

Rivaroxaban v prevenci tromboembolizmu po velkých ortopedických operacích

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.¹, MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.²

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc

Rivaroxaban je perorálně podávaný selektivní přímý inhibitor faktoru Xa. Vyznačuje se dobře predikovatelnou farmakodynamikou i farmakokinetikou a je dobře tolerován. Rivaroxaban je indikován u pacientů po elektivní náhradě kolenního a kyčelního kloubu k prevenci hluboké žilní trombózy v dávce 10 mg po dobu trvání rizika tromboembolické nemoci (což po elektivní náhradě kyčle činí 5 týdnů). V klinických studiích rivaroxaban prokázal významnou redukci incidence žilních tromboembolií ve srovnání s enoxaparinem.

Klíčová slova: rivaroxaban, žilní tromboembolismus, totální endoprotéza kolenního kloubu, totální endoprotéza kyčelního kloubu.

Rivaroxaban in prevention of thromboembolism after major orthopedic surgeries

Rivaroxaban is an oral selective, direct factor Xa inhibitor. It has well predictable pharmacodynamics and pharmacokinetics and is generally well tolerated. Rivaroxaban is used in patients undergoing knee and hip arthroplasty as a prevention of deep vein thromboembolism in the dose 10 mg once daily as long as the risk of venous thromboembolism persists (in elective hip replacements for 5 weeks). In clinical trials, rivaroxaban showed a significant reduction in the incidence of venous thromboembolism as compared with enoxaparin.

Key words: rivaroxaban, venous thromboembolism, hip arthroplasty, knee arthroplasty.

Prakt. lékař. 2009; 5(6): 263–265

Antikoagulanty jsou léky, které významným způsobem ovlivňují prognózu pacientů s vysokým rizikem žilních tromboembolických příhod. Nejčastěji používaný perorální antikoagulant, warfarin, však má několik nepříznivých vlastností, které snižují jeho nesporně vysoký přínos. Jedná se především o riziko krvácení, plynoucí z jeho nestandardní farmakokinetiky, velmi variabilního dávkování a velkého množství interakcí, což sebou nese nutnost častých laboratorních kontrol během léčby a klade vysoké nároky na compliance pacientů. Kromě toho při jeho použití v ortopedii jsou operace kryté warfarinem provázeny výskytem rozsáhlých podkožních a svalových hematomů. Navíc může být problematické provést u warfarinizovaných pacientů tak základní klinické úkony, jakými jsou kloubní punkce nebo aplikace intramuskulární injekce.

Především z těchto důvodů se už několik desítek let provádí intenzivní výzkum látek, které by měly stejnou nebo vyšší účinnost jako warfarin a přitom byly bezpečnější, měly jednoduché dávkování a nevyžadovaly laboratorní monitorování. Tyto nové látky jsou samozřejmě postupně testovány pro použití u všech významných klinických stavů, spojených s výskytem žilního tromboembolizmu. Zpočátku obvykle bývají registrovány pro použití právě v prevenci tromboembolických komplikací po velkých ortopedických výkonech, především po elektivních náhradách kyčelních a kolenních kloubů. Příčinou

je jednak relativně velmi vysoké riziko těchto výkonů, jednak relativně krátkodobé používání medikamentózní profylaxe ve srovnání s ostatními indikacemi. Velké rekonstrukční operace na dolních končetinách jsou sdruženy s vyšším rizikem vzniku hluboké žilní trombózy. Patří tedy mezi významné rizikové faktory plicní embolie. Zejména z obavy před závažnou formou plicní embolie je u těchto výkonů součástí správné klinické praxe prevence tromboembolické nemoci, i když se stále diskutuje o tom, jak velké je toto riziko a jaká je nejvhodnější a nejefektivnější preventivní strategie (1).

Ve světě existují různé názory na profylaxi po elektivních náhradách velkých kloubů a z nich vyplývající doporučení (2). U nás jsou obvykle považovány za vhodné následující postupy:

1. nízkomolekulární heparin (LMWH) podaný subkutánně 12 hodin před operací a dále co 24 hodin v profylaktické dávce pro vysoké riziko, nebo 6–8 hodin po operaci v poloviční dávce, za dalších 12 hodin v plné profylaktické dávce a dále co 24 hodin po dobu 28–35 dnů po TEP kyčelního kloubu a minimálně 10 dnů u náhrady kolenního kloubu;
2. fondaparinux v dávce 2,5 mg aplikovaný subkutánně 6–8 hodin po operačním výkonu a potom co 24 hodin po stejnou dobu jako LMWH;
3. u TEP kyčelního kloubu je možné po 7 dnech parenterálního podávání LMWH nebo

fondaparinuxu přejít na perorální aplikaci warfarinu s cílovým INR 2,0–3,0 po dobu 6–8 týdnů; u TEP kolenního kloubu se u pacientů s vysokým rizikem tromboembolie přechází na warfarin po 10 dnech a podává se 4–6 týdnů.

Fyzikální prostředky (kompresní punčochy s graduovaným tlakem nebo intermitentní pneumatická komprese) jsou považovány jen za doplněk doporučené farmakologické prevence. Za nedostatečně účinné nebo rizikové je považováno podávání nefrakcionovaného heparinu, aspirinu, nebo peroperační podávání warfarinu. Poslední dva uvedené postupy jsou nicméně v některých zemích stále používány (3).

Rivaroxaban je látka se zcela novým mechanismem účinku a výjimečně výhodnými farmakokinetickými vlastnostmi, zcela nedávno zavedená do klinické praxe pro výše uvedené indikace. Cílem našeho sdělení je podat základní informace o tomto přípravku a dostupných zkušenostech s jeho podáváním u ortopedických pacientů.

Mechanismus účinku

Rivaroxaban je selektivní přímý inhibitor koagulačního faktoru Xa. Neblokuje existující trombinovou aktivitu a tím umožňuje i nadále aktivaci endogenních antikoagulačních faktorů – proteinů C a S. Tento mechanismus účinku vede k relativně širokému terapeutickému rozmezí

a zároveň k neexistenci rebound fenoménu (syndromu z vysazení). Farmakodynamika je dobře predikovatelná díky přímé závislosti účinku na dávce. Z hlediska účinku nejsou významné rozdíly mezi skupinami pacientů různého pohlaví, mezi věkovými skupinami a ani při rozdílech v hmotnosti. Rivaroxaban ovlivňuje INR i aPTT s maximem 1 až 4 hodiny po podání, vzhledem k jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem však laboratorní monitorování účinku není nutné (4, 5).

Farmakokinetika

Rivaroxaban je po perorálním podání velmi dobře vstřebáván, biologická dostupnost se pohybuje mezi 80 a 100 %. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje 2–4 hodiny po podání. Absorpce není významně ovlivňována potravou. Látka se váže z 92–95 % na sérový albumin. Distribuční objem v ustáleném stavu je průměrně 50 litrů. V játrech jsou metabolizovány dvě třetiny podané dávky za vzniku neúčinných metabolitů, přičemž hlavními degradujícími systémy jsou cytochromy P450 3A4 a 2J2. Vylučování se děje převážně ledvinami, asi 1/3 podaného množství se vylučuje nezměněna, zbylé dvě třetiny se vylučují po metabolizaci zhruba stejným podílem do moči a do žluči. Střední terminální poločas eliminace po perorálním podání dávky 10 mg je 7–11 hodin (4).

Dávkování

Obvyklé dávkování je jednou denně per os. Doporučená dávka pro ortopedické indikace je 10 mg. První dávka se podává 6 až 10 hodin po operaci a dále se pokračuje co 24 hodin po dobu 2 týdnů u náhrady kolenního kloubu a 5 týdnů po náhradě kloubu kyčelního. Toto dávkování je shodné pro všechny pacienty nezávisle na věku, hmotnosti či pohlaví (6). U renálních poruch je možno rivaroxaban použít u pacientů s renální clearancí nad 15 ml/h, u závažnějších poruch se jeho podávání nedoporučuje. Možné je jeho podání i u osob se středně závažnou jaterní insuficiencí až do stupně B dle Child-Pughovy klasifikace, pokud není spojena s koagulopatií.

Často diskutovanou je otázka účinnosti perorálních antikoagulancií při výskytu pooperačního zvracení. Z průběhu plazmatických koncentrací ve farmakokinetických studiích (4) usuzujeme, že dojde-li ke zvracení později než za 2 hodiny po podání, není třeba dávkování upravovat. Při zvracení mezi 1. až 2. hodinou po podání by bylo vhodné podat následující dávku dříve (cca po 12 hodinách) a pouze při

zvracení během první hodiny po podání je třeba dle stavu pacienta dávku opakovat nebo zvolit parenterální tromboprofylaxi. Ověřená data k tomuto problému však zatím nebyla publikována.

Nežádoucí účinky a interakce

Z výsledků klinických studií vyplývá, že rivaroxaban je obecně velmi dobře tolerován. Nejčastějšími nežádoucími účinky podávání jsou krvácení, anémie, nauzea a zvýšení sérových hladin jaterních enzymů (GGT, ALT, AST). Při krvácení se doporučuje v méně závažných případech odložení další dávky a je-li třeba, místní stavění v místě krvácení. Specifické antidotum není k dispozici, u závažného krvácení je možné zvážení aplikaci rekombinantního faktoru VIIa, avšak s jeho podáváním v takových případech zatím nejsou dostatečné klinické zkušenosti (4).

Z hlediska případných lékových interakcí je nejvýznamnější poznatek, že silné inhibitory CYP3A4 a současně P-glykoproteinu (azolová antimykotika, jako ketokonazol a inhibitory proteáz, např. ritonavir) významně ovlivňují farmakokinetiku rivaroxabanu, což může vést k jeho kumulaci. Látky inhibující pouze CYP3A4 tak silný vliv na jeho farmakokinetiku nemají a interakce zřejmě obvykle nebudou významné. Silné induktory CYP3A4 (jako rifampicin, karbamazepin nebo barbituráty) mohou naopak účinek rivaroxabanu snížit. Z farmakodynamických interakcí má význam zvýšení rizika krvácení jinými antikoagulačními nebo antiagregačními léky, i když např. současné podávání aspirinu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku ani účinky rivaroxabanu (7).

Klinické studie v ortopedii

V ortopedii byly s rivaroxabanem provedeny čtyři randomizované, multicentrické, dvojité slepé studie fáze III klinického hodnocení, nazvané RECORD 1–4 (Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism).

Ve studii RECORD 1 byl u celkem 4541 pacientů po náhradě kyčelního kloubu srovnáván rivaroxaban v dávce 10 mg s enoxaparinem v dávce 40 mg, oba byly podávány jednou denně po dobu průměrně 35 dnů. Rivaroxaban byl statisticky velmi významně účinnější v redukci rizika tromboembolizmu než enoxaparin, bezpečnost obou přípravků se významně nelišila (8). Studie RECORD 2 měla za cíl ověřit účinnost prodloužené profylaxe po elektivní totální náhradě kyčle. U 2509 pacientů byla srovnávána účinnost a bezpečnost déle podávaného riva-

roxabanu (35 dnů) a krátkého režimu enoxaparinu (12 dnů). Delší profylaxe rivaroxabanem se ukázala jako významně účinnější než kratší podávání enoxaparinu a přitom stejně bezpečná (9). Studie RECORD 3 byla provedena na 2531 pacientech, podstoupivších totální náhradu kolenního kloubu. Rivaroxaban v dávce 10 mg nebo enoxaparin v dávce 40 mg byly podávány po dobu průměrně 12 dnů, rivaroxaban byl opět signifikantně účinnější a stejně bezpečný (10). V letošním roce Eriksson a spolupracovníci publikovali metaanalýzu těchto studií, která vyhodnotila data od celkem 9581 ortopedických pacientů. Vyplývá z ní, že rivaroxaban byl na konci plánované doby podávání signifikantně účinnější v redukci incidence symptomatických příhod – symptomatické HŽT a celkové úmrtnosti (0,5 % vs. 1,3 %; odds ratio 0,38; $p < 0,001$). Výskyt významných krvácivých komplikací byl shodný pro oba testované léky (11).

Studie RECORD 4 byla provedena s cílem srovnat u pacientů po implantaci totální náhrady kolenního kloubu rivaroxaban v dávce 10 mg jednou denně s enoxaparinem v dávce 30 mg každých 12 hodin po dobu 12 dnů, což je dávkovací schéma obvyklé v USA. Studie zahrnula 3 148 nemocných a opět prokázala vyšší účinnost rivaroxabanu při srovnatelném riziku krvácivých komplikací (12).

Závěr

Rivaroxaban je prvním představitelem nové skupiny perorálních antikoagulancií inhibujících faktor Xa. V ortopedii byl zatím testován k prevenci žilních trombóz po elektivních náhradách kolenních a kyčelních kloubů. Prokazuje velmi dobrou účinnost a bezpečnost, a jeho příznivé farmakologické vlastnosti umožňují jednotné dávkování nezávisle na věku, hmotnosti, pohlaví a při závažnější renální a středně závažné hepatální insuficienci. V rozsáhlých randomizovaných studiích a následné metaanalýze byl jasně demonstrován jeho účinek a dobrý bezpečnostní profil (úroveň důkazu 1A). Rivaroxaban se jeví jako perspektivní lék pro použití nejen v ortopedii, ale i dalších oborech.

Zpracováno s podporou výzkumného záměru MSM 6198959216.

Převzato z Klin Farmakol Farm 2009; 23(3): 148–150.

Literatura

1. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course

of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89(6): 799–807.

2. Pellegrini VD Jr, Sharrock NE, Paiement GD, Morris R, Warwick DJ. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty: current perspectives in a regulated environment. *Instr Course Lect.* 2008; 57: 637–661.

3. Bozic KJ, Vail TP, Pekow PS, Maselli JH, Lindenauer PK, Auerbach AD. Does Aspirin Have a Role in Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Knee Arthroplasty Patients? *J Arthroplasty.* 2009 Aug 11. [Epub ahead of print].

4. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(4): 412–421.

5. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 925–937.

6. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics,

or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59–7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 218–226.

7. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 981–990.

8. 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.

9. 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(9632): 31–39.

10. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–2786.

11. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91(5): 636–644.

12. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373(9676): 1673–1680.

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
urbane@fnol.cz

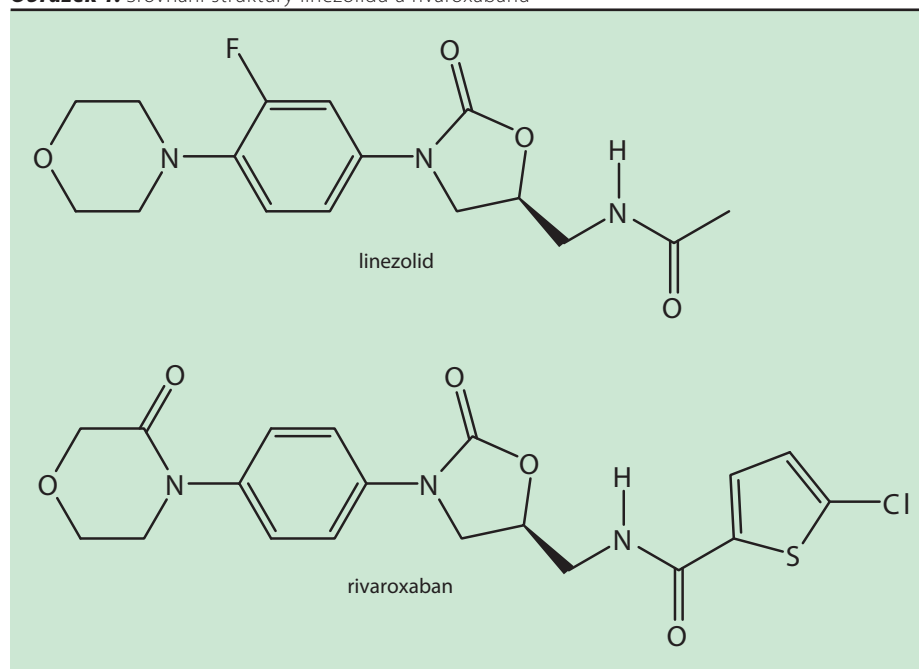
Komentář ke článku

Rivaroxaban je nové antitrombotické léčivo ze skupiny tzv. xabanů (apixaban, otamixaban), inhibující faktor Xa. Vyvíjen byl jako bezpečnější alternativa warfarinu.

Chemický název: 5-chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl) fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl) methyl)-2-thiofenkarboxamid.

1,3-Oxazolidinový kruh má v poloze 5 chirální uhlíkový atom, eutomer (biologicky aktivní izomer) má konfiguraci S, která byla potvrzena rentgen-strukturní analýzou. Rivaroxaban je málo rozpustný v organických rozpouštědlech (acetón, polyethylenglykol 400) a prakticky nerozpustný ve vodě a vodných roztocích s hodnotou pH 1–9 (v závislosti na pH se rozpouští 5–7 mg/l při 25 °C). Rozdělovací koeficient (oktanol/voda) log P = 1,5. Rivaroxaban krystalizuje ve 3 polymorfech. Polymorf I je termodynamicky stabilní, byl použit pro přípravu tablet během klinického vývoje a je používán i v praxi. Z farmakochemického hlediska je zajímavé, že rivaroxaban má příbuznou chemickou strukturu (oxazolidinon) s antibiotikem linezolidem (obrázek 1). Rivaroxaban a jeho metabolity nevykazují žádné antimikrobiální účinky. Zatímco u linezolidu byla při dlouhodobém podávání zjištěna mitochondriální toxicita, u rivaroxabanu tento nežádoucí účinek nebyl zjištěn. Přesto je pro rivaroxaban schválen pouze krátkodobý typ terapie.

Obrázek 1. Srovnání struktury linezolidu a rivaroxabanu



Další informace:

1. Guertin KR, Choi YM. The discovery of the Factor Xa inhibitor otamixaban: from lead identification to clinical development. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14: 2471–2481.

2. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Week* 2009; 139: 60–64.

3. Haas S. New anticoagulants – towards the development of an „ideal“ anticoagulant. *VASA-J Vasc Dis* 2009; 38: 13–29.

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv
Farmaceutická fakulta v Hradci králové
Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
martin.dolezal@faf.cuni.cz