

Postavení rivaroxabanu v současné medicíně

Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Nová antikoagulační (NOACs) znamenají velký posun v léčbě a prevenci stavů spojených se zvýšenou koagulací ve smyslu lepší predikability účinku a nižšího výskytu nežádoucích účinků. Následující článek se zaměřuje na zmapování dosavadních zkušeností s přímým inhibítorem faktoru Xa v rámci dosud provedených klinických studií.

Klíčová slova: xabany, rivaroxaban, žilní tromboembolismus, fibrilace síní.

The position of rivaroxaban in current medicine

Novel anticoagulants (NOACs) present a huge step forward in better prevention and treatment of pathologic conditions associated with increased coagulation. Their administration is characterized by better predictability of particular effect and lower incidence of adverse drug reactions. The following article, based on so far published clinical trials, is focusing on the mapping of up-to-date knowledge about direct inhibitor of activated factor Xa, rivaroxaban.

Key words: xabans, rivaroxaban, venous thromboembolism, atrial fibrillation.

Interv Akut Kardiol 2014; 13(1): 28–30

Úvod

Rivaroxaban je jedním z nových antikoagulačních schválených k podávání v prevenci žilního tromboembolismu u dospělých podstupujících elektivní artroplastiku kolenního nebo kyčelního kloubu (dávka 10 mg). Ve vyšších dávkách (15 a 20 mg) je však rovněž určen k prevenci CMP či systémové embolizace u osob s nevalvulární fibrilací síní nebo k léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie, případně k prevenci jejich recidiv. V dávce 2,5 mg může být společně s antiagregancii podáván rovněž k prevenci aterosklerotických příhod u osob po akutním koronárním syndromu (AISLP, 2013.4).

Vlastnosti rivaroxabanu

Rivaroxaban je perorálně dostupný oxazolidinonový přímý inhibitor faktoru Xa. Vzhledem ke klíčové úloze tohoto koagulačního faktoru je tak omezena vnitřní i vnější koagulační cesta s následnou aktivací trombinu a vzniku trombu. Rivaroxaban nikterak neovlivňuje ekarínem indukovanou aktivitu trombinu, což znamená, že přímo neovlivňuje trombin samotný (1).

Z hlediska farmakokinetiky zmiříme jeho vysokou hodnotu biologické dostupnosti pohybující se okolo 90% (nejvyšší z dnes užívaných xabanů, tj. oproti apixabanu (60%) či edoxabanu (60%) s dosažením maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) za 2–4 hodiny po podání, a to bez ohledu na současný příjem potravy. Cca 2/3 podaného množství jsou metabolizovány především prostřednictvím cytochromu P450, respektive jeho isoformami 3A4 a 2J2; je substrátem pro P-gp; zbylá 1/3 je vylučována v nezměněné podobě. Celkově je 66% vyloučeno ledvinami a 34% hepatobiliární cestou

(pozn. u apixabanu a edoxabanu je tento poměr přibližně obrácený (2)), což může vést ke zvýšení hladin rivaroxabanu při snížené činnosti ledvin. U jinak zdravých osob činí hodnota biologického poločasu 7–11 hodin (1, 3).

Účinek rivaroxabanu z farmakodynamického i farmakokinetického hlediska je dobře predikovatelný napříč různými podskupinami nemocných, včetně osob s akutním koronárním syndromem (4).

Klinické zkušenosti

Prevence VTE

Účinnost perorálně aplikovaného rivaroxabanu v profylaxi žilních tromboembolických příhod (VTE) po ortopedických operacích, se opírá o závěry rozsáhlých multicentrických klinických studií programu RECORD.

Více než 10 tisíc ortopedických pacientů bylo sledováno v randomizované dvojité zaslepené klinické studii s kontrolní skupinou programu RECORD (RECORD 1, RECORD 2 a RECORD 3). Rivaroxaban zde byl podáván v dávce 10 mg jednou denně per os, a to nejdříve 6 hodin po operaci; porovnáván byl s LMWH enoxaparinem (40 mg jednou denně, podávaným s.c. od 12 hodin před operací). Ve všech třech studiích III. fáze snížil perorálně podaný rivaroxaban statisticky významně výskyt všech VTE (hodnocena jakákoliv venograficky zjištěná nebo symptomatická žilní trombóza, nefatální PE a smrt z tromboembolické příčiny) a závažných typů DVT (hodnocen výskyt proximální DVT, nefatální PE a úmrtí z důvodu DVT). Vůči enoxaparinu byl navíc signifikantně snížen i výskyt symptomatické VTE (symptomatická DVT, nefatální PE, úmrtí v důsledku VTE).

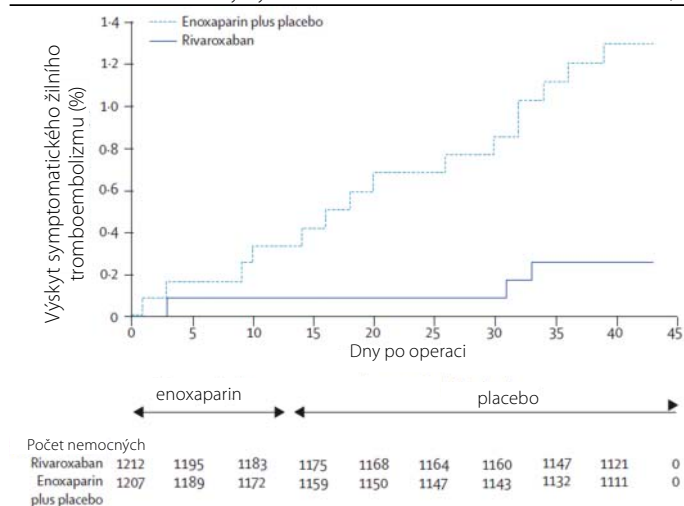
Ve studii **RECORD 1** (n = 4320) bylo u rivaroxabanu proti enoxaparinu pozorováno snížení relativního rizika VTE o 70% a výskytu závažných typů trombózy o 88% (5). Ve studii **RECORD 2** (n = 2407) bylo v celkovém výskytu VTE po rivaroxabanu v porovnání s účinkem enoxaparinu dosaženo snížení relativního rizika VTE o 79% a výskytu závažných typů trombózy o 88%. Byl pozorován i pokles relativního rizika vzniku symptomatických trombózy o 80% – obrázek 1 a 2 (6).

Ve studii **RECORD 3** (n = 2504) bylo dosaženo snížení relativního rizika vzniku všech forem VTE o 49%, snížení relativního rizika vzniku závažných typů trombózy o 62% a snížení relativního rizika vzniku symptomatických trombózy o 66% v porovnání s profylaxí enoxaparinem. Rivaroxaban v dávce 10 mg i přes svůj vyšší antitrombogenní potenciál jakkoliv statisticky významně nezvyšuje výskyt krvácivých komplikací v porovnání s jejich výskytem při konvenční profylaktické léčbě enoxaparinem (40 mg) (7).

Studie **RECORD 4** (n = 3148) měla analogické uspořádání jako studie RECORD 3, avšak dávkování enoxaparinu bylo upraveno zvyklostem v USA, tj. na dávku 30 mg 2× denně s. c. U rivaroxabanu byla opětovně demonstrována jeho vyšší účinnost oproti enoxaparinu – celkový výskyt VTE byl o 31% nižší (10,1% vs 6,9%, p = 0,012). Bezpečnostní profil obou léčiv byl opět srovnatelný.

Z výsledků provedených klinických studií je zřejmé vyšší účinnost perorálně podaného rivaroxabanu v porovnání s injekčně podávaným enoxaparinem v profylaxi VTE.

Dostupná jsou však i srovnání s nepřímým inhibítorem faktoru Xa, fondaparinuxem. Jde o analýzu dat z německého registru **ORTHO-TEP**.

Obrázek 1. Kumulativní výskyt žilního tromboembolizmu ve studii RECORD 2 (11)

V souboru 5 061 nemocného podstupujícího velkou ortopedickou operaci byl symptomatický VTE pozorován u 5,6 % při profylaxii fondaparinuxem a u 2,1 % při podávání rivaroxabanu ($p < 0,001$); distální DVT bylo zaznamenáno u 3,9 % a 1,1 % osob ($p < 0,001$). Četnost závažných VTE byla rovněž ve prospěch rivaroxabanu, ovšem bez statisticky významného rozdílu mezi oběma skupinami nemocných. Signifikantně nižší však byl při užívání rivaroxabanu výskyt závažného krvácení – 2,9 % vs. 4,9 % ($p = 0,01$) a kratší doba hospitalizace – 8,3 vs. 9,3 dny ($p < 0,001$) (8).

Rivaroxaban v léčbě VTE

Z letošního roku pochází i velmi aktuální analýza studií **EINSTEIN-DVT** a **EINSTEIN-PE**, v rámci kterých byla porovnávána účinnost a bezpečnost rivaroxabanu (15 mg 2 × denně po 21 dní a dále 20 mg 1 × denně) oproti standardní léčbě enoxaparinem 1,0 mg/kg 2 × denně a následně antagonistu vitamínu K v léčbě symptomatického VTE ($n = 8\,282$). Rekurence VTE byla zaznamenána nižší shodně v obou skupinách (2,1 % vs. 2,3 %), ovšem léčba rivaroxabanem byla provázena nižším výskytem velkého krvácení – 1 % vs. 1,7 % ($p = 0,002$) (9).

Rivaroxaban u nevalvulární AF

Vedle uvedených studií týkajících se účinnosti rivaroxabanu v prevenci VTE u ortopedických pacientů je ve studiích prokazován i jeho příznivý účinek v prevenci cévních mozkových příhod u nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Jasně o tom hovoří závěry dvojité zaslepené a randomizované klinické studie **ROCKET-AF** ($n = 14\,264$), v rámci které nemocní užívali warfarin nebo rivaroxaban 20 mg/den. Primárně sledovaný endpoint, kterým byla zaznamenána cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace, byl pozorován u 188 osob na rivaroxabanu (1,7 % za 1 rok) a u 241 osob uží-

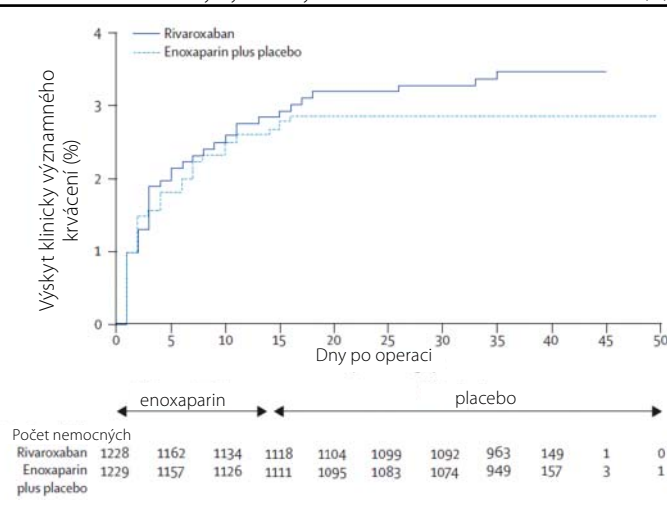
vajících warfarin (2,2 % za 1 rok) – HR: 0,79 (95 % CI: 0,66–0,96; $p < 0,001$). Uspořádání studie bylo nastaveno na ožřejnění non-inferiority rivaroxabanu, což se podařilo prokázat při nižší četnosti intrakraniálního a/nebo fatálního krvácení ve srovnání s warfarinem (obrázek 3) (10).

Ze studie **ROCKET-AF** vyplývá srovnatelná (n.s.) účinnost rivaroxabanu s warfarinem u pacientů po kardioverzi (143 × elektrická kardioverze, 142 × farmakologická kardioverze a 79 × ablace katetrizací), a to jak ve smyslu cévní mozkové příhody/systémové embolizace (1,88 % vs. 1,86 %), tak i mortality (1,88 % vs. 3,73 %) (11). Post-hoc analýzou však bylo překvapivě zjištěno vyšší riziko krvácení v podskupině osob s omezením periferních tepen (12).

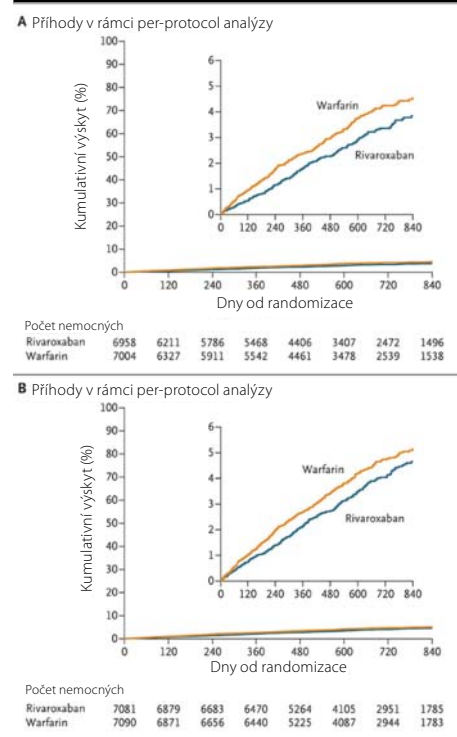
Nově je u rivaroxabanu prokazována schopnost modulace elektrické (zesílení kalciového proudu a zvýšený influx kalia) a mechanické aktivity v levém atriu (13).

Rivaroxaban v sekundární prevenci koronárního syndromu

Zde uvedme především dvojité zaslepenou studii **TIMI 46**. Zúčastnilo se jí na 3 491 pacientů z celkem 27 zemí, kteří právě prodělali akutní koronární syndrom. Randomizací byli rozděleni do skupiny užívající pouze acetylsalicylovou kyselinu ($n = 761$) a nebo její kombinaci s tienopyridinem ($n = 2\,730$). Obě skupiny byly následně ještě rozděleny na dvě podskupiny navíc užívající opět placebo a nebo rivaroxaban v dávkách 5–20 mg. Primárně sledovaným bezpečnostním endpointem byl výskyt klinicky významného krvácení; z hlediska účinnosti pak byl hodnocen výskyt úmrtí, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo rekurentní ischemie vyžadující revascularizaci v horizontu 6 měsíců. Pravděpodobnost výskytu klinicky významného krvácení u pacientů léčených rivaroxabanem v porovnání s placebem

Obrázek 2. Kumulativní výskyt klinicky závažného krvácení ve studii RECORD 2 (11)

narůstala úměrně se zvyšující dávkou (HR: 2,21; 95 % CI: 1,25–3,91 pro 5 mg, HR: 3,35; 95 % CI: 2,31–4,87 pro 10 mg, HR: 3,60; 95 % CI: 2,32–5,58 pro 15 mg a HR: 5,06; 95 % CI: 3,45–7,42 pro dávku 20 mg; $p < 0,0001$). Primárně sledovaný ukazatel účinnosti byl zjištěn u 5,6 % osob užívajících rivaroxaban vs. u 7 % v placebové skupině (HR: 0,79; 95 % CI: 0,60–1,05; $p = 0,10$). Rivaroxaban v porovnání s placebem výrazně snižoval výskyt úmrtí, infarktu myokardu či cévních mozkových příhod (sekundární endpoint účinnosti) v porovnání s placebem – 3,9 vs. 5,5 % (HR: 0,69; 95 % CI: 0,50–0,96; $p = 0,027$). Nejčastějším nežádoucím účinkem v obou skupinách byla bolest na hrudi, jejíž výskyt se mezi oběma skupinami významněji neliší (14).

Obrázek 3. Kumulativní výskyt primárního endpointu (CMP nebo systémová embolie) ve studii **ROCKET-AF** (15)

Studie **TIMI 51** hodnotící účinnost rivaroxabanu v dávkách 2,5 mg a 5 mg 2× denně ve stejné indikaci prokazuje snížení kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu i cévní mozkové příhody o 16 % a kardiovaskulární i celkové mortality přibližně o 20 %. Během sledování nebyl přitom zaznamenán významně zvýšený výskyt intrakraniálního krvácení (15).

Závěr

Nová antikoagulancia (NOACs) znamenají v prevenci i léčbě stavů spojených s hyperkoagulací významný posun kupředu jak ve smyslu dobré predikability jejich účinku, tak ve smyslu snížení rizika nežádoucích účinků spojených především s výrazně polymorfně metabolizovaným warfari- nem, jehož podávání je provázáno velkou interindividuální variabilitou v odpovědi ovlivněnou navíc složením konzumované stravy. NOACs sice znamenají posun k lepšímu, ale i tak nesmíme zapomínat na pečlivé rozhodování o indikaci nemocného v kontextu jeho komorbidit a komedikace.

Literatura

- Kubitza 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: 412–421.
- Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 243–254.
- Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61: 873–880.
- Xu XS, Moore K, Burton P, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes. Br J Clin Pharmacol. 2012; 74: 86–97.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2765–2775.
- 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.
- 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.
- Beyer-Westendorf J, Lutzner J, Donath L, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. J Thromb Haemost. 2012; 10: 2045–2052.
- Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thromb J. 2013; 11: 21.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–891.
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 1998–2006.
- Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. Eur Heart J. 2013.
- Chang CJ, Chen YC, Lin YK, Huang JH, Chen SA, Chen YJ. Rivaroxaban modulates electrical and mechanical characteristics of left atrium. J Biomed Sci. 2013; 20: 17.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet 2009; 374: 29–38.
- Fitchett DH. Potential role of rivaroxaban in patients with acute coronary syndrome. Drug Des Devel Ther. 2012; 6: 349–357.

Článek přijat redakcí: 9. 12. 2013

Článek přijat po přepracování: 19. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 23. 12. 2013

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
jiri.sliva@lf3.cuni.cz
