

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní

Miroslav Souček, Petr Fráňa, Ivan Řiháček

II. interní klinika, FN nemocnice u sv. Anny, Brno

Článek je věnován skončené studii Sportif III, která porovnávala účinek nového perorálního léku Ximelagatranu s osvědčenou léčbou Warfarinem u pacientů s fibrilací síní. Hlavním cílem bylo porovnat výskyt cévních mozkových příhod a dalších embolií do periferie.

Klíčová slova: Ximelagatran, fibrilace síní, cévní mozková příhoda, Warfarin.

PREVENTION OF VASCULAR BRAIN ATTACK AND SYSTEMIC EMBOLISM IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Article deals with finished Sportif III study, which has compared an action of new oral medication Ximelagatran with standing treatment of atrial fibrillation by Warfarin. Comparison of vascular brain attack and other peripheral embolism incidence was a main goal.

Key words: Ximelagatran, atrial fibrillation, vascular brain attack, Warfarin.

Úvod

Nejčastější arytmií v klinické praxi je fibrilace síní, která patří k závažným nezávislým rizikovým faktorům ischemické mozkové příhody^(1, 2). Výskyt fibrilace síní je spojen s tromboembolickou příhodou, jejíž výskyt narůstá s věkem. Více než polovina mozkových příhod vzniklých při fibrilaci síní vzniká ve věku nad 75 let⁽³⁾. Mnohé studie prokázaly, že léčba warfarinem poskytuje vysoce efektivní prevenci ischemické mozkové příhody⁽⁴⁾. Antikoagulační léčba warfarinem je však často ovlivněna některými potravinami a také některé léky mohou negativně ovlivnit působení warfarinu. To vyžaduje častou kontrolu koagulačních parametrů a podle výsledku úpravu dávky. Tyto limitace přispívají k nedostatečnému léčení pacientů s fibrilací síní, kdy pouze 50 % pacientů je účinně léčeno^(5, 6). Proto se hledají další způsoby léčby, které by byly jednoduchou a bezpečnou alternativou k warfarinu. Studie SPORTIF III srovnává účinek ximelagatranu a warfarinu v prevenci mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní.

Ximelagatran (Exanta; AstraZeneca, Möndal, Sweden) je nový, nízkomolekulární, přímý inhibitor trombinu⁽⁷⁾. Zasahuje do konečné fáze koagulačního procesu a to do přeměny fibrinogenu na fibrin. Jedná se o kompetitivní a selektivní inhibitor alfa-trombinu. Je také účinným inhibitorem při trombinem navozené agregaci trombocytů. Ximelagatran se mění v aktivní formu melagatran, po perorálním podání. Melagatran má vhodné farmakokinetické vlastnosti i pro subkutánní aplikaci. Ximelagatran je neaktivní preparát vyvinutý pro perorální užití, je rychle absorbován a mění se na aktivní formu – melagatran. Vhodné farmakokinetické vlastnosti vedou k tomu, že není potřeba titrace dávky ani sledování koagulačních parametrů. To zvyšuje compliance pacientů při léčbě ximelagatranem ve srovnání s běžnou antikoagulační léčbou.

SPORTIF III je klinická studie v prevenci ischemických mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní.

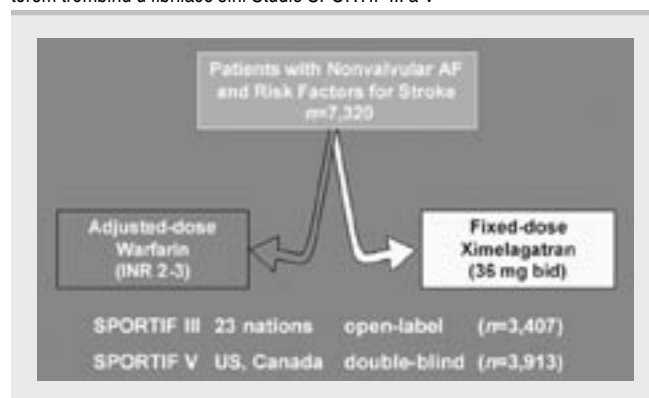
Studie vychází z klinické potřeby najít nejvhodnější alternativu k léčbě warfarinem, která je neméně účinná, ale nemá interakce s potravinami a léky. Navíc není potřeba častých hematologických kontrol jako u warfarinu. SPORTIF III byla randomizovaná studie, fáze III, otevřená, se zaslepeným hod-

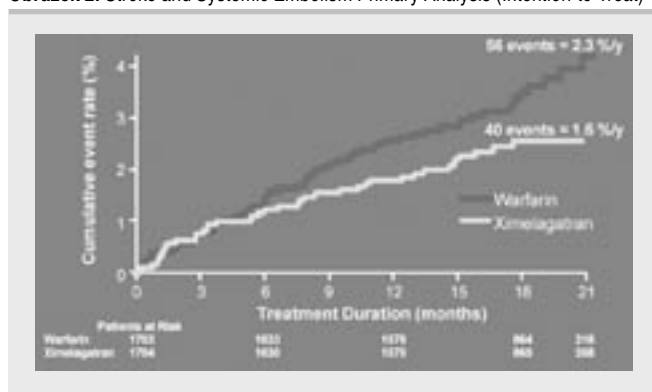
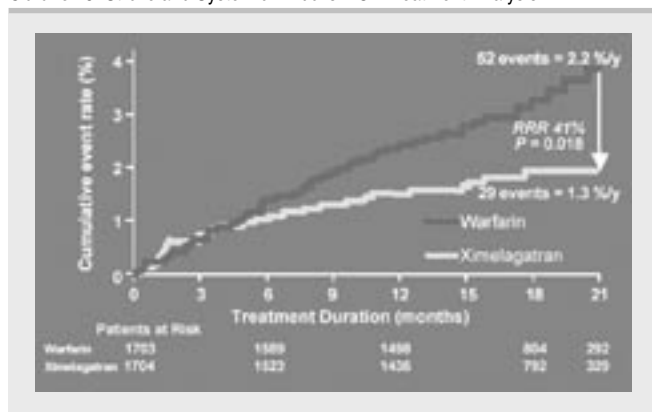
nocím sledovaných příhod. Primárním cílem studie bylo stanovit, zdali ximelagatran není horší v dávce 36 mg dvakrát denně ve srovnání s warfarinem při dosažení INR mezi 2,0-3,0 v prevenci všech mozkových příhod a systémových embolií u pacientů s paroxysmální nebo trvalou fibrilací síní. Do studie bylo zařazeno 3 407 pacientů z 239 center v 23 zemích Evropy, Asie a Austrálie. Studie trvala nejméně 12 měsíců (průměr 17 měsíců). Pacienti s fibrilací síní potvrzenou EKG měli nejméně jeden další rizikový faktor vzniku CMP (např. diabetes mellitus, nemoci koronárních tepen, dysfunkce levé komory, chronické srdeční selhávání, hypertenzi, cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku v anamnéze, embolií). SPORTIF III je součástí klinického programu v prevenci mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní (8, 9). SPORTIF III a SPORTIF V (ta pokračuje v USA) jsou klíčové studie v poznání účinnosti a bezpečnosti ximelagatranu v léčbě pacientů s fibrilací síní. SPORTIF V je podobně designovaná studie, ale s dvojí slepou léčbou, ve které je zařazeno 3 913 pacientů v 409 centrech v severní Americe (obrázek 1).

Výsledky

Výsledky byly poprvé prezentovány v letošním roce v Chicagu na American Congress of Cardiology (ACC). SPORTIF III dosáhl primárního cíle non-inferiority. Snížení rizika CMP a systémové embolie u všech randomizovaných pacientů (Intention To Treat population – ITT) je zobrazeno na obrázku 2.

Obrázek 1. Prevence cévní mozkové příhody perorálně podávaným přímým inhibitorem trombinu u fibrilace síní Studie SPORTIF III a V

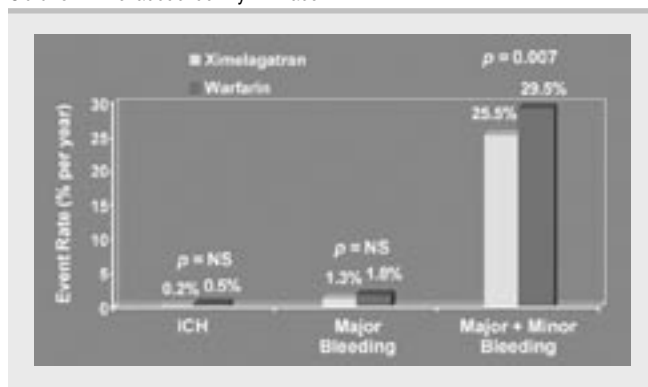
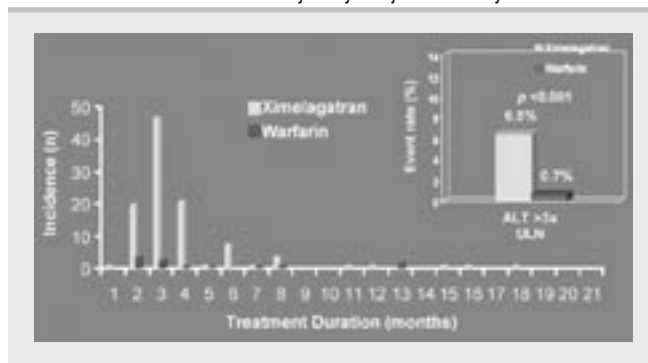


Obrázek 2. Stroke and Systemic Embolism Primary Analysis (Intention-to-Treat)**Obrázek 3.** Stroke and Systemic Embolism On-Treatment Analysis

Snížení rizika u pacientů, kteří zůstali na léčbě po celou dobu trvání studie (On Treatment population – OT), bylo statisticky významné ($p=0,018$) (obrázek 3).

Vedlejší účinky typu závažných krvácení byly ve skupině na warfarinu 1,8 % a 1,3 % u ximelagatranu. Pokud byl sledován výskyt závažných a méně závažných krvácení byl signifikantně menší počet ve skupině s ximelagatranem ($p=0,007$) (obrázek 4).

Zvýšená hladina jaterních testů (ALT) třikrát nad horní limit normálu se objevila ve skupině s ximelagatranem v prv-

Obrázek 4. Nežádoucí účinky – krvácení**Obrázek 5.** Ostatní nežádoucí účinky – zvýšení jaterních enzymů

ních šesti měsících léčby a zůstávala v hranicích předchozích studií (5–6 %) (10) (obrázek 5).

Závěr

Perorální podávání přímého inhibitoru trombinu ximelagatranu u středně a vysoce rizikových pacientů s fibrilací síní:

1. prokázalo stejnou účinnost jako u dobře kontrolovatelné dávky warfarinu v prevenci vzniku CMP a systémové embolie
2. ximelagatran má méně krvácivých příhod
3. nabízí vhodné perorální použití bez ovlivnění cytochromem P450, stravou či alkoholem
4. není potřebná titrace dávky a monitorování koagulace.

Literatura

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: the Framingham Study. Arch Intern Med 1987; 147: 1561–1564.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983–988.
3. Alberts GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 2001; 119 (Suppl): 194S–206S.
4. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492–501.
5. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342: 1255–1262.
6. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why patients with atrial fibrillation don't receive warfarin? Arch Intern Med 2000; 160: 41–46.
7. Grind M, Hamren B, Bääthe S, et al. Pharmacokinetics of the oral direct thrombin ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving long-term treatment: a population analysis by nonlinear mixed effect modeling. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 31.

8. Ericsson BI, Bergqvist D, Kälebo P, et al. A randomised, controlled study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran (pINN, formerly H 376/95), and its active form, melagatran, compared with dalteparin as thromboprophylaxis after total hip or total knee replacement: METHRO II. Lancet 2002; 360: 1441–1447.
9. Heit JA, Colwell CW, Francis CW, et al., for the AstraZeneca Arthroplasty Study Group. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. Arch Intern Med 2001; 161: 2215–2221.
10. Carlson MK, Gleason PP, Sen S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. Pharmacotherapy 2001; 21: 108–113.

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

I. interní kardiologická klinika FN u sv Anny, Brno

Pekařská 53, 656 91 Brno

e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz