

Nová antikoagulancia v léčbě žilní tromboembolické nemoci

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika LFUK a FN Plzeň

Nová perorální antikoagulancia se svými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi významně liší od warfarinu. Jedná se o přímé a specifické inhibitory, cílené na určitý krok v koagulační kaskádě. Jsou určeny pro podávání ve fixních dávkách, bez nutnosti laboratorní monitorace. Byly prověřeny ve velkých kontrolovaných klinických studiích, a to jak v léčbě akutní žilní tromboembolické příhody, tak i v dlouhodobé sekundární profylaxi. Jsou srovnatelně účinné jako dosavadní klasická léčba (nízkomolekulární heparin s přechodem na warfarin), přičemž mají nižší riziko krvácivých komplikací. Mezi nová perorální antikoagulancia patří jednak rivaroxaban a apixaban - inhibitory aktivovaného faktoru X, jednak dabigatran – inhibitor trombinu. Jsou mezi nimi rozdíly farmakokinetické (např. podíl renálního vylučování je největší u dabigatranu, nejmenší u apixabanu) i v doporučeném dávkování (dabigatran a apixaban dvakrát denně, rivaroxaban jednou denně). Léčba tromboembolické příhody rivaroxabanem a apixabanem může být zahájena od samého počátku, dabigatranem až po úvodní minimálně pětidenní parenterální terapii. Úhrada v léčbě hluboké žilní trombózy je zatím schválena pro rivaroxaban, u dabigatranu a apixabanu se očekává brzké schválení úhrady v indikaci žilní tromboembolické nemoci.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, žilní tromboembolická nemoc, farmakokinetika, krvácivé komplikace.

New anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism

New oral anticoagulants significantly differ from warfarin in pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. They are direct and specific inhibitors, targeted on a specific step in the coagulation cascade. They are used in fixed doses, with no need for laboratory monitoring. They have been evaluated in large controlled clinical trials in the treatment of an acute thromboembolic event as well as in long-term secondary prophylaxis. Their efficacy is comparable to classical therapy (low-molecular-weight heparin with subsequent warfarin) while the risk of bleeding complications is lower. New oral anticoagulants include rivaroxaban and apixaban (inhibitors of activated factor X) and dabigatran (thrombin inhibitor). They differ in pharmacokinetics (renal excretion prevails in dabigatran while in apixaban is the lowest) and in recommended dosing (dabigatran and apixaban twice daily, rivaroxaban once daily). The treatment of acute thromboembolic event with rivaroxaban or apixaban may be started from the very beginning while dabigatran must follow initial, at least five days lasting parenteral anticoagulation. Rivaroxaban has been approved and is covered by health insurance in the therapy of deep vein thrombosis while the approval for dabigatran and apixaban is probably coming soon.

Key words: anticoagulation therapy, venous thromboembolism, pharmacokinetics, bleeding complications.

Med. praxi 2015; 12(4): 159–161

Pojem žilní tromboembolická nemoc (TEN) zahrnuje dvě základní jednotky – hluboká žilní trombóza (HŽT) dolních končetin a plicní embolie (PE). Pilířem léčby TEN jsou antikoagulancia, tj. léky zasahující do procesu srážení krve a redukcující tvorbu fibrinu (1).

V 21. století nastupují do léčby TEN nová antikoagulancia – NOAK. Jsou to přímé a specifické inhibitory, cílené na určitý krok v koagulační kaskádě. Jsou určeny pro podávání ve fixních dávkách, bez nutnosti laboratorní monitorace. Jejich účinnost a bezpečnost v indikaci žilní TEN byla prověřena ve velkých kontrolovaných klinických studiích (2).

Rivaroxaban *Xarelto*® je ze skupiny tzv. xabanů - přímých inhibitorů faktoru Xa. Po orálním podání dosahuje vrcholové plazmatické koncentrace za 2,5–4 hodiny, jeho poločas je 7–11 hodin. Exkrece probíhá renální i hepatální cestou. Riziko lékových interakcí je nízké, neměl by být podáván současně se silnými inhibitory

izoenzymu CYP3A4 a glykoproteinu P (azolová antimykotika a inhibitory virových proteáz u HIV), neboť ty snižují jeho clearance. Silné induktory CYP3A4 (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) mohou snižovat plazmatickou koncentraci rivaroxabanu a měly by být současně podávány s opatrností.

Nepříliš časté nežádoucí účinky jsou **dyspepsie, závratě, anémie** (ta bývá následkem krvácivých komplikací). V případě **krvácení** po rivaroxabanu se doporučuje léčba symptomatická a další postup dle intenzity krvácení – odložení příští dávky rivaroxabanu; aktivní uhlí; případně koncentrát protrombinového komplexu, aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu či rekombinantní faktor VIIa. Vzhledem k vazbě na plazmatické proteiny nelze rivaroxaban odstranit dialýzou. Udává se však, že riziko předávkování je limitované vzhledem k absorpčnímu stropu – po dávkách nad 50 mg již totiž nedochází k dalšímu zvýšení plazmatické koncentrace (2, 3).

Ve studiích EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE byla u pacientů s HŽT a/nebo PE potvrzena účinnost (co do rizika recidivy TEN) a bezpečnost (co do krvácivých komplikací) léčby rivaroxabanem (po dobu 3, 6 či 12 měsíců; v dávce 15 mg 2x denně během prvních 3 týdnů, poté 20 mg 1x denně) srovnatelná s léčbou standardní (resp. nízkomolekulární heparin - LMWH následovaný antagonistou vitamínu K) (4, 5).

Ve studii EINSTEIN EXTENSION byla u nemocných, kteří dokončili prvních 6–12 měsíců antikoagulační léčby po akutní epizodě TEN, prodloužena léčba rivaroxabanem o dalších 6–12 měsíců. Oproti placebo byla tato léčba výrazně účinnější v redukci rizika recidivy TEN, při jen nevýznamném nárůstu krvácivých komplikací (4).

Rivaroxaban je u nás používán (resp. schválen, se stanovenou úhradou ze zdravotního pojištění) v indikaci léčby akutní HŽT a prevence recidivující HŽT a PE od září 2012, a to v doporučené dávce 15 mg 2x denně během prvních

3 týdnů, poté 20 mg 1x denně (jen 15 mg denně u pacientů se středně závažnou až závažnou renální insuficiencí). Podávání se nedoporučuje u nemocných s clearance kreatininu pod 15 ml/min., je kontraindikováno u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Přípravek je kontraindikován v těhotenství. Během léčby není třeba rutinně kontrolovat koagulační testy (aPTT a PT bývají při léčbě prodloužené, ale neslouží k úpravě dávkování). V případě naléhavé potřeby však lze koncentraci rivaroxabanu v plazmě stanovit speciálním testem, založeným na měření aktivity antiXa (6). Před plánovaným invazivním výkonem se doporučuje vynechání léku minimálně 24 hodin před výkonem.

Úhrada v léčbě TEN je stanovena na dobu tří měsíců v případě trombózy sekundární, šesti měsíců po idiopatické trombóze a dvanácti měsíců v přítomnosti závažného trombofilního stavu.

Dabigatran *Pradaxa*® patří do skupiny tzv. gatránů - přímých inhibitorů trombinu.

Vrchol plazmatické koncentrace nastává za 1,5 hodiny po podání, poločas se pohybuje mezi 12 a 14 hodinami. Nejméně 80 % dabigatranu je vyloučeno nezměněno močí, poločas se prodlužuje při renální insuficienci. Lékové interakce nejsou četné. Inhibitory glykoproteinu P (chinidin, amiodaron, verapamil, klarithromycin) zvyšují plazmatickou hladinu dabigatranu. Naopak, induktory glykoproteinu P (např. rifampicin) mohou hladinu dabigatranu redukovat.

Uvádí se vyšší výskyt **dyspepsií** po dabigatranu a výsledky některých studií svědčí pro potenciálně vyšší riziko **akutního koronárního syndromu** v souvislosti s jeho užíváním. V případě předávkování a **krvácivých komplikací** někdy postačuje podávání dabigatranu přerušit, v závažnějším případě se doporučuje podpůrná léčba, chirurgická hemostáza, podání živočišného uhlí, případně lze dabigatran odstranit hemodialýzou. Nejzávažnější stavy lze řešit podáním koncentráту protrombinového komplexu či rekombinantního faktoru VIIa (2).

Studie RE-COVER srovnávala u pacientů s akutní TEN, po prvních 5–10 dnech aplikace LMWH následnou šestiměsíční léčbu dabigatranem v dávce 150 mg 2x denně oproti warfarinu. Účinnost a bezpečnost dabigatranu byla srovnatelná s warfariem, přičemž celkový výskyt krvácivých komplikací byl po něm významně redukován (7).

Prodloužené podávání dabigatranu u TEN po několikaměsíční standardní antikoagulační léčbě pak hodnotily 2 studie - RE-MEDY, srovnávající dabigatran s warfarinem (dabigatran měl srovnatelnou účinnost v redukci rizika reci-

divy TEN a významně nižší riziko krvácení) a RE-SONATE, srovnávající dabigatran s placebem (došlo k významnému snížení rizika recidivy TEN, avšak také ke zvýšení rizika krvácení po dabigatranu) (8).

Dabigatran je tedy možno použít v léčbě HŽT a/nebo PE v dávce 150 mg 2krát denně, avšak až po úvodní – minimálně pětidenní léčbě parenterální (nejčastěji LMWH). Schválení úhrady v této indikaci se očekává v první polovině roku 2015. Pacienti ve věku 80 let a vyšším a ti, kteří současně užívají verapamil, musí být léčeni denní dávkou 110 mg 2x denně. Při pokročilé renální insuficienci (kreatininová clearance pod 30 ml/min.) je dabigatran kontraindikován. Nedoporučuje se podávání v graviditě, při laktaci.

Rutinní laboratorní monitorace není nutná. K odhadu účinku může být použit test aPTT. Ke kvantitativnímu stanovení plazmatické hladiny dabigatranu byl vyvinut dTT (dilutovaný trombinový test) – tzv. Hemoclot (6).

Před invazivním výkonem je nutno dabigatran vynechat alespoň 24 hodin (při normální funkci ledvin a běžném krvácivém riziku výkonu) či více – až 4 dny v případě středně těžké renální insuficience a výkonu s vysokým rizikem krvácení. Jde-li o výkon akutní, je vhodné jej, pokud možno, odložit alespoň do uplynutí 12 hodin od poslední dávky. Obnovit podávání dabigatranu je pak možné následující den po výkonu, případně až 2. pooperační den.

Apixaban *Eliquis*® je další ze skupiny xabanů - přímých inhibitorů faktoru Xa. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 1–3 hodiny po podání. Poločas je udáván v rozmezí 8–15 hodin. Ledvinami je vyloučeno 25 %, zbytek cestou hepatobiliární do stolice. Lékové interakce s apixabanem jsou minimální. Nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 a glykoproteinu P. Naopak, silné induktory mohou výrazně snížit koncentraci apixabanu a neměly by být současně podávány vůbec či se zvýšenou opatrností (2).

Jako nežádoucí účinky jsou relativně vzácně udávány dyspepsie, anémie (jako následek krvácivých komplikací). Při **krvácivých komplikacích** lze zřejmě postupovat analogicky s doporučenými postupy při krvácení po rivaroxabanu.

Ve studii AMPLIFY byl apixaban v dávce 10 mg 2x denně po 7 dní a poté 5 mg 2x denně srovnatelně účinný oproti konvenční léčbě TEN (tj. LMWH s přechodem na warfarin), s nižším výskytem krvácivých komplikací (9). Studie AMPLIFY-EXTENSION porovnávala účinnost a bezpečnost prodlouženého podávání apixabanu (po předchozích 6–12 měsících antikoagulační léčby),

a to ve dvou dávkách (5 mg 2x denně či 2,5 mg 2x denně) oproti placebu. Apixaban byl v obou dávkách významně účinnější v prevenci recidivy TEN, aniž by zvýšil riziko krvácení (9).

Apixaban je indikován k léčbě akutní DVT a PE, a to v dávce 10 mg 2x denně prvních 7 dní, poté 5 mg 2x denně; v dlouhodobé prevenci recidivy DVT a PE v dávce 2,5 mg 2x denně (po dokončení šestiměsíční antikoagulační léčby v plné dávce). Schválení úhrady v indikaci TEN se očekává v první polovině roku 2015.

Apixaban se nedoporučuje u jedinců s clearance kreatininu < 15 ml/min, při závažné jaterní insuficienci a v průběhu těhotenství. Testy aPTT a PT bývají při léčbě prodloužené, k přesnější kvantifikaci hladiny apixabanu lze použít test anti-Xa, kalibrovaný na apixaban. Lék by měl být vynechán 48 hodin před invazivním výkonem či elektivní operací s vysokým rizikem krvácení a 24 hodin před výkonem s nízkým rizikem krvácení.

Podle metaanalýzy klinických studií s léčbou TEN mají NOAK srovnatelnou účinnost jako antagonisté vitamínu K, avšak významně snižují riziko závažného krvácení (10). K podobným závěrům dospěla souhrnná analýza klinických studií NOAK u TEN a u fibrilace síní. Léčba NOAK byla spojena s významnou redukcí krvácivých komplikací obecně i významnou redukcí závažného, fatálního a intrakraniálního krvácení. Gastrointestinální krvácení bylo srovnatelné u NOAK a antagonistů vitamínu K (11).

Mezi jasné klady NOAK patří jednoduchost léčby a větší komfort pro pacienta (bez nutnosti pravidelných krevních odběrů, bez dietních omezení). U rivaroxabanu a apixabanu je navíc možno od počátku zvolit tzv. "single drug approach", tj. léčbu jen jedním přípravkem, bez nutnosti zahajování parenterálním antikoagulantem. Toho může být s výhodou využito při ambulantní léčbě HŽT (a možná výhledově i PE). Vyšší komfort pro pacienty by mohl zvýšit jejich adherenci k antikoagulační léčbě (12).

Je nutno mít na zřeteli určité rozdíly mezi NOAK – jednak ve farmakokinetice, jednak co do nutnosti iniciální léčby heparinem či LMWH. NOAK by neměla být podávána u pacientů s PE, kteří se jeví jako kandidáti trombolytické léčby (zatím nemáme dostatek informací o současném podávání nových antikoagulantů a trombolytika). Rovněž údajů o účinnosti u onkologických pacientů je zatím málo. V urgentních situacích může být nevýhodou absence antidota. U pacientů s otaznou adherencí k léčbě je léčba NOAK méně vhodná, neboť není dobře kontrolovatelná rutinními koagulačními testy. Všechna NOAK jsou kontraindikována v graviditě.

Závěrem lze shrnout, že NOAK jsou indikována v léčbě akutní TEN, jejich účinnost je srovnatelná s dosavadní klasickou léčbou (LMWH s přechodem na warfarin), přičemž mají nižší riziko krvácivých komplikací. Léčba TEN rivaroxabanem a apixabanem může být zahájena od samého počátku, dabigatranem až po úvodní minimálně pětidenní parenterální léčbě. Není nutná rutinní laboratorní monitorace účinku a úprava dávek NOAK. Úhrada v léčbě HŽT je zatím schválena pro rivaroxaban, u dabigatranu a apixabanu se očekává brzké schválení úhrady v indikaci TEN.

Literatura

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl): e419S–94S.
2. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis. 2013; 36(2): 133–140.
3. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30(3): 376–381.
4. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363(26): 2499–2510.
5. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366(14): 1287–1297.
6. Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2012; 159(4): 427–429.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361(24): 2342–2352.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 368(8): 709–718.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369(9): 799–808.
10. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood. 2014; 124(12): 1968–1975.

Článek přijat redakcí: 2. 3. 2015
Článek přijat k publikaci: 11. 8. 2015

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika LFUK a FN Plzeň

Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

hirmerova@fnplzen.cz
