

Dabigatran lepszy od warfaryny u pacjentów z migotaniem przedsionków i ryzykiem udaru – badanie RE-LY

Commentary to the article:

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

Łucja Gadomska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiol Pol 2009; 67: 1151-1152

Leki z grupy doustnych antymetabolitów witaminy K, takie jak warfaryna czy bardziej popularny w naszym kraju acenokumarol, zmniejszają ryzyko udaru i zgonu u pacjentów z migotaniem przedsionków. Z drugiej strony ich przewlekłe stosowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka krwawień, w tym także potencjalnie śmiertelnych. Trudność w leczeniu tymi preparatami wynika z powolnego początku działania, małego indeksu terapeutycznego, konieczności systematycznego monitorowania oraz uwzględnienia w terapii licznych interakcji z innymi lekami i pokarmami. Między innymi z tych powodów u wielu chorych nie osiąga się skutecznej antykoagulacji, terapia bywa przerywana lub w ogóle się jej nie wdraża. Istnieje zatem potrzeba poszukiwania nowych preparatów przeciwkrzepliwych: skutecznych, bezpiecznych i łatwych w stosowaniu.

Dabigatran należy do nowej grupy preparatów podawanych drogą doustną, które hamują aktywną trombinę (czynnik IIa). Lek jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem podawanym w postaci proleku – eteksylanu dabigatranu, który ulega szybkiej przemianie do aktywnej postaci pod wpływem osoczowej esterazy. Bez względną dostępność biologiczną leku oszacowano na 6,5%, przy czym 80% podanej dawki wydalane jest przez nerki, okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 12–17 godz., a leczenie nie wymaga systematycznego monitorowania.

Wcześniejsze badania u pacjentów po zabiegach wymiany stawu biodrowego (RE-NOVATE) wykazały podobną skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu i enoksaparyny w okołoperacyjnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Założeniem badania RE-LY (*The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) było porównanie skuteczności dabigatranu i warfaryny w prewencji udaru i zatoru obwodowego u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Pacjentów rekrutowano w 951 ośrodkach w 44 krajach, w tym także w Polsce. Do badania włączono 18 113 osób z migotaniem przedsionków potwierdzonym elektrokardiograficznie i z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru oraz jednym z wymienionych czynników ryzyka: przebyty wcześniej udar lub przemijające niedokrwienie mózgu, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (< 40%) lub objawowa niewydolność serca w klasie \geq II wg NYHA, wiek > 75 lat lub > 65 lat przy współistnieniu cukrzycy, choroby wieńcowej lub nadciśnienia tętniczego. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. ciężką wadę zastawkową, zapalenie wsierdza, udar dokonany w ciągu ostatnich 14 dni lub ciężki udar w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, choroby zwiększające ryzyko krwawienia, upośledzenie czynności nerek z klirensiem kreatyniny \leq 30 ml/min, aktywną chorobę wątroby i ciążę.

Wszystkich pacjentów przydzielono losowo do 3 grup, 2 otrzymujących dabigatran w stałej dawce 110 mg (6015 osób) lub 150 mg (6076 osób) podawanej 2 razy dziennie w sposób zamaskowany oraz grupy przyjmującej warfarynę w sposób otwarty (6022 osób) pod kontrolą wskaźnika INR. Dopuszczono jednoczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce < 100 mg dziennie lub innego leku przeciwplatekowego, jeśli były wskazania.

W chwili włączenia wiek badanych pacjentów wynosił średnio 71 lat, 63,6% grupy stanowili mężczyźni. Połowa

Adres do korespondencji:

lek. Łucja Gadomska, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 28 28, faks: +48 22 599 18 28, e-mail: klinikanadciśnienia@amwaw.edu.pl

pacjentów była uprzednio długotrwale leczona antagonistami witaminy K. Średnie ryzyko udaru w skali CHADS₂ u badanych osób wynosiło 2,1. Średni czas obserwacji wyniósł 2 lata, a odsetek pacjentów „straconych” dla obserwacji wyniósł 0,1% (20 chorych). U chorych przyjmujących warfarynę zakres terapeutyczny INR utrzymywano przez 64% czasu trwania badania.

Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie udaru lub zatoru obwodowego. Duży krwotok był głównym kryterium oceny bezpieczeństwa.

Drugorzędowe punkty końcowe to: udar, zator obwodowy i zgon. Do innych punktów końcowych zaliczono: zawał serca, zatorowość płucną, przemijające niedokrwienie mózgu i hospitalizację. Punkty końcowe były oceniane przez niezależną grupę badaczy, nieznających stosowanego leczenia. W ocenie korzyści netto stosowania leku uwzględniono: udar, zator obwodowy, zatorowość płucną, zawał serca, zgon oraz duży krwotok.

Wystąpienie głównego punktu końcowego obserwowano u 1,69% osób w ciągu roku stosowania warfaryny, w porównaniu z 1,53% na rok w grupie otrzymującej 110 mg dabigatranu (ryzyko względne dla dabigatranu 0,91; 95% CI 0,74–1,11, $p < 0,001$) i 1,11% na rok w grupie otrzymującej 150 mg dabigatranu (RR 0,66, 95% CI 0,53–0,82, $p < 0,001$). Duży krwotok miał miejsce u 3,36% chorych w ciągu roku w grupie leczonej warfaryną w porównaniu z 2,71% na rok w grupie leczonej 110 mg dabigatranu ($p = 0,003$) i 3,11% na rok w grupie leczonej 150 mg dabigatranu ($p = 0,31$). Udar krwotoczny wystąpił u 0,38% osób w ciągu roku w grupie otrzymującej warfarynę, w porównaniu z 0,12% na rok w grupie przyjmującej 110 mg dabigatranu ($p < 0,001$) i 0,10% na rok w grupie przyjmującej 150 mg dabigatranu ($p < 0,001$).

Odsetek wszystkich zgonów wyniósł 4,13% na rok w grupie leczonej warfaryną, 3,75% na rok w grupie otrzymującej 110 mg dabigatranu ($p = 0,13$) i 3,64% na rok w grupie otrzymującej 150 mg dabigatranu ($p = 0,051$). Da-

bigatran w dawce 110 mg spełniał kryteria nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*), natomiast w dawce 150 mg był lepszy (*superiority*) w porównaniu z warfaryną.

Podsumowując badanie RE-LY, autorzy stwierdzili, że u pacjentów z migotaniem przedsionków dabigatran podawany 2 razy dziennie w dawce 110 mg redukuje ryzyko udaru i zatoru obwodowego ze skutecznością podobną do warfaryny, ale powodował mniej dużych krwawień, natomiast w dawce 150 mg był skuteczniejszy w prewencji udarów i zatorów obwodowych, ale wywoływał podobną liczbę dużych krwotoków.

Liczba zawałów serca w obu grupach otrzymujących dabigatran była większa niż w grupie warfaryny, co wiązano z ochronnym działaniem warfaryny.

Autorzy zwracają szczególną uwagę na fakt, że liczba krwotoków śródczaszkowych u osób leczonych dabigatranem (w obu dawkach) była znamiennej mniejsza ($< 1/3$) niż u osób otrzymujących warfarynę, bez ograniczenia skuteczności zapobiegania udarom niedokrwinnym. Według autorów za potencjalnie mniejszą liczbę krwawień śródczaszkowych może odpowiadać wybiórcze hamowanie trombiny przy zachowaniu innych mechanizmów hemostatycznych oraz mała zmienność działania antykoagulacyjnego przy podawaniu leku 2 razy na dobę.

Autorzy podkreślają, że jedynym częstym działaniem niepożądanym dabigatranu było wywoływanie dyspepsji, którą obserwowano u 5,8% przyjmujących warfarynę i 11,3% w obu grupach przyjmujących dabigatran ($p < 0,001$), i sugerują, że może ona wynikać (podobnie jak częstsze występowanie krwawień z przewodu pokarmowego u osób leczonych 150 mg dabigatranu) z dodatku kwasu winowego, który obniżając pH, ma poprawiać wchłanianie dabigatranu z przewodu pokarmowego. Biorąc pod uwagę wyniki wcześniejszych badań nad innym inhibitorem trombiny – ksymelagatranem, uważnie monitorowano czynność wątroby badanych pacjentów, ale nie znaleziono dowodów hepatotoksyczności dabigatranu.