

Prevence a léčba tromboembolické nemoci 2011

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.¹, prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.²

¹II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK Praha

²Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Od roku 2008 jsou dosud v platnosti světově uznávaná doporučení týkající se prevence a léčby tromboembolické nemoci (TEN). Od těchto 8. ACCP (American College of Chest Physicians) guidelines se pak odvíjejí národní doporučení, zabývající se mnoha aspekty tromboembolické nemoci. Zejména však v prevenci TEN byly od posledního vydání registrovány nové léky, které mění dosavadní léčebné praktiky. Vývoj nových účinných antikoagulancií se zaměřil na přímé inhibitory trombinu a přímé inhibitory faktoru Xa. Z první skupiny je již pro klinické užití, tj. prevenci tromboembolických příhod v ortopedii, schválen dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) a před registrací v ČR je apixaban (Eliquis). Ostatní molekuly jsou zatím ve stadiu klinického hodnocení (např. betrixaban, edoxaban, otomixaban). Výsledky dosavadních studií jsou velmi slibné, například při srovnání s nízkomolekulárními hepariny byl v profylaxi tromboembolických příhod u operací velkých kloubů rivaroxaban dvakrát účinnější proti enoxaparinu, v prevenci mozkových příhod u nemocných s fibrilací síní byly dabigatran i rivaroxaban, při srovnání s warfarinem, účinnější. Důležité je, že jde o perorální přípravky působící cíleně, a sice bloádou jednotlivých faktorů koagulační kaskády – faktoru Xa (xabany) a faktoru II (gatrany). V léčbě tromboembolické nemoci jsou stále základem nízkomolekulární hepariny, přičemž přínosem je možnost jejich léčebné aplikace v režimu jedenkrát denně, v ambulantní i nemocniční péči (Clexane Forte, Fraxiparin Forte, Zibor inj.).

Klíčová slova: prevence tromboembolické nemoci, nízkomolekulární hepariny, dabigatran etexilát, rivaroxaban, apixaban.

Prevention and treatment of thromboembolic disease 2011

Since 2008, internationally recognized guidelines have been in effect regarding the prevention and treatment of thromboembolic disease (TED). The national guidelines dealing with numerous aspects of thromboembolic disease are then based on these 8th ACCP Guidelines. However, new drugs, particularly in the prevention of TED, have been registered since the latest issue that alter the previous therapeutic practices. The development of new effective anticoagulant drugs has focused on direct thrombin inhibitors and direct factor Xa inhibitors. From the former group, dabigatran has been approved for clinical use, i.e. for the prevention of thromboembolic events in orthopaedics; from the latter group, rivaroxaban has been approved and apixaban is about to be registered in the Czech Republic. The other molecules have so far been in the phase of clinical testing (e.g. betrixaban, edoxaban, otamixaban). The results of studies conducted so far are very promising; for instance, when compared to low-molecular-weight heparins, rivaroxaban was twice as effective as enoxaparin in the prophylaxis of thromboembolic events in major joint surgery; both dabigatran and rivaroxaban were more effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation when compared to warfarin. Importantly, these are oral agents with targeted action, blocking the individual factors of the coagulation cascade, i.e. factor Xa (xabans) and factor II (gatrans). Low-molecular-weight heparins remain the mainstay of treatment of thromboembolic disease, with the benefit of having the possibility to be administered as a once-daily regimen, in both outpatient and inpatient care (Clexane Forte, Fraxiparine Forte, Zibor injections).

Key words: prevention of thromboembolic disease, low-molecular-weight heparins, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban.

Interní Med. 2011; 13(12): 470–475

Úvod

V současnosti je základem prevence i léčby tromboembolické nemoci ve většině situací aplikace nízkomolekulárních heparinů (LMWH). Ačkoliv ještě doporučení připouštějí podávat v prevenci TEN nefrakcionovaný heparin několikrát denně podkožně, většina nemocničních i ambulantních lékařů podává výlučně výhodnější frakcionované hepariny. V konzervativní léčbě akutní žilní trombózy i hemodynamicky stabilní plicní embolie dominují také nízkomolekulární hepariny. Relativní novinkou na trhu je to, že hlavní užívané substance ze skupiny „parinů“ (enoxaparin, nadroparin i bemiparin) jsou distribuovány v síle a provedení k užití je-

denkrát denně (Clexane Forte, Fraxiparin Forte, Zibor 25 000). Složitá je situace jediného pentasacharidu na trhu – fondaparinuxu (Arixtra), který sice má excelentní výsledky v prevenci TEN u řady chirurgických stavů i interně nemocných, nicméně jeho vyšší cena brání širšímu užití. V léčbě TEN není v České republice ani léčebná dávka registrována, proto je tento lék užíván prakticky výlučně kardiologu u akutních koronárních stavů. U části nemocných indikovaných k trombolytické léčbě je lékem volby rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (Actilyse).

Novinkou v posledním roce je postupná registrace nových přípravků na trhu v ČR – dabiga-

tranu a rivaroxabanu, v květnu 2011 byl v rámci Evropské unie registrován i apixaban – všechny tyto přípravky jsou zatím určeny pro prodlouženou profylaxi TEN v ortopedii.

Kromě toho, že se objevily nové přípravky, změnila se i strategie délky nutné profylaxe jejich podávání, zejména u ortopedických stavů jde až o 35 dnů po operaci. Klade se také větší důraz na řádnou prevenci TEN u nechirurgických nemocných, protože je známo, že 50–70 % symptomatických tromboembolických příhod vzniká právě u pacientů nechirurgických. Sama hospitalizace pro akutní interní chorobu je nezávislým faktorem vzniku tromboembolizmu a je spojena s 8násobným zvýšením relativního

Tabulka 1. Rizikové faktory TEN v obecné populaci (a po chirurgických výkonech)

Malé riziko	Střední riziko	Velké riziko
- věk > 60 let - obezita (BMI > 30) - rozsáhlé varixy DK - chronická onem.: kardiovaskulární, CHOPN, nespecifické střešní záněty, myeloproliferativní stavy, nefrotický syndrom - menší chirurgické zákroky (mimo abdominálních)	- hormonální léčba estrogeny (HRT, antikoncepce) - dokumentovaný trombofilní stav či anamnéza trombofilie v rodině - onkologická onemocnění - sepsy - gravida a šestinedělí - thorakotomie, laparotomie, abdominální hysterektomie	- imobilita (> 72 hod.) - anamnéza FT/PE - traumatické postižení DK či páteře - ortopedické výkony na velkých kloubech DK - chirurgická léčba onkologických stavů

Tabulka 2. Specifická stratifikace rizika TEN u chirurgických pacientů

nízké riziko	malý chirurgický výkon, věk < 40 let, žádný další RF
střední riziko	velký chirurgický výkon, věk > 40 let, žádný další RF
vysoké riziko	velký chirurgický výkon, věk > 40 let, přítomen další RF tromboembolizmu
velmi vysoké riziko	velký chirurgický výkon, věk > 40 let, přítomen další RF tromboembolizmu: - předchozí prodělaná tromboembolická příhoda - maligní proces - hyperkoagulační stav - náhrada kolenního nebo kyčelního kloubu - velké trauma - poranění míchy

rizika vzniku žilní trombózy. Všichni, kteří pracují v oblasti interní medicíny, ale i neurologie, onkologie a dalších oborů, by měli znát rizika TEN svých pacientů a adekvátně této nemoci předcházet. Předejít vzniku plicní embolizace a možné následné chronické tromboembolické plicní hypertenze, stejně jako potrombotickému syndromu na končetinách je cílem preventivních snah. Farmakologickou profylaxi dnes dostává většina nemocných, protože pečlivým vyhodnocením známých rizik vzniku trombózy se dostávají do středního až vysokého rizika.

Je prostor pro zlepšení profylaxe venózního tromboembolizmu?

Lékař pracující jako internista (případně angiolog, kardiolog) či rentgenolog a diagnostikující rutinně akutní žilní trombózy (případně primárně plicní embolizace) bezpochyby nachází řadu pacientů, u kterých měla být na základě vyhodnocení rizik prevence TEN intenzivnější. Na druhou stranu jsou i pozorování, že někteří nemocní jsou v tomto směru „přeléčeni“, což je zejména pro chirurga v postoperačním období hrozbou, především z pohledu krvácení. Postoperační krvácení může nastat vlivem faktorů ze strany nemocného (věk, hmotnost, počet trombocytů, funkce jater a ledvin), může záviset na typu výkonu (doba operace, zkušenost chirurga, užití cementu apod.), na celkové medikaci (nejen antikoagulační, ale i na dalších léčích ovlivňujících hemostázu – např. acetylsalicylové kyselině apod.). Obávané je samo krvácení do rány jako důvod k reintervenci, vzniku rané infekce, prodražení léčby, oddálení rehabilitace. Proto je pro

chirurga velmi důležité časování podané farmakologické profylaxe, kdy pochopitelně preferuje možnost aplikace postoperační.

Zajímavá je práce z Berlína, kde hodnotili kvalitu profylaxe TEN u 464 interních i chirurgických nemocných – 31 % bylo v kategorii nízkého rizika, 22 % ve středním a 47 % ve vysokém riziku. Podle stávajících doporučení bylo léčeno 57 % pacientů, menší než adekvátní profylaxe byla poskytnuta ve 26 % (zejména u interních nemocných) a 16 % bylo naopak přeléčeno (nikdo z chirurgických). Zajímavé je také, že nebyl brán ohled na stupeň deteriorace renálních funkcí a nebyl u většiny léčených kontrolován krevní obraz (1).

Vyhodnocení rizik tromboembolické nemoci

Se stárnutím populace nabývá na významu riziko vyššího věku léčených. Současně i u velmi starých jedinců se provádějí výkony a podává se medikace, které by dříve nepřicházely pro relativní kontraindikaci „vysokého věku“ v úvahu.

V přístupu k tromboprofylaxi máme dvě možnosti: buď zvažujeme **individuální riziko** jedince na základě jeho **predispozic** (věku, genetických faktorů apod.) a momentálního rizika vyplývajícího ze **současného stavu – expozice** (riziko dané přítomným onemocněním, provedeným výkonem, typem léčby apod.), nebo je více upřednostněno **hledisko „skupinové“**, tzn. že pro danou skupinu nemocných používáme rutinní postup (například pro nemocné podstupující náhrady kloubů apod.). V současnosti se zdá, že je již na základě studií dostatek dat, aby mohla být doporučena profylaxe pro různé

Tabulka 3. Riziko TEN u různých typů hospitalizovaných nemocných (bez profylaxe)

Skupina nemocných	Incidence (%)
interní medicína – upoutání na lůžko	10–20
cévní mozkové příhody	20–50
všeobecná břišní chirurgie, velké gynekologické a urologické výkony	15–40
neurochirurgie	15–40
fraktury končetin	20–70
ortopedie – náhrady kloubů	40–80
velká traumata	40–70
kriticky nemocní	10–80
poranění míchy	60–80

podskupiny, zejména hospitalizovaných pacientů. Expozice určitému onemocnění nebo typu léčby je dočasným rizikovým stavem, zatímco dispozice se tolik nemění. Kombinace těchto faktorů určuje individuální rizikový profil, podle kterého se lze rozhodnout o míře nutné profylaxe TEN u jedince, který nespadá do kategorie jednotného postupu. Přístup „individuálního stanovení rizika jednotlivce“ je však v systému zdravotnictví těžší a může být zdrojem opomínutí, protože ne vždy je dostatek času na zjištění všech okolností a rizik pacienta (tabulky 1, 2, 3).

Efektivita prevence se zvyšuje kombinací léčebných postupů. Tromboprofylaxe nespocívá jen ve farmakoterapii, ale má více složek. Je však velmi málo hospitalizovaných nemocných, u kterých po pečlivém vyhodnocení rizik trombózy můžeme volit jen fyzikální prostředky prevence – časnou mobilizaci a kompresi končetin (2).

Nízkomolekulární hepariny

Jednou ze základních možností tromboprofylaxe i léčby TEN jsou stále nízkomolekulární (frakcionované) hepariny (Low Molecular Weight Heparins – LMWH). Depolymerizací heparinu se zvyšuje afinita komplexu LMWH/antitrombin k faktoru Xa, trombin je inhibován výrazně méně. Rozdíly ve velikosti molekuly mezi jednotlivými LMWH vedou k různým inhibicím trombinu a f. Xa, nelze tak zcela vztahovat účinek jednoho přípravku na druhý. Významné rozdíly jsou také v délce účinku, z tohoto pohledu má nejdelší dobu působení bemiparin (Zibor inj.) a enoxaparin (Clexan inj.). Z uvedených důvodů neplatí ve skupině LMWH „class effect“, naopak klinické studie dokumentují rozdíl a metaanalýzy dokládají, že například enoxaparin je u akutních koronárních příhod výhodnější než jiné LMWH, resp. v některých indikacích má jako jediný doklad o efektu (3).

Výhodou nízkomolekulárních heparinů je spolehlivá resorpce po podkožním podání, nízká intra- i interindividuální variabilita účinku bez nutnosti monitorace u většiny nemocných, dostatečně dlouhá doba účinku umožňující aplikaci 1x až 2x denně a nízké riziko navození trombocytopenie. Nedostatkem však je neschopnost inhibovat trombin již vázaný na fibrinovou síť a neúčinnost při nízké hladině antitrombinu.

Na rozdíl od nefrakcionovaného heparinu se LMWH eliminují z organismu rozhodující měrou renální cestou, jejich biologický poločas je prodloužen u nemocných s renálním selháním. Eliminační poločas LMWH po podkožní injekci se u jednotlivých přípravků mnoho neliší a pohybuje se kolem 3–6 hodin, je nezávislý na dávce. Nízkomolekulární hepariny nepronikají placentou a ve významné koncentraci ani do mléka, a jsou proto vhodnými léky i v graviditě a při laktaci.

Dávkování se řídí hmotností nemocného a léčebně se používala do nedávné doby aplikace 2x denně subkutánně, u některých heparinů nyní, např. u nadroparinu (Fraxiparin Forte inj. sol.) nebo enoxaparinu (Clexane Forte inj. sol.) či bemiparinu (Zibor inj. sol.) lze podávat i v jedné denní dávce. Aplikované množství se liší u jednotlivých LMWH i v jednotlivých indikacích. Obvyklá doba aplikace nízkomolekulárního heparinu v prevenci je individuální dle doby trvání rizika, léčebně podáváme LMWH 5–10 dnů, minimálně však 5 dnů. V léčbě současně s heparinem zahajujeme podávání warfarinu a LMWH vysazujeme teprve po dosažení INR nad 2,0 ve dvou po sobě jdoucích dnech, resp. dvou následujících měřeních. V praxi není nutné sledování účinné hladiny LMWH, pouze u gravidních žen a u nemocných v renální nedostatečnosti kontrolujeme efekt sledováním hladiny antiXa (případně také u velmi obézních nebo naopak astenických jedinců).

Každá antikoagulační léčba může být komplikována krvácením. Při podávání heparinů se s ním setkáváme relativně vzácně. Nicméně, objeví-li se závažné krvácení, máme možnost účinek zastavit podáním antidota – protaminu, který částečně neutralizuje efekt frakcionovaných heparinů, a dle míry krvácení saháme ev. k podání plazmy.

Vývoj nových antikoagulancií – hledání ideálního účinného a bezpečného přípravku

V posledních 20 letech se trh antikoagulancií pro lékaře i pacienty utěšeně rozrůstá: od 90. let

minulého století, kdy jsme začali rutinně užívat nízkomolekulární hepariny, se objevily také přímé trombinové inhibitory k parenterální aplikaci (bivalirudin, lepirudin, desirudin, argatroban – jsou nicméně užívány vzácně) a v tomto mileniu přibyl nový nepřímý inhibitor aktivovaného X. koagulačního faktoru – fondaparinux. Všechny tyto léky mají ale nevýhodu spočívající v nutnosti parenterální aplikace. Další jistou nevýhodou je pak u většiny rutinně používaných nutnost přítomnosti antitrombinu a nemožnost zásahu vůči již vázanému trombinu v trombu.

Zájem v posledních letech se soustřeďuje na vývoj léků s cílenou inhibicí jednotlivých faktorů koagulační kaskády a na vývoj léků s možností perorálního podání. Ideální antikoagulans by mělo mít řadu vlastností, mezi něž patří možnost rychlého a spolehlivého účinku bez nutnosti monitorování, široká terapeutická šíře zajišťující nízký výskyt krvácivých či naopak trombotických komplikací, nízká variabilita interindividuální léčebné odpovědi, nízký potenciál k lékovým interakcím, možnost rychlého ukončení účinku podáním antidota a konečně příznivá charakteristika farmakoeconomická. Je velmi těžké přiblížit se tomuto ideálu, ale nejnovější antikoagulační na trhu mají jednu zásadní výhodu, kterou je perorální aplikace a spolehlivý účinek bez nutnosti monitorace. Představíme-li si množství pacientů užívajících antikoagulační v prevenci nebo léčbě tromboembolické nemoci (v oblasti tepenné i žilní), pak je zřejmé, kolika tisícům nemocným by nové léky pro chronickou antikoagulační léčbu ulehčily život. Nahradily by problematický warfarin s úzkým terapeutickým oknem, velkou interindividuální variabilitou léčebné odpovědi při polymorfismu cílového enzymu – vitamin K reduktázy či při polymorfismu biodegradace warfarinu izoenzymem oxidázou CYP2C9 a v neposlední řadě s velkou intraindividuální variabilitou účinku při kolísání příjmu vitaminu K v potravě i vlivem lékových interakcí. Uvědomíme-li si ještě pomalý nástup efektu, dlouhou dobu působení a navození prokoagulačního stavu na počátku působení, pak warfarin, ač kraluje více než půl století, zdaleka není ideálním antikoagulanciem.

Úlohou hemokoagulace (sekundární hemostázy) je vytvoření stabilní fibrinové sítě. Konečným krokem je aktivace proteázy trombinu aktivující polymerizaci rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou fibrinovou síť. V iničiálních stadiích je důležité uvolnění tkáňového faktoru, který zahajuje postupnou aktivaci koagulační kaskády, ústící v tvorbu trombinu, jež sama zpětně tento děj posiluje. Rovnováha systému je hlídána

účinným regulačním systémem: antitrombinem, který nadbytek trombinu inhibuje. Potlačení vzniku trombinu je cílovým místem řady užívaných antikoagulancií (heparinu nefrakcionovaného, v menší míře i nízkomolekulárních heparinů či hirudinů). Určitou nevýhodou trombinové inhibice je skutečnost, že trombin není pouze aktivátor hemostázy (vnitřní cesty koagulace, konverze fibrinogenu na polymer fibrinu a aktivace destiček), ale kontroluje fibrinolýzu a spouští i antikoagulační kaskádu proteinů C a S. Z těchto důvodů může inhibice trombinu mít terapeutické spektrum relativně užší.

Účinnými nepřímými inhibitory f. Xa jsou jednak již zavedené nízkomolekulární hepariny, dále novější pentasacharidy (například již zmíněný fondaparinux). Vývoj však jednoznačně směřuje k přímým (tj. na antitrombinu nezávislým) perorálně účinným inhibitorům trombinu či faktoru Xa.

Inhibitor trombinu – dabigatran etexilát (Pradaxa®)

Jediným v současnosti dostupným perorálním **přímým reverzibilním inhibitorem trombinu** je **dabigatran** (Pradaxa®). Perorálně dostupné proléčivo (prodrug) dabigatran etexilát je metabolizován na aktivní substanci s rychlým nástupem účinku (maximální efekt za 2 hodiny po podání), s dlouhou dobou působení (plazmatický poločas 12–17 hod.), která umožňuje podat lék v jedné či dvou denních dávkách (1x 220 mg či 2x 150 mg). Ačkoliv částečně biokonverze proléčiva na aktivní substanci probíhá v játrech, není zprostředkována isoenzymy cytochromu P450. Interakce jsou tak vzácné a byly popsány pouze při současně aplikaci verapamilu, amiodaronu a zejména chinidinu (dochází ke zvýšení sérových hladin). Eliminace dabigatranu probíhá převážně cestou renální. Při renální nedostatečnosti snižujeme dávku dabigatranu z 220 mg na 150 mg denně již při poklesu clearance kreatininu na 30–50 ml/min., při poklesu filtrace pod 30 ml/min. je dabigatran kontraindikován.

V řadě studií (RE-MODEL, RE-NOVATE a RE-MOBILIZE) byl porovnáván dabigatran s enoxaparinem v indikaci profylaxe tromboembolických komplikací u ortopedických operací velkých kloubů. Metaanalýza ukázala, že v jedné denní dávce 220 mg se léčba dabigatranem v žádném ze sledovaných ukazatelů účinnosti či bezpečnosti nelišila od efektu referenčního enoxaparinu. V této indikaci byl již proto dabigatran schválen formou centrální registrace v Evropské unii a následně i v České republice, podává se 1–4 hodiny po operaci, a sice 2 tobolky po

110 mg, jedenkrát denně, u náhrady kolenního kloubu po dobu alespoň 10 dní, u náhrady kyčle po dobu 28–35 dnů.

V léčbě tromboembolické nemoci za použití dabigatranu byly publikovány výsledky studie RE-COVER na konci roku 2010. V této studii bylo randomizováno 2 539 nemocných s akutní žilní trombózou, průměrného věku 55 let, v poměru 1:1 k léčbě warfarinem nebo dabigatranem (v dávce 150 mg dvakrát denně). Součástí randomizace byla i stratifikace nemocných dle průkazu komplikující plicní embolizace a s ohledem na přítomnost či nepřítomnost zhoubného onemocnění. Iniciálně byli nemocní léčeni heparinem (intravenózně nefrakcionovaným nebo subkutánně frakcionovaným, dle lokálních zvyklostí) po dobu 5–11 dnů (průměrná doba léčby 10 dní v obou skupinách). Na konci 6měsíčního období léčby byly vyhodnoceny primární ukazatele efektivity, zejména pak rekurence tromboembolické události a úmrtí s tím spojených. Studie byla postavena statisticky k průkazu stejné účinnosti dabigatranu a warfarinu (resp. non-inferiority dabigatranu), k současnému porovnání bezpečnostních parametrů zejména s ohledem na vznik krvácení (definováno i zda velkého nebo malého), na laboratorní parametry (nejen hodnoty jaterních testů), na přítomnost koronárních syndromů a vyhodnocení všech úmrtí v obou skupinách. K rekurenci TEN došlo u 30 nemocných léčených dabigatranem a 27 na warfarinu, tento rozdíl není statisticky signifikantní, a non-inferiorita dabigatranu byla tedy potvrzena. Počty krvácejících byly obdobné nebo nižší ve skupině léčené dabigatranem (20 velkých krvácení oproti 24 na warfarinu) a bylo méně epizod malého krvácení při léčbě dabigatranem. Při sledování ostatních nežádoucích účinků byl zjištěn rozdíl pouze u dyspepsie, častěji referované při dabigatranu (u 3 % léčených). Nutno si v souvislosti s danou studií nicméně uvědomit, že dabigatran nebyl prověřen jako účinný lék akutní fáze TEN (resp. „perakutní“ fáze léčby), porovnání se vztahuje na 6měsíční následnou léčbu.

Závěrem možno konstatovat, že dabigatran, registrovaný již pro prevenci tromboembolické nemoci u ortopedických nemocných, má na základě studií RE-LY u nemocných s fibrilací síní v prevenci tromboembolizmu (lepší účinnost vyšší dávky 150 mg 2x denně a srovnatelná účinnost s nižší četností krvácení u dávky nižší – 110 mg 2x denně, v této indikaci již schválen v USA jako první z nových perorálních antikoagulantů) a studie RE-COVER nakročeno být jednou z alternativ warfarinu, s výhodou perorální apli-

kace bez nutnosti monitorace nejen v prevenci TEN (4–8).

Inhibitory faktoru Xa

Faktor Xa má výsadní postavení v katalýze konverze protrombinu na trombin. Aktivace faktoru X je společným uzlem „vnitřní“ i „vnější“ cesty koagulační kaskády. Na rozdíl od trombinu, faktor Xa není zapojen do antitrombotického systému směřujícího k aktivaci proteinu C a S. Na základě studií in vitro a in vivo, porovnávajících neselektivní (heparin a nízkomolekulární hepariny) a selektivní inhibitory f. Xa (pentasacharidy), se ukázalo, že selektivita inhibice f. Xa je výhodná, je přítomen významný antikoagulační potenciál, je dosaženo širšího terapeutického okna a není přítomen rebound fenomén.

Pentasacharidy jsou malé molekuly odvozené od heparinu, aktivují také antitrombin, ale vzniklý komplex působí specificky pouze na faktor Xa. Následníkem ve vývoji **fondaparinuxu (Arixtra®)**, který je již řadu let u nás dostupný v indikaci prevence TEN nebo v léčbě akutních koronárních stavů, je **idraparinux**. Užití idraparinuxu bylo limitováno jeho velmi dlouhým účinkem (plazmatický $t_{1/2}$ je 130 až 200 hod.) a nemožností antagonizace účinku. Proto je ve fázi klinického hodnocení **biotinylovaný idraparinux**, se stejně dlouhou dobou účinku, ale v bezpečnější variantě díky možnosti ukončit účinek antidotem (do molekuly idraparinuxu je inkorporován biotin a vazba biotinu s antidotem – tetramerem avidinem vede k inaktivaci celé komplexní molekuly). Biotinylovaný idraparinux je v pokročilých fázích klinického hodnocení v profylaxi i léčbě tromboembolických komplikací (studie EQUINOX, CASSIOPEA). Podávání léku 1x týdně do jisté míry obchází nevýhodu parenterální aplikace.

Významné pokroky lze pozorovat ve vývoji **přímých inhibitorů faktoru Xa neboli „xabanů“**. Přímé inhibitory faktoru Xa, na rozdíl od nepřímých, nevyžadují ke svému působení „zprostředkovatelskou“ molekulu a díky výrazně menší molekule nic nebrání inhibici faktoru Xa již zavzatého do protrombinázového komplexu. Výhodou je spolehlivost účinku bez nutnosti monitorování efektu, a zejména možnost perorální aplikace. Společnou nevýhodou přímých inhibitorů je neznalost antidota.

V této skupině je řada novinek. V prevenci TEN po ortopedických výkonech se již používá **rivaroxaban (Xarelto®)** a v registračním řízení v ČR po centrálním schválení v EU je **apixaban (Eliquis®)**. Rivaroxaban i apixaban úspěšně dokončily III. fázi klinického hodnocení v indikaci

profylaxe perioperačních tromboembolických příhod u ortopedických stavů, paralelně probíhají u obou přípravků další studie.

Rivaroxaban (Xarelto®)

Jeho předností je velká selektivita, prediktabilní efekt, účinek při perorální aplikaci a dlouhé působení (plazmatický $t_{1/2}$ je kolem 9 hod.), což umožňuje aplikaci jedenkrát či dvakrát denně. Potrava neovlivňuje jeho absorpci, po podání má vysokou biologickou dostupnost (> 80%). Většinová eliminace je zajištěna mateřskou substancí cestou renální, zbytek po biotransformaci kombinovaně ledvinami a žlučí. Prodloužená doba eliminace (nad 6–9 hodin) je u starých pacientů a u nemocných v pokročilé renální insuficienci, neměl by být podáván při renální clearanci pod 15 ml/min., opatrnosti je třeba u těžších hepatopatií.

S rivaroxabanem byla provedena řada studií v indikacích prevence TEN u ortopedických výkonů k vyhledání optimální léčebné dávky. Na základě studií II. fáze klinického zkoušení se denní dávka ustálila na 10 mg 1x denně a tato byla zkoušena ve fázi III.

Terapeutický i krvácivý potenciál v profylaxi tromboembolie u ortopedických operací byl porovnáván s enoxaparinem u celkem 12 730 nemocných (studie RECORD 1–4). Rivaroxaban byl podáván v jedné 10mg dávce postoperačně, enoxaparin 40 mg rovněž jedenkrát denně (pouze ve studii RECORD 4 byla užitá dávka enoxaparinu 30 mg 2x denně). Ve všech studiích RECORD byl rivaroxaban u operací velkých kloubů významně účinnější – v primárním ukazateli sestávajícím z incidence všech prokázaných flebotrombóz, plicní embolizace a celkové mortality, stejně jako ukazatele proximální trombózy, plicní embolizace a úmrtí na následky tromboembolické nemoci. Výskyt tromboembolických příhod celkem klesl u výkonů na kolenním kloubu o 49% a při výkonech na kyčli o 70%. Bezpečnostní profil rivaroxabanu se zásadně nelišil od enoxaparinu ve smyslu výskytu velkých a malých krvácení (mírně vyšší procento krvácení u rivaroxabanu zjištěno však bylo), nelišily se hodnoty jaterních enzymů.

Studie EINSTEIN prověřila noninferioritu rivaroxabanu oproti enoxaparinu v léčbě flebotrombózy a plicní embolie. Rivaroxaban byl podáván v sestupných dávkách: 15 mg 2x denně po 3 týdny, pak 20 mg 1x denně – po 3, 6 nebo 12 měsících. Superiorita rivaroxabanu oproti placebo byla sledována po dokončení 6 nebo 12měsíčního cyklu léčby. Jako primární ukazatel byla posuzována rekurence trombózy. Studie

zahrnula 3 449 nemocných a rivaroxaban z pohledu účinku potvrdil noninferioritu (rekurence u 2,1 % vs 3,0 %, $p < 0,001$). Krvácení se nelišilo (8,1 % v obou skupinách). V další fázi studie pokračovalo 602 nemocných na rivaroxabanu a 594 na placebo – účinnost rivaroxabanu byla jasná (1,3 % vs 7,1 %), 4 nemocní aktivně léčení významně krváceli, v placebové větvi nikdo.

Ve studii ROCKET AF byla v dvojité slepém provedení porovnávána dávka 20 mg rivaroxabanu denně s účinností warfarinu u nemocných s fibrilací síní, bez chlopenní vady (při pozitivní anamnéze iktu nebo v přítomnosti 2 rizik iktu). I v této studii u 14 000 nemocných nebyla léčba rivaroxabanem horší oproti warfarinizaci. Stejně tak se nelišily počty krvácení celkově, s menším počtem fatálních a intrakraniálních krvácení u rivaroxabanu (9–14).

Apixaban (Eliquis®) je perorálně účinný inhibitor faktoru Xa, jehož biologická dostupnost je vyšší 50 %. Jeho výhodou je dlouhá doba působení (plazmatický $t_{1/2}$ je 8–14 hod.), proto je podáván 1 až 2x denně, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 3 hodinách. Nástup účinku je stejný jako u rivaroxabanu, maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo po 3–4 hodinách. Apixaban je částečně metabolizován systémem CYP3A4, aniž by indukoval či inhiboval CYP enzymy, částečně je metabolizován v játrech mimo tento systém a vylučován stolicí (cca 70 %) a je eliminován parciálně i ledvinami (25 %). Je tedy zřejmé, že u nemocných s mírnou nebo středně těžkou poruchou renálních funkcí není nutná úprava dávkování.

S apixabanem probíhá také celá řada studií v rámci programu EXPANSE (60 000 nemocných ve 45 zemích). Prvé studie, ve fázi II, v ortopedické profylaxi TEN byly ADVANCE-1 a ADVANCE-2 a ADVANCE-3 (dávka apixabanu 2,5 mg dvakrát denně). Kromě výsledků prvé studie (kde byl enoxaparin podáván v dávce 30 mg 2x denně, což je v USA obvyklý režim) prokázaly další 2 studie vyšší účinnost apixabanu oproti enoxaparinu (40 mg denně) v ukazateli vzniku TEN a veškerých úmrtí, bez nárůstu krvácení (12, 13). Jeho výhodou je, že prvá aplikace po operaci může být odložená, po 12–24 hod.

V indikaci léčby flebotrombózy proběhla studie BOTTICELLI-DVT, která porovnávala účinnost 3 dávek apixabanu (5 a 10 mg 2x denně, 20 mg jednou denně) oproti standardní léčbě nízkomolekulárním heparinem a antagonistou vitamínu K. Léčba trvala 3 měsíce. Primární ukazatel účinnosti – rekurence symptomatické flebotrombózy nebo nárůst trombu u asymptomatických forem – byl v 4,7 % u léčených api-

Tabulka 4. Srovnání účinku nejvýznamnějších nových antikoagulancií

Lék	Mechanismus působení	Způsob podání	Renální exkrece	Poločas účinku	Nástup účinku	Biologická dostupnost
dabigatran	antagonista trombinu	perorálně	80 %	12–17 hod.	2–3 hod.	6,5 %
rivaroxaban	antagonista faktoru Xa	perorálně	66 %	5–11 hod.	3 hod.	80 %
apixaban	antagonista faktoru Xa	perorálně	27 %	8–14 hod.	3 hod.	50 %

Tabulka 5. Přehled studií s dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem

Název substance	Indikace	Akronym názvu studie	Výsledky publikov./očekávány
dabigatran	fibrilace síní	RE-LY	2009
	primární prevence TEN	RE-NOVATE RE-MOBILIZE RE-MODEL	2007–2009
	akutní léčba TEN	RECOVER RECOVER II	2011 2012
	sekundární prevence TEN	RE-MEDY	2011
rivaroxaban	fibrilace síní	ROCKET-AF	2010
	primární prevence TEN ortopedie interní lékařství	RECORD 1–4 MAGELLAN	2008–2009 2011
	akutní léčba TEN	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE	2010
	sekundární prevence TEN	EINSTEIN extension	2010
	akutní koronární syndrom	ATLAS ACS TIMI 51	nezn.
apixaban	fibrilace síní	ARISTOTLE	2011
	primární prevence TEN ortopedie interní lékařství	ADVANCE 1–3 ADOPT	2009–2010 2010
	akutní léčba TEN	AMPLIFY	2012
	sekundární prevence TEN	AMPLIFY extension	2012
	po akut. koron. syndromu	APPRAISE-2	2012

xabanem a 4,2 % u konvenčně léčených. Nebyl rozdíl v parametrech bezpečnosti léčby (14).

Ve studii APPRAISE byli nemocní po standardní léčbě akutního koronárního syndromu randomizováni k léčbě apixabanem (ve 4 různých dávkách) nebo placebo, nicméně nedošlo k signifikantnímu snížení sledovaných příhod po 6 měsících, byl zjištěn pouze pozitivní trend ve prospěch apixabanu. Na tuto studii navázala ve fázi III studie probíhající APPRAISE-2.

Studie léčby akutní žilní trombózy/plicní embolie reprezentuje studie AMPLIFY. Apixaban je ve studiích podáván v akutní fázi v dávce 2x 10 mg denně, a následně v dlouhodobé fázi v dávce 2x 2,5 mg nebo 2x 5 mg. Hodnocení v indikaci prevence TEN u interně nemocných probíhá (studie ADOPT), v prevenci tromboembolizace u fibrilace síní se chystá definitivní prezentace výsledků na konci léta 2011 (ARISTOTLE – na základě předběžného prohlášení z června 2011 byly splněny primární

cíle potvrzující noninferioritu apixabanu proti warfarinu) či již ukončená studie s pozitivním výsledkem ve prospěch apixabanu srovnávající tento s acetylsalicylovou kyselinou (AVERROES) (15, 16, 17) (tabulky 4, 5, 6).

Jak optimálně postupovat v prevenci TEN?

Shrme-li současná doporučení, pak u nemocných se středním a vyšším rizikem tromboembolické příhody (např. při kumulaci více faktorů malého či středního rizika, nebo při výskytu jednoho faktoru vysokého rizika) je nutná farmakologická trombopropylaxe. Zlatým standardem pro iniciaci léčby či pro krátkodobou léčbu byly dosud nízkomolekulární hepariny, event. účinnější a nákladnější fondaparinux. S nástupem přímých inhibitorů trombinu typu gatanů či přímých inhibitorů faktoru Xa typu xabanů však stále větší část ortopedických nemocných je profylakticky léčena jak dabigatranem, tak rivaroxabanem, per-

spektivně i blížícím se apixabanem. Skutečnost, že jde o ekonomicky náročnější variantu léčby, není v této indikaci většinou problémem – náklady na dočasnou, několikátýdenní léčbu řada nemocných akceptuje. Je-li indikace k tromboprofylaxi dlouhodobější, pak je metodou volby warfarin, případně dlouhodobá aplikace nízkomolekulárního heparinu (např. u části nemocných s maligními chorobami). U nízkorizikových nemocných zůstávají základem fyzikální metody profylaxe – pohyb končetinami, časně vstávání – chůze, dostatek tekutin a komprese končetin bandážemi, punčochami, nebo dokonce intermitentní pneumatická komprese.

Závěr

Žilní tromboembolizmus je onemocněním, kde lze v nejširší míře a nejučinněji zabránit smrti a dlouhodobým následkům. V posledních letech se velký důraz klade nejen na správné vedení tromboprofylaxe v chirurgických oborech, ale i u ještě větší skupiny nechirurgických nemocných. Účinnost farmakologické profylaxe na interních odděleních prokázaly studie s nízkomolekulárními hepariny MEDENOX (enoxaparin) nebo PREVENT (dalteparin), stejně jako studie s fondaparinuxem ARTEMIS, přičemž snížení rizika žilní tromboembolie může dosáhnout až 70%. Zvláště rizikové jsou nemocní se srdečním selháním na vyšších dávkách diuretik, nemocní s těžšími infekčními stavy, respirační insuficiencí, poruchami hybnosti z neurologických příčin, nemocní s myeloproliferativními stavy, nefrotickým syndromem a nespecifickými střevními záněty. Zvláštní kategorií jsou nemocní s maligním procesem vyžadující specifickou léčbu. V ortopedii byla nově prodloužena doba, po kterou má jistě nemocný dostávat profylaxi po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (na 35 dní u kyčle

a alespoň 14 dní u kolenního kloubu), stejně tak nemocný operovaný pro maligní proces má být zajištěn profylakticky po dobu 4 týdnů. Nemáme obdobná data, která by nám řekla, jaká je optimální doba farmakoprofylaxe u interních stavů – zde zvažujeme individuálně podle průběhu stonání, hybnosti pacienta a dle přídatných rizik.

Z farmakologického hlediska i z dostupných výsledků klinického hodnocení je pravděpodobné, že nové skupiny léků „gatransy“ – přímé perorální inhibitory trombinu, i „xabany“ – přímé perorální inhibitory f.Xa – budou velmi perspektivní. Mají potenciál nahradit problematický dosavadní „zlatý standard“ – warfarin. Výhodou by mělo být jasné a bezpečné dávkovací schéma, efekt bez nutnosti monitorování a možnost perorální aplikace. Na druhou stranu v léčbě akutních stavů – hluboké žilní trombózy (případně hemodynamicky stabilní plicní embolie) – zůstávají z antikoagulačních nízkomolekulárních heparinů zatím lékem volby.

Literatura

1. Klein-Weigel P, Richter J, Arendt U, et al. Quality management in the prophylaxis of venous thromboembolism – results of a survey including 464 medical and surgical patients. *Vasa* 2011; 40: 123–130.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl 6): 381S–453S.
3. Meneveau N. Safety evaluation of enoxaparin in currently approved indications. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8(6): 745–754.
4. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009; 101(1): 77–85.
5. Eikelboom JE, Weitz JI. Dabigatran etexilate for prevention of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009; 101(1): 2–4.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of acute Venous Thromboembolism. *NEJM* 2009; 361: 2342–2352.
7. Conolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 361: 1139–1151.
8. Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs warfarin. *Eur Heart J* 2009; 30: 2554–2555.
9. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–2775.
10. Lassen MR, Agno W, Borris LC, et al. for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–2786.
11. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. for the RECORD2 Investigators. 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; 372: 31–39.
12. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
13. Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *NEJM* 2010; 363: 2499–510.
14. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159(3): 340–347.
15. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010; 23; 363(26): 2487–2498.
16. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6; 361(6): 594–604.
17. Botticelli Investigators, Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(8): 1313–1318.

Článek přijat redakcí: 7. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 19. 8. 2011

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
dkare@lf1.cuni.cz