

Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analizy i meta-analizy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

Prewencja udaru mózgu u osób starszych z migotaniem przedsionków. Co wybrać, warfarynę czy aspirynę? Wyniki badania BAFTA

Stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation. What choose, warfarin or aspirin? The BAFTA study results

Marcin Barylski¹, Maciej Ciebada², Małgorzata Górską-Ciebada³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęściej występującą arytmia nadkomorową o niekorzystnym wpływie na rokowanie u chorych. Stanowi ono niezależny czynnik ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu (według publikowanych danych 15-20% udarów niedokrwienych mózgu jest następstwem AF). Jak wykazało badanie BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) doustne antykoagulanty są bardziej efektywne niż leki przeciw płytkowe w zapobieganiu udarowi mózgu u osób powyżej 75. roku życia z migotaniem przedsionków, a dobra kontrola i utrzymanie INR w granicach 2,0-3,0 nie zwiększa ryzyka istotnych powikłań krwotocznych w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75mg/dobę. *Geriatrics 2009; 3: 240-244.*

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, udar niedokrwieny mózgu, doustne antykoagulanty

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular arrhythmia with adverse effects on prognosis in patients. It is an independent risk factor for ischemic stroke (according to published data 15-20% of ischemic strokes are caused by AF). As the BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) study showed oral anticoagulants are more effective than antiplatelet agents at reducing stroke risk in patients above 75 years of age with atrial fibrillation. In addition, good control of the INR (between 2,0 and 3,0) does not increase the risk of bleeding in comparison to 75 mg acetylsalicylic acid per day. *Geriatrics 2009; 3: 240-244.*

Keywords: atrial fibrillation, ischemic stroke, oral anticoagulants

Wprowadzenie

Częstość występowania migotania przedsionków (AF, atrial fibrillation) wzrasta wraz z wiekiem. AF występuje u około 5% osób po 70. roku życia, u około 12% po 75. roku życia, a średnia wieku osób z AF wynosi 75 lat. Wraz z wiekiem rośnie również ryzyko udaru mózgu. Jedna czwarta udarów mózgu u chorych po 80. roku życia jest spowodowana przez migotanie przedsionków. AF zwiększa średnio 5-krotnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a zatem zapobieganie udarowi jest podstawowym elementem leczenia chorych z tą arytmia. W tym celu wykorzystywane są doustne antykoagulanty (DAK) i kwas acetylosalicylowy (ASA, acetylsalicylic acid). DAK skuteczniej niż ASA zapobiegają udarowi mózgu u osób z migotaniem przedsionków, ale ich stosowanie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych i wiąże się z koniecznością systematycznego monitorowania leczenia. ASA stanowi bardziej dogodną formę leczenia, ale wykazuje się mniejszą skutecznością. Aktualne wytyczne postępowania w migotaniu przedsionków zalecają stosowanie doustnych antykoagulantów u osób obciążonych 1 czynnikiem ryzyka dużego (m.in. przebyty udar mózgu, wada mitralna serca, proteza zastawkowa) lub co najmniej 2 czynnikami ryzyka umiarkowanego (m.in. wiek ≥ 75 lat, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) [1]. Jednak te same wytyczne zawierają informację, że u osób po 75. r.ż. należy mieć na uwadze zwiększone ryzyko krwawienia podczas stosowania doustnego antykoagulantu. U osób starszych dobór właściwej opcji profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych jest szczególnie trudny, ponieważ wraz z wiekiem wzrasta zarówno ryzyko udaru, jak i ryzyko powikłań krwotocznych. Istotę problemu stanowi więc umiejętność wyważenia wad i zalet obu proponowanych strategii.

Próbując rozwiązać te dylematy, twórcy badania BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) porównali skuteczność warfaryny i ASA w zapobieganiu udarom mózgu u chorych powyżej 75. roku życia z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków.

Cel badania i rodzaj protokołu

Badanie BAFTA było badaniem prospektywnym, z randomizacją, do którego rekrutowano chorych z 260 ośrodków w Anglii i Walii w okresie od kwietnia 2001 do listopada 2004 [2].

Pierwotny punkt końcowy stanowił udar mózgu (niedokrwienno lub krwotoczny) zakończony zgonem lub trwałym kalectwem, krwawienie śródczaszkowe lub klinicznie istotny zator tętniczy (z wyłączeniem zatorowości płucnej).

Dodatkowy punkt końcowy stanowiło duże pozaczaszkowe krwawienie (które definiowano jako wymagające transfuzji, leczenia chirurgicznego, hospitalizacji lub stanowiące przyczynę zgonu), hospitalizacja z powodu innego krwawienia niż poważne pozaczaszkowe, hospitalizacja lub zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych innych niż udar mózgu oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny [2].

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Kryteria kwalifikujące: wiek ≥ 75 lat, migotanie lub trzepotanie przedsionków potwierdzone elektrokardiograficznie. Chorych przydzielono losowo do 2 grup, w których otrzymywali doustnie odpowiednio: **warfarynę** w dawce utrzymującej INR w przedziale 2-3 (docelowa wartość 2,5) lub **ASA** 75 mg/dobę. Do badania zakwalifikowano łącznie 973 chorych: 488 otrzymywało warfarynę, a 485 - ASA. Do badania nie włączono 1987 osób, które według oceny lekarza prowadzącego na podstawie obecności czynników ryzyka udaru mózgu i krwawienia powinny albo nie powinny otrzymywać warfaryny. Wyjściowo badane grupy nie różniły się znamienne pod względem cech demograficznych i klinicznych (Tabela 1). Okres obserwacji wyniósł średnio 2,7 roku [2].

Kryteria wyłączenia stanowiły: choroba reumatyczna serca, przebyte krwawienie śródczaszkowe, wywiad dużego krwawienia bez związku z urazem w okresie ostatnich 5 lat, żylaki przełyku, potwierdzona endoskopowo choroba wrzodowa w ciągu ostatniego roku, zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ciśnienie tętnicze $>180/110$ mmHg, alergia na badane leki, stan terminalny. Pacjenci nie byli także włączani, jeśli lekarz rodzinny na podstawie analizy dodatkowych czynników ryzyka stwierdził, że stosowanie warfaryny wiąże się z dużym ryzykiem krwawienia a także, gdy uznano, że w konkretnym przypadku jedna z proponowanych strategii przeważa w zdecydowany sposób na drugą. Włączano zatem wyłącznie chorych, u których obydwie opcje terapeutyczne (DAK i ASA) były dopuszczalne (żadna z opcji nie miała przewagi nad drugą) [2].

Tabela 1. Wyściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania BAFTA [2]

Wiek (lata)	81,5
Odsetek mężczyzn (%)	55
Przebyty udar mózgu lub TIA (%)	13
Wcześniejsze przyjmowanie warfaryny (%)	39
Wcześniejsze przyjmowanie ASA (%)	42
Nadciśnienie tętnicze (%)	54
Cukrzyca (%)	13
Przebyty zawał serca (%)	11
Niewydolność serca (%)	20
Ocena ryzyka w skali CHADS2* (%)	
1-2 pkt.	72
3-6 pkt.	28

ASA - kwas acetylosalicylowy, TIA - napad przemijającego niedokrwienia mózgu

* Skala CHADS2 służy do oceny ryzyka udaru mózgu w przypadku migotania przedsionków i uwzględnia: zastoinową niewydolność serca (1 pkt), nadciśnienie tętnicze (1 pkt), wiek ≥ 75 lat (1 pkt), cukrzycę (1 pkt), przebyty udar mózgu lub TIA (2 pkt.)

Wyniki badania

U osób leczonych warfaryną INR w przedziale 2-3 stwierdzano przez 67% czasu badania, a średnia wartość INR wyniosła 2,4. Po 2,7 roku leczenia w grupie warfaryny, w porównaniu z grupą ASA, stwierdzono (Tabela 2):

- mniejsze ryzyko głównego złożonego punktu końcowego (1,6% vs 3,4%/rok),
- mniejsze ryzyko udaru mózgu zakończonego zgonem (1,0% vs 1,6%/rok) lub powodującego nieśprawność (0,6% vs 1,8%/rok),
- mniejsze ryzyko udaru niedokrwinnego (0,8% vs 2,5%/rok, przy podobnym ryzyku udaru krwotocznego - 0,5% vs 0,4%/rok),
- podobną częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, krwawienia śródczaszkowego, zatorów tętniczych istotnych klinicznie, poważnych krwawień pozaczaszkowych, hospitalizacji z powodu innych krwawień, hospitalizacji lub zgonów z powodów sercowo-naczyniowych innych niż udar mózgu [2].

Ryzyko udaru wzrastało z wiekiem i było szczególnie wysokie u chorych z wywiadem udaru lub TIA oraz u chorych, którzy już przed randomizacją stosowali warfarynę, w porównaniu z chorymi, którym leczenie wprowadzono dopiero w związku z udziałem w badaniu. Analizując podgrupy wiekowe, nie stwierdzono różnic w skuteczności warfaryny pomiędzy osobami powyżej 85. roku życia i młodszymi [2].

Warfaryna nie okazała się lepsza niż ASA w zapobieganiu innym niż udar incyidentom naczyniowym

(6,1%/rok vs 6,3%/rok, $p=0,84$). Natomiast złożony punkt końcowy obejmujący wszystkie istotne powikłania naczyniowe (m.in. udar mózgu, zawał serca, zator tętnicy płucnej czy zgon z przyczyn naczyniowych) występował rzadziej w grupie DAK niż ASA (5,9%/rok vs 8,1%/rok, $p=0,03$), co wynikało głównie z korzystnego wpływu na redukcję liczby udarów mózgu. Roczna śmiertelność całkowita była w obu grupach podobna (8,0% vs 8,4%, $p=0,73$). Analizując istotne powikłania krwotoczne (wewnątrz- i zewnątrzczaszkowe), nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami (1,9%/rok w grupie DAK vs 2,0%/rok w grupie ASA, $p=0,9$). Łączna liczba niekorzystnych zdarzeń niedokrwiniowych i krwotocznych była mniejsza u chorych leczonych warfaryną niż aspiryną (3,0%/rok w grupie DAK vs 5,1%/rok w grupie ASA, $p=0,008$) [2].

W badaniu BAFTA wykazano, że warfaryna jest skuteczniejsza niż ASA w zapobieganiu udarom u osób powyżej 75. roku życia z migotaniem przedsionków. Autorzy zwracają także uwagę, że najczęstszym powodem wyłączenia chorego z badania był indywidualny wybór lekarza sugerujący ewidentną przewagę DAK nad ASA. Wyniki przemawiające na korzyść DAK mogą być zatem zaniżone.

W trakcie analizy podgrup wiekowych zauważono, że ryzyko dużych powikłań krwotocznych wzrasta z wiekiem zarówno u chorych leczonych DAK, jak i ASA. Nie stwierdzono, aby w tej grupie wiekowej antykoagulanty były bardziej niebezpieczne niż ASA, gdyż częstość występowania dużych powikłań krwotocznych była w obydwu grupach podobna. Nie wykazano także różnic w ogólnej umieralności

Tabela 2. Warfaryna w porównaniu z ASA w prewencji udaru mózgu u osób w wieku podeszłym z migotaniem przedsionków w okresie 2,7 roku [2]

Punkt końcowy badania	ASA (%)	Warfaryna (%)	RRR* (95% CI)	NNT** (95% CI)
Główny złożony punkt końcowy	9,9	4,9	52% (20-72)	21 (12-58)
Udar mózgu zakończony zgonem lub prowadzący do niesprawności	9,0	4,3	54% (21-74)	21 (13-61)
Krwotok śródczaszkowy	0,2	0,4	-92% (od -1330 do 90)	-
Klinicznie istotny zator tętniczy	0,6	0,2	68% (od -299 do 99)	-
Poważne krwawienie pozaczaszkowe	4,1	3,7	13% (od -73 do 57)	-
Hospitalizacja z powodu innego krwawienia niż poważne pozaczaszkowe	3,9	4,9	-22% (od -136 do 36)	-
Hospitalizacja lub zgon z powodu innych niż udar mózgu zdarzeń sercowo-naczyniowych	15,7	16,0	-3% (od -35 do 30)	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	22,3	21,9	5% (od -26 do 28)	-

* RRR (*relative risk reduction, względne zmniejszenie ryzyka*) - część prawdopodobieństwa (ryzyka) wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego „usunięta” w wyniku zastosowania określonej interwencji (leku lub zabiegu)

** NNT (*number needed to treat*) - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu

między analizowanymi grupami. Autorzy zwracają uwagę, że za korzystne dla DAK wyniki po części odpowiada dobra kontrola parametrów krzepnięcia. W omawianym badaniu docelowy INR wynosił 2,5, a dopuszczalna rozpiętość wahała się od 2,0 do 3,0 [2]. Ponieważ ryzyko krwawienia śródczaszkowego wzrasta istotnie przy INR powyżej 4,0, wydaje się, że prawidłowa kontrola tego parametru przyczyniła się do uzyskania mniejszej liczby powikłań krwotocznych w porównaniu z poprzednimi analizami. Kolejnym elementem, który wpłynął na odnotowanie mniejszej liczby krwawień, jest fakt, że dla 40% chorych leczenie DAK było kontynuacją uprzednio stosowanej terapii a ryzyko powikłań krwotocznych jest większe w trakcie rozpoczynania terapii (badanie ACTIVE W) [3].

Komentarz Autorów

Badanie BAFTA ma niewątpliwe znaczenie dla praktyki lekarskiej i przyczyni się do szerszego stosowania doustnych antykoagulantów. Dostarcza kolejnych dowodów na skuteczność warfaryny w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udaru mózgu u osób z migotaniem przedsionków. Udary mózgu u osób z AF są zazwyczaj cięższe i wiążą się z większą śmiertelnością i niesprawnością tych, którzy przeżyli.

Odpowiedzialność za wdrażanie leczenia doustnymi antykoagulantami spoczywa zarówno na lekarzach ogólnych, jak i na kardiologach oraz neurologach. Lekarze ogólni i kardiolodzy zalecają to leczenie

najczęściej w ramach profilaktyki pierwotnej udaru mózgu, a neurologi, do których trafia zazwyczaj chory z udarem lub TIA, powinni rozważyć takie leczenie w celu profilaktyki wtórnej. Problemem ograniczającym stosowanie takiej profilaktyki jest wiek. Mimo wielu prac potwierdzających profilaktyczną rolę warfaryny, stosowanie doustnych antykoagulantów u osób w starszym wieku nie jest jasno sprecyzowane w żadnych wytycznych. W badaniach potwierdzających przewagę warfaryny nad kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce udaru mózgu u osób z AF albo nie włączano osób starszych, albo ich liczba była niewielka. Często powikłania krwotoczne niwelowały efekt profilaktyczny. Wartość uzyskanych wyników była jednak ograniczona przez szerokie przedziały ufności dla oszacowanego efektu. Wprawdzie w większości wytycznych podkreśla się, że leczenie przeciwzakrzepowe powinno się stosować u osób starszych, zwłaszcza z dodatkowymi czynnikami ryzyka, ale jednocześnie nakazuje się ostrożność. Ponadto, mimo że wartość INR 2,5 uznaje się za optymalną, to niektórzy zalecają u osób starszych mniej intensywną antykoagulację [4], chociaż nie ma to żadnego potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Oprócz określenia wskazań do stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, równie istotne jest zbadanie, czy osoba w podeszłym wieku, często o ograniczonej sprawności, z otępieniem, ma należyłą opiekę i czy jest w stanie kontrolować wyniki leczenia. Autorzy zaleceń dotyczących leczenia chorych z migotaniem

przedsionków w razie braku możliwości prowadzenia takiej kontroli dopuszczają możliwość stosowania jedynie leczenia antyagregacyjnego, nawet u chorych ze wskazaniami do stosowania warfaryny [1]. Dobrym rozwiązaniem tego problemu byłoby, powszechne stosowanie prostych urządzeń do kontroli wartości INR z krwi włośniczkowej przez samych pacjentów lub ich opiekunów w warunkach domowych, podobnie jak glukozy u diabetyków. Umożliwiłoby to częste, łatwe do wykonania pomiary i zapewne zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych.

Podsumowując, badanie BAFTA wskazuje na wyższość leczenia profilaktycznego warfaryną nad ASA u chorych w podeszłym wieku. Wyniki badania upoważniają do stosowania warfaryny u wszystkich chorych w tej populacji, również u tych z tylko jed-

nym czynnikiem umiarkowanego ryzyka, jakim jest wiek powyżej 75 r.ż. Powinniśmy natomiast indywidualnie określić zagrożenie wystąpienia powikłań krwotocznych oraz ocenić możliwości prowadzenia optymalnego i bezpiecznego leczenia. Jak jest to ważne, wskazują również wyniki omawianego badania.

Adres do korespondencji
 Marcin Barylski
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
 Kardiologicznej
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 90-647 Łódź, ul. PL. Hallera 1
 Tel.: (+48 42) 639 30 80
 E-mail: mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-203.
2. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
3. The ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
4. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37:1583-633.