

Fondaparinux

Ondřej Dostál, Debora Karetová, Lenka Skalická, Jean-Claude M. Lubanda, Petr Vařejka, Miroslav Chochola, Vratislav Mrázek, Aleš Linhart

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

Fondaparinux je jedním z novějších parenterálních antikoagulantů. V současné době je jeho účinek a stejně tak i bezpečnost potvrzena klinickými studiemi v celé řadě indikací. Fondaparinux je syntetický pentasacharid, který nepřímo inhibuje v koagulační kaskádě aktivovaný faktor X. Ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem (UFH) a nízkomolekulárními hepariny (LMWH) neovlivňuje aktivitu trombinu. Výhodou je dlouhý poločas eliminace, který umožňuje aplikaci v jedné denní dávce, nevýhodou je zejména clearance závislá zcela na funkci ledvin. Lék je indikován v prevenci tromboembolické nemoci (TEN) u ortopedických a dalších chirurgických pacientů, u nechirurgicky nemocných s vysokým rizikem tromboembolizmu, v léčbě hluboké žilní trombózy a jako alternativní léčba u akutních koronárních syndromů. Výhodnou alternativou je také u pacientů s rozvojem nebo anamnézou heparinem indukované trombocytopenie 2. typu (HIT 2), kdy jsou UHF i LMWH kontraindikovány.

Klíčová slova: fondaparinux, parenterální antikoagulant, hluboká žilní trombóza, akutní koronární syndrom.

Fondaparinux

Fondaparinux is a new drug which belongs to parenteral anticoagulants. The efficacy and safety of this drug were proven in numerous clinical trials for several indications. Fondaparinux is a synthetic and specific inhibitor of activated factor X in the coagulation cascade. In comparison to unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux does not interact with thrombin. Its main advantage is the long half time which allows once daily administration. On the other hand, the main disadvantage is the high renal dependence of its clearance. The drug is indicated for prophylaxis of thromboembolic disease in patients undergoing major orthopedic surgery or other major surgery and in non-surgical patients with high risk of thromboembolic complications. Fondaparinux is also an alternative therapy for patient with pulmonary embolism, deep venous thrombosis and acute coronary syndromes in specific clinical settings. Hence, it is also a good option for patients having heparin induced thrombocytopenia where both LMWH and UFH are contra-indicated.

Key words: fondaparinux, parenteral anticoagulants, deep vein thrombosis, acute coronary syndrome.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(3): 149–152

Úvod

Už téměř od počátku terapeutického využití nefrakcionovaného heparinu začaly být známy jeho nežádoucí účinky a nevýhodné vlastnosti. Příčinou většiny z nich je heterogenita heparinu jako směsi mukopolysacharidů o molekulové váze 3–30 kDa s průměrnou molekulovou hmotností 15 kDa a 45 sacharidovými jednotkami (1). Vlivem této heterogenity UFH nezasahuje pouze do koagulační kaskády, ale vazbou na trombocyty, buňky hladké svaloviny cévní stěny, osteoblasty a osteoklasty (2, 3) způsobuje řadu vedlejších účinků. Výsledkem je pak zejména riziko rozvoje heparinem indukované trombocytopenie s žilními i arteriálními trombotickými komplikacemi nebo méně často krvácením, riziko osteoporózy při dlouhodobější aplikaci, vzácné poškození kůže až do obrazu nekróz, alopecie nebo elevace jaterních transamináz (4). Antikoagulační působení je opět značně heterogenní. Do kaskády vstupuje vazbou své pentasacharidové konečné sekvence s volným lysinem antitrombinu (AT). Ten po konverzi svého druhého vazebného místa váže argininem volný řetězec serinu na koagulačním faktoru. Vlivem této vazby se mění aktivní

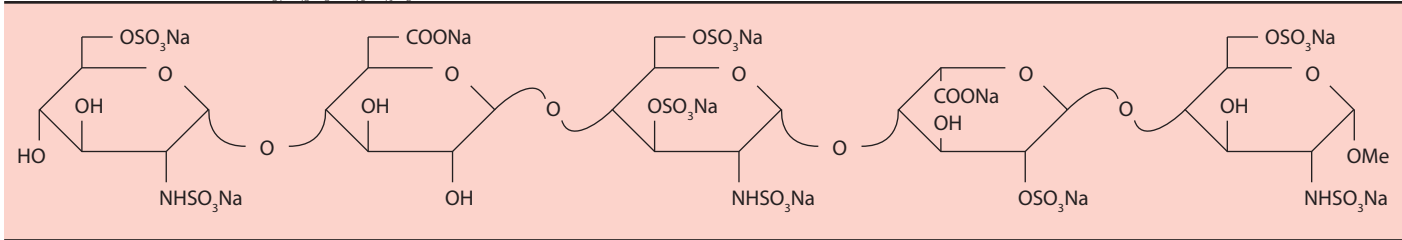
faktor v neaktivní. UFH ovlivňuje inaktivaci celé řady faktorů (trombinu, f Va, f VIIIa, f IXa, f Xa, f XIa, f XIIa). Nevýhodou je také nelineární kinetika, vazba na četné bílkoviny krevní plazmy, endotelie a makrofágy, což si vynucuje sledování efektu antikoagulační léčby v častých pravidelných intervalech (po 6 hod. při kontinuální i.v. aplikaci). Poločas je závislý na podané dávce (při i.v. podání 30 min. při 25 IU/kg až 150 min. při dávce 400 IU/kg). V nízkých dávkách je eliminován saturovatelným systémem buněčných elementů, při vyšších ledvinami.

LMWH jsou na tom se selektivitou působení o něco lépe, jde o molekuly získané chemickou nebo enzymatickou depolymerací UFH. Jejich molekulová váha je 4–5 kDa a jsou složeny v průměru z 15 sacharidových jednotek. Afinita k vazbě na destičkový faktor 4 (proti látce proti tomuto epitopu jsou zodpovědné za vznik HIT 2) je daleko nižší, stejně jako ke kostním buňkám. V koagulační kaskádě ovlivňují více selektivně f Xa než trombin (2–4x), inhibice faktorů probíhá také nepřímo vazbou s AT. Farmakokinetika je lineární. Poločas je také závislý na dávce, po subkutánní aplikaci je mezi 3–6 hodinami (5). Vzhledem

k minimální vazbě na mikrofágy a endotelie téměř odpadá celulózní cesta degradace a LMWH jsou vylučovány zejména ledvinami. Proto je nezbytná kontrola účinnosti (anti Xa za 4 hodiny od aplikace) a redukce dávky u pacientů s renální insuficiencí (cca 50 % při poklesu clearance kreatininu ≤ 30 ml/min.). Dle doporučení (1) je nutné kontrolovat účinnou hladinu anti Xa i u pacientů morbidně obézních či gravidních žen. Omezeně predikovatelná je účinnost také u nemocných s váhou pod 50 kg a i zde je s výhodou stanovení hodnoty anti Xa. Maximum účinku po s.c. aplikaci je cca 3–4 hodiny, poločas degradace a eliminace je cca 4–5 hodin.

V dalším průběhu se výzkum soustředil na vývoj látky, jejíž farmakokinetika a působení bude ještě jednoznačnější a lépe predikovatelné. V roce 1981 byla publikována práce skupiny autorů v čele s J. Chochayem, kteří izolovali z UFH fragment s 5 sacharidovými sekvencemi s vysokou afinitou k vazbě s AT a o 6 let později D. Atha objevil princip chemické vazby tohoto pentasacharidu a antitrombinu. Pentasacharid začal být syntetizován jako sodná sůl s názvem fondaparinux (ARIXTRA, GlaxoSmithKline)

Obrázek 1. Fondaparinux ($C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$)



(obrázek 1). Molekulová váha je 1 728 Da. Působení v koagulační kaskádě je stejné jako u UFH a LMWH nepřímé (vazbou s AT), nicméně fondaparinux inhibuje selektivně jen aktivovaný f X. Farmakokinetika je lineární (6), v plazmě se neváže ani na buňky monocytomakrofágového systému, trombocyty a endotelie, neváže se ani na plazmatické proteiny (7) a buňky kostí (8). Jedinou cestou eliminace jsou ledviny, až téměř 80 % se vylučuje v nezměněné podobě do 72 hodin močí. Proto je fondaparinux kontraindikován u závažné renální insuficience s poklesem clearance kreatininu ≤ 20 ml/min. Po subkutánní aplikaci nastupuje jeho účinek dříve než u LMWH (za 1–3 hod.) (5). Výhodou je, že z vazby na AT se po konverzi f Xa na f X pentasacharid uvolňuje a je připraven k vazbě na další molekuly AT (9). Poločas eliminace je dlouhý (delší než u UFH nebo LMWH), udáváno je rozmezí 17–21 hodin, proto také jak v prevenci, tak i léčbě je používána aplikace 1x denně. Vzhledem k dobře predikovatelnému působení není nutné sledovat účinnost léku laboratorními testy (v případě potřeby se stanovuje koncentrace fondaparinuxu vyjádřená jako hladina inhibice f Xa dosažená fondaparinuxem).

Dalším přípravkem vyvinutým k selektivní, nepřímé inhibici f Xa je idraparinux. Má velice dlouhý poločas eliminace, který umožňuje aplikaci 1x týdně. Dle současně probíhajících klinických studií (fáze II a III) se zdá, že by mohl být účinný v prevenci trombembolické nemoci, jeho účinnost v její léčbě se však zdá nižší.

Pro přehlednost uvádíme některé další novější antikoagulační látky, většinou ve fázi klinického výzkumu (tabulka 1) a nová antitrombotika (tabulka 2).

Indikace fondaparinuxu

Ortopedické výkony

Jako většina antikoagulačních látek měl i fondaparinux data nejdříve ze studií sledujících incidenci trombembolické nemoci ve vysoce ohrožené populaci nemocných podstupujících rizikové ortopedické výkony (riziko jednotlivých výkonů je od cca 40–70 %) (10). Většina studií (fáze III) byla designována tak, že porovnávaly

Tabulka 1. Upraveno dle ACCP Guidelines (8th Edition) – Parenteral anticoagulants

Rekomb. aktivovaný protein C	DROTRECOGIN
Heprinový kofaktor II	ODIPARCIL
Inhibice f VIIa	TIFACOGIN (i. v.), NAPc2 (s. c.), rekombinantní kompetitivní f VIIa
Inhibice f IXa	IX/X vazebný protein
Inhibice f XIII	1,2,4 – thiadiazoly
Inhibice PAI-1 a TAFI	monoklonální protilátky (MA-33H1F7, MA-T12D11)
Inhibice f Xa	nepřímé: FONDAPARINUX, IDRAPARINUX přímé: OTAMIXABAN, APIXABAN, RIVAROXABAN
Inhibice f IIa	parenterální: HIRUDIN (lepirudin, desirudin), ARGATROBAN, BIVALIRUDIN orální: DABIGATRAN

Tabulka 2. Upraveno dle ACCP Guidelines (8th Edition) – New Anthitrombotic Drugs

Ireverzibilní inhibice ADP cesty (vazba receptoru $P2Y_{12}$)	parenterální: CANGRELOR orální: PRASUGREL, AZD 6140
Inhibice destičkového receptoru 4 nebo 1	

profylaktickou dávkou fondaparinuxu – 2,5 mg 1x denně aplikovanou subkutánně (dávkou s největším benefitem při nejnižším riziku komplikací známá z fáze II) s profylaktickou dávkou enoxaparinu – 0,4 ml s. c. 1x denně nebo 0,3 ml s. c. po 12 hodinách. První aplikace ARIXTRY byla, při absenci krvácivých komplikací, za 6 hodin od ukončení výkonu, u LMWH, při splnění stejných podmínek, za 12 hodin od skončení výkonu.

- a) **fraktura nebo náhrada kyčelního kloubu:** snížení incidence TEN u nemocných s frakturou krčku stehenní kosti řešila studie PENTHIFRA (11), ve které srovnání vyšlo jednoznačně lépe pro fondaparinux s redukcí relativního rizika o 56 % ($p < 0,001$). Preventivní účinek obou antikoagulancií při náhradě kyčelního kloubu sledovala studie PENTHATLON 2002 a EPHEBUS (12). I zde byla redukce rizika významnější ve prospěch fondaparinuxu (o 26 resp. 56 %, $p < 0,001$).
- b) **náhrada kolenního kloubu:** je stran TEN nejvíce rizikovou operací v ortopedii. Studie PENTAMAKS (13) ukázala pokles relativního rizika o 55 % ($p < 0,001$) při použití fondaparinuxu ve srovnání s aplikací enoxaparinu.

Nitrobršňní operace

U pacientů s nitrobršňní operací a vyšším rizikem trombembolizmu (stanoveno dle všeobecně uznávaných rizik jako je věk, malignita,

pozitivní osobní nebo rodinná anamnéza, delší imobilizace, infekční onemocnění atd.) byla provedena studie PEGASUS (14), která porovnávala ARIXTRU s dalteparinem. Fondaparinux byl stejně účinný, téměř 2x byl účinnější u pacientů s malignitou, což však, vzhledem k malým počtům pacientů v této podskupině, nebylo statisticky významné.

V žádné ze studií u chirurgických pacientů nebylo prokázáno statisticky významně vyšší riziko krvácení (malého ani závažného).

Interní pacienti

s vysokým rizikem TEN (viz výše)

Ve studii ARTEMIS (15) byl sledován výrazný příznivý vliv preventivní dávky ARIXTRY na vznik flebotrombózy a plicní embolie (včetně fatální) proti placebo, bez prokázání vyššího rizika závažného krvácení.

Léčba trombembolické nemoci

V této indikaci byla ve II. fázi klinických studií stanovena jiná dávka pentasacharidu než ve všech dalších indikacích. Je závislá na hmotnosti pacienta. U nemocných ve váhovém rozmezí 50–100 kg je aplikována dávka 7,5 mg s. c. 1x denně, pacientům s hmotností pod 50 kg je podáváno 5 a u nemocných nad 100 kg 10 mg fondaparinuxu/den. Léčbu flebotrombózy ARIXTROU sledovala studie MATISSE-DVT (16) a léčbu plicní embolizace u hemodynamicky

stabilních pacientů studie MATISSE-PE (17). V první z nich byl fondaparinux stejně účinný jako terapeutická dávka enoxaparinu, nebyl rozdíl v riziku krvácení. Ve druhé byl srovnáván fondaparinux s intravenózně podávaným UFH. V průběhu 3 měsíců byl pozorován dokonce lehký pokles rekurence větve léčené fondaparinuxem (zejména v podskupině s maligním onemocněním), nebyl rozdíl v počtu krvácení ani v mortalitě.

Kardiologické indikace

a) **Elektivní perkutánní koronární intervence (PCI):**

v roce 2005 byla publikována pilotní studie ASPIRE (18), kdy byl podáván fondaparinux intravenózně v průběhu perkutánní koronární intervence (PCI) v dávce 2,5 nebo 5,0 mg a srovnáván s podáváním UFH. Relativní riziko kombinovaného celkového ukazatele (mortalita ze všech příčin, infarkt myokardu, nutnost urgentní revaskularizace, potřeba použití IIb/IIIa inhibitorů) bylo stejné v obou skupinách (6 %), riziko krvácení bylo statisticky nevýznamně nižší ve větvi fondaparinuxové (nižší při podávání 2,5 mg). Autoři ve shodě s dalšími studiemi fáze II (PENTUA, PENTALYSE 19, 20) a výsledky studie OASIS uzavírají, že dávka 2,5 mg je stejně bezpečná a účinná jako UFH, dávka 5,0 mg představuje vyšší riziko krvácení bez jasně průkazného významnějšího benefitu.

b) **Nestabilní angina pectoris (NAP) a infarkt myokardu bez ST elevací (NSTEMI):**

výsledky studie OASIS 5 (21) potvrdily, že fondaparinux v dávce 2,5 mg denně je v prvních devíti dnech stejně účinný v redukci rizika koronární ischemie jako enoxaparin. Při kontrolách za 30 a 180 dní signifikantně (hraničně statisticky významně) poklesla mortalita pacientů ve fondaparinuxové větvi, statisticky významně nižší byla u těchto pacientů i velká krvácivá příhoda.

c) **Infarkt myokardu s ST elevací (STEMI):**

studie OASIS 6 (22) porovnávala léčbu fondaparinuxem v dávce 2,5 mg denně se standardní terapií STEMI. ARIXTRA snižovala riziko smrti nebo rekurence infarktu myokardu u pacientů léčených trombolýzou nebo konzervativně (bez reperfuční terapie). Nižší bylo riziko krvácení.

Je-li použita dávka 2,5 mg v průběhu PCI bez použití další antikoagulační látky je vyšší riziko vzniku trombu kolem katétru, proto je v průběhu PCI za léčby fondaparinuxem nutné použití dalšího antikoagulantia.

Chybí data pro účinnost a bezpečnost ARIXTRY v indikci prevence kardioembolizmu při síňových poruchách srdečního rytmu.

HIT 2

Zvláštní indikací k podávání je anamnéza HIT 2 nebo rozvoj HIT 2 při probíhající antikoagulační terapii. Nejvíce dat (23) má danaparoid, který by měl být použit jako lék volby (1B), stejně validní data mají lepirudin a argatroban (1C), fondaparinux a bivalirudin mají sílu doporučení 2C.

Kontraindikace podávání

Přes to, že in vitro nebyl průchod přes placentační bariéru látky prokázán (24), je vzhledem k absenci větších klinických studií u těhotných žen podávání fondaparinuxu kontraindikováno. Jak bylo napsáno již výše, nesmí se ARIXTRA podávat pacientům s pokročilou renální insuficiencí (kreatininovou clearance ≤ 20 ml/min.), kdy hrozí retence v organizmu.

Antagonizace účinku

Nevýhodou je nemožnost zrušení účinku. Na rozdíl od UFH, kdy každých 100 IU antagonisty 1 mg protamin sulfátu (při znalosti jeho krátkého poločasu ve srovnání s UFH) u LMWH a fondaparinuxu není antagonisty znám. Dojde-li k rozvoji krvácení, hradíme koagulační faktory plazmou nebo lze koagulační kaskádu znovu aktivovat podáním aktivovaného faktoru VII.

Závěr

Fondaparinux je moderním, účinným parenterálním antikoagulantem, jehož použití je podepřeno znalostmi medicíny založené na důkazech. V mnoha studiích byl příznivý efekt dokonce vyšší v porovnání se standardní léčbou (UFH nebo LMWH), riziko závažného krvácení dokonce nižší. V současné době je jen jediná indikace, kdy není samostatné použití tohoto pentasacharidu schváleno, a sice v průběhu PCI, kdy pro riziko vzniku perikatestrální trombózy je nutné současné užití dalšího antikoagulantia. Data nám chybí také pro použití v prevenci kardioembolizmu při flutteru a fibrilaci síní. Standardní dávkou podávanou v kardiologii je dávka 2,5 mg denně, stejná dávka je užívána i v prevenci trombembolické nemoci. Jedině v léčbě trombembolizmu je výše dávky v jedné s.c. injekci (denně) určena hmotností pacienta (5–10 mg).

Podávání Arixtry 2,5 mg je nyní po ekonomické stránce plně srovnatelné nebo výhodnější než aplikace nízkomolekulárních heparinů v te-

rapeutické dávce, zatím však výrobce přípravku neuvedl na český farmaceutický trh další síly použitelné k terapii TEN.

Prakticky tak téměř přicházíme, alespoň v angiologické indikaci, o další parenterální antikoagulans, které by jistě mohlo rozšířit naše terapeutické spektrum.

Literatura

- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 141–159.
- Castellot J, Favreau L, Karnovsky M, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell growth by endothelial cell-derived heparin: posile role of a platelet endoglycosidase. J Biol Chem 1982; 257: 11256–11260.
- Bhandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. Tromb Haemost 1998; 80: 413–417.
- Hirsh J. Heparin. N Engl J Med 1997; 324: 1565–1574.
- Šimek S, Aschermann M. Fondaparinux. Farmakoterapie; 114–115.
- Keam SJ, Goa KL. Fondaparinux sodium. Drugs 2002; 62: 1673–1685; discussion 1686–1687.
- Paolucci F, Calvies M, Donat F, et al. In vitro binding of ORG31540/SR90107 in human plasma and purified antithrombin III (abstrakt P3095). The international Society of Thrombosis and Haemostasis, XVIII Congress Supplement. Paris, July 6–12, 2001.
- Handschin A, Trentz O, Hoerstrup S, et al. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro. Br J Surg 2005; 92: 177–183.
- Karetová D. Fondaparinux. REMEDIA 2005; 2: 177–180.
- Karetová D, Staněk F, a kol. Flebotrombóza, tromboembolická nemoc. Angiologie pro praxi, 2. rozšířené vydání, Maxdorf 2007, 212.
- Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA, et al. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. N Engl J Med 2001; 345: 1298–1304.
- Turpie AGG, Bauer KA, Ericsson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip replacement surgery: a randomized double-blind trial. Lancet 2002; 359: 1721–1726.
- Bauer KA, Ericsson BI, Larsen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N Engl J Med 2001; 345: 1305–1310.
- Agneli G, et al. A randomised double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux and preoperative dalteparin in prevention of the venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery: the PEGASUS/STUDY. Blood 2003; 102: abstr. 40.
- Cohen AT, et al. Fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Blood 2003; 102: abstr. 42.
- Bulle HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomised trial. Ann Intern Med 2004; 140: 867–873.
- Bulle HR, Davidson BL, Decousus H, et al. The Matjes-PE trial. A multicenter, randomized open study comparing once daily fondaparinux (Arixtra) with adjusted-dose intravenous unfractionated heparin (UFH) in the initial treatment of acute symptomatic pulmonary embolism (PE). J Tromb Haemost 2003; 1(Suppl1): OC331.
- Mehta SR, Steg PG, Granger ChB, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention. Arixtra Study in Percutaneous coronary intervention: a Randomised Evaluation (ASPIRE) pilot trial. Circ 2005; 111: 1390–1397.
- Vuilleumont A, Schiele F, Meneveau N, et al. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor as an antithrombotic agent. A pilot study in the setting of coronary angioplasty. Tromb Haemost 1999; 81: 214–220.
- Simoons M. The Pentia Study Double-blind dose-ranging study of fondaparinux (pentasaccharide) in unstable angina. Circulation 2001; 104: 1b–4b.
- Yusuf S, Phill D, Mehta SR, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. The fifth Organisation to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. N Engl J Med 2006; 354: 1464–1476.
- Turpie GC. Fondaparinux in the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Vascular Health and Risk Management 2006; 2: 371–378.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin – induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 340S–380S.
- Lagrange F, Vergnes C, Bruno J, et al. Absence of placenta transfer of pentasaccharide (Fondaparinux, Arixtra) in the dually perfused human cotyledon in vitro. Tromb Haemost 2002; 87: 831–835.

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2008

Článek přijat po přepracování: 26. 6. 2009

Článek přijat k publikaci: 1. 7. 2009

MUDr. Ondřej Dostál

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 00 Praha
ondrej.dostal@seznam.cz