proLékaře.cz | 5.5.2024

# 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 dávce 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 1/3 0–1, 1/3 2 a 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 | 134 | 199 | 0,91 | 0,34 | 0,66 | < 0,001 |
| | 1,5 % | 1,1 % | 1,7 % | | | | |
| CMP | 171 | 122 | 185 | 0,92 | 0,41 | 0,64 | < 0,001 |
| | 1,4 % | 1,0 % | 1,6 % | | | | |
| embolie | 14 | 13 | 19 | 0,73 | 0,38 | 0,67 | 0,27 |
| | 0,1 % | 0,1 % | 0,2 % | | | | |

**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 | 103 | 133 | 1,14 | 0,28 | 0,76 | 0,03 |
| | 1,3 % | 0,9 % | 1,1 % | | | | |
| hemoragická | 14 | 12 | 45 | 0,31 | < 0,001 | 0,26 | < 0,001 |
| | 0,1 | 0,1 | 0,4 | | | | |
| ischemická/ | 159 | 11 | 142 | 1,11 | 0,35 | 0,76 | 0,03 |
| /nespecifikovaná | 1,3 % | 0,9 % | 1,2 % | | | | |

**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 |

proLékaře.cz | 5.5.2024



**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:*

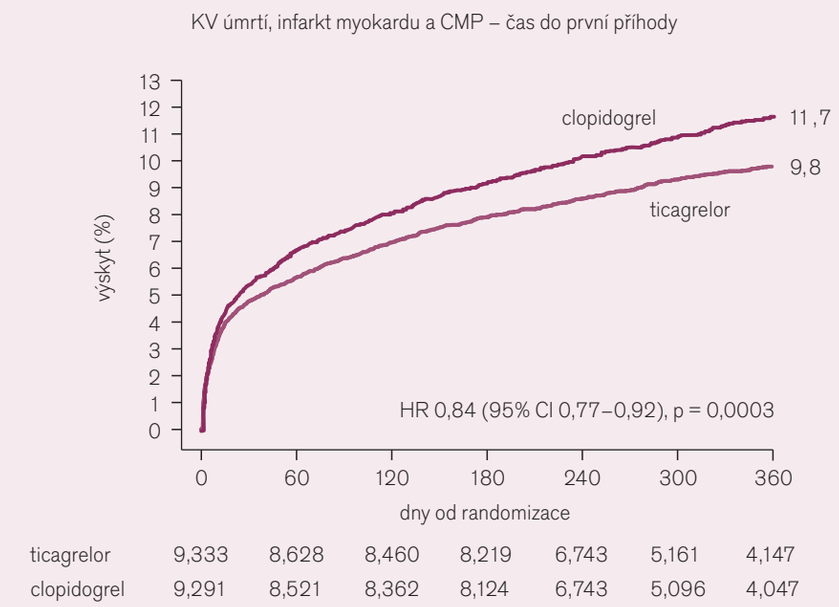
- Dabigatran 110 mg má stejný výskyt CMP jako warfarin s výrazně nižším počtem velkých krvácení.
- Dabigatran 150 mg má výrazně nižší počet CMP než warfarin se stejným výskytem krvácení.
- Obě dávky dabigatranu snižují riziko mozkového krvácení oproti warfarinu.
- Obě dávky dabigatranu neměly známky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

## Poznámka 1:

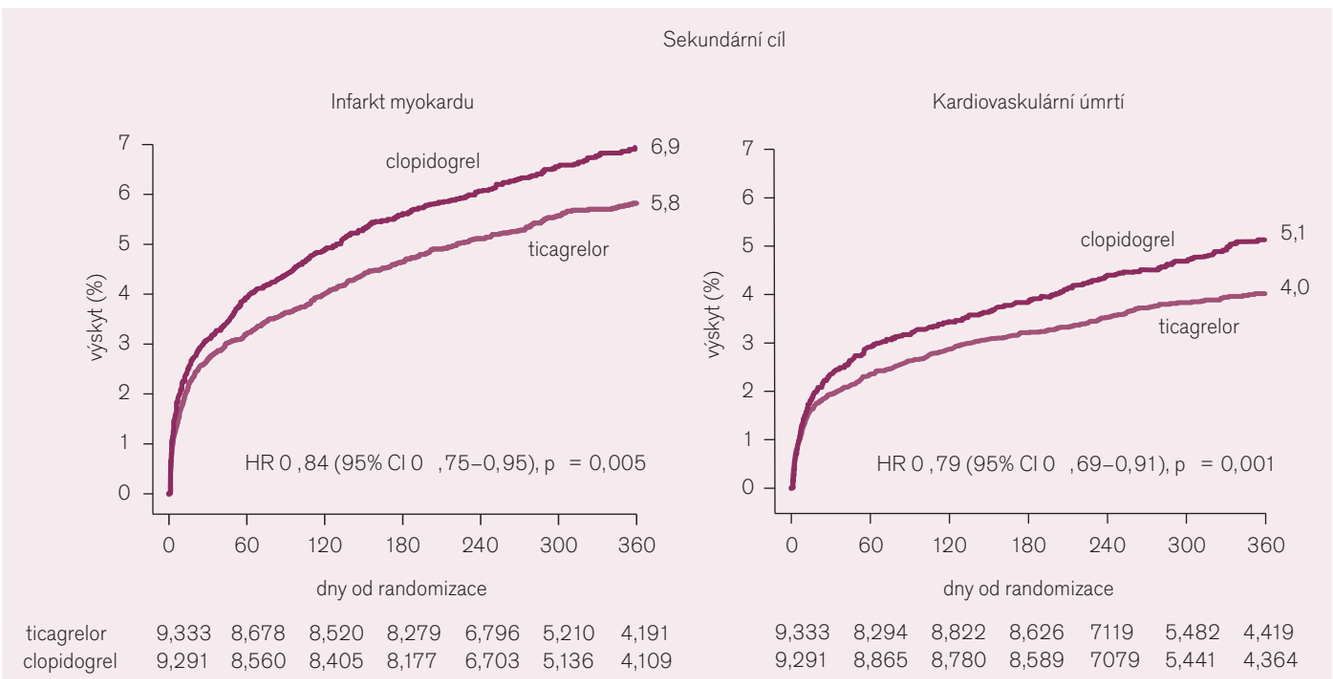
Dabigatran je v České republice registrován pod názvem PRADAXA v indikaci primární prevence žilních trombembolií u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního kloubu [3].

## Poznámka 2:

Není známo antidotum dabigatranu [3].




**Obr. 1. Primární cíle ve studii PLATO.**




**Obr. 2. Sekundární cíle ve studii PLATO.**

proLékaře.cz | 5.5.2024



## Poznámka 3:

Poděkování patří všem aktivním českým centrům 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.

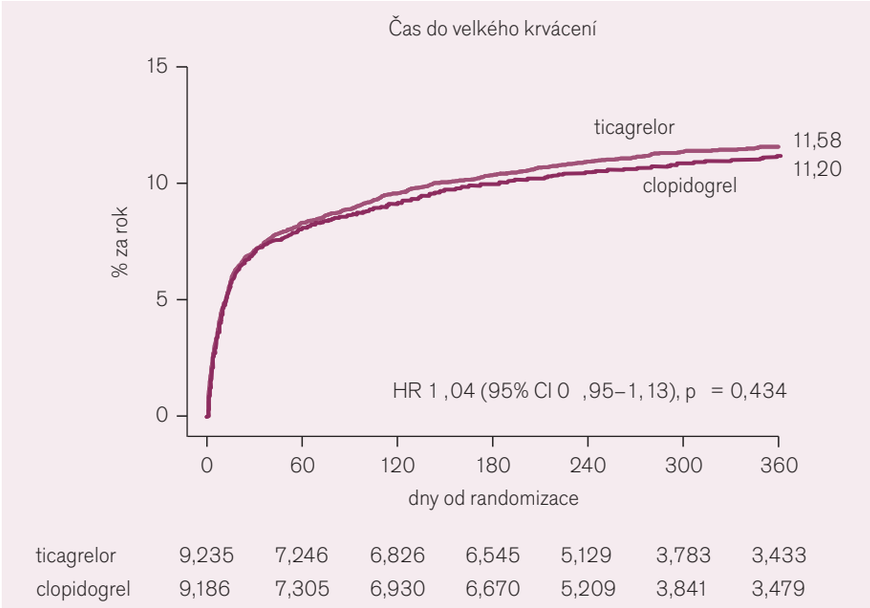
### *Výsledky studie PLATO můžeme shrnout do následujících bodů:*

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

### *Poznámka:*

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

## Komu tedy zvoní hrana? Warfarinu a možná i clopidogrelu.




**Obr. 3. Primární bezpečnostní cíl ve studii PLATO.**

**Tab. 5. Charakteristika nemocných ve studii PLATO.**

| Parametr | Ticagrelol (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 | Ticagrelol (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*

## Literatura

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

**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., FESC[1]**
**prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC[2]**
[1] Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice
[2] I. interní kardioangiologická klinika
FN u sv. Anny v Brně
jspinar@fnbrno.cz