

Co můžeme očekávat od apixabanu?

Apixaban – nové antitrombotikum ze skupiny xabanů – byl představen na nedávném XX. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v Brně v rámci společného satelitního sympozia aliance Bristol-Myers Squibb-Pfizer. Tento příspěvek má již za sebou vcelku bohaté klinické zkušenosti v ortopedii – v rámci prevence pooperačních trombóz či trombembolických (TE) příhod. V nejbližších letech můžeme zřejmě očekávat jeho razantní vstup i do oblasti kardiologie, ve fázi marketingové autorizace je například jeho indikace profylaxe TE příhod u fibrilace síní.

Interní Med. 2012; 14(6 a 7): 285–286

Apixaban je nové p.o. antikoagulans – jedná se o přímý, vysoce selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa), který, na rozdíl od nepřímých inhibitorů, ke své aktivitě nevyžaduje přítomnost antitrombinu. „Jeho indikace jsou zatím omezeny na prevenci žilních TE příhod u dospělých ortopedických pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kolenního či kyčelního kloubu. Biologická dostupnost apixabanu je na úrovni 50 %, s poměrně rychlou absorpcí (T_{MAX} 3–4 hodiny), na rozdíl od warfarinu nikterak neinteraguje s jídlem. Jeho biologický poločas činí zhruba 12 hodin, na rozdíl od ostatních nových antikoagulancií se v případě apixabanu nejedná o „prodrug“, nerozkládá se tedy na aktivní metabolity. V publikovaných pracích u něj nebyla pozorována ani žádná orgánová toxicita,“ uvádí **doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA**, přednosta I. interní kliniky – kardiologické LF UP a FN Olomouc. Zhruba jedna třetina přijatého množství účinné látky je eliminována ledvinami a apixaban může neutralizovat faktor Xa bez ohledu na to, zda je vázán v krevní sraženině či v protrombináze.

Věk není limitujícím faktorem

Při porovnání s konkurenčními p.o. antitrombotiky je dávkování apixabanu fixní – 2× denně 2,5 mg (při tomto dávkování vykazuje výrazně vyrovnanější koncentrace v plazmě než při jednorázovém podání 5 mg/den), a při jeho podávání není limitujícím faktorem věk nemocných. Vyšší věk by tedy neměl vést k úpravě dávky léčiva, totéž platí pro pohlaví a hmotnost. „Tato molekula má ve srovnání s ostatními 2 novými přípravky nejnížší hranici pro kontraindikaci u nemocných s renální insuficiencí. Jeho podávání není doporučeno u jedinců s hodnotou clearance < 15 ml/min nebo u pacientů v chronickém dialyzačním programu, s opatrností musíme při jeho předepisování přistupovat k nemocným s clearance mezi 15–29 ml/min. U lehce narušených jaterních funkcí v zásadě není nutná úprava dávky apixabanu, s rozvahou je třeba podávat jej u mírně až středně závažné hepatální insuficience, kontraindikován je u nemocných s její závažnou formou. Opatrně

je třeba postupovat při jeho společné preskripci s inhibitory CYP3A4 a P-gp, dále u současného užívání kyseliny acetylsalicylové, a u nemocných chronicky léčených nesteroidními antirevmatiky (NSA),“ upozorňuje M. Táborský a dodává, že nový lék není podle SPC doporučován u pacientů, kteří současně chronicky užívají silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, a dále jiné inhibitory agregace trombocytů či jiné antitrombotické látky (např. nízkomolekulární hepariny, clopidogrel, warfarin apod.). Nedoporučuje se ani jeho současná indikace s ketokonazolem, ritonavirem, třezalkou tečkovanou a rifampicinem.

Zapomeňte na INR a APTT

Při vyhodnocování koncentrací apixabanu v plazmě a jejich korelaci s hladinami INR bývá standardně pozorován velmi významný rozptyl naměřených hodnot. Standardní testy INR a APTT tedy nejsou podle M. Táborského pro apixaban vůbec vhodné a neměly by být prováděny. Existuje však specifický test (immuno-assay) k určování hladiny anti-FXa, který je naopak ke stanovení plazmatické koncentrace apixabanu velmi vhodný. Všechna nová p.o. antikoagulantia mají jedno společné – nemají zatím dostupné specifické antidotum. Jak tedy zvládnout pacienty s krvácivými komplikacemi po jejich předávkování? „I když v kontrolovaných klinických studiích na zdravých dobrovolnících nevykazovala ani desetinásobně vyšší dávka apixabanu klinicky významnější nežádoucí účinky, je určitě možné zvážit podávání aktivního uhlí až do 3 hodin od užití léčiva. Samozřejmě zde platí obecná pravidla – přerušení terapie, identifikace zdroje krvácení a jeho chirurgické ošetření, transfúze čerstvé mražené plazmy a v nejtěžších případech podání rekombinantního faktoru VIIa,“ doporučuje v závěru svého sdělení M. Táborský.

Evropa a Spojené státy se liší

Odložená profylaxe zahrnuje podání příslušného léku až po ortopedickém výkonu. „Existují různé názory na vhodnost načasování profylaktické léčby, logika by velela zahajovat ji před zákrokem,

protože už v jeho průběhu se objevují změny a potenciální hrozby, které chceme ovlivnit. V minulosti byla k této otázce realizována řada studií, ukázalo se, že mezi oběma způsoby neexistují v oblasti vhodného načasování profylaxe žádné významné rozdíly. Zdá se, že se jedná spíše o „sílu zvyku“ a rozhodující jsou zatím zavedené algoritmy zajištění léčebné péče. V současnosti je profylaxe ve Spojených státech obvykle zahajována až po zákroku, zatímco u nás v Evropě již před ním,“ zahajuje **prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.**, primář Oddělení klinické hematologie, LF MU a FN Brno. Krvácení bývá obecně u odoperovaných pacientů závažnou událostí, zejména u těch po totálních endoprotézách kyčle či kolene, kteří podstupují profylaxi TE příhod. Díky krvácivým stavům je zvýšeno riziko infekcí a nutnosti reoperací, dochází také k zásadnímu zvýšení spotřeby nákladných léčiv, prodlužuje se i délka hospitalizací.

Čas potřebný k vytvoření stabilnější krevní sraženiny je odhadován asi na 8 hodin, tento proces probíhá od stadia vytvoření primární cévní zátky z krevních destiček (řádově minuty), až po její zpevnění fibrinovou sítovinou (řádově hodiny). „Z klinického hlediska je riziko krvácení nejvyšší v prvních hodinách po výkonu, v hodinách následujících nemocné ohrožuje především trombóza. Výjimkou samozřejmě není ani kombinace obou těchto situací. K celé polovině TE komplikací však dochází až po 14 dnech od výkonu – všechny tyto okolnosti musíme zohlednit při zavádění účinné a bezpečné antitrombotické profylaxe,“ upozorňuje M. Penka a doplňuje, že odložená profylaxe umožňuje zajištění pacienta bezprostředně po operačním výkonu a vytvoření hemostaticky stabilní zátky.

Co říkají profylaktické klinické studie s apixabanem?

Prevence TE nemoci u ortopedických operací byla studována v rámci 3 základních studií (ADVANCE) s apixabanem. Nový lék byl ve všech sledováních porovnáván se standardní s.c. profylaktickou terapií enoxaparinem. Ve Spojených státech byla provedena studie ADVANCE-1. V Evropě (ADVANCE-2) byla podávána standardní

dávka 40 mg enoxaparinu s.c. 1x denně. „Běžná doba profylaxe činila 10–14 dní a byla následována standardní terapií zavedenou na konkrétním pracovišti, všichni nemocní byli kontrolováni bilaterální venografií. Primárními sledovanými cíli byly výskyt asymptomatické žilní trombózy potvrzené venograficky, objektivně potvrzený výskyt symptomatické hluboké žilní trombózy (HŽT), anebo plicní embolie, a dále smrt z jakýchkoliv příčin. Sekundárními cíli byly závažné proximální TE příhody, symptomatické nefatální TE příhody a úmrtí spojené s TE stavem. Bezpečnostní profil byl tvořen detekcí velkého krvácení, anebo klinicky relevantního nezávažného krvácení (či obojího), a také zhodnocením jaterních funkcí,“ vypočítává M. Penka. A co bylo ve studii ADVANCE-2 s apixabanem zjištěno?

Bylo potvrzeno, že pokles TE příhod a úmrtí z jakékoliv příčiny (redukce relativního rizika) činil ve skupině s apixabanem 38%, a to jak pro superioritu, tak non-inferioritu. Výskyt významných TE příhod dosahoval dokonce až 50% poklesu s tím, že pro superioritu byl tento výsledek zcela jednoznačně signifikantní. Ohledně sekundárních cílů – ve skupinách nemocných s apixabanem nedošlo nikde ke zvýšenému vzniku symptomatických trombóz. V žádném případě nebyly zjištěny zvýšené incidence závažných (zhodnocených na základě skórovacích systémů a posuzování jednotlivých kategorií) či nezávažných krvácivých komplikací, z tohoto hlediska nebyl apixaban horší než enoxaparin. „Lze říci, že více než polovina krvácivých projevů se objevila už před zahájením profylaxe, tedy v souvislosti s vlastním chirurgickým výkonem. Závěrem studie ADVANCE-2 je superiorita apixabanu vůči enoxaparinu při snižování četnosti primárního parametru – tedy posuzování výskytu asymptomatické HŽT potvrzené venografií nebo symptomatické HŽT, plicní embolie či úmrtí. Totéž platí pro schopnost apixabanu redukovat výskyt závažných TE příhod. Byl také pozorován nižší výskyt velkých krvácení, klinicky relevantních malých krvácení i kompozitního ukazatele obou těchto parametrů, rozdílů ale nebyly statisticky významné,“ hodnotí M. Penka.

ADVANCE-3 byla registrační studií pro oba kontinenty, hodnocen zde byl kyčelní kloub, který už byl ve srovnávací větvi jednotně zajištěn 40 mg enoxaparinu s.c. 1x denně, přičemž profylaxe byla opět extendována na 35 dní, s pokračováním dle zvyklostí konkrétního pracoviště. Redukce relativního rizika v případě hodnocení TE příhod a úmrtí z jakékoliv příčiny dosahovala statisticky významných 64% ve prospěch apixabanu, u významných TE příhod činil tento

Studie ARISTOTLE: apixaban a fibrilace síní

I když je warfarin zlatým standardem, který se používá již více než 50 let, jeho podávání má řadu nevýhod, především interindividuální variabilitu, riziko významných farmakologických i potravinových interakcí, nutnost monitorace a problematické udržení terapeutického rozmezí INR. Důsledkem těchto problémů je v reálné praxi nedostatečná antikoagulace u indikovaných pacientů. Odhaduje se, že především z obav z navození krvácení je v současnosti warfarinem léčena přibližně jen polovina z indikovaných nemocných, a u těchto léčených je navíc účinné koncentrace dosaženo opět jen ve zhruba polovině měření.

Apixaban byl zkoumán v řadě studií, závěry nejpodstatnější z nich – studie ARISTOTLE – byly prezentovány na podzim loňského roku. Z výsledků předchozích studií se zdálo, že by apixaban mohl být účinnější než warfarin i u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Potvrzení měla přinést studie ARISTOTLE, která sledovala více než 18 tisíc pacientů. Vstupními kritérii byl, vedle fibrilace síní, věk nad 75 let nebo předchozí cévní mozková příhoda (CMP) či tranzitorní ischemická ataka, anebo srdeční selhání s ejekční frakcí $\leq 40\%$ či hypertenze nebo diabetes mellitus. Podstatné je, že z důvodů bezpečnosti pacientů bylo při plánování studie rozhodnuto, že se bude testovat relativně nízká dávka apixabanu, tedy 2×5 miligramů, protože původním cílem studie nebylo prokázat, že je apixaban lepší, ale že při větší bezpečnosti není horší než warfarin. Zpočátku šlo tedy o potvrzení předpokladu, že apixaban bude stejně účinný na prevenci vzniku CMP a systémové embolizace jako warfarin v terapeutickém rozmezí, bude mít ale menší počet krvácivých komplikací. Studie byla mezinárodní, multicentrická a zúčastnila se jí i Česká republika, která zařadila 165 pacientů. Průměrný věk nemocných byl 70 let, 35 % tvořily ženy, 43 % neužívalo předem warfarin a u 66 % bylo CHADS skóre 2 a více (průměr tohoto skóre pak činil 2,1). Průměrná doba sledování byla 1,8 roku a během této doby předčasně ukončilo testovanou medikaci 25,3 % pacientů na apixabanu vs. 27,5 % na warfarinu ($p < 0,001$).

Podání apixabanu snížilo výskyt CMP a systémové embolizace o 21 % ($p < 0,01$) v porovnání s warfarinem. Také z pohledu bezpečnosti byl apixaban lepší než dosud užívaný zlatý standard, modernější antikoagulační léčba snížila počet krvácivých komplikací o 31 % ($p < 0,001$) a ve prospěch apixabanu hovoří dokonce pokles úmrtnosti o 11 % ($p = 0,047$). Výsledky studie ARISTOTLE byly pro všechny investigátory velkým překvapením. Nejen, že byla prokázána non-inferiorita apixabanu, ale ukázalo se, že apixaban je výrazně lepší než warfarin, a to i v této relativně nízké dávce. Non-inferiorita je tedy naprosto bez diskusí, na místo toho studie dokumentovala superioritu apixabanu v porovnání s warfarinem na jednoprocenní hladině významnosti. Potvrdilo se také, že apixaban je výrazně bezpečnější, a to na jednopromilové hladině významnosti. Také v analýzách všech podskupin byl patrný trend ve prospěch apixabanu a nenašla se žádná skupina nemocných, u níž by byl apixaban horší než warfarin. Výsledky potvrzují, že léčba apixabanem oproti warfarinu zabránila 6 cévním mozkovým příhodám (4 hemorragickým a 2 ischemickým), 15 krvácením a 8 úmrtím na 1000 pacientů za necelé 2 roky sledování.

rozdíl, statisticky významný i pro non-inferioritu, dokonce 60 %. Symptomatické trombózy se v jednotlivých skupinách opět vyskytovaly méně tam, kde byl podáván apixaban, zvýšené krvácení nebylo pozorováno v žádné ze skupin, do kterých byli nemocní po stránce krvácivých komplikací rozděleni (polovina velkých krvácení v apixabanové větvi se opět objevila už před zahájením opožděné profylaxe). Žilní TE i smrtelné případy se ve skupině s apixabanem vyskytovaly – jak u operací kolene, tak kyčle – statisticky významně méně než ve srovnávané skupině léčené enoxaparinem. Také rating celkového krvácení byl v apixabanové skupině nižší,

leč statisticky nevýznamný. „Apixaban se jeví jako lepší ve srovnání s enoxaparinem v profylaxi žilního TE a smrti u pacientů po implantacích totálních endoprotéz kolene a kyčle. Ve snižování četnosti primárního kompozitního parametru, závažných TE příhod a stran výskytů krvácení (ať už velkých či malých) se jeví jako nikoliv horší (snad i lepší, avšak statisticky nevýznamně). Díky tomu, že se s terapií apixabanem začíná první dávkou ráno, po operaci, je tento přípravek pohodlnou možností antitrombotické profylaxe, a je alternativou k enoxaparinu bez rizika zvyšování krvácení, s dosahováním lepších klinických parametrů,“ uzavírá M. Penka.

(red)