

„Přímá perorální antikoagulancia“ v léčbě žilní tromboembolické nemoci

Petr Dulíček

IV. interní hematologická klinika, FN a LF v Hradci Králové

Po mnoho let byla antikoagulační terapie venózního tromboembolismu možná jen heparinem s převodem na antagonisty vitamínu K. V posledních letech můžeme v terapii využít i přímá antikoagulancia, která terapii činí komfortnější nejen pro pacienta, ale také pro lékaře. V článku se zabýváme léčbou žilní trombózy všemi třemi novými antitrombotiky.

Klíčová slova: venózní tromboembolismus, ambulantní léčba, DOACs.

Direct oral anticoagulants in the therapy of venous thromboembolism

Heparin and antagonists of vitamin K were therapy of choice of venous thromboembolism for many years.

Nowadays we can also use in therapy direct anticoagulants which make treatment more comfortable not only for patients, but also for doctors. In the article, we discuss therapy of thrombosis with all new three anticoagulants.

Key words: venous thromboembolism, outpatient therapy, DOACs.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(4): 144–147

Úvod

Venózní tromboembolismus (VTE) patří mezi závažná onemocnění. Zahrnuje ve více než 90 % případů hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE). Je stále třetím nejběžnějším kardiovaskulárním onemocněním s roční mortalitou více než 843 000 lidí ve vyspělém světě. Představuje i problém sociálně ekonomický, protože jsou často postiženi jedinci v produktivním věku. Jedná se o onemocnění multifaktoriální, kdy se na vzniku podílí interakce vrozených a získaných trombofilních stavů. Incidence VTE se v populaci udává 1/1000, ale závisí na věku (1). Ve věkové skupině nad 70 let je incidence VTE 1/100, naopak ve skupině 20–40 let je 1/10 000 a u jedinců pod 20 let věku 1/100 000. Incidence zůstává v posledních letech stejná, což je dáno 2 protichůdnými tendencemi. Na jedné straně máme více poznatků o rizikových faktorech VTE, máme nová antitrombotika, ale na druhé straně

se lidé dožívají delšího věku, kdy značně přibývá rizikových faktorů pro VTE (2). Životní styl je také stále více sedavější. Nicméně představuje velkou výzvu, protože lze tomuto onemocnění dodržováním správných pravidel prevence do značné míry předcházet. Proto je klíčová prevence.

Léčba VTE

Cílem léčby VTE je zábrana progresi trombózy a dislokace trombu (prevence mortality na plicní embolii – PE) a prevence následků VTE. V případě PE je rizikem následná plicní hypertenze (1 % jedinců má tuto komplikaci jeden rok po PE) (3), v případě hluboké žilní trombózy (HŽT) pak eliminace rozvoje posttrombotického syndromu (PTS). Ten je velmi nepříjemnou komplikací pro nemocného, který má vliv na kvalitu života. Vyskytuje se v 40–50 % (4) po proximální HŽT. Terapie je navíc svízelná, dlouhodobá, ekonomicky náročná a výsledky ne zcela uspokojivé.

Další pokračování v antikoagulační terapii po úvodní fázi léčby je prevencí recidivy VTE.

Z výše uvedeného vyplývá, že včasná diagnostika a léčba, která vede k rychlé a účinné antikoagulaci, je pro nemocného stěžejní.

Možnosti terapie VTE v roce 2015

U více než 90 % případů VTE je terapií volby antikoagulační léčba, kterou se budeme dále zabývat.

Po mnoho desetiletí se podával nefrakcionovaný heparin (UFH). Terapii bylo nutné monitorovat, podání bylo kontinuálně infuzní pumpou. Všichni pacienti byli hospitalizováni s doporučeným klidem na lůžku. Od poloviny 90. let 20. století byl UFH postupně vytlačen heparinem nízkomolekulárním (LMWH). Tuto terapii již není nutné rutinně monitorovat, lék se aplikuje podkožně, což umožnilo zavedení ambulantní léčby. Až do roku 2012 se velká většina

Tabulka 1. Srovnání vlastností antitrombotik

Vlastnosti	kumaríny	UFH	LMWH	Fondaparinux
Působení	vit. K dep.f.	více KF	více KF	nepřímý inhibitor F Xa
Podání	per os	s.c.	s.c.	s.c.
Dávkování	1x d. dle INR	kontinuálně i.v.	1x d. (event. 2x d.)	1x denně
Nástup plného účinku	72–96 hodin	20 minut	2 hodiny	2 hodiny
Biologická dostupnost	100 %	variabilní	80–90 %	100 %
Biologický poločas	40 hodin	dle dávky: 1–1,5 h in vitro	4–7 hodin	17 hodin
Antidotum	koncetrát PCC – protrombinový komplex	protamin sulfát	částečná eliminace protamin sulfátem	není
Místo eliminace – vylučování	játra	ledviny, RES	ledviny	ledviny
Monitorování	ano-INR	ano-aPTT	ne (někdy ano – antiXa)	ne (někdy ano) antiXa
Lékové interakce	četné	ano	ano	ne

*KF – koagulační faktor

nemocných převáděla na terapii antagonisty vitamínu K (VKA). V terapii VTE byly zkoušeny i jiné léky, např. pentasasacharid (Fondaparinux). Vlastnosti těchto léků shrnuje tabulka č. 1.

Dnes kromě nových farmakologických možností léčby (viz níže) se změnil názory i na pohybový režim, který není v případě distálních a proximálních trombóz nijak limitován. Také většina jedinců (70–80%) splňuje kritéria pro léčbu ambulantní. Které jedince nadále hospitalizujeme?

- polymorbidní,
- s pánevní trombózou,
- s venózní gangrénou,
- se symptomatickou PE,
- se zvýšeným rizikem krvácení,
- ženy s VTE v graviditě.

Mezi nové farmakologické možnosti léčby patří 3 přímá perorální antikoagulantia (Direct Oral Anticoagulation Drugs). Jsou dostupná jak pro léčbu HŽT, tak PE. Patří mezi ně: přímý inhibitor trombinu, dabigatran etexilate (Pradaxa) a 2 přímé inhibitory F Xa, rivaroxaban (Xarelto) a apixaban (Eliquis). Ty splňují (v různé míře) mnohé z definovaných kritérií pro tzv. ideální antikoagulant.

- Široké terapeutické okno – predikovatelná
 - farmakokinetika
 - farmakodynamika (účinné a přitom bezpečné)
- Rychlý nástup účinku
- Podávání 1x denně
- Podávání per os
- Bez nutnosti monitorování
- Bez lékových či potravinových interakcí
- Ekonomicky dostupné
- Přítomnost antidota

Přestože byla definovaná kritéria pro takovéto antikoagulanty, v některých situacích se v praxi nevyhne monitorování, také dostupnost antidota je jistě výhodná.

DOACs v léčbě VTE

Dabigatran (Pradaxa®) (5) se v léčbě a prevenci rekurence HŽT/PE podává 150 mg 2x denně. Má tedy stejné dávkování jako u fibrilace síní. Podávání následuje po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní. Délka léčby je individuální po posouzení přínosu/riziku léčby. Před zahájením léčby by měla být zhodnocena výpočtem CrCl funkce ledvin, aby byli z léčby vyloučeni jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min). Léčba se nedoporučuje nemocným, kteří mají

dvojnásobně zvýšené hodnoty jaterních testů nad horní hranici normy. Na rozdíl od antagonistů vitamínu K dabigatran poskytuje účinnou a předvídatelnou antikoagulaci s nízkým potenciálem pro lékové interakce a s nulovou interakcí s potravinami, bez nutnosti rutinního monitorování koagulace nebo povinné úpravy dávek.

V léčbě a sekundární prevenci HŽT a PE je nově přípravek hrazen:

- po dobu 3 měsíců, pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul – v případě „sekundární trombózy“, např. po operaci, úrazu, porodu,
- po dobu 6 měsíců, pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu,
- po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilií, zejména vrozenou (deficience antikoagulačně působících proteinů nebo kombinace heterozygotie mutací faktoru V a II, případně jejich samotná homozygotní forma, pozitivita lupus antikoagulantů), případně jde-li o recidivu proximální HŽT nebo symptomatické PE a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvalého trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický střevní zánět, pokročilý stav srdeční nebo respirační insuficience – NYHA III a IV).

Apixaban (Eliquis®) se doporučuje pro léčbu akutní HŽT/PE v dávce 10 mg 2x denně po dobu prvních 7 dnů s následovanou dávkou 5 mg perorálně dvakrát denně (6). Přípravek by se měl zapíjet vodou, lze jej užívat s jídlem i bez. Doporučená dávka přípravku pro prevenci rekurentní HŽT/PE je 2,5 mg užívaných perorálně dvakrát denně (7). Je indikována po dokončení šestiměsíční léčby apixabanem 5 mg dvakrát denně nebo jiným antikoagulantem. Léčba apixabanem se nedoporučuje při těžké renální nedostatečnosti (CrCl < 15 ml/min). Opatrnost je nutná při poruše funkce ledvin s (CrCl 15–29 ml/min). Při hodnotě CrCl ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávky. Léčba je kontraindikována při jaterní lézi spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení. Při závažné poruše jater se také nedoporučuje

Tabulka 2. Léčba VTE pomocí DOACs

Antitrombotikum	Akutní fáze terapie	Subakutní – následná fáze
Rivaroxaban	2 × 15 mg per os první 3 týdny	20 mg per os od 4. týdne
Dabigatran	LMWH v prvních minimálně 5 dnech	150 mg per os 2x denně
Apixaban	10 mg per os 2x denně první týden	5 mg per os 2x denně

podávat apixaban. Při mírné nebo středně těžké jaterní poruše (Child-Pugh A nebo B) je třeba opatrnosti, ale bez úpravy dávky.

V léčbě a sekundární prevenci HŽT a PE je nově přípravek hrazen:

- po dobu 3 měsíců – v případě „sekundární trombózy“, např. po operaci, úrazu, porodu (tj. pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul),
- po dobu 6 měsíců – v případě idiopatické trombózy (tj. pokud nebyl vyvolávající faktor zjištěn),
- po dobu 12 měsíců – u významné trombofilie, zejména vrozené,
 - u recidivy proximální HŽT nebo symptomatické PE,
 - u zvýšeného rizika recidivy na podkladě získaného, trvalého trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický střevní zánět, pokročilý stav srdeční nebo respirační insuficience – NYHA III a IV).

Rivaroxaban (Xarelto®) se v léčbě VTE používá u nás nejdéle a to již od října 2012 (8). Doporučená dávka pro úvodní léčbu akutní hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně jako udržovací léčba a prevence HŽT a PE. Tabletky se doporučují polykat s jídlem, vzhledem k větší vstřebatelnosti (o 38 % větší). Délka léčby by měla být stanovena individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu léčby a rizika krvácení. U rivaroxabanu je léčba schválena následovně:

- na 3 měsíce – pokud pominul vyvolávající faktor (porod, operace, úraz),
- na 6 měsíců u idiopatické trombózy,
- na 12 měsíců u jedinců s vrozeným trombofilním stavem, u recidivující flebotrombózy, při zvýšeném riziku recidivy na podkladě trombofilního stavu (nefrotický syndrom, nespecifický střevní zánět, hormonální léčba, kterou nelze ukončit).

Co je pro praxi podstatné, dávkování je bez ohledu na věk, hmotnost a pohlaví. Xarelto je také jediným z DOACs, které se po úvodní třítydenní léčbě podává 1x denně, což je velice důležité

Tabulka 3. DOACs u jaterní a ledvinové nedostatečnosti

Antitrombotikum	Renální nedostatečnost (CrCl v ml/min)	Jaterní nedostatečnost
Rivaroxaban	< 15 kontraindikace 15–29 lze 2 × 15 mg první 3 týdny, dále individuálně (20 mg/15 mg) 30–49 lze 2 × 15 mg první 3 týdny, dále individuálně (20 mg/15 mg) 50–80 2 × 15 mg první 3 týdny, dále 20 mg 1 × d.	Kontraindikace: Hepatopatie spojená s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child Pugh B a C.
Dabigatran	< 15 kontraindikace 15–29 kontraindikace 30–49 individuálně (300 mg/220 mg) 50–80 2 × 150 mg denně	Nedoporučuje se podávat nemocným, kteří mají 2×1 JT nad horní hranici normy. Kontraindikace: Porucha jater ovlivňující přežití.
Apixaban	< 15 kontraindikace 15–29! opatrnost 30–49 bez úpravy dávky 50–80 bez úpravy dávky	Kontraindikace: Při jaterní lézi spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení. Při závažné poruše jater se také nedoporučuje léčit apixabanem. Mírná či středně těžká jaterní porucha (Child-Pugh A nebo B): Opatrnost, ale bez úpravy dávky.

JT: jaterní testy

pro nemocného a jeho adherenci k terapii. Jak postupovat v případě renální nedostatečnosti? Použití se nedoporučuje u pacientů s CrCl < 15 ml/min. Omezené klinické údaje u nemocných s těžkou renální nedostatečností (CrCl 15–29 ml/min) signalizují, že u této populace pacientů jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Xarelto je proto u těchto pacientů nutno používat s velkou opatrností. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 30–49 ml/min) by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté je doporučená dávka 20 mg jednou denně. Snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v klinických podmínkách studováno. Xarelto je kontraindikováno u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child Pugh B a C.

Shrnutí léčby VTE DOACs' je v tabulce č. 2. Přehled podávání DOACs' při léčbě VTE u jaterní ledvinové nedostatečnosti je v tabulce č. 3. Častou otázkou je, zdali perorální léčba vede ke stejné rychlému nástupu účinku jako léčba injekční. V tabulce č. 4 je srovnání LMWH a rivaroxabanu.

Doporučení evropské kardiologické společnosti (ESC) (9) k léčbě VTE shrnují následující body:

EXD 2014 doporučení, třída I, úroveň důkazu B

- jako alternativa k intravenózní léčbě a další antikoagulační léčbě VKA se doporučuje rivaroxaban 2 × 15 mg po dobu 3 týdnů a dále 20 mg denně,
- jako alternativa k intravenózní léčbě a další antikoagulační léčbě VKA se doporučuje apixaban 10 mg 2 × denně po dobu 7 dnů, s následnou terapií 5 mg 2 × denně,
- jako alternativa k léčbě VKA se doporučuje dabigatran 150 mg 2 × denně nebo 110 mg

pro jedince nad 80 let věku, nebo u těch, kteří zároveň užívají verapamil, po úvodní antikoagulační terapii heparinem.

Rozdíly mezi léčbou VTE LMWH/VKA a moderní terapií DOACs' shrnuje tabulka č. 5.

Před vysazením terapie doporučujeme provedení kontrolního UZ s cílem posouzení míry rekanalizace postižené žíly. To nám může usnadnit interpretaci UZ nálezu v případě recidivy potíží (nová tromboza či potíže při chronické žilní nedostatečnosti). Týden po vysazení DOACs' pak stanovujeme D dimery. Lze opět očekávat podobnou interpretaci nálezu jako u jedinců léčených VKA, že pokud jsou v mezích normy, je statisticky cca 2 × nižší riziko recidivy VTE než při jejich přetrvávající pozitivitě. Vzhledem k faktu, že každý jedinec s VTE je jiný (věk, jiné choroby aj.) a rozsah a tíže trombozy je také variabilní, je dnes doporučován individuální přístup k léčbě, zvláště pokud máme možno se rozhodnout mezi více léčiv (10).

Jak je to s léčbou VTE u nádoru?

Přibližně 15–20 % všech VTE se diagnostikuje u nemocných s nádorovým onemocněním (11, 12). Ve srovnání s nemocnými s VTE a bez nádorového onemocnění mají tyto jedinci větší riziko krvácení a rekurence příhody (13).

DOACs' nabízejí t. č. na základě výsledků z klinických studií a registrů lepší účinnost a bezpečnost ve srovnání s warfarinem. Počty nemocných ve studiích však nebyly nikterak velké, např. ve studii RECOVER se jednalo o analýzu 121 pacientů s aktivním nádorovým onemocněním (dabigatran versus warfarin). Ve studii EINSTEIN-DVT a PE bylo randomizováno 207 nemocných s nádorem (6 %), respektive 223 (5 %). Riziko rekurence bylo sniženo ve skupině s rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem v obou studiích (3,4 % vs. 5,6 % u HŽT a 1,8 %

Tabulka 4. Srovnání konvenční a nové terapie

	Rivaroxaban	Enoxaparin
T max.	2–4 hodiny	3–5 hodin
T ½	5–13 hodin	4 resp. 7 hodin
Biologická dostupnost	80–100 %	100 %

JT: jaterní testy

Tabulka 5. Srovnání konvenční a moderní terapie

Konvenční terapie	Moderní terapie
Nutnost použití 2 léků (většina případů)	Jeden přípravek („Single drug princípe“) – platí pro apixaban a rivaroxaban
Podávání s.c.	Podávání per os
Monitorování terapie	Bez nutnosti monitorování
Časté úpravy dávkování	Bez úprav dávky (kromě těžké renální insuf.)
Četné lékové interakce	Minimální lékové interakce
Dodržování stejného stravovacího návyku	Bez ohledu na dietní zvyky

vs. 2,8% ve studii s PE). Výskyt velkého krvácení nebo klinicky významného krvácení byl ve studii s DVT v obou ramenech srovnatelný (14,4% u rivaroxabanu vs. 15,9% u warfarinu), respektive (12,3% vs. 9,3%) ve studii s PE. Ve studii AMPLIFY u pacientů s nádorovým onemocněním byl výskyt VTE 3,7% ve skupině s apixabanem a 6,4% u nemocných léčených s warfarinem (RR 0,56; 95% CI 0,13–2,37). Velké krvácení bylo popsáno u 2,3% nemocných léčených apixabanem vůči 5% léčených warfarinem (RR 0,45; 95% CI 0,08–2,46) (14). Vzhledem k faktu, že „zlatým“ standardem v terapii VTE u nemocných s nádorem je LMWH, jsou velmi očekávaná porovnání „head-to-head“. Dokud nebudou známa tato data, zůstává léčbou volby LMWH dle doporučení ISTH (the International Society on Thrombosis and Haemostasis) (15).

Závěr

Venózní tromboembolismus je na 3. místě v úmrtní na kardiovaskulární choroby. Léčbu VTE je dnes možno provádět daleko jednodušeji než kdykoliv dříve. Dnes máme k dispozici přímá antitrombotika, která terapii zjednodušují jak pro

pacienta, tak pro lékaře, bez nutnosti monitorování. Nicméně největší výzvou zůstává snaha o snížení incidence této nemoci dodržováním správných zásad v oblasti primární prevence.

Literatura

1. Nordsröm M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis with a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–160.
2. Heit JA. Venous thromboembolism, disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1611–1617.
3. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462–468.
4. Michielis JJ, Moosdorff W, Mildred U Le, et al. Diagnosis and treatment of DVT and prevention of DVT recurrence and the PTS: bridging the gap between DVT and PTS in the primary care setting or outpatient ward. *Journal of Vascular Diagnostics* 2014; 2: 1–14.
5. SPC Pradaxa.
6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
8. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.

9. Konstantinides S, Torbicky A. Management of venous thrombo-embolism: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 2855–2863.

10. Black SA, Cohen AT. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism: moving towards a personalised approach. *Thromb Haemost* 2015; 114: 660–669.

11. Prandoni P, et al. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84: 437–445.

12. Dietcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 247–258.

13. Heit JA. Predicting the risks of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematom* 2012; 87: 63–67.

14. Agnelli G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: data from the AMPLIFY trial. *Eur Heart J* 2014; 35(Abstrakt Suppl.): 994.

15. Carrier M, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SCC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1760–1765.

Článek přijat redakcí: 26. 11. 2015

Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2016

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

*IV. interní hematologická klinika FN a LF v Hradci Králové
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové*

PetrDulicek@seznam.cz
