

# NOVÉ MOŽNOSTI PREVENČIE A LIEČBY VENÓZNEHO TROMBOEMBOLIZMU PRI ARTROPLASTIKE KOLENA A BEDRA V ORTOPEDICKEJ CHIRURGII

Peter Kubisz, Ján Staško, 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 tromboprofylaxie je incidencia objektívne potvrdená, počas hospitalizácie získanej hlbokéj venózne trombozy (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 treťou 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, tromboprofylaxia, perorálne antikoagulancia.

## NEW POSSIBILITIES OF VENOUS THROMBOEMBOLISM 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.

Ambulantná terapia, 2008, roč. 6 (4): 233–240

### Elektívna artroplastika a venous thromboembolism

Venózny tromboembolizmus (VTE) zahŕňa dve odlišné klinické jednotky – hlbokú venóznú trombozu (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 3576 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 tromboprofylaxie 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 tromboprofylaxie 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 dlhodobá profylaxia. Farmakologická profylaxia incidenciu pooperačného VTE významne znižuje (5). Pri jej použití je dnes fatálna PE zriedkavejšia, ale symptomatická VTE je stále problémom, objavuje sa u 1,3 – 10 % pacientov, pričom najviac symptomatických VTE vzniká práve po prepustení z hospitalizácie do

Tabuľka 1. Incidencia venózneho tromboembolizmu pri jednotlivých výkonoch bez použitia tromboprofylaxie.

	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.

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 tromboty profylaxie 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 antagonisy 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 antikoagulum, ktoré by nevyžadovalo monitorovanie 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 klasickej 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 trombotoplastínu pri resekcii kosti a osadzovaní implantátu,
- imobilizácia v pooperačnom období,
- použitie turniketú,
- sádrová imobilizácia.

**Asymptomatický VTE** je častý a pri absencii tromboty profylaxie 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 zníženiu 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 venózneho 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 trombozy 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. Doposiaľ neexistuje spôsob, akým presne identifikovať ortopedických pacientov, u ktorých sa symptomatický VTE vyvinie. Preto je rutinná tromboty profylaxia odporúčaná pre všetkých pacientov podstupujúcich veľký ortopedický chirurgický výkon na dolnej končatine (5).

### Súčasná odporúčania tromboty profylaxie – klasický prístup

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

Tabuľka 2. Rizikové faktory venózneho tromboembolizmu

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.

kroku, 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), dextransu, (UFH), kompresných pančúch s graduovaným tlakom (GCS) alebo venózneho pumpy (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).

2. Pre pacientov podstupujúcich artroplastiku kolenného kĺbu (TKR) ACCP odporúča rutinnú profylaxiu s použitím LMWH (v profylaktickej dávke pre vysoké riziko), fondaparínu 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 ne-

odporúča. U pacientov, ktorí majú vysoké riziko krvácania sú vhodné mechanické metódy trombotopropylaxie – IPC (1A) alebo VFP (1B). Pokiaľ sa riziko zníži, môže byť nahradená farmakologickou trombotopropylaxiou, 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 trombotopropylaxii 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, nakopenie rizikových faktorov) je vhodné predĺženie trombotopropylaxie.

### 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 otázne, či je FXa lepší cieľ 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).

**Fondaparín** 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 fondaparínu 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), bivalirudín (semisyntetický), 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. (3mg predoperačne) a následne ximelagatranu p. o. 2 x denne (po výkone, 24mg) potvrdila rovnaká účinnosť v porovnaní s LMWH (1). Podávanie však bolo spojené s častejšími krvácanými 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 potenciónálne 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 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 aktívneho faktora Xa vyvinutý pre prevenciu a liečbu tromboembolických porúch (obrázok 1). Ide o oxazolínový 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 predominantne renálnou (66 %), menej biliárnou cestou. Jeho použitie je spojené so významnou redukciiu symptomatickej a asymptomatickej venózne trombozy a závažného VTE. Je určený pre perorálne podanie vo forme tabliet, 1x denne. Rivaroxaban zasahuje do fáz iniciácie a propagácie tvorby trombínu (znižuje vrchol celkového množstva a predlžuje čas tvorby trombínu) (13). Svoju antikoagulačnú aktivitu uplatňuje AT-nezávislým mechanizmom inhibície faktora Xa (1). Na rozdiel od fondaparínu je teda schopný blokať tvorbu trombínu 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 trombínu v porovnaní s fondaparínom (13). Jeho ďalšími veľkými prednosťami oproti doposiaľ skúšaným liečivám

Tabuľka 3. Nové antikoagulanciá.

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

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



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

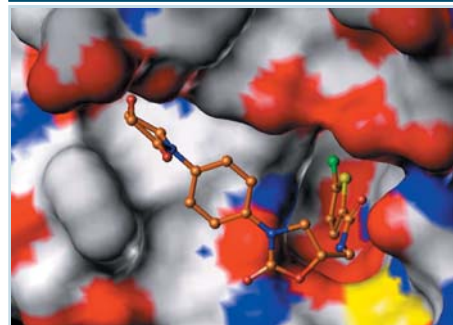
Zvoliť alebo nezvoliť rivaroxaban? Pri rozhodovaní sa môžeme oprieť o globálny program RECORD (*Regulation of Coagulation in major Orthopedic surgery*

*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 zaslepených 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 trombopropylaxiou s *LMWH* a predĺženým podávaním rivaroxabanu, v snahe nájsť optimálny spôsob profylaxie. Rivaroxaban bol podávaný v rovnakej dávke a dĺžke ako v prvej štúdií, ale enoxaparín iba po dobu 14 dní a následne bol zamenený za placebo (19). Predĺžená trombopropylaxia rivaroxabanom bola v prevencii VTE vrátane symptomatických príhod výrazne efektívnejšia ako krátkodobá profylaxia enoxaparínom

Obrázok 2. Štruktúra rivaroxabanu.



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 trombopropylaxie 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

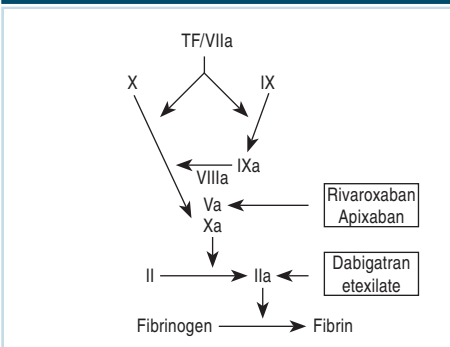
Použitiu rivaroxabanu v trombopropylaxii u pacientov podstupujúcich artroplastiku kolena sa venovali ďalšie štúdie v poradí. Tretia štúdia **RECORD 3** hodnotila benefit rivaroxabanu pre pacientov, podstupujúcich TKR oproti štandardnej profylaxii v 147 krajinách sveta. Dvojité štúdie (rivaroxaban 10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

Tabuľka 4. Porovnanie jednotlivých perorálnych a odporúčaných subkutánnych antikoagulancií.

Liek	Cieľ zásahu	Dávkovanie	Monitoring	Počas (h)	Interakcie, nežiaduce účinky
<b>Rivaroxaban</b>	faktor Xa	fixné, 1x denne	nie	9	silný inhibitor CYP3A4
<b>Apixaban</b>	faktor Xa	fixné, 2x denne	nie	9 – 14	silný inhibitor CYP3A4
<b>Dabigatran etexilate</b>	faktor IIa	fixné, 2x denne	nie	14 – 17	inhibitory protónovej pumpy
<b>Ximelagatran</b>	trombín	fixné, 2x denne	nie hepatálne testy!	3 – 5	vzostup pečenej enzýmov
<b>Warfarin</b>	vitamín K	variabilné, 1x denne	áno	40	početné lieky, potraviny, vitamín K
<b>LMWH</b>	viac koagulačných faktorov	1 – 2x denne s. c.	nie	4	krvácavé komplikácie, skřížená reakcia s HIT protilátkami
<b>Fondaparínu x</b>	faktor Xa	fixné, 1x denne s. c.	nie	17	krvácavé komplikácie

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

Obrázok 1. Mechanizmus účinku nových perorálnych antikoagulancií.



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

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 pečenej funkcie.

**Rivaroxaban podávaný v dávke 10 mg p. o. 1x denne po dobu 14 dní ambulantne je vhodnou alternatívou klasickej trombopropylaxie 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 antikoagulantia prejavujú 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 pacientmi dobre tolerovaný, bez prejavov ovplyvnenia pečenej funkcie 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

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

Profylaktický režim	Počet pacientov		Celková prevalencia VTE (%)	
	THR	TKR	THR	TKR
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 (fondaparín)	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.

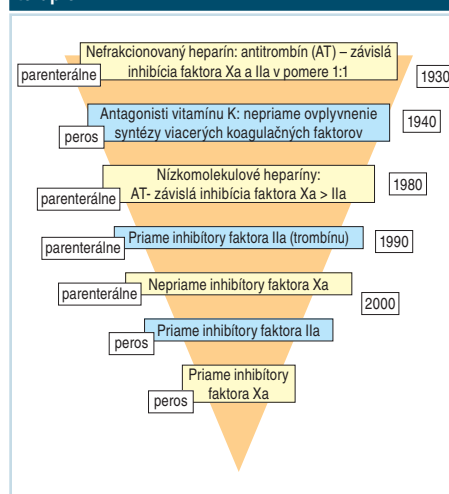
alebo TKR pretrváva vysoké riziko ohrozenia rozvojom VTE. Parenterálne podanie môže pre pacienta znamenať množstvo problémov spojených s aplikáciou pri samostatnom podávaní. Preto sa často stáva, že pacient veľmi skoro po prepustení z hospitalizácie, keď je už mimo dohľadu ošetrojúceho lekára, profylaxiu preruší úplne, alebo ju nedodržiava. Spokojnosť a bezpečnosť pacienta by mala byť vždy najvyššou prioritou.

Klinickou perspektívou rivaroxabanu je zjednodušenie perorálnej antikoagulačnej liečby. Prebiehajúce štúdie použitia rivaroxabanu presnejšie stanovujú potencionálny 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.

Obrázok 3. Krátky prehľad vývoja antikoagulačnej terapie.



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

## prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy,  
Klinika hematológie a transfuziologickej JLF UK a MFN  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
e-mail: kubisz@jfm.uniba.sk

## 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. Gerotziafas 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-5yl)methyl) thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *Journal of Medical Chemistry* 2005; 19: 5900–5908.
17. Lohmann 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 enoxaparín 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, Agno W, Lars C et al. Rivaroxaban versus enoxaparín for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2776–2786.