

## Rivaroxaban přináší výhody u pacientů s fibrilací síní i v prevenci a léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie

Rivaroxaban patří mezi nová perorální antikoagulantia. V prevenci cévních mozkových příhod (CMP) a systémové embolizace (SE) u pacientů s fibrilací síní prokázal non-inferioritu v porovnání s warfarinem. Jeho výhodou je perorální podávání jednou denně, které zvyšuje compliance s léčbou, jednoduché dávkování se snadnou úpravou dávky u renální insuficience a minimum lékových interakcí. Rivaroxaban je perorální antikoagulantium indikované také k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. V této indikaci je kromě pohodlného podávání jeho přínosem rychlý nástup účinku srovnatelný s nízkomolekulárním heparinem (LMWH) a významně nižší výskyt závažných krvácení v porovnání s kombinací LMWH + antagonisty vitamínu K. Výhodám rivaroxabanu se ve svých přednáškách na XXII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2014 v Brně věnovali prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA (I. interní klinika, LF UP a FN Olomouc), prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC (Klinika kardiologie, IKEM, Praha), prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. (Trombotické centrum, 1. LF UK a VFN, Praha), doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc. (Trombotické centrum, 1. LF UK a VFN, Praha) a doc. MUDr. Jaromír Chlumský, Ph.D. (Interní klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha).

Rivaroxaban se jako vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa řadí mezi **nová perorální antikoagulantia (NPA)**. Jeho účinnost a bezpečnost byla hodnocena ve studiích s více než 60 000 pacientů a prokázána u širokého spektra indikací: prevence CMP a SE u pacientů s fibrilací síní (FS), prevence aterotrombotických komplikací po akutním koronárním syndromu, léčba a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie, prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. K březnu 2014 bylo rivaroxabanem na celém světě léčeno přes 8 000 000 pacientů.

### Rivaroxaban je v prevenci CMP u fibrilace síní minimálně stejně účinný jako warfarin

Randomizovaná dvojitě zaslepená **studie ROCKET-AF** prokázala **non-inferioritu rivaroxabanu** (20 mg/den, popř. 15 mg/den) **oproti warfarinu** (s cílovým INR 2,0–3,0) z hlediska účinnosti v prevenci CMP a SE u pacientů s nevalvulární FS. Výskyt CMP a SE (primárního sledovaného parametru) byl při průměrné délce sledování zhruba dva roky u rivaroxabanu nižší než u warfarinu (1,71 vs. 2,16,  $p < 0,001$ ). Jak zdůraznil prof. Kautzner, porovnávat jednotlivá NPA je v současné době velmi obtížné, protože nebyla provedena žádná přímá srovnávací studie a studie, které porovnávaly jednotlivá nová antikoagulantia s warfarinem, měly různé populace pacientů. Mezi nimi studie ROCKET-AF zahrnuje nejrizikovější pacienty. Nicméně jako skupina jsou nová antikoagulantia minimálně stejně účinná jako warfarin nebo o něco lepší a jsou jednoznačně bezpečnější, zejména ve snížení rizika intrakraniálního krvácení.

### Dávkování rivaroxabanu jednou denně zvyšuje compliance s léčbou

Vzhledem k tomu, že antikoagulační účinek NPA klesá za 12–24 hodin po poslední dávce, je v prevenci CMP a SE

u FS důležitá compliance s léčbou. **Compliance** zahrnuje jak schopnost užívat doporučené denní dávky léku (adherence), tak dlouhodobé setrvávání na léčbě (perzistence). Prof. Táborský prezentoval výsledky metaanalýzy 29 prospektivních studií s pacienty s chronickým kardiovaskulárním onemocněním včetně 10,3 % pacientů s antikoagulační terapií, která hodnotila adherence k léčbě podávané jednou až čtyřikrát denně nejméně po dobu jednoho měsíce. Prokázala, že adherence je při dávkování jednou denně o 51 % vyšší než při podávání dávky dvakrát denně a pravděpodobnost vynechání dávky i jejího špatného načasování je při jedné denní dávce léku o polovinu nižší ( $p < 0,01$ ). Rivaroxaban disponuje kromě **výhody dávkování jednou denně** i výhodou **snadné úpravy dávky u pacientů s renální insuficiencí** při clearance kreatininu 15–49 ml/min.

### Dávkování rivaroxabanu je snadné a rutinní monitorování léčby není nutné

**Léčbu NPA není na rozdíl od warfarinu** v běžné praxi nutné monitorovat. Důvodem je jednotné ověřené dávkování NPA. U warfarinu slouží laboratorní monitorování hlavně k určení dávky. **Rivaroxaban se podává v jednotné dávce 20 mg jednou denně nezávisle na věku, pohlaví a tělesné hmotnosti pacienta.** V případě renální insuficience se dávka rivaroxabanu snižuje **při clearance kreatininu 15–49 ml/min na 15 mg jednou denně, při clearance kreatininu < 15 ml/min je rivaroxaban kontraindikován.** Laboratorní zhodnocení koagulace je při léčbě rivaroxabanem vhodné u urgentních stavů (akutní operace, závažné krvácení, předávkování, ischemická CMP vyžadující trombolýzu), k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí NPA, při podezření či známé interakci s jinými léky, při renální insuficienci a při nejisté compliance pacienta s léčbou. Jak přiblížil prof. Kvasnička, u urgentních stavů může podat informaci o relativní intenzitě antikoagulačního účinku **protrombinový čas (PT)**. Je ale nutné vybrat citlivé soupravy ověřené na kalibrační plazmě s rivaroxabanem. Pro určení koncentrace rivaroxabanu je



nejvhodnější **test inhibice faktoru Xa** s kalibrační plazmou se známými koncentracemi rivaroxabanu. Nevhodnými testy pro laboratorní kontrolu koagulace při léčbě rivaroxabanem jsou APTT a trombinový čas.

## V klinické praxi vychází léčba rivaroxabanem z individuálního přístupu

Podle doporučení České kardiologické společnosti pro léčbu fibrilace síní, která vycházejí z evropských doporučení, je před zahájením antikoagulační léčby třeba posoudit riziko tromboembolických příhod a riziko krvácení pomocí **skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC a skóre HAS-BLED**. Dále je nutné zohlednit lékové interakce, přidružená onemocnění a perspektivu pacienta. Při zahájení léčby je zcela zásadní **individuální pohovor s pacientem** s vysvětlením principů antikoagulační léčby a v dalším průběhu léčby je nutné udržet kontakt mezi lékařem a nemocným. Pacient by měl dostat univerzální kartičku pro pacienty s FS léčenými NPA, která obsahuje informace o antikoagulační léčbě, současně podávané medikaci, kontakty, informaci o krevní skupině a základní poučení pro pacienta. Prof. Tábořský připomněl také nutnost **přerušit podávání NPA před elektivním výkonem**. U rivaroxabanu minimálně 24 hodin před nutnou invazivní procedurou nebo chirurgickým zákrokem s posouzením zvýšeného rizika krvácení s ohledem na neodkladnost zákroku. Léčba rivaroxabanem má být znovu zahájena po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud je dosaženo hemostázy. Při vynechání dávky při podávání jednou denně by dávka neměla být tentýž den zdvojnásobena, vynechaná dávka by měla být užita co nejdříve a dále se pokračuje jednou denně. NPA nepodáváme u pacientů s chlopenní náhradou, bioprotézou, hemodynamicky významnou chlopenní vadou, těžkou renální insuficiencí a u nespolupracujících pacientů. Rivaroxaban je **kontraindikován u jaterních onemocnění s koagulopatií a rizikem krvácení včetně cirhotických pacientů** s klasifikací Child-Pugh B a C, u aktivního klinicky významného krvácení, při současné léčbě silnými inhibitory CYP3A4 nebo P-glykoproteinem, v těhotenství a při laktaci, do 18 let.

## Rivaroxaban je přínosem v ambulantní léčbě a prevenci tromboembolie

HŽT se vyskytuje s četností 148/100 000 osob a riziko posttrombotického syndromu dosahuje 20–50 %. Incidence plicní embolie (PE) činí 95/100 000 osob. Doc. Chlumský se ve své přednášce věnoval ambulantní léčbě tromboembolické nemoci (TEN). Časné propuštění z nemocnice a **ambulantní léčba po TEN** je podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) možná **u pacientů s nízkým rizikem PE (< 1 %)**. **Ti tvoří asi 80 %**. Ambulantní léčba vyžaduje spolupracujícího pacienta, který je schopen užívat medikaci, dobrý dohled v terénu a dostupnost nemocnice. V praxi, jak uvedl doc. Chlumský, jsou pro ambulantní léčbu HŽT ideální distální trombózy. Právě publikované výsledky registru RIETE, který zahrnoval 13 493 pacien-

tů s akutním TEN, z nichž bylo 4 456 (31 %) léčeno ambulantně, ukázaly, že riziko recidivy TEN bylo při ambulantní léčbě stejné jako při hospitalizaci, přičemž riziko fatálního krvácení bylo významně nižší (0,16 vs. 0,4 %). I před ambulantní léčbou je nutné odebrat podrobnou anamnézu, provést fyzikální a biochemická vyšetření, rentgen a ultrasonografické vyšetření břicha. Jak připomněl doc. Chlumský, pacienti s HŽT jsou ohroženi nejen PE a krvácením, ale jejich zvýšená mortalita je dána až 6% přítomností tumoru, nejčastěji gastrointestinálního traktu a pankreatu. Ambulantní léčba je možná také u pacientů s plicní embolií, ovšem pouze při nízkém riziku a hemodynamické stabilitě. Metaanalýzy **ambulantní léčby PE** ukazují účinnost a bezpečnost tohoto postupu a naznačují přínos stratifikace rizika. Možnosti ambulantní léčby zahrnují LMWH, warfarin a také rivaroxaban. LMWH má snadné dávkování a není nutné monitorování léčby, ovšem subkutánní podávání léčby je nepohodlné pro pacienty a terapie je nákladná. Je doporučen u pacientů s onkologickým onemocněním, kteří tvoří 6–7 % pacientů s HŽT. Warfarin je na trhu k dispozici desítky let a mezi jeho omezení patří pomalý nástup účinku, interakce s asi 200 léky a s potravinami a úzké terapeutické okno. Od roku 2013 je k léčbě VTE možné použít **rivaroxaban**. Jeho výhodou je **rychlý nástup účinku (za dvě až čtyři hodiny), díky kterému není nutné pacienty předléčit LMWH**. Studie EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE provedené v řadě zemí celého světa prokázaly účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v léčbě a prevenci TEN. Hromadné výsledky těchto studií dokonce dokládají **o 46 % nižší výskyt závažných krvácení u pacientů léčených rivaroxabanem v porovnání s kombinací LMWH a antagonisty vitamínu K**. Ve studii EINSTEIN byl asi u 70 % pacientů před randomizací podán heparin (jedna až dvě dávky).

Nově publikované porovnání pacientů, kteří byli a nebyli takto předléčeni, ukázalo stejnou účinnost a bezpečnost obou terapeutických postupů. Rivaroxaban tedy umožňuje léčbu jediným lékem. Ve studiích EINSTEIN bylo hospitalizováno zhruba 50 % pacientů s HŽT a 90 % pacientů s PE. Podíl pacientů, kteří byli propuštěni z nemocnice do pěti dnů po zahájení léčby, byl ovšem významně vyšší u rivaroxabanu.

## Praxe dokládá účinnost a snášenlivost rivaroxabanu u flebotrombózy

Doc. Kvasnička ve své **kasuistice 29letého pacienta s popliteální flebotrombózou** po plastice kolenního vazů demonstroval **účinnost a bezpečnost rivaroxabanu** v této indikaci s **velmi dobrou tolerancí** ze strany pacienta. Léčba probíhala 12 týdnů dle doporučení SPC, tj. **15 mg dvakrát denně po 12 hodinách prvních 21 dnů a poté 20 mg jednou denně**. Připomněl, že při terapii dochází k nespecifickému ovlivnění standardních koagulačních testů (INR, APTT). Není ovšem nutné monitorování účinku. Použití specifického testu inhibice faktoru Xa s kalibrací na koncentraci rivaroxabanu je doporučeno jen ve specifických případech, viz výše, a výsledek je třeba hodnotit s ohledem na dobu podání poslední dávky rivaroxabanu.