

# Apiksaban skuteczniejszy i bezpieczniejszy od warfaryny u pacjentów z migotaniem przedsionków: badanie ARISTOTLE

## Summary of the article:

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 1–12; 10.1056/NEJMoa1107039

Ewa Szczerba

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Pacjenci z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Antywitaminy K są skuteczną formą prewencji udaru, zmniejszając ryzyko jego wystąpienia o dwie trzecie. Użycie leków z tej grupy jest ograniczone przez konieczność regularnego monitorowania znormalizowanego czasu protrombinowego (INR), liczne interakcje z pożywieniem i innymi lekami oraz zwiększone ryzyko krwawienia. Apiksaban jest doustnym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa cechującym się szybkim wchłanianiem i 12-godzinny okres półtrwania. W 25% jest on wydalany przez nerki.

Celem badania ARISTOTLE (*the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial*) było porównanie apiksabanu i warfaryny w prewencji udaru lub zatorowości systemowej u pacjentów z AF oraz co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru.

Badanie zostało zaprojektowane i było prowadzone przez zespół przedstawicieli środowiska akademickiego oraz sponsorów (Bristol-Myers Squibb, Pfizer). Pacjenci włączeni do badania zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej za pomocą apiksabanu lub warfaryny w dawce terapeutycznej w schemacie badania podwójnie zaślepianego i podwójnie pozorowanego. Głównym celem badania było stwierdzenie, czy apiksaban jest równorzędny z warfaryną w zmniejszaniu liczby udarów zarówno niedokrwiennych, jak i krwotocznych lub zatorowości systemowej u pacjentów z AF oraz co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru. Pierwszorzędnym punktem końcowym w aspekcie bezpie-

czeństwa było wystąpienie krwawienia, zgodnie z kryteriami ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*). Drugim z głównych celów badania było ustalenie, czy apiksaban jest bardziej skuteczny w porównaniu z warfaryną w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, liczby powikłań krwotocznych i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Do badania włączono pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli AF lub trzepotanie przedsionków, lub udokumentowane za pomocą elektrokardiogramu w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania co najmniej 2 epizody którejsz powyższych arytmii, między którymi wystąpiła co najmniej 2-tygodniowa przerwa. Dodatkowo pacjenci musieli posiadać co najmniej 1 dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu spośród następujących: wiek  $\geq 75$  lat, przebyty udar, przebyty przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*), zatorowość systemową w wywiadzie, objawową niewydolność serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub frakcję wyrzutową lewej komory  $\leq 40\%$ , cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze wymagające farmakoterapii. Do podstawowych kryteriów wykluczających zaliczono AF występujące z powodu odwracalnej przyczyny, umiarkowaną lub ciężką niedomykalność mitralną, dodatkowe schorzenie wymagające leczenia przeciwzakrzepowego (np. proteza zastawkowa serca), przebycie udaru w ciągu ostatnich 7 dni, konieczność przyjmowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) w dawce większej niż 165 mg/d. lub ASA i klopidogrelu oraz ciężką niewydolność nerek zdefiniowaną jako stężenie kreatyniny przekraczające 2,5 mg/dl lub wyliczony klirens kreatyniny

---

## Adres do korespondencji:

stud. med. Ewa Szczerba, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa,  
e-mail: ewa\_szczerba@poczta.onet.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

< 25 ml/min. Dążono do tego, by pacjenci nieprzyjmujący wcześniej warfaryny stanowili istotną część grupy badanej (> 40%). Do tej grupy pacjentów zaliczono tych, którzy nie przyjmowali warfaryny lub innych antyvitamin K przez co najmniej 30 kolejnych dni przed włączeniem do badania.

Randomizacja pacjentów zależała od ich stanu klinicznego i wcześniejszego przyjmowania warfaryny. Apiksaban lub odpowiednie placebo podawano 2 razy dziennie. Dawka apiksabanu wynosiła 5 mg poza wybranymi przypadkami. Pacjenci, którzy spełniali 2 lub więcej z niżej wymienionych kryteriów, otrzymywali połowę dawki apiksabanu, czyli 2,5 mg. Do kryteriów tych zaliczono wiek  $\geq$  80 lat, masę ciała  $\leq$  60 kg lub stężenie kreatyniny  $\geq$  1,5 mg/dl. Warfarynę lub dobrane placebo podawano w 2-miligramowych tabletkach w dawkach odpowiednich do osiągnięcia terapeutycznego, czyli zawartego między wartościami INR 2,0–3,0. Pacjenci, którzy przed randomizacją przyjmowali antagonistów witaminy K, zostali poinstruowani, by przerwać ich przyjmowanie na 3 dni przed randomizacją. W ich przypadku procedurę badawczą rozpoczynano po osiągnięciu INR < 2,0. Pomiaru INR dokonywano za pomocą specjalnej maszyny, która zaślepiała i kodowała wyniki. Analogiczny algorytm stosowano w przypadku oszacowywania dawek warfaryny. Długość czasu, w którym INR pacjentów znajdował się w zakresie wartości terapeutycznych, wyliczono, wykorzystując metodę Rosendalla. W celu polepszenia kontroli INR prowadzono specjalne programy edukacyjne dla chorych na poziomie poszczególnych szpitali, w których prowadzono badanie. Stworzono również specjalny algorytm postępowania dla pacjentów, którzy w okresie badania musieli czasowo przerwać przyjmowanie leku z powodu zabiegów inwazyjnych. Po zakończeniu badania u pacjentów w bezpieczny sposób rozpoczynano lub kontynuowano leczenie warfaryną.

Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto wystąpienie udaru lub zatorowości systemowej. Udar zdefiniowano jako pojawienie się ogniskowego deficytu utrzymującego się przez ponad 24 h. Rozpoznanie udaru wymagało wykluczenia etiologii urazowej deficytu. Udary zakwalifikowano jako niedokrwienne, z lub bez transformacji krwotocznej, krwotoczne oraz o niejasnej etiologii (w przypadku pacjentów, u których nie wykonano badań obrazowych mózgu ani którzy nie zostali poddani autopsji). Drugorzędowym punktem końcowym był zgon niezależnie od przyczyny. Oceniono również częstość występowania zawału serca. Pierwszorzędowym punktem końcowym w aspekcie bezpieczeństwa było wystąpienie ciężkiego krwawienia. Zgodnie z kryteriami ISTH za ciężkie krwawienie przyjęto takie, które było jawne klinicznie, któremu towarzyszył spadek hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl, które wymagało przetoczenia co najmniej 2 j. koncentratu krwinek czerwonych lub zakończyło się zgonem. Drugorzędowym punktem końcowym w aspekcie bezpieczeństwa był złożony punkt składający się z ciężkiego krwawienia i istotnego klinicznie krwawienia niespełniającego kry-

teriów ciężkiego krwawienia, które wymagało hospitalizacji pacjenta, leczenia zachowawczego lub chirurgicznego lub zmiany w leczeniu antykoagulacyjnym. Inne punkty końcowe w zakresie bezpieczeństwa obejmowały wystąpienie jakiegokolwiek krwawienia, innych działań niepożądanych i nieprawidłowości w testach wątrobowych.

Oszacowano, że dla poprawności modeli statystycznych należałoby włączyć do badania 18 tys. pacjentów, by w 2-letnim okresie *follow-up* wystąpiła odpowiednia liczba punktów końcowych. W analizie wykorzystano model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Do analiz w aspekcie bezpieczeństwa włączono wszystkie krwawienia, które wystąpiły w okresie między podaniem pierwszej dawki leku a 2 dniami od podania ostatniej dawki.

W okresie między grudniem 2006 a kwietniem 2010 r. do badania zrekrutowano 18 201 pacjentów z 1034 ośrodków klinicznych w 39 krajach, w tym w Polsce; 9120 zostało przydzielonych do grupy przyjmującej apiksaban, a 9081 do grupy przyjmującej warfarynę. Grupy zostały odpowiednio dobrane pod względem podstawowych cech demograficznych. Średni wiek badanej populacji wyniósł 70 lat. Kobiety stanowiły 35,3% badanych. Średni wynik w skali CHADS<sub>2</sub> wyniósł 2,1. Około 57% pacjentów przyjmowało wcześniej antyvitaminę K, 19% doznało udaru, TIA lub zatorowości systemowej w przeszłości, średni okres obserwacji wyniósł 1,8 roku. Pod koniec badania 380 (2,1%) pacjentów wypadło z obserwacji. W przypadku 428 (4,7%) pacjentów z grupy przyjmującej apiksaban i 403 (4,4%) z grupy otrzymującej placebo podawano zmniejszoną dawkę leku (2,5 mg 2 razy dziennie) lub placebo. Mniejsza liczba pacjentów z grupy przyjmującej apiksaban przerwała przyjmowanie leku przed końcem badania. Było to odpowiednio 25,3% osób z grupy przyjmującej apiksaban, w tym 3,6% z powodu zgonu, oraz 27,5% z grupy placebo, w tym 3,8% z powodu zgonu ( $p = 0,001$ ). Terapeutyczny zakres wskaźnika INR (2,0–3,0) udało się osiągnąć przez średnio 62,2% czasu u pacjentów przyjmujących warfarynę po wykluczeniu okresu pierwszych 7 dni terapii oraz przerwania leczenia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci udaru lub zatorowości systemowej wystąpił u 212 pacjentów z grupy przyjmującej apiksaban (1,27% rocznie) w porównaniu z 265 osobami z grupy otrzymującej warfarynę (1,60% rocznie). Ryzyko względne (RR) jego wystąpienia w grupie stosującej apiksaban wyniosło 0,79, z przedziałem ufności (CI) na poziomie 95% utrzymującym się między 0,66 a 0,95 ( $p < 0,001$  dla hipotezy dotyczącej równoważności oraz  $p = 0,01$  dla hipotezy o wyższości). Wskaźnik występowania udarów krwotocznych był o 49% niższy w grupie przyjmującej apiksaban. Również dla udarów niedokrwiennych i o nieustalonej etiologii zaobserwowano spadek częstości występowania w tej grupie o 8%. Udar, w wyniku którego nastąpił zgon pacjenta lub doszło do rozwoju trwałej niesprawności, wystąpił u 84 osób z grupy otrzymującej apiksaban

(0,50% rocznie) w porównaniu z 117 osobami z grupy przyjmującej warfarynę (0,71% rocznie) (RR 0,71; 95% CI 0,54–0,94). Udar niedokrwienny wystąpił u 149 pacjentów z grupy apiksabanu oraz u 155 pacjentów z grupy warfaryny, a udar o nieustalonej etiologii odpowiednio u 14 i 21 osób. Spośród chorych, u których wystąpił udar niedokrwienny, do transformacji krwotocznej doszło u 12 osób z grupy apiksabanu oraz u 20 osób z grupy warfaryny. Do udaru ze skutkiem śmiertelnym doszło u 42 pacjentów przyjmujących apiksaban i u 67 stosujących warfarynę. W grupie apiksabanu zanotowano również mniej zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z grupą warfaryny (3,52% rocznie v. 3,94% rocznie; RR 0,89; 95% CI 0,80–0,99;  $p = 0,047$ ). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym z powodu udarów krwotocznych, wyniósł 1,80% rocznie w grupie apiksabanu i 2,02% rocznie w grupie warfaryny (RR 0,89; 95% CI 0,76–1,04). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, w tym z powodu krwawienia ze skutkiem śmiertelnym innym niż udar krwotoczny, wyniósł 1,14% rocznie w grupie przyjmującej apiksaban i 1,22% rocznie w grupie stosującej warfarynę (RR 0,93; 95% CI 0,77–1,13). Liczba zawałów serca była mniejsza w grupie apiksabanu, lecz różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Ciężkie krwawienie, spełniające kryteria ISTH zaobserwowano u 327 pacjentów z grupy apiksabanu (2,13% rocznie) w porównaniu z 462 pacjentami z grupy warfaryny (3,09% rocznie; RR 0,69; 95% CI 0,60–0,80;  $p < 0,001$ ). Wskaźnik krwawień wewnątrzczaszkowych wyniósł 0,33% rocznie dla grupy przyjmującej apiksaban i 0,80% rocznie dla grupy otrzymującej warfarynę (RR 0,42; 95% CI 0,30–0,58;  $p < 0,001$ ). Wskaźnik ryzyka jakiego-

kolwiek krwawienia wyniósł 25,8% rocznie w grupie warfaryny i 18,1% rocznie w grupie apiksabanu, co dało całkowitą redukcję ryzyka na poziomie 7,7% ( $p < 0,001$ ). Zgodnie ze zmodyfikowanym modelem analizy zgodnym z intencją leczenia, która obejmowała cały okres uczestnictwa w badaniu, zaobserwowano stałą, jednostajną redukcję względnego ryzyka o 27% w odniesieniu do ciężkich krwawień, porównując obie grupy ( $p < 0,001$ ). Krwawienia ze skutkiem śmiertelnym, w tym śmiertelne udary krwotoczne, ocenione w analizie zgodnej z intencją leczenia, wystąpiły u 34 pacjentów przyjmujących apiksaban i u 55 w grupie stosującej warfarynę. W odniesieniu do częstości występowania ciężkich krwawień okazało się, że u osób bez cukrzycy redukcja ryzyka krwawienia była większa ( $p = 0,003$ ). Także u pacjentów z umiarkowaną lub ciężko uszkodzoną funkcją nerek okazało się, że redukcja ryzyka krwawień jest większa ( $p = 0,03$ ). Skutki uboczne wystąpiły prawie z równą częstością wśród pacjentów przyjmujących apiksaban i warfarynę (81,5% v. 83,1%). Również upośledzenie funkcji wątroby i wzrost enzymów wątrobowych wystąpiły z podobną częstością w obu grupach.

Podsumowując, u pacjentów z AF i co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru apiksaban w porównaniu z warfaryną zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej o 21%, ciężkiego krwawienia o 31%, a zgonu o 11%. Na każdy 1000 pacjentów leczonych przez okres 1,8 roku apiksaban w porównaniu z warfaryną zapobiega udarom u 6 pacjentów, ciężkiemu krwawieniu u 15, a zgonowi w 8 przypadkach. Najkorzystniejszy efekt obserwowano w odniesieniu do unikania udarów krwotocznych (u 4 na 1000 leczonych pacjentów).

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono