

VÝZNAM SELEKTIVNÍ INHIBICE FAKTORU Xa V ANTITROMBOTICKÉ LÉČBĚ

Ota Hlinomaz

I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny v Brně

Faktor Xa hraje významnou roli v koagulační kaskádě. Selektivní inhibitory faktoru Xa blokují přeměnu protrombinu na trombin a tím zabírají tvorbu trombu. Dělíme je na přímé a nepřímé. Mezi přímé řadíme rivaroxaban, otamixaban a apixaban. Nepřímými, prostřednictvím antitrombinu působícími, inhibitory faktoru Xa jsou fondaparinux a idraparinux. Nejvýznamnějším z nich je v současnosti fondaparinux, který byl nedávno zařazen mezi základní léky v terapii akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků.

Klíčová slova: inhibitory faktoru Xa, fondaparinux, akutní koronární syndrom.

ROLE OF SELECTIVE FACTOR Xa INHIBITION IN ANTITHROMBOTIC TREATMENT

Factor Xa has an important role in the coagulation cascade. Selective factor-Xa inhibitors inhibit thrombin generation and thrombus formation. Rivaroxaban, otamixaban and apixaban are direct, selective factor Xa inhibitors. Fondaparinux and idraparinux selectively bind antithrombin and cause indirect inhibition of factor Xa. Fondaparinux was recently established as a leading antithrombotic drug in the treatment of acute coronary syndromes without ST segment elevation.

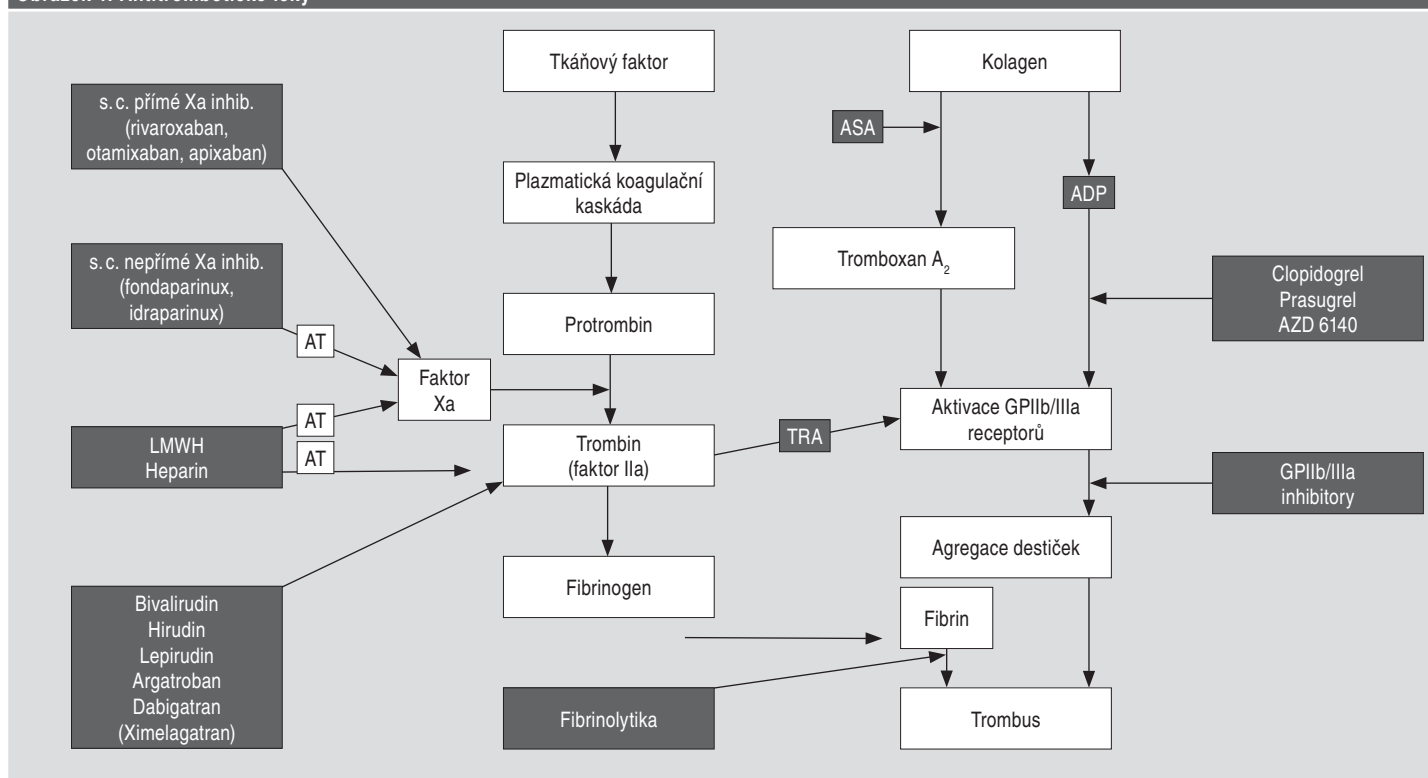
Key words: factor Xa inhibitors, fondaparinux, acute coronary syndrome.

Interv Akut Kardiol 2007; 6(5–6): 178–180

Úmrtnost a nemocnost na kardiovaskulární onemocnění je stále vysoká. Základní příčinou vzniku akutních koronárních syndromů (AKS) je ateroskleróza, proto je logické, že hlavním pilířem jejich léčby bude intenzivní antitrombotická léčba. Hledá se lék či spíše léková kombinace s nejvyšším možným účinkem při malém riziku krvácení, což jistě není jednoduché^(1,2). V primární hemostáze zaujímají klíčovou úlohu trombocyty, základním principem sekundární

hemostázy je aktivace proteázy trombinu vedoucí k polymerizaci fibrinogenu. Oba pochody tvoří jeden, navzájem se prolínající celek. Za určitých podmínek je však aktivace hemostázy nevýhodná a život ohrožující a je potřeba její aktivitu tlumit. K inhibici primární hemostázy máme k dispozici protidestičkové léky a k inhibici sekundární antikoagulanty. Působení jednotlivých lékových skupin na hemostázu ukazuje obrázek 1.

Obrázek 1. Antitrombotické léky



MUDr. Ota Hlinomaz, CSc.

I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny v Brně
e-mail: ota.hlinomaz@fnusa.cz

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2007
Článek přijat po přepracování: 30. 11. 2007
Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2007

Tabulka 1. Inhibitory faktorů Xa

I. Neselektivní inhibitory FXa – intravenózní, subkutánní	II. Selektivní inhibitory FXa
a. Nefrakcionovaný heparin (aktivita anti IIa > anti Xa)	a. Přímé
b. Nízkomolekulární hepariny (aktivita anti IIa < anti Xa)	i. Rivaroxaban – perorální
i. Enoxaparin	ii. Apixaban – perorální
ii. Dalteparin	iii. Otamixaban – intravenózní
iii. Nadroparin	b. Nepřímé
	i. Fondaparinux – subkutánní
	ii. Idraparinux – subkutánní

Antikoagulační a protidestičkové léky jsou základem léčby a prevence trombotických a tromboembolických onemocnění, kam řadíme především akutní koronární syndromy, hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. Současné antikoagulační preparáty dělíme na inhibitory faktoru Xa (FXa), inhibitory faktoru IIa (FIIa) – trombinu a na inhibitory faktorů závislých na vitamínu K (warfarin)⁽³⁾. Rozlišujeme přímé (bivalirudin, hirudin, lepirudin, argatroban, dabigatran, ximelagatran) a nepřímé inhibitory trombinu (hepariny). Přímé inhibitory trombinu přímo inhibují trombin, zatímco nepřímé inhibitory trombinu potřebují ke své činnosti antitrombin III jako kofaktor. Nízkomolekulární hepariny blokují ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem především FXa a málo ovlivňují FIIa. V poslední době se objevily léky, které inhibují přímo faktor Xa a nemají prakticky žádnou antitrombinovou aktivitu⁽⁴⁾. Jsou specifickými FXa inhibitory a dělíme je opět na přímé a nepřímé. Nepřímými, prostřednictvím antitrombinu působícími, selektivními FXa inhibitory jsou fondaparinux a idraparinux. Mezi přímé, selektivní FXa inhibitory řadíme rivaroxaban, apixaban a otamixaban (tabulka 1).

Neselektivní inhibitory faktorů Xa, tj. nefrakcionovaný (UFH) a nízkomolekulární hepariny se v praxi používají již dlouho a dosud byly indikovány u všech nemocných s AKS. Nefrakcionovaný heparin je heterogenní směsí polysacharidových molekul s velmi rozdílnou molekulovou hmotností. Přibližně jedna třetina z nich má pentasacharidovou sekvenci, která se váže na antitrombin a dochází tím ke zvýraznění antiXa účinku antitrombinu. Výraznější je ale inhibiční účinek heparinu na FIIa, k čemuž dochází prostřednictvím vazby heparinu na trombin a antitrombin. V indikaci akutního koronárního syndromu bez elevací ST úseků se od UFH vzhledem k nepraktickému dávkování a nutnosti monitorovat aPT v posledních letech upouští. Stále velký význam má ale heparin při perkutánních koronárních intervencích, což potvrdila i nedávná studie OASIS-5. Při PCI bychom měli ACT udržovat v rozmezí 250–350 s, podáváme-li inhibitory IIb/IIIa receptorů tak mezi 200–250 s. Heparin je ale především na americkém trhu v poslední době vytlačován přímým intravenózním inhibitorem trombinu bivalirudinem, který se ve studii ACUITY ukázal být před PCI stejně účinný jako inhibitory IIb/IIIa

destičkových receptorů s heparinem. Jeho výhodou bylo ale nižší riziko krvácení. Kombinace inhibitor IIb/IIIa receptorů (eptifibatid) s heparinem se ukázala být naopak lepší než samotný bivalirudin ve studii PROTECT-TIMI 30.

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) představují frakci heparinu s nízkou molekulovou hmotností. Protože v rámci heparinu je antiXa aktivita nepřímo úměrná molekulové hmotnosti, mají nízkomolekulární hepariny větší antiXa a menší antitrombinovou aktivitu než nefrakcionovaný heparin. Pentasacharidová sekvence molekul LMWH se váže na antitrombin a tím inhibuje faktorXa. AntiXa aktivitu lze laboratorně stanovit, za terapeutické rozmezí se považuje 0,6–1,0 IU/ml. Pacienti s antiXa aktivitou větší než 1,0 IU/ml mají vyšší riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že nebyla prokázána jednoznačná korelace mezi antiXa aktivitou a klinickým efektem léčby, se rutinní stanovení antiXa aktivity s výjimkou nemocných s renálním selháním a obezitou nedoporučuje. LMWH a především enoxaparin se v současnosti běžně používají v léčbě AKS bez elevací ST úseků. Z tohoto pohledu jsou zajímavé výsledky studie SYNERGY, která srovnávala enoxaparin s UFH u 10 027 vysoce rizikových nemocných, kteří měli AKS bez elevací ST úseků a byli ve vysokém procentu léčeni aspirinem, clopidogrelem, inhibitory IIb/IIIa destičkových receptorů a perkutánní koronární intervencí. Mezi enoxaparinem a UFH nebyl významný rozdíl ve výskytu úmrtí nebo infarktu myokardu 30. den (14,0 vs. 14,5%), obě skupiny se ale lišily výskytem velkého krvácení (9,1 vs. 7,6%; $p = 0,08$) v neprospěch enoxaparinu⁽⁵⁾. V současné době víme, že přidání UFH před PCI u nemocných léčených enoxaparinem zvyšuje riziko krvácení. Kombinovat tyto preparáty se proto nedoporučuje. Stejně tak je důležité vyšetřovat renální funkce již před katetrizací, abychom v případě jejich snížení mohli adekvátně snížit dávku enoxaparinu a inhibitoru IIb/IIIa destičkových receptorů.

Přímé, selektivní inhibitory faktorů Xa jsou na úrovni ukončené 2. fáze klinických zkoušek. Ve studii Sepia-PCI se hledala optimální intravenózní dávka otamixabanu⁽⁶⁾. Nejvyšší dávka otamixabanu byla účinnější než nefrakcionovaný heparin a riziko krvácení se při ní nezvyšovalo. Velmi intenzivně probíhá výzkum v oblasti perorálních preparátů. Úspěšný lék

by mohl nahradit warfarin. V současnosti jsou nejdále rivaroxaban a apixiban. Rivaroxaban je malá molekula, která se přímo váže na aktivní část faktorů Xa. Vylučuje se převážně ledvinami, což ho odlišuje od apixibanu, který se eliminuje gastrointestinálním traktem.

Rivaroxaban byl účinný a bezpečný ve dvou studiích 2. fáze u nemocných s hlubokou žilní trombózou (ODIXa-DVT, EINSTEIN-DVT)^(7, 8). Nebyl prokázán negativní efekt na jaterní funkce. Jeho velkou výhodou jako perorálního léku je, že se při něm nemusí monitorovat účinnost léčby, jak je tomu u warfarinu.

Právě probíhají studie III. fáze s apixibanem, které hodnotí jeho význam v prevenci plicní embolie po velkém ortopedickém výkonu a u interně nemocných, stejně jako riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní. Narozdíl od rivaroxabanu se podává dvakrát denně. Z nových perorálních antikoagulačních léků je ve vývoji nejdále dabigatran, který se u nemocných s náhradou kolenního kloubu ukázal v prevenci hluboké žilní trombózy stejně účinný a bezpečný jako subkutánní dalteparin⁽⁹⁾. Dabigatran je ale přímý inhibitor trombinu a není obsahem tohoto sdělení.

Fondaparinux je syntetický pentasacharid, který prostřednictvím antitrombinu selektivně inhibuje faktor Xa, aniž by přímo působil na trombin. U AKS se podává 2,5 mg subkutánně jednou denně. Vylučuje se ledvinami. Nezpůsobuje heparinem indukovanou trombocytopenii, a proto se při jeho podávání nemusí kontrolovat hladina trombocytů. Fondaparinux neovlivňuje aPTT, ACT, protrombinový a trombinový čas. Fondaparinux je indikován v rámci prevence žilních tromboembolických příhod u pacientů po operaci zlomeniny kyčle, po velké břišní operaci a u pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem trombotických komplikací kvůli omezené pohyblivosti. Novinkou posledního roku je schválení fondaparinuxu pro léčbu akutních koronárních syndromů. Studie OASIS-5 u 20078 nemocných s AKS bez elevací ST úseků randomizovala pacienty do skupiny léčené fondaparinuxem 2,5 mg s. c. jednou denně a do skupiny enoxaparinu, který se podával v dávce 1 mg/kg dvakrát denně po dobu 5,2 vs. 5,4 dnů^(10, 11). Primární kombinovaný cíl (úmrtí, infarkt myokardu a refrakterní ischemie myokardu 9. den) sledující účinnost léčby se vyskytl u 5,8 % (fondaparinux) ve srovnání s 5,7 % (enoxaparin) pacientů. Tím byly s přehledem splněny podmínky noninferiority. Fondaparinux také významně snižoval riziko velkého krvácení, a to jak 9. den (2,2 vs. 4,1 %; $p < 0,001$), tak i později. Výsledkem byl pokles celkové mortality po fondaparinuxu jak ve 30 dnech (2,9 vs. 3,5 %;

$p = 0,02$), tak i po 6 měsících (5,8 vs. 6,5 %; $p = 0,05$). Zajímavé je zhodnocení 12 715 katetrizovaných pacientů, z nichž 6238 podstoupilo PCI. Nemocní léčení fondaparinuxem dostávali před PCI další fondaparinux i. v. Pacientům na enoxaparinu byl v případě, že od poslední dávky enoxaparinu uplynulo více než 6 hodin, aplikován nefrakcionovaný heparin. Fondaparinux snižoval riziko velkého krvácení jak 9. den (2,4 % vs. 5,1 %; $p < 0,00001$) tak i po 48 hodinách od PCI bez ohledu na to, jestli PCI byla provedena < 6 h po poslední dávce enoxaparinu (1,6 % vs. 3,8 %; $p < 0,0001$) nebo > 6 h, když se přidával nefrakcionovaný heparin (1,3 % vs. 3,4 %; $p < 0,0001$)^(12, 13). Problémem byl vyšší výskyt trombózy katétru ve skupině fondaparinuxu (0,9 %) ve srovnání se samotným enoxaparinem (0,4 %). Přidání UFH vedlo ke snížení rizika trombózy katétru, aniž by se zvýšila frekvence krvácivých komplikací. Studie OASIS-6 randomizovala 12 092 nemocných s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseků do skupiny léčené fondaparinuxem v dávce 2,5 mg s. c. jedenkrát denně po dobu až 8 dnů a do skupiny léčené placebem nebo UFH a placebem^(14, 15). Pacienti léčení fondaparinuxem měli statisticky významně nižší výskyt primárního složeného cíle (úmrtí nebo reinfarkt během 30 dnů) oproti kontrolní skupině (9,7 % vs. 11,2 %; $p = 0,008$). Fondaparinux také snížil celkovou mortalitu (7,8 % vs. 8,9 %; $p = 0,03$). Pozitivních výsledků bylo dosaženo především u nemocných léčených trombolýzou nebo neindikovaných k reperfuční léčbě. Aplikace výsledků studie OASIS-6 na podmínky České republiky je ale malá, protože naprostá většina nemocných se STEMI je u nás léčena direktní PCI, při které přínos fondaparinuxu prokázán nebyl. Studie znovu otevřela otázku, jak dlouho nemocného se STEMI léčit antikoagulačními látkami. Na základě výsledků studie OASIS-5 byl fondaparinux zařazen mezi základní antitrombotické léky v evropských doporučeních pro léčbu AKS bez elevací ST úseků (NSTEMI AKS)⁽¹⁶⁾. Podle těchto doporučení:

1. Základem léčby NSTEMI AKS jsou antiagregační a antikoagulační léky.
2. Vždy musíme zvážit přínos a rizika (krvácení) terapie.
3. V případě urgentní invazivní strategie (< 120 min.) je lékem volby UFH, enoxaparin nebo bivalirudin.
4. V ostatních případech je lékem volby fondaparinux. Enoxaparin lze aplikovat pouze při nízkém riziku krvácení.
5. Před PCI neměníme antikoagulační léčbu (UFH, enoxaparin, bivalirudin). Byl-li podán fondaparinux, tak před výkonem aplikujeme UFH v bolusové dávce 50–100 IU/kg i. v.

Literatura

1. Friedewald VE, Bates ER, Granger CB, Yusuf S, Roberts WC. The Editor's Roundtable: arterial thrombosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 974–80.
2. Studenčan M. Akutní koronární syndrom. Sport Media Group. Košice. 2007: 139–150.
3. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007; 116: 552–560.
4. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost.* 2007; 5 Suppl 1: 60–64.
5. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89–96.
6. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH et al. on behalf of the SEPIA-PCI Trial Investigators. Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention. *The SEPIA-PCI Trial Circulation* 2007; 115: 2642–2651.
7. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ et al. On behalf of the ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939). *The ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) Study.* *Circulation* 2007; 116: 180–187.
8. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med* 2007; 39 (5): 371–391.
9. Eikelboom JW, Weitz JI. A replacement for warfarin. The search continues. *Circulation* 2007; 116: 131–133.

10. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 6; 354: 1464–1476.
11. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1742–1751.
12. Bassand JP, Richard-Lordereau I, Cadroy Y. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with acute coronary syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007; 5: 1013–1026.
13. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S; OASIS 5 Investigators. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 304–310.
14. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–1530.
15. Califf RM. Fondaparinux in ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295: 1579–1580.
16. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.