

Výsledky studie RE-LY slibují účinnější, bezpečnější a jednodušší prevenci embolických komplikací u nemocných s nevalvulární fibrilací síní

J. Vojáček

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

Souhrn: Ve studii RE-LY byl porovnáván dabigatran v dávkách 150 mg a 110 mg 2krát denně bez laboratorních kontrol s klasickou léčbou warfarinem dávkovaným podle INR u 18 113 nemocných s nevalvulární fibrilací síní a s vysokým rizikem embolizace. Mozková cévní příhoda a systémová embolizace se vyskytly s frekvencí 1,69% ročně ve warfarinové skupině, ve srovnání s 1,53% ročně ve skupině na 110 mg dabigatranu (relativní riziko 0,91; 95% interval spolehlivosti – CI 0,74–1,11; $p < 0,001$ pro non-inferioritu) a 1,11% ročně ve skupině s dávkou 150 mg dabigatranu (relativní riziko, 0,66; 95% CI 0,53–0,82; $p < 0,001$ pro superioritu). Velké krvácení se vyskytlo u 3,36% nemocných ročně ve warfarinové skupině ve srovnání s 2,71% ročně u nemocných na 110 mg dabigatranu ($p = 0,003$) a 3,11% ročně u nemocných na 150 mg dabigatranu ($p = 0,31$). Hemoragická mozková příhoda byla u 0,38% ročně u nemocných na warfarinu ve srovnání s 0,12% ročně u 110 mg dabigatranu ($p < 0,001$) a u 0,10% ročně při 150 mg dabigatranu ($p < 0,001$). Mortalita byla 4,13% ročně ve warfarinové skupině ve srovnání s 3,75% ročně u osob se 110 mg dabigatranu ($p = 0,13$) a 3,64% ročně u 150 mg dabigatranu ($p = 0,051$). Závěrem tedy ve studii RE-LY bylo podávání dabigatranu u nemocných s fibrilací síní v dávce 110 mg spojeno se stejným výskytem mozkových příhod a systémových embolizací jako u warfarinu, byl však nižší výskyt velkých krvácivých komplikací. Dabigatran v dávce 150 mg ve srovnání s warfarinem vedl k poklesu výskytu mozkových příhod a systémových embolizací při stejné frekvenci velkých krvácivých komplikací.

Klíčová slova: nevalvulární fibrilace síní – dabigatran – warfarin – mozková cévní příhoda – systémová embolizace

The results of the RE-LY study promise more effective, safer and easier prevention of embolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation

Summary: The RE-LY study compared dabigatran in the dose of 150 mg and 110 mg twice daily, without laboratory monitoring, with the conventional treatment with warfarin dosed according to INR in 18,113 patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of embolisation. The incidence of cerebrovascular events and systemic embolisation was 1.69% per year in the warfarin group, compared to 1.53% per year in the 110 mg dabigatran group (relative risk 0.91; 95% CI 0.74–1.11; $p < 0.001$ for non-inferiority) and 1.11% per year in the 150 mg dabigatran (relative risk 0.66; 95% CI 0.53 – 0.82; $p < 0.001$ for superiority). Major bleeding occurred in 3.36% of patients per year in the warfarin group, compared to 2.71% of patients per year in the 110 mg dabigatran group ($p = 0.003$) and 3.11% of patients per year in the 150 mg dabigatran group ($p = 0.31$). Cerebral haemorrhagic events occurred in 0.38% of patients on warfarin per year, compared to 0.12% per year in the 110 mg dabigatran group ($p < 0.001$) and 0.10% per year in the 150 mg dabigatran group ($p < 0.001$). Mortality was 4.13% per year in the warfarin group, compared to 3.75% per year in patients on 110 mg dabigatran ($p = 0.13$) and 3.64% per year in patients on 150 mg dabigatran ($p = 0.051$). In conclusion, administration of dabigatran to patients with atrial fibrillation in the dose of 110 mg in the RE-LY study was associated with the same incidence of cerebrovascular events and systemic embolisations as with warfarin, while there was lower incidence of major bleeding complications. Dabigatran in the dose of 150 mg compared to warfarin led to reduction in the incidence of cerebral events and systemic embolisations with the same incidence of haemorrhagic complications.

Key words: non-valvular atrial fibrillation – dabigatran – warfarin – cerebrovascular event – systemic embolisation

V poslední době jsme svědky intenzivního výzkumu v oblasti antitrombotik, a to jak léků ovlivňujících koagulační kaskádu, tak léků ovlivňujících aktivitu krevních destiček. Vývoj antikoagulancií se soustředil na inhibici klíčových faktorů koagulace, a to aktivovaného faktoru Xa a aktivovanou formu faktoru IIa – trombinu.

Trombin vedle klíčové úlohy v koagulační kaskádě (zpětná aktivace koagulační kaskády, přeměna fibrinogenu na fibrin a ochrana fibrinu proti lýze) aktivuje i destičky, na jejichž povrchu probíhá řada dějů koagulační kaskády.

Jedním z nových antitrombotik je i dabigatran etexilát, perorální přímý

trombinový inhibitor, který je účinný po konverzi sérovou esterázou (nezávislou na cytochromu P-450) na svou aktivní formu. Dabigatran etexilát je silný, přímý, kompetitivní a reverzibilní inhibitor trombinu. Inhibuje jak volný trombin, tak trombin vázaný na fibrin a trombinem indukovanou agregaci destiček. Dabigatran etexilát je

Tab. 1. Roční výskyt embolizační mozkové cévní příhody (CMP).

Roční výskyt embolizační CMP

při léčbě antagonisty vitamínu K	1,1–1,3 %
při léčbě ASA + clopidogrel	2,4 %
při léčbě ASA	3,3 %

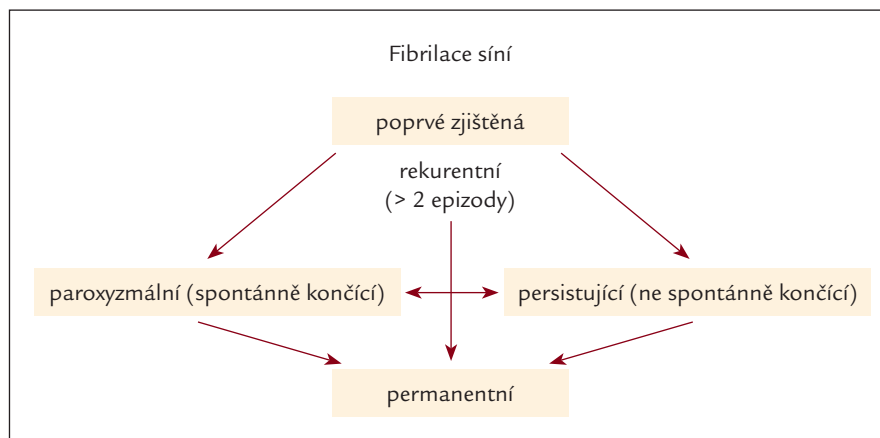
Tab. 2. CHADS₂ skóre [6].

CHADS₂ skóre

srdeční selhání (Cardiac failure)	1
hypertenze (Hypertension)	1
věk nad 75 let (Age > 75 years)	1
diabetes mellitus	1
cévní mozková příhoda (prior stroke or TIA)	2

Tab. 3. Výskyt mozkových cévních příhod podle CHADS₂ skóre [6].

CHADS ₂ skóre	Výskyt mozkových cévních příhod (%/rok)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2



Obr. 1. Časový průběh a doba trvání fibrilace síní. Podle [5].

Tab. 4. Rizikové faktory. Podle [5].

Vysoké	Rizikové faktory	Nízké
předchozí CMP	Střední	žena
mitrální stenóza	věk > 75 let	věk 65–74
chlopenní protéza	hypertenze	ICHs
	srdeční selhání	tyreotoxikóza
	LV EF ≤ 35 %	
	diabetes mellitus	

Tab. 5. Doporučená antitrombotická léčba u fibrilace síní. Podle [5].

Kategorie rizika	Doporučená léčba
bez rizikových faktorů	ASA
jeden střední	ASA nebo warfarin
vysoký rizikový faktor nebo > 1 střední	warfarin

po perorálním podání rychle absorbován a měněn na dabigatran v játrech a v plazmě. Dosahuje maximální plazmatické koncentrace během 1–2 hod a klesá s poločasem 14–17 hod, je vylučován z 80 % ledvinami.

Dabigatran prodlužuje aPTT (activated Partial Thromboplastin Time – aktivovaný parciální tromboplastinový čas) i INR (International Normalized Ratio – mezinárodní normalizovaný poměr), nejsenzitivnějším testem účinnosti je však ECT (Ecarin Clotting Time – doba srážení po podání ecarinu) a TT (Trombin Time – trombinový čas). V zásadě se však zatím udává, že při klinickém použití není nutná rutinní monitorace jeho účinnosti. Nemá antidotum.

Po úspěšných klinických studiích 2. fáze u 500 nemocných s fibrilací síní a u 8 000 nemocných podstupujících ortopedický výkon – kdy byl dabigatran podáván jako prevence hluboké žilní trombózy – byly pro další klinický výzkum zvoleny jeho dávky 150 a 110 mg 2krát denně, a to bez nutnosti laboratorních kontrol. V tomto dávkovém režimu byl dabigatran porovnáván ve studii RE-LY s klasickou léčbou warfarinem u 18 113 nemocných s nevalvulární fibrilací síní a s vysokým rizikem embolizace [1]. Jednalo se o dosud největší studii, která hodnotila možnosti antikoagulační léčby nemocných s fibrilací síní.

Fibrilace síní se vyskytuje u 0,5 % osob v populaci, ale v 8. dekadě již u 10 %

[2,3]. Celkově stoupá podíl starších lidí tak, jak se prodlužuje délka života. Fibrilace síní u nemocných bez chlopenního onemocnění zvyšuje 3–5krát riziko ischemické mozkové cévní příhody [4] a celá řada klinických studií prokázala účinnost antagonisty vitamínu K warfarinu v jejich prevenci [4]. Pro stratifikaci rizika byla vypracována schémata a doporučení léčby v jednotlivých rizikových skupinách (tab. 1–5). Nejpožívanější je riziková stratifikace podle ACC/AHA/ESC 2006 guidelines [5] nebo podle CHADS₂ skóre [6]. Podle společných evropských a amerických guidelines je antikoagulační léčba doporučována jak u rekurentní paroxysmální, u rekurentní perzistující, tak u permanentní fibrilace síní (obr. 1) [5].

Avšak jen 2/3 nemocných (a ve vyšších věkových skupinách ještě méně) jsou warfarinem skutečně léčeni, procento nemocných v terapeutickém rozmezí warfarinu se ve studiích ACTIVE a SPORTIF pohybovalo pouze mezi 64 a 68%. Příčiny problémů správné léčby warfarinem spočívají mimo jiné v přítomnosti možných genetických polymorfizmů či častých lékových a potravinových interakcí. Proto je obtížné udržet správnou terapeutickou hladinu warfarinu. Dabigatran se ukazuje jako lék méně ovlivnitelný dietními a lékovými interakcemi a genetickými polymorfizmy, zatím se zdá, že není nutná monitorace účinnosti léčby a je podávána standardní dávka 2krát denně.

Dosavadní pokusy nahradit warfarin u nemocných s fibrilací síní ukázaly, že léčba kyselinou acetylsalicylovou je v této indikaci neúčinná, původně nadějný perorální přímý inhibitor trombinu ximelagatran musel být stažen pro časté nežádoucí účinky a konečně kombinace kyseliny acetylsalicylové s clopidogrelem je v prevenci embolizace u nemocných s fibrilací síní sice účinnější než samotná kyselina acetylsalicylová, ale výrazně méně účinná než warfarin [7]. Studie ACTIVE A prokázala, že clopidogrel s kyselinou acetylsalicylovou je lepší než kyselina acetylsalicylová a placebo v prevenci embolizačních cévních mozkových příhod u některých nemocných s fibrilací síní, léčbu však přerušilo 39% nemocných ve skupině s clopidogrelem a 37% v placebo skupině [8].

Studie RE-LY byla multicentrická prospektivní otevřená a randomizovaná studie III. fáze klinického testování. Zvoleny byly dvě různé velké dávky dabigatranu (110 či 150 mg kapsle), jejichž účinnost v prevenci cévní mozkové příhody byla porovnávána oproti warfarinu u pacientů s nevalvulární fibrilací síní a nejméně jedním rizikovým faktorem pro vznik cévní mozkové příhody [1].

K prosinci roku 2007 bylo randomizováno celkem 18 113 pacientů

v 967 centrech ve 44 zemích, přičemž přibližně polovina z celkového počtu nemocných nebyla dosud léčena jakoukoliv antikoagulací. Po randomizaci byli pacienti sledováni v pravidelných 3měsíčních intervalech během 1. roku a dále každého 1/4 roku. Během studie byla pravidelně vyšetřována hodnota INR u pacientů léčených warfarinem; u všech pacientů pak byly zjišťovány především hodnoty jaterních testů. Součástí studie jsou i genomické analýzy, hodnocení funkce krevních destiček či např. kvalita života sledovaných nemocných.

Nemocní ve studii RE-LY byli sledováni s mediánem dva roky. Primárním cílem bylo ukázat non-inferioritu nejméně jedné z užitých dávek dabigatranu oproti warfarinu podávanému tak, aby bylo účinné INR [2–3]. Konečným bodem sledování byla mozková cévní příhoda a systémová embolizace. Ty se vyskytly s frekvencí 1,69% ročně ve warfarinové skupině, ve srovnání s 1,53% ročně ve skupině na 110 mg dabigatranu (relativní riziko 0,91; 95% interval spolehlivosti – CI – 0,74–1,11; $p < 0,001$ pro non-inferioritu) a 1,11% ročně ve skupině s dávkou 150 mg dabigatranu (relativní riziko 0,66; 95% CI 0,53–0,82; $p < 0,001$ pro superioritu) [9]. Velké krvácení se vyskytlo u 3,36% nemocných ročně ve warfarinové skupině ve srovnání s 2,71% ročně u nemocných na 110 mg dabigatranu ($p = 0,003$) a 3,11% ročně u nemocných na 150 mg dabigatranu ($p = 0,31$). Hemoragická mozková příhoda byla u 0,38% ročně u nemocných na warfarinu ve srovnání s 0,12% ročně u 110 mg dabigatranu ($p < 0,001$) a u 0,10% ročně při 150 mg dabigatranu ($p < 0,001$). Mortalita byla 4,13% ročně ve warfarinové skupině ve srovnání s 3,75% ročně u osob se 110 mg dabigatranu ($p = 0,13$) a 3,64% ročně u 150 mg dabigatranu ($p = 0,051$) [9].

Závěrem tedy ve studii RE-LY bylo podávání dabigatranu u nemocných s fibrilací síní v dávce 110 mg spojeno se stejným výskytem mozkových příhod

a systémových embolizací jako u warfarinu, byl i nižší výskyt velkých krvácivých komplikací. Dabigatran v dávce 150 mg ve srovnání s warfarinem vedl k poklesu výskytu mozkových příhod a systémových embolizací při stejné frekvenci velkých krvácivých komplikací [9].

Pro objektivitu informace je nutné zmínit, že studie RE-LY ukázala tendenci k lehkému vzestupu množství infarktů u nemocných na dabigatranu, při 110 mg dabigatranu 0,72% a při 150 mg dabigatranu 0,74% oproti 0,53% při warfarinu a dále i vyšší procento dyspepsií a vyšší procento nutnosti přerušeni léčby u dabigatranu [10].

Nepochybně se jedná o průlomovou a zatím nejrozsáhlejší studii o antikoagulační léčbě u nemocných s fibrilací síní, která pomůže výrazně zlepšit dosavadní praxi. Podrobnější rozbor a další subanalýzy upřesní správnou indikaci léčby dabigatranem, který bude k dispozici po očekávaném schválení léku FDA a Evropskou agenturou.

Literatura

1. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805–810.
2. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. Review. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 7–14.
3. Go AS. The epidemiology of atrial fibrillation in elderly persons: the tip of the iceberg. *Am J Geriatr Cardiol* 2005; 14: 56–61.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text 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) de-

veloped in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.

6. van Walraven C, Hart RG, Wells GA et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 936–943.

7. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. 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: 1903–1912.

8. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–2078.

9. Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investi-

gators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.

10. Gage BF. Can We Rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361: 1200–1202.

prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC
www.fnhk.cz
e-mail: vojacejan@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 6. 11. 2009