Nová antikoagulancia a jejich současné indikace

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.
Trombotické centrum, ÚLBLD, VFN a 1. LF UK, Praha

Tromboembolická nemoc (TEN) je díky své incidenci, morbiditě a mortalitě významným celosvětovým socioekonomickým problémem. Antikoagulační prevence a léčba představují jednu z nejrozšířenějších oblastí v současné medicíně. TEN patří stále k nejčastějším příčinám mortality i morbidity. V současnosti jsou v této oblasti využívány heparin, pentasacharidy a warfarin. Ten je i přes svůj nepochybný efekt lékem problematickým, zejména pro svoji interindividuální variabilitu účinku, riziko lékových i potravinových interakcí a úzké terapeutické okno. Vývoj nových, perorálně účinných antikoagulancií se zaměřil zejména na přímé inhibitory trombinu a přímé inhibitory faktoru Xa. Z prvé skupiny je již pro klinické užití, tj. prevenci tromboembolických příhod v ortopedii, schválen v ČR dabigatran, ze druhé rivaroxaban a apixaban. V prevenci mozkových příhod u nemocných s fibrilací síní byl jako první u nás schválen dabigatran a očekává se v této indikaci schválení i pro rivaroxaban, který by měl současně navíc mít i indikaci v léčbě TEN.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc, antikoagulační terapie.

New antithrombotic drugs and their current indications

Due to its incidence, morbidity, and mortality, thromboembolic disease (TED) is a major global socioeconomic issue. Antithrombotic prevention and treatment are among the most widespread issues in contemporary medicine. TED remains to be one of the leading causes of mortality and morbidity. Currently, heparins, pentasaccharides, and warfarin are used in this area. The latter, in spite of its undeniable effect, is a problematic drug, particularly for the interindividual variability of its effect, risk of drug as well as food interactions, and a narrow therapeutic window. The development of new, orally effective anticoagulants has focused primarily on direct thrombin inhibitors and direct factor Xa inhibitors. From the former group, dabigatran has been approved for clinical use in the Czech Republic, namely for the prevention of thromboembolic events in orthopaedics; from the latter group, rivaroxaban and apixaban have been approved. Dabigatran has been the first to be approved in the Czech Republic for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and rivaroxaban is expected to be approved in this indication while also being indicated for the treatment of TED.

Key words: antithrombotic drugs, new developments, diagnosis, treatment, prevention of TED.

Med. praxi 2012; 9(5): 230–232

Úvod

Tromboembolická nemoc (TEN) je třetí nejčastější příčinou kardiovaskulárního úmrtí, po infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhodě a představuje časté a nákladné onemocnění, které je spojeno s vysokou morbiditou a mortalitou v zemích Evropské unie a Severní Ameriky. Postihuje ročně asi 6,5 milionu lidí ve světě. TEN je také často spojena s pozdními komplikacemi (posttrombotickým syndromem na dolních končetinách a chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí) (1). Za normálních okolností vykazuje systém krevního srážení rovnovážný stav a udržuje tok krve v uzavřeném cévním systému v tekutém stavu. V případě nadměrného srážení se uplatňují antitrombotická opatření, která se liší podle toho, zda jde o postižení tepenného nebo žilního systému. Správnou léčbou a prevencí můžeme tromboembolickým nemocem (TEN) předcházet (2). V posledních letech na základě zlepšené diagnostiky TEN a na základě nových poznatků o získaných i vrozených trombofiliích přibývá indikací jak pro primární, tak i dlouhodobou sekundární profylaxi. Rozsáhlý přehled o antikoagulační léčbě je uveden v nových Doporučeních 9. konference ACCP z roku 2012. Tato doporučení jsou založena jen na výsledcích kontrolovaných klinických studií, přičemž přihlížejí i k ekonomické efektivitě navržených postupů. Dnes jsou označovány za mezinárodní standard, ze kterého vycházejí příslušná doporučení i v České republice. Doposud byly v léčbě trombóz užívány hepariny – nefrakcionovaný heparin a nízkomolekulární heparin, následně nepřímé inhibitory faktoru Xa (fondaparinux), a od 40. let minulého století až doposud warfarin, který má však řadu nevýhod, především interindividuální variabilitu, riziko významných farmakologických i potravinových interakcí, nutnost monitorace atd. V současné době existují již nové, účinnější a bezpečnější léky se specifickým a selektivním účinkem v koagulační kaskádě. Jsou to především již registrované přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban a apixaban).

Antikoagulační terapie

Antikoagulancia jsou základní léky používané pro prevenci a léčbu TEN. Dále se uplatňují i v prevenci TEN u pooperačních stavů, onkologických nemocných, v prevenci ischemické cévní mozkové příhody (CMP) při fibrilaci síní a při určitých dalších situacích (vrozené trombofilie) i v těhotenství a šestinedělí. Stupeň regrese trombu je dán endogenní fibrinolytickou aktivitou. Antikoagulancia sama neodstraňují trombus, ale zabraňují jeho progresi a jsou také prevencí rekurence trombózy a plicní embolie (PE). Mimo léčbu hluboké žilní trombózy (HŽT) a PE se rozšiřují indikace – pro prevenci TEN u pooperačních stavů, onkologických nemocných, v kardiologii pro prevenci ischemické cévní mozkové příhody (CMP) při fibrilaci síní, vrozené trombofilie i v těhotenství. Antikoagulancia působí na různé fáze koagulační kaskády.

Dnes používaná nebo nově zaváděná antikoagulancia můžeme dle jejich účinku dělit na 4 základní skupiny léků:

1. hepariny (nefrakcionovaný standardní heparin a nízkomolekulární hepariny – zkratka, LMWH z angl. low molecular weight heparin) a selektivně působící inhibitory aktivovaného F Xa syntetický pentasacharid fondaparinux, aplikované injekčně.
2. kumarinové preparáty (antagonisté vitaminu K), používané per os, u nás je to nyní jen warfarin.
3. přímé inhibitory trombinu – hirudin a podobné látky (např. bivalirudin), s injekční nebo perorální formou podání.

4. nové přípravky – perorální přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, *Xarelto* a apixaban, *Eliquis*) a trombinu (dabigatran etexilát, *Pradaxa*), které již byly s kladným výsledkem ověřeny v několika klinických studiích a v současnosti mají v České republice indikaci v ortopedii jako profylaktická terapie u pacientů po elektivních operačních náhradách kolenních, resp. kyčelních kloubů. Dabigatran etexilát jako jediný zástupce má navíc, při splnění určitých kritérií, indikaci v prevenci ischemických cévních mozkových příhod u pacientů s non-valvulární fibrilací síní.

Léky v prvých dvou skupinách je možné označit za tzv. nepřímé inhibitory koagulačních faktorů, neboť ke svému antikoagulačnímu účinku potřebují kofaktory (antitrombin pro heparin, LMWH či pentasacharid), nebo indukují tvorbu neúčinných koagulačních faktorů (P.I.V.K.A. – protein induced by vitamin K absence po použití warfarinu). Léky ve třetí a čtvrté skupině řadíme mezi přímé inhibitory koagulačních faktorů, protože ke své aktivitě nepotřebují kofaktory a působí selektivně v místě koagulační kaskády (3, 4).

Přímé inhibitory F Xa

Rivaroxaban (Xarelto, Bayer) je registrován v ČR od 30. 9. 2008. Jde o přímý selektivní inhibitor F Xa s rychlým nástupem účinku. 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 např. k aktivaci proteinu C. Po perorálním podání dosahuje rivaroxaban maximální koncentrace v plazmě za 2–4 hod (t_{max}), poločas eliminace je 7–11 hod. To umožnilo dávkování rivaroxabanu v uvedených studiích 1× 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. 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 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. Rivaroxaban má nízký potenciál inhibice či stimulace enzymatického systému CYP 450 v játrech a tak nemá klinicky významnější interakce se současně podávanými léky. Nepotřebuje ke svému efektu antitrombin. Při dodržování doporučovaného dávkování není potřeba monitorace (5). Nevýhodou je neznalost antidota. V současné době je běžně používán na ortopedických pracovištích v prevenci TEN po elektivních náhradách kyčelních a kolenních kloubů. Jeho perorální aplikace je zahajována 4 hodiny po výkonu. Proběhla řada studií, např. v ortopedické oblasti to byly studie RECORD 1–4, které ukázaly, ve srovnání s enoxaparinem, vyšší efekt rivaroxabanu (10 mg denně) v pooperační prevenci TEN. Jsou již dokončeny další studie, jako např. studie ROCKET-AF, která prokázala non-inferioritu rivaroxabanu v dávce 20 mg 1× denně v porovnání s léčbou warfarinem (při intention-to-treat analýze), resp. superioritu rivaroxabanu (on-treatment analýza). Výskyt krvácivých komplikací byl celkově srovnatelný, méně závažná krvácení byla častější, ale ta závažná naopak méně častá. Další významné dokončené studie jsou studie EINSTEIN v léčbě hluboké žilní trombózy (EINSTEIN-DVT) a plicní embolie (EINSTEIN-PE) a prolongovaná EINSTEIN EXTENSION. Z výsledků je patrné, že u pacientů s HŽT je dávka 20 mg rivaroxabanu p.o. non-inferiorní vůči standartní antikoagulační léčbě.

Právě velmi pozitivní výsledky z posledních uváděných studií se staly podkladem pro v současné době schvalovanou novou indikaci rivaroxabanu v prevenci ischemické CMP u pacientů s fibrilací síní a jako první „nové" p. o. antikoagulans i v léčbě TEN.

Apixaban (Bristol-Myers Squibb/Pfizer). Jedná se o další vysoce selektivní reverzibilní inhibitor F Xa, nyní od 18. 5. 2011 registrovaný v ČR v indikaci prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Je to malá molekula s významným antitrombotickým efektem. Má minimální interakci s cytochromem P450. Má biologický poločas 10–14 hod, maximální koncentrace dosahuje po 3–4 hod, nemá žádnou interakci s jídlem. Není to prodrug a nemá aktivní metabolity. Je metabolizován játry jako rivaroxaban, vylučován ledvinami a stolicí. Podává se 2× denně (5 mg nebo 2,5 mg). Proběhla řada studií s tímto preparátem, v rámci klinického programu EXPANSE (60 tis. pacientů ve 45 zemích světa), např. studie (ADVANCE 1–3) byla provedena v ortopedii proti podání enoxaparinu u elektivních náhrad kyčelních a kolenních kloubů, studie ARISTOTLE (podávání apixabanu vs. warfarinu při sledování výskytu CMP u nevalvulární fibrilace síní), studie AVERROES (prevence CMP a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, s nemožností podávání warfarinu, apixaban vs. aspirin), zajímavé výsledky se očekávají od studií AMPLIFY a AMPLIFY EXT zaměřené na léčbu HŽT a plicní embolie.

Přímé inhibitory trombinu

Dabigatran (dabigatran etexilát, Pradaxa, Boehringer-Ingelheim) byl schválen Evropskou komisí k uvedení na trh 27. 3. 2008. Je v současnosti jediným dostupným perorálním přímým reverzibilním inhibitorem trombinu na trhu. Jde o „prodrug" dabigatran etexilát, který je až v organizmu metabolizován na aktivní substanci. Tato substance má rychlý nástup účinku (1–4 hod), dlouhou dobu působení s poločasem 12–17 hod. Vyrábí se v dávkování 75 mg, 110 mg a 150 mg. Nemá interakci zprostředkovanou izoenzymy cytochromu P450, proto interakce s léky je minimální (mimo popsané současné aplikace s verapamilem, amiodaronem a chinidinem). Jen někdy dochází ke zvýšení sérových hladin. Pantoprazol, inhibitor protonové pumpy, naopak jeho účinek snižuje. Nebyla prokázána interakce s diklofenakem ani atorvastatinem. Nebyla potvrzena ani hepatální toxicita, léčivo nemá antidotum. Jeho účinnost a bezpečnost, v různých indikacích byla porovnávána se standardními antikoagulačními komparátory (enoxaparinem, warfarinem) v klinickém programu REVOLUTION. V primárně preventivních studiích na výskyt TEN u ortopedických pacientů po náhradách kolenních (REMOBILIZE, REMODEL) a kyčelních kloubů (RENOVATE a RENOVATE II), se ukázal srovnatelný efekt dabigatranu vůči enoxaparinu. Na základě výše uvedených klinických studií je dabigatran indikován v prevenci žilního tromboembolizmu po elektivní náhradě kolenního a kyčelního kloubu. Doporučená dávka je 220 mg jednou denně, resp. v určitých případech redukovaná dávka 150 mg jednou denně. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1–4 hod po ukončení operace podáním poloviční dávky, poté je nutno pokračovat plnou dávkou jednou denně po celkovou dobu 10 dní po elektivní náhradě kolenního a 28–35 dní po elektivní náhradě kyčelního kloubu, pokud nejsou krvácivé komplikace a je zabezpečena hemostáza. S přípravkem proběhly i další studie v rámci programu REVOLUTION (RECOVER a RECOVER II – léčba žilního tromboembolizmu,

REMEDY + RESONATE – sekundární prevence TEN a REDEEM – sekundární prevence u akutního koronárního syndromu). Nejrozšířenější indikací antikoagulancií je profylaxe tromboembolických mozkových příhod u nemocných s fibrilací síní. Více než 18 000 pacientů s fibrilací síní bylo zařazeno do studie RE-LY (6), kde byl porovnán efekt dvou dávek dabigatranu (110 mg nebo 150 mg dvakrát denně) s warfarinem. Na základě výsledků této významné studie pak byl dabigatran 1. 8. 2011 schválen EMA (European Medicines Agency) pro indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více následujícími rizikovými faktory: cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka nebo systémová embolie v anamnéze, ejekční frakce levé komory srdeční (EF LK) < 40 %, symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší dle klasifikace NYHA, věk ≥ 75 let, věk ≥ 65 let spojený s jedním z následujících onemocnění: diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční nebo hypertenze. U pacientů s nižším rizikem krvácení (HAS-BLED skóre 0 až 2) je vhodná vyšší a účinnější dávka 150 mg dvakrát denně, při vyšším riziku krvácení (HAS-BLED skóre ≥ 3) bezpečnější nižší dávka 2× 110 miligramů. U pacientů s jedním méně závažným rizikem TE bude možné zvážit dabigatran v dávce 2× 110 mg, která má stejnou účinnost jako VKA, ale nižší rizika krvácivých komplikací. Dabigatran představuje perorálně podávaný přímý reverzibilní kompetitivní inhibitor trombinu, jehož předností je pohodlné a pravidelné dávkování jednou nebo dvakrát denně, rychlý nástup a pokles účinku. Při dodržování doporučovaného dávkování není během léčby nutná laboratorní monitorace. Pouze ve specifických situacích, např. při nutnosti akutní operace, při předávkování nebo krvácení do kritického orgánu/oblasti je možné použít ke stanovení kvantitativní hladiny diabigatranu tzv. Hemoclot® test (test inhibitoru trombinu).

Závěr

V posledních letech došlo k významnému zlepšení diagnostiky, léčby i prevence TEN, přesto z mnoha příčin (zvyšování průměrného věku, nekompletní rozpoznání rizikových faktorů, nedostatečná tromboprofylaxe) přetrvává vysoký výskyt tohoto onemocnění. Nová 9. doporučení ACPP nám v současnosti ukazují nové trendy v terapii i profylaxi žilního tromboembolizmu. S vývojem nových lékařských metod, zejména molekulární biologie a nových poznatků o biologii a patobiologii krevního srážení a jeho regulaci, včetně respektování již známých genetických dispozic jedince, jsou již dnes vyráběna další nová antikoagulancia. Zavedení nových perorálních antitrombotik, resp. antikoagulancií, patří k nejvýznamnějším pokrokům v oblasti farmakoterapie v posledních několika letech. Tato antikoagulancia mají přesně definovaný inhibiční účinek v koagulační kaskádě a jednotně stanovené dávkování. Mají tedy velký potenciál plně nahradit warfarin ve všech jeho zavedených indikacích. Všechny tři uváděné molekuly mají doklady o účinku v časově omezené profylaxi tromboembolických příhod u ortopedických dospělých nemocných, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Další velkou schválenou indikací u dabigatranu je prevence tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní. Velkým očekáváním je budoucí současně schvalovaná indikace rivaroxabanu v prevenci ischemické CMP u pacientů s fibrilací síní a i v léčbě TEN (7). Zatím žádné z nových p.o. antikoagulancií nemá specifické antidotum, takže při indikaci chirurgických výkonů je nutno postupovat dle stanovených doporučení. Jako pravděpodobně největší problém pro široké zavedení těchto preparátů v jednotlivých indikacích však bude jejich zásadně vyšší finanční náročnost oproti současným standartům.

Práce vznikla za podpory grantu MZ ČR NT 11176-5 a VZ MZO VFN 2005.

Literatura

1. Oger E, a kol. EPI-GETBO Study Group: Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. Thromb. Haemost., 2000; 83: 657–660.
2. Kvasnička J, Kvasnička J jr. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha, nakl. Grada Publ., 2003: 300.
3. Kearon C, a kol. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular- weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. JAMA, 2006; 296: 935–942.
4. Hirsh J, a kol. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. Quide to Warfarin therapy. J. Amer. Coll. Cardiol., 2003; 41: 1633–1652.
5. Agnelli G, a kol. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT study. Circulation, 2007; 116: 180–187.
6. Connolly SJ, a kol. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med, 2009; 361: 1139–1151.
7. Ahrens I, a kol. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. Thromb Haemost, 2010; 104: 49–60.

Článek přijat redakcí: 5. 3. 2012
Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2012

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.
Trombotické centrum, ÚLBLD, VFN a 1. LF UK
Karlovo nám. 32, 121 11 Praha 2
tomas.kvasnicka@seznam.cz