

Nové možnosti prevencie a liečby VTE pri artroplastike kolena a bedra v ortopedickej chirurgii

prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc., MUDr. Ján Staško, PhD., MUDr. Daniela Kotuličová

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin

Ortopedickí pacienti predstavujú skupinu s vysokým rizikom vývoja venózneho tromboembolizmu (VTE) v pooperačnom období. Bez trombopropylaxie je incidencia objektívne potvrdená, počas hospitalizácie získanej hlbokaj venózne trombózy (HVT) u pacientov po veľkom ortopedickom zákroku až 40 – 60 %. Pooperačný VTE je druhou najčastejšou komplikáciou liečby a zároveň druhou najčastejšou príčinou predĺženia hospitalizácie a tretou najčastejšou príčinou zvýšenia mortality ortopedických pacientov. Je problémom stále aktuálnym a závažným, keďže fatálna pľúcna embólia v štátoch Európskej únie spôsobí viac ako 500 000 úmrtí ročne, čo predstavuje viac ako počet všetkých úmrtí na karcinóm pľúc, prostaty, AIDS a dopravné nehody spolu (VTE Expert's Meeting, 2005, Seville). Súčasnú možnosť antikoagulačnej liečby zahŕňajú parenterálne podávané – nefrakcionovaný a nízkomolekulový heparín, fondaparín a perorálne podávané AVK (antagonisty vitamínu K), ktorých nevýhodou je príliš úzke terapeutické okno spojené s nutnosťou monitorovania, početné liekové a potravinové interakcie a nízka kompliance zo strany pacienta. Je potrebné nové perorálne antikoagulum, ktoré by nevyžadovalo monitoring a bolo dostatočne účinné a bezpečné. Klinickou perspektívou perorálne podávaných priamych inhibítorov faktora Xa je zjednodušenie perorálnej antikoagulačnej liečby. Vďaka svojim vlastnostiam by sa mohli stať novým štandardom antikoagulačnej terapie.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus, veľký ortopedický výkon, trombopropylaxia, perorálne antikoagulanty.

New possibilities of VTE prophylaxis and treatment for the knee and hip arthroplasty in orthopedic surgery

Patients undergoing major orthopedic surgery represent a group that has a particularly high risk for the development of venous thromboembolism (VTE) in postoperative period. The rates of deep vein thrombosis (DVT) following major orthopedic surgery, which was occurred during the hospitalisation and objectively confirmed in patients who received no thromboprophylaxis are approximately up to 40 – 60 %. Postoperative VTE represents the second most frequent complication of therapy as well as the second most frequent cause of the prolonged hospitalisation, and the third most frequent cause of increasing mortality and the necessity of health care (both emerging and long-term) in these patients. It seems to be still actual and serious problem, also due to evidence that the fatal pulmonary embolism has caused more than 500 000 deaths per a year in EU, and it represents higher number than the number of deaths caused by lung cancer, prostate cancer, AIDS and traffic accidents altogether (VTE Expert's Meeting, 2005, Seville). Currently available anticoagulants are effective, but they are administered parenterally (low-molecular-weight heparins, fondaparín) or others (vitamin K antagonists) although orally administered, but they are difficult to manage, because of their unpredictable pharmacological profile (narrow therapeutic window associated with the requirement of frequent monitoring, slow onset of action, interpatient variability, multiple drug and food interactions) and the worse patient's compliance. New oral anticoagulant, which would be efficacious and safety enough without the requirement of monitoring, is needed. The clinical perspective of orally administered direct inhibitors of factor Xa is to make the oral anticoagulant therapy easier. According to their positive characteristics they would become the new standard of anticoagulant therapy.

Key words: venous thromboembolism, major orthopedic surgery, thromboprophylaxis, oral anticoagulants.

Via pract., 2009, 6 (7–8): 300–308

Elektívna artroplastika a VTE

Venózny tromboembolizmus (VTE) zahŕňa dve odlišné klinické jednotky – hlbokú venóznú trombózu (HVT) a pľúcnu embóliu (PE). Bežne sa manifestuje v podobe HVT dolných končatín, ale môže sa objaviť aj v iných venózných lokalizáciách (cerebrálne sínusy, horné končatiny, retina, mezenterium). Výsledkom VTE môže byť úplná rezolúcia trombu bez klinickej manifestácie alebo až smrť v dôsledku embolizácie do vetiev *a. pulmonalis* (1). VTE je hlavnou príčinou morbidít a mortality pacientov podstupujúcich veľký ortopedický operačný výkon (2).

Ochorenia kostí a kĺbov v súčasnosti predstavujú viac ako polovicu chronických stavov u ľudí

nad 50 rokov v rozvinutých krajinách. Ročne sa vykoná približne 400 000 artroplastík v USA (*Arthritis Care&Research*, April 2008), 60 000 vo Veľkej Británii (AAOS 2008) (3). Na Slovensku bolo realizovaných celkom 3 576 artroplastík v období rokov 2003 – 2006 (4). Do roku 2030 sa očakáva celosvetový nárast primárnych artroplastík bedrového kĺbu (THR) až o 500 % (AAOS 2008).

Opodstatnenosť trombopropylaxie u pacientov, ktorí majú podstúpiť veľkú ortopedickú operáciu akou je artroplastika, je podložená jednoznačnými dôkazmi. Randomizované klinické štúdie potvrdili výskyt venografickej HVT u 40 – 60 % a proximálnej HVT u 10 – 30 % pacientov bez trombopropylaxie 7 – 14 dní po

veľkom ortopedickom výkone (tabuľka 1) (5). K pľúcnej embolizácii podľa 8. ACCP dochádza až u 28 % pacientov, pokiaľ im nie je poskytnutá

Tabuľka 1. Incidencia VTE pri jednotlivých výkonoch bez použitia trombopropylaxie.

	Artroplastika bedrového kĺbu	Artroplastika kolenného kĺbu
HVT	42 – 57	41 – 85
Proximálna HVT	18 – 36	5 – 22
PE	0,9 – 28	1,5 – 10
Fatálna PE	0,1 – 0,2	0,1 – 1,7
Geerts WH. et al. Chest 2008; 133: 381–453.		

dlhodobá profylaxia. Farmakologická profylaxia incidenciu pooperačného VTE signifikantne znižuje (5). Pri jej použití je dnes fatálna PE zriedkavejšia, ale symptomatická VTE je stálym problémom, objavuje sa u 1,3 – 10% pacientov, pričom najviac symptomatických VTE vzniká práve po prepustení z hospitalizácie do ambulantnej starostlivosti a vyššie riziko pretrváva ešte minimálne 2 mesiace po výkone. Takmer všetci pacienti, či už hospitalizovaní alebo v rehabilitačnom programe, majú minimálne jeden rizikový faktor VTE a približne 40% z nich má tri a viac, najmä v súvislosti s pridruženými ochoreniami vo vyššom veku, ktorý je pre potrebu artroplastiky príznačný (tabuľka 2) (5).

Osteoartróza, ako hlavná indikácia výkonu, postihuje viac ako 9,6% mužov a 18% žien vo veku nad 60 rokov. Dôležitosť tromboprofylaxie preto stúpa predovšetkým z dôvodu starnutia populácie (do roku 2050 sa očakáva, že viac ako 20% populácie bude mať nad 60 rokov) a pridružených ochorení (srdcové zlyhávanie, malignity, polymorbidita), zvyšovania výskytu obezity, nárastu počtu výkonov, skrátenia dĺžky hospitalizácie, rastúcej potreby redukcie lôžok, nevyhnutnosti ekonomickejšieho hospodárenia, a predovšetkým možnej redukcie mortality (3).

Množstvo klinických štúdií sa za posledných 30 rokov venovalo práve primárnej profylaxii HVT a PE v snahe nájsť ideálnu formu a spôsob podávania, ktorý by zabezpečil dostatočnú účinnosť proti vytvoreniu trombu pri zachovaní čo najvyššej bezpečnosti pre pacienta. Súčasné možnosti antikoagulačnej prevencie a liečby zahŕňajú parenterálne podávaný nefrakcionovaný (UFH) a nízkomolekulový (LMWH) heparín, fondaparín a perorálne podávané antagonisty vitamínu K (AVK). Nevýhodou AVK je príliš úzke terapeutické okno spojené s nutnosťou monitorovania, početné liekové a potravinové interakcie a nízka kompliance zo strany pacienta. V klinickej praxi je preto potrebné zaviesť nové antikoagulantium, ktoré by nevyžadovalo monitoring a bolo dostatočne účinné a bezpečné.

Patogenéza a riziko VTE pri artroplastikách

V priebehu posledných 30 rokov bola patogenéza VTE po veľkých ortopedických zákrokoch lepšie definovaná. Trombóza je stav charakterizovaný vytvorením krvnej zrazeniny (trombu) v cievnom systéme. Na jej vzniku sa podieľajú 3 základné faktory klasической Virchowovej triády (6):

1. poškodenie cievnej steny,
2. spomalenie toku krvi,
3. zmeny v zložení krvi.

Riziko žilového tromboembolizmu u ortopedického pacienta je dané jednak predisponujúcimi faktormi, ktoré sa vyskytujú u postihnutého jedinca (vyšší vek, anamnéza VTE, trombofilný stav, (polymorbidita, obezita a pod.), jednak faktormi, ktoré vyplývajú z operácie samotnej. V súvislosti s ortopedickou operáciou sa za hlavné faktory považujú (7):

- torzia a distrakcia femorálnych žíl (pri artroplastike bedrového kĺbu),
- poškodenie endotelu žíl (pri manipulácii, nástrojom, hypertenziou pri cementovaní),
- uvoľnenie antigénov tromboplastínu pri resekcii kosti a osadzovaní implantátu,
- imobilizácia v pooperačnom období,
- použitie turniketu,
- sádrová imobilizácia.

Asymptomatický VTE je častý a pri absencii tromboprofylaxie sa vyvinie najmenej u polovice ortopedických pacientov. Prevažná väčšina trombov zostáva po celý čas klinicky nemá a ustúpi spontánne bez dlhodobých sekundárnych následkov (7, 8). U niektorých pacientov môže venózne poškodenie perzistovať a následná stáza vedie k znižovaniu mobility pacienta. Prítomná porucha endogénneho antikoagulačného a fibrinolytického systému a pokračujúce poškodzovanie venóznej funkcie, buď samotné alebo ich kombinácia, vytvárajú podmienky pre existenciu a nárast nemého pooperačného trombu alebo vytvorenie trombu nového. Ten môže byť následne sprevádzaný klinickými symptómami, v dôsledku venóznej oklúzie alebo embolizácie do pľúc.

Symptomatický VTE sa najčastejšie vyvinie po prepustení pacienta z hospitalizácie. Trombus sa môže vytvoriť veľmi skoro po zákroku ešte počas hospitalizácie, alebo sa u pacientov bez trombózy pri prepustení môže vyvinúť nová trombóza počas rekonvalescencie v rehabilitačnom centre alebo doma (9). V štúdií sa na základe opakovanej venografie približne u 20% pacientov po THR s negatívnym venogramom pri prepustení potvrdila nová HVT počas nasledujúcich 3 týždňov. Dopusiaľ neexistuje spôsob, akým presne identifikovať ortopedických pacientov, u ktorých sa symptomatický VTE vyvinie. Preto je rutinná tromboprofylaxia odporúčaná pre všetkých pacientov podstupujúcich veľký ortopedický chirurgický výkon na dolnej končatine (5).

Súčasná odporúčania tromboprofylaxie – klasický prístup

Cieľom preventívnych opatrení je u pacientov s rizikom VTE zabrániť stáze krvi v cievach

Tabuľka 2. Rizikové faktory VTE.

Chirurgický výkon
Trauma (masívna alebo poranenie dolných končatín)
Imobilizácia, paréza dolných končatín
Venózna kompresia (hematóm, tumor, arteriálna abnormalita)
Anamnéza VTE
Vyšší vek
Obezita
Malignita (aktívna alebo okultná)
Onkologická liečba (chemoterapia, rádioterapia, hormonálna terapia, inhibítory angiogenézy)
Centrálna venózna katetrizácia
Tehotenstvo a šestonedelie
Kontraceptíva alebo HRT
Selektívne modulátory estrogénových receptorov
Stimulačné faktory erytropoézy
Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria
Vrodená alebo získaná trombofília
Myeloproliferatívne ochorenia
Zápalové ochorenia čreva
Nefrotický syndróm
Kritické stavy
Geerts WH. et al. Chest 2008; 133: 381–453.

DK a redukovať zrážanlivosť krvi. V súčasnosti sa uplatňujú všeobecné odporúčania, ktoré vychádzajú zo záverov Komory amerických pľúcnych lekárov (ACCP) z roku 2008 (5), podložené rozsiahlymi randomizovanými klinickými štúdiami. Spôsob profylaxie, jej dĺžka a dávka antikoagulačného prípravku závisia od stupňa rizika vzniku žilovej trombózy a charakteru operačného zákroku. Podávať profylaxiu začíname počas hospitalizácie a je potrebné v nej adekvátne pokračovať ambulantne.

1. U pacientov podstupujúcich artroplastiku bedrového kĺbu (THR) máme podľa odporúčaní ACCP (5) možnosť výberu z nasledujúcich antikoagulačných možností:

- LMWH – podávame v profylaktickej dávke pre vysoké riziko so začiatkom buď 12 hodín pred zákrokom alebo 12 – 24 hodín po zákroku, alebo 4 – 6 hodín po zákroku – v polovičnej dávke a o ďalších 12 hodín ju zvýšime na plnú profylaktickú dávku pre vysoké riziko. Ďalej LMWH podávame á 24 hodín.
- Fondaparín (2,5 mg so začiatkom 6 – 8 hodín po zákroku a ďalej á 24 hodín).
- Adjustovaná dávka AVK so začiatkom predoperačne alebo večer v deň zákroku (s cieľovým INR 2,5 a udržiavaním INR v rozmedzí 2,0 – 3,0) (1A).

Neodporúča sa použitie kyseliny acetylsalicylovej (ASA), dextránu, (UFH), kompresných pančúch s graduovaným tlakom (GCS) alebo venózneho pumpky (VFP) ako jedinej metódy tromboty profylaxie (1A). Pokiaľ ide o pacienta s vysokým rizikom krvácania, optimálne je použiť mechanickú tromboty profylaxiu vo forme VFP alebo intermitentnej pneumatickej kompresie (IPC) (1A). Až keď sa riziko krvácania zníži, môže byť nahradená farmakologickou alebo táto môže byť pridaná ku mechanickým metódam tromboty profylaxie (1 C) (5).

- Pre pacientov podstupujúcich artroplastiku kolenného kĺbu (TKR) ACCP odporúča rutinnú profylaxiu s použitím LMWH (v profylaktickej dávke pre vysoké riziko), fondaparinuxu alebo adjustovanej dávke AVK (s cieľovým INR 2,5 a INR rozmedzím 2,0 – 3,0) (1A). Podávanie ASA (1A), UFH (1A) alebo VFP (1B) ako jedinej metódy tromboty profylaxie sa jednoznačne neodporúča. U pacientov, ktorí majú vysoké riziko krvácania sú vhodné mechanické metódy tromboty profylaxie – IPC (1A) alebo VFP (1B). Pokiaľ sa riziko zníži, môže byť nahradená farmakologickou tromboty profylaxiou, alebo táto môže byť pridaná ku mechanickým metódam (1C) (5).

Napriek tomu, že medzi THR a TKR sú značné rozdiely, nielen v zastúpení (celkovo vyšší výskyt DVT u TKR, častejšia proximálna DVT po THR; pomer asymptomatickej DVT pri prepustení pacienta z hospitalizácie k symptomatickému VTE počas nasledujúcich 3 mesiacov je pri TKR 4-násobne vyšší), ale aj v riziku krvácania a v priebehu DVT (častejšia symptomatická po THR a asymptomatická po TKR), odporúčaná dávka konvenčnej terapie je identická pre obe skupiny pacientov (10, 11). Každému pacientovi podstupujúcemu elektívnu artroplastiku kolena sa odporúča pokračovať v tromboty profylaxii ambulantne po dobu minimálne 10 dní (1A), pri artroplastike bedra 28 – 35 dní po výkone (1A) (5). U pacientov s významnými rizikovými faktormi pre vznik VTE (VTE v anamnéze, nakopecenie rizikových faktorov) je vhodné predĺženie tromboty profylaxie.

Nový prístup – perorálne antikoagulanciá

Spoločným znakom nových perorálnych antikoagulancií (tabuľka 3) je, že na rozdiel od warfarínu, ktorý redukuje hladinu aktívneho faktora II, VII, IX, a X, nové perorálne prípravky sú namierené voči aktívnemu miestu faktora

Xa (rivaroxaban, apixaban) alebo trombínu (dabigatran etexilát), enzýmu, ktorý zodpovedá za následnú formáciu fibrínu (obrázok 1) (12). Je otáznou, či je FXa lepším cieľom zásahu antikoagulačnej liečby oproti trombínu, pretože má menej funkcií mimo samotnej koagulácie. Faktor Xa je primárnym miestom propagácie tvorby trombínu, aktivuje zrážanie (13), pôsobí ako „zosilovač koagulačnej kaskády“ lokalizovaný na križovatke vnútornej a vonkajšej cesty. Na druhej strane, zacielenie na trombín sa javí pozitívne, pretože trombín zohráva úlohu nielen v procesoch koagulácie a agregácie doštičiek, ale zapája sa aj do iných bunkových pochodov (napríklad do proliferácie). Porovnanie špecifických inhibítorov FXa so špecifickými inhibítormi trombínu je úlohou klinických štúdií a je nevyhnutné pre nájdenie najbezpečnejšej a najvýhodnejšej náhrady za warfarín.

Na ceste vývoja perorálnych antikoagulancií novej generácie boli prvou metódou **deriváty heparínu**. Heparín sa osvedčil svojou účinnosťou, ale jeho nevýhodou zostala nutnosť parenterálneho podania, pretože jeho intestinálne vstrebávanie je minimálne. V snahe prekonať túto jeho vlastnosť bol vyvinutý SNAC-heparín (sodium N-[8(2-hydroxyl-benzoyl) amino] caprylate) a iné N-acylované kyseliny získané ako deriváty UFH alebo LMWH. Tieto látky si však v dôsledku veľmi rýchlej metabolizácie vyžadovali príliš časté podávanie, najmä v liečebných režimoch. U pacientov podstupujúcich výmenu bedrového kĺbu síce v štúdiách fázy II bola dokázaná efektívnosť a bezpečnosť SNAC-heparínu v porovnaní s UFH podávaným s. c., no vo fáze III v roku 2002 sa neosvedčil a jeho vývoj bol pozastavený (1).

Fondaparinux sa ako prvý z novej triedy syntetických pentasacharidov objavil v roku 2002. Je tvorený skrátením sacharidového reťazca LMWH do najdôležitejšej 5-sacharidovej sekvencie, ktorá zabezpečuje blokádu FXa. Vytvára silnú nekovalentnú reverzibilnú väzbu so špecifickými miestami antitrombínu (AT)

a zvyšuje tak jeho inhibičnú aktivitu voči FXa, bez priameho účinku na molekulu trombínu. Klinické skúšky u pacientov podstupujúcich THR fázy II a následne fázy III preukázali vyššiu účinnosť fondaparinuxu v znížení rizika VTE, v porovnaní s LMWH (1). Hlavnou nevýhodou pre pacienta v ambulantnej terapii však zostáva jeho parenterálne podanie.

Priame inhibítory trombínu väzbou na trombín špecificky blokujú jeho katalytickú aktivitu. Prvý – hirudín bol izolovaný z *Hirudo medicinalis*. Ďalšie boli vyrobené: lepirudín (rekombinantný hirudín), argatroban (syntetický analóg arginínu) a desirudín (rekombinantný desulfatovaný hirudín). Dipeptid melagatran je reverzibilným inhibítorm trombínu a jeho prodrug ximelagatran je možné podávať *per os*, s rýchlou metabolizáciou na aktívny metabolit melagatran. V klinických štúdiách zameraných na profylaxiu VTE pri THR a TKR, ktoré prebiehali v Európe pod názvom METHRO sa pri podávaní melagatranu s. c. (3 mg predoperačne) a následne ximelagatranu p. o. 2 x denne (po výkone, 24 mg) potvrdila rovnaká účinnosť v porovnaní s LMWH (1). Podávanie však bolo spojené s častejšími krváčovými komplikáciami a vzostupom pečenej enzýmov, typicky medzi 6 týždňom a 4 mesiacom užívania. Hoci sa vplyv na pečenej funkcie zdá byť benigný (vzostup transamináz je asymptomatický a reverzibilný aj pri neprerušení liečby), dlhodobé výsledky zatiaľ nie sú známe a pri dlhšom podávaní musíme u pacienta pravidelne monitorovať pečenej testy (14).

Priame inhibítory faktora Xa uplatňujú svoju antikoagulačnú aktivitu výlučne inhibíciou FXa, AT-nezávislým mechanizmom účinku, nevyžadujú si teda prítomnosť prepájajúcej molekuly, ktorá by potencionálne mohla viesť ku kolísaniu koagulácie (1). V roku 2007 boli uverejnené závery štúdií, ktoré hodnotili účinnosť YM150 a LY517717 (v porovnaní s enoxaparínom) v prevencii a liečbe VTE u pacientov podstupujúcich totálnu výmenu bedrového kĺbu. Hoci je YM150

Tabuľka 3. Nové antikoagulanciá.

Nepriame inhibítory FXa	Priame inhibítory FXa	Nepriame inhibítory trombínu	Priame inhibítory trombínu	
inj.	p. o.	p. o.	inj.	p. o.
fondaparinux	rivaroxaban	odiparil	hirudín	ximelagatran
idraparinix	(BAY 59-7939)		hirulog	
biotylovaný idraparinix	apixaban		lepirudín	dabigatran
	YM150		argatroban	etexilát
	DU-176b		melagatran	
	LY517717		bivalirudín	
	PRT054021			

Upravené podľa: Malý J a kol. Transfúze a hematologie dnes. 2008, 14: 97–99.

stále považovaný za sľubný prípravok z hľadiska účinku i bezpečnosti, maximálna tolerovateľná dávka a optimálny pomer rizika a benefitu sa nepodarilo zistiť a sú potrebné ďalšie štúdie (15).

Rivaroxaban je jedným z troch nových nádejných perorálnych antikoagulancií, ktoré postúpili do pokročilej fázy klinického výskumu. Ďalšie 2 predstavujú **apixaban** a **dabigatran** (obrázok 1). Majú tiež dobre predvídateľný antikoagulačný účinok a minimálne liekové a potravinové interakcie, pri jednotnej dávke a bez potreby monitorovania počas podávania. V januári 2008 bol dabigatran etexilate odporúčaný pre schválenie v indikácii primárnej prevencie VTE u dospelých pacientov podstupujúcich THR alebo TKR. Porovnanie s warfarínom je v tabuľke 4.

Rivaroxaban ako nová perspektíva

Rivaroxaban je perorálny priamy inhibítor aktivovaného faktora Xa vyvinutý pre prevenciu a liečbu tromboembolických porúch (obrázok 1). Ide o oxazolidínový derivát (obrázok 2), ktorý sa viaže na voľný faktor Xa rovnako dobre ako na faktor Xa, už inkorporovaný do protrombinázového komplexu, a tým ho inaktivuje (12, 16). Účinok nastupuje pomerne rýchlo po podaní, s polčasom 5 – 9 hodín a po metabolizácii sa vylučuje predovšetkým renálnou (66 %), menej biliárnou cestou. Jeho použitie je spojené so signifikantnou redukciou symptomatickej a asymptomatickej venózne trombózy a závažného VTE. Je určený pre perorálne podanie vo forme tabliet, 1x denne. Rivaroxaban zasahuje do fáz iniciácie a propagácie tvorby trombinu (znižuje vrchol celkového množstva a predlžuje čas tvorby trombinu) (13). Svoju antikoagulačnú aktivitu uplatňuje AT-nezávislým mechanizmom inhibície faktora Xa (1). Na rozdiel od fondaparinuxu je teda schopný blokovat tvorbu trombinu takmer úplne a stabilne, tým že sa viaže aj na FXa vnútri protrombinázového komplexu a pôsobí aj na FXa, ktorý je už súčasťou trombu. Z tohto dôvodu dosahuje výraznejší a komplexný inhibičný účinok na tvorbu trombinu v porovnaní s fondaparinuxom (13). Jeho ďalšími veľkými prednosťami oproti doposiaľ skúšaným liečivám je predvídateľná farmakokinetika a farmakodynamika, vysoká biologická dostupnosť, stabilná dávka a absencia potreby monitorovania koagulácie (15). Frekvencia závažného krvácania a ostatné nežiaduce účinky terapie sú nízke a podstatne sa nelíšia od použitia štandardných antikoagulancií, čo potvrdili mnohé klinické štúdie (17).

Prvé priaznivé výsledky boli zaznamenané pri použití rivaroxabanu v prevencii VTE práve u pacientov podstupujúcich veľký ortopedický

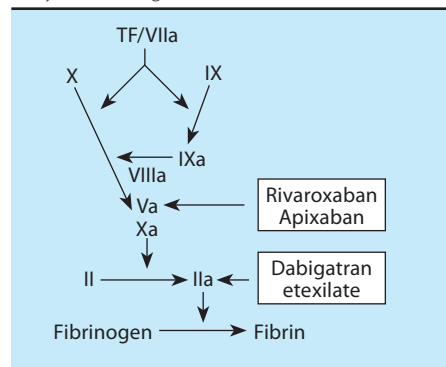
operačný zákrok (1) a podnietili k ďalším klinickým skúškam fázy II zameraných na liečbu pacientov s akútnym symptomatickým VTE (1). V roku 2007 Agnelli a spol. publikovali výsledky štúdie **ODIXa-DVT** fázy II (10), v ktorej sledovali 613 pacientov so symptomatickou proximálnou HVT rozdelených do dvoch skupín. Prvá bola liečená fixnou dávkou rivaroxabanu, druhá enoxaparínom a následne VKA. Primárnym cieľom bolo znížiť riziko rozvoja trombotických komplikácií. Rivaroxaban preukázal rovnakú účinnosť oproti štandardnej liečbe. Nezistila sa závislosť jeho účinku od dávky, ale výskyt závažného aj nezávažného krvácania so zvyšovaním dávky rivaroxabanu stúpal (1). Za optimálnu sa určila dávka 10 mg 1x denne (1). Druhou paralelnou štúdiou použitia rivaroxabanu v liečbe HVT bola **EINSTEIN-DVT**, ktorá porovnávala jeho účinnosť oproti heparínu (UFH alebo LMWH) a následne AVK u pacientov so symptomatickou DVT. Výskyt zhoršenia HVT a rekurentnej symptomatickej trombózy bol u rivaroxabanu výrazne nižší a klinicky závažné krvácanie bolo zriedkavejšie (1).

Rivaroxaban tak v dvojito-zaslepených štúdiách fázy II preukázal sľubnú účinnosť a bezpečnosť v redukcii VTE po veľkých ortopedických výkonoch, a tiež v liečbe akútnej symptomatickej proximálnej HVT. V súčasnosti prebiehajú početné štúdie fázy III v oboch indikáciách a sleduje sa jeho využitie v prevencii NCMP u pacientov s fibriláciou predsiení (3).

Rivaroxaban ako voľba profylaxie pri artroplastike bedra

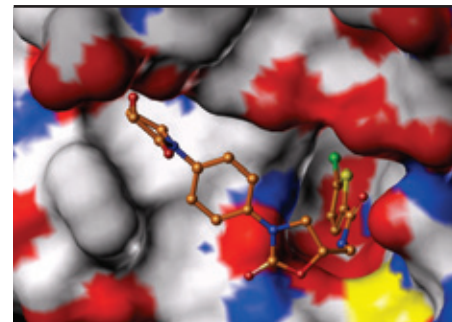
Zvoliť alebo nezvoliť rivaroxaban? Pri rozhodovaní sa môžeme oprieť o globálny program **RECORD** (*Regulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the Risk of DVT and PE*), do ktorého sa zapojilo viac ako 12 500 ortopedických pacientov na celom svete, aby overilo jeho účinnosť a bezpečnosť. Prvá zo série dvojito zasle-

Obrázok 1. Mechanizmus účinku nových perorálnych antikoagulancií.



Eikelboom JW et al. *Circulation* 2007; 116: 131–133.

Obrázok 2. Štruktúra rivaroxabanu.



pených klinických štúdií **RECORD 1** porovnávala LMWH (enoxaparín) s rivaroxabanom v predĺženej profylaxii u pacientov podstupujúcich THR. Sledovaná skupina bola rozdelená do 2 ramien: prvej bol podávaný rivaroxaban 10 mg p. o. s prvou dávkou 6 – 8 hodín po zákroku a následne 1x denne a druhej skupine enoxaparín 40 mg s. c. s prvou dávkou večer pred výkonom a následne 1x denne po dobu 5 týždňov ambulantne. Celková účinnosť a bezpečnosť profylaxie bola zhodnotená 65 dní po ortopedickom výkone. Štúdia potvrdila signifikantne vyššiu účinnosť rivaroxabanu oproti enoxaparínu, pri podobnom bezpečnostnom profile liečiva. Pri podávaní rivaroxabanu sa dosiahol nižší celkový výskyt VTE oproti enoxaparínu (1,1 % vs 3,7 %), relatívne riziko VTE pokleslo až o 70%. Symptomatický a závažný VTE boli zriedkavejšie (10).

Z hľadiska bezpečnosti prípravku boli vyhodnotené a porovnané hlavné nežiaduce účinky antikoagulancií, predovšetkým závažné, hemoragické komplikácie v rane, kardiovaskulárne prejavy a zmeny hladín pečenej enzýmov. Výskyt nežiaducich účinkov bol pomerne nízky a nezistili sa významnejšie rozdiely medzi oboma skupinami.

Nasledujúca štúdia **RECORD 2** sledovala rozdiel medzi krátkodobou tromboprofylaxiou s **LMWH** a predĺženým podávaním rivaroxabanu, v snahe nájsť optimálny spôsob profylaxie. Rivaroxaban bol podávaný v rovnakej dávke a dĺžke ako v prvej štúdiu, ale enoxaparín iba po dobu 14 dní a následne bol zamenený za placebo (19). Predĺžená tromboprofylaxia rivaroxabanom bola v prevencii VTE vrátane symptomatických príhod výrazne efektívnejšia ako krátkodobá profylaxia enoxaparínom a placebo. Pokles celkového výskytu VTE (2,0 % vs 9,3 %), rovnako aj symptomatického VTE svedčil v prospech rivaroxabanu. Riziko závažných komplikácií bolo pri oboch formách profylaxie podobné (18).

Rivaroxaban podávaný v dávke 10 mg p.o. 1x denne po dobu 5 týždňov ambulantne je vhodnou alternatívou klasickej

Tabuľka 4. Porovnanie jednotlivých perorálnych a odporúčaných subkutánnych antikoagulancií.

Liek	Cieľ zásahu	Dávkovanie	Monitoring	Polčas (h)	Interakcie, nežiaduce účinky
Rivaroxaban	faktor Xa	fixné, 1x denne	nie	9	silný inhibítor CYP3A4
Apixaban	faktor Xa	fixné, 2x denne	nie	9 – 14	silný inhibítor CYP3A4
Dabigatran etexilate	faktor IIa	fixné, 2x denne	nie	14 – 17	inhibítory protónovej pumpy
Ximelagatran	trombín	fixné, 2x denne	nie hepatálne testy!	3 – 5	vzostup pečeno- vých enzýmov
Warfarin	vitamín K	variabilné, 1x denne	áno	40	početné lieky, po- traviny, vitamín K
LMWH	viac koagulač- ných faktorov	1 – 2x den- ne s.c.	nie	4	krvácavé kompliká- cie, skřížená reakcia s HIT protilátkami
Fondaparínu x	faktor Xa	fixné, 1x den- ne s.c.	nie	17	krvácavé kompli- kácie

Upravené podľa Eikelboom JW et al. Circulation 2007; 116: 131–133.

tromboprofylaxie pri THR. Táto predĺžená profylaxia je účinnejšia ako krátko- aj dlhodobá profylaxia enoxaparínom a nezvyšuje u ortopedických pacientov výskyt komplikácií, ani nežiaducich účinkov.

Rivaroxaban ako voľba profylaxie pri artroplastike kolena

Použitiu rivaroxabanu v tromboprofylaxii u pacientov podstupujúcich artroplastiku kolena sa venovali ďalšie štúdie v poradí. Tretia štúdia **RECORD 3** hodnotila benefit rivaroxabanu pre pacientov, podstupujúcich TKR oproti štandardnej profylaxii v 147 krajinách sveta. Dvojitá štúdia (rivaroxaban 10 mg p. o. denne vs enoxaparín 40 mg s. c. 1x denne po dobu 14 dní) preukázala výraznú redukciu rizika celkového (9,6% vs 18,9%) aj symptomatického VTE (0,7% vs 2,0%) bez zvýšenia výskytu krvácavých komplikácií (19).

Štvrtá štúdia **RECORD 4** sledovala pacientov po TKR rozdelených do dvoch skupín – prvá

dostávala rivaroxaban (10 mg 1x denne) a druhá enoxaparín, ale v zmenenom režime (30 mg 2x denne) po dobu 14 dní. Výskyt celkového VTE (6,9% vs 10,1%), závažného VTE a symptomatického VTE bol pri rivaroxabane nižší. Krvácanie bolo prítomné bez rozdielu medzi skupinami. Výraznejšie rozdiely sa nezistili ani pri výskyte kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov a zmien pečeno-
vých funkcií.

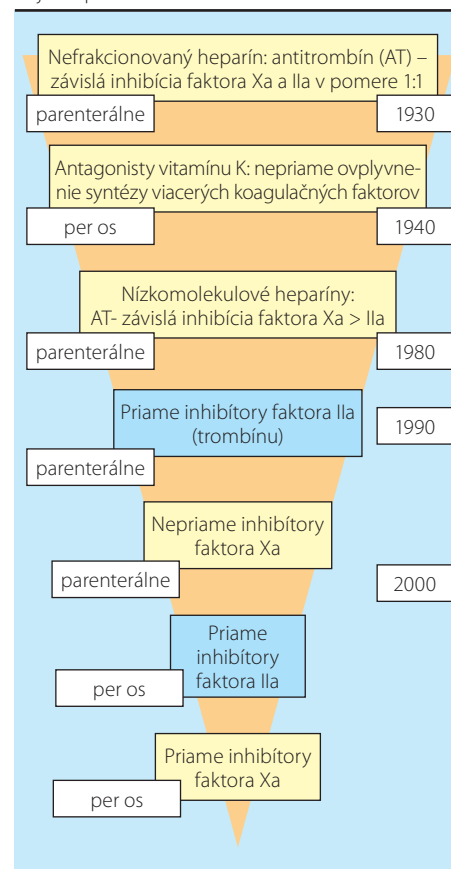
Rivaroxaban podávaný v dávke 10 mg p. o. 1x denne po dobu 14 dní ambulantne je vhodnou alternatívou klasickej tromboprofylaxie pri TKR. Táto forma profylaxie je účinnejšia ako profylaxia enoxaparínom v režime 40 mg s.c. 1x denne, ale aj v porovnaní s režimom 30 mg s. c. 2x denne a zároveň u ortopedických pacientov nezvyšuje výskyt komplikácií, ani nežiaducich účinkov.

Záver

V súčasnosti sme svedkami veľkého pokroku v prevencii VTE. Mnohé antikoagulanciá preja-

vujú vyššiu účinnosť oproti heparínu, vrátane zlepšenia farmakologického profilu a zacielenia aktivity na jediný bod v koagulačnej kaskáde. Významným posunom vpred je aj nedávne uvedenie nového plne syntetického selektívneho inhibítora faktora Xa rivaroxabanu pre indikáciu profylaxie VTE u ortopedických pacientov podstupujúcich artroplastiku kolena alebo bedra. Rivaroxaban je pacientami dobre tolerovaný, bez prejavov ovplyvnenia pečeno-
vých funkcií a zvýšenia krvácania alebo infekcie v operačnej rane. Objektívne dosahuje vysokú účinnosť prevencie PE, rekurentnej HVT a dlhodobých následkov v podobe posttrombotického syndrómu, napomáha redukovať morbiditu ortopedických pacientov v dôsledku akútnych komplikácií. Perorálne podanie 1x denne je výhodné pre pacienta, ale aj pre lekára, predovšetkým počas prechodu do ambulantnej starostlivosti, kedy u pacienta po THR alebo TKR pretrvávajú vysoké riziko ohrozenia rozvojom VTE. Parenterálne podanie môže pre pacienta znamenať množstvo problémov spojených s aplikáciou pri samostatnom podávaní. Preto sa často stáva, že pacient veľmi skoro po prepustení z hospitalizácie, keď je už mimo dohľadu ošetrojúceho lekára, profylaxiu preruší úplne, alebo ju nedodríava.

Obrázok 3. Krátky prehľad vývoja antikoagulačnej terapie.



Upravené podľa Alban S et al. Eur J Clin Invest 2005 35: 12–20.

Tabuľka 5. Porovnanie účinnosti rôznych foriem profylaxie VTE pri THR a TKR.

Profylaktický režim	Počet pacientov		Celková prevalencia VTE (%)	
	THR	THR	THR	THR
žiadny	626	199	54,2	64,3
Aspirín	473	443	30,1	56,0
LD-UFH	1016	236	30,1	43,2
LMWH (enoxaparín)	6216	1740	18,1	30,6
AVK (warfarín)	1828	1294	22,1	46,8
pentasacharidy (fondaparínux)	908	361	4,0	12,5
priamy inhibítor f Xa (rivaroxaban)	2193	1201	1,1	9,6
	1212	1526	2,0	6,9

Upravené podľa Bramlage P et al. Eur J Clin Invest 2005; 35: 4–11.

Spokojnosť a bezpečnosť pacienta by mala byť vždy najvyššou prioritou.

Klinickou perspektívou rivaroxabanu je zjednodušenie perorálnej antikoagulačnej liečby. Prebiehajúce štúdie použitia rivaroxabanu presnejšie stanovujú potenciálny benefit tohto liečiva:

- v zjednodušení manažmentu akútneho VTE,
- v optimalizácii sekundárnej prevencie VTE,
- v zlepšení manažmentu pacientov s fibriláciou predsiení,
- v redukcii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom.

Vďaka svojim charakteristikám (presný a dobre predvídateľný účinok, stabilné dávkovanie bez nutnosti úprav vzhľadom na váhu, pohlavie, vek alebo rasu, nízke riziko potravinových a liekových interakcií a absencia potreby monitoringu) by sa mohol stať novým štandardom antikoagulačnej terapie.

Článok je prevzatý z *Ambulantná terapia* 2008; roč. 6(4): 233-240.

Literatúra

1. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. Current concepts for the prevention of venous thromboembolism. *European Journal of Clinical Investigation* 2005; 35: 4–11.

2. Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 338–400.

3. Husted H, Hansen HC, Holm G et al. Accelerated versus conventional hospital stay in total hip and knee arthroplasty II: organizational and clinical differences. *Ugeskr Laeger* 2006; 168: 2144–2148.

4. Tomašková A. Význam slovenského artroplastického registra. Doktorandská dizertačná práca, JLF UK Martin, 2008.

5. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381–453.

6. Kubisz P, Staško J a kol. Hematológia a transfuziológia. Grada 2006; 193–214.

7. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery (Br)* 2003; 85: 661–665.

8. Ginsberg JS, Gent M, Turkstra F et al. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 669–672.

9. Pellegrini VD, Donaldson CT, Farber DC et al. The mark Coventry award: prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clinical Orthopedics* 2006; 452: 21–27.

10. Agnelli G, Haas S, Ginsberg JS et al. A phase II study of the oral factor Xa inhibitor LY517717 for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007, 5: 746–753.

11. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE et al. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007, 5: 1438–1443.

12. Eikelboom JW, Weitz JI. et al. A Replacement for Warfarin. *Circulation* 2007;116: 131–133.

13. Gerotziapas GT, Elalamy I, Depasse F et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5: 886–888.

14. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 1843–1853.

15. Eriksson BI, Turpie AG, Glassen MR et al. A dose escalation study of YM150, an oral direct factor Xa inhibitor, in the prevention of venous thromboembolism in elective primary hip replacement surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5: 1660–1665.

16. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl) thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *Journal of Medical Chemistry* 2005; 19: 5900–5908.

17. Lohrmann J, Becker RC. et al. New Anticoagulants – the path from discovery to clinical practice. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2827–2829.

18. Kakkar AK, Haas S, Dahl OE et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 372: 31–39.

19. Lassen MR, Ageno W, Lars C et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2776–2786.

prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy,
Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
kubisz@jfmmed.uniba.sk

Korektné informácie pre pacientov

MEDMEDI www.medmedia.sk

