

Pokroky v antitrombotickej liečbe – antitrombotiká s anti-Xa účinkom

A. Bátorová

Národné hemofiličné centrum, Klinika hematológie a transfúziológie Lekárskej fakulty UK a FN Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Martin Mistrík, Ph.D.

Súhrn: V posledných rokoch sme svedkami rozširujúceho sa použitia antitrombotických liekov v prevencii a liečbe venózne i arteriálnej trombózy. V súvislosti s rastúcimi vedomosťami o vrodených a získaných trombofiličných stavoch a faktoroch predisponujúcich k rekurencii tromboembolizmu pribúdajú indikácie pre primárnu, ale aj dlhotrvajúcu až neohraničenú sekundárnu tromboprophylaxiu. Limitácie klasických antikoagulantov – antagonistov vitamínu K a heparínu – podporili snahy o vývoj účinnejších a bezpečnejších liekov so špecifickým antitrombotickým účinkom. Antitrombotiká novej generácie sú namierené proti konkrétnemu koagulačnému enzýmu, prípadne špecifickému stupňu koagulačnej reakcie. Na základe súčasných poznatkov, výsledkov in vitro štúdií a rozsiahlych klinických pozorovaní sa ukazuje, že jedným z najvýhodnejších cieľov pre inhibičný zásah perspektívnych antitrombotických liekov je aktívny faktor Xa (F Xa). V súčasnosti sú pre klinické použitie registrované 2 selektívne inhibítory F Xa: parenterálny prípravok fondaparinux má nepriamy anti-Xa účinok a nedávno registrovaný rivaroxaban je prvým perorálnym inhibítorom faktora Xa. Vo vývoji sú aj ďalšie selektívne anti-Xa inhibítory na parenterálne (idraparinux a DX-9065a) aj na orálne užívanie (apixaban, razaxaban, betrixaban, LY-517717, YM150 a DU-176b).

Kľúčové slová: nové antikoagulanty – faktor Xa – selektívne inhibítory faktora Xa

Advances in antithrombotic treatment – antithrombotics with anti-Xa effect

Summary: The use of anticoagulants in the prophylaxis and treatment of arterial and venous thrombosis has substantially expanded during the last years. Increasing knowledge about the inherited and acquired thrombophilia and the risk factors predisposing to the recurrence of thromboembolic events result in a new indications for primary and secondary thromboprophylaxis with prolonged or even life-long duration. The limitations of classical anticoagulants, heparin and vitamin K antagonists support the development of medications with a specific antithrombotic action. The new generation anticoagulants inhibit in a specific way either particular coagulation enzyme or hemostasis activation step. Based on the in vitro studies and extensive clinical observations the activated factor Xa (F Xa) seems to be one of the most advantageous targets for a specific action of perspective antithrombotic agents. Two selective F Xa inhibitors have been approved for clinical use: fondaparinux is an indirect parenteral F Xa inhibitor, and most recently approved rivaroxaban is the first oral anti-Xa inhibitor. Other anti-Xa molecules are under development for either parenteral (idraparinux, DX-9065a) or oral use (razaxaban, apixaban, rivaroxaban, LY-51, 7717, BMS-56247 a DU-176b).

Key words: new anticoagulants – factor Xa – selective anti-factor Xa inhibitors

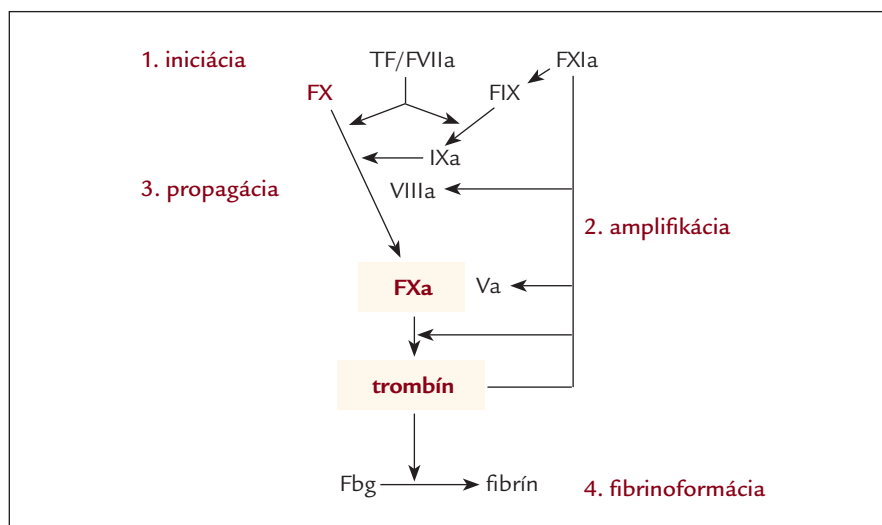
Úvod

Arteriálna a venózna trombóza je multifaktoriálne ochorenie, ktoré je časťou príčinou úmrtia a invalidizácie. Venózna trombóza vedie k pľúcnej embólii (PE), ktorá môže byť fatálna, a k posttrombotickému syndrómu, ktorý vzniká až u 20% chorých s hlbokou žilovou trombózou [1]. Nemej závažnými sú prejavy arteriálnej trombózy ako akútne koronárne syndrómy či následky kardioembolických príhod. Napriek stále širšiemu použitiu tromboprophylaxie sa ročná incidencia venózne trombózy za posledných 25 rokov nezmenila [2,3]. Zvyšuje sa podiel diagnostikovanej PE ako aj

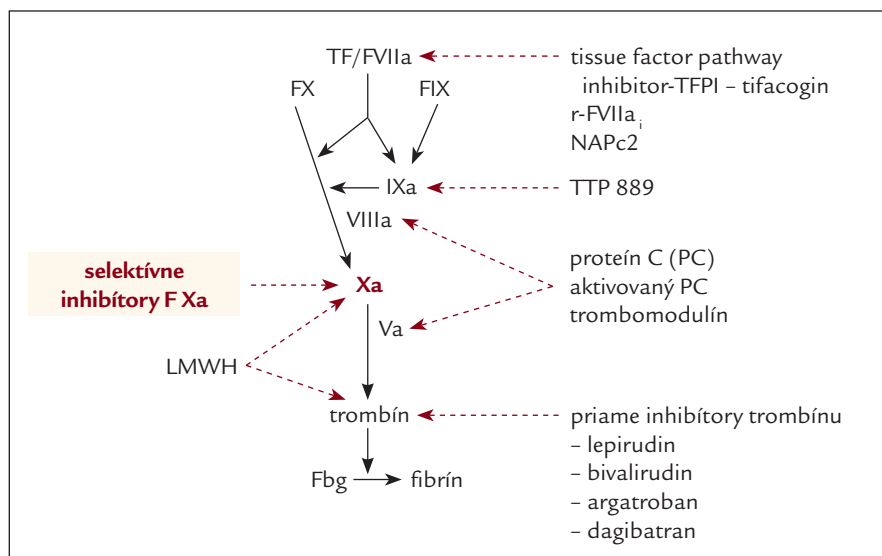
priemerný vek pacientov s venóznym tromboembolizmom (VTE) [1,4] a so zlepšením diagnostiky trombofilií sa rozširujú indikácie pre dlhodobú a celoživotnú tromboprophylaxiu. Tieto skutočnosti spolu s existujúcimi limitáciami klasických antikoagulačných liekov odôvodňujú potrebu nových účinnejších, ale aj bezpečnejších antitrombotík najmä na dlhodobú orálnu tromboprophylaxiu.

Vývoj antikoagulantov novej generácie sa opiera o najnovšie poznatky o účinkoch a interakciách koagulačných enzýmov a regulácii hemostázy [5]. Pomocou bunkového in vitro modelu aktivácie hemostázy boli ne-

dávno presne definované jednotlivé fázy koagulačného procesu, v ktorom zohrávajú kľúčovú úlohu dve enzymatické aktivity – F Xa a trombín (obr. 1) [6]. Faktor Xa, vznikajúci ako výsledok iniciálnej fázy aktivácie koagulácie, spôsobuje spočiatku konverziu malého množstva protrombínu na trombín, ktorý zabezpečuje amplifikáciu a tým aj ďalšiu propagáciu koagulačných reakcií s výslednou mohutnou aktiváciou F Xa, generáciou trombínu a formáciou fibrínu. Zatiaľ čo F Xa má kľúčový význam v generácii trombínu, trombín má okrem prokoagulačného účinku aj ďalšie účinky: antikoagulačný (väzbou na receptor endotelových bu-



Obr. 1. Kľúčová úloha faktora Xa a trombínu v aktivácii hemostázy. Podľa [6,7].



Obr. 2. Nové antikoagulačné a miesto ich inhibičného účinku. Podľa [6,7].

niek trombomodulín aktivuje inhibičný systém proteínu C), antifibrinolytický (pri dostatočnej koncentrácii trombínu aktivuje TAFI – thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) a prozápalový (podporuje adhéziu a chemotaxiu leukocytov, bunkovú proliferáciu a angiogénzu). Rozsah aktivácie koagulácie kontrolujú fyziologické inhibítory, ako sú TFPI – tissue factor pathway inhibitor, antitrombín a systém proteínu C, zahrňujúci trombín, trombomodulín a proteíny C a S [6].

Nové antitrombotiká sú namierené proti špecifickému stupňu koagulačnej reakcie, prípadne konkrétnemu koagulačnému faktoru (obr. 2) [7]. Faktor Xa predstavuje jeden z najvýhodnejších

cieľov pre inhibičný zásah perspektívnych antitrombotických liekov, keďže jedna molekula F Xa spôsobí generáciu 1 000 molekúl trombínu. Ukazuje sa, že inhibícia F Xa znižuje potenciál endogénneho trombínu účinnejšie ako priame inhibitory trombínu, pričom zachovaná tvorba malého množstva trombínu stačí na aktiváciu systému proteínu C. Nízke dávky priamych inhibítorov trombínu potláčajú aktivitu trombínu, ale nebránia jeho zvýšenej generácii, keďže neinhibujú predchádzajúce stupne koagulácie, t.j. fázu iniciácie a propagácie. Z pohľadu pôsobenia rôznych koncentrácií týchto

ti-Xa účinkom by mohli mať širší terapeutický potenciál, ako majú inhibitory trombínu [8,9].

Nové antitrombotiká by mali spĺňať nasledovné požiadavky:

1. predvídateľný účinok
2. vyššiu bezpečnosť, najmä pri dlhodobom užívaní
3. nižšie riziko krvácania
4. perorálnu aplikáciu
5. jednoduché dávkovanie bez potreby monitorovania a
6. v konečnom dôsledku by mali znížiť reziduálny výskyt VTE

Vývoj antitrombotík s anti-Xa účinkom

V širšom slova zmysle historickým základom pre vývoj prvých selektívnych antitrombotík s anti-Xa účinkom bolo už objavenie heparínu v roku 1916 a neskôršie objasnenie jeho antikoagulačného účinku, viazaného na prítomnosť kofaktora, antitrombínu [10]. Mechanizmus interakcie heparínu a antitrombínu bol opísaný koncom 70. rokov minulého storočia Rozenbergom a Lamom [11] a Lindhalom et al [12], ktorí odhalili závislosť inaktívácie trombínu a faktora Xa na dĺžke molekuly heparínu. Klasický nefrakcionovaný heparín (UFH) je heterogénnou zmesou polysacharidových reťazcov s priemernou molekulovou hmotnosťou 15 000 D (3 000–30 000 D) a reťazcami o dĺžke 45 monosacharidov; 1/3 reťazcov obsahuje vysoko-afinitnú pentasacharidovú sekvenciu. Špecifická väzba heparínu na lyzínové miesto antitrombínu (AT) vedie ku konformačným zmenám jeho reaktívneho centra. Antitrombín rýchlo a ireverzibilne inaktívuje trombín a ďalšie koagulačné enzýmy (F Xa, F IXa, F XIa a F XIIa, a dokonca aj F VIIa). Pre inaktíváciu F Xa stačí väzba pentasacharidu na AT, zatiaľ čo pre inhibíciu trombínu je okrem väzby pentasacharidovej sekvencie potrebné aj premostenie medzi trombínom a AT pomocou heparínových reťazcov dlhších ako 18 monosacharidov [13].

UFH je vysoko účinné antikoagulačné, má však viacero nevýhodných vlast-

ností. Má nízku bioavailabilitu (30%) a krátky biologický polčas závislý na dávke (30–150 min). Jeho väzba na plazmatické proteíny, vrátane doštičkového faktora 4 (PF4) a bunky (endotel, makrofágy) zapríčiňuje variabilitu jeho antikoagulačného účinku a u niektorých pacientov je príčinou fenoménu „rezistencie na heparín“ [13]. K biologickým limitáciám heparínu patrí imunologicky podmienená heparínom-indukovaná trombocytopenia (HIT), osteoporóza ako výsledok heparínovej supresie osteoblastov a aktivácie osteoklastov a kožné alergické reakcie. Liečba heparínom, tak ako aj inými antikoagulantami, prináša so sebou aj riziko krvávacích komplikácií.

Vývoj nízkomolekulových heparínov (LMWH) v 80. rokoch minulého storočia vychádzal z pozorovaní dobrej účinnosti heparínu po jeho podkožnej aplikácii s predpokladanou rezorbciou kratších reťazcov [14], ako aj z pozorovania, že LMWH majú podstatne nižší anti-IIa účinok v porovnaní s anti-Xa pôsobením. V experimentoch na zvieratách bol významným pozorovaním nižší výskyt krvávacích komplikácií, ako má UFH pri rovnakom antitrombotickom efekte [15].

Nízkomolekulové heparíny pripravované z UFH chemickou alebo enzymatickou depolymerizáciou, majú molekulovú hmotnosť 4 000–5 000 D s priemerným obsahom 15 monosacharidov v reťazci. Rovnako ako UFH aj LMWH inhibujú koaguláciu nepriamo, prostredníctvom interakcie s antitrombínom, pričom ich antikoagulačný efekt zabezpečuje vysoko-afinitná pentasacharidová sekvencia. Menší rozsah inaktívácie trombínu vyplýva z neschopnosti malých fragmentov viazať sa súčasne na antitrombín aj trombín, pričom inaktívacia faktora Xa je rovnako účinná ako s veľkými molekulami heparínu.

LMWH majú oproti UFH mnohé výhody:

1. vysokú bioavailabilitu (80–98%) po s.c. aplikácii
2. lepšie predvídateľnú odpoveď a dlhší biologický polčas (4–5 hod) v dô-

Tab. 1. Selektívne inhibítory faktora Xa.

Selektívne inhibítory F Xa nepriame	Parenterálne	Perorálne
	Fondaparinux*	
	Idraparinux**	
	Idrabioparinux***	
	SSR126517**	
priame	DX9056a***	Rivaroxaban*
	Otamixaban***	Apixaban***
		Betrixaban***
		LY517717***
		YM150***
		DU-176b***

*registrované lieky; **skúšky zastavené, ***lieky v klinickom skúšaní

- sledku podstatne nižšej väzby LMWH na iné proteíny a bunky
3. monitorovanie liečby nie je nutné
4. nižší výskyt krvávacích komplikácií
5. možnosť účinnej a pritom bezpečnej ambulantnej a domácej trombopropylaxie a liečby VTE

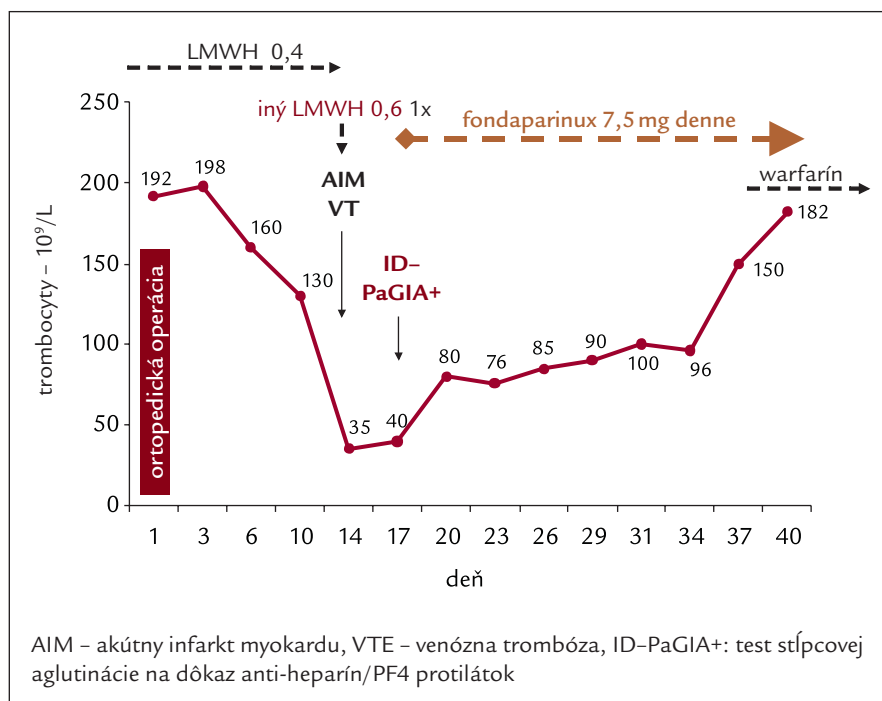
V súčasnosti sú dostupné viaceré typy LMWH, ktorých farmakokinetický a antitrombotický profil sa mierne líši v dôsledku rôznych metód depolymerizácie molekúl. Napriek tomu sa všetky LMWH považujú za účinné a bezpečné lieky na prevenciu a liečbu VTE, so širokým využitím v chirurgických aj internistických odboroch, vrátane liečby pacientov s akútnym koronárnym syndrómom [13,16]. Nevýhodou LMWH je ich incompletná neutralizácia protamínom. Riziko nežiadúcich účinkov klasického heparínu je pri použití LMWH podstatne redukované, ale nie je úplne eliminované (osteoporóza, alergické reakcie a heparínom indukovaná trombocytopenia). Z parenterálneho podávania vyplývajú ďalšie limitácie týkajúce sa compliance pacienta, najmä pri potrebe neohraničenej, resp. celoživotnej trombopropylaxie.

Heparínom-indukovaná trombocytopenia predstavuje závažnú komplikáciu liečby heparínom, ktorá sa objavuje na 5.–14. deň liečby a je podmienená heparín-dependentnými protilátkami (najčastejšie IgG) namierenými proti komplexu heparín/PF4. Väzba komplexu IgG/heparín/PF4 na trombocyty spôsobuje ich aktiváciu a masívnu agre-

gáciu s klinickými prejavmi život, prípadne končatinu ohrozujúcich arteriálnych a venózných trombóz. Incidencia HIT je 3–7,5% pri liečbe UFH, riziko sa zvyšuje s dĺžkou a stupňom sulfatácie heparínových reťazcov [17]. Napriek nízkej incidencii HIT pri liečbe LMWH (0,5%) stále širšie použitie týchto liekov spôsobuje, že sa s touto komplikáciou stretávame stále častejšie. Pri terapeutickom použití UFH je medzi 4. a 14. dňom liečby potrebné monitorovanie počtu trombocytov ob deň, pri trombopropylaxii a použití LMWH raz za 3 dni [1]. Typickým prejavom HIT je pokles počtu trombocytov o viac ako 50% východiskovej hodnoty, výskyt novej trombózy v priebehu liečby heparínom a úprava trombocytov po jeho vynechaní, preto je prvou zásadou liečby HIT zastavenie akejkoľvek heparinoterapie. Vzhľadom na skutočnosť, že až 53% chorých vyvinie trombózu aj po vysadení heparínu, odôvodňuje naliehavú potrebu alternatívnej antikoagulačnej liečby (lepirudín argatroban, danaparoid sodný), kumaríny sú kontraindikované, pokiaľ počet trombocytov nie je normalizovaný (hrozí riziko trombózy pre deficit inhibítorov proteínu C a S). LMWH majú až 100% skríženú reaktivitu s protilátkami séra pacientov s HIT, čo vylučuje možnosť ich použitia v liečbe tejto komplikácie [18].

Selektívne anti-Xa antitrombotiká

Poznatky o mechanizme pôsobenia a výhodách LMWH boli dôležitým vý-



Obr. 3. HIT s trombotickými komplikáciami u 79-ročnej pacientky po ortopedickej operácii – liečba HIT fondaparinuxom.

chodiskom pre vývoj ďalšej generácie antitrombotík so selektívnym anti-Xa účinkom. V súčasnosti existujú viaceré selektívne antitrombotiká s anti-Xa účinkom, ktoré inhibujú F Xa nepriamo prostredníctvom väzby na antitrombín (fondaparinux, idraparinux) alebo priamo blokujú aktívne miesto F Xa a jeho interakcie so substrátmi (tab. 1). Do skupiny priamych inhibítorov F Xa patrí parenterálny prípravok DX-9065a a orálne lieky rivaroxaban, apixaban, betrixaban, razaxaban, LY-517717, BMS-56247 a DU-176b.

Fondaparinux

Fondaparinux (Glaxo Smith Kline) je prvý biosyntetický selektívny inhibítor F Xa, registrovaný pre klinické použitie od roku 2001 [19]. Zloženie fondaparinuxu vychádza z chemickej štruktúry prirodzeného pentasacharidu prítomného v heparíne a v LMWH, pričom odlišná sulfatácia ešte viac potencuje jeho vysokú afinitu ku antitrombínu. Molekula fondaparinuxu je príliš malá na premostenie AT a trombínu, preto neinhibuje trombín, ale inaktíváciou F Xa brzdí generáciu trombínu. Komplex fondaparinux/AT sa kovalentne

viaže na F Xa, z tejto väzby sa fondaparinux uvoľňuje a reutilizuje v inhibícii ďalšieho F Xa. Výhodami fondaparinuxu sú:

1. vysoká bioavailabilita (100%) a predvídateľný antikoagulačný účinok
2. liek nie je metabolizovaný a vylučuje sa obličkami v nezmenenej forme
3. neviaže sa na plazmatické proteíny a bunky
4. dlhý biologický polčas (17–21 hod) umožňuje aplikáciu lieku v 24hodinovom intervale
5. nie sú známe žiadne liekové interakcie
6. neprechádza placentou
7. v terapeutických dávkach neovplyvňuje koagulačné testy, liečbu nie je potrebné monitorovať

Profylaktická dávka fondaparinuxu je 2,5 mg a terapeutická dávka pri VT a PE je 7,5 mg. U pacientov s poškodením obličiek je potrebná adjustácia dávky a liek by sa nemal používať u chorých s renálnym zlyhaním. Nedávno sa v literatúre objavili ojedinelé správy o použití fondaparinuxu počas dialýzy. Problémom je však kumulácia lieku medzi dialýzami, preto sa liek musí re-

zervovať len pre pacientov, ktorí potrebujú antikoagulačnú liečbu aj v období medzi dialýzou [20]. V Európe je fondaparinux registrovaný pre liečbu VTE a PE, prevenciu VTE v internej medicíne, brušnej a ortopedickej chirurgii (totálna artroplastika kolena a bedra a fraktúra femuru), pričom po operácii fraktúry femuru je registrovaný pre prolongovanú tromboprophylaxiu v trvaní 25–35 dní. V prevencii VTE v ortopedickej chirurgii sa prvá dávka fondaparinuxu podá najskôr za ≥ 6 hod po uzavretí rany pri potvrdennej hemostáze. Incidencia veľkého krvácania pri pooperačnej tromboprophylaxii je 2,8% [20]. Fondaparinux nemá špecifické antidótum. V prípade krvácania a nutnosti urgentnej reoperácie sa výhoda dlhšieho biologického polčasu fondaparinuxu stáva nevýhodou. Pri krvácaní je nutné okamžite prerušiť ďalšiu aplikáciu lieku, hľadať lokálnu príčinu krvácania a zabezpečiť chirurgickú hemostázu. Čiastočný hemostatický účinok možno očakávať od podania r-F VIIa. V prípade nutnosti reoperácie je nutné zvážiť jej urgentnosť, opakovaná intervencia je však možná najskôr za 24 hod, prípadne až za 36 hod po poslednej aplikácii lieku. Pri nutnosti skoršej reoperácie sa odporúča podať r-F VIIa v dávke 90 µg/kg [21,22].

Syntetický pentasacharid nespôsobuje tvorbu protilátok a nereaguje so sérom pacientov s HIT a ani neaktivuje trombocyty v prítomnosti HIT protilátok (tab. 2) [23,24]. V literatúre sa objavili správy o úspešnom použití fondaparinuxu vo viac ako 40 prípadoch HIT [25,26]. Pri nedostupnosti alternatívnych antikoagulancií sme fondaparinux úspešne použili (dávka 7,5 mg počas 14 dní) aj na našom pracovisku u pacientky so sérologicky potvrdenou HIT a hlbokou žilovou trombózou (obr. 3) [27]. Fondaparinux však nie je zahrnutý do skupiny liekov odporúčaných pre liečbu HIT a jeho použitie pri zlyhaní alebo nedostupnosti alternatívnej liečby HIT spočíva na individuálnom rozhodnutí a zodpovednosti le-

kára [18]. V roku 2007 bol publikovaný prvý prípad syndrómu trombocytopenie s trombózou po liečbe pentasacharidom [28]. Keďže išlo o jediný dokumentovaný prípad HIT na viac ako 1,04 miliónov použití fondaparinuxu do roku 2006 (riziko < 1 : 1,10⁵–10⁶) a zatiaľ nebola stanovená jednoznačná kauzálna súvislosť medzi liečbou fondaparinuxom a HIT, FDA ani EMEA pri liečbe fondaparinuxom nenariadili potrebu monitorovanie trombocytov.

Idraparinux

Idraparinux (Sanofi-Aventis/Organon) je parenterálny, viac sulfátovaný derivát fondaparinuxu, ktorý s vysokou afinitou viaže AT, čo spôsobuje, že jeho biologický polčas sa takmer rovná T_{1/2} antitrombínu a umožňuje pohodlnú s.c. aplikáciu lieku 1krát týždenne. V II. fáze klinických skúšok, porovnávajúcich efekt liečby idraparinuxom a warfarínom počas 12 týždňov, sa pri dávke 2,5 mg idraparinuxu pozoroval nižší výskyt krvácajúcich komplikácií ako pri použití warfarínu [29]. Nevýhodou lieku, podobne ako pri fondaparinuxe, je absencia antidóta, komplikujúca situáciu v prípadoch traumy a potreby urgentnej chirurgie. V III. fáze klinických skúšok „van Gogh“ a „Amadeus“ sa sledoval farmakokinetický profil idraparinuxu pri dávke 2,5 mg a u jedincov s renálnym poškodením (kreatinínová klírens < 30 ml/kg/hod) po iniciálnej dávke 2,5 mg a pri udržiavacej dávke 1,5 mg. Výhodné vlastnosti idraparinuxu – rýchly nástup účinku a dlhotrvajúci antikoagulačný efekt – predstavujú sľubné východisko pre ďalší liek vo vývoji, idrabiotaparinux, reverzibilnú biotinylovanú formu indraparinuxu [30].

Priame inhibítory faktora Xa

Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer), derivát oxazolidinonu, je prvý orálny selektívny priamy inhibítor F Xa, ktorý sa viaže priamo na aktívne miesto F Xa (K_i 0,4 nM). Inhibuje F Xa voľný, viazaný na fibrín aj protrombinázovú aktivitu. Liek má vysokú biologickú dostupnosť

Tab. 2. Sérokonverzia a skrížená reaktivita HIT protilátok a incidencia HIT pri použití heparínu, LMWH a pentasacharidu – fondaparínu [24].

	UFH	LMWH	Fondaparín
séro-konverzia (tvorba HIT protilátok)	++++	++	+
skrížená reaktivita s HIT-protilátkami	++++	+++	0
incidencia HIT	3–7,5%	0,5%	< 0,0001 %

(80%), rýchly nástup účinku a predvídateľnú farmakokinetiku a farmakodynamiku. Biologický polčas rivaroxabanu je 5–9 hod, u starších jedincov 11–13 hod. Užíva sa vo fixnej dávke 10 mg denne, bez potreby adjustácie podľa hmotnosti pacienta a bez potreby laboratórneho monitorovania. Rivaroxaban môžu užívať aj pacienti liečení acetylsalicylovou kyselinou, nesteroidnými antireumatikami, LMWH a clopidogrelom. Na základe rozsiahlych klinických skúšok v súbore viac ako 12 500 pacientov podrobujúcich sa ortopedickým operáciám bol liek registrovaný pre tromboprotekciu po totálnej artroplastike bedrového (THR) a kolenného kĺbu (THR). Štúdie RECORD1 (rivaroxaban 10 mg vs enoxaparín 40 mg podávané 35 ± 4 dní) a RECORD2 (rivaroxaban 10 mg 35 ± 4 dní vs enoxaparín 40 mg 12 ± 2 dní) potvrdili signifikantne vyšší efekt rivaroxabanu v prevencii VTE u pacientov po THR [31,32]. Podobne ďalšie dve štúdie vykonané u pacientov po TKR, RECORD3 (rivaroxaban 10 mg 12 ± 2 dní vs enoxaparín 40 mg 12 ± 2 dní) a RECORD4 (rivaroxaban 10 mg 12 ± 2 dní vs enoxaparín 2krát 30 mg 12 ± 2 dní) potvrdili superioritu rivaroxabanu oproti LMWH v redukcii výskytu celkového aj symptomatického VTE, pri porovnateľne nízkom riziku celkových a veľkých krvácajúcich komplikácií [33,34]. V súčasnosti prebieha III. fáza klinických skúšok v prevencii VTE v internej medicíne (štúdia MAGELLAN, rivaroxaban vs enoxaparín), v prevencii mozgových príhod pri fibrilácii predsiení (štúdia ROCKE-TAF, rivaroxaban vs warfarín), v liečbe venóznej trombózy a pľúcnej embólie (EINSTEIN, rivaroxaban 20 mg vs štandardná liečba) a II. fáza klinických skú-

šok u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (ATLAS, rivaroxaban ako doplnok štandardnej liečby – aspirín a clopidogrel).

Apixaban (Bristol-Myers Squibb) je ďalší potentný selektívny, reverzibilný orálny inhibítor F Xa, ktorý má významný antitrombotický efekt a priaznivé farmakologické vlastnosti. V súčasnosti sa vyhodnocujú výsledky II. a III. fázy klinických skúšok s liečbou VTE, zahrňujúcich takmer 25 000 pacientov. Prebiehajú aj skúšky u viac ako 20 000 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a pri prevencii mozgových príhod u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. Tento liek je najbližšie ku registrácii pre klinické použitie [35].

Betrixaban (Portola Pharmaceuticals), **Razaxaban** (Bristol-Myers Squibb) a **LY517717** (Lilly) sú ďalšie tri orálne selektívne priame anti-Xa inhibítory, ktoré boli v klinických skúškach porovnávané s enoxaparínom u ortopedických pacientov podrobujúcim sa náhradám kĺbov s porovnateľným výsledným efektom a priaznivým profilom z hľadiska rizika krvácania [36,37]. Ambíciou betrixabanu je aj prevencia VTE a mozgových príhod pri fibrilácii predsiení.

DX-9065a je nepeptidický arginínový derivát na parenterálnu aplikáciu, ktorý sa reverzibilne viaže na aktívne miesto F Xa. Biologický polčas lieku je 45 min po i.v. aplikácii. Priaznivé výsledky I. fázy klinických štúdií u pacientov s koronárnym syndrómom aj II. fázy v randomizovanej štúdii u pacientov s perkutánnou koronárnou intervenciou, kde sa liek porovnával s heparínom, ukazujú, že DX-9065a by mohol byť dobrou alternatívou heparínu. V súčasnosti sa očakávajú výsledky III. fázy klinických štúdií [7].

Ďalšie antikoagulanty vedúce k inhibícii tvorby F Xa

V širšom slova zmysle, i keď nepriamo, aktiváciu faktora Xa brzdia aj látky inhibujúce predchádzajúce stupne koagulačnej kaskády:

Iniciálnu fázu koagulácie inhibujú **rekombinantný TFPI** (tissue factor pathway inhibitor – tifacogin), ktorý inhibuje komplex TF/F VIIa [38], ďalej **Faktor VIIa** – inaktivovaná forma F VIIa, ktorá slúži ako kompetitívny inhibítor tkanivovej cesty aktivácie F IX a F X, a nakoniec **NAPc2**, rekombinantná forma antikoagulačného proteínu, pôvodne izolovaného z *Ancylostoma caninum*, ktorá sa viaže na nekatalytické miesta FX a FXa, inhibuje F VIIa v komplexe TF/F VIIa, a má teda podobný účinok ako TFPI. Výsledky klinického skúšania prvých 2 prípravkov nespĺnili očakávania, a preto boli ďalšie klinické skúšky zastavené [39,40]. Sľubné sú však výsledky II. fázy klinických skúšok s NAPc2 u pacientov s artroplastikou kolena a v súčasnosti sa vyhodnocujú výsledky skúšok u pacientov s koronárnym syndrómom [7].

Fázu propagácie, ktorá bezprostredne vyúsťuje do aktivácie F Xa, potláčajú inhibítory F IXa a modulatory inhibičného systému proteínu C.

K **inhibítorm F IXa** patria dva parenterálne prípravky: **F IXa** s blokovaným aktívnym miestom, ktorý vytesňuje F IXa z inkorporácie do vnútorného tenázového komplexu [41] a **monoklonálne protilátky proti F IX/F IXa**, ktoré inhibujú aktiváciu F IXa faktorom F XIa [42]. **TPP-889** je orálny inhibítor F IXa. Žiaden z vyššie uvedených liekov však nedospel ani do II. fázy klinického skúšania [7].

Modulatory inhibičného systému proteínu C, plazmatický **proteín C** – Ceprocin (Baxter) a **aktivovaný proteín C** – drotrecogin α – Xigris (Lilly) podporujú inaktiváciu kofaktorov koagulácie – F VIIIa a F Va, esenciálnych pre propagačnú fázu aktivácie hemostázy. Tieto lieky sa uplatňujú predovšetkým v prevencii a liečbe disseminovanej intravaskulárnej koagu-

lácie a multiorgánového zlyhania pri sepe. Pri ťažkých septických stavoch sa preferuje podanie už aktivovaného proteínu C, nakoľko in vivo môže byť trombomodulínový mechanizmus aktivácie menej funkčný v dôsledku poškodenia endotelu [43,44].

Solubilný trombomodulín (sTM) je rekombinantný analóg extracelulárnej domény trombomodulínu (TM), ktorý podobne ako s membránou viazaný TM viaže trombín a konvertuje ho z prokoagulačného enzýmu na účinný aktivátor proteínu C, a teda prostriedok antikoagulácie. Biologický polčas sTM je 2–3 dni. Po priaznivých výsledkoch II. fázy klinických skúšok u pacientov s DIC [45] a pri prevencii VTE u pacientov s artroplastikou bedrového kĺbu [46] sa očakáva III. fáza klinických skúšok na porovnanie sTM s inými formami tromboprofylaxie, napr. LMWH.

Záver

V súčasnosti je pre klinické použitie registrovaný nepriamy selektívny anti-Xa inhibítor fondaparinux (Arixtra) a od roku 2008 prvý orálny priamy inhibítor F Xa rivaroxaban (Xarelto), ako aj niekoľko liekov nepriamo potláčajúcich generáciu F Xa (modulatory systému proteínu C). Keďže rivaroxaban bol registrovaný len pre tromboprofylaxiu po výmene bedrových a kolenných kĺbov, a podobne je to aj pri nedávno registrovanom priamom inhibítore trombínu (dabigatran) [47], znamená to, že podstatná časť tromboprofylaxie a liečby arteriálnej a venózneho trombozy ostáva na pleciach klasických antikoagulantov, LMWH a parenterálnych priamych inhibítorov trombínu (lepirudin, argatroban). Pokračuje však vývoj radu nových anti-Xa preparátov, niektoré sú v štádiu klinických skúšok, a už čoskoro sa očakáva registrácia ďalších liekov, ako sú apixaban a idrabiotaparinux. Ďalej pokračuje aj intenzívne štúdium mechanizmov zrážania krvi a vzájomných interakcií koagulačných enzýmov, ktoré by malo zodpovedať otázku optimálneho cieľového enzýmu alebo stupňa koagulačného

mechanizmu pre zásah nových, ideálnych antikoagulantov s optimálnym stupňom účinnosti a bezpečnosti.

Literatúra

1. Rosendaal FE, Van Hylcama Vlieg A, Doggen JM. Venous thrombosis in elderly. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 310–317.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. Trends in the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593.
3. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1611–1617.
4. Stein PD, Hull RD, Kayali F et al. Venous thromboembolism according to age; impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2260–2263.
5. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995; 75: 1–6.
6. Hoffman M, Monroe DM. III A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958–965.
7. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1843–1853.
8. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 60–64.
9. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: Is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 65–67.
10. Abilgaard U. Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest* 1968; 21: 89–91.
11. Rosenberg RD, Lam L. Correlations between structure and function of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979; 76: 1218–1222.
12. Lindahl U, Backstrom G, Hook M et al. Structure and antithrombin-binding site of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 3198–3202.
13. Hirsh J. Low molecular weight heparins. 4th ed. Hamilton: BC Decker Inc 2007.
14. Johnson EA, Kirkwood TB, Stirling Y et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemost* 1976; 35: 586–591.
15. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J et al. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood* 1982; 59: 1239–1245.
16. Weitz JI. Low molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–698.
17. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in pa-

tients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 3232: 1330–1335.

18. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. Recognition, treatment and prevention. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 311–337.

19. Hirsh J. Fondaparinux. Hamilton: BC Decker Inc 2007.

20. Kalicki RM, Aregger F, Alberio L et al. Use of the pentasaccharide fondaparinux as an anticoagulant during haemodialysis. *Thrombosis Haemost* 2007; 98: 1200–1207.

21. Bijsterveld NR, Moons AH, Boeckhold SM et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106: 2550–2554.

22. Turpie AGG, Eriksson BI, Bauer KA et al. Fondaparinux. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12: 371–375.

23. Savi P, Chong BH, Greinacher A et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin. *Blood* 2005; 105: 139–144.

24. Warkentin TE. HIT. Lessons learned. *Pathophysiol Haemos Thromb* 2006; 1–2: 50–57.

25. Harenberg J, Jorg I, Fenyvesi T. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux. *Haematologica* 2004; 89: 1017–1018.

26. Efrid L. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1383–1387.

27. Bátorová A, Skráková M, Labancová A et al. Manažment heparínom-indukovanej trombocytopenie. *Interná medicína* 2006; 10: 31.

28. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH et al. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356: 2653–2654.

29. Weitz JI, Hirsh J, Samama M. New anticoagulant drugs. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 265–285.

30. Veyrat-Follet C, Vivier N, Trelu M et al. The pharmacokinetics of idraparinux,

a long acting indirect factor xa inhibitor: population pharmacokinetic analysis from Phase III clinical trials. *J Thromb Haemost* 2009; Epub ahead of print.

31. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–2775.

32. Kakkar AK, Brenner B, 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. *Lancet* 2008; 372: 31–39.

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

34. Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban, a novel direct oral anti Xa inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 167–181.

35. Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 1937–1945.

36. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL et al. EXPERT Study Group. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor X inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009; 101: 68–76.

37. 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. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 746–753.

38. Abraham E, Reinhart K, Opal S et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomised control trial. *JAMA* 2003; 290: 238–247.

39. Golino P, Ragni M, Cirillo P et al. Anti-thrombotic effects of recombinant human, active site-blocked factor VIIa in a rabbit model of recurrent and arterial thrombosis. *Circulation Res* 1998; 82: 39–46.

40. Jang Y, Guzman LA, Lincoff AM et al. Influence of blockade at specific levels of the

coagulation cascade on restenosis in a rabbit atherosclerotic femoral artery injury model. *Circulation* 1995; 92: 3041–3050.

41. Benedict CR, Ryan J, Wolitzky B et al. Active-site blocked factor IXa prevents intravascular thrombus formation in the coronary vasculature without inhibiting extravascular coagulation in a canine thrombosis model. *J Clin Invest* 1991; 88: 1760–1765.

42. Fuererstein GZ, Toomey JR, Valocik R et al. An inhibitory anti-factor IX antibody effectively reduces thrombus formation in a rat model of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 92: 1443–1450.

43. White B, Livingstone W, Murphy C et al. An open label study of the adjuvant hemostatic support with protein C replacement in purpura fulminans-associated menongococcaemia. *Blood* 2000; 96: 3719–3724.

44. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.

45. Aoki Y, Ohishi R, Takei R et al. Effects of recombinant human soluble thrombomodulin (rhs-TM) on a rat model of disseminated intravascular coagulation with decreased levels of plasma anti-thrombin III. *Thromb Haemost* 1994; 71: 452–455.

46. Kaeron C, Comp P, Douketis JD et al. A dose-response study of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) for prevention of venous thromboembolism after unilateral total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (Suppl 1): OC330.

47. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1354–1373.

doc. MUDr. Angelika Bátorová, Ph.D.

www.fnspsba.sk

e-mail: batorova@hotmail.com

Doručeno do redakce: 18. 2. 2009

www.geriatrickarevue.cz