

Badanie BAFTA – porównanie aspiryny i warfaryny w profilaktyce udaru mózgu u osób starszych z migotaniem przedsionków

Commentary to the article:

Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). 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.

Małgorzata Buksińska-Lisik

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 1399–1400

Częstość występowania migotania przedsionków (AF) wzrasta z wiekiem i wśród osób powyżej 75. roku życia dotyczy ok. 12% chorych. AF jest uznanym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, a ponieważ ryzyko udaru wzrasta z wiekiem, zapobieganie udarowi jest podstawowym elementem leczenia chorych z tą arytmią. W tym celu wykorzystywane są doustne antykoagulanty (DAK) i kwas acetylosalicylowy (ASA). Stosowanie antykoagulantów jest wprawdzie skutecznym sposobem profilaktyki udaru mózgu, ale może zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych i wiąże się z koniecznością systematycznego monitorowania leczenia. ASA jest bardziej wygodną formą leczenia, ale wykazuje się mniejszą skutecznością. U osób starszych dobór właściwej opcji profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowi szczególną trudność, ponieważ wraz z wiekiem wzrasta zarówno ryzyko udaru, jak i ryzyko powikłań krwotocznych. Istotą problemu jest więc umiejętność wyważenia wad i zalet obu proponowanych strategii. W przeprowadzonych w przeszłości badaniach porównujących DAK i ASA w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych starsi pacjenci nie stanowili licznej grupy. Ponadto od 1990 r. obserwowano stopniowy wzrost częstości występowania krwawień śródmózgowych wśród starszych chorych leczonych antykoagulantami, co sugerowało niekorzystne działanie tej grupy leków u chorych powyżej 75. roku życia. Wyniki poprzednich analiz znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce i obecnie mniej niż połowa starszych pacjentów otrzymuje DAK, mimo wskazań do tej terapii.

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 leczonych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. BAFTA jest prospektywnym, badaniem z randomizacją, do którego rekrutowano chorych z 260 ośrodków w Anglii i Walii w okresie od kwietnia 2001 do listopada 2004 r. Kryteria wykluczające z badania to: choroba reumatyczna, przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe, wywiad dużego krwawienia bez związku z urazem w okresie ostatnich 5 lat, żylaki przełyku, potwierdzona gastroskopowo choroba wrzodowa, alergia na badane leki, przebyty w ciągu ostatnich 3 mies. zabieg operacyjny, wysokie nadciśnienie tętnicze (>180/110 mmHg) i 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).

Po wstępnej analizie, z grupy liczącej 4639 pacjentów z AF, do randomizacji zakwalifikowano 973 osoby (21%). Głównym powodem wyłączenia z badania była indywidualna decyzja lekarza rodzinnego (54,4%, n=1995), w któ-

Adres do korespondencji:

lek. med. Małgorzata Buksińska-Lisik, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 823 47 50, e-mail: mb-l@o2.pl

rej sugerował wyższość jednej terapii nad drugą (najczęściej wybór dotyczył konieczności stosowania DAK). Kolejnym powodem była odmowa chorego (24,7%, n=905). Choroby wykluczające z udziału w badaniu (np. wada reumatyczna) stwierdzono u 6,1% chorych, a pozostałe 14,8% chorych nie poddano randomizacji z innych przyczyn, np. zmiana miejsca zamieszkania, śmierć lub bez podawania uzasadnienia.

Randomizacji poddano 973 chorych, przy czym 66 osób nie podjęto przyjmowania wylosowanego leku. Chorzy przydzieleni do ASA (n=485) otrzymywali aspirynę w dawce 75 mg/dobę. W grupie DAK (n=488) stosowano warfarynę z docelowym INR 2,5 (dopuszczalna rozpiętość 2,0–3,0). Metody oznaczania i częstość kontroli INR nie były objęte protokołem, a zatem stanowiły odzwierciedlenie codziennej praktyki. W obydwu podgrupach średnia wieku była podobna (81,1 roku w grupie DAK vs 81,7 w grupie ASA). Analizując dane podstawowe, stwierdzono, że w podgrupie DAK częściej występowały dodatkowo czynniki ryzyka udaru mózgu. Według skali CHADS2 wysokie ryzyko, tj. 3–6 punktów, stwierdzono u 35% badanych z grupy DAK i 24% z grupy ASA.

Czas obserwacji wynosił średnio 2,7 roku. W grupie leczonej warfaryną INR wynosił średnio 2,4. Uwzględniając cały czas obserwacji, INR pozostawał w terapeutycznym zakresie (2,0–3,0) w ciągu 67% czasu badania, przekraczał te wartości w ciągu 14% czasu obserwacji, a pozostawał w niższym zakresie przez 19% czasu obserwacji. Pomiędzy grupami DAK i ASA nie stwierdzono różnic w wartościach ciśnienia tętniczego ani w zakresie stosowanej terapii hipolipemizującej.

Pierwotny punkt końcowy stanowił zakończony zgonem lub trwałym kalectwem udar mózgu (niedokrwienny lub krwotoczny), krwawienie wewnątrzczaszkowe lub klinicznie istotny zator tętniczy (z wyłączeniem zatorowości płucnej). Częstość występowania tak zdefiniowanego punktu końcowego była prawie dwukrotnie niższa w grupie stosującej warfarynę (1,8%/rok w grupie DAK vs 3,8%/rok w grupie ASA, p=0,0027). 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.

Dodatkowy punkt końcowy stanowiło duże pozaczaszkowe krwawienie, które definiowano jako wymagające transfuzji, leczenia chirurgicznego, hospitalizacji lub stanowiące przyczynę zgonu. Analizowano też częstość występowania innych niż udar zdarzeń naczyniowych, a także

umieralność całkowitą. Warfaryna nie okazała się lepsza niż ASA w zapobieganiu innym niż udar incydem 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 niedokrwiennych 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).

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 pomiędzy 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. W poprzednich analizach górna wartość INR była wyższa, np. 4,5 w SPAF II, 4,2 w AFASAK i 4,0 w *European Atrial Fibrillation Trial*. Ponieważ ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego 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 (w poprzednich analizach wszyscy chorzy rozpoczęli terapię wraz z włączeniem do badania), a ryzyko powikłań krwotocznych jest większe w trakcie rozpoczynania terapii (badanie ACTIVE W).