

Rivaroxaban a inhibitory faktoru Xa v klinické praxi

M. Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Antitrombotická prevence a léčba představují jedno z nejrozšířenějších medicínských opatření v oblasti, která patří stále k nejčastějším příčinám mortality, ale i morbidity. V současnosti jsou k léčbě či prevenci tromboembolické nemoci používány hepariny, pentasaccharidy a warfarin. Tyto léky mají ale řadu nežádoucích účinků a dalších nevýhod, které nutí hledat nové možnosti, jež by naplňovaly představy o „ideálním antitrombotickém léku“. K těm patří především selektivita účinku, absence nežádoucích projevů, možnost pohodlného podávání bez nutnosti laboratorní kontroly a nízká cena. Pozornost je z výše uvedených důvodů zaměřena především na možnost ovlivnění trombinu, ať již jako cíle přímých inhibitorů, nebo inhibitorů systému generace trombinu, tedy aktivovaného faktoru Xa plazmatického systému krevního srážení (F Xa). Dosavadní opatření spočívala v injekčním podávání léků, výše zmíněné úsilí se zaměřuje na možnosti perorální léčby.

Klíčová slova: koagulace – trombóza – antitrombotikum – inhibitor Xa – rivaroxaban

Rivaroxaban and factor Xa inhibitors in clinical practice

Summary: Prevention and treatment of thrombosis represent some of the most common medical interventions in the clinical area that remains among the most common causes of mortality and morbidity. At present, heparins, pentasaccharides and warfarin are used to prevent thromboembolic events. Nevertheless, these drugs have a range of adverse effects and other disadvantages that force scientists to seek new treatment options that would fulfil the concept of an ‘ideal antithrombotic drug’. Characteristics of such an agent include selectivity of its effect, absence of adverse effects, possibility to administer the drug without the need for laboratory control and low cost. Attention is, therefore, focused on thrombin modulation either with direct inhibitors or with inhibitors of the thrombin production system, i.e. activated factor Xa of the plasma coagulation cascade (F Xa). Management so far involved injectable formulations, the efforts described above aim for oral administration of treatment.

Key words: coagulation – thrombosis – antithrombotics – Xa inhibitors – rivaroxaban

Úvod

Systém krevního srážení vykazuje za normálních okolností rovnovážný stav, který udržuje krev v uzavřeném cévním systému v tekutém stavu. K narušení této rovnováhy dochází na lokální úrovni v důsledku porušení celistvosti cévní výstelky nebo ze systémových důvodů aktivace krevního srážení v důsledku působení trombofilních dispozic. Lokální důvody nutnosti reparace cévní výstelky nebo zástavy krvácení po poranění cévy lze pokládat za fyziologické pochody, kdežto systémová nadměrná aktivace krevního srážení s případnou tvorbou sráženin je již vpravdě patologickým procesem.

V případech nadměrného srážení krve lze jako prvořadá uplatňovat antitrombotická opatření. Zmíněná opatření se liší podle toho, zda se jedná o postižení tepenného nebo žilního systému, zda se jedná o postižení jedné lokality, nebo proces systémový. Z „klasických“,

dlouhodobě užívaných antitrombotik jsou známy – kyselina acetylsalicylová k prevenci a léčbě tepenné trombózy a heparin a kumarinové preparáty (warfarin) k řešení především žilních afekcí. Zmíněné způsoby antitrombotických intervencí se někdy v rozličných modifikacích kombinují.

V souvislosti s podáváním antitrombotických léků se mohou vyskytovat potíže pramenící z nežádoucích projevů, nedostatečné či kolísající úrovně léčby, těžkostí spojených s nezbytným laboratorním sledováním a následnou úpravou dávky nebo problematické organizace péče či nespoluprací nemocného.

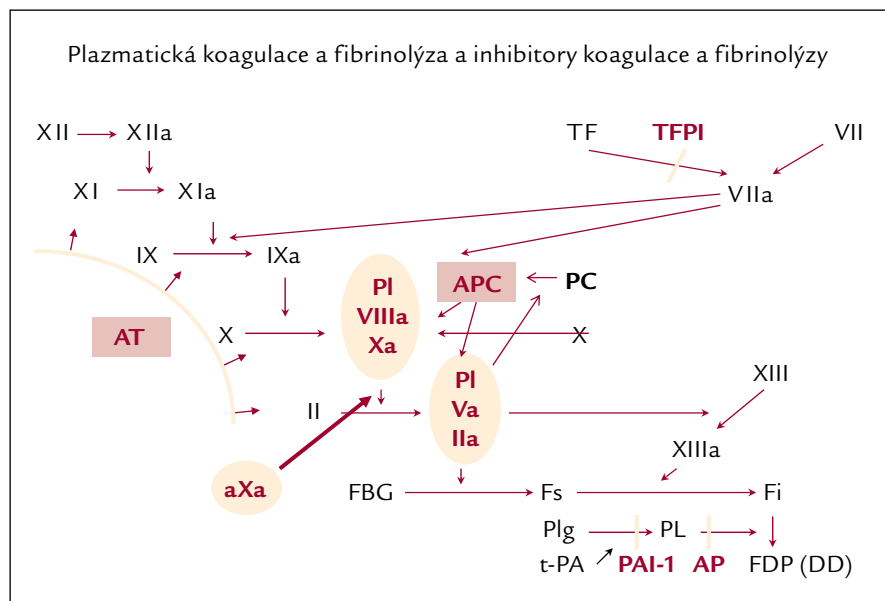
Z tohoto důvodu se hledají stále nové léky, u nichž by byly odstraněny těžkosti spojené s jejich podáváním a které by splňovaly ideál požadavků na takovou léčbu kladených. Tab. 1 uvádí požadavky na ideální antitrombotikum.

Současné poznatky o krevním srážení poskytují představu o místě nejvhod-

nějšího zaměření léčby a ukazuje se, že se jedná buď o iniciační kroky aktivace koagulace, kde hraje nejvýznamnější roli tkáňový faktor (TF), dále pak fázi generaci trombinu protrombinovým komplexem, resp. aktivovaným faktorem X (F Xa), a konečně a samozřejmě i účinek trombinu na přeměnu fibrinogenu ve fibrin (obr. 1). Možnost ovlivnění zmíněných „uzlových“ míst se liší a dnes existují medikamenty s nepří-

Tab. 1. Požadavky na ideální antitrombotickou léčbu.

- specifický účinek léku
- nízké riziko vedlejších nežádoucích projevů
- minimální ovlivnění souběžnou medikací či dietními režimy
- paušální dávkování bez nutnosti laboratorní kontroly
- možnost perorální aplikace léku
- možnost domácí léčby
- nízká cena léku



Obr. 1. Hemokoagulační procesy.

XII – faktor XII, TF – tkáňový faktor, TFPI – inhibitor tkáňového faktoru, AT – antitrombin, Xa – aktivovaný faktor X, PC – protein C, APC – aktivovaný protein C, aXa – anti-Xa aktivita, FBG – fibrinogen, Fs – solubilní fibrin, Fi – insolubilní fibrin, TAFI – trombinem aktivovatelná inhibice fibrinolýzy, Plg – plazminogen, PI – plazmin, PAI-1 – plazminogen aktivátor inhibitor 1, t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu, DD – D-dimery, FDP – fibrinogen-fibrinové degradační produkty

mým či přímým účinkem na tom kterém místě. Lze vcelku jednoduše říci, že čím je účinek léku komplikovanější, tím častější jsou pochopitelně také vícečetné problémy při jeho použití. Proto se dnes hledají především léky s přímým účinkem a v tomto směru se pozornost zaměřuje zejména na přímé inhibitory trombinu a přímé inhibitory FXa.

Nejvýznamnější látkou s antitrombotickým účinkem je dosud heparin, jehož účinek byl identifikován na počátku minulého století (McLean, Howell) a od té doby se pracuje stále na zdokonalení jeho struktury, neboť v jeho původní podobě nefrakcionované látky získané ze zvířecích tkání se jedná o směs s nestandardní strukturou. Po zjištění, že funkčně významnou strukturou heparinu je sekvence pentasacharidů, bylo přirozenou snahou získání jejich koncentráty. Tomu předcházela frakcionace a izolace fragmentů heparinů a získání tzv. nízkomolekulárních preparátů (low molecular weight heparin – LMWH), jejichž molekulová hmotnost nepřesahovala 6 000 Dal-

tonů. Jejich účinek byl dominantně zaměřen na inhibici faktoru Xa, jež významně překračovala anti-IIa inhibici, tedy ten účinek, který je častěji komplikován krvácením a který snižuje koagulační potenciál, neboť brání přeměně fibrinogenu ve fibrin. Navíc všechny účinky heparinu jsou nepřímé, zprostředkovány antitrombinem.

Jsou hledány nové možnosti: na úrovni TF se jedná o tifacogin, NAPc2 a FVIIai, ve fázi rozbíhající se koagulační protein C (v aktivní či neaktivní podobě), pentasacharidy či přímé inhibitory FXa – razaxaban, rivaroxaban a další, a na finální úrovni přeměny fibrinogenu ve fibrin, resp. přímé inhibitory trombinu – dabigatran [1].

Inhibitory faktoru Xa

Nepřímé inhibitory FXa jsou syntetická analoga pentasacharidové sekvence vázající antitrombin, která jsou součástí heparinu včetně nízkomolekulárních preparátů. Jsou chemicky modifikována tak, aby došlo k navýšení afinity k antitrombinu (AT). Řetězec molekuly je však příliš krátký na to,

aby došlo i k vazbě trombinu, proto je inhibice specifická pouze pro FXa. Tím se vlastnosti těchto léků stávají odlišnými od nízkomolekulárních heparinů [1]. Po vazbě nepřímých inhibitorů na antitrombin dochází v jeho molekule ke konformační změně, která vede k asi 300násobnému zvýšení jeho afinity k FXa [4]. Vytváří se ireverzibilní komplex AT/FXa. Poté se však z komplexu uvolňuje pentasacharid, který může opět vázat další molekulu antitrombinu [2,4].

Mezi antitrombotika, jimiž je blokována funkce FXa, je nutno zařadit i **faktor X s inhibovaným aktivním místem** (FXai), který již byl také vyzkoušen na zvířecích modelech [5].

Přímé inhibitory FXa se vážou stechiometricky 1 : 1 a blokují interakci FXa s jeho substráty. Současně dostupné přímé inhibitory vážou nejen volný FXa, ale i FXa vázaný na destičkách či fosfolipidových površích v protrombinázovém komplexu [2,3], což může představovat léčebnou výhodu ve srovnání s heparinem, nízkomolekulárními hepariny i nepřímými inhibitory FXa. Při působení těchto látek vzniká dostatečné množství trombinu k aktivaci trombocytů, a tím je udržena i tvorba primární hemostatické zátky. Předpokládá se tedy i menší krvácivá tendence nežli u konvenčních antikoagulancií či přímých inhibitorů trombinu [1].

Do této skupiny je zařazena řada látek, ať již přirozených, rekombinantních, nebo syntetických [6].

Přirozené přímé inhibitory faktoru Xa

Tick Anticoagulant Protein (TAP) je polypeptid s 60 aminokyselinami izolovaný z *Ornithodoros moubata*. Na zvířecích pokusech byla zjišťována antitrombotická účinnost srovnatelná s heparinem.

Antistasin – protein obsahující 119 aminokyselinových zbytků, izolovaný ze slinných žláz pijavice *Haementeria officinalis*. Po parenterální aplikaci na zvířecích modelech byla zjišťována sice antitrombotická účinnost, ale

vývoj léku byl zastaven pro vysokou imunogenicitu.

Lefaxin je izolován ze slin pijavice *Haementeria depressa*.

Threostasin je polypeptid z 82 aminokyselin – zatím nejúčinnější inhibitor Xa izolovaný z pijavic. Vzhledem k tomu, že jde o cizorodé proteiny, předpokládá se i u nich významná imunogenita.

Řada látek s účinkem přímých inhibitorů F Xa prokázala svou účinnost na zvířecích modelech: **ZK-807834** byl použit na léčbu arteriální i žilní trombózy u králíků [25], **FXV673** při arteriálním arteriálním postižení u psů [26], **RPR120844** v prevenci žilní trombózy u králíků [27]. U diseminované intravaskulární koagulace na kryších modelech byl účinný preparát **JTV-803** [28]. Na kryších modelech byl testován **zPD-198961** [29], jakož i další preparát **SS457**, který byl testován z pohledu účinnosti rekombinantního F VIIa v zástavě krvácení po léčbě právě tímto preparátem [30].

Syntetické přímé inhibitory faktoru Xa

DX-9065a je nepeptidový argininový derivát o malé molekule synteticky připravený. V intravenózním podání byl testován u pacientů s akutním koronárním syndromem, při perkutánní koronární intervenci (XaNADU-ACS). Perorální preparát byl zkoušen pro profylaxi při ortopedických operacích kolene [7].

Razaxaban (DPC906) je použit ve fázi II klinického testování pro profylaxi trombózy při náhradě kolenního kloubu v perorálním podání. Podobně další perorální preparát **LY517717** je podáván v II. fázi při elektivních kyčelního a kolenního kloubu. V ještě pokročilejší fázi testování jsou **apixaban**, **betrixaban**, **edoxaban**, **DU-176b**.

Rivaroxaban – BAY 59-7939 (Xarelto®) je syntetická látka, která se přímo váže (oxazolidinovou strukturou na chlorothiofenovou a morfolinovou doménu) na faktor Xa a způsobuje jeho inhibici. Afinita rivaroxabanu k faktoru

Xa je asi 1 000krát vyšší než k jiným serinovým proteázám; inhibiční koncentrace IC_{50} koresponduje s 21 nM. Rivaroxaban reaguje nejen s volným, ale i s vázaným faktorem Xa, přitom neinhibuje přímo trombin a neovlivňuje ani krevní destičky. Po perorálním podání se rychle vstřebává, k maximu účinku dochází za 1–4 hod a účinek trvá asi 9–12 hod. Biologická dostupnost činí u dávky 10 mg 80–100%. Velikost plochy pod křivkou je závislá na dávce, k ustálení koncentrace dochází 7. den, přičemž nedochází ke kumulaci léku.

Asi 2/3 léku jsou metabolizovány na neaktivní metabolity prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2, ale i mechanismy na cytochromech nezávislými. Metabolity rivaroxabanu v plazmě neprokazujeme. 1/3 aktivní látky se vyloučí nezměněná ledvinami, další asi 1/3 taktéž ledvinami, ale ve formě neaktivních metabolitů a asi 1/3 látky se vyloučí stolicí. Jeho biologický poločas činí u ortopedických pacientů asi 7–11 hod. Variabilita farmakokinetiky je střední s kolísáním mezi 30 a 40%. Zvyšuje se v den operace. Rivaroxaban slouží také jako substrát pro P-gp a BCRP [8].

Co se týče farmakodynamiky – je pozorováno dávce odpovídající prodloužení protrombinového času, závislé na použití testovací soupravy. Dochází také k prodloužení APTT, rovněž závislému na dávce. Přes uvedené není doporučeno sledování účinku léku laboratorní kontrolou za účelem úpravy jeho dávky, a to ani přesto, že je možné stanovit přímo i anti-Xa aktivitu [7].

Současnou indikací rivaroxabanu je prevence žilního tromboembolizmu u nemocných po totálních náhradách kyčle nebo kolene (viz níže), kdy se podává pooperačně v paušální dávce 10 mg p.o. (viz níže). Účinek léku před však pokládá využití i v jiných indikacích tromboembolické nemoci (viz níže).

Kontraindikací podání rivaroxabanu je krvácení, závažnější nedostatečnost jater či ledvin, těhotenství a ko-

jení a přecitlivělost na některou z pomocných látek (laktóza) přípravku. U nemocných s onemocněním ledvin s poklesem glomerulární filtrace pod 15 ml/min se nedoporučuje lék podávat a opatrnosti je třeba u nemocných s clearance pod 30 ml/min a při méně závažné poruše u osob užívajících léky snižující krevní srážení. U jaterních chorob (především cirhózy jater) je třeba opatrnosti u nemocných s jaterní nedostatečností dosahující 8 bodů stupnice dle Child-Plugha, tedy stupně B. Ve spojitosti s podáváním jiných induktorů CYP3A4 (karbamazepin, fenytoin, rifampicin, fenobarbital) může docházet ke snižování účinnosti rivaroxabanu. Nedoporučuje se rovněž podávání rivaroxabanu spolu s většinou azolových antimykotik (ketokonazol, itrakonazol, varikonazol, posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV. V kombinaci s enoxaparinem dochází sice k prodloužení krvácivosti, avšak rozdíl není hodnocen jako klinicky relevantní. Současné podání rivaroxabanu s enoxaparinem je s opatrností možné [9].

Těhotným a kojícím matkám rivaroxaban nepodáváme, protože v tomto směru chybí zkušenosti. Navíc rivaroxaban prochází placentou a do mateřského mléka a může vést ke krvácení [10].

Ve fázi I klinického zkoušení projevoval rivaroxaban velmi dobrou toleranci a nezávislost na věku, pohlaví a tělesné hmotnosti.

Rivaroxaban prošel dvěma studiemi klinického zkoušení fáze II v rámci antitrombotické prevence v ortopedii, kde byl srovnáván jeho účinek s účinkem enoxaparinu. Jedna studie zahrnující 722 nemocných se týkala zajištění antitrombotické prevence u nemocných po totální náhradě kyčelního kloubu a druhá s celkovým počtem 621 nemocných po totální náhradě kolenního kloubu. Obě studie byly randomizované, dvojité slepé, v obou byl podáván rivaroxaban ve dvojí denní dávce a srovnáván s efektem enoxaparinu v dávce 40 mg předoperačně

Tab. 2. Výsledky studií RECORD 1–4.

	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4
pacienti	4 541 (TEP kyčle)	2 509 (TEP kyčle)	2 531 (TEP kolene)	3 148 (TEP kolene)
lék (mg/den)	RRX 10 × ENX 40	RRX 10 × ENX 40	RRX 10 × ENX 40	RRX 10 × ENX 2krát 30
délka (dny)	35 ± 4 × 35 ± 4	35 ± 4 × 12 ± 2	12 ± 2 × 12 ± 2	12 ± 2 × 12 ± 2
VTE	18 (1,1 %) × 58 (3,7 %)*	17 (2,0 %) × 81 (9,3 %)*	79 (9,6 %) × 166 (18,9 %)*	67 (6,9 %) × 97 (9,1 %)*
závažná VTE	4 (0,2 %) × 33 (2,0 %)*	6 (0,6 %) × 49 (5,1 %)*	9 (1,0 %) × 24 (2,6 %)**	13 (1,2 %) × 22 (2,0 %)
sympt. VTE	6 (0,4 %) × 11 (0,7 %)	3 (0,4 %) × 15 (1,7 %)**	8 (1,0 %) × 24 (2,7 %)**	11 (0,7 %) × 18 (1,2 %)
krvácení	6 (0,3 %) × 2 (0,1 %)	1 (0,1 %) × 1 (0,1 %)	7 (0,6 %) × 6 (0,5 %)	10 (0,7 %) × 4 (0,3 %)

*p < 0,001, **p = 0,01, +p = 0,012, ++p = 0,004, *+p = 0,005

podaného u nemocných s totální náhradou kyčle anebo 2krát 30 mg u nemocných po totální náhradě kolene. Výsledek byl kontrolován bilaterální venografií a bylo zjištěno, že výskyt hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie či celková mortalita se pohybovaly mezi 16,1 a 24,4 % u nemocných léčených rivaroxabanem proti 27,8 % léčených enoxaparinem. Statisticky významný byl výskyt krvácivých projevů v závislosti na dávce – od 5 do 60 mg. Nejlepší efektivitu a bezpečnost měla dávka rivaroxabanu v rozmezí 5–20 mg.

Další studie II. fáze byly provedeny po elektivní náhradě kyčelního kloubu (ODIXa-KNEE) a při léčbě akutní žilní trombózy (ODIXa-DVT) [12].

Účinnost a bezpečnost léku v profylaxi trombózy u ortopedických pacientů byla hodnocena ve studiích fáze III s názvem RECORD 1–4 (REgulations of Coagulation in major Ortope-dic surgery reducing the Risk of DVT and PE [13–16]. Rivaroxaban v dávce 10 mg 1krát denně byl srovnáván s enoxaparinem v dávce 40 mg, resp. 2krát 30 mg po TEP kolenního kloubu v celkovém podání 35 dní, resp. 12 dní (tab. 2). Primárním cílem studie bylo zjistit rozdíl v četnosti výskytu epizod žilního tromboembolizmu potvrzeného zobrazovacími metodami a mortalita v jednotlivých skupinách.

Rivaroxaban u pacientů po elektivní endoprotéze kyčle nebo kolene **statisticky i klinicky významně snížil riziko tromboembolických komplikací** ve srovnání s enoxaparinem a je vysoce

účinný v prodloužené profylaxi po endoprotéze kyčle a kolenního kloubu.

Riziko krvácivých komplikací je nízké, srovnatelné s enoxaparinem.

Byla potvrzena účinnost a bezpečnost použitého dávkovacího schématu rivaroxabanu: **pooperační podání, 1 tableta 1krát denně.**

Celkový počet závažných nežádoucích účinků byl zaznamenán u 10,03 % pacientů léčených enoxaparinem a u 8,26 % pacientů léčených rivaroxabanem. Nejčastějším nežádoucím účinkem v obou skupinách byla anémie, zvýšení jaterních transamináz včetně GGT a u rivaroxabanu nevolnost.

V případě předávkování léku a výskytu krvácivých projevů není k dispozici specifické antidotum a je třeba provádět symptomatická opatření a nespecifickou hemostyptickou léčbu, u závažného, resp. život ohrožujícího krvácení se při neúspěchu výše uvedených opatření podává rF VII [17], případně preparát FEIBA [18]. Vzhledem k vysoké vazbě rivaroxabanu (92–95 %) na plazmatické bílkoviny (především albumin) nelze očekávat úspěšné odstranění léku dialýzou.

V souvislosti s tromboembolickou nemocí byl rivaroxaban testován ve studiích EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE [19], kde byl opět srovnáván účinek rivaroxabanu s enoxaparinem. Rivaroxaban byl podáván v dávce 2krát 15 mg 21 dní, poté 20 mg 1krát denně po dobu 3, 6 či 12 měsíců, enoxaparin 2krát denně po 5 dní s následnou warfarinizací s nastavením INR do tera-

peutického rozmezí 2,9–3,0 po stejné dlouhou dobu s rivaroxabanem. Pokračováním byla studie EINSTEIN EXTENSION [20], kdy se po termínu ukončení antitrombotické léčby podával části nemocných rivaroxaban dále, zatímco jiným (srovnávaná skupina) ne. Výsledky této studie byly prezentovány H. Bullerem na poslední konferenci Americké hematologické společnosti v prosinci minulého roku a vyzněly ve prospěch rivaroxabanu velmi příznivě.

Studie ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K antagonists for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) je zaměřena na testování účinnosti rivaroxabanu u nemocných s fibrilací síní (dávka 20 mg srovnávána s léčebnou dávkou warfarinu s INR 2,5) [21], zatímco studie ATLAS ACS TIMI 46 (The Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome) [22] je zaměřena na určení tolerance dávky rivaroxabanu (podávaného spolu s antiagregační léčbou kyselinou acetylsalicylovou) u nemocných s koronárním syndromem, při srovnání s duální terapií kyselinou acetylsalicylovou v kombinaci s thienopyridiny.

Klinické hodnocení rivaroxabanu lze shrnout do výsledků následujících studií fáze III [21] (tab. 3).

Není bez zajímavosti, že se takřka současně objevují dva antitrombotické léky – rivaroxaban (Xarelto) a dabigat-

ran (Pradaxa), léky, na které odborná veřejnost netrpělivě čekala a které spojuje vedle základního požadavku protisrážlivého účinku hned několik aspektů: perorální podání a absence nutnosti sledování účinku léku laboratorní kontrolou za účelem úpravy jeho dávkování. Doporučena je u obou léků paušální dávka. Zásadním rozdílem mezi oběma léky je odlišnost místa dominantního účinku každého z obou preparátů v procesu krevního srážení. Výše zmíněné vyvolává v každém případě logický požadavek vzájemného srovnání (tab. 4) [23].

Přirozeně se nabízí také otázka, zda je možné vymezit specifické indikace pro ten či onen preparát, zda lze či zda je třeba, upřednostnit v odlišných indikacích inhibitor faktoru Xa nebo inhibitor trombinu.

Z obecných teoretických principů lze dovozovat, že anti-Xa účinek brání apozici trombu a mohl by být využit tehdy, je-li trombus již přítomen a má-li se docílit jeho odbourávání zamezením jeho zvětšování při současně stimulaci fibrinolýzy. Naopak inhibitory trombinu by se mohly hodit spíše

Tab. 3. Klinické hodnocení rivaroxabanu.

Studie	Indikace	Design
RECORD	prevence VTE u pacientů THR, TKR	asi 12 000 pacientů RRX × ENX
MAGELLAN	prevence VTE ve vnitřním lékařství	asi 8 000 pacientů RRX × standardní terapie
ROCKET AF	prevence CMP u pacientů s FS	asi 14 000 pacientů RRX × warfarin
EINSTEIN	léčba VTE	asi 7 500 pacientů RRX × standardní terapie
ATLAS 2 TIMI 51	sekundární prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem	13 000–16 000 pacientů RRX × placebo

k primární prevenci, kdy se snažíme za každou cenu zabránit tvorbě trombu, a to i za cenu zvýšeného rizika krvácení. V prvé řadě se však opíráme přitom především o tíhu doporučení existujících studií, které jsou u obou preparátů koncipovány obdobným způsobem.

Nepřímé inhibitory faktoru Xa

Danaparoid. Jde o směs glykosaminoglykanů (heparan sulfát 84%, dermatan sulfát 12%) s predominantním

anti-Xa působením. Poměr aktivity anti-Xa/F IIa je u této látky 22 : 1 v porovnání s hodnotou 1 : 1 u nefrakcionovaného heparinu či 3–4 : 1 u nízkomolekulárních heparinů [5]. Nejčastěji je užíván u heparinem indukované trombocytopenie.

Dávkování preparátu je upravováno dle tělesné hmotnosti nemocného. Při renální insuficienci je nutná redukce dávek. Většina pacientů nemusí být k úpravě léčby monitorována, pokud by však byla kontrola nutná, musí být

Tab. 4. Srovnání rovarixabanu (Xarelto®) a dabigatranu (Pradaxa®).

	Xarelto®	Pradaxa®
složení	rivaroxaban	dabigatran
přímý inhibitor	F Xa	F IIa
dávkování	10 mg	75–110 mg, následně 150–220 mg
doba načasování podání	6–10 hod	1–4 hod
ledvinná nedostatečnost	nutná opatrnost	kontraindikováno
jaterní nedostatečnost	nutná opatrnost při insuficienci Child-Plugh B. KI při současné koagulopatii	nedoporučuje se podávat při dvojnásobném zvýšení jaterních testů
stáří nad 75 let	dávka bez úprav	redukce denní dávky na 150 mg
vyšší tělesná hmotnost	dávka bez úprav	pečlivý dohled u nemocných po 50 a nad 159 kg
pohlaví	dávka bez úprav	u žen vyšší citlivost bez požadavku úpravy dávky
epidurální anestezie	zavedení katétru za 6 hod po aplikaci a jeho odstranění za 18 hod po aplikaci léku	první dávka léku za 2 hod po odstranění katétru; pooperační ponechání epidurálního katétru se nedoporučuje
lékové interakce	opatrnost při současném podání LMWH, ASA, antiagregancia, nesteroidní antiflogistika, makrolidy, azoly, inhibitory proteáz HIV	při amiodaronu snížení dávky na 150 mg, při verapamilu a klaritromycinu je nutná opatrnost; nedoporučuje se po podávat s jakýmkoli antikoagulancii/antitrombotiky; kontraindikace chinidinu

metodika stanovení anti-Xa aktivity nastavena přímo na danaparoid.

Fondaparinux (Arixtra). Jde o jediný preparát skupiny, který byl schválen k běžnému použití US FDA (US Food and Drug Administration) a EMEA (European Medicine Evaluation Agency) [31].

Fondaparin je sulfátovaný penta-sacharid, který nepřímo inhibuje faktor Xa. Tvoří přitom přechodné nekovalentní vazby s antitrombinem a katalyzuje jeho konformační změnu, která vede k expozici argininového residua. S jeho pomocí pak dochází k vazbě na faktor Xa. Tím se zvyšuje vazba asi 300krát. Fondaparin vede také k inhibici faktorů VIIa a IXa, ale tato inaktivace je asi 25násobně slabší nežli inhibice F Xa a antikoagulační vlastnosti preparátu významněji neovlivňuje [32]. I když fondaparinux může vést ke vzniku anti-PF4/heparin protilátek, k vazbě na destičkový faktor 4 (PFA4) takřka nedochází, a proto riziko heparinem indukované trombocytopenie není téměř žádné [33,34]. Po subkutánní aplikaci dosahuje lék maximální koncentrace za 1,7 hod a má poločas 17 hod, což umožňuje aplikaci preparátu jednou denně. Je vylučován ledvinami a může se kumulovat při renální insuficienci. Při snížení kreatininové clearance pod 30 ml/min je jeho podání kontraindikováno.

Pro profylaxi žilního tromboembolizmu byl fondaparin podáván v dávkování 2,5 mg subkutánně jednou denně, k léčbě se užívá dávkovací schéma závislé na tělesné hmotnosti – pro pacienty o hmotnosti 50–100 kg dávka 7,5 mg s.c. denně, pro nemocné < 50 kg dávka 5 mg, pro ty s hmotností > 100 kg dávka 10 mg. Dávky byly testovány v II. fázi klinického zkoušení ve studii Rembrandt.

Preparát je schválen pro léčbu akutní hluboké žilní trombózy, plicní embolie, pro antitrombotickou prevenci u ortopedických výkonů. V Evropě je navíc schválena profylaxe trombózy u rizikových interních pacientů, u akutních koronárních syndromů [1,34] a k profy-

laxi trombózy ve všeobecné chirurgii [32].

Vzhledem k tomu, že u fondaparinuxu není zjišťována heparinem indukovaná trombocytopenie, je třeba dle výsledků *in vitro* studií i klinicky potvrdit možnost jeho využití u nemocných s HIT [35].

U většiny nemocných kontrola léčby fondaparinuxem není nutná. Fondaparinux má minimální efekt na aktivovaný srážecí čas (ACT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a neovlivňuje protrombinový test [36]. Je-li laboratorní monitorování prováděno, musí být stanovení anti-Xa kalibrováno přímo na daný preparát.

V proběhlých klinických studiích jsou krvácivé komplikace při podávání fondaparinuxu srovnatelné s jinými antitrombotiky podávanými v téže indikaci (nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny). Je však nutno zdůraznit, že do studií byli zařazováni nemocní s nízkým rizikem krvácení. Riziko krvácení se zdá být vyšší u nemocných s renální insuficiencí, u pacientů pod 50 kg tělesné hmotnosti a při zahájení léčby v prvních 6 hod po operačním výkonu [1]. Tak jako i u jiných novějších antitrombotik, i v tomto případě je problém chybění specifického antidota. V případě závažného krvácení lze použít aktivovaný faktor VII [37].

Idraparinux. Jde o modifikovaný hypermetetylovaný derivát fondaparinuxu (viz níže), který váže antitrombin s tak velkou afinitou, že se poločas léku vyrovná poločasu antitrombinu (80–130 hod). Tento dlouhý poločas umožňuje dávkování jednou týdně v subkutánní aplikaci [1,7].

Idraparinux byl ve studiích původně testován jako takový, později jeho biotinylovaná forma, která má oproti původní formě výhodu v možnosti okamžité reverzibility efektu avidinem.

Ve III. fázi klinického zkoušení byl idraparin použit pro léčbu žilního tromboembolizmu (Van Gogh DVT, Van Gogh PE). V léčbě žilní trombózy byla prokázána ekvivalence idraparinuxu se standardním režimem (LMWH + war-

farin), při léčbě plicní embolie byl však idraparinux významně méně účinný. Nedostatky této studie, zejména nízké dávkování v počátku léčby u plicní embolie, měly být testovány s novou biotinylovanou formou ve studii CASSIOPEA. Idraparinux v dlouhodobé prevenci cévní mozkové příhody při fibrilaci síní byl testován ve studii AMADEUS. V této studii byl idraparinux o něco méně účinný než standardní režim, navíc vyvolával čtenější krvácení. Studie AMADEUS byla proto předčasně ukončena. Nedostatky této studie měla napravit studie BORREALIS-AF s novou biotinylovanou formou idraparinuxu. Preparát by mohl být léčebnou alternativou pro nemocné, u nichž je léčba perorálními antikoagulanty problematická [1,38].

Závěr

Nová antitrombotika, která blokují funkci faktoru Xa, mají ve srovnání s klasickými antitrombotiky typu heparinu, nízkomolekulárních heparinů a warfarinu některé výhody. Patří mezi ně malé ovlivnění funkce trombocytů, chybění farmakologických interakcí s kyselinou acetylsalicylovou, nesteroidními antirevmatiky, s warfarinem, chybění vazby na jiné proteiny, možnost aplikace jednou denně. Některé preparáty (rivaroxaban) jsou schváleny pro perorální aplikaci. První indikací je prevence tromboembolických komplikací v ortopedii, kde se rivaroxaban ukázal jako účinnější a stejně bezpečný jako enoxaparin.

Jaký budou mít tyto preparáty přínos v léčbě či profylaxi žilní či arteriální trombózy, ukáže až širší zavedení do klinické praxe.

Literatura

1. Geerts W. Factor Xa inhibitors. Hematology 2004, American Society of Hematology Education Program Book: 428–431.
2. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. Blood 2005; 105: 453–463.
3. Weitz JI, Hirsh J. New antithrombotic drugs. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds). Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1529–1544.

4. Turpie AG. Pentasaccharides. *Semin Hematol* 2002; 39: 158–171.
5. Moll S, Roberts HR. Overview of anticoagulant drugs for the future. *Semin Hematol* 2002; 39: 145–157.
6. Bultas J, Karetová D. Nové trendy farmakoterapie kardiovaskulárních chorob. *Vnitř Lék* 2004; 50 (Suppl 1): S37–S58.
7. Weitz JI, Hirsch J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 265S–286S.
8. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1238–1247.
9. Kubitz D, Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 843–855.
10. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW et al. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 925–937.
11. Turpie AG, Fischer WD, Bauer KA et al. ODIa-Knee Study Group. BAY 59-7939: An oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase I dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2479–2486.
12. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber S et al. Treatment of acute, symptomatic, proximal deep vein thrombosis with the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939) – The ODIa-DVT dose-ranging study. *World Congress Cardiology* 2006. Abstract P4569.
13. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–2775.
14. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. 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.
15. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–2786.
16. Turpie AG, Bauer KA, Berkowitz SD et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
17. Tinel H, Huetter J, Perzborn E. Recombinant factor VIIa partially reverses the anticoagulant effect of high-dose rivaroxaban – a novel, oral Factor Xa inhibitor – in rats. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): Abstract P-W-652.
18. Perzborn E, Tinel H. FEIBA reverses the effect of a high dose of rivaroxaban in rats. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36: A40.
19. Buller HR. Once daily treatment with an oral, direct factor Xa inhibitor – rivaroxaban (BAY 59-7939) – in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis. *The EINSTEIN-DVT dose-finding study. World Congress Cardiology* 2006. Abstract P4568.
20. Buller HR. Once-daily oral rivaroxaban versus placebo in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism. *The Einstein-Extension Study. Blood* 2009; 114: Abstract No LBA-2.
21. Haas S. Rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol* 2009; 82: 339–349.
22. Gibson CM, Mega JL, Hammett CJ et al. Randomized comparison of rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, with placebo in patients with acute coronary syndromes: the ATLAS ACS-TIMI 46 trial. *Circulation* 2008; 118: 2311.
23. Kvasnička J. Nová perorální antitrombotika – poznámky pro praxi. *ČSTH* 2009.
24. Fischer WD, Ericsson BI, Bauer KA et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopedic surgery: Pooled analysis of two studies. *Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis. Thromb Haemost* 2007; 97: 931–937.
25. Abendschein DR, Baum PK, Martin DJ et al. Effects of ZK-807834, a novel inhibitor of factor Xa, on arterial and venous thrombosis in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 796–805.
26. Rebello SS, Kasiewski CJ, Wang W et al. Role of short-term inhibition of factor Xa by FX673 in arterial passivation: A study in a chronic model of thrombosis in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 288–297.
27. Bostwick JS, Bentley R, Morgan S et al. RPR120844, a novel, specific inhibitor of coagulation factor Xa inhibits venous thrombosis in the rabbit. *Thromb Haemost* 1999; 81: 157–160.
28. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T et al. Beneficial effect of JTV-803, a new synthetic inhibitor of activated factor X, against both lipopolysaccharide-induced and tissue factor-induced disseminated intra-vascular coagulation in rat models. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 233–239.
29. Chi L, Peng YW, Gipson G et al. In vitro and in vivo antithrombotic activity of PD-19891, a novel synthetic factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 493–500.
30. Wong PC, Pinto DJ, Knabb RM. Effects of recombinant factor VIIa on the antithrombotic and bleeding time effects of SS457, a direct factor Xa inhibitor, in rats. *Arterioscler Thromb BASF Biol* 2004; 24: E-66.
31. Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. Management of thrombotic and cardiovascular disorders in the new millennium. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 101–108.
32. Robinson DM, Wellington K. Fondaparinux sodium: a review of its use in the treatment of acute venous thromboembolism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 335–346.
33. Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present and future. *Arch Intern Med* 2003; 163: 759–768.
34. Mehta SR, Yusuf S, Granger CB et al. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to assess strategies in acute ischemic syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005; 150: 1107.
35. Savi P, Chong BH, Greinacher A et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicentre study with unfractionated heparin. *Blood* 2005; 105: 139–144.
36. Tobu M, Iqbal O, Messmore HL et al. Influence of different anticoagulant agents on fibrinopeptide a generation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 273–292.
37. PERSIST Investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis: a phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 47–53.
38. Penka M, Bulíková A, Matýšková M. Nová antitrombotika. *Postgrad Med* 2009; 11: 124–132.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 2. 4. 2010
Přijato po recenzi: 28. 4. 2010