

Studie RE-LY: Přelom v prevenci tromboembolických komplikací fibrilace síní

Miloš Tábořský

Fibrilace síní (FS) je nejčastější supraventrikulární arytmií, která postihuje minimálně 1–2 % populace, je spojena s vyšší mortalitou, zejména kvůli tromboembolickým (TE) komplikacím, z nichž nejčastější jsou cévní mozkové příhody (CMP). Pacienti s fibrilací síní jsou častěji hospitalizováni, mají nižší kvalitu života, sníženou zátěžovou kapacitu. Známy je také úzký vztah fibrilace síní a srdečního selhání. Cílem moderní léčby fibrilace síní ve světle nových českých doporučení je především prevence tromboembolických komplikací na základě rizikové stratifikace pacienta, volba adekvátní léčebné strategie (kontrola rytmu, respektive kontrola frekvence), „upstream“ terapie a tam, kde je to indikováno, také provedení kauzální léčby arytmiie pomocí katetrizační, respektive chirurgické ablace.

V posledních desetiletích je vyvíjena celá řada nových antitrombotik. Některá z nich, přesto že byla již uvedena do klinické praxe, byla krátce na to z trhu stažena pro závažné nežádoucí účinky (např. ximelegatran). Proto také vývoj dalších molekul a jejich testování v klinických studiích fáze II a III a následné schválení americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léků (FDA), respektive Evropskou lékovou agenturou (EMA) trvalo poměrně dlouho. Patří sem přímé inhibitory trombinu, tzv. gatrany, a inhibitory faktoru X, tzv. xabany. V prevenci TE u FS byly jako první publikovány výsledky studie RE-LY [1,2], která ukázala příznivý účinek dabigatran-etexilátu, a můžeme říci, že zahájila novou epochu antikoagulační léčby pacientů s fibrilací síní. Doporučení pro použití dabigatranu v evropských guidelines z roku 2010 je uvedeno petitem, v nově publikovaném Doporučeném postupu České kardiologické společnosti pro léčbu fibrilace síní [3] má již dabigatran své pevné místo.

Výsledky studie RE-LY

Účinnost dabigatran-etexilátu (Pradaxa®) byla posuzována v rozsáhlém klinickém hodnocení fáze III RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy*). Bylo do ní zařazeno více než 18 000 pacientů a cílem bylo prokázat noninferioritu dvou zaslepeně podávaných dávek dabigatran-etexilátu (150 mg 2× denně nebo 110 mg 2× denně) vůči otevřeně podávanému warfarinu s cílem dosažení účinné antikoagulační léčby s rozmezím INR 2,0–3,0 z hlediska prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní a s nejméně jedním dalším rizikovým faktorem dle kritérií rizikové stratifikace [4]. Medián délky sledování pacientů ve studii byl dva roky.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl výskyt CMP a systémové embolie (SE). Dabigatran v dávce 150 mg 2× denně byl superiorní vůči dobře kontrolovanému warfarinu (RR 0,65; 95% CI 0,52–0,81; $p = 0,001$) – roční výskyt 1,11 % vs. 1,71 % znamenal 35% redukcí primárního cílového ukazatele. Dabigatran v dávce 110 mg 2× denně byl srovnatelně účinný (noninferiorní) jako dobře kontrolovaný warfarin (RR 0,90; 95% CI 0,74–1,10; $p < 0,001$) – roční výskyt 1,54 % vs. 1,71 % (obr. 1).

Klinická prospěšnost podávání dabigatranu ve srovnání s warfarinem, pokud jde o prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, je zachována napříč jednotlivými podskupinami, například v podskupině s poruchou funkce ledvin, při současném užívání léků, jako jsou protidestičkové přípravky nebo inhibitory P-gp, a je nezávislá na věku, váze, pohlaví, etniku. Konzistentní účinnost dabigatranu byla prokázána rovněž u všech pacientů bez ohledu na stupeň rizika CMP. I ve skupině s vysokým rizikem CMP/TE (CHADS₂ 3–6) byl dabigatran v dávce 150 mg 2× denně účinnější než warfarin (RR 0,69; 95% CI 0,51–0,93) [5].

Všech výsledků bylo dosaženo proti dobře kontrolovanému podávání warfarinu. Průměrná hodnota INR v požadovaném terapeutickém rozmezí 2,0–3,0 (hodnoceno stanovením procenta času každého centra v tomto rozmezí – cTTR) byla 64,4 %, medián TTR 67 %.

V běžné klinické praxi je často kontrolováno méně než 60 % pacientů užívajících warfarin a preventivní účinek warfarinu je výrazně snížen [3,6]. Z tohoto pohledu jsou důležité i výsledky subanalýzy, která hodnotila účinnost dabigatranu na různých úrovních kontroly INR. Výsledky primárního cílového ukazatele při kontrole INR odpovídající běžné klinické praxi pro dabigatran v dávce 150 mg 2× denně: kontrola INR cTTR < 57,1 %: RR 0,57; 95% CI 0,37–0,88; kontrola INR cTTR 57,1–65,5 %: RR 0,50; 95% CI 0,33–0,77.

Ze sekundárních cílových ukazatelů studie RE-LY byl výskyt hemoragické cévní mozkové příhody u obou dávek dabigatranu významně nižší než u dobře kontrolovaného warfarinu (150 mg 2× denně RR 0,26; 95% CI 0,14–0,49; $p < 0,001$; 110 mg 2× denně RR 0,31; 95% CI 0,17–0,56; $p < 0,001$) – roční výskyt 0,10 % a 0,12 % vs. 0,38 %.

Ve výskytu ischemické nebo nespecifikované cévní mozkové příhody byl dabigatran v dávce 150 mg 2× denně účinnější ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem (RR 0,76; 95% CI 0,59–0,97; $p = 0,03$) – roční výskyt 0,92 % vs. 1,21 %. Dabigatran 110 mg 2× denně je srovnatelně účinný jako dobře kontrolovaný warfarin – roční výskyt 1,34 % vs. 1,21 %.



Výskyt úmrtí ze všech příčin

Obě dávky dabigatranu jsou srovnatelně účinné jako dobře kontrolovaný warfarin – roční výskyt úmrtí ze všech příčin dosahuje 3,64 % (150 mg) a 3,75 % (110 mg) vs. 4,13 %.

Výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin

Dabigatran v dávce 150 mg 2× denně je účinnější než dobře kontrolovaný warfarin (RR 0,85; 95% CI 0,72–0,99; $p = 0,0430$) – roční výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin dosahuje 2,28 % vs. 2,69 %.

Dabigatran v dávce 110 mg 2× denně je srovnatelně účinný jako dobře kontrolovaný warfarin – roční výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin je 2,43 % vs. 2,69 %.

Recentně publikovaná další subanalýza dat ze studie RE-LY potvrdila, že dabigatran ve sledovaných dávkách 2× 150 mg, respektive 2× 110 mg nevedl k signifikantnímu nárůstu akutního infarktu myokardu ani jiných forem ischemické choroby srdeční (ICHS) [6]. Tyto výsledky byly konzistentní jak pro podskupinu nemocných s nízkým, tak i s vysokým rizikem ICHS.

Obávanou komplikací stávající antitrombotické léčby je krvácení. Z tohoto aspektu jsou důležité výsledky týkající se bezpečnostních cílových ukazatelů.

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti byl výskyt závažného krvácení. U dabigatranu v dávce 150 mg 2× denně byl srovnatelný výskyt závažného krvácení jako u dobře kontrolovaného warfarinu (RR 0,93; 95% CI 0,81–1,07; $p = 0,31$) – roční výskyt 3,32 % vs. 3,57 %. Dabigatran v dávce 110 mg 2× denně signifikantně snížil výskyt závažného krvácení vůči dobře kontrolovanému warfarinu (RR 0,80; 95% CI 0,70–0,93; $p = 0,003$) – roční výskyt 2,87 % vs. 3,57 %.

Zásadní pro klinickou praxi bylo významné snížení výskytu intrakraniálního krvácení, život ohrožující a obávané komplikace léčby warfarinem, oběma dávkami dabigatranu: 150 mg 2× denně – snížení relativního rizika o 59 % (RR 0,41; 95% CI 0,28–0,60; $p < 0,001$; roční výskyt 0,32 % vs. 0,76 %) a 110 mg 2× denně snížení relativního rizika o 70 % (RR 0,30; 95% CI 0,19–0,45; $p < 0,001$; roční výskyt 0,23 % vs. 0,76 %).

Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně nebo 110 mg dvakrát

denně měli výrazně nižší riziko všech krvácení a život ohrožujícího krvácení ve srovnání s warfarinem.

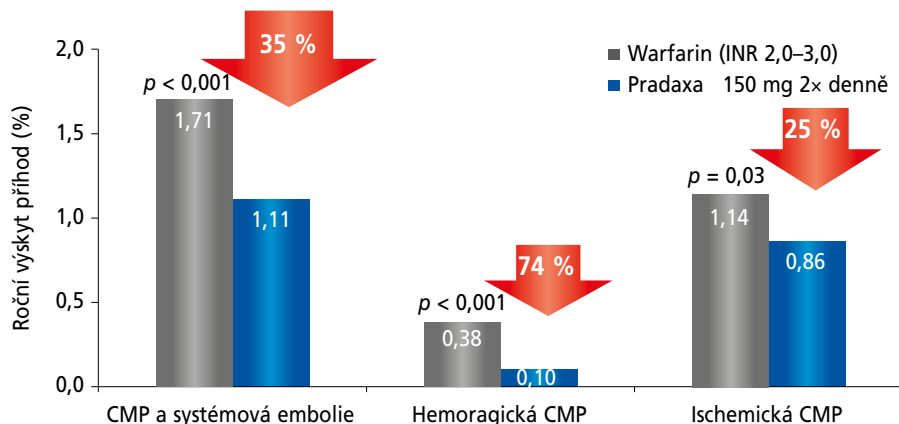
Shrnutí výsledků studie RE-LY pro klinickou praxi

Dabigatran v dávce 150 mg 2× denně je účinnější a dabigatran v dávce 110 mg 2× denně je srovnatelně účinný v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie ve srovnání se standardním účinným warfarinem. Ve většině ostatních sledovaných parametrů je vyšší dávka dabigatranu účinnější a nižší dávka srovnatelně účinná nebo účinnější ve srovnání s warfarinem. Obě dávky statisticky významně snižují výskyt hemoragických CMP proti standardní léčbě warfarinem. Dávka 150 mg 2× denně zároveň významně redukuje výskyt ischemických CMP. Dabigatran v dávce 150 mg 2× denně byl srovnatelně bezpečný nebo bezpečnější a dabigatran v dávce 110 mg 2× denně bezpečnější ve srovnání s warfarinem ve většině sledovaných parametrů. Obě dávky statisticky významně snížily výskyt obávaného intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem napříč všemi podskupinami pacientů [7].

Přelomové výsledky studie RE-LY vedly k tomu, že EMA 1. srpna 2011 schválila dabigatran-etexilát (Pradaxa®) do klinické praxe jako první perorální antikoagulans po 50 letech terapie warfarinem pro léčbu pacientů s fibrilací síní [8]. Jejich nejdůležitější interpretace pro klinické použití je uvedena níže.

Doporučené je následující dávkování

Vyšší dávka 150 mg 2× denně je indikována pro většinu pacientů z důvodu superiority účinnosti. Nižší, bezpečnější dávku 110 mg 2× denně mají užívat pacienti starší 80 let anebo ti, kteří současně užívají verapamil. Nižší dávku je třeba zvážit také u nemocných ve věku 75–80 let nebo u nemocných se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min), kteří mají vysoké riziko krvácení, a u osob s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem. Před zahájením léčby dabigatranem by měla být zhodnocena funkce led-



Obr. 1 – Srovnání účinnosti dabigatranu a warfarinu v prevenci cévních mozkových příhod a systémové embolizace – výsledky studie RE-LY

vin výpočtem clearance kreatininu (CrCl), aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min, respektive 0,5 ml/s), kdy je podávání dabigatranu kontraindikováno. U pacientů s poruchou funkce ledvin či starších 75 let je nutné kontrolovat funkci ledvin alespoň jednou ročně a dále při všech stavech, kdy je předpoklad poklesu renálních funkcí (dehydratace, hypovolemie, septické stavy apod.).

Monitorace léčby dabigatranem

Na rozdíl od warfarinu není nutné rutinní laboratorní monitorování. Monitorace efektu léčby je však možná a může být prospěšná např. v případech podezření na předávkování, závažného krvácení či nutnosti akutního chirurgického výkonu. Základním orientačním testem je aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), který je běžně dostupný ve všech laboratořích a jeho prodloužení > 80 s (měřeno před podáním další dávky) při dávkování 150 mg dvakrát denně je markerem zvýšeného rizika krvácení. Řada laboratoří zavedla již měření dilutovaného trombinového času (Hemoclot®, HYPHEN BioMed) se stanovením kvantitativní plazmatické koncentrace dabigatranu. Plazmatická koncentrace dabigatranu > 200 ng/ml (cca 65 s, v době minimální plazmatické koncentrace) při podávání 150 mg 2× denně je spojena se zvýšeným rizikem krvácení. Vyšetření by měla být zásadně prováděna ráno před podáním další dávky, tedy při minimální plazmatické koncentraci. Naopak normální hodnoty aPTT a trombinového času znamenají, že není klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

Závěr – současnost a budoucnost antikoagulační léčby

Do současné doby jediná možná antikoagulační terapie warfarinem jako prevence tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní je spojena se řadou obtíží a komplikací, které snižují nejen její účinnost, ale i bezpečnost. Z důvodu úzkého terapeutického rozmezí je třeba monitorovat INR a udržovat jej v intervalu mezi 2,0–3,0 tak, aby nedošlo ke vzniku CMP (při hodnotách < 2) nebo naopak ke krvácivým komplikacím – obávané intrakraniální krvácení (při hodnotách > 3). Uspokojivou kompenzací INR ovlivňuje mnoho faktorů – genetické faktory, individuální odpověď léčeného (variabilita), komorbidita, komedikace (včetně volně prodejných přípravků), strava, složité dávkovací schéma, sociální prostředí. Tuto složitost léčby warfarinem potvrzuje celá řada publikací, které prokazují, že přibližně 50 % léčených není uspokojivě kompenzováno a obdobné procento pacientů s FS warfarin vůbec nedostává.

Dabigatran představuje první prezentovanou léčivou látku, která se ve studii RE-LY prokázala v dávce 150 mg 2× denně jako účinnější v prevenci CMP a systémové embolizace a srovnatelně bezpečná nebo bezpečnější ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem. Dávka 110 mg 2× denně prokázala srovnatelnou účinnost, ale superiorní bezpečnost. Klíčové a ojedinělé ve spektru moderních anti-

koagulancií je signifikantní snížení jak ischemických, tak krvácivých CMP při dávkování 150 mg 2× denně.

Dabigatran navíc zásadním způsobem usnadňuje management léčby pacientů s fibrilací síní tím, že nevyžaduje laboratorní kontroly, má prediktabilní farmakokinetiku, jednoduché dávkovací schéma bez nutnosti složité úpravy dávkování, minimum lékových interakcí a nevykazuje interakce s potravou. Nicméně je třeba přistupovat k indikaci této léčby s určitou rozvahou, znalostí renálních funkcí pacienta a jako u každého antikoagulans je třeba počítat s krvácivými komplikacemi, které při udržování indikačních kritérií budou minimalizovány ve srovnání s dosud standardní léčbou warfarinem.

Přesvědčivé výsledky studie RE-LY jsou již potvrzovány v každodenní klinické praxi, kdy dabigatran-etexilát užívá jako prevenci CMP celosvětově více než 600 000 pacientů s fibrilací síní. Pevně věřím, že dabigatran-etexilát (Pradaxa®) je budoucnost, která zkvalitní a usnadní antikoagulační léčbu od úrovně praktických lékařů přes internisty, kardiology, neurology až po specializovaná centra zabývající se komplexním řešením fibrilace síní a tromboembolických komplikací.

*Doc. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D., FESC,
I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc,
e-mail: milos.taborsky@fnol.cz*

Literatura

- [1] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
- [2] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–6.
- [3] Čihák R, Heinc P, Haman L, et al. Doporučený postup ČKS pro léčbu fibrilace síní. *Cor Vasa* 2011;53(Suppl 1):27–52.
- [4] Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731–8.
- [5] Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660–7.
- [6] Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012 Jan 3. [Epub ahead of print]. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/01/03/CIRCULATIONAHA.111.055970>
- [7] Eikelboom J, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–72.
- [8] SPC: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&jsenabled=true