

Nové možnosti prevence a terapie systémové tromboembolie

MUDr. Zdeněk Coufal

Kardiovaskulární centrum, Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Objev heparinu brzy oslaví 100 let, warfarin je v klinickém používání již 60 let. Nemocní s fibrilací síní jsou ohroženi vznikem CMP a systémovou embolizací. Nová doporučení léčby nemocných s fibrilací síní Evropské kardiologické společnosti stratifikují riziko CMP a systémové tromboembolie a kvantifikují riziko krvácení při adekvátní antikoagulační léčbě. Na základě výsledků recentních studií RE-LY, ROCKET AF a AVERROES jsou do praxe uváděna nová a bezpečnější přímá perorální antikoagulantia dabigatran a rivaroxaban, u nichž byla prokázána vyšší účinnost v prevenci CMP a tromboembolie při nižším riziku krvácení.

Klíčová slova: fibrilace síní, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, CMP, systémová tromboembolie.

New possibilities of prevention and therapy of cardiovascular embolism

Heparin, first antikoagulant agent, will celebrate 100-year anniversary from its discovery. Warfarin is clinically used during past 60 years. Patients with atrial fibrillation are under risk of stroke and CVE. New ESC guidelines for the management of atrial fibrillation stratifies risk of stroke and CVE and quantifies bleeding risk in optimal controlled treatment by OAC. Based on results from recent studies RE-LY, ROCKET AF and AVERROES new and safer direct oral anticoagulants dabigatran and rivaroxaban are introduced on the market. New antikoagulant agents are shown to be more potent in prevention of stroke and CVE simultaneously with lower bleeding risk.

Key words: atrial fibrillation, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, stroke, cardiovascular embolism.

Interní Med. 2012; 14(10): 357–360

Úvod

Trombóza a embolie patří právem mezi závažné stavy, mnohdy ohrožující život. Hluboké žilní trombózy, často komplikující úrazy a ortopedické výkony, mohou ústít v život ohrožující plicní embolie. Naproti tomu „nevinná“ fibrilace síní může těžce poškodit systémovou embolizací do centrálního nervového systému (CNS), do periferních tepen nebo vzácně do koronárních tepen. Za několik let uplyne 100 let od objevu prvního antikoagulantia – heparinu, warfarin by si po 60 letech zasloužil již důchod. V roce 2011 došlo k poměrně závažné změně v pohledu na antikoagulační léčbu u fibrilace síní. V roce 2009 a 2010 byly zveřejněny výsledky studií RE-LY, ROCKET AF a AVERROES, které otevřely dveře novým antikoagulantům určeným pro prevenci systémové embolizace u fibrilace síní.

Pohled do historie

V roce 1916 izoloval student 2. ročníku John Hopkinsovy univerzity Jay McLean z jaterních buněk psů liposolubní fosfatidový antikoagulant, který nazval heparin. O dva roky později jeho učitel William Henry Howel izoloval hydrosolubní polysacharid s antikoagulačním účinkem, který vzdor zcela odlišné struktury nazval rovněž heparinem. Struktura heparinu byla rozpoznána až v r. 1935 a již v roce 1936 byl na trh uveden první injekční heparin pod názvem Vitrum AB. Vzhledem k tomu, že se jedná o biologický extrakt, má he-

parin účinek lišící se navzájem mezi šaržemi, jakož i některé závažné nežádoucí účinky, z nichž nejzávažnější je heparínem indukovaná trombocytopenie (HIT-1 a HIT-2). Z dalších účinků můžeme uvést zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), hyperkalemii, osteoporózu či alopecii.

V roce 1948 bylo z dikumarolového pesticidu odvozeno syntetické perorální antikoagulant warfarin (název byl odvozen od jména pracoviště, kde byl syntetizován – Wisconsin Alumni Research Foundation – WARF – přidáním koncovky –arin, vyjadřující vztah ke kumarinu). Jedná se o kompetitivní inhibitor vitamin-K epoxid reduktázy. Při jeho používání (lidově často nazývané „ředění krve“) dochází k tvorbě inaktivních K-dependentních srážlivých faktorů (I, II, V, VII a X) a tím k poklesu srážlivosti krve. Vzhledem k výrazné interindividuální rozdílné účinnosti warfarinu je nutno jeho léčbu monitorovat (dříve stanovením Quickova času, dnes vyjádřením tzv. INR – international normalized ratio – poměr protrombinového času vyšetřované krve k protrombinovému času normálně srážlivé krve při použití stejné šarže tromboplastinu). Účinnost warfarinu je ovlivňována řadou zevních i vnitřních faktorů (dietní návyky, lékové interakce na CYP450, užívání antibiotik...).

Nové směry antikoagulační léčby

V 70. letech minulého století bylo zjištěno, že antikoagulační účinek heparinu je dán pů-

sobením jen částí dlouhých polysacharidových řetězců, jejichž molekulová hmotnost kolísala od 5 do 40 kDa. Postupně byly objevovány různé typy chemického štěpení řetězců heparinu, pomocí kterých byly syntetizovány chemicky homogenní oligosacharidy s molekulovými hmotnostmi od 3,6 do 6,5 kDa. Tyto oligosacharidy byly nazvány nízkomolekulární heparin (LMWH). Svým způsobem přípravy, velikostí molekuly i účinkem (především poměrem anti-Xa a anti-IIa aktivity) se jedná o zcela odlišné chemické látky podobného účinku. Z tohoto důvodu by neměly být navzájem zaměňovány či kombinovány. Rovněž by měly být používány pouze ve schválených indikacích.

V tabulce 1 jsou uvedeny jednotlivé LMWH, jejich typy přípravy, molekulové hmotnosti a poměr anti-Xa/anti-IIa:

V 90. letech minulého století probíhal usilovný výzkum s cílem izolovat či syntetizovat preparát s definovanou anti-Xa účinností. V letech 1991–1993 byly syntetizovány série pentasacharidových analog, s nimiž byly v roce 1995 zahájeny klinické studie. 10. prosince 2001 udělila FDA povolení k použití prvního pentasacharidu fondaparinux (Arixtra®) k profylaxi hluboké žilní trombózy, která by mohla vést k plicní embolii u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčle, výměnu kyčelního nebo kolenního kloubu (1). Později byla indikace rozšířena na prevenci hluboké žilní trombózy v souvislosti s chirurgic-

Tabulka 1. Typy LMWH, příprava, molekulová váha a anti-Xa/anti-IIa (14)

LMWH	Použitý typ depolymerace	Průměrná molekulová hmotnost	Poměr anti-Xa/anti-IIa aktivity
Tinzaparin (Logiparin®)	beta-eliminativní štěpení enzymem heparinázou	6500	1,6
Dalteparin (Fragmin®)	deaminativní štěpení kyselinou dusnou	6000	2,5
Certoparin (Sandoparin®)	deaminativní štěpení isoamyl nitritem	5400	2,4
Parnaparin (Fluxum®)	oxidativní depolymerizace s Cu ²⁺ a H ₂ O ₂	5000	2,3
Enoxaparin (Clexane®)	alkalické beta eliminativní štěpení benzylesteru heparinu	4500	3,9
Reviparin (Clivarin®)	deaminativní štěpení kyselinou dusnou	4400	4,2
Nadroparin (Fraxiparin®)	deaminativní štěpení kyselinou dusnou	4300	3,3
Bemiparin (Zibor®)		3600	9,7

kým výkonem a na léčbu akutních koronárních syndromů vyjma infarktů s ST elevací.

Výhodou fondaparinuxu (Arixtra®) je konstantní účinnost nekolísající mezi šaržemi, která je dána plně syntetickou výrobou pentasacharidu. Odpadá riziko kontaminace, je vysoce selektivní, inhibující prakticky pouze faktor Xa, má jednoduché dávkování 1x denně bez nutnosti monitorace, bez úpravy dávkování u starších osob. Při podávání fondaparinuxu nebyly zaznamenány případy HIT. (2)

Nová antikoagulantia

Výzkum směřuje k selektivním perorálním antikoagulačním preparátům s jednoduchým dávkováním a bez nutnosti monitorování účinnosti. Místo jednotlivých antikoagulačních v koagulační kaskádě je vyobrazeno na obrázku 1.

K přímým inhibitorům faktoru Xa patří rivaroxaban a apixaban. Rivaroxaban (obchodní název Xarelto®, Bayer) byl do r. 2011 schválen k používání v prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých pacientů po elektivních velkých ortopedických výkonech (náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu). Ve stejné indikaci byl schválen přímý reverzibilní inhibitor trombinu (f IIa) dabigatran (obchodní název Pradaxa®, Boehringer Ingelheim).

V letech 2009 a 2010 byly publikovány tři zásadní studie s novými antikoagulačními preparáty v léčbě fibrilace síní.

První byla studie RE-LY, publikovaná již v Lancetu, která prokázala srovnatelnou a lepší účinnost v prevenci CMP při nižším výskytu krvácivých komplikací. Tato studie byla provedena na 18 113 pacientech randomizovaných do větve

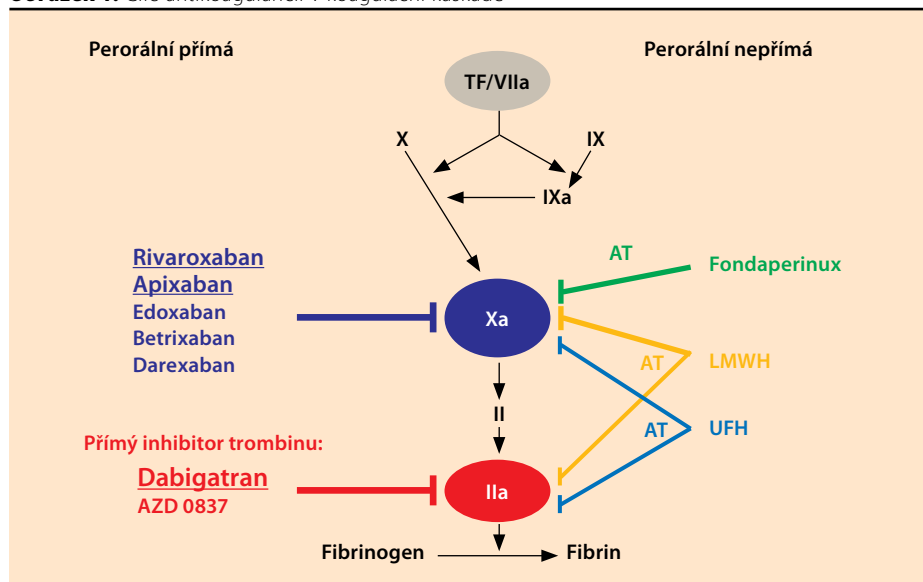
léčené otevřeným warfarinem v účinné dávce (INR 2,0–3,0) a do větve se zaslepeným dabigatranem v dávce 2x denně 110 mg nebo 150 mg. Dabigatran v dávce 2x denně 150 mg vedl k 35% relativnímu snížení rizika CMP nebo systémové embolie proti dobře kontrolované léčbě warfarinem (3). V dabigatranem léčené větvi byl o 74 % nižší výskyt hemoragických CMP a o 25 % nižší výskyt ischemických CMP ve srovnání s dobře kontrolovanou léčbou warfarinem. Celkový výskyt krvácení byl o 9 % nižší a život ohrožujících krvácení o 20 % nižší ve prospěch dabigatranu.

Studie ROCKET AF, která byla prezentovaná na kongresu AHA 2010, byla dvojitě zaslepená a na 14 260 pacientech porovnávala léčbu dobře kontrolovaným warfarinem a 20 mg rivaroxabanu denně (pouze u pacientů se středně závažným selháním ledvin bylo podáváno 15 mg denně). V rivaroxabanové větvi bylo prokázáno 21% relativní snížení výskytu CMP a non-CNS embolizací. (4)

Studie AVERROES byla prezentována na ESC kongresu 2010 ve Stockholmu. Na základě doporučení DMC (Data Monitoring Committee) byla předčasně ukončena vzhledem k jasnému průkazu superiority apixabanu (2x denně 5 mg) nad aspirinem. Studie byla uskutečněna na 5 600 pacientech s fibrilací síní a vysokým rizikem CMP nebo systémové embolizace, kteří nebyli vhodní k léčbě warfarinem. Relativní roční pokles rizika CMP nebo systémové embolie činil 55 % ve prospěch apixabanu. (5) V srpnu 2011 byly v New England Journal of Medicine publikovány výsledky studie ARISTOTLE, která porovnávala head-to-head účinnost apixabanu proti warfarinu v prevenci CNS embolizace nebo systémové embolie u nemocných s fibrilací síní. Apixaban prokázal 21% redukci rizika embolizační příhody v apixabanové skupině při nižším riziku krvácení (31% redukce) ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem. (6)

Strategie antikoagulační léčby u fibrilace síní

Všechna tři nová přímá perorální antikoagulantia se dostala do zorného úhlu kardiologů i regulačních autorit (FDA, EMA) v souvislosti s novými doporučeními postupy pro léčbu fibrilace síní (7), které byly publikovány na již zmíněném ESC kongresu 2010. Důležitým bodem těchto guidelines je posouzení rizika cévní mozkové příhody (nebo systémové embolizace) a rizika krvácení při antikoagulační léčbě. Pravděpodobnost rizika CMP lze stanovit z CHADS₂ skóre, resp. modifikovaného CHA₂DS₂ – VASc skóre (tabulka 2).

Obrázek 1. Cíle antikoagulačních v koagulační kaskádě

Tabulka 2. CHA₂DS₂ – VASc skóre – Stratifikace rizika tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní

	Rizikový faktor	Skóre
C	Chronické srdeční selhání/dysfunkce LK	1
H	Hypertenze	1
A₂	Age – věk ≥ 75 let	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Stroke/TIA/Trombembolie	2
V	Vascular disease – cévní onemocnění (Předchozí infarkt myokardu, periferní cévní nemoc, aortální plát)	1
A	Age – věk 65 – 74 let	1
Sc	Sex category (ženské pohlaví)	1
Maximální skóre		9
Skóre	Doporučení	
0	žádná antitrombotická terapie	
1	antitrombotická nebo protidestičková terapie	
≥ 2	antitrombotická terapie	

Při dosažení 2 a více bodů ve skórovacím systému (vpodstatě každá žena nad 65 let či každý člověk nad 75 let) by měl být pacient léčen antikoagulancii. V ESC guidelines je uváděna pouze léčba antagonisty vitamínu K.

V protipólu proti indikačním kritériím CHA₂DS₂-VASc pro antikoagulaci stojí nutnost stratifikovat riziko, které s sebou antikoagulace nese, a to je výskyt závažného krvácení. Toto se odhaduje z tzv. HAS-BLED skóre (tabulka 3). Dosažení 3 a více bodů je považováno za vysoké riziko krvácení a antikoagulace by se měla důsledně zvažovat z pohledu rizika a benefitu. Při pohledu na obě tabulky je však zřejmý nedostatek těchto skórovacích systémů. Hypertenze, předchozí CMP a věk zvyšují body jak ve CHA₂DS₂-VASc systému, tak v HAS-BLED skóre.

Z tohoto úhlu pohledu jsou výsledky studií s novými přímými antikoagulancii více než povzbudivé. Na straně účinnosti dokazují přinej-

menším srovnatelnou nebo lepší účinnost než dobře titrovaný warfarin, na straně druhé prokazují nižší riziko krvácivých komplikací. Nabízí se tedy možnost korigovat rizikovost HAS-BLED skórovacího systému, čímž by se za vysoce rizikové pacienty z hlediska krvácení mohli považovat nemocní až s vyšším dosaženým skóre.

Nově schválené antikoagulační léky v indikaci fibrilace síní

Dabigatran (Pradaxa®) dosáhl schválení SÚKL pro prevenci CMP a systémových embolizací u pacientů s fibrilací síní dne 1. srpna 2011. Toto datum je v České republice zlomové, protože po více než 60 letech monopolu warfarinu (či obdobných kumarinových derivátů – antagonistů vitamínu K) se na trhu objevuje lepší volba. Od poloviny roku 2012 je u preparátu Pradaxa® schválena i úhrada zdravotními pojišťovnami při splnění určitých podmínek preskripčního omezení (preskripce je omezena na odbornost INT, KAR, NEU; indikační omezení: nemožnost pravidelných kontrol INR, nežádoucí účinky při léčbě warfarinem, dokumentovaná nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí, rezistence na warfarin – nutnost podávat vyšší než 10 mg denní dávky). Doplatek pro nemocného se pohybuje okolo 100 Kč, zvýšené náklady na měsíční léčbu (cca 2000 Kč) nese předepisující lékař.

Samostatnou problematikou je možnost monitorování účinku dabigatranu. Orientačně lze použít aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) – jeho prodloužení na cca 1,5násobek normální hodnoty odráží očekávaný antikoagulační účinek. Při zvýšení aPTT nad 80" je riziko krvácení zvýšené. Přesné stanovení účinku dabigatranu lze pomocí přesného kvantitativního stanovení plazmatické koncentrace dabigatranu pomocí modifikovaného trombinového času (HEMOCLLOT test). Měří se vždy před podáním následující plánované dávky; hodnoty nad 200 ng/ml značí již zvýšené riziko krvácení. (8)

Použití Pradaxy® v klinické praxi je poměrně jednoduché: převod z warfarinu lze zahájit po jeho vysazení a poklesu INR pod 2.0. Při převodu z LMWH se dabigatran podává 0–2 hodiny před následující plánovanou dávkou LMWH. (9)

V souvislosti s lékovými interakcemi je nutno upozornit především na podávání verapamilu, který zvyšuje plazmatickou koncentraci dabigatranu o 20–150 %. Je vhodné se současněmu podávání dabigatranu a verapamilu vyhnout. Je-li nutno oba léky podávat současně, je indikováno podávání nižší dávky dabigatranu (110 mg 2x denně) a monitorování jeho hladiny HEMOCLOT testem. Podávání dabigatranu není doporučeno při současné léčbě dronedaronem, rifampicinem a karbamazepinem, je kontraindikováno při systémovém užívání ketokonazolu, itraconazolu, takrolimu a cyklosporinu. Při užívání chinidinu, amiodaronu, klartitromicinu a NSAID je nutné pečlivě klinické sledování. (10) Před zahájením podávání dabigatranu je potřeba stanovit funkce ledvin – při kreatininové clearanci (CrCl) pod 30 ml/min je léčba kontraindikována, při CrCl mezi 30–50 ml/min u nemocných se zvýšeným rizikem krvácení je doporučeno podávání nižší dávky 110 mg 2x denně. Při CrCl nad 50 ml/min není úprava dávky nutná. (11)

V případě plánovaného chirurgického výkonu je indikováno přerušení léčby dabigatranem v závislosti na ledvinových funkcích (CrCl) – tabulka 4. Po výkonu se léčba obnovuje co nejdříve, jakmile je dosaženo plné hemostatické funkce. Dabigatran prozatím nemá specifické antidotum.

Druhým schváleným perorálním antikoagulantem s úhradou od zdravotních pojišťoven (cena i úhrada obdobné jako u dabigatranu) je rivaroxaban (Xarelto®). Kromě dřívější ortopedické indikace má dnes schválenou indikaci u profylaxe systémové tromboembolie u nemocných s fibrilací síní a na rozdíl od dabigatranu také v léčbě hluboké žilní trombózy. Preskripční i indikační omezení jsou stejná jako u dabigatranu. Výhodou v profylaxi je jednodušší dávkování (20 mg 1x denně). Při užívání kardiovaskulární medicíny je při podávání 1x denně dosaženo statisticky významně vyšší adherence k léčbě oproti podávání 2x denně, a to o 7–23 %. (12) V léčbě hluboké žilní trombózy je terapeutické dávkování 15 mg 2x denně; po 20 dnech terapeutického podávání se přechází na profylaktickou dávku.

Tabulka 3. HAS-BLED skóre

Parametr	Skóre
Hypertenze (TKs ≥ 160 mmHg)	1
Abnormální funkce ledvin a/nebo jater (1 bod za každý orgán)	1 nebo 2
Abnormální funkce jater	1
Stroke – předchozí CMP	1
Bleeding – krvácení	1
Labile INR	1
Eldery (věk > 65 let)	1
Drugs – další léky nebo souběžné pití alkoholu (1 bod za každé)	1 nebo 2
Maximální počet bodů	9

Tabulka 4. Přerušení léčby dabigatranem před plánovaným chirurgickým výkonem

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatranu se má před elektivním operativním výkonem ukončit	
		Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon	Běžné riziko
≥ 80	asi 13	2 dny před	24 hodin před
≥ 50 < 80	asi 15	23 dny před	12 dny před
≥ 30 < 50	asi 18	4 dny před	23 dny před (> 48 hodin)

Díky přímé inhibici faktoru Xa je možno monitorovat účinek rivaroxabanu pomocí stanovení aktivity anti-Xa. Na rozdíl od dabigatranu nebyly prokázány závažnější interakce při současném podávání s verapamilem, amiodaronem ani klaritromycinem či erytromycinem. Jedinými léky se závažnými interakcemi jsou azolová antimykotika (vyjma fluconazolu), inhibitory HIV proteáz a rifampicin (tento snižuje hladinu rivaroxabanu). Rivaroxaban může být bezpečně podáván spolu s ASA (data ze studie ROCKET-AF), což je dobrou zprávou pro používání současné protideštičkové léčby u nemocných po perkutánní koronární intervenci (PCI). Při renální insuficienci (CrCl pod 30 ml/min) je denní dávka rivaroxabanu snížena na 15 mg. (13)

V současné době se jedná o dvě nová schválená perorální antikoagulantia, která mají prokázáno, že jsou u fibrilace síní v prevenci CMP a systémové trombembolie účinnější než warfarin.

Warfarin by tak mohl s vědomím dobře odvedené práce odejít do zaslouženého farmakologického důchodu (v preventivní indikaci u fibrilace síní) nebýt zásadního nedostatku nových antikoagulantů, kterým je jejich cena a s ní související preskripční omezení úhrady zdravotními pojišťovnami.

Závěr

Roky 2010 a 2011 přinesly rozhodující data o možnostech alternativních antikoagulačních preparátů k antagonistům vitamínu K (především warfarinu) a uvedly na trh dva z těchto preparátů (dabigatran a rivaroxaban). Doporučení ESC stratifikují rizikové pacienty s fibrilací síní indikované k antikoagulační léčbě a současně kvantifikují riziko krvácení. Nová přímá perorální antikoagulantia dávají šanci nemocným s vysokým rizikem CMP a systémové embolizace a současně vysokým rizikem krvácení. Přesto však (především z cenových důvodů) nelze očekávat jejich masivní rozšíření v léčebných portfoliích českých kardiologů a warfarin zůstane ještě dlouho lékem volby u nemocných s fibrilací síní.

Literatura

1. Walenga JM, Fareed J, Jeske WP, Frapaise FX, Bick RL, Samama MM. Development of a Synthetic Heparin Pentasaccharide: Fondaparinux. *Turk J Haematol.* 2002; 19, Sv. 2: 137–150.
2. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant. *Circulation.* 2002; 106: 2550–2554.
3. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–1151.
4. <https://www.dcri.org/news-publications/slides-presentations/ROCKET-AF-LBCT-FINAL.ppt/view?searchterm=rocket>. [Online]

5. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc10-stockholm/Pages/AVERROES-trial.aspx>. [Online]
6. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1107039>. [Online]
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2010; 31, Sv. 19: 2369–2429.
8. Van Ryn J, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin. *Thromb Haemost.* 2010; 103: 1116–1127.
9. SPC Pradaxa 110 mg. 150 mg tvrdé tobolky, 04/2012.
10. Huisman MV, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thrombosis and Haemostasis* 2012; 107, 5: 838–847.
11. SPC Pradaxa 04/2012.
12. Coleman CI, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(5): 669–680.
13. Mueck W, et al. Rivaroxaban – Population Pharmacokinetic Analyses in Patients Treated for Acute Deep-Vein Thrombosis and Exposure Simulations in Patients with Atrial Fibrillation Treated for Stroke Prevention. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50(10): 675–686.
14. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight-heparin. *Thromb Haemost.* 2008; 807–818.

Článek přijat redakcí: 20. 3. 2012
Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2012

MUDr. Zdeněk Coufal
Kardiologické centrum,
Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice
T. Bati, a.s. Zlín
Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín
dr.zdenek.coufal@gmail.com

