

# ZASNOUBEN SE ŠPIČKOVOU KOČKOU ANEB ENGAGED TO TOPCAT

J. Špinar, J. Vítovec

Na největší americké kardiologické konferenci AHA (American Heart Association) v Dallasu v listopadu 2013 byly prezentovány v sekci HOT lines R. Giuglianem výsledky studie ENGAGE (Edoxaban vs War-

farin in Patients with Atrial Fibrillation), které byly současně publikovány v prestižním časopise New England Journal of Medicine. Studie prokázala noninferioritu edoxabanu vůči warfarinu na ischemické CMP a superio-

ritu na hemoragické CMP u nemocných s fibrilací síní.

Edoxaban je přímý orální inhibitor faktoru Xa a má prokázaný antikoagulační i antiagregační účinek. Doposud nebyly známy výsledky

Tab. 1. Vstupní charakteristika ve studii ENGAGE.

| Parametr                         | Warfarin (n = 7 036) | Vysoká dávka edoxabanu (n = 7 035) | Nízká dávka edoxabanu (n = 7 034) |
|----------------------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| věk (roky)                       | 72                   | 72                                 | 72                                |
| ženy (n/%)                       | 2 641 (37,5)         | 2 669 (37,9)                       | 2 730 (38,8)                      |
| paroxysmální FiSi (n/%)          | 1 778 (25,3)         | 1 753 (24,9)                       | 1 835 (26,1)                      |
| předchozí CMP (n/%)              | 1 991 (28,3)         | 1 976 (28,1)                       | 2 006 (28,5)                      |
| srdeční selhání (n/%)            | 4 048 (57,5)         | 4 097 (58,2)                       | 3 979 (56,6)                      |
| předchozí léčba warfarinem (n/%) | 4 138 (58,8)         | 4 140 (58,8)                       | 4 163 (49,3)                      |
| CHADS <sub>2</sub>               | 2,8 ± 1,0            | 2,8 ± 1,0                          | 2,8 ± 1,0                         |
| CHADS <sub>2</sub> ≤ 3           | 5 445 (77,4)         | 5 422 (77,1)                       | 5 470 (77,8)                      |
| CHADS <sub>2</sub> 4–6 (n/%)     | 1 591 (22,6)         | 1 613 (22,9)                       | 1 564 (22,2)                      |

Tab. 2. Medikace v době randomizace.

| Parametr            | Warfarin (n = 7 036) | Vysoká dávka edoxabanu (n = 7 035) | Nízká dávka edoxabanu (n = 7 034) |
|---------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| aspirin (n/%)       | 2 092 (29,7)         | 2 070 (29,4)                       | 2 018 (28,7)                      |
| thienopyridin (n/%) | 164 (2,3)            | 174 (2,5)                          | 149 (2,1)                         |
| amiodaron (n/%)     | 827 (11,8)           | 866 (12,3)                         | 799 (11,4)                        |
| dioxin (n/%)        | 2 176 (30,9)         | 2 078 (29,5)                       | 2 073 (29,5)                      |

Tab. 3. Hlavní výsledky studie ENGAGE.

| Parametr                     | Warfarin; n/% | Vysoká dávka edoxabanu; n/% | Porovnání s placebem; p | Nízká dávka edoxabanu; n/% | Porovnání s placebem; p |
|------------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| CMP                          | 1,69          | 1,49                        | NS                      | 1,91                       | NS                      |
| CMP hemoragická              | 0,47          | 0,26                        | < 0,001                 | 0,16                       | < 0,001                 |
| CMP ischemická               | 1,25          | 1,25                        | NS                      | 1,77                       | < 0,001                 |
| smrtící či invalidizující    | 0,71          | 0,69                        | NS                      | 0,80                       | NS                      |
| smrtící                      | 0,45          | 0,42                        | NS                      | 0,38                       | NS                      |
| systémová embolie            | 0,12          | 0,08                        | NS                      | 0,15                       | NS                      |
| CMP, systémová embolie, smrt | 5,57          | 5,01                        | 0,02                    | 5,23                       | NS                      |
| velké krvácení               | 3,43          | 2,75                        | < 0,001                 | 1,61                       | < 0,001                 |
| smrtelné krvácení            | 0,38          | 0,21                        | 0,006                   | 0,13                       | < 0,001                 |
| gastrointestinální krvácení  | 1,23          | 1,51                        | 0,03                    | 0,82                       | < 0,001                 |
| malé krvácení                | 4,89          | 4,12                        | 0,002                   | 3,52                       | < 0,001                 |
| klinický prospěch            | 8,11          | 7,26                        | 0,003                   | 6,79                       | < 0,001                 |

Tab. 4. Vstupní charakteristika ve studii TOPCAT.

| Parametr          | Spirolacton (n = 1 722) | Placebo (n = 1 723) |
|-------------------|-------------------------|---------------------|
| NYHA II           | 63,3 %                  | 64,3 %              |
| NYHA III          | 33,0 %                  | 32,2 %              |
| EF LK             | 56 %                    | 56 %                |
| věk (roky)        | 69                      | 69                  |
| ženy              | 52 %                    | 51 %                |
| ICHS              | 57 %                    | 60 %                |
| infarkt myokardu  | 26 %                    | 26 %                |
| CMP               | 7 %                     | 8 %                 |
| FiSi              | 35 %                    | 35 %                |
| diabetes mellitus | 33 %                    | 32 %                |
| kuřáci            | 10 %                    | 11 %                |
| TKs/TKd (mmHg)    | 130/80                  | 130/80              |
| TF                | 68                      | 68                  |

Tab. 5. Medikace ve studii TOPCAT.

| Medikace       | Spirolacton (n = 1 722) | Placebo (n = 1 723) |
|----------------|-------------------------|---------------------|
| ACE-I nebo ARB | 84 %                    | 84 %                |
| betablokátory  | 78 %                    | 77 %                |
| diuretika      | 81 %                    | 82 %                |
| statiny        | 53 %                    | 52 %                |
| antikoagulace  | 23 %                    | 22 %                |

dlouhodobé mortalitní studie u pacientů s fibrilací síní. Studie ENGAGE randomizovala do dvojité slepé fáze 21 105 pacientů s fibrilací síní a vysokým rizikem CMP, z toho 1 173 z ČR, národní koordinátor byl prof. Špinar (největší centrum na světě se 160 pacienty byla Interní kardiologická klinika FN Brno, study-koordinátor doc. Lábrová). Sledovány byly dvě dávky edoxabanu, průměrná doba sledování byla 2,8 let. Primární cíl byla CMP a systémová embolizace, primární bezpečnostní cíl krvácení.

Základní charakteristiku souboru ukazuje tab. 1 a medikaci v době randomizace ukazuje tab. 2.

Roční výskyt primárního cíle byl 1,5 % na warfarinu, 1,18 % na vysoké dávce edoxabanu ( $p < 0,001$  pro noninferioritu) a 1,61 % na nízké dávce edoxabanu ( $p = 0,005$  pro noninferioritu). Roční výskyt krvácení na warfarinu byl 3,43 %, na vysoké dávce edoxabanu 2,75% ( $p < 0,001$ ) a na nízké dávce 1,61% ( $p < 0,001$ ). Hlavní výsledky ukazuje tab. 3.

Hlavní silou studie ENGAGE AF-TIMI 48 je velmi rozsáhlý vzorek nemocných, dlouho-

dobé sledování s minimem ztracených pacientů a velmi vysoký počet nemocných na warfarinu v terapeutickém okně (68,4 %). Nedostatkem je celkově nízký výskyt primárního cíle i u nemocných léčených warfarinem. Celkově je třeba podtrhnout, že obě dávky edoxabanu byly noninferiorní na prevenci CMP a systémové embolie s výrazně nižším výskytem krvácení a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Na stejném kongresu byly prezentovány i výsledky studie TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart failure with an Aldosterone Antagonists), která nepotvrdila, že spironolacton snižuje kardiovaskulární úmrtí, hospitalizace či srdeční zástavu u nemocných se zachovanou ejekční frakcí (diastolickým srdečním selháním), ale snižuje hospitalizace pro srdeční selhání. Studii prezentoval Marc Pfeffer z Bostonu a byla současně publikována v časopise Circulation: Heart Failure.

Studie TOPCAT zahrnuje 3 445 nemocných ve 270 centrech v šesti zemích. Pacienti měli zavedenou léčbu srdečního selhání

a byli randomizováni k léčbě spironolactonem (cílová dávka 30 mg), nebo placebem. Hlavním vylučovacím kritériem byla renální insuficience pod 30 ml/min/1,7 m<sup>2</sup>, hyperkalemie nad 5,01 mmol/l, nekontrovaná hypertenze, fibrilace síní a odpovědi komor více než 90/min či akutní koronární syndrom. Hlavním vstupním kritériem bylo srdeční selhání, věk nad 50 let, ejekční frakce > 45 % a buď hospitalizace pro srdeční selhání v posledním roce, a/nebo BNP > 100 pg/ml nebo NT-proBNP > 360 pg/ml. Vstupní charakteristiku ukazuje tab. 4 a medikaci ve studii TOPCAT ukazuje tab. 5.

Průměrná doba sledování byla 3,3 roku, 351 (20,4 %) nemocných léčených spironolactonem a 320 (18,6%) léčených placebem splnilo primární cíl – úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání nebo resuscitace pro srdeční zástavu – NS. Pacienti léčení spironolactonem měli menší počet hospitalizací pro srdeční selhání. Na konci studie 206 z 1 722 nemocných (12 %) léčených spironolactonem bylo hospitalizováno ve srovnání s 245 z 1 723 (14 %) léčených placebem ( $p = 0,042$ ). Kardiovaskulární mortalita byla 160 (9,3 %) vs 176 (10,2 %) – NS.

Hyperkalemie byla u 322 (18,7 %) nemocných léčených spironolactonem a u 157 (9,1 %) nemocných léčených placebem ( $p < 0,001$ ). Hypokalemie byla 279 (16,2 %) vs 394 (22,9 %) ( $p < 0,001$ ). Kreatinin byl významně častěji zvýšen u nemocných léčených spironolactonem.

Autoři studie uzavřeli, že přidání spironolactonu do léčby nemocných se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí nesnížilo kardiovaskulární mortalitu a hospitalizace, avšak snížilo počet hospitalizací pro srdeční selhání. Při léčbě spironolactonem je nutná pečlivá monitoraci hladin draslíku a renálních funkcí.

**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC<sup>1</sup>**  
**prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Interní kardiologická klinika FN Brno, LF MU a ICRC, Brno

<sup>2</sup> I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, LF MU a ICRC, Brno  
jspinar@fnbrno.cz