

Rivaroxaban (XARELTO) – orálně podávané antitrombotikum

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni

Prevence trombotických příhod se v ortopedické chirurgii provádí v současné době nízkomolekulárními hepariny podávanými parenterálně s případným přechodem na orální léčbu warfarinem, jehož účinek je nutné laboratorně monitorovat. Nově jsou k dispozici orální antikoagulantia. Rivaroxaban je nový, orálně podávaný, přímý selektivní inhibitor koagulačního faktoru Xa. Jeho blokádou se zpomalí koagulační děj v celé kaskádě, neboť vzniká méně trombinu. Dávkování nevyžaduje laboratorní monitorování. V předložené práci jsou formou přehledu uvedeny výsledky studií fáze II a III, ve kterých byl rivaroxaban podáván v prevenci pooperační hluboké žilní trombózy (HŽT) u pacientů po náhradě kyčelního a kolenního kloubu ve srovnání s enoxaparinem. Ze studií fáze II byla odvozena orální dávka 1× 10 mg použitá ve 4 studiích fáze III s akronymem RECORD ve srovnání s enoxaparinem v dávce 1× 40 mg s. c. Ve všech byla prokázána superiorita rivaroxabanu nad enoxaparinem ve smyslu účinnějšího předcházení HŽT. Větší účinnost nebyla zaznamenána za cenu častějších velkých krvácivých příhod, neboť jejich výskyt byl v obou skupinách srovnatelný a celkově počtem nízký. Po náhradě kyčelního kloubu ve studii RECORD 1 byli pacienti léčeni v průměru 35 dnů, toto prodloužené schéma po propuštění z hospitalizace odpovídalo současnému trendu provádět léčbu déle. Ve studii RECORD 2 byl enoxaparin podáván jen 2 týdny a orálně podávaný rivaroxaban 5 týdnů. Rivaroxabanová větev ilustrovala možnost delšího podávání snáze aplikovaného léku. Po náhradě kolenního kloubu je pro naše podmínky relevantní studie RECORD 3, ve které byly oba přípravky podávány ve shora uvedeném dávkování po 2 týdny. Studie RECORD 4 se odlišuje jinou použitou dávkou enoxaparinu 2× 30 mg s. c., obvykle používanou v Severní Americe. K této studii se také diskutuje v literatuře z hlediska možného vlivu nižšího rizika zařazených pacientů na výsledek. Výsledky uvedených studií jsou základem doporučení výrobce použít rivaroxaban v dávce 1× 10 mg orálně v profylaxi pooperační trombózy po náhradě kyčelního a kolenního kloubu.

Klíčová slova: orální antikoagulantia, rivaroxaban, prevence tromboembolizmu, ortopedická chirurgie.

Rivaroxaban (XARELTO) – an orally administered anticoagulant for thromboprophylaxis in orthopedic surgery

Thromboprophylaxis in orthopedic surgery is recently realized using low molecular heparins applied parenterally followed by warfarin with the necessity of laboratory monitoring. New orally administered anticoagulants are now available. Substances are of the character so-called „small molecules” being direct inhibitors of coagulation enzymes. Rivaroxaban is direct inhibitor of factor Xa which represents a common product of the external and internal branch of coagulation cascade. Its inhibition slows down catalytic processes in whole cascade reducing thrombin production as following step. There is presented a review of studies of the phase II and III realized in patients after hip- and knee replacement in comparison with enoxaparin. A fixed orally administered rivaroxaban dose 10 mg (one tablet) once daily was derived from the results of studies for wide majority of patients. No adjustment has to be made following body weight, age as well as in case of moderate renal failure. Rivaroxaban was superior to enoxaparin evaluating thromboembolic protection 5 weeks after hip- and 2 weeks after knee replacement. Bleeding as side effect did correspond to frequency after enoxaparin and was rare at all. Conclusion: Rivaroxaban represents an innovative anticoagulant bringing a possibility to provide prophylactic treatment with a simple standard 10 mg once daily dose without necessity of laboratory monitoring.

Key words: anticoagulants, rivaroxaban, thromboprophylaxis, orthopedic surgery.

Interní Med. 2010; 12(1): 44–46

Účinnost profylaxe žilního tromboembolizmu vychází z poznání, že prevalence žilní tromboembolické nemoci je v celé řadě závažnějších klinických situací vysoká. Je tomu tak i po operační náhradě kyčelního kloubu a kolenního kloubu a u fraktury proximální části femuru. K trombóze hlubokých žil dolních končetin (HŽT) dochází u 40–60% pacientů (dle proximální či distální lokalizace trombózy), s širším rozptylem dle údajů různých studií. Opatření k prevenci tromboembolických komplikací v ortopedické chirurgii jsou definovaná domácími guidelines odborných společností. Ta doporučují k profylaxi především nízkomolekulární hepariny a vycházejí ze stratifikace

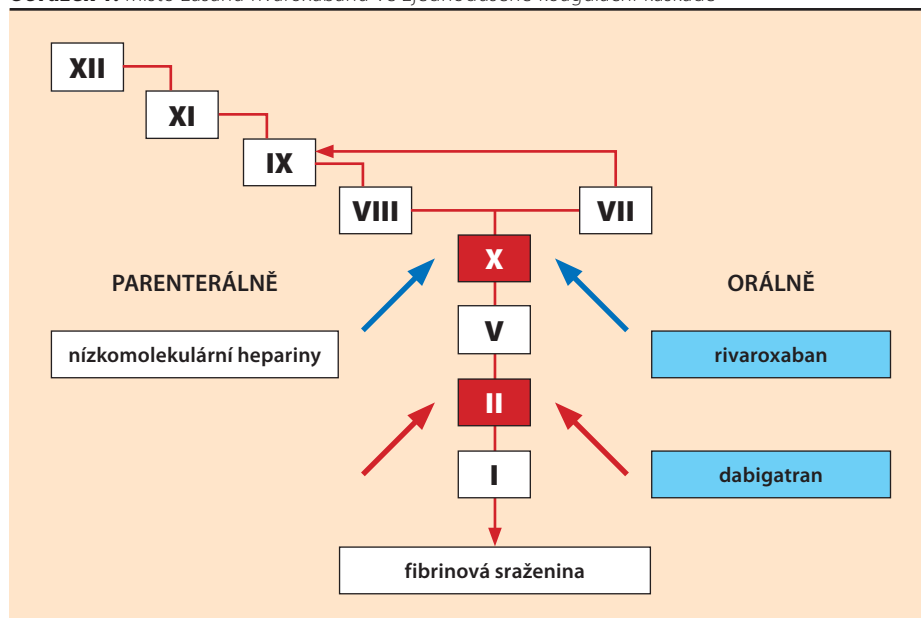
trombotického rizika individuálního pacienta (1). Recentně jsou doporučení upřesněna i ve smyslu časového zahájení a délky léčby (2). Problematiku reflektují též doporučení amerických odborných společností, včetně stratifikace s ohledem na nejzávažnější riziko plicní embolie. Podstatné je též, že trombotická komplikace v řadě případů proběhne asymptoticky s výsledkem obtížného posttrombotického syndromu.

Nastupujícím trendem v profylaktické léčbě pooperačního žilního tromboembolizmu v ortopedické chirurgii jsou nová perorální antikoagulantia, která přinášejí alternativní možnost k profylaktické léčbě nízkomolekulární hepariny.

Jednoduchost jejich podávání ve standardní dávce bez nutnosti laboratorního ověřování (monitorace) účinnosti podané dávky by měla přinést možnost snadného provádění léčby po celou dobu trvání rizika tromboembolie, tj. i po propuštění z hospitalizace. Orální antikoagulantia přípravky slibují nespornou výhodu snadného provádění léčby i v jiných indikacích, než je ortopedická.

Farmakologická charakteristika rivaroxabanu

Rivaroxaban je nový, orálně podávaný přímý inhibitor koagulačního faktoru Xa. Aktivovaný

Obrázek 1. Místo zásahu rivaroxabanu ve zjednodušené koagulační kaskádě

faktor Xa hraje klíčovou roli v koagulační kaskádě, neboť je společným výstupem vnější a vnitřní koagulační cesty. Aktivita fXa je limitující pro množství vznikajícího trombinu, neboť je součástí protrombinazového komplexu, který dále v kaskádě katalyzuje přeměnu protrombinu na trombin. Vznikající trombin je zodpovědný v dalším řetězci účinků nejen za přeměnu fibrinogenu na fibrin (vznik koagula), ale navíc zpětnou aktivací řady koagulačních faktorů v předcházející kaskádě způsobuje amplifikaci koagulačního děje. Předpokládá se, že jedna molekula faktoru Xa je po amplifikaci zodpovědná za vznik asi tisíce molekul trombinu. Je tedy předpoklad, že bloádou fXa se katalytické děje zpomalí velmi efektivně v celé koagulační kaskádě. Rivaroxaban je přímý inhibitor faktoru Xa a vyřadí jej z funkce bloádou (obrázek 1) jeho funkčního místa (3). Naopak ostatní inhibitory fXa (nízkomolekulární hepariny, fondaparinux) jsou nepřímé inhibitory a účinek je zprostředkován aktivací antitrombinu, přirozeného inhibitoru koagulačních proteáz včetně fXa. Navíc je nutné je podávat parenterálně.

Po perorálním podání dosahuje rivaroxaban maximální koncentrace v plazmě za 2–4 h (t_{max}), poločas eliminace (mizení z krve) odpovídá 7–11 h. To umožnilo dávkování rivaroxabanu v uvedených studiích 1x denně. Jako optimální pro profylaktickou léčbu byla ve studiích odvozena standardní dávka 10 mg. Byla použita jako jednotná pro všechny pacienty, neboť v předcházejících studiích byla prokázána dobrá prediktabilita farmakokinetického chování látky a farmakodynamického účinku bez významnější závislosti na pohlaví, hmotnosti

a věku pacienta (4). Na rozdíl od warfarinu není dávku nutné individuálně stanovit pro jednotlivého pacienta laboratorním monitorováním. Biologická dostupnost po orálním podání odpovídá 60–80 %. Zhruba 2/3 třetiny podaného množství látky podléhají metabolické přeměně v játrech za vzniku neaktivních metabolitů, zbylá 1/3 je vylučována ledvinami v aktivní formě. Až při pokročilejším ledvinném selhávání nebo při středně závažné jaterní nedostatečnosti je možnost vzniku vyšších krevních hladin, a proto nejsou omezení podat látku při lehčích formách těchto postižení. Přítomnost účinku lze laboratorně sledovat prodloužením protrombinového času PT a stanovením APTT (1,3–1,8krát za 4 h po podání), prodloužení je závislé na dávce (5). Vhodnější je však sledovat účinek měřením aktivity fXa (Samama 2009), pokud by k tomu byl specifický důvod. Rivaroxaban má nízký potenciál inhibice či stimulace enzymatického systému CYP 450 v játrech a tak se nepředpokládá klinicky významnější interakce s ostatními léky.

Klinické studie fáze II v profylaxi žilního tromboembolizmu (ŽTE)

Tyto studie byly provedeny k nalezení vhodné dávky a dávkovacího schématu. Dvě studie ODIXa-HIP (n = 548) a ODIXa-OD-HIP (n = 618) byly uspořádány ke sledování ochranného účinku před vznikem ŽTE u pacientů po úplné náhradě kyčelního kloubu. Srovnávací léčbou byl enoxaparin 40 mg s. c. každých 24 h s preoperačním startem. Rivaroxaban byl zahájen naopak 6–8 h po výkonu. Všichni pacienti podstoupili bilaterální venografii kontrastní látkou po 5–9 dnech léčby. Základní rozdíl ve studiích byl v podání

dávky 2x denně v případě první a 1x denně v případě druhé studie, použitá dávka byla v rozsahu 2,5–40 mg rivaroxabanu. Kompozitní endpoint (hodnotící ukazatel), tj. asymptomatická a symptomatická trombóza + celková mortalita odpovídala 7–18 % po rivaroxabanu a 17 % po enoxaparinu ve studii podávání 2x denně a 6–14 % proti 25 % při podávání 1x denně. Velké krvácení bylo zaznamenáno v 0,8–5,4 % po rivaroxabanu proti 1,5 % po enoxaparinu a v 0,7–5,1 % proti 1,9 %. Nebyl tak zaznamenán zásadní rozdíl mezi podáváním 2x a 1x denně.

ODIXa-KNEE (n = 366) byla studie prevence ŽTE po náhradě kolenního kloubu. Rivaroxaban byl podáván 2x denně p. o. ve stejných dávkách jako shora a enoxaparin také 2x denně v dávce 30 mg s. c. Korespondující výsledek byl 23–40 % po rivaroxabanu a 44 % po enoxaparinu. Velké krvácení v 0–7,5 % proti 1,9 %.

Byla provedena sdružená analýza (pooled analysis) výsledků těchto studií (6) a odvozeno, že vhodná celková denní dávka rivaroxabanu je v rozsahu 5–20 mg, v dalších studiích byla použita dávka 1x denně 10 mg.

Klinické studie fáze III v profylaxi žilního tromboembolizmu

Cílem 4 provedených studií bylo ověření účinnosti a snášenlivosti rivaroxabanu v uvedených indikacích. Studie s akronymem RECORD 1 a RECORD 2 byla provedena u nemocných po náhradě kyčelního kloubu, studie RECORD 3 a RECORD 4 po náhradě kolenního kloubu (tabulka 1).

Ve studiích 1–3 bylo použito srovnání s enoxaparinem v dávce 40 mg podané 1x denně s. c., čtvrtá byla srovnáním s enoxaparinem 30 mg 2x denně (provedena v USA dle tam obvyklého schématu). Dávka rivaroxabanu byla vždy 1x 10 mg orálně. RECORD 1 (7) ukázala superioritu rivaroxabanu nad enoxaparinem, když léčba trvala v obou léčebných ramenech 31–39 dnů. Základní sledovaný ukazatel (endpoint) hluboká žilní trombóza (HŽT) + embolie plicnice + smrt se dostavil po rivaroxabanu u 18 pacientů z 1595 (1,1 %) a po enoxaparinu u 58 pacientů z 1558 (3,7 %), což odpovídá redukci relativního rizika (RRR) 70 %, $p < 0,001$ (6). Větší účinek nebyl provázen častějším velkým krvácením (0,3 % proti 0,1 %, $p < 0,178$).

RECORD 2 (9) ověřovala klinickou výhodu prodlouženého podávání rivaroxabanu 31–39 dní proti krátkodobému podávání enoxaparinu jen 10–14 dnů po výkonu. Hodnotící kritéria byla shodná jako ve studii RECORD 1. Primární kompozitní end-point se vyskytl u 17 z 864 (2 %)

Tabulka 1. Studie, ve kterých byl srovnáván tromboprotektivní účinek rivaroxabanu v jedné orální dávce 1x10 mg s enoxaparinem po náhradě kyčelního (kyč. kl.) nebo kolenního kloubu (kol. kl.). *p< 0,001, x p = 0,03

Studie	Dávkování	Počet pacientů s hlubokou žilní trombózou	Počet velkých krvácení
RECORD 1 kyč. kl. rivaroxaban 35 dnů enoxaparin 35 dnů	1x 10 mg p. o. 1x 40 mg s. c.	18/1595 (1,1%) 58/1558 (3,7%) *	6 (0,3%) 2 (0,1%)
RECORD 2 kyč. kl. rivaroxaban 35 dnů enoxaparin 10–14 dnů	1x 10 mg p. o. 1x 40 mg s. c.	17/864 (2%) 81/869 (9,3%) *	1 (0,1%) 1 (0,1%)
RECORD 3 kol. kl. rivaroxaban 10–14 dnů enoxaparin 10–14 dnů	1x 10 mg p. o. 1x 40 mg s. c.	79/824 (9,6%) 166/878 (18,9%) *	7 (0,6%) 6 (0,5%)
RECORD 4 kol. kl. rivaroxaban 10–14 dnů enoxaparin 10–14 dnů	1x 10 mg p. o. 2x 30 mg s. c.	58/864 (6,7%) 82/878 (9,3%) x	10 (0,7%) 4 (0,3%)

pacientů ve skupině rivaroxabanu a v počtu 81 z 869 (9,3 %) ve skupině enoxaparinu, RRR odpovídá 79 %, p < 0,001. Další kompozitní endpoint (proximální trombóza, nefatální plicní embolie a smrt ze souvislosti s tromboembolizmem) byl zaznamenán v počtu 6 z 961 (0,6 %) léčených rivaroxabanem a 49 z 962 (5,1 %) léčených enoxaparinem, p < 0,001. Velké krvácení se objevilo u jednoho pacienta v obou skupinách. Šlo o krvácení do GI traktu a krv v cerebrospinální tekutině při punkci v rámci spinální anestezie. Klinicky významné malé krvácení bylo zaznamenáno v 6,5 % po rivaroxabanu a v 5,5 % po enoxaparinu.

RECORD 3 (8) byla studie s délkou trvání léčby 10–14 dnů sledovaná venografií u pacientů po náhradě kolenního kloubu. Celková frekvence HŽT + plicní embolie + smrt ze všech příčin odpovídala 9,6 % (n = 824) po rivaroxabanu a 18,9 % (n = 878) po enoxaparinu, RRR 49 %, p < 0,001. Větší účinnost rivaroxabanu nebyla provázena významnějšími rozdíly ve velkém krvácení (0,6 % proti 0,5 %), p < 0,774.

RECORD 4 (10) představovala podávání rivaroxabanu 1x 10 mg ve srovnání s dávkovacím režimem enoxaparinu obvyklým v USA, tj. 30 mg 2x denně s. c. Byl zaznamenán -2,7 % rozdíl absolutního rizika ve prospěch rivaroxabanu při trvání léčby 10–14 dnů. Velká krvácivá příhoda nastala u 0,7 % pacientů po rivaroxabanu a u 0,3 % po podávání enoxaparinu. Rozdíl nebyl autory hodnocen jako statisticky významný (11). Z výsledků všech studií uvedených přehledně v tabulce 1 bylo možné uzavřít, že došlo po rivaroxabanu ke statisticky signifikantně menšímu výskytu trombotických příhod než po podávání enoxaparinu, přičemž celkově nízký počet příhod velkého krvácení se statisticky signifikantně nelišil po léčbě rivaroxabanem a enoxaparinem.

Diskuze

Nová orální antikoagulační léčiva mají povahu látek z léčivé skupiny tzv. „malých molekul“, které obsazují aktivní místa koagulačních enzymů a inhibují tak jejich aktivitu. Podstatné pro jejich použití je, aby měly prediktabilní farmakokinetické chování a vyjádřený přímý vztah dávky a účinku. Tento předpoklad je u rivaroxabanu splněn a umožňuje jeho podávání ve standardní dávce v profylaktické léčbě orálně 1x 10 mg denně, bez nutnosti provádět laboratorní monitorování jako např. u warfarinu.

Na trhu je nyní k dispozici další orální antikoagulační dabigatran, což je přímý inhibitor trombinu. Diskutuje se v odborné literatuře, zda inhibice fXa výše v koagulační kaskádě (rivaroxaban) je výhodnější než inhibice fIIa trombinu na konci kaskády.

Dabigatran prokázal v obdobných studiích ve stejné indikaci prevence tromboembolických komplikací po náhradě kyčelního a kolenního kloubu s akronymem RE-NOVATE a RE-MODEL non-inferioritu proti enoxaparinu a ve studii RE-MOBILIZE po náhradě kolene byl inferiorní proti enoxaparinu. Dabigatran je vylučován převážně renálně a při renální insuficienci je jeho podávání nutné činit s větší obezřetností.

Ve fázi pokročilého vývoje je selektivní inhibitor fXa apixaban, rovněž podávaný orálně (12). Účinnost apixabanu byla po náhradách velkých kloubů srovnatelná nebo nižší než u enoxaparinu, výskyt velkého krvácení se statisticky významně nelišil.

Uvedená pozitivní data mají význam pro použití rivaroxabanu v dalších indikacích, jejichž spektrum je široké. Studie použití v ortopedické chirurgii pro jednoduchý model odečítání antitrombotického účinku vždy předchází studiím v ostatních indikacích. V do-

hledné době lze očekávat na základě výsledků probíhajících studií použití nových orálních antikoagulancií, včetně rivaroxabanu v prevenci embolických komplikací při fibrilaci síní, v sekundární prevenci po trombotické příhodě a v léčbě HŽT.

Závěr

Rivaroxaban u pacientů po elektivní endoprotéze kyčle nebo kolene významně snížil riziko tromboembolických komplikací ve srovnání s enoxaparinem, aniž by bylo významně zvýšeno riziko krvácení. Výsledky uvedených studií dávají možnost podávat rivaroxaban v této indikaci v orální dávce 1x denně 10 mg (1 tableta), první dávka 6–10 hodin po výkonu. Ve studiích nebyla dávka upravována s ohledem na hmotnost a věk, vyloučení byli pacienti jen s pokročilou poruchou funkce jater a ledvin.

Literatura

1. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu: Stupně rizika ŽT u chirurgických pacientů. www.csth.cz

2. Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii (2009). www.thrombosis.cz

3. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005; 3 (3): 514–521.

4. Laux V, Perzborn E, Kubitz D, et al. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33: 515–523.

5. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor-are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 981–990.

6. Fisher WD, Eriksson BI, Bauer KA, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies. *Thromb Haemost.* 2007; 97: 931–937.

7. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358 (26): 2765–2775.

8. Lassen MR, Agno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 26: 358 (26): 2776–2786.

9. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 5, 372 (9632): 31–39.

10. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 16; 373: 1673–1680.

11. Turpie AG, Benson A, Misselwitz F. Rivaroxaban versus enoxaparin after total knee arthroplasty. *Lancet* 2009; 374: 683.

12. Shantsila E, Lip GY. Apixaban, an oral, direct inhibitor of activated Factor Xa. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9 (9): 1020–1033.

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.
Oddělení klinické farmakologie FN
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
mayer@fnplzen.cz