

KOMU ZVONÍ HRANA?

J. Špinar, J. Vítovec

Warfarin je nenahraditelný u nemocných s fibrilací síní a clopidogrel je nenahraditelný po akutním koronárním syndromu. Tak asi zněla doporučení v učebnicích kardiologie až do srpna 2009. Po kongrese Evropské kardiologické společnosti v Barceloně na přelomu srpna a září 2009 je vše jinak. Na tomto kongrese byly předneseny dvě velké, multicentrické studie – RE-LY a PLATO, které mohou zcela změnit léčbu fibrilace síní a léčbu po akutním koronárním syndromu, neboť naznačují, že warfarin může být u fibrilace síní nahrazen modernějším preparátem a clopidogrel může být nahrazen účinnější antiagregační látkou po akutním koronárním syndromu.

RE-LY: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [1–2].

Dabigatran etexilát působí jako přímý reverzibilní inhibitor trombinu (faktor IIa) bez antitrombinové aktivity. Po podání je rychle transformován sérovými esterázami na dabigatran, s maximálními plazmatickými koncentracemi dosahovanými za 0,5–2,0 hod po podání a s biologickým poločasem 12–17 hod. Ve studii RE-LY byl dabigatran v dávkách 110 mg a 150 mg testován proti warfarinu u nemocných s fibrilací síní. Jednalo se o multicentrickou otevřenou studii III. fáze klinického zkoušení. Studie se zúčastnilo 44 zemí,

967 center a zařazeno bylo 18 113 nemocných. Na léčbu dabigatranem 110 mg bylo randomizováno 6 015 nemocných průměrného věku 71,4 let, na dabigatran 150 mg 6 076 nemocných průměrného věku 71,5 let a na warfarin 6 022 nemocných průměrného věku 71,6 let. Dvě třetiny nemocných ve všech větvích tvořili muži, podle CHDS skóre byla $\frac{1}{3}$ 0–1, $\frac{1}{3}$ 2 a $\frac{1}{3}$ 3 a více. 16 % nemocných ve všech větvích bylo po infarktu myokardu a 32 % mělo chronické srdeční selhání. Výsledky primárního cíle ukazuje tab. 1. Rozdělení podle typu CMP ukazuje tab. 2. Srdeční infarkty, hospitalizace a úmrtí ukazuje tab. 3. Krvácení ukazuje tab. 4.

Tab. 1. Primární cíl ve studii RE-LY.

	D 110 mg	D 150 mg	Warfarin	D 110 vs warfarin		D 150 vs warfarin	
	Počet/rok	Počet/rok	Počet/rok	RR	P	RR	P
CMP + embolie	182 1,5 %	134 1,1 %	199 1,7 %	0,91	0,34	0,66	<0,001
CMP	171 1,4 %	122 1,0 %	185 1,6 %	0,92	0,41	0,64	<0,001
embolie	14 0,1 %	13 0,1 %	19 0,2 %	0,73	0,38	0,67	0,27

Tab. 2. CMP ve studii RE-LY.

	D 110 mg	D 150 mg	Warfarin	D 110 vs warfarin		D 150 vs warfarin	
	Počet/rok	Počet/rok	Počet/rok	RR	P	RR	P
ischemická	152 1,3 %	103 0,9 %	133 1,1 %	1,14	0,28	0,76	0,03
hemoragická	14 0,1	12 0,1	45 0,4	0,31	<0,001	0,26	<0,001
ischemická/ /nespecifikovaná	159 1,3 %	11 0,9 %	142 1,2 %	1,11	0,35	0,76	0,03

Tab. 3. Srdeční infarkt, hospitalizace a úmrtí ve studii RE-LY.

	D 110 mg	D 150 mg	Warfarin	D 110 vs warfarin		D 150 vs warfarin	
	Počet/rok	Počet/rok	Počet/rok	RR	P	RR	P
infarkt myokardu	0,7 %	0,7 %	0,5 %	1,35	0,7	1,38	0,048
hospitalizace	19,4 %	20,2 %	20,8 %	0,92	0,003	0,97	0,34
úmrtí	3,8 %	3,6 %	4,1 %	0,91	0,13	0,88	0,05

Tab. 4. Krvácení ve studii RE-LY.

	D 110 mg	D 150 mg	Warfarin	D 110 vs warfarin		D 150 vs warfarin	
	Počet/rok	Počet/rok	Počet/rok	RR	P	RR	P
velké krvácení	2,7%	3,1%	3,4%	0,80	0,003	0,93	0,31
život ohrožující krvácení	1,2%	1,5%	1,8%	0,68	<0,001	0,81	0,04
malé krvácení	13,2%	14,8%	16,4%	0,9	<0,001	0,91	0,005

Výsledky můžeme shrnout do následujících bodů:

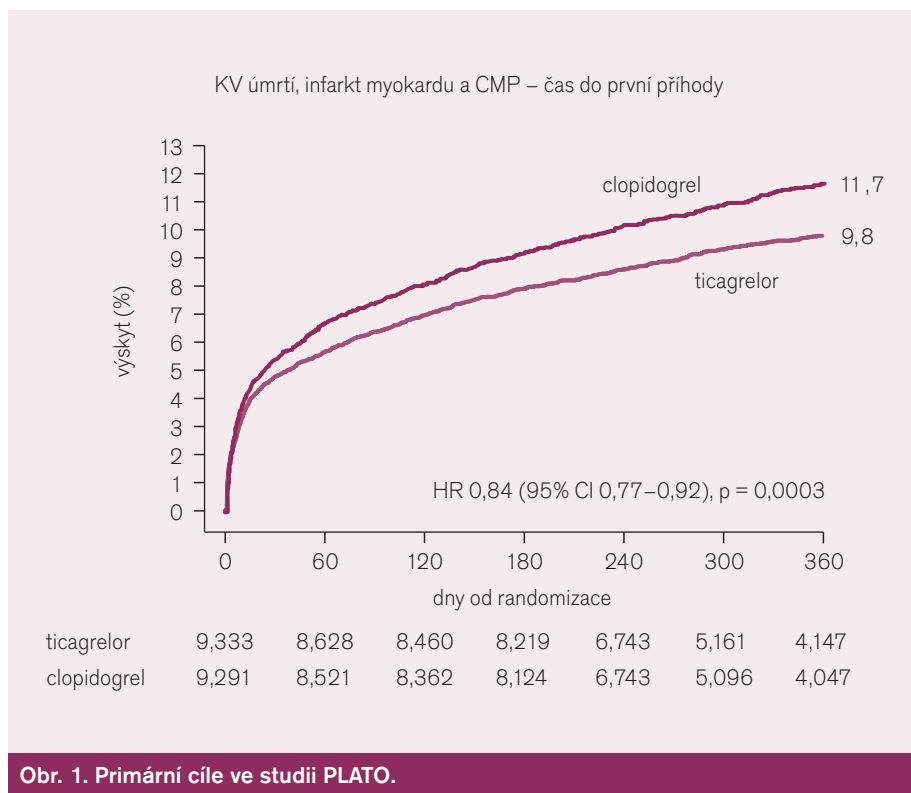
- Dabigatran 110 mg má stejný výskyt CMP jako warfarin s výrazně nižším počtem velkých krvácení.
- Dabigatran 150 mg má výrazně nižší počet CMP než warfarin se stejným výskytem krvácení.
- Obě dávky dabigatranu snižují riziko mozkového krvácení oproti warfarinu.
- Obě dávky dabigatranu neměly známky hepato- či nefrotoxicity, zvyšují však procento dyspepsií a krvácení do zažívacího traktu.
- Mírně vyšší výskyt infarktů myokardu nemá zatím vysvětlení.

Poznámka 1:

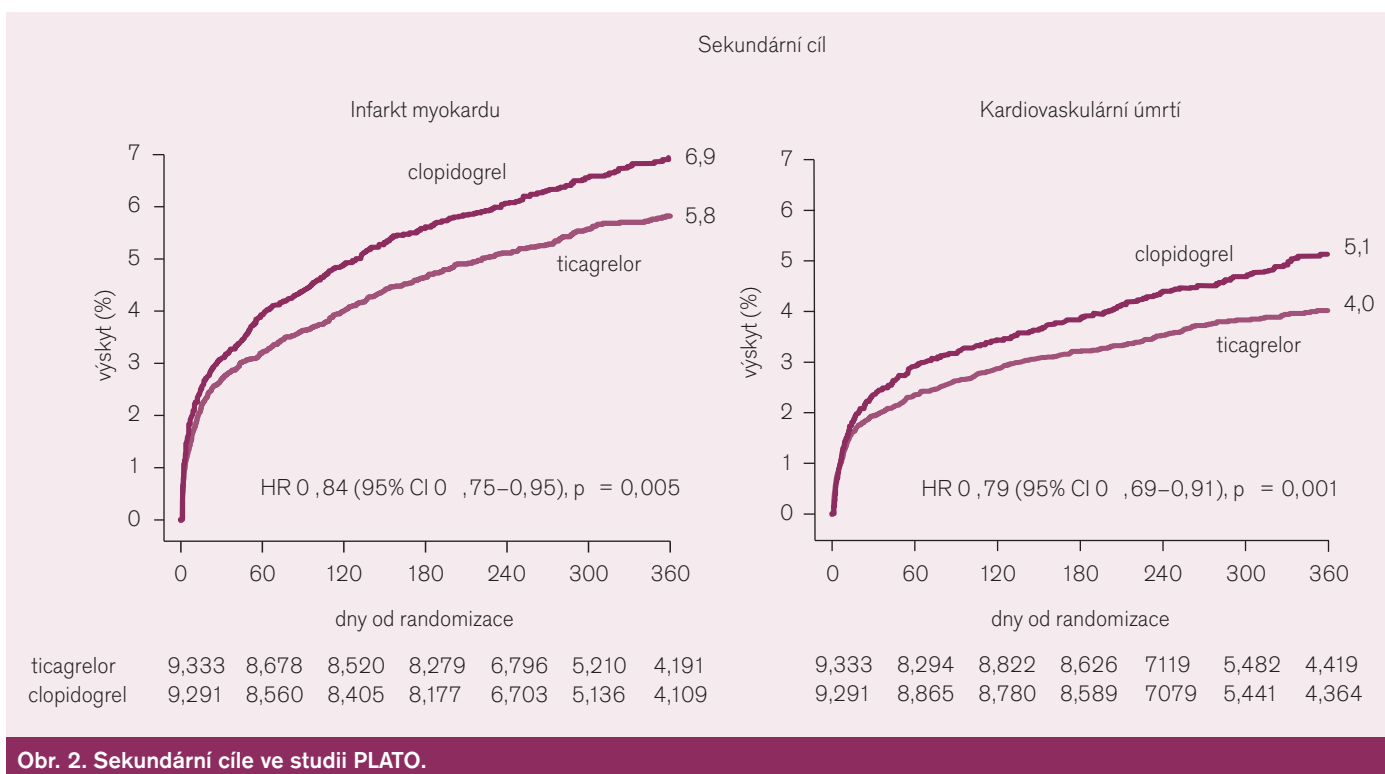
Dabigatran je v České republice registrován pod názvem PRADAXA v indikaci primární prevence žilních tromboembolií u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního kloubu [3].

Poznámka 2:

Není známo antidotum dabigatranu [3].



Obr. 1. Primární cíle ve studii PLATO.



Obr. 2. Sekundární cíle ve studii PLATO.

Poznámka 3:

Poděkování patří všem aktivním českým centřům a především národnímu koordinátorovi MUDr. Petru Jánskému, CSc.

PLATO: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndroms [4].

Současná doporučení po akutním infarktu myokardu radí až 12měsíční užívání duální antiagregační léčby – kyselina acetylsalicylová + clopidogrel. Ticagrelor (AZD 6140) je orální reverzibilní inhibitor P2Y12. Do studie PLATO bylo zařazeno 18 624 nemocných po akutním infarktu myokardu, kteří byli randomizováni na clopidogrel a ticagrelor a bylo doporučeno, aby současně užívali kyselinu acetylsalicylovou. Randomizace probíhala do 24 hod od akutního koronárního syndromu. Vstupní charakteristiku souboru ukazuje tab. 5.

Primární cíl – kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu ukazuje obr. 1.

Sekundární cíl – infarkt myokardu a kardiovaskulární úmrtí samostatně ukazuje obr. 2.

Primární bezpečnostní cíl – velké krvácení ukazuje obr. 3. Souhrn primárních a sekundárních cílů podává tab. 6.

Výsledky studie PLATO můžeme shrnout do následujících bodů:

- Při léčbě 1 000 nemocných s akutním infarktem myokardu ticagrelor oproti clopidogrelu zabrání:
 - 14 úmrtím
 - 11 infarktům myokardu
 - 7 trombózám ve stentu
 - nezvyší krvácení
- Ticagrelor oproti clopidogrelu má statisticky významně nižší celkovou i kardiovaskulární mortalitu.
- Ticagrelor nezvyšuje velké ani malé krvácení.

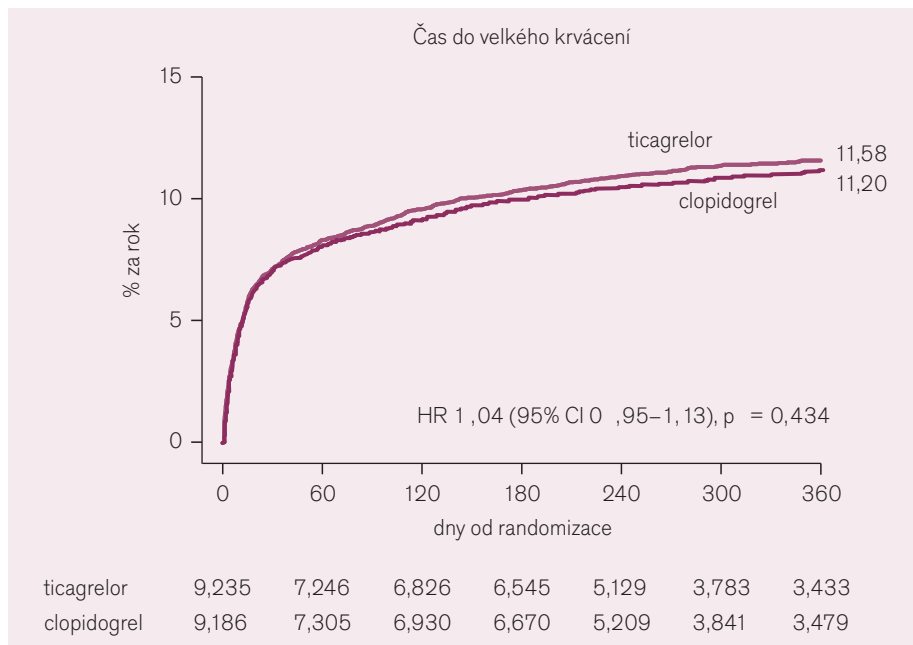
Poznámka:

Poděkování patří všem aktivním českým centřům i národnímu koordinátorovi prof. MUDr. Jindřichu Špinarovi, CSc.

Komu tedy zvoní hrana? Warfarinu a možná i clopidogrelu.

Literatura

1. Ezekowitz MD, Conolly S, Pareth A et al. Rationale and design of RE-LY randomised evaluation of long term anticoagulant therapy, warfarin compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805–810.



Obr. 3. Primární bezpečnostní cíl ve studii PLATO.

Tab. 5. Charakteristika nemocných ve studii PLATO.

Parametr	Ticagrelor (n = 9 333)	Clopidogrel (n = 9 291)
průměrný věk (roky)	62,0	62,0
% žen	28,4	28,3
% kuřáků	36,0	35,7
% s hypertenzí	65,8	65,1
% s dyslipidemií	46,6	46,7
% s diabetem	24,9	25,1
anamnéza infarktu myokardu (%)	12,6	13,1
PTCA během hospitalizace	60,9	61,1
CABG během hospitalizace	4,2	4,7

Tab. 6. Hlavní výsledky studie PLATO.

Parametr	Ticagrelor (n = 9 333)	Clopidogrel (n = 9 291)	P
primární cíl	864 (9,8%)	1 014 (11,7%)	< 0,001
KV úmrtí, IM, CMP			
všechna úmrtí, IM, CMP	901 (10,2%)	1 065 (12,3%)	< 0,001
infarkt myokardu	504 (6,8%)	593 (6,9%)	0,005
KV úmrtí	353 (4,0%)	442 (5,1%)	0,001
CMP	125 (1,5%)	106 (1,3%)	0,22
všechna úmrtí	399 (4,5%)	506 (5,9%)	< 0,001
trombóza stentu	71 (1,3%)	106 (1,9%)	0,009

IM – infarkt myokardu, KV – kardiovaskulární, CMP – cévní mozková příhoda

2. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
3. Vojáček J. Prevence embolizace u nemocných s fibrilací síní nabírá nový směr. Komentář ke studii RE-LY. *Farmakoterapie* 2009; 4: 372–374.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndroms. *NEJM* 2009; 361: 925–927.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹ Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice
² I. interní kardiologická klinika
 FN u sv. Anny v Brně
 jspinar@fnbrno.cz