

NOVÁ PERORÁLNÍ ANTITROMBOTIKA V PREVENCÍ A LÉČBĚ TROMBEMBOLIZMU

D. Karetová, J. Bultas

Souhrn

Warfarin má za sebou dlouhou historii na místě zlatého standardu orální antikoagulační medikace. V posledních letech však přicházejí nová antikoagulantia, aspirující na převzetí jeho pozice. Vývoj se zaměřil zejména na přímé inhibitory trombinu a přímé inhibitory faktoru Xa. Nejdále v registraci je dabigatran (Pradaxa®), následován rivaroxabanem (Xarelto®) a apixabanem (Eliquis®). Jde o perorální přípravky, působící cíleně, a sice blokadou jednotlivých faktorů koagulační kaskády – faktoru Xa (xabany) a faktoru II (gatransy), bez nutnosti monitorace, ale bez možnosti podání specifického antidota. Jsou již běžně užívána v prevenci tromboembolické nemoci (TEN) v ortopedii, začíná éra jejich podávání v prevenci systémových embolizací u fibrilace síní, blíží se registrace v léčbě akutní žilní trombózy, plicní embolie a sekundární profylaxe těchto příhod. Ostatní molekuly jsou zatím ve stadiu klinického hodnocení (např. edoxaban, betrixaban, otamixaban).

Klíčová slova

prevence tromboembolické nemoci – perorální antikoagulantia – dabigatran etexilát – rivaroxaban – apixaban

Abstract

New peroral antithrombotics in the prevention and treatment of thromboembolism. Warfarin has a long history as a golden standard in oral anticoagulation medication. In recent years, however, new anticoagulants have appeared, aspiring to take over the helm. Development has focused mainly on direct inhibitors of thrombin and direct inhibitors of Factor Xa. The greatest progress in the registration process has been achieved by dabigatran (Pradaxa®), followed by rivaroxaban (Xarelto®) and apixaban (Eliquis®). They are peroral agents with pointed effect, i.e. they block individual factors of the coagulation cascade – Factor Xa (xabans) and Factor II (gatrans), without any monitoring being necessary, but without any possibility to administer a specific antidote. They are already commonly used in the prevention of thromboembolic disease (TED) in orthopaedics and are starting to be administered as part of the prevention of systemic embolization in patients with atrial fibrillation. Registration for the purpose of treatment of acute venous thrombosis, pulmonary embolism and secondary prophylaxis of these events is approaching. Other molecules are currently at the stage of clinical trials (for instance, edoxaban, betrixaban, otomixaban).

Keywords

prevention of thromboembolic disease – peroral anticoagulants – dabigatran etexilate – rivaroxaban – apixaban

Úvod

V letošním roce vyšla nová zásadní doporučení pro antitrombotickou léčbu – 9. vydání Americké společnosti lékařů zabývajících se onemocněními hrudníku (9th ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines) – publikovaná v časopisu CHEST. Došlo zde k mnoha změnám vzhledem k registraci nových antitrombotik, která zřejmě změni léčebné praktiky.

Počet nemocných, kteří jsou indikováni k profylaxi tromboembolické nemoci (TEN) – žilní trombózy a plicní embolie, prevenci embolizace v tepenném řečišti, případně již jsou antikoagulantii léčeni pro vzniklé trombo-

embolické komplikace, stále narůstá. V současné době jsou v ČR léčeni antikoagulantii asi 2 % populace. U většiny nemocných jde o dlouhodobé podávání antikoagulantii v ambulancím režimu, proto je těžiště této léčby v aplikaci přípravků s možností perorálního podání.

Do nedávné doby byl jediným přípravkem tohoto druhu na trhu warfarin, nepochybně účinný lék, u něhož však jsou za desetiletí podávání dobře známa veškerá úskalí podávání. I přes velkou zkušenost lékařů s jeho aplikací, s možnostmi genetického stanovení typu jeho metabolismu či novějšími metodami monitorace, je zřejmé, že část nemoc-

ných indikovaných k antikoagulační léčbě není takto léčena buď pro epizodu proběhlého krvácení, či pro obavy z možného jeho navození, případně se lékař obává rizika interakcí s jinými léky či potravinami a velkého kolísání hladiny. Procento těch, kteří by měli být warfarinem léčeni a nejsou, není malé – odhaduje se, že jen polovina indikovaných je ve skutečnosti léčena. Současně víme, že procento těch, kteří jsou warfarinem léčeni s adekvátními hodnotami protrombinového času, je také nízké – jestliže v klinických studiích jde o 65 % času v terapeutickém rozmezí, pak v reálné praxi dosahuje uspokojivé kontroly intenzity méně než 50 % léčených. Víme přitom jistě, že inhibice plazmatické koagulační kaskády pomocí antagonistů vitamínu K snižuje významně tromboembolické riziko u pacientů s fibrilací síní, naproti tomu protidestičková léčba neposkytuje v tomto směru dostatečnou ochranu.

Proto vývoj nových antikoagulantii s cílenou inhibicí jednotlivých faktorů koagulační kaskády a současně perorálně účinných je v posledních 10 letech nejvýznamnější událostí v oblasti farmakoterapie, minimálně to platí pro kardiologii.

Hlavní rysy nových antikoagulantii

Nové molekuly jsou vyvíjeny jako přímé a selektivní inhibitory unikátního enzymu nebo fáze koagulační kaskády. Hlavním cílem působení je nejčastěji faktor X nebo faktor II (trombin).

K ovlivnění trombinu byl vyvinut *dabigatran*, k inhibici faktoru Xa *rivaroxaban* a *apixaban*, které jsou již schváleny pro klinické užití pro konkrétní indikace. Nicméně ve III. fázi klinického výzkumu jsou i další „xabany“ – *edoxaban*, *betrixaban* či *darexaban*, další molekuly mají zatím označení kódové.

Těmto molekulám je společné to, že je lze podávat ve fixních dávkách bez nutnosti monitorace. Liší se farmakologicky zejména ve způsobu eliminace z organismu (renální/gastrointestinální) a počtu denních dávek podání (1/2). Společné je jim také to, že není známo specifické antidotum při nutnosti reverze účinku (tab. 1).

Klinické hodnocení antikoagulancií proběhlo nejprve v indikaci farmakoprofylaxe TEN v ortopedických indikacích, kde doba podávání je relativně krátká a přitom incidence příhod (bez zajištění antikoagulancií) je vysoká. Následují pak déletrvající studie v léčbě akutní žilní trombózy a prolongovaného podávání a v prevenci systémových embolizací u fibrilace síní. Pak teprve přicházejí studie prevence TEN u dalších typů nemocných s vysokým tromboembolickým rizikem. Dnes zakotvila nová antikoagulancia v indikaci profylaxe tromboembolie u nemocných po ortopedických výkonech a s fibrilací síní, v indikaci prevence ischemických příhod u akutních koronárních příhod jsme ve fázi schvalování ke klinickému použití. Do budoucna však můžeme očekávat i možnost podávání u dalších indikací, například u nemocných s umělými chlopněmi či v profylaxi flebotrombózy mimo ortopedické stavy, ale i v léčbě akutní žilní trombózy.

Nové perorální léky pro prevenci a léčbu žilního tromboembolizmu (TEN) a pro prevenci systémové embolizace u fibrilace síní

Dabigatran etexilát – inhibitor trombinu (Pradaxa®)

Jediným v současnosti dostupným perorálním inhibitorem trombinu je dabigatran, jde o přímou a reverzibilní inhibici jeho působení. Proléčivo dabigatran etexilát je metabolizováno již na úrovni enterocytu (bez účasti izoenzymů CYP) na aktivní substanci s rychlým nástupem účinku (maximální

efekt se objevuje za 1–2 hod po podání), s dlouhou dobou působení (plazmatický poločas je 14–17 hod), která umožňuje podat lék v jedné či dvou denních dávkách (1krát 220 mg či 2krát 150 mg).

Dabigatran není substrátem izoenzymů CYP, je však substrátem efluxní pumpy – glykoproteinu P. Můžeme se proto setkat se zvýšením dostupnosti dabigatranu o 50–150 % při současném podávání inhibitorů tohoto transportéru (verapamil, azolová antimykotika, amiodaron, klaritromycin). Eliminace dabigatranu probíhá převážně cestou renální (80 % je vyloučeno ledvinami v nezměněné podobě). 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 výše uvedených tří studií ukázala, že v jedné denní dávce 220 mg se léčba dabigatranem v žádném ze sledovaných ukazatelů účinnosti či bezpečnosti nelišila od efektu referenčního enoxaparínu. Noninferiorita dabigatranu proti enoxaparínu v dávce 40 mg byla potvrzena i ve studii RE-NOVATE II u nemocných po elektivní náhradě kyčelního kloubu a v poklesu velkých tromboembolických příhod a s tím spojené mortality byl superiorní. V těchto ortopedických indikacích byl dabigatran také registrován a je v ortopedii užíván [1,2].

V léčbě tromboembolické žilní nemoci byly s dabigatranem publikovány výsledky studie RE-COVER (randomizováno 2 539 nemocných s akutní žilní trombózou v poměru 1 : 1 k léčbě warfarinem nebo dabigatranem, v dávce 150 mg 2krát denně, iniciálně byli nemocní léčeni heparinem po dobu 5–11 dnů). Na konci šestiměsíčního období léčby byly vyhodnoceny parametry rekurence tromboem-

bolické události a úmrtí s tímto souvisejících. K rekurenci TEN došlo u 30 nemocných léčených dabigatranem a 27 na warfarinu, tento rozdíl není statisticky signifikantní a noninferiorita dabigatranu byla potvrzena. Počty krvácení 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 porovnání s antikoagulací warfarinem nebyl dabigatran horší, přičemž výskyt krvácení se snížil (doložen pokles rizika o 48 %) [3].

Dvě další studie prověřovaly efekt prodlouženého podávání dabigatranu v dávce 150 mg 2krát denně, po ukončení alespoň šestiměsíční antikoagulační léčby. Ve studii RE-SONATE šlo o porovnání s placebem, snížení rizika rekurence TEN u dabigatranu činilo 92 %, bez nárůstu velkého krvácení [4]. Ve studii RE-MEDY, porovnávající extenzi léčby dabigatranu proti warfarinu, byl dabigatran vyhodnocen jako noninferiorní, se snížením rizika velkého krvácení [5].

Na základě studie RE-LY u nemocných s fibrilací síní v prevenci tromboembolizmu byl dabigatran registrován jako první z těchto nových molekul v indikaci prevence tromboembolizmu při nevalvulární fibrilaci síní. V otevřeném podávání (ale se zaslepením dvou dávek dabigatranu) byla prokázána lepší účinnost vyšší dávky 150 mg 2krát denně dabigatranu při srovnatelném riziku krvácení a srovnatelná účinnost s nižší četností krvácení u nižší dávky dabigatranu – 110 mg 2krát denně. Průměr skóre CHADS₂ určujícího rizikovitosti pacientů pro embolizaci byl 2,1. Snížení celkové mortality bylo na hranici statistické významnosti, ale vaskulární mortalita poklesla významně [6–8]. V následujících vyhodnoceních bylo ukázáno, že věk neovlivňuje benefit z léčby a že čas v terapeutickém rozmezí INR činil 65,5 % stanovení [9,10].

Inhibitory faktoru Xa – faktor Xa má výsadní postavení v katalýze konverze pro-

Tab. 1. Srovnání účinku nejvýznamnějších nových perorálních antikoagulancií.

Lék	Mechanismus působení	Renální exkrece	Poločas účinku	Nástup účinku/ maximální efekt	Biolog. dostupnost	Interakce
<i>dabigatran</i>	antagonista trombinu	80 %	12–17 hod	30 min / 2 hod	6,5 %	amiodaron, verapamil, azolová antimykotika, klaritromycin
<i>rivaroxaban</i>	antagonista faktoru Xa	66 %	5–11 hod	30–60 min/2–3 hod	80 %	amiodaron, verapamil, azolová antimykotika, klaritromycin, ritonavir
<i>apixaban</i>	antagonista faktoru Xa	27 %	8–14 hod	30–60 min/2–3 hod	50 %	amiodaron, verapamil, azolová antimykotika, klaritromycin

trombinu 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 proteinů C a S. Přímé inhibitory faktoru Xa („xabany“), na rozdíl od inhibitorů nepřímých, nevyžadují ke svému působení „zprostředkovatelskou“ molekulu a díky výrazně menší molekule nic nebrání inhibici faktoru Xa již zavzatého do protrombinázového komplexu.

Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban je aktivní látka s vysokou perorální dostupností (80 %), maximální plazmatickou koncentrací 2–3 hod po podání a dostatečným poločasem (7–11 hod) umožňujícím aplikaci 1krát či 2krát denně. Třetina podané látky je vyloučena nezměněná ledvinami, třetina je metabolizována játry (cestou CYP3A4, ale i mimo tento cytochromový systém) a vyloučena pak ve stolici a jedna třetina po metabolizaci je vyloučena ledvinami. Prodloužená doba eliminace (nad 6–9 hod) je u starých pacientů a u nemocných v pokročilé renální insuficienci, neměl by být podáván při renální clearance pod 15 ml/min, opatrnosti je třeba u těžších hepatopatií. Silné inhibitory CYP3A4 a P-glykoproteinu (verapamil, azolová antimykotika, amiodaron, klaritromycin, ritonavir aj.) jsou jako komedikace kontraindikovány pro možnost přílišného zvýšení koncentrace rivaroxabanu.

Terapeutický i krvácivý potenciál v profylaxi tromboembolie u ortopedických operací byl porovnáván s enoxaparinem u celkem 12 730 nemocných ve čtyřech studiích (studie RECORD 1–4). Rivaroxaban byl podáván v jedné 10mg dávce postoperačně (6–8 hod po jejím ukončení), enoxaparin 40 mg rovněž 1krát denně (pouze ve studii RECORD 4 byla užitá dávka enoxaparinu 30 mg 2krát denně). Doba podávání byla 14 dní po náhradách kolenního kloubu a 35 dní po náhradách kyčle. 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 ukazatelích 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, nelišil se ani výskyt vzestupu jaterních enzymů [11–14].

Analýza všech čtyř výše uvedených studií posoudila souhrn symptomatických tromboembolických příhod a celkové mortality a potvrdila signifikantní snížení u léčených rivaroxabanem [15].

Studie MAGELLAN prověřovala efekt 31–39denního podávání 10 mg rivaroxabanu 1krát denně u nemocných hospitalizovaných pro akutní interní chorobu (proti 40 mg enoxaparinu podávaného 6–14 dnů). Při hodnocení v 10. dni se kompozitní tromboembolické příhody nelišily (včetně úmrtí ve vazbě na TEN), celkově byl rivaroxaban hodnocen jako noninferiorní v závěru podávání, ale při vyšším procentu krvácení [16].

Studie EINSTEIN prověřila noninferioritu rivaroxabanu oproti enoxaparinu v léčbě flebotrombóz a plicní embolie. Rivaroxaban byl podáván již v akutní fázi trombózy v postupných dávkách: 15 mg 2krát denně po tři týdny, pak 20 mg 1krát denně – po tři, šest nebo 12 měsíců. Superiorita rivaroxabanu oproti placebo byla sledována po dokončení šesti- nebo 12měsíčního cyklu léčby. Jako primární ukazatel byla posuzována rekurence trombózy. Studie zahrnula 3 449 nemocných a rivaroxaban z pohledu účinku potvrdil nonin-

ferioritu. Frekvence krvácení se v obou skupinách nelišila (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 %), čtyři nemocní aktivně léčení významně krváceli, v placebové větvi nikdo [17].

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 dvou rizikových faktorů, průměrné skóre CHADS₂ bylo 3,47). I v této studii u 14 000 nemocných, středně až silně rizikových pro tromboembolii, nebyla léčba rivaroxabanem horší oproti antikoagulační léčbě warfarinem. Stejně tak se nelišily počty krvácení celkově, s menším počtem fatálních a intrakraniálních krvácení u rivaroxabanu [18].

Apixaban (Eliquis®)

Apixaban je perorálně účinný inhibitor faktoru Xa, jehož biologická dostupnost je vyšší než 45 %, blokuje volný i vázaný faktor Xa. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 2 hod, výhodou je dlouhá doba působení (plazmatický t_{1/2} je 8–14 hod), proto je podáván 1–2krát denně. Apixaban je částečně

Tab. 2. Přehled studií s dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem.

Název substance	Indikace	Akronym názvu studie
dabigatran	fibrilace síní	RE-LY
	prim. prevence TEN	RE-NOVATE I, II RE-MOBILIZE RE-MODEL
	akutní léčba TEN	RE-COVER RE-COVER II
rivaroxaban	sekund. prevence TEN	RE-MEDY RE-SONATE ROCKET-AF
	fibrilace síní	
	prim. prevence TEN	
	• ortopedie • interní lék. akutní léčba TEN	RECORD 1–4 MAGELLAN EINSTEIN DVT EINSTEIN PE
apixaban	sekund. prevence TEN	EINSTEIN extension
	akut. koron. syndrom	ATLAS ACS TIMI 51
	fibrilace síní	ARISTOTLE AVERROES
	prim. prevence TEN	
	• ortopedie • interní lék. akutní léčba TEN	ADVANCE 1–3 ADOPT AMPLIFY
sekund. prevence TEN	AMPLIFY extension	
akut. koronární syndrom	APPRAISE-2	

Tab. 3. Výhody jednotlivých typů perorálních antikoagulantů.

výhody dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu	<ul style="list-style-type: none"> • fixní dávky • bez nutnosti monitorace • sporadické lékové interakce • bez interakcí s potravou
výhody warfarinu	<ul style="list-style-type: none"> • dobře prověřená účinnost • možnost reverze účinku • nízké náklady na léčbu

metabolizován systémem CYP3A4 a je substrátem glykoproteinu P, proto i zde platí kontraindikace současného podání inhibitorů těchto dvou systémů (verapamilu, azolových antimykotik, amiodaronu, klaritromycinu a ritonaviru). Apixaban je částečně metabolizován v játrech a vylučován stolicí (cca 70 %), z menší části je eliminován i ledvinami (25 %), u nemocných s mírnou nebo středně těžkou poruchou renálních funkcí tedy není nutná úprava dávkování.

S apixabanem probíhá řada studií v rámci programu EXPANSE (60 000 nemocných ve 45 zemích). První studie v ortopedické profylaxi TEN byly ADVANCE-1, ADVANCE-2 a ADVANCE-3 (dávka apixabanu 2,5 mg 2krát denně podaná 12–24 hod po operaci). Kromě výsledků první studie (kde byl enoxaparin podáván v dávce 30 mg 2krát denně, což je v US obvyklý režim) prokázaly další dvě studie vyšší účinnost apixabanu oproti enoxaparinu (40 mg denně) v ukázce vzniku TEN a veškerých úmrtí, bez nárůstu krvácení [19,20]. Jeho výhodou je to, že první aplikace po operaci může být na základě těchto studií podána odloženě, po 12–24 hod. Počty velkých nebo klinicky významných krvácení se statisticky významně nelišily.

Studie ADOPT sledující četnost TEN u interních pacientů (apixaban 2,5 mg 2krát denně po 30 dnů oproti enoxaparinu 40 mg po 6–14 dnů) neprokázala superioritu apixabanu a byla spojena s vyšším krvácením.

V indikaci léčby flebotrombózy proběhla studie BOTTICELLI-DVT, která porovnávala účinnost tří dávek apixabanu (5 a 10 mg 2krát denně, 20 mg jednou denně) oproti standardní léčbě nízkomolekulárním heparinem a antagonistou vitamínu K. Léčba trvala tři měsíce. Primární ukazatel účinnosti – rekurence symptomatické flebotrombózy nebo nárůst trombu u asymptomatických forem – byl v 4,7 % u léčených apixabanem a 4,2 % u konvenčně léčených. Nebyl rozdíl v parametrech bezpečnosti léčby [21].

Ve třetí fázi klinického výzkumu je dosud neukončená studie léčby flebotrombózy AMPLIFY (apixaban 10 mg 2krát denně na 1 týden a následně 5 mg 2krát denně oproti konvenční léčbě heparinem a warfarinem). Po šestiměsíční antikoagulační léčbě z indikace TEN mohou být nemocní zařazeni do studie AMPLIFY-EXT, porovnávací efekt dvou dávek apixabanu (2,5 mg nebo 5 mg) oproti placebo.

V indikaci prevence embolizací při fibrilaci síní je již ukončena a publikována studie ARISTOTLE, která porovnávala u 18 201 nemocných 5 mg apixabanu 2krát denně s warfarinem. Apixaban se ukázal jako účinnější v prevenci iktu a systémové embolizace s menším rizikem krvácení. Studie AVERROES porovnávala efekt léčby apixabanem oproti acetylsalicylové kyselině (ASA) u nemocných, kteří předtím netolerovali léčbu antagonistou vitamínu K. Antikoagulační léčba byla účinnější v prevenci iktů a systémových embolizací (3,6 % na ASA a 1,6 % na apixabanu) při srovnatelném riziku krvácení (1,2 % apixaban vs 1,2 % ASA) [22, 23].

Ve studii APPRAISE byli nemocní po standardní léčbě akutního koronárního syndromu randomizováni k léčbě apixabanem (ve čtyřech různých dávkách) nebo placebo, nicméně nedošlo k signifikantnímu snížení sledovaných příhod po šesti měsících, byl zjištěn pouze pozitivní trend ve prospěch apixabanu, pokud byli nemocní na monoterapii ASA a ne na duální léčbě. Vyšší dávky apixabanu (10 mg 2krát nebo 20 mg 1krát denně) byly provázeny nárůstem krvácení. Na tuto studii navázala ve fázi III studie probíhající APPRAISE-2, porovnávací 5 mg apixabanu 2krát denně s placebem přidatně k protidestičkové léčbě (monoterapii ASA nebo duální léčbě ASA s tienopyridinem). Pro vyšší výskyt krvácení ve větvi se třemi aktivními antitrombotiky byla studie zastavena (tab. 2).

Antitrombotika v klinickém výzkumu, dosud neregistrovaná

Propagace koagulačního děje může být blokována také inhibitory faktoru IXa, VIIIa a Va.

V blokádě faktoru IXa byly zkoušeny jak parenterální přípravky (pegnivacogin, SB249417), tak perorální (TTP889), z nichž pokračuje výzkum pouze u pegnivacoginu (například studie RADAR u akutních koronárních syndromů). Z parenterálních nepřímých inhibitorů faktoru Xa (tedy závislých na přítomnosti antitrombinu) je pokračováno ve studiích s idrabiotaparinuxem (biotinylovaná forma idraparinuxu, s dlouhým poločasem účinku – 80 hod – umožňujícím podání 1krát týdně subkutánně, s možností neutralizace účinku v případě nutnosti avidinem), substancí označenou jako M118 a semuloparinem (ultra nízkomolekulární heparin s molekulovou hmotností 2 000–3 000 daltonů). Semuloparin je prověřován již ve třetí fázi klinických zkoušek v sérii studií SAVE (SAVE-HIP1/2 a SAVE-KNEE, SAVE-ONCO). V přímé inhibici faktoru Xa kromě již zmíněných rivaroxabanu a apixabanu probíhá výzkum u otamixabanu (jde ale o parenterální přípravek, zkoumaný proto zejména u akutních koronárních stavů – studie SEPIA). V pokročilé fázi zkoušení je také perorálně účinný edoxaban s duálním mechanismem vylučování a prověřovaný zejména v Japonsku (studie HOKUSAI, ENGAGE AF-TIMI 48) a u Indo-evropanů u fibrilace síní (studie ENGAGE). Dalšími přípravky v této řadě jsou darexaban a betrixaban. Z přímých inhibitorů trombinu je nejistý další výzkum s flogogatranem (k venózní aplikaci, zkoušený jako alternativa heparinu u dialyzovaných). Zkoumají se i analogy trombomodulinu (recomodulin, solulin) a inhibitor faktoru VIIIa (TB-402), inhibitory komplexu faktoru VIIa, tkáňového faktoru (tifactogin, NAPc2). Překvapit může ještě nový antagonist vitamínu K tecarfarin, metabolizovaný cestou esteráz, tedy ne přes cytochrom P450, čímž je bráněno interakcím známým u warfarinu [24,25].

Závěr

Žilní tromboembolizmus a systémové arteriální embolizace jsou onemocněními, u kterých lze účinně zabránit dlouhodobým následkům a dokonce smrti. Toto platí zejména u nemocných s fibrilací síní a vyšším skóre rizika embolizace. Z hlediska tromboembolické nemoci a její prevence jsou z nechirurgických nemocných zvláště riziková pacienta se srdečním selháním na vyšších dávkách diuretik, nemocní s těžšími infekčními stavy, respirační insuficiencí, poruchami hybnosti z neurologických příčin, nemocní s myelopro-

liferativními stavy, nefrotickým syndromem a nespecifickými střevními záněty. Zvláštní kategorií jsou nemocní s maligním procesem vyžadující specifickou léčbu.

Z farmakologického hlediska i z pohledu výsledků klinického hodnocení se v současnosti jeví, že nové skupiny léků – „gatran“ jako přímé perorální inhibitory trombinu, i „xabany“, přímé perorální inhibitory faktoru Xa – jsou vysoce perspektivní. Mají potenciál nahradit stávající účinný, nicméně problematický warfarin. Jejich hlavní výhodou je jednoduché, bezpečné dávkovací schéma bez nutnosti monitorování s možností perorální aplikace (tab. 3).

Jak bylo uvedeno, dabigatran a rivaroxaban i apixaban jsou již v indikaci profylaxe tromboembolických komplikací v rámci operací velkých kloubů schváleny. Další velkou indikací prověřenou u všech je prevence tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní. Výsledky klinického hodnocení ukazují větší účinnost při srovnatelné bezpečnosti. Blíží se možnost jejich užití i v léčbě akutní flebotrombózy/plicní embolie a sekundární profylaxi TEN. V budoucnosti se jistě budou hledat rozdíly v účinnosti a bezpečnosti jednotlivých těchto nových přípravků, přičemž vždy půjde pouze o možnost nepřímých srovnání, která musí být interpretována opatrně. Nečekejme, že by byly porovnány přímo. Při jejich nasazování musíme mít na paměti nejen výsledky studií, ale i farmakologické vlastnosti, zejména způsob vylučování a proti warfarinu sice malé, nicméně přesto možné lékové interakce.

Literatura

1. 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: 77–85.
2. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010; 126: 175–182.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. RECOVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009, 361: 2342–2352.
4. Schulman S, Baanstra D, Eriksson H et al. Dabigatran versus placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 037.
5. Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ et al. Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 731.
6. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf H et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
7. Eikelboom JE, Weitz JI. Dabigatran etexilate for prevention of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009; 101: 2–4.
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. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
10. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–983.
11. 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.
12. Lassen MR, Agno W, Borris LC et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–2786.
13. 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.
14. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
15. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011; 105: 444–453.
16. Cohen AT for the MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban compares favorably with enoxaparin in preventing venous thromboembolism in acutely ill patients without showing a net clinical benefit. ACC Congress 2011, New Orleans, US.
17. Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
18. 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: 340–347.
19. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487–2498.
20. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361: 594–604.
21. Botticelli Investigators, Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M et al. 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: 1313–1318.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
24. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 7S–47S.
25. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e120S–e151S.

Doručeno do redakce 19. 3. 2012

Přijato po recenzi 2. 4. 2012

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

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

² Ústav farmakologie 3. LF UK Praha
dkare@lf1.cuni.cz