají výrazný pokrok v našich léčebných možnostech u fibrilace síní. Při jejich podávání dochází ve srovnání s tradiční léčbou warfarinem ke snížení výskytu cévních mozkových příhod a zároveň ke snížení rizika některých typů krvácení, zejména těch nejzávažnějších (2). Přesvědčivé doklady o účinnosti i bezpečnosti nových antikoagulačních léků jsou podkladem pro jejich indikace v nejnovějších odborných doporučeních (3). V souvislosti s nárůstem používání nových perorálních antikoagulancií nabývá na důležitosti otázka, nakolik jsou tradiční

skórovací systémy užitečné pro rozhodování o léčbě i těmito léky.

### Subanalýza studie ARISTOTLE Pacienti a metodika

Studie ARISTOTLE porovnávala účinnost a bezpečnost nového perorálního inhibitoru faktoru Xa apixabanu s antikoagulační léčbou warfarinem u 18 201 pacientů s nevalvulární fibrilací nebo flutterem síní. Zařazovacím kritériem do studie byla dokumentovaná arytmie na minimálně dvou EKG záznamech v posled-

ních 12 měsících a přítomnost alespoň jednoho z rizikových faktorů pro vznik tromboembolické cévní mozkové příhody: věk ≥ 75 let, stav po prodělané cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické atace nebo systémové embolizaci, symptomatické srdeční selhání v posledních třech měsících nebo ejekční frakce levé komory ≤ 40%, diabetes mellitus a hypertenze vyžadující farmakologickou léčbu. Studie ARISTOTLE byla randomizovaná a dvojitě zaslepená. Pacienti byli léčeni apixabanem v dávce 5 mg dvakrát denně nebo warfarinem s cílovou hodnotou INR 2,0–3,0. Dávka apixabanu byla snížena na 2,5 mg dvakrát denně u pacientů s věkem ≥ 80 let, tělesnou hmotností ≤ 60 kg a sérovým kreatininem ≥ 133 μmol/l (4).

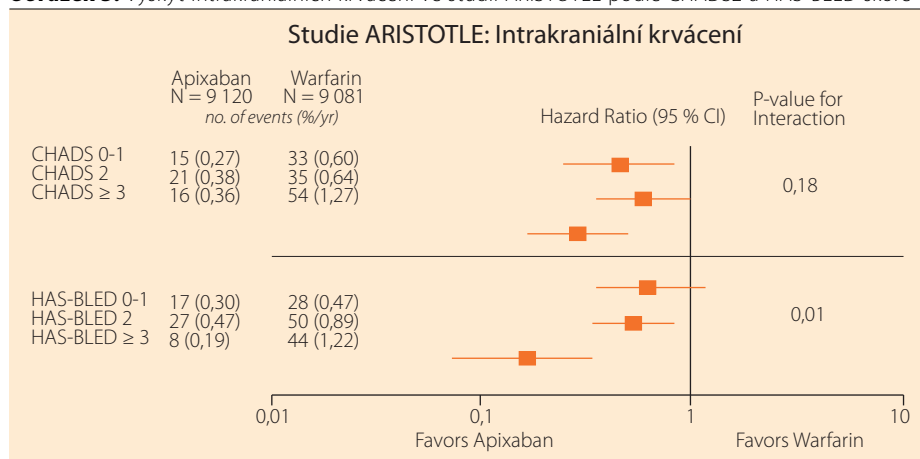
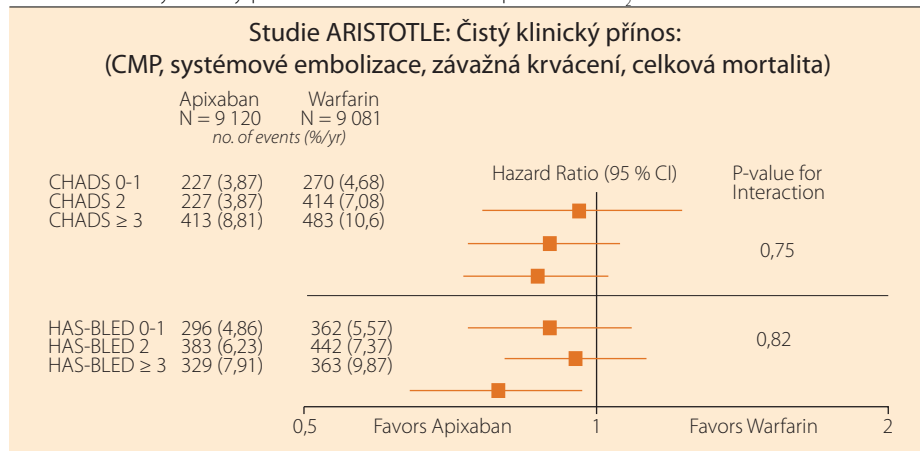
Podávání apixabanu vedlo ve studii ARISTOTLE k signifikantnímu relativnímu snížení rizika kombinace cévních mozkových příhod a systémových embolizací o 21%. Léčba apixabanem byla bezpečná a byla velmi dobře tolerována. Riziko závažných krvácivých komplikací podle definice Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu bylo sníženo o 31%. Redukce rizika se týkala i všech ostatních typů krvácivých komplikací. Statisticky významně o 11% byla snížena i celková mortalita (5).

Podle přítomnosti rizikových faktorů pro tromboembolismus a krvácení při zařazení do studie bylo pro všechny pacienty vypočítáno skóre CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc a HAS-BLED. Pacienti s vyšším CHADS<sub>2</sub> skóre byli starší, měli více přidružených onemocnění a častěji permanentní či perzistující typ fibrilace síní (obrázek 1). Se stoupajícím rizikem tromboembolizmu se statisticky významně zvyšovalo i riziko krvácení (obrázek 2).

### Výsledky

V rámci celého souboru studie ARISTOTLE pacienti s vyšším CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre častěji předčasně vysazovali studijní medikaci. Ve všech kategoriích rizika podle CHADS<sub>2</sub> však měli pacienti léčení apixabanem statisticky menší pravděpodobnost vysazení léčby než ti, kterým byl podáván warfarin. Tato tendence byla výraznější u nemocných s vyšším rizikem (CHADS<sub>2</sub> ≥ 3).

Bez ohledu na skóre měli pacienti léčení apixabanem signifikantně nižší výskyt primárního cílového ukazatele – kombinace cévních mozkových příhod a systémových embolizací (obrázek 3). Apixaban byl ve srovnání s warfarinem u všech kategorií rizika podle CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc i HAS-BLED bezpečnější z hlediska incidence závažných krvácivých komplikací

**Obrázek 5.** Výskyt intrakraniálních krvácení ve studii ARISTOTLE podle CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre**Obrázek 6.** Čistý klinický přínos ve studii ARISTOTLE podle CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED skóre

(obrázek 4). Podobný výsledek byl zjištěn pro všechny ostatní typy krvácivých příhod, včetně krvácení intrakraniálního. Nejvyšší relativní snížení rizika intrakraniálního krvácení bylo zjištěno u pacientů s HAS-BLED skóre ≥ 3 (obrázek 5).

Při léčbě apixabanem byla také u všech kategorií použitých rizikových klasifikací snížena celková mortalita. Lepší byl i výsledek pro čistý klinický přínos, který byl definován jako kombinace cévních mozkových příhod, systémových

embolizací, závažných krvácení a celkové mortality (obrázek 6) (6).

### Závěr

Subanalýza studie ARISTOTLE podle klasifikací CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i HAS-BLED prokázala konzistentním způsobem vyšší účinnost a bezpečnost apixabanu ve srovnání s warfarinem ve všech kategoriích rizika. Tento fakt může znamenat omezení výpovědní hodnoty v sou-

časnosti používaných metod kvantifikace rizika pacientů při rozhodování o zahájení antikoagulační léčby apixabanem. Vzhledem k výrazně nižšímu výskytu krvácení po apixabanu by mohli mít menší význam zejména HAS-BLED skóre. Do budoucna bude proto nutné dále zpřesňovat naši schopnost predikovat riziko krvácení i riziko tepenného tromboembolizmu u pacientů léčených novými antikoagulačními léky.

### Literatura

1. Lip GY, Hart RG, Conway DS. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002; 325: 1022–1025.
2. Dentali F, Riva N, Crowther N, Turpie AGG, Lip GYH, Ageno W. Efficacy and safety of the novel anticoagulants in fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126: 2381–2391.
3. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013; 15(8): 1070–1118.
4. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159(3): 331–339.
5. Granger CB, Alexander JH, Jansky P, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992.
6. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9855): 1749–1758.

Článek přijat redakcí: 20. 8. 2013  
Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2013

### MUDr. Petr Janský

Kardiologická klinika FN Motol,  
Praha  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
petr.jansky@cfmotol.cuni.cz