

# Czy możemy polegać na wynikach badania RE-LY?

Brian F. Gage, MD

Washington University, St. Louis, Missouri,  
Stany Zjednoczone

N Engl J Med 2009; 361:1200-1202

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (1): 22-29

**W**arfaryna zapobiega 64% udarów mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków [1] i z tego powodu jest zalecanym lekiem u kandydatów do leczenia przeciwkrzepliwego z migotaniem przedsionków oraz co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu [2].

Pomimo jednoznacznych i zgodnych zaleceń [3] warfarynę przepisuje się jednak tylko u dwóch trzecich spośród odpowiednich kandydatów do takiego leczenia [4]. Do tego suboptymalnego wykorzystania możliwości leczenia warfaryną przyczynia się kilka czynników: interakcje z innymi lekami i składnikami pożywienia, niedogodności związane z koniecznością monitorowania INR, ryzyko krwawień, a także zastrzeżenia dotyczące skuteczności tego leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, która przeciętnie wynosi 35% [4]. Dlatego też potrzebne są nowe doustne leki przeciwkrzepliwie.

Wydaje się, że lekiem przeciwkrzepliwym, który mógłby wypełnić tę niszę, jest eteksylan dabigatranu, będący doustnym inhibitorem trombiny. Po przekształceniu w aktywną postać dabigatran kompetywnie hamuje trombinę. Ta konwersja następuje pod wpływem esterazy osoczowej i jest niezależna od cytochromu P450. Dlatego dabigatran powinien być mniej wrażliwy na interakcje z innymi lekami i składnikami pożywienia, a także polimorfizmy genetyczne, które wpływają na aktywność warfaryny. Co więcej, dabigatran nie wymaga ani monitorowania działania przeciwkrzepliwego, ani modyfikacji dawek.

W *New England Journal of Medicine* przedstawiono wyniki dużej wielośrodkowej randomizowanej próby klinicznej, w której porównano dabigatran z warfaryną [5]. Do badania RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00262600) włączono 18 113 pacjentów z migotaniem przedsionków należących do grupy ryzyka udaru mózgu. Dwie dawki dabigatranu

(110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę), podawane w zaślepieniu, porównano z otwartym (niezaślepieniem) leczeniem warfaryną w indywidualnie dobowych dawkach. Ponieważ leczenie warfaryną nie było zaślepienie, a u pacjentów otrzymujących ten lek zaplanowano systematyczne wizyty kontrolne w celu monitorowania INR, różnice zgłaszania incydentów między grupami mogły wpłynąć na wykrywanie punktów końcowych i ocenę wyników leczenia. W celu zminimalizowania tego ryzyka każdy incydent był weryfikowany przez dwóch niezależnych badaczy, którzy nie znali przypisania danego pacjenta do grupy leczenia, a ponadto analizowano całą dokumentację szpitalną, aby uzyskać pełną wykrywalność wszystkich incydentów.

Główny punkt końcowy w badaniu RE-LY obejmował incydenty zatorowości w krążeniu systemowym oraz udary mózgu, w tym udary krwotoczne. Częstość występowania głównego punktu końcowego (wyrażona w procentach rocznie) była istotnie mniejsza wśród otrzymujących dabigatran w dawce 150 mg dwa razy na dobę (1,11%) niż wśród otrzymujących dabigatran w dawce 110 mg dwa razy na dobę (1,53%) lub warfarynę (1,69%). Częstość występowania udarów innych niż krwotoczne (tj. niedokrwiennych lub nieokreślonych) również była istotnie mniejsza w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 150 mg dwa razy na dobę (0,92%) niż w grupach otrzymujących dabigatran w dawce 110 mg dwa razy na dobę (1,34%) lub warfarynę (1,20%). Liczba pacjentów, których trzeba leczyć dabigatranem w dawce 150 mg dwa razy na dobę zamiast warfaryną, aby zapobiec jednemu udarowi innemu niż krwotoczny, wynosi w przybliżeniu 357.

Częstość występowania udarów krwotocznych wśród pacjentów otrzymujących dabigatran w dawce 110 lub 150 mg dwa razy na dobę (odpowiednio 0,12 i 0,10%) była istotnie mniejsza niż wśród chorych otrzymujących warfarynę (0,38%). Jeżeli przyjąć te częstości jako podstawę ob-

liczeń, to liczba osób, które trzeba leczyć dabigatranem zamiast warfaryną, aby zapobiec jednemu udarowi krwotocznemu, wynosi w przybliżeniu 370. Częstość występowania krwawień pozaczaszkowych była podobna we wszystkich trzech grupach i wyniosła 2,51% w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 2,84% w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 150 mg dwa razy na dobę oraz 2,67% w grupie otrzymującej warfarynę.

Jakość leczenia warfaryną w badaniu RE-LY oceniano, mierząc, w jakim odsetku czasu leczenia (z wyłączeniem jego pierwszego tygodnia) INR mieścił się w przedziale terapeutycznym. Odsetek ten wyniósł 64% i jest zbliżony do wartości uzyskanych w grupach leczenia warfaryną w innych aktualnych próbach klinicznych: 64% w badaniu ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) [6,7] oraz 66-68% w badaniu SPORTIF (Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) [8,9]. Nieco mniejsza częstość odpowiedniej kontroli INR w badaniu RE-LY odzwierciedla częstsze włączanie do tego badania uczestników, którzy wcześniej nie byli przewlekłe leczeni antagonistą witaminy K. Posługując się opublikowanym równaniem [7], można oszacować, że u uczestników badania RE-LY, którzy zostali losowo przypisani do podawania warfaryny, INR musiałby mieścić się w przedziale terapeutycznym przez mniej więcej 79% czasu leczenia, aby można było uzyskać tak małą częstość występowania udarów mózgu, jak w grupie otrzymującej dawkę 150 mg dabigatranu. Nawet u osób samodzielnie monitorujących INR lub w przypadku dawkowania opartego na danych farmakogenetycznych uzyskanie tak ścisłej kontroli intensywności leczenia przeciwnie jest mało prawdopodobne.

Zawały mięśnia sercowego i działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały istotnie częściej podczas leczenia dabigatranem niż warfaryną. Częstość występowania zawałów mięśnia sercowego wyniosła 0,72% w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 110 mg dwa razy na dobę i 0,74% w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 150 mg dwa razy na dobę, natomiast 0,53% w grupie otrzymującej warfarynę, co oznacza, że trzeba leczyć dabigatranem około 500 pacjentów, aby taki incydent wystąpił u jednego chorego więcej. Nie jest jasne, czy hamowanie aktywności trombiny przyczynia się do ryzyka zawału mięśnia sercowego. W porównaniu z warfaryną stosowanie ksymelagatranu (innego doustnego inhibitora trombiny, który nie jest dostępny w praktyce klinicznej) wiązało się istotnie zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego u pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich [10] lub poddawanych operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego [11]. W innym badaniu ksymelagatran zapobiegał jednak ponownym zawałom po wystąpieniu świeżego zawału mięśnia sercowego [12]. W badaniu RE-LY częstość występowania dyspepsji (w tym bólu brzucha) była większa w grupach leczonych dabigatranem (11,8% wśród otrzymujących dawkę 110 mg i 11,3% wśród otrzymujących dawkę 150 mg) niż w grupie leczonej warfaryną (5,8%) i przyczyniło się to częstszego przerywania leczenia dabigatranem w drugim

roku (w przybliżeniu 21%) w porównaniu z warfaryną (16,6%).

U uczestników badania RE-LY monitorowano aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej w celu wykrycia możliwego działania hepatotoksycznego. Odsetek pacjentów, u których aktywność aminotransferaz była zwiększona ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy zakresu wartości prawidłowych, wynosił w obu grupach leczonych dabigatranem w przybliżeniu 2%, a więc nie był większy niż w grupie leczonej warfaryną i trzykrotnie mniejszy niż w czasie leczenia ksymelagatranem [8,9]. W badaniu RE-LY odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu choroby wątroby lub dróg żółciowych był taki sam we wszystkich trzech grupach leczenia. Mediana czasu obserwacji w badaniu RE-LY wyniosła 2 lata, a więc ryzyko wątrobowe związane z długoterminowym stosowaniem leku pozostaje niejasne, ale jest oceniane w kontynuacji tego badania (NCT00808067). Nie jest również jasne, jak często należy kontrolować aktywność aminotransferaz w pierwszych miesiącach leczenia i czy potrzebne jest również późniejsze monitorowanie.

Dabigatran nie jest wolny od istotnych interakcji lekowych. Inhibitory glikoproteiny P, w tym werapamil, amiodaron, a zwłaszcza chinidyna, powodują znaczny wzrost stężenia dabigatranu w surowicy. Ta interakcja mogła przyczynić się do trendu w kierunku większej skuteczności dabigatranu w podgrupie pacjentów przyjmujących amiodaron, ale może również zwiększać ryzyko krwawień u takich pacjentów.

Podsumowując, w porównaniu z warfaryną stosowaną w indywidualnie dobieranych dawkach dabigatran podawany w dawce 150 mg dwa razy na dobę zapobiegł większej liczbie udarów mózgu, a podawany w dawce 110 mg dwa razy na dobę wywołał mniej krwawień. Dawka 150 mg wydaje się więc skuteczniejsza, natomiast dawka 110 mg bezpieczniejsza, zwłaszcza u osób otrzymujących amiodaron lub inne inhibitory glikoproteiny P. W przyszłej analizie podgrup mogłaby zostać zbadana również hipoteza, że dawka 110 mg jest bezpieczniejsza również u pacjentów o mniejszej masie ciała, w podszłym wieku lub z upośledzoną czynnością nerek. Chorzy z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min lub chorobą wątroby byli wykluczani z badania RE-LY i nie powinni otrzymywać tego leku. Pacjenci niestosujący się do zaleceń terapeutycznych także byli wykluczani z badania RE-LY i mogli odnosić mniejsze albo nawet nie odnosić żadnych korzyści z podawania dabigatranu, ponieważ dłuższy czas półtrwania warfaryny może zapewniać im bardziej stały efekt przeciwnie jest. Ze względu na konieczność dawkowania dabigatranu dwa razy na dobę i większe ryzyko niekrwotocznych działań niepożądanych choroby, którzy są już leczeni warfaryną i udaje się u nich uzyskać doskonałą kontrolę INR, również niewiele zyskają w przypadku zamiany tego leczenia na dabigatran. Natomiast wielu innych pacjentów z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym innym czynnikiem ryzyka udaru mózgu mogłoby odnieść korzyści z podawania dabigatranu. Pomimo pewnych zastrzeżeń możemy więc polegać na wynikach badania RE-LY.

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009, 361: 1200-1202. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009, 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

## Piśmiennictwo

1. 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.
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: 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): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-e354. [Erratum, *Circulation* 2007; 116 (6): e138.]
3. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: Suppl: 546S-592S.
4. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37: 1070-1074.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
6. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. 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.
7. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-2037.
8. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690-698.
9. Olsson SB, Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-1698.
10. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 681-689.
11. Iorio A, Guercini F, Ferrante F, Nenci GG. Safety and efficacy of ximelagatran: meta-analysis of the controlled randomized trials for the prophylaxis or treatment of venous thromboembolism. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3893-3918.
12. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789-797.



## Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska*  
*Klinika Wad Nabytych Serca i Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej,*  
*Instytut Kardiologii w Warszawie*

### CO NIEMOŻLIWE JEST MOŻLIWE...

Liczba chorych wymagających przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami stale rośnie. Zgodnie z zaleceniami wskazania do takiego leczenia mają chorzy z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, z migotaniem przedsionków z  $\geq 1$  punktem wg skali CHADS<sub>2</sub>, po wszczepieniu sztucznej zastawki, po udarze mózgu [1-5]. Obecnie dysponujemy jedną grupą leków do przewlekłego doustnego stosowania – antagonistami witaminy K (VKA). Wszyscy wiemy jak trudne, zarówno dla lekarzy, jak i dla pacjentów, jest leczenie VKA. Część ograniczeń związanych z terapią VKA wymieniamy w swoim komentarzu B.F. Gage: wąskie okno terapeutyczne, interakcje z innymi lekami lub pokarmami, nieprzewidywalna odpowiedź, co pociąga za sobą konieczność częstych zmian dawkowania, oporność na warfarynę i słaba współpraca pacjentów z lekarzami [6-8]. W sumie wynik mocno niezadowolający: skuteczne leczenie w badaniach klinicznych prowadzone jest u około 66% chorych, a w praktyce klinicznej u mniej niż 45% [9,10].

Stąd tak duże nadzieje wiąże się z nowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi – bezpośrednimi inhibitorami trombiny i inhibitorami czynnika Xa. Wydają się one szczególnie atrakcyjne, ponieważ działają na ostatni etap kaskady krzepnięcia, powinny więc hamować obydwie układy zewnątrz- i wewnątrzpochozny. Wszystkie badania kliniczne nad lekami przeciwkrzepliwymi, po zakończeniu badań II fazy, rozpoczyna się od oceny zastosowania tych leków w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. To najlepszy model dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Potem dopiero rozpoczyna się badania stricte kardiologiczne. I tu długa droga przed nowymi lekami przeciwzakrzepowymi: badania w migotaniu przedsionków, ostrych zespołach wieńcowych, a potem u chorych z wadami serca, wszczepionymi zastawkami i najtrudniejsze – u ciężarnych.

Dlaczego tak ważne jest badanie RE-LY? I dlaczego zastanawiamy się „can we rely on RE-LY?” Ważne, ponieważ czekamy na lek skuteczny i bezpieczny, który może być stosowany u wszystkich chorych w tej samej dawce i który nie będzie wchodził w interakcje z pokarmami lub

z innymi lekami. Dwa leki spośród nowych doustnych antykoagulantów uzyskały rejestrację w prewencji powikłań zatorowo-zakrzepowych w ortopedii: doustny inhibitor trombiny – dabigatran i doustny inhibitor czynnika Xa – rivaroksaban. Ale to dabigatran jest pierwszym lekiem, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostały zbadane w migotaniu przedsionków. Brian Gage w swoim komentarzu analizuje wiele aspektów badania. Niewątpliwie jest dobrze zaplanowane, obejmuje dużą populację chorych, chociaż, o czym Gage nie pisze, aż u 32% pacjentów w grupie dabigatranu ryzyko powikłań udarowych było małe (0-1 punktu wg skali CHADS2). Badanie dwóch różnych dawek leku sprawiło, że dawka większa okazała się skuteczniejsza, a mniejsza oczywiście bezpieczniejsza. Badanie miało udowodnić, że dabigatran jest nie gorszy niż warfaryna i ten cel został zrealizowany. Odpowiedź na pytanie autora komentarza: czy możemy wierzyć w wyniki badania RE-LY, brzmi oczywiście tak. Ważna jest jeszcze odpowiedź na pytanie dlaczego w grupie dabigatranu było więcej zawałów mięśnia sercowego? I czy objawy dyspeptyczne nie będą na tyle uciążliwe, że zniechęcą chorych do przyjmowania leku?

Ale jeszcze trudniejsza jest odpowiedź na pytanie, czy to badanie spowoduje, że to co się wydawało niemożliwe, czyli zastąpienie VKA innymi lekami, okaże się możliwe? Tu niestety droga jest jeszcze długa. RE-LY jest pierwszym badaniem oceniającym dabigatran w migotaniu przedsionków. Obecnie toczy się ich ponad 50. Skuteczność dabigatranu jest porównywalna do warfaryny, ale czy w porównaniu z nią posiada same zalety? Nie ma konieczności oznaczania INR. To prawda, ale czym się kierować w ocenie skuteczności leczenia? Jak sprawdzić czy źle współpracujący pacjent przyjmuje lek? Jak ocenić ryzyko krwawień przed nagłą nieplanowaną operacją? Jak odwrócić działanie w razie krwawienia czy właśnie planowanej dużej operacji skoro nie ma antidotum? Czy bezpieczne jest łączenie dabigatranu z lekami przeciwplatekowymi i czy jeśli zaistnieje taka konieczność to czy należy zredukować dawkę dabigatranu? Wiadomo, że należy unikać łączenia VKA i leków przeciwplatekowych, ale jeśli jest to konieczne, wiemy jak to robić.

Dabigatran działa krótko, dlatego powinien być przyjmowany dwa razy dziennie. Czy można liczyć na regularne przyjmowanie leku? Czym skutkuje opuszczenie jednej dawki? A dwóch dawek?

Za największą zaletę stosowania dabigatranu uważa się brak konieczności oznaczania INR. Ale to nie oznacza, że nie trzeba będzie kontrolować innych parametrów. Obniżony klirens kreatyniny stanowi wskazanie do zmniejszenia dawki. Jak często zatem należy go kontrolować? Łączenie dabigatranu z amiodaronem, werapamillem i chinidyną też wymaga redukcji dawki. Edukacja lekarzy w tym zakresie jest niezbędna, bo nie zmniejszenie dawki może być przyczyną krwawień.

Jednym słowem kolejne badania powinny odpowiedzieć na wiele pytań dotyczących nowych leków prze-

ciwkrzepliwych. W najbliższym roku można się spodziewać wyników kilku badań doustnych antykoagulantów. Miejmy nadzieję, że możliwe będzie szerokie stosowanie nowych doustnych antykoagulantów. Na razie rejestracja dotyczy tylko jednego wskazania. W oczekiwaniu na kolejne badania i rejestrację w nowych wskazaniach, wszyscy musimy starać się poprawić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia VKA. W tym celu potrzebna jest szeroko zakrojona akcja edukacyjna skierowana do lekarzy i pacjentów. A może warto jeszcze zainwestować w refundację samokontroli leczenia? Jest ona refundowana w wielu krajach europejskich, co powoduje, że chorzy leczeni przeciwzakrzepowo muszą nauczyć się dawkowania zależnie od wyników, a możliwość oznaczenia w dowolnym miejscu i czasie powoduje, że prawie 80% chorych leczy się zgodnie z zaleceniami.

## Piśmiennictwo

1. Bates SM, Greer JA, Pabinger I, et al.: Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008, 133: 844S-886S.
2. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, et al.: Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. Am Heart J 2008, 156: 57-64.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: 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). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 2006, 8: 651-745.
4. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al.: Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007, 28: 230-268.
5. Postępowanie w udarze niedokrwinnym mózgu i przemieszającym napadzie niedokrwienia mózgu. Wytyczne European Stroke Organization 2008. Medycyna Praktyczna 2009, numer specjalny 1/2009.
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al.: Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. Chest 2008, 133: 160S-198S.
7. Ushman MH, Raza S, Raza S, et al.: Advancement in anti-thrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2008, 22: 129-137.
8. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A: New Anticoagulant Agents: Direct Thrombin Inhibitors. Cardiol Clin 2008, 26: 169-187.
9. Kalra L, Yu G, Perez I, et al.: Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. BMJ 2000, 320: 1236-1239.
10. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, et al.: Improving the Quality of Anticoagulation of Patients with Atrial Fibrillation in Managed Care Organizations: Results of the Managing Anticoagulation Services Trial. Am J Med 2002, 113: 42-51.





## Komentarz

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### RE-LY OR NOT RE-LY?

Czy możemy polegać na wynikach badania RE-LY? – pyta Brian F. Gage w komentarzu redakcyjnym napisanym na zaproszenie pisma *New England Journal of Medicine* (zwróćmy uwagę na ciekawą grę słów w języku angielskim: can we rely on Re-Ly?). Zanim postaram się odpowiedzieć na to pytanie, przypomnijmy sobie pokrótce najważniejsze informacje o tym, być może najważniejszym randomizowanym badaniu klinicznym ogłoszonym w 2009 roku.

Do badania RE-LY włączono 18 113 pacjentów z migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu jest zwiększone. Jest to więc, mimo niedługiej obserwacji, jedno z większych badań kardiologicznych ostatnich lat. Dwie dawki dabigatranu (110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę), podawane w zaślepionym sposób, porównano z otwartym (niezaślepionym) leczeniem warfaryną w indywidualnie dobieranych dawkach, pod kontrolą INR, tak, aby docelowo osiągać wartość tego współczynnika w granicach referencyjnych 2,0-3,0.

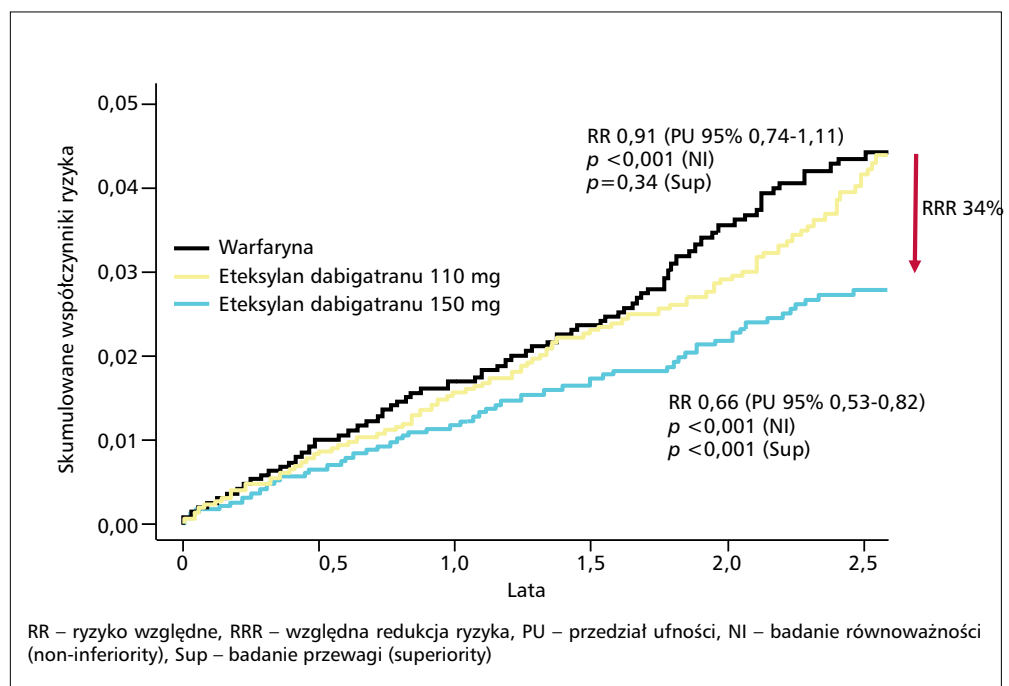
Częstość występowania udarów mózgu lub zatorowości obwodowej zilustrowano na rycinie 1.

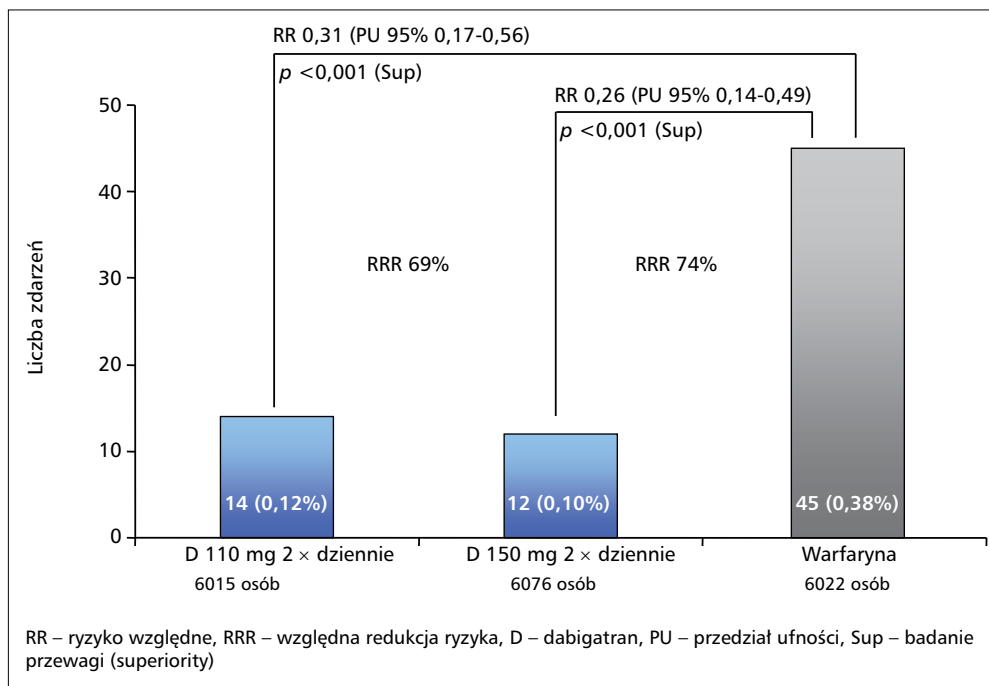
Mała dawka dabigatranu okazała się równie skuteczna w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych jak warfaryna. Większa dawka dabigatranu była skuteczniejsza od tradycyjnie podawanego leku przeciwkrzepliwego. Tym, co jednak najbardziej przemawia do wyobraźni jest fakt, że ta lepsza skuteczność w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym nie była okupiona zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Wręcz odwrotnie – wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka udaru krwotocznego mózgu (ryc. 2-4).

Nawet gdyby okazało się w kontrolowanym endoskopowo badaniu prospektywnym, że dabigatran daje nieco więcej powikłań krwotocznych z przewodu pokarmowego (w badaniu obserwowano więcej przypadków dyspepsji, nieco więcej zawałów mięśnia sercowego – czy spowodowanych wzrostem uwalniania troponin, wtórnym do nierozpoznanego krwawienia z przewodu pokarmowego?), efekt ten zbagatelizowałbym z dwóch powodów. Po pierwsze, coraz powszechniej stosujemy profilaktykę krwawień z przewodu pokarmowego (porównaj polskie zalecenia konsultantów krajowych dotyczące stosowania inhibitorów pompy protonowej [1]).

### RYCINA 1

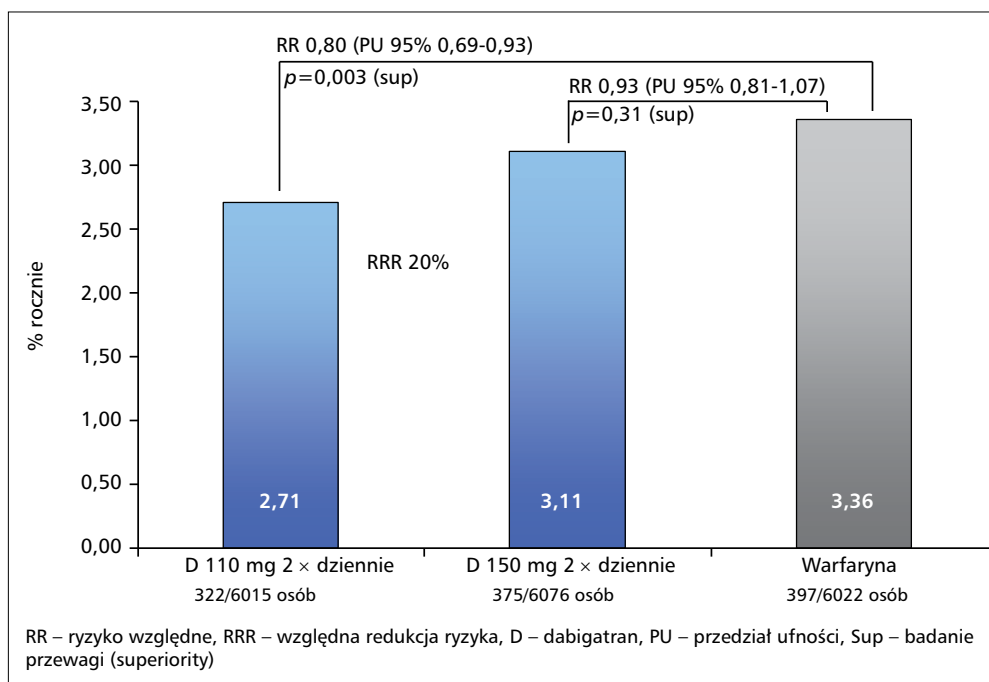
Częstość występowania udarów mózgu lub zatorowości obwodowej w badaniu RE-LY.





**RYCINA 2**

Częstość występowania udarów krwotocznych mózgu w badaniu RE-LY.



**RYCINA 3**

Częstość występowania dużych krwawień w badaniu RE-LY.

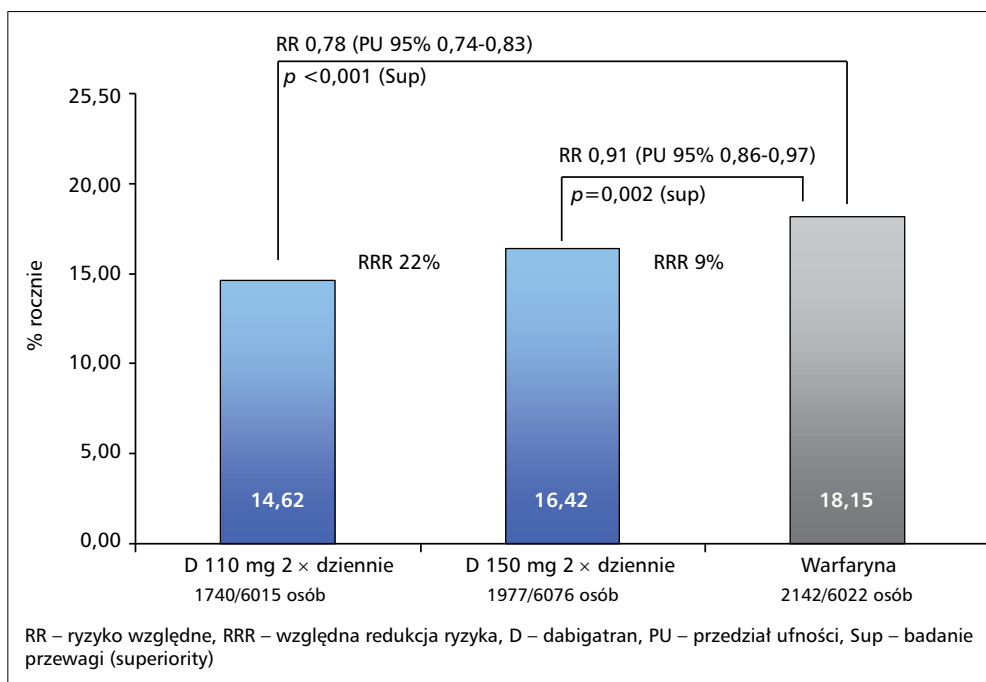
Po drugie, nieco zwiększona liczba zawałów mięśnia sercowego w grupach leczonych dabigatranem nie wpływała w badaniu RE-LY na rokowanie – wręcz odwrotnie, w grupach tych obserwowano tendencję do zmniejszenia śmiertelności (ryc. 5, 6).

Komentator *NEJM* podkreśla, że jakość leczenia warfaryną w badaniu RE-LY oceniano mierząc, przez jaki czas leczenia (z wyłączeniem jego pierwszego tygo-

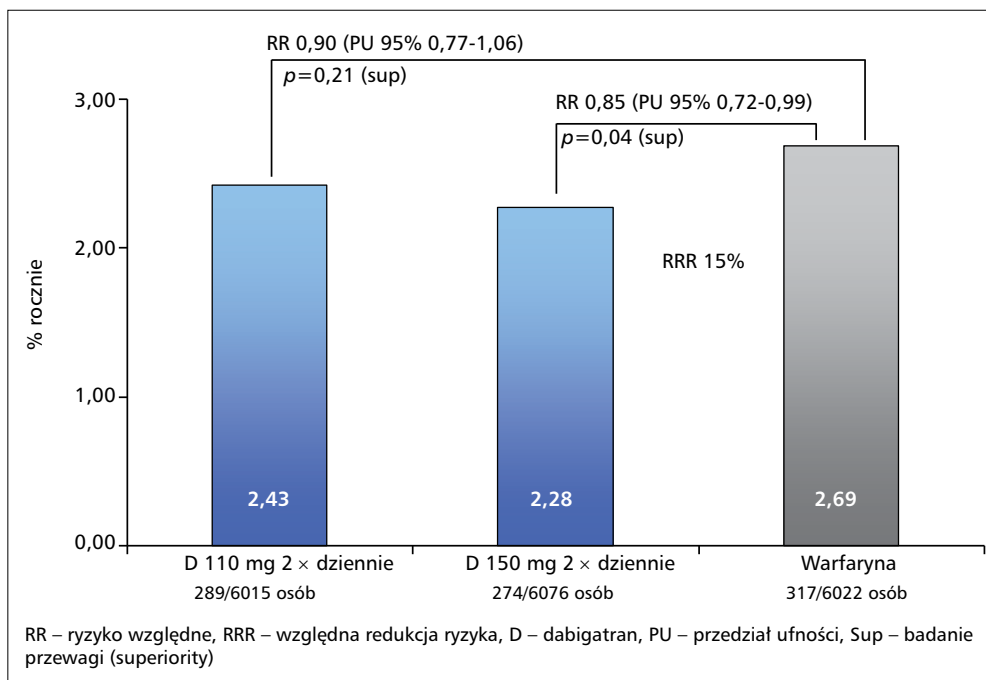
dnia) INR mieścił się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0. Odsetek ten wyniósł 64% i był zbliżony do wartości uzyskanych w grupach leczenia warfaryną w innych współczesnych próbach klinicznych. Z prezentacji prof. Larsa Wallentina, wygłoszonej 15 listopada 2009 roku na jednej z sesji American Heart Association w Orlando wynika, że odsetek 64% to wartość średnia dla całego badania, znacząco różna w za-

**RYCINA 4**

Częstość występowania wszystkich krwawień w badaniu RE-LY.

**RYCINA 5**

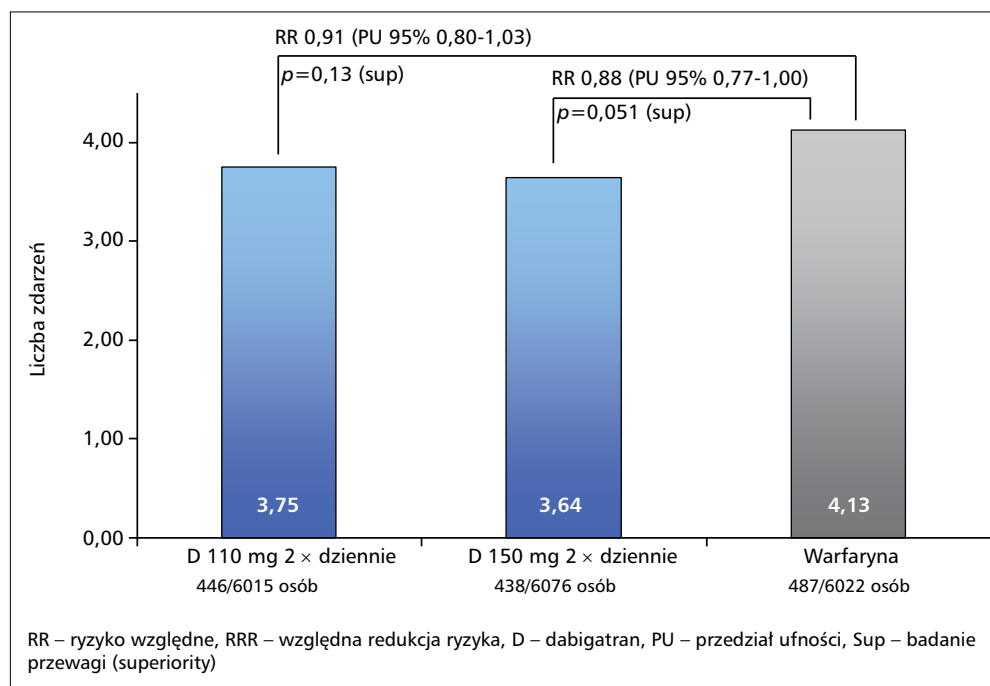
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.



leżności od krajów, w których stosowano to leczenie (najwyższy odsetek [77%] odnotowano w Szwecji, najniższy [41%] m.in. w Rumunii i na Ukrainie). Z dalszej analizy wyników badania RE-LY można wnosić, że korzyści ze stosowania dabigatranu zamiast warfaryny były tym większe, im niższy był ten odsetek (im gorsza była jakość leczenia przeciwkrzepliwego warfaryną). Lek przede wszystkim powinien być zatem prze-

pisywany tym, u których kontrola INR wskazuje na istotne problemy z prawidłowym leczeniem przeciwkrzepliwym.

„Pomimo pewnych zastrzeżeń możemy więc polegać na wynikach badania RE-LY” – podsumowuje komentator *NEJM*. Ja poszedłbym dalej, stwierdzając, że nie tylko możemy polegać na wynikach badania RE-LY, ale również musimy być świadomi, że wyniki



#### RYCINA 6

Śmiertelność całkowita (zgon z dowolnej przyczyny).

te przyniosły nam nowe dylematy etyczne, zwłaszcza w Polsce. Jest w naszym kraju zarejestrowany (choć jeszcze nie w migotaniu przedsionków) lek skuteczniejszy, bezpieczniejszy od warfaryny, nie wymagający kontroli INR, na który od lat czekali nasi pacjenci. Jest on jednak bardzo drogi w stosunku do ceny warfaryny. Konieczne jest podjęcie szybkich starań o refundację tego leku, zwłaszcza, że rzeczywiste koszty leczenia dabigatranem wcale nie muszą różnić się istotnie od kosztów leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, jeżeli uwzględnimy koszty monitorowania, koszty leczenia powikłań i inne koszty pośrednie wynikające z mniejszej skuteczności tej terapii.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autor komentarza uczestniczył w sesjach satelitarnych producenta leku na krajowych kongresach medycznych, jak i w spotkaniach advisory board organizowanego w Polsce ad hoc przez producenta leku, mających na celu analizę wyników badania RE-LY.

#### Piśmiennictwo:

1. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, et al.: Position paper of the working group of three Polish national consultants in internal medicine, gastroenterology, and cardiology on prevention of gastrointestinal complications during antiplatelet treatment. *Pol Arch Med Wewn* 2009, 119 (6): 347-348.