Исследование RELY®

(Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy)

Исследование RELY® - глобальное, рандомизированное исследование, фаза III, включившее **18 113 пациентов из 900 центров 44 стран мира.**
В ходе исследования RELY® изучалось, **является ли Дабигатрана этексилат (2 дозировки, назначенные слепым методом) столь же эффективным, как и хорошо контролируемая терапия Варфарином (МНО 2,03,0), назначавшимся открыто, для профилактики инсульта.**

Пациенты **с ФП** (за исключением пациентов с клапанными пороками сердца) **и как минимум еще одним фактором риска развития инсульта** (например, ишемический инсульт, ТИА или системные эмболии в анамнезе, дисфункция левого желудочка, возраст старше 75 лет, возраст старше 65 лет при наличии сахарного диабета, ИБС в анамнезе и артериальной гипертензии) **включались в исследование продолжительностью 2 года с как минимум 1 годом последующего наблюдения.**

Исследование RELY®

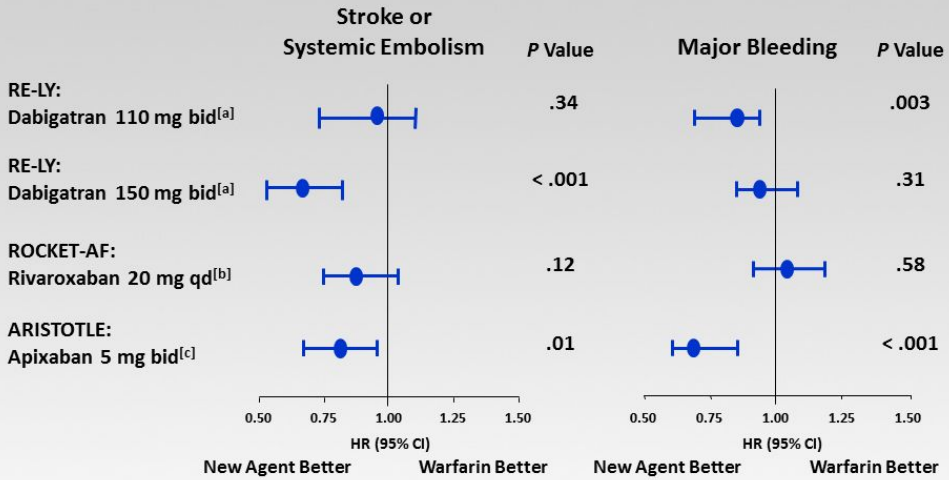
(Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy)

ОБЩИЙ ВЫВОД:

1. Использование **Дабигатрана** в дозе **110 мг 2 раза в сутки** **оказалась сравнимым по своей эффективности с Варфарином** в отношении предотвращении инсульта
2. Использование **Дабигатрана** в дозе **150 мг 2 раза в сутки**) **превзошла Варфарин по эффективности и безопасности**
3. Дабигатран, в отличие от Варфарина, **не требует постоянного лабораторного контроля**, поскольку имеет иной механизм воздействия.

Исследование RELY®

Recent Oral Anticoagulation Trials



ARISTOTLE = Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; bid = twice a day; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; qd = once daily; RE-LY = Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; ROCKET = Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
c. Granger C, et al. *N Eng J Med*. 2011;365(11):981-992.

Arrhythmia & EP · the heart.org · Medscape EDUCATION

Intracerebral Hemorrhage Rates: Dabigatran vs Warfarin

	N	Number of Intracerebral Bleeds	%/year
RE-LY – 2 different doses of dabigatran compared with warfarin			
Dabigatran 110 mg bid	6015	14	0.12
Dabigatran 150 mg bid	6076	11	0.09
Warfarin	6022	46	0.39

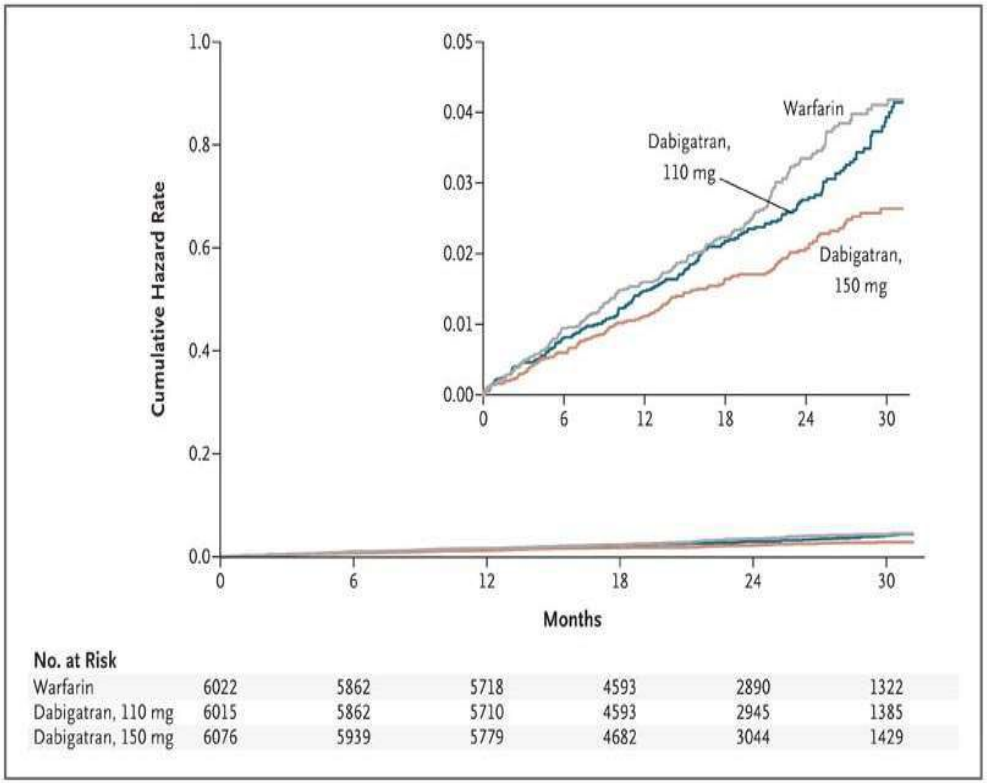
Arrhythmia & EP · Hart RG, et al. *Stroke*. 2012;43(6):1511-1517. · the heart.org · Medscape EDUCATION

А. Дабигатран этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки достоверно лучше снижал риск инсульта и системных эмболий (на 34%) (p<0.001) у пациентов с МА (или фибрилляцией предсердий), **по сравнению с хорошо контролируемой терапией Варфарином**, без увеличения риска обширных кровотечений.

В. Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки показал аналогичное снижение риска инсульта и системных эмболий по сравнению с терапией Варфарином, приводя к снижению на 20% (p=0.003) частоты обильных кровотечений.

Исследование RELY®

С. Столь же впечатляющими оказались результаты **по снижению частоты геморрагических инсультов** при назначении доз 150 и 110 мг (снижение относительного риска **на 74%,** p<0.001 и **на 69%,** p<0.001, соответственно), а также **снижению смертности при сердечнососудистых собы-тиях на дозе 150 мг 2 раза в сутки (снижение относительного риска на 15%, p= 0.04)**.



No. at Risk						
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

С точки зрения безопасности обе дозы продемонстрировали более значимое снижение частоты жизнеугрожающих, внутримозговых кровоизлияний и общего числа кровотечений. Важно отметить, что эти преимущества были достигнуты в отсутствии гепатотоксичного эффекта.

Исследование RELY-ABLE®

Основные результаты исследования **RELY-ABLE®** предоставили дополнительную информацию, подтверждающую долгосрочный профиль эффектив-ности и безопасности препарата **Прадакса® для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий**.

Новые результаты долгосрочного наблюдения, представленные на научных сессиях Американской ассоциации сердца (AHA), в значительной степени **согласуются с результатами эпохального исследования RE-LY®**, на основании которого исследуемый препарат был одобрен во многих странах мира.

Следует учитывать, что исследование RELY-ABLE не было рандомизированным, а в него была включена только часть пациентов, принимавших участие в первичном исследовании.

Исследование RELY-ABLE®

В международном многоцентровом исследовании RELY-ABLE® проводилось наблюдение за **5851** пациентом, получавшим препарат Прадакса® *в течение последующих **28 месяцев** после завершения исследовании RE-LY®.* В продолжающемся рандомизированном и слепом исследовании изучались **долгосрочные преимущества двух лечебных доз (110 мг 2 раза в сутки и 150 мг 2 раза в сутки).**

Частота ишемического инсульта:
1,15%/год на фоне дозы 150 мг 2 раза в сутки и
1,24%/год на фоне дозы 110 мг 2 раза в сутки.

Частота геморрагического инсульта:
0,13%/год на фоне дозы 150 мг 2 раза в сутки и
0,14%/год на фоне дозы 110 мг 2 раза в сутки.

RELY-ABLE: Stroke and Ischemic Events

Event	Dabigatran 150 mg (% per year)	Dabigatran 110 mg (% per year)	HR	95% CI
Stroke or systemic embolism	1.46	1.60	0.91	0.69-1.20
All Stroke	1.24	1.38	0.89	0.66-1.21
Ischemic	1.15	1.24	0.92	0.67-1.27
Hemorrhagic	0.13	0.14	0.89	0.34-2.30
MI	0.69	0.72	0.96	0.63-1.45
PE	0.13	0.11	1.14	0.41-3.15

PE = pulmonary embolism

Arrhythmia & EP

Connolly SJ, et al. AHA 2012. Abstract CS.04.

the heart.org from WebMD Medscape EDUCATION

Исследование RELY-ABLE®

Частота больших кровотечений:
3,74%/год на фоне дозы 150 мг 2 раза в сутки и
2,99%/год на фоне дозы 110 мг 2 раза в сутки.

Частота внутричерепных кровотечений:
0,33 %/год на фоне дозы 150 мг 2 раза в сутки и **0,25%/год** на фоне дозы 110 мг 2 раза в сутки.

RELY-ABLE: Bleeding Events

Event	RELY-ABLE-Only Patients: Dabigatran 150 mg (% per year)	Dabigatran 110 mg (% per year)	HR	95% CI
Major bleeding	3.74	2.99	1.26	1.04-1.53
Life-threatening	1.79	1.57	1.14	0.87-1.49
GI	1.54	1.56	0.99	0.75-1.31
Intracranial	0.33	0.25	1.31	0.68-2.51
Extracranial	3.43	2.82	1.23	1.01-1.49
Fatal	0.24	0.25	0.94	0.46-1.89
Minor bleeding	9.70	8.19	1.21	1.07-1.36

5851 patients followed for mean of 2.3 years.

GI = gastrointestinal

Arrhythmia & EP

Connolly SJ, et al. AHA 2012. Abstract CS.04.

the heart.org from WebMD

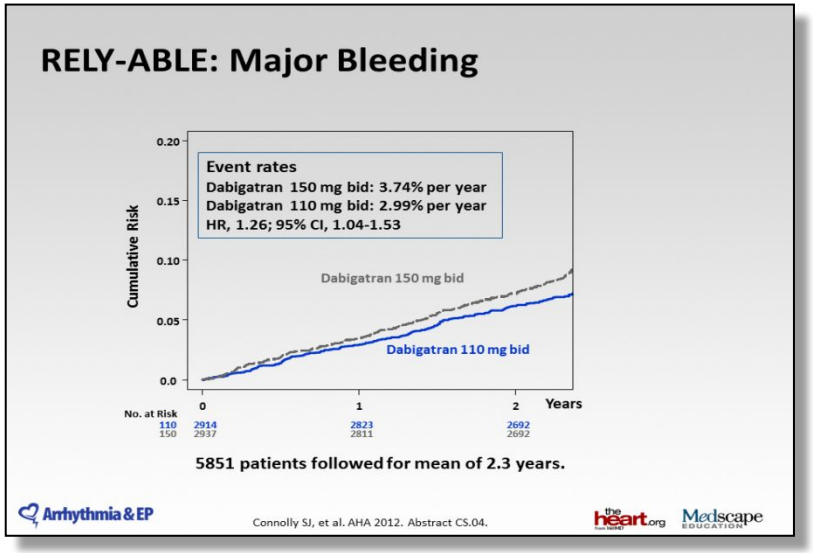
Medscape EDUCATION

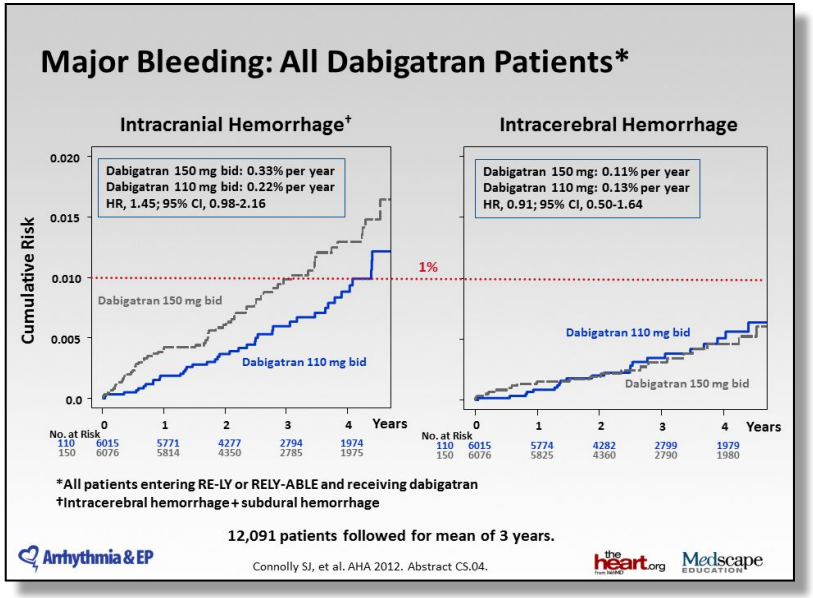
Исследование RELY-ABLE®

Обе дозы препарата Прадакса® характеризовались **достоверно меньшей общей частотой кровотечений, а также внутричерепных и жизнеугрожающих кровотечений** в сравнении с варфарином.

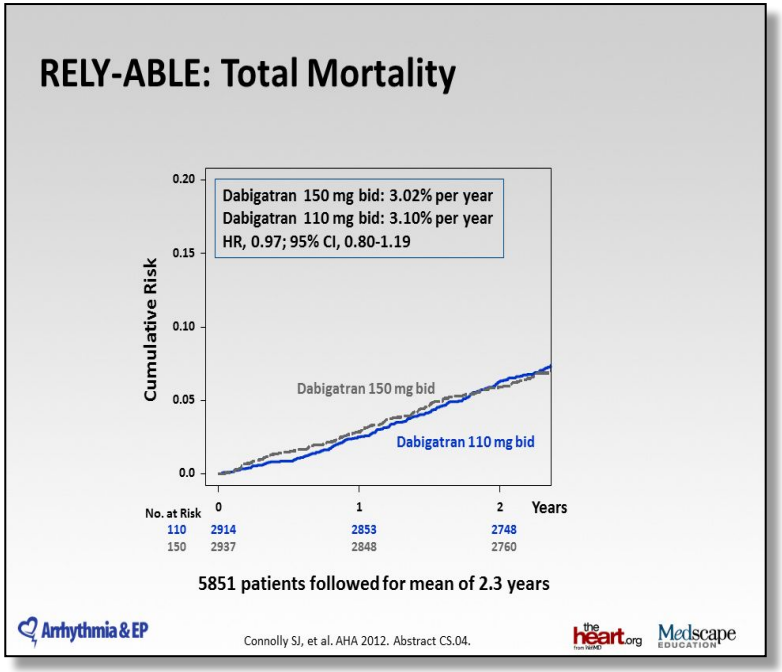
Препарат Прадакса **в дозе 150 мг 2 раза в день** продемонстрировал такой же уровень риска больших кровотечений, как и Варфарин, а препарат Прадакса® **в дозе 110 мг** 2 раза в сутки показал достоверное снижение частоты больших кровотечений.

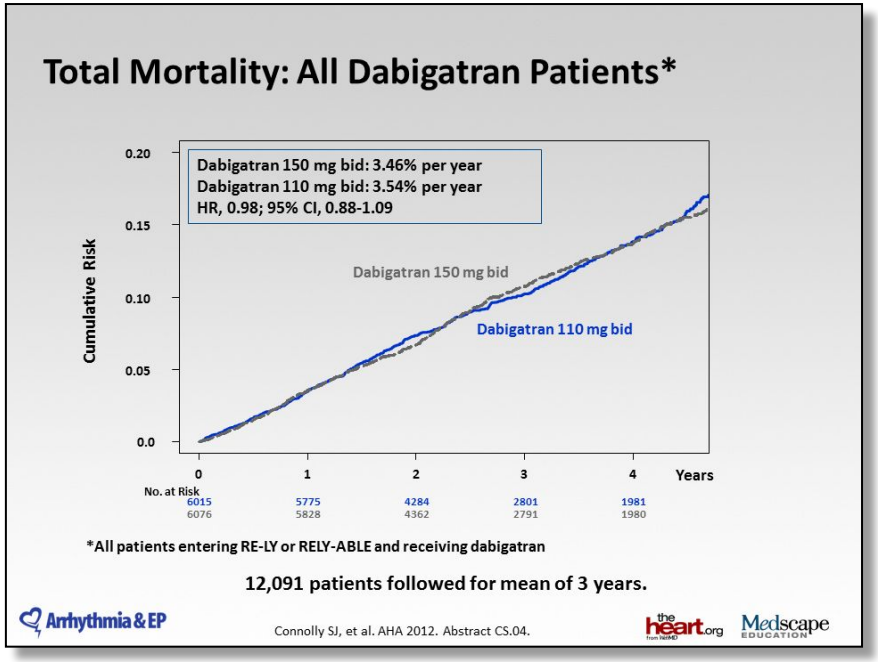
Сопоставимая частота ишемического и геморрагического инсультов, а также частота внутричерепных кровоизлияний показывают, что препарат Прадакса® обеспечивает постоянную защиту головного мозга.





Исследование RELY-ABLE®





Обе дозы препарата Прадакса® **характеризовались сходными суммарным клиническим преимуществом и показателями смертности**. Профиль безопасности препарата Прадакса®согласуется с результатами исследования RE-LY®.

Исследование RELY-ABLE®

ОБЩИЙ ВЫВОД:

1. В течение 2.3 года после окончания исследования RE-LY (общее время наблюдения 4.3 года) **частота инсультов и больших кровотечений на фоне приема дабигатрана оставалась низкой** и соответствовала уровню, выявленному в исследовании RE-LY.
2. Прием дабигатрана в дозе 150 и 110 мг 2 раза в день сопровождался **очень низкой частотой развития геморрагического инсульта** в течение всех 4 лет наблюдения.
3. При применении дозы в **150 мг 2 раза в день** имела место **более низкая частота развития ишемического инсульта**, чем при использовании препарата в дозе 110 мг 2 раза в день, однако **более высокая частота развития больших кровотечений.**
4. Обе дозировки препарата сопровождались **идентичным уровнем смертности**.

Рекомендации канадского кардиоваскулярного общества (Canadian Ccardiovascular Society) 2012 г.

CCS Guidelines 2012: Recommendations for Risk Stratification and Choice of Antithrombotic

We suggest that, when OAC therapy is indicated, most patients should receive dabigatran, rivaroxaban, or apixaban* in preference to warfarin. *Once approved by Health Canada	Conditional recommendation High-quality evidence

Values and preferences:

This recommendation places a relatively high value on comparisons to warfarin showing that dabigatran and apixaban have greater efficacy and rivaroxaban has similar efficacy for stroke prevention; dabigatran and rivaroxaban have no more major bleeding and apixaban has less; dabigatran, rivaroxaban and apixaban have less intracranial hemorrhage; and all 3 new OACs are much simpler to use. The recommendation places less value on these features of warfarin: long experience with clinical use, availability of a specific antidote, and a simple and standardized test for intensity of anticoagulant effect. The preference for one of the new OACs over warfarin is less marked among patients already receiving warfarin with stable INRs and no bleeding complications.

CCS = Canadian Cardiovascular Society

Arrhythmia & EP — Adapted from Skanes AC, et al. *Can J Cardiol*.2012;28(2):125-136. — the heart.org — Medscape EDUCATION

В случае, если показана пероральная антикоагулянтная терапия боль-шинство пациентов **должны отдавать предпочтение приему**

- **ДАБИГАТРАНА,**
- **РИВАРОКСАБАНА или**
- **АПИКСАБАНА,**

а **не ВВАРФАРИНА!!!**

(рекомендации высокой степени доказанности)

Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of cardiology) 2012 г.

ESC AF Guidelines 2012: Recommendations for Anticoagulation in Patients with Nonvalvular AF

Recommendation	Class	Level
In patients with CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2, OAC therapy with: • A dose-adjusted VKA (INR 2-3); or • A direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • An oral factor Xa inhibitor (eg, rivaroxaban, apixaban*) ... is recommended unless contraindicated	I	A
In patients with CHA_2DS_2-VASc score of 1, OAC therapy with: • A dose-adjusted VKA (INR 2-3); or • A direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • An oral factor Xa inhibitor (eg, rivaroxaban, apixaban*) ... should be considered, based upon an assessment of the risk for bleeding complications and patient preferences	IIa	A

*Pending approval

ESC = European Society of Cardiology; INR = international normalized ratio; OAC = oral anticoagulation

Arrhythmia & EP

Adapted from Camm AJ, et al. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-2747.

the heart.org Medscape EDUCATION

Рекомендации	Класс	Уровень
В случае, если у пациента с неклапанной ФП значение индекса шкалы **CHA_2DS_2-VASc > 2** (в случае если нет противопоказаний) должна проводиться пероральная анти-коагулянтная терапия : ❑ подобранной дозой **Варфарина** (МНО 2-3) или ❑ прямым ингибитором тромбина (**Дабигатран** (Продакса)) или ❑ селективным прямым ингибитором фактора Ха (**Ривароксабан** (Ксарелто), **Апиксабан** (Эликвис))	I	A
У пациентов со значением индекса шкалы **CHA_2DS_2-VASc = 1** <u>должна обсуждаться</u> описанная выше пероральная антикоагулянтная терапия с учетом оценки риска кровотечений и предпочтений пациента.	IIa	A