

Apixabán v profylaxii a liečbe venóznenej tromboembolickej choroby v endoprotetike bedrového a kolenného kĺbu

J. Šeliga, I. Chandoga, B. Šteňo

Súhrn

Venózna tromboembolická choroba je najčastejšou a najzávažnejšou komplikáciou pri operačnej endoprotetickej liečbe kĺbov dolných končatín. Výrazne sa podieľa na peroperačnej morbidite a mortalite. Preto sa profylaxii a liečbe venózne tromboembolickej choroby venuje veľká pozornosť. Okrem nefarmakologickej profylaxie, ako je včasná mobilizácia a aplikácia bandáží, má veľký význam aj farmakologická profylaxia a liečba. V profylaxii má v súčasnosti významný podiel užívanie priamych perorálnych antikoagulantov.

Kľúčové slová

apixabán – venózna tromboembolická choroba – profylaxia – endoprotetika

Summary

Apixaban in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease in hip and knee endoprosthetics. Venous thromboembolism is the most common and serious complication after total joint replacement of the hip and knee. It contributes significantly to perioperative morbidity and mortality, therefore prophylaxis and treatment of venous thromboembolism have great importance. In addition to non-pharmacological prophylaxis such as early mobilisation and the application of bandages, pharmacological prophylaxis also plays an important role. The use of direct oral anticoagulants currently plays a significant share in effective prophylaxis.

Key words

apixaban – venous thromboembolism – prophylaxis – hip and knee joint arthroplasty

ÚVOD

Implantácia totálnej endoprotézy (TEP) bedrového a kolenného kĺbu patrí medzi jeden z najčastejšie vykonávaných a zároveň najúspešnejších operačných výkonov v ortopédii. Napriek najnovším operačným postupom, dodržiavaním nefarmakologickej aj farmakologickej profylaxie a najmodernejším pooperačným rehabilitačným postupom je implantácia TEP spojená so vznikom venózne tromboembolickej choroby (VTCH) a pľúcnej embólie (PE). Vyskytujú sa najčastejšie medzi 2.–5. dňom a po 10. dni od operácie. Aj keď sa tieto komplikácie vyskytujú zriedkavo, sú stále najčastejšou príčinou úmrtia v pooperačnom období. Preto je prevencia a liečba komplikácií veľmi dôležitá. V súčasnosti je stále častejšie aplikovaná profylaxia VTCH vo forme priamych perorálnych antikoagulantov, medzi ktoré patrí aj apixabán.

PRÍČINY

Medzi faktory, ktoré sa podieľajú na vzniku VTCH, patria vyšší vek, osobná a rodinná anamnéza VTCH alebo PE, malignita, varixy, fajčenie, užívanie antikoncepce, gravidita, obezita a poruchy zrážanlivosti krvi. V prípade implantácie TEP bedrového a kolenného kĺbu sa navyše na tvorbe trombov podieľajú aj spomalenie prietoku krvi, hyperkoagulačný stav a poškodenie steny ciev. Pri imobilizácii končatiny po operácii nie je dostatočne aktivovaná svalová pumpa, spomalí sa venózne prietok a tým sa oslabí venózne návrat. Pri operácii sa do krvného obehu uvoľňujú kolagén a antigény, ktoré stimulujú tvorbu trombov a podporujú rozvoj hyperkoagulačného stavu. Ďalšou možnou príčinou, ktorá sa spolupodieľa na vzniku VTCH, je impakcia implantátu do dreňovej dutiny, a tým „pretlačenie“ kostnej drene

do venózneho systému. Takto vzniknuté a uvoľnené tromby môžu spôsobiť embolizáciu. Ak aj nedôjde k embolizácii, môže stav prejsť do chronických ťažkostí, ktorých typickým prejavom je posttrombotický syndróm. Vzniká následkom poškodenia žilových chlopní, stenózy vén a vzniku venózne hypertenzie [1]. Syndróm sa prejavuje bolesťou, opuchom končatiny, kožnými zmenami a ulceráciami.

DIAGNOSTIKA

Napriek účinným profylaktickým metódam sa klinicky nemá žilová trombóza vyskytnúť približne v 15 – 20 % a symptomatická v 2 – 4 % v priebehu 3 mesiacov po implantácii TEP [2]. Preto je nutné takýmto situáciám predchádzať a v prípade vzniku ich čo najskôr liečiť.

Najčastejšími príznakmi venózne trombózy sú:

- citlivá alebo bolestivá palpácia lýtkového svalstva,
- opuch predkolení,
- začervenanie alebo zateplenie dolných končatín,
- mierne zvýšená teplota,
- zrýchlená dychová frekvencia,
- zvýšená náplň povrchového venózneho systému.

Diagnózu potvrdzujeme pomocou zobrazovacích metód, ako sú:

- venografia – pomocou aplikácie kontrastnej látky do venózneho systému,
- colorduplexná ultrasonografia – je metódou prvej voľby,
- CT angiografia.

Plúcna embólia sa prejavuje:

- náhle vzniknutou dušnosťou,
- bolesťou na hrudníku,
- tachykardiou a tachypnoe,
- kašľom,
- hemoptýzou,
- synkopou,
- spotenou bledou kožou a možnou cyanózou,
- telesnou teplotou nad 38,5 °C.

PROFYLAXIA A LIEČBA

Cieľom profylaxie je zabrániť vzniku trombu a následnej embolizácii. Medzi nefarmakologickú profylaxiu patrí hydratácia, kompresívna bandáž a včasná mobilizácia po operácii. Vo farmakologickej profylaxii sa používajú najčastejšie antikoagulanty. Zabraňujú vzniku a pomáhajú rozpustiť už vzniknuté koaguló.

Medzi antikoagulanty patria:

1. antagonisti vitamínu K, medzi ktoré patrí warfarín,
2. heparín a nízkomolekulové heparíny (napr. enoxaparín),
3. nové perorálne antikoagulanty – nevyžadujú pravidelné monitorovanie krvných testov (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán).

Antikoagulanty sa odlišujú v spôsobe podávania, mechanizme ich účinku a vstrebávania, polčase rozpadu, vedľajších účinkoch a interakciách. Warfarín má neskorý nástup účinku a nie je

účinný v prvých dňoch po operácii. Nízkomolekulové heparíny majú na rozdiel od warfarínu účinnejší antikoagulačný efekt. Cieľene inhibujú faktor Xa, ale súčasne inhibujú trombín. Preto bola počas niekoľkých desaťročí štandardom prevencie VTCH v endoprotetike aplikácia nízkomolekulových heparínov. Najmodernejším trendom súčasnosti sa stáva aplikácia priamych perorálnych antikoagulantov. Tieto lieky sa označujú skratkou NOAK (non-vitamín K dependentné perorálne antikoagulanty). Do tejto skupiny patria inhibítory trombínu (dabigatrán) a inhibítory faktora Xa (apixabán, rivaroxabán). Existuje viacero klinických štúdií, v ktorých boli sledované farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti NOAK. Tieto štúdie sledovali rozdiely medzi nimi a nízkomolekulovými heparínmi a hodnotili parametre jednotlivých NOAK [3]. Neexistujú však priame porovnania NOAK medzi sebou [4–9]. V prípade apexabánu, rivaroxabánu a dabigatránu existujú výrazné rozdiely v definícii bezpečnostných ukazovateľov (endpointov) klinických štúdií. Tieto heterogénne rozdiely a ďalšie limitácie obmedzujú upravené nepriame porovnania NOAK v profylaxii VTCH. Profylaktická aplikácia NOAK vedie pri implantácii TEP bedrového a kolenného kĺbu ku zníženiu rizika VTCH. Vyššie dávky NOAK však môžu zvyšovať výskyt závažného krvácania. Vzhľadom na to je nutné dodržiavať presné dávkovanie a v prípade potreby zabezpečiť pravidelnú kontrolu koagulačných faktorov. Výsledky viacerých štúdií dokazujú, že zvýraznené krvácanie môže predĺžiť dobu hojenia a zvýšiť riziko infekcie [10]. Ďalšou výhodou NOAK je, že nevyvolávajú heparinom indukovanú trombocytopeniu. Pri porovnávaní rozdielov vo výskyte úmrtí a nefatálnych PE medzi inhibítormi faktora Xa a nízkomolekulovými heparínmi dospeli autori Neuman et al k mierne lepšiemu nesignifikantnému výsledku u priamych inhibítorov faktora Xa [11]. Výhodný je aj spôsob podávania (per os) a kratší polčas eliminácie. Ich vyššia cena je kompenzovaná menším množstvom komplikácií, ktorých riešenie by bolo následne

spojené s finančnými nákladmi. Záverom je možné povedať, že lekár a pacient musia zvážiť použitie NOAK pre jednoduchosť ich podávania, porovnateľnú účinnosť s nízkomolekulovými heparínmi, ale je potrebné v prípade použitia NOAK brať aj do úvahy možné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu objaviť v priebehu dlhšieho časového sledovania.

APIXABÁN

Apixabán je silný, perorálny, reverzibilný, priamy a vysoko selektívny inhibítor faktora Xa. Inhibuje voľný a na krvnú zrazeninu viazaný faktor Xa a inhibuje aj aktivitu protrombinázy. Táto inhibícia spôsobuje zníženú premenu faktora II (protrombín) na faktor IIa (trombín). Tým nepriamo obmedzuje agregáciu trombocytov a tvorbu trombu. Apixabán nemá priame účinky na agregáciu trombocytov. Absolútna biologická dostupnosť apexabánu je približne 50 % pri dávkach do 10 mg. Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentráciami (C_{max}) objavujúcimi sa 3–4 hodiny po užití tablety [12]. Apixabán sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

VÝHODOU APIXABÁNU JE:

- prvá dávka sa podáva až nasledujúci deň ráno po operácii, a tým nezvyšuje riziko krvácania pri operácii,
- umožňuje sledovať pooperačný stav u pacienta pred začatím antikoagulačnej terapie,
- predlžuje dobu, počas ktorej je možná úprava hemostázy pred začiatkom liečby.

Indikáciou podania je profylaxia VTCH u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívnu náhradu bedrového alebo kolenného kĺbu. Ďalšími indikáciami sú prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi. Okrem toho sa apexabán používa na liečbu hlbokej žilovej trombózy (HŽT) a PE a prevenciu rekurentnej trombózy a PE.

V prípade implantácie TEP bedrového alebo kolenného kĺbu sa apexa-

Tab. 1. Schéma dávkovania apixabánu.

	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
Implantácia TEP	2,5 mg 2× denne	5 mg
Liečba VTCH alebo PE	10 mg 2× denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg 2× denne	20 mg 10 mg
Prevenčia rekurentnej VTCH a/alebo PE po ukončení 6-mesačnej liečby pri VTCH alebo PE	2,5 mg 2× denne	5 mg
Prevenčia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	odporúčaná dávka apixabánu je 5 mg užívaná perorálne 2× denne	
Zníženie dávky u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení a minimálne s dvoma nasledujúcimi charakteristikami: • vek ≥ 80 rokov, • telesná hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín ≥ 1,5 mg/dl (133 mmol/l)	odporúčaná dávka apixabánu je 2,5 mg užívaná perorálne 2× denne	

TEP – totálna endoprotéza; VTCH – venózna tromboembolická choroba; PE – pľúcna embólia

bán štandardne profylakticky podáva v dávke 2,5 mg 2× denne so začiatkom 12 – 24 hod po operácii.

V prípade akútnej trombózy a embólie je to 2 × 10 mg denne počas prvých 7 dní, následne 2 × 5 mg denne. Pri prevencii rekurentnej trombózy po prechádzajúcej 6 mesačnej liečbe je to 2 × 2,5 mg denne. Pri závažnej poruche obličkových funkcií a ďalších rizikových faktoroch sa znižuje dávka na polovicu. Schéma je uvedená v tab. 1.

Podľa štúdie, ktorú publikovali Nieto et al, dosahuje apixabán spolu s rivaroxabánom lepšie výsledky z hľadiska prevencie vzniku VTCH ako enoxaparín. Apixabán vykazoval najnižšie riziko závažného krvácania [13]. V ďalšej práci sa Lassen et al venovali porovnaniu apixabánu pri dávkovaní 2 × 2,5 mg denne a podávaní enoxaparínu 40 mg 1× denne [10]. Hodnotili riziko vzniku závažného krvácania a výskyt kompozitu asymptomatickej a symptomatickej HŽT, nefatálnej PE a smrti. Za závažné krvácanie bolo považované krvácanie, pri ktorom došlo k poklesu hodnoty hemoglobínu o 20 g/l počas 2 hod alebo bolo nutné podať transfúziu 2 a viacerých transfúzií, vzniklo krvácanie v rizikových lokalitách (intrakraniálne, intraspínálne, intraokulárne, perikardiálne a retroperitoneálne), krvácanie do operačnej rany, ktoré vyžado-

valo revíziu, a také, ktoré spôsobilo kompartment syndróm, prípadne fatálne krvácanie. Ako menej závažné krvácanie bolo hodnotené krvácanie, ktoré sa prejavovalo hematómom v rane, v okolitých mäkkých tkanivách, krvácanie do gastrointestinálneho traktu, hemoptýza, hematuria alebo epistaxa. Apixabán vykázal signifikantne vyššiu účinnosť v porovnaní s enoxaparínom v zmysle poklesu vzniku tromboembólie bez súčasného zvýšenia rizika krvácania [2].

Pri farmakologickej profylaxii VTCH pri implantácii TEP bedrového kĺbu je štandardná dĺžka jej podávania v rozmedzí 32 – 38 dní a u kolenného kĺbu 10 – 14 dní. Podľa odporúčaní Americkej spoločnosti hrudných chirurgov z roku 2012 sa má predĺžiť profylaxia aj v prípade kolenného kĺbu na 35 dní [14]. Celosvetový trend prináša skracovanie doby hospitalizácie v pooperačnom období po implantácii TEP bedrového a kolenného kĺbu. Väčšina liečby je teda aplikovaná v domácom prostredí. Vyšší vek, pohlavie a rozdielna hmotnosť nevyžadujú úpravu dávky, ako vidíme v tab. 2.

Je nutné zvážiť dĺžku podávania, prínos liečby a riziká pooperačného krvácania. Opatrnosť pri podávaní apixabánu je nutná u starších pacientov v kombinácii s kyselinou acetylosalicylovou z dôvodu vyššieho rizika krvácania. Ak je podávaný apixabán predoperačne

Tab. 2. Faktory neovplyvňujúce úpravu dávky apixabán.

Úprava dávky nie je nutná ani u týchto skupín pacientov

vek	starší pacienti (> 65 rokov)
hmotnosť	pacienti s váhou < 50 kg a > 120 kg
renálne funkcie	pacienti s ľahkou a stredne ťažkou renálnou insuficienciou

a indikáciou je prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou, prevencia rekurentnej HŽT a PE a je nutné podávanie lieku prerušiť. V takom prípade sa má podávanie apixabánu ukončiť 48 hod pred elektívnym výkonom so stredným a vysokým rizikom krvácania. Pri výkone s nízkym rizikom krvácania sa má ukončiť 24 hod pred výkonom. Apixabán sa môže znovu začať užívať čo najskôr po invázivnej procedúre alebo chirurgickým zákroku za podmienky, že to dovoľí klinický stav a ak je ustálená primeraná hemostáza.

Riziká a nežiadúce účinky podávania apixabánu

Nežiadúce účinky sa prejavujú krvácaním, epistaxou, tvorbou hematómu,

nauzeou a hematóriou. Závažnými komplikáciami sú významné krvácanie, PE, krvácanie vedúce k reoperácii, nutnosť transfúzie erytrocytárnych koncentrátov, prípadne smrť. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozsahu 15 – 29 ml/min) sa pri endoprotetickej náhrade bedrového alebo kolenného kĺbu má apixabán používať s opatrnosťou. U pacientov s klírensom kreatinínu menším ako 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu sa používanie apixabánu neodporúča. Pri vykonaní spinálnej alebo epidurálnej punkcie, eventuálne aplikácii anestézie sú pacienti, ktorí užívajú apixabán, vystavení riziku epidurálneho alebo spinálneho hematému, čo môže viesť k dlhodobej alebo permanentnej paralýze. V kontrolovaných klinických štúdiách u zdravých jedincov, ktorým sa podával apixabán perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3 – 7 dní (25 mg 2× denne) a počas 7 dní alebo 50 mg 1× denne (počas 3 dní) sa neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky. Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť apixabán okamžite a potom pokračovať v užívaní 2× denne ako predtým. V prípade predávkovania a vzniku komplikácií spôsobených krvácaním sa musí liečba ukončiť a vyšetriť zdroj krvácania. Je potrebné zvážiť začatie vhodnej liečby, napr. chirurgickej hemostázy, transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy alebo podávania látky, na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (Andexanet alfa).

Kontraindikáciou podania apixabánu sú:

- porucha funkcie pečene s koagulopatiou a klinickým závažným rizikom krvácania,
- precitlivosť na účinnú a pomocnú látku,
- aktívne klinicky významné krvácanie,
- ochorenie alebo poranenie, ktoré môže byť závažným zdrojom krvácania,
- súbežná liečba inou antikoagulačnou látkou.

Podávanie apixabánu nevyžaduje pravidelný monitoring, ale výnimočne je nutný test na faktor anti Xa. V prípade život ohrožujúceho krvácania je možné

podatť látku Andexanet alfa. Viazá sa na inhibítory faktora Xa a blokuje ich účinnok. Služi ako antidotum pre apixabán a rivaroxabán. Do úvahy prichádza aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (prothrombin complex concentrates, PCCs) alebo rekombinantného faktora VIIa.

ZÁVER

Ako zhrnutie môžeme uviesť odporúčanie, ktoré vydala v roku 2019 Americká hematologická spoločnosť pre manažment VTCH pre ortopédiu. Odporúča v ňom pri implantácii TEP bedrového alebo kolenného kĺbu používať aspirín alebo antikoagulanciá. Ak budú použité antikoagulanciá, navrhujú uprednostniť použitie NOAK pred nízkomolekulovými heparínmi [15]. Doteraz známe výsledky a štúdie, ktoré sa venovali účinnosti priamych perorálnych inhibítorov faktora Xa, svedčia o úspešnosti tejto metódy v prevencii a liečbe VTCH. Tieto práce dokázali zníženie výskytu komplikácií v prípade apixabánu v porovnaní s najčastejšie používaným nízkomolekulovým heparínom (enoxaparín). Výhodný je aj perorálny spôsob podávania apixabánu, s čím súvisí aj vyššia compliance pacienta.

Literatúra

1. Musil D. Potrombotický syndrom – rizika vzniku, prevencia a liečba. *Medicína pro praxi* 2015; 12(5): 215–217.
2. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2487–2498. doi: 10.1056/NEJMoa1006885.
3. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017; 15(2): 284–294. doi: 10.1111/jth.13566.
4. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373(9676): 1673–1680. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60730-0.
5. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Eng J Med* 2008; 358(26): 2776–2786. doi: 10.1056/NEJMoa076016.
6. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Eng J Med* 2008; 358(26): 2765–2775. doi: 10.1056/NEJMoa0800374.

7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370(9591): 949–956. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61445-7.

8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5(11): 2178–2185. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x.

9. 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(9632): 31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60880-6.

10. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375(9717): 807–815. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5.

11. Neumann I, Rada G, Claro JC et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement. *Ann Intern Med* 2012; 156(10): 710–719. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00421.

12. Budovich A, Zargarova O, Nogid A. Role of apixaban (eliquis) in the treatment and prevention of thromboembolic disease. *Pharm Ther* 2013; 38(4): 206–231.

13. Nieto JA, Espada NG, Merino RG et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res* 2012; 130(2): 183–191. doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.011.

14. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e278S–e325S. doi: 10.1378/chest.11-2404.

15. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* 2019; 3(23): 3898–3944. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000975.

MUDr. Juraj Šeliga, PhD.
doc. MUDr. Boris Šteňo, PhD.
MUDr. Ilja Chandoga, PhD.
II. ortopedicko-traumatologická
klinika LF UK a UNB Bratislava
juraj.seliga2@gmail.com