

Apixaban již více než dva roky dostupný v léčbě žilní trombembolické nemoci

prof. MUDr. Debora Karetová, CSc., prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

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

Ústav farmakologie, 3. LF UK Praha

Apixaban – přímý orální a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru Xa – je již od roku 2014 schválen pro léčbu akutní žilní trombózy a plicní embolie (kromě registrace pro prevenci systémové embolizace u nevalvulární fibrilace síní a prevenci žilního trombembolismu v ortopedii). Jde o efektivní a velmi bezpečnou možnost orální monoterapie od stanovení diagnózy trombembolické nemoci, a to v ambulantním i nemocničním režimu.

Klíčová slova: trombembolická nemoc (TEN), apixaban, akutní žilní trombóza, akutní „low risk“ plicní embolie, sekundární prevence TEN.

Apixaban has been available for the treatment of venous thromboembolic disease for more than two years

Apixaban – a direct, oral, selective activated factor Xa inhibitor – has been approved since the year 2014 for the treatment of acute venous thrombosis and the so-called low-risk pulmonary embolism (in addition to the registration for the prevention of systemic embolization in non-valvular atrial fibrillation and the prevention of venous thromboembolism in orthopaedics). It is an effective and very safe option for oral monotherapy since the establishment of the diagnosis of thromboembolic disease in both outpatient and inpatient settings.

Key words: thromboembolic disease (TED), apixaban, acute venous thrombosis, acute low-risk pulmonary embolism, secondary prevention of TED.

Úvod

Hluboká žilní trombóza a plicní embolie tvoří klinickou jednotku „trombembolická nemoc“ (TEN), v anglickém jazyce označovanou jako Venous Thromboembolic Event (VTE). TEN stojí v prevalenci kardiovaskulárních chorob na 3. místě, pouze Evropanů je jí postiženo ročně více než 1 milion.

V léčbě flebotrombózy a plicní embolie stále dominují antikoagulanty – v akutní i dlouhodobé medikaci. Pouze u malého procenta nemocných s obrazem tzv. „flegmasie“, tedy u rozsáhlé ileofemorální trombózy, volíme léčbu trombolytickou, preferenčně katétre podávanou (pokud nejsou kontraindikace podání fibrinolytika);

stejně pak trombolýzou léčíme pouze tzv. „high risk“ plicní embolie („masivní“, hemodynamicky destabilizující PE), u PE aplikujeme trombolytikum systémově. Ať již je nemocný léčen trombolytikou, nebo tzv. konzervativně, zůstává na antikoagulantech následně několik měsíců. Dle posledních, 10. ACCP Doporučení z roku 2016, je minimální doba následné léčby stanovena na 3 měsíce: například v situaci trombózy provokované faktorem, který již dále nepůsobí (operace, úraz apod.), případně u velmi malých distálních trombóz. Většina nemocných však vzhledem buď k trvání působení rizikového faktoru, případně pro recidivu stavu, nebo také u idiopatického vzniku je indikována k antikoagulační léčbě

na 6 a více měsíců. Kromě tzv. „vyvolávajících činitelů trombózy“ a celkového trombofilního statutu léčeného poměrujeme vhodnost délky antikoagulační léčby rizikem vzniku krvácení u daného pacienta. Delší antikoagulační léčba je provázána signifikantním snížením vzniku rekurence nemoci, která je nejvyšší v prvních měsících od stanovení diagnózy, nicméně v určité míře přetrvává i déle.

Zatímco ještě nedávno v akutní i dlouhodobé antikoagulační léčbě byly dostupné pouze hepariny a jediný orální přípravek – antagonist vitamínu K warfarin, v současnosti máme k dispozici plejádu přímých orálních inhibitorů koagulační kaskády: přímé inhibitory faktoru Xa (apixaban,

Tab. 1. Základní farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti apixabanu

Základní vlastnosti apixabanu	
mechanismus účinku	přímý, specifický, orální, reverzibilní inhibitor faktoru Xa, bez nutnosti bioaktive
nástup účinku	30–60 min
dosažení maximálního účinku	2–3 hod
biologická dostupnost	50–85 %, bez vlivu potravy
bioeliminace	hepatální (75 %) a renální (25 %)
interakce farmakokinetické	s inhibitory a induktory oxidázy CYP3A4/5 a eliminační pumpou glykoproteinu P
interakce farmakodynamické	s ostatními antitrombotiky (protidestičkovými léky i antikoagulancii)
eliminační poločas	v dávce ≥ 5 mg je $t_{1/2}$ 11–14 hodin (s průměrem 12,7 hodin a s rozmezím 7–27 hod), v dávce $\leq 2,5$ mg se $t_{1/2}$ zkracuje na 4–7 hod
doba nutná k odeznění účinku při plánované intervenci	intervenční výkon s nízkým a středním rizikem krvácení při ClCr nad 50 ml/min: vysazení na 24–36 hod, při ClCr pod 30 ml/min až 4 dny, u výkonu s vysokým rizikem vysazujeme i při dobré filtraci na 48 hodin, při renálním selhání až na 4 dny
vazba na bílkoviny plazmy	87–95 %
antidotum	specifické antidotum andexanet α není dosud dostupné (ve fázi schvalování)
možnosti ukončení účinku	aktivita je inhibována koncentrátem koagulačních faktorů protrombinového komplexu; apixaban není dialyzovatelný
sledování efektu (indikováno pouze ve specifických situacích – např. před neodkladnou intervencí či při krvácení)	aktivita anti-Xa (např. Rotachrom assay po kalibraci na apixaban); ostatní testy – INR, aPTT, dilutovaný TT – nehodí se k monitorování fyziologické hodnoty testů nevykládají účinnou koncentraci apixabanu

rivaroxaban a brzy již i edoxaban) a jediný přímý inhibitor faktoru II – trombinu (dabigatran etexilát). V praxi je zásadní odlišností skutečnost, že apixaban a rivaroxaban lze užít jako monoterapii od stanovení diagnózy žilní trombózy a nízkorizikové plicní embolie, kdežto dabigatran a edoxaban mohou být podány až po iniciální 5–10denní léčbě některým z nízkomolekulárních heparinů případně po podání nefrakcionovaného heparinu. V monoterapii 2 výše zmíněnými xabany však naopak musíme dbát na užití vyšší dávky v akutní fázi (u apixabanu po dobu 1 týdne, u rivaroxabanu po dobu 3 týdnů). Dabigatran a edoxaban po zaléčení heparinem podáváme pak následně trvale v jedné určené dávce (ale pozor: buď v základní síle, nebo redukované dle SPC jednotlivých přípravků). V České republice je medikace těmito novými orálními antikoagulancii možná po dobu 1 roku bez omezení (aniž by bylo nutno doložit nemožnost léčby warfarinem, jako je tomu u fibrilace síní), pro následnou léčbu je ale nutno žádat o schválení revizními lékaři zdravotních pojišťoven.

U apixabanu je zřejmé, že v základní registrační studii (AMPLIFY) byla prokázána jeho non-inferiorita proti konvenční léčbě LMWH/warfarin při současné signifikantní a klinicky významné redukci velkých krvácivých příhod. Apixaban se tak v roce 2014 stal jedním ze základních přípravků k léčbě žilní trombózy (provázené plicní embolií) nebo i při nízkorizikové plicní embolii samotné.

Charakteristika apixabanu

Apixaban je přímý perorálně účinný inhibitor faktoru Xa, je tedy součástí rodiny „xabanů“.

Faktor Xa je blokován jak volný, tak vázaný. Apixaban má dokonce několikanásobně vyšší afinitu k f. Xa vázaném v koagulu, proti afinitě k volnému f. Xa v plazmě.

Inhibice faktoru Xa apixabanem je charakterizována jako **přímá** (jedná se o inhibici katalytického místa faktoru Xa, není nutné působení přes antitrombin, jako je tomu u heparinu a jeho derivátů), **kompetitivní** (kompetitivní vazbou je zachován vztah mezi dávkou a efektem, který je v terapeutických dávkách lineární, antikoagulační účinek je přímo úměrný hladině apixabanu v plazmě a trvá pouze po tuto dobu) a **selektivní** (inhibice faktoru Xa je vysoce specifická, ve srovnání např. s warfarinem, který inhibuje aktivaci mnoha faktorů).

Farmakokinetické vlastnosti apixabanu jsou uvedeny v tabulce 1 a zajišťují dobře předvídatelný efekt po celou dobu dávkovacího intervalu. Ten závisí, vedle stabilní biologické dostupnosti, také na nízké variabilitě biotransformace i bioeliminace. Konkrétně na minimálním ovlivnění těchto veličin variací renálních či jaterních funkcí, na farmakogenetické výbavě či na interakci s potravou a s léky.

Apixaban – etablovaný lék v léčbě trombembolické nemoci

Účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě flebotrombózy a plicní embolie byla ověřena v základní studii s názvem AMPLIFY. V této dvojité slepé studii byl podáván apixaban (iniciálně po dobu 7 dnů v dávce 2×10 mg denně a následně v dlouhodobé fázi dávka 2×5 mg) a srovnáván s konvenční léčbou enoxaparinem s přechodem na warfarin. Enoxaparin byl podáván v běžném režimu – dávce 1 mg na kilogram, a sice $2 \times$ denně, alespoň po dobu 5 dnů. Medián

doby podávání enoxaparinu činil 6,5 dne. Kvalita antikoagulační léčby warfarinem byla posuzována parametrem doby strávené v terapeutickém rozmezí – hodnota TTR (Time in Therapeutic Range, daná hodnotou INR 2–3) a činila 61 %, častěji byli nemocní warfarinem „poddávkováni“ než „předávkováni“. Vlastní studie trvala 6 měsíců. Do studie byli zařazováni nemocní nad 18 let věku s proximální žilní trombózou (poškození minimálně popliteální žíly nebo výše), nebo nemocní s plicní embolií. Zařazeno bylo téměř 5 500 nemocných.

Primárním ukazatelem efektu byla recidiva symptomatické flebotrombózy nebo úmrtí ve vztahu k flebotrombóze, primárním bezpečnostním ukazatelem byl výskyt velké krvácivé příhody nebo kombinace velké a klinicky významné hemoragické příhody.

Rekurence TEN byla definována jako fatální nebo nefatální plicní embolizace a hluboká žilní trombóza. Důležitá byla definice úmrtí ve vazbě na TEN, která buď byla přímo prokázána, nebo nebyla dokumentována její jiná příčina a plicní embolie tak nemohla být zcela vyloučena. Druhotný ukazatel účinnosti léčby zahrnul symptomatickou rekurenci v kombinaci s úmrtím na kardiovaskulární příhody nebo úmrtí z jakéhokoliv důvodu nebo úmrtí související s TEN a velkým krvácením. Primárním bezpečnostním ukazatelem bylo velké krvácení, druhotným pak součet velkých a klinicky významných krvácení, přičemž definice velkého krvácení byla dána poklesem hemoglobinu o minimálně 2 g/dl, nutností podání dvou a více transfuzí, krvácením do kritického orgánu nebo úmrtím v souvislosti s krvácením. Výsledky jsou prezentovány v tabulce 2. Je patrné, že vedle ne-

signifikantního poklesu tromboembolických příhod bylo pozorováno také nevýznamné snížení celkové i kardiovaskulární mortality (asi o pětinu). Efekt léčby na rekurenci a úmrtí byl tedy v obou větvích porovnatelný, pozitivní trend ve prospěch apixabanu nedosáhl significance. Naopak oba primární bezpečnostní ukazatele (velké a klinicky významné krvácivé příhody) byly významně nižší při léčbě apixabanem, pokles o dvě třetiny byl vysoce významný. Výskyt ostatních nežádoucích příznaků, včetně zvýšení jaterních testů apod., se mezi skupinami neliší.

Důležitá hodnota – čistý klinický přínos – porovnávající současně účinnost i bezpečnost (rekurence TEN + velké krvácení) při léčbě apixabanem byl významně ve prospěch nového antikoagulancia. Pokles o 38 % byl klinicky i statisticky významný (HR 0,62, 95 % CI 0,47 až 0,83).

Shrneme-li, pak léčba tromboembolické nemoci apixabanem je minimálně stejně účinná jako konvenční léčba enoxaparinem s přechodem na warfarin, je však významně bezpečnější. Pokles výskytu velkých krvácení o dvě třetiny je jistě výborným výsledkem. Kombinovaný ukazatel účinnosti i bezpečnosti dohromady poklesl rovněž významně, téměř o 40 %. Navíc lze říci, že účinnost i bezpečnost byla při podávání apixabanu stejná bez ohledu na to, zda nemocní byli léčeni pro žilní trombózu nebo plicní embolii.

Přínos apixabanu v extenzi léčby (tedy v sekundární prevenci recidivy TEN)

Délka léčby se odvíjí od rizika recidivy příhody, přičemž minimální doba léčby je stanovena na 3 měsíce. Jak bylo již řečeno, při izolované bérkové trombóze nebo i trombóze proximální, pominula-li riziková situace (chirurgický výkon, sádrová fixace, šestinedělí, imobilizace z interních příčin apod.), je postačující antikoagulace

Tab. 2. Základní ukazatele účinnosti a bezpečnosti apixabanu ve srovnání s enoxaparinem/warfarinem ve studii AMPLIFY

UKAZATELE – studie AMPLIFY (apixaban)	redukce rizika RR (95 % CI)
První nefatální či fatální tromboembolická příhoda (TEN)	0,84 (0,60–1,18)
Úmrtí během léčebného období	0,79 (0,53–1,19)
Velké krvácení či klinicky relevantní krvácení	0,44 (0,36–0,55)
Velké krvácení	0,31 (0,17–0,55)
Čistý klinický přínos (rekurence TEN + velké krvácení)	0,62 (0,47–0,83)

tříměsíční. U řady stavů však volíme základní antikoagulační dobu delší – zejména jedná-li se o idiopatickou trombózu nebo trvá-li i nadále riziko vzniku trombózy (snížená mobilita, nutná hormonální léčba atd.), případně jde již o recidivu stavu apod., pak je žádoucí alespoň šestiměsíční antikoagulační léčba. Popř. prodlužujeme dobu antikoagulace po dobu trvání rizikové situace na „medikaci dlouhodobě“. Stejně tak v případě průkazu větší plicní embolie (intermediate nebo dokonce high risk PE) prodlužujeme antikoagulační léčbu na 6–12 měsíců, délku léčby pak ovlivňuje i event. přítomnost plicní hypertenze při kontrolních echokardiografických vyšetřeních. Prokážeme-li významný trombofilní stav u nemocného s proximální flebotrombózou nebo PE, doporučuje se minimálně 12 měsíců trvající antikoagulace, většinou však léčbu opět vedeme „dlouhodobě“. Takovým stavem je zejména přítomnost abnormální hladiny antikoagulačních proteinů nebo trombogenní mutace několika faktorů. Nutno však zdůraznit, že relativně v populaci často se vyskytující mutace, zejména heterozygotie mutace V. koagulačního faktoru („leiden-ská“) a mutace pro protrombin, zvyšuje riziko recidivy relativně málo a léčba u těchto hereditárních trombofilií nemusí přesahovat 1 rok. Dlouhodobě (neohraňčeně) vedeme léčbu také u pacientů s rekurentními trombózami, zejména komplikovanými plicní embolizací, s trombó-

zami v nezvyklých lokalitách či s přítomností vážných trombofilních stavů (vrozených nebo získaných – myeloproliferativní stavy, idiopatické střešní záněty, autoimunitní stavy s nutností dlouhodobé imunosupresivní léčby kortikoidy apod.). Optimální doba terapie u těchto stavů není definitivně stanovena a postoj se vyvíjí, vždy v kontextu rizika recidivy a rizika vzniku krvácení u daného pacienta.

Příchod nových antikoagulancií a jejich klinické zkoušení právě v extenzi léčby ukázala řadu zajímavých skutečností. Šlo o léčbu nemocných, kdy sice bylo možno již podle platných pravidel antikoagulační medikaci ukončit, na druhou stranu bylo bezpečné ji vést i déle než po stanovenou minimální nutnou dobu. V těchto studiích extendované léčby bylo zjištěno u všech nových resp. přímých orálních antikoagulancií výrazné snížení rizika recidivy TEN (o 80–90 %). Toto bylo doloženo v příslušných studiích u apixabanu, rivaroxabanu, dabigatranu a také u warfarinu (tab. 3). Překvapivě o třetinu kleslo riziko rekurence i při medikaci acetylsalicylovou kyselinou a o polovinu při léčbě sulodexidem. Tedy se zdá, že čím déle léčíme, tím více snižujeme riziko rekurence, přičemž v daných studiích s NOAC se ukázalo, že jde o léčbu bezpečnou. Nejnověji publikovaná studie s rivaroxabanem v extenzi léčby – EINSTEIN CHOICE – ukazuje, že dávky rivaroxabanu 20 mg i 10 mg denně snižují relativní riziko rekurence

Tab. 3. Snížení rizika rekurence VTE při extenzi léčby antikoagulancii (oproti placebo): při léčbě přímými orálními antikoagulancii, warfarinem, sulodexidem a acetylsalicylovou kyselinou (ASA)

Lék (studie)	rekurence TEN (pokles při akt. léčbě o počet procent)	velké krvácení (aktivní léčba/placebo)
rivaroxaban 1 × 20 mg (EINSTEIN EXT)	82 %	0,7 % / 0 % nevýzn. zvýšení rizika
apixaban 2 × 2,5 mg (AMPLIFY EXT)	81 %	0,2 % / 0,5 % riziko nezměněno
apixaban 2 × 5,0 mg (AMPLIFY EXT)	80 %	0,1 % / 0,5 % riziko nezměněno
dabigatran 2 × 150 mg (RESONATE)	92 %	0,3 % / 0 % nevýzn. zvýšení rizika
warfarin (PADIS PE)	85 %	0,4 % / 0,1 % nevýzn. zvýšení rizika
sulodexid 2 × 500 LSU (SURVET)	50 %	neudáno
kyselina acetylsalicylová 100 mg (WARFASA)	42 %	0,5 % / 0,5 % riziko nezměněno
kyselina acetylsalicylová 100 mg v enterosolventní formě (ASPIRE)	26 % (NS)	1,9 % / 1,5 % nevýzn. zvýšení rizika

TEN statisticky významně (o 70 %), ve srovnání s větví léčenou aspirinem (ASA 100 mg, enteric coated), při srovnatelném riziku krvácení, které celkově bylo nízké. Dříve publikovaná studie porovnávající léčbu dabigatranem s warfarinem (REMEDY) ukázala srovnatelnou účinnost obou postupů, ale vyšší bezpečnost dabigatranu.

Medikace apixabanem 2×2,5 mg (dávka registrovaná pro pokračující léčbu po 6 měsících, navazující na podání dávky základní – tj. 2×5 mg, po úvodní týdenní medikaci dávkou 2×10 mg) se v bezpečnosti nelišila od podávaného placeba.

Při porovnání výsledků studií s přímými orálními antikoagulanty – RE-SONATE, EINSTEIN EXT a AMPLIFY EXT nenajdeme výraznější rozdíly v účinnosti, pokles proti placebu činil 80–90%.

Zásadní rozdíly nebyly doloženy ani v bezpečnosti, tj. v incidenci velkých a klinicky významných krvácení, jejich výskyt byl vzácný (pod 1 %). Při užití nižší dávky apixabanu (2×2,5 mg) se riziko krvácení nelišilo proti placebu, což apixaban bezpečností favorizuje.

Jistým problémem je, že na jednu stranu máme tedy doklady, že prolongací léčby můžeme snižovat počty recidiv, na druhou stranu ale náklady na péči o tyto nemocné takto narůstají.

Apixaban v léčbě žilní trombózy – závěr

Možno shrnout, že apixaban – přímý inhibitor faktoru Xa – má výhody v rychlém

nástupu účinku (maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 2 hodinách) a dlouhé době působení (plazmatický $t_{1/2}$ je 8–14 hod). Apixaban je převážně metabolizován v játrech a vylučován stolicí (cca 70 %), z menší části je eliminován i ledvinami (25 %). Díky tomu i u nemocných s mírnou nebo středně těžkou poruchou renálních funkcí není nutná úprava dávkování.

Základní registrační studie – AMPLIFY i AMPLIFY-EXT – ukázaly a praxe nyní dokládá, že jde o účinnou a bezpečnou léčbu. Důležité je zdůraznit, že apixaban je nutno podávat v 3stupňovém dávkování: v prvním týdnu po stanovení diagnózy 2×10 mg, dále do doby léčby 6 měsíců 2×5 mg a v extenzi léčby 2×2,5 mg.

LITERATURA

1. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37(1): 74–81.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, and AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 799–808.
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(8): 699–708.
4. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
5. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S for the EINSTEIN

- investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2010; 363(26): 2499–2510.
6. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of venous Thromboembolism. *New Engl J Med* 2017; 376(13): 1211–1222.
7. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959.
8. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 36: 36.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *Circulation.* 2014; 129(7): 764–772.
10. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembo-

- lism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10; 361(24): 2342–2352.
11. Schulman S, RE-MEDY, RE-SONATE Trial Investigators. Extended anticoagulation in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(24): 2329.
12. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(15): 1406–1415.
13. Pernod G, Sanchez O, Coiutauraud F, et al. The PADIS_PE Randomization Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(1): 31–40.
14. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Circulation.* 2015; 132(20): 1891–1897.