

Apixaban

Jaromír Hradec

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V přehledovém článku je shrnuta klinická farmakologie, farmakokinetika, účinnost, bezpečnost a dosavadní klinické zkušenosti s apixabanem. Apixaban je nové perorální antikoagulans s rychlým nástupem účinku, jehož mechanismem je přímá, selektivní inhibice hemokoagulačního faktoru Xa. Výsledky klinických studií programu ADVANCE prokázaly, že apixaban je srovnatelný nebo účinnější než nízkomolekulární heparin enoxaparin v prevenci žilních tromboembolických příhod u nemocných, kteří prodělali totální náhradu kolenního nebo kyčelního kloubu, se srovnatelným nebo nižším rizikem krvácení. Další velké klinické studie potvrdily, že apixaban je významně účinnější než kyselina acetylsalicylová (studie AVERROES) nebo warfarin (studie ARISTOTLE) v prevenci cévních mozkových příhod a systémových tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní, při srovnatelné bezpečnosti jako má kyselina acetylsalicylová, a s výrazně lepším bezpečnostním profilem ve srovnání s warfarinem. Jednoduchý léčebný režim fixní dávkou apixabanu se ve studii AMPLIFY ukázal být stejně účinný v léčbě akutního žilního tromboembolismu jako konvenční léčba nízkomolekulárním heparinem s navazující dlouhodobou warfarinizací, ale byl doprovázen významně nižším rizikem krvácení. Studie APPRAISE-2, která hodnotila přidání apixabanu k antiagregační léčbě v sekundární prevenci ischemických příhod po prodělaném akutním koronárním syndromu, byla ukončena předčasně pro neúčinnost a klinický významný vzestup rizika krvácení. Závěrem lze shrnout, že nové perorální antikoagulans apixaban nabízí v prevenci žilních tromboembolických příhod po velkých ortopedických operacích účinnost a bezpečnost srovnatelnou s enoxaparinem, ale s výhodou perorálního podávání. To samé platí pro léčbu a sekundární prevenci akutního žilního tromboembolismu. U nemocných s fibrilací síní je apixaban v prevenci cévních mozkových příhod a systémových embolií účinnější než warfarin při významně nižším riziku krvácení.

Klíčová slova: apixaban, fibrilace síní, prevence, žilní tromboembolismus.

Apixaban

The review article summarizes clinical pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, safety of and clinical experience with apixaban. Apixaban is a novel oral anticoagulant with a rapid onset of action and a mechanism of direct, selective inhibition of coagulation factor Xa. The results of the ADVANCE clinical trials have shown that apixaban is comparable to or more effective than low-molecular-weight heparin enoxaparin in preventing venous thromboembolic events in patients who underwent total knee or hip replacement, with a similar or lower risk of bleeding. Other large clinical trials confirmed that apixaban was significantly more effective than acetylsalicylic acid (the AVERROES trial) or warfarin (the ARISTOTLE trial) in preventing stroke and systemic thromboembolic events in patients with atrial fibrillation, with a safety similar to that of acetylsalicylic acid and with a significantly superior safety profile in comparison with warfarin. In the AMPLIFY trial, a simple treatment regimen with a fixed dose of apixaban was shown to be as effective in treating acute venous thromboembolism as conventional treatment with low-molecular-weight heparin followed by long-term warfarinization, but was associated with a significantly lower risk of bleeding. The APPRAISE-2 trial that evaluated the addition of apixaban to antiplatelet therapy in the secondary prevention of ischaemic events after having an acute coronary syndrome was terminated early due to inefficacy and a clinically significant increase in the risk of bleeding. In conclusion, the new oral anticoagulant apixaban has an efficacy and safety comparable to that of enoxaparin in terms of preventing venous thromboembolic events following major orthopaedic surgery, while having a benefit of being administered orally. The same applies to the treatment and secondary prevention of acute venous thromboembolism. In patients with atrial fibrillation, apixaban is more effective than warfarin in preventing stroke and systemic embolism and has a significantly lower risk of bleeding.

Key words: apixaban, atrial fibrillation, prevention, venous thromboembolism.

Interv Akut Kardiolog 2014; 13(4): 196–201

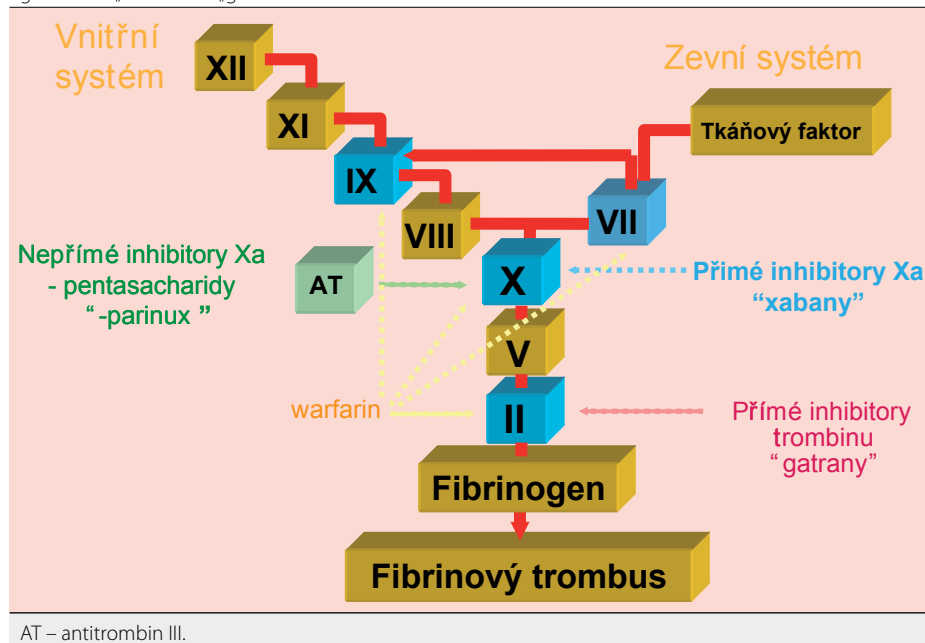
Úvod

Vysoké riziko hluboké žilní trombózy (HŽT) a event. komplikující plicní embolie (PE) u určitých klinických situacích stejně jako riziko systémových tromboembolických komplikací, zejména cévních mozkových příhod (CMP) u nemocných s fibrilací síní lze významně snížit účinnou antikoagulační léčbou. Od padesátých let minulého století se k tomuto účelu používá s velkým úspěchem warfarin. Jak vyplývá z metanalýzy 5 randomizovaných klinických studií, snižuje účinná dlouhodobá

antikoagulace warfarinem výskyt CMP u nemocných s fibrilací síní o takřka dvě třetiny a jejich celkovou mortalitu o jednu čtvrtinu (1). Warfarin je ovšem lék, který s sebou nese řadu nepřijemností a problémů a vůbec není lehké ho používat. Má úzké terapeutické rozmezí, mnohočetné interakce s léky i potravou a dlouhý biologický poločas. To vše vede k tomu, že léčebný účinek warfarinu je nutné pravidelně monitorovat stanovením INR a opakovaně upravovat jeho denní dávku. Výsledkem pak je, že přibližně polovina nemoc-

ných, kteří jsou indikováni k dlouhodobé/trvalé antikoagulační léčbě, warfarin vůbec nedostanou. A přibližně u poloviny z těch, kteří ho dostanou, není INR po většinu času udržováno v terapeutickém rozmezí, tj. mezi 2,0–3,0. Znamená to, že účinně a bezpečně je warfarinem léčena jen asi čtvrtina nemocných, kteří jsou pro fibrilaci síní k trvalé antikoagulaci indikováni. Pro obavy z komplikací není antikoagulační léčba zahájena především u starších nemocných, kteří ale na druhé straně mají nejvyšší riziko tromboembolických komplikací.

Obrázek 1. Schéma hemokoagulační kaskády a místo účinku warfarinu a nových perorálních antikoagulancií – „xabanů“ a „gatranů“



V posledních letech se konečně po více než 50 letech objevila k warfarinu alternativa v podobě hned několika nových perorálních antikoagulancií ze skupin jednak přímých inhibitorů trombinu (tzv. gatraný) a jednak přímých inhibitorů aktivovaného koagulačního faktoru X (tzv. xabany) (obrázek 1). Tato nová perorální antikoagulantia mají „normálnější“ farmakokinetiku, jejich účinek není ovlivňován potravou, mají mnohem méně lékových interakcí než warfarin a mají také předpověditelný léčebný účinek. Proto je jejich užívání daleko jednodušší než u warfarinu, mají schematizované uniformní dávkování a jejich léčebný účinek není třeba monitorovat žádným testem.

Po dabigatranu a rivaroxabanu se v průběhu roku 2012 dostal na náš trh také apixaban (Eliquis®) jako třetí nové perorální antikoagulant. Stejně jako oba předcházející přípravky byl nejprve registrován pro krátkodobou prevenci tromboembolických příhod při velkých ortopedických operacích a koncem roku 2012 také k prevenci CMP a systémových tromboembolických příhod u dospělých nemocných s nevalvulární fibrilací síní.

Klinická farmakologie apixabanu

Farmakodynamika

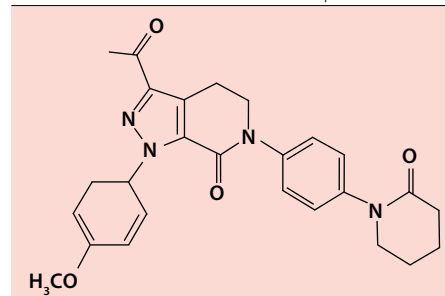
Apixaban (Eliquis®) je perorální, reverzibilní a selektivní inhibitor aktivního místa aktivovaného hemokoagulačního faktoru X (Xa). Jeho chemická struktura je uvedena na obrázku 2. Je to inhibitor přímý, nepotřebuje ke své antikoagulační aktivitě antitrombin III a inhibuje jak volný, tak i v trombu vázaný faktor Xa i protrom-

binázovou aktivitu. Apixaban nemá přímý účinek na agregaci trombocytů, ale nepřímo inhibuje agregaci trombocytů navozenou trombinem. Inhibicí faktoru Xa ve svém konečném účinku snižuje tvorbu trombinu a vznik trombu.

Jako výsledek inhibice faktoru Xa apixaban prodlužuje hemokoagulační časy, zjišťované různými laboratorními testy, jako např. protrombinový čas (PT), INR nebo aktivovaný částečný tromboplastinový čas (aPTT). Nicméně, změny v těchto hemokoagulačních časech jsou při obvyklých terapeutických dávkách nevelké, mají vysokou variabilitu, a proto se nehodí k monitorování antikoagulačního účinku apixabanu. Ani testy k měření aktivity faktoru Xa (jako např. Rotachrom® a jiné) se ke sledování antikoagulačního účinku apixabanu nedoporučují.

Nebyly zjištěny žádné farmakodynamické interakce s běžně užívanými antiagregačními léky, konkrétně s kyselinou acetylsalicylovou, clopidogrelem, jejich vzájemnou kombinací (duální antiagregací) a prasugrelem. Není žádným překvapením, že kombinace s jinými antikoagulačními léky zvyšuje antikoagulační účinek apixabanu a zvyšuje riziko krvácení. Např. při současném podávání nízkomolekulárního

Obrázek 2. Chemická struktura apixabanu



heparinu enoxaparinu stoupá aktivita anti-Xa o 50–60%. Ani renální insuficience ani lehká hepatální dysfunkce neovlivňují antikoagulační aktivitu apixabanu. U středně těžkého jaterního poškození může docházet k ovlivnění hemokoagulační kaskády, a tím pádem také účinnosti a bezpečnosti apixabanu (riziko krvácení). U těžkého jaterního poškození nebyly účinky apixabanu vůbec studovány. Apixaban nemá žádné účinky na hemodynamiku a neovlivňuje interval QTc na EKG (2).

Farmakokinetika (tabulka 1)

Biologická dostupnost apixabanu je při obvyklém dávkování do 10 mg denně přibližně 50%. Příjem potravy ji nijak neovlivňuje. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) se po perorálním podání dosahuje za 3–4 hodiny. V terapeutických dávkách apixaban vykazuje lineární farmakokinetiku s expozicí stoupající přímo úměrně k dávce. Vazba na plazmatické bílkoviny je 87% a distribuční objem přibližně 21 litrů.

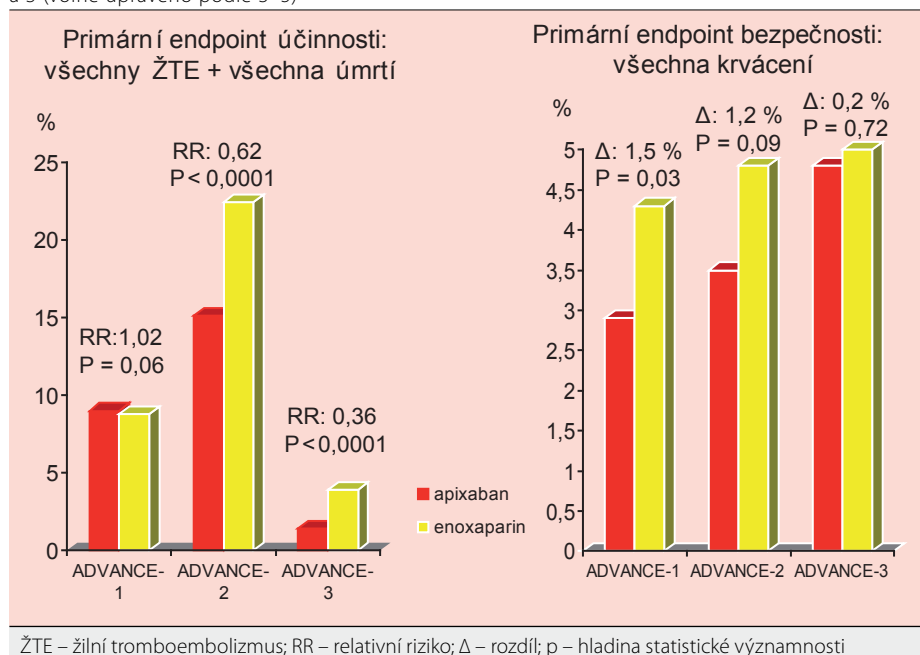
Zhruba 25% podaného apixabanu se objevuje v moči a ve stolici v podobě metabolitů. Apixaban je metabolizován především na cytochromu CYP3A4 s malým přispěním dalších cytochromů (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2). Hlavní cestou biotransformace je demetylace a hydroxylace. V plazmě žádné metabolity detekovány nejsou, cirkuluje v ní pouze nezměněný apixaban.

Apixaban se z organismu vylučuje jak močí, tak i stolicí. Ledvinami se vylučuje přibližně 27% léku. Vylučování do stolice probíhá jak biliární, tak i přímou intestinální exkrecí. Poločas po perorálním podání je přibližně 12 hodin a celková clearance apixabanu asi 3,3 l/hod (2).

Tabulka 1. Některé farmakokinetické vlastnosti apixabanu (podle 2)

Nástup účinku	30–60 minut
Maximální plazmatická koncentrace (C_{max})	3–4 hodiny
Biologická dostupnost	~ 50% (při dávce do 10 mg denně)
Vazba na plazmatické bílkoviny	87%
Eliminační poločas	~ 12 hodin (při dávce ≥ 5 mg denně)
Bioeliminace	Hepatální (75%) i renální (25%), více než 50% jako mateřská látka

Obrazek 3. Souhrn účinnosti a bezpečnosti apixabanu v programu klinických studií ADVANCE; denní dávka enoxaparínu byla 2×30 mg s.c. ve studii ADVANCE-1 a 1×40 mg s.c. ve studiích ADVANCE-2 a 3 (volně upraveno podle 3–5)



Lékové interakce

Většina apixabanu vylučovaného játry je v podobě nezměněné molekuly; biotransformuje se jen malé množství (částečně prostřednictvím CYP3A4), což znamená, že interakce s CYP3A4 jsou pro tento lék méně významné. Nicméně při současném podávání silných inhibitorů cytochromu CYP3A4 a glykoproteinu P (P-gp), jako jsou např. azolová antimykotika, zejména ketoconazol, stoupá expozice k apixabanu na zhruba dvojnásobek, a proto by měla být jeho denní dávka redukována na polovinu, tj. 2×2,5 mg. Kombinace apixabanu s inhibitory HIV proteáz je kontraindikována. Při podávání středně silných (např. makrolidová antibiotika clarithromycin a erythromycin) a slabších (verapamil, diltiazem, amiodaron nebo grapefruitová šťáva) inhibitorů se denní dávka apixabanu redukovat nemusí. Současné podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp, jako je např. rifampicin, se nedoporučuje (2).

Monitorování antikoagulačního účinku

U naprosté většiny nemocných nevyžaduje léčba apixabanem žádné laboratorní monitorování jeho účinku. Mohou ale nastat určité okolnosti nebo klinické situace (např. závažné krvácení do kritického orgánu, možné předávkování, neodkladný chirurgický zákrok aj.), kdy může být znalost antikoagulačního stavu prospěšná nebo dokonce nezbytná.

Komerčně dostupné testy ke stanovení PT, INR, aPTT nejsou pro monitorování účinku apixabanu vůbec vhodné, protože jejich výsledky

mají vysokou variabilitu a jsou naprosto inkonzistentní. Nejvhodnějším testem ke sledování antikoagulačního účinku apixabanu je sledování anti-Xa aktivity komerčním testem Rotachrom®, který ovšem musí být kalibrován pro apixaban. Výsledky studie se vzorky lidské plazmy, do které byl přidán hovězí faktor Xa, pomocí chromogenní assaye Rotachrom® ukázaly, že plazmatická koncentrace apixabanu 100 ng/ml vede k poklesu aktivity faktoru Xa přibližně o 45 % a plazmatická koncentrace 1 000 ng/ml inhibuje aktivitu Xa o asi 90 %. Žádný z výše zmíněných testů by však neměl být používán k úpravě dávkování apixabanu (2).

Klinické zkušenosti

Klinický výzkum apixabanu prošel stejnou cestou a se stejnou sekvencí, jako ostatní nová perorální antikoagulantia. Začal krátkodobou prevencí žilních tromboembolických komplikací (ŽTE) po velkých ortopedických operacích (program klinických studií ADVANCE) a to byla také první indikace, pro kterou byl apixaban na základě výsledků klinických studií registrován. Nejdůležitější registrovanou indikací je dlouhodobá prevence cévních mozkových příhod a systémových embolií u nemocných s fibrilací síní, založená na příznivých výsledcích klinických studií AVERROES a ARISTOTLE. Ukončen je také úspěšný klinický program léčby a sekundární prevence TEN u nemocných s prodělanou hlubokou žilní trombózou a plicní embolií (AMPLIFY a AMLIFY-EXTENSION). Apixaban byl také zkoušen v prevenci ŽTE u hospitalizovaných interních nemocných s vysokým rizikem takovýchto příhod

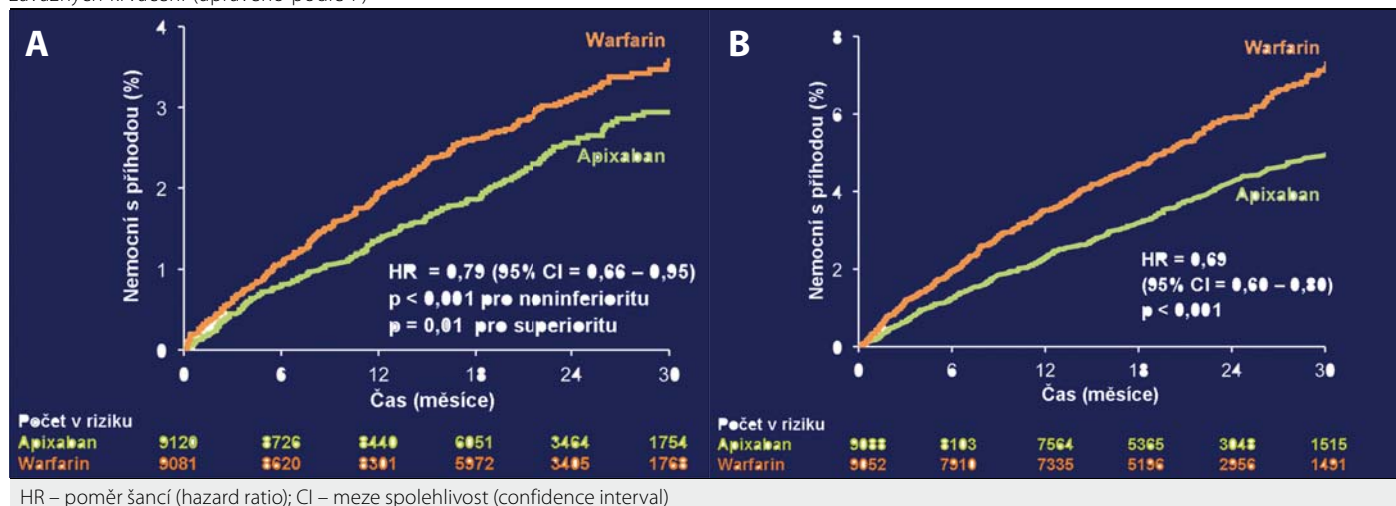
(studie ADOPT) a v kombinaci s duální antiagregační léčbou také v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod u nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu (studie APPRAISE).

Prevence žilních tromboembolických komplikací po velkých ortopedických operacích

Účinnost a bezpečnost apixabanu v prevenci ŽTE u nemocných, kterým byla implantována totální endoprotéza (TEP) kyčelního nebo kolenního kloubu, byla hodnocena v klinických studiích ADVANCE-1 až 3. Všechny studie programu ADVANCE byly multicentrické, randomizované a dvojité zaslepené studie fáze III klinického zkoušení. Byl v nich testován apixaban v denní dávce 2×2,5 mg proti enoxaparínu. Do studií ADVANCE-1 a 2 byli zařazeni nemocní, kterým byla implantována TEP kolenního kloubu, profylaktická antikoagulační léčba byla zahajována 12–24 od operace a trvala 10–14 dnů. Do studie ADVANCE-3 byli zařazeni nemocní, kterým byla implantována TEP kyčelního kloubu, profylaktická antikoagulační léčba trvala 35 dnů. Ve studii ADVANCE-1 byl enoxaparin podáván podle doporučeného profylaktického režimu v USA, tj. 30 mg s.c. dvakrát denně, ve studiích ADVANCE-2 a 3 pak podle režimu doporučeného v Evropě, tj. enoxaparin 40 mg s.c. jednou denně, první aplikace byla 12 hodin před operací. Primárním sledovaným složeným klinickým ukazatelem účinnosti byl součet asymptomatických i symptomatických případů hluboké žilní trombózy (HŽT), nefatálních plicních embolií a všech úmrtí. Asymptomatická HŽT byla diagnostikována bilaterální flebografií, která byla provedena po ukončení profylaktické antikoagulační léčby. Jako primární ukazatel bezpečnosti byla sledována všechna krvácení, která se objevila v průběhu léčby a dva dny po jejím ukončení. Všechny studie byly koncipovány tak, aby prokázaly noninferioritu apixabanu ve srovnání s enoxaparínem.

Do studie **ADVANCE-1** bylo zařazeno 3 195 nemocných s TEP kolenního kloubu. Primárního ukazatele účinnosti bylo dosaženo u 9 % nemocných na apixabanu vs. 8,8 % nemocných na enoxaparínu (RRR = 1,02; p = 0,06 pro noninferioritu), takže přestože byla účinnost obou léků srovnatelná, formální kritérium noninferiority apixabanu nebylo dosaženo. Autoři to vysvětlovali daleko nižším výskytem primárního endpointu (9 % při enoxaparínu), než byl v dávce vyhledávací studii fáze II APROPOS (16 %). Výskyt všech krvácení byl při apixabanu nižší než při enoxaparínu – 2,9 % vs. 4,3 %; p = 0,03 (3).

Obrázek 4. Studie ARISTOTLE: A) Výskyt primárního ukazatele účinnosti – CMP a systémových embolií. B) Výskyt primárního ukazatele bezpečnosti – závažných krvácení (upraveno podle 7)



HR – poměr šancí (hazard ratio); CI – meze spolehlivosti (confidence interval)

Do studie **ADVANCE-2** bylo zařazeno 3057 nemocných s TEP kolenního kloubu. Primární ukazatel účinnosti se objevil u 15% nemocných na apixabanu vs. 24% nemocných na enoxaparínu (RRR = 0,62; $p < 0,0001$ pro noninferioritu i pro superioritu). Počet nemocných, které bylo třeba léčit apixabanem, aby se zabránilo jedné příhodě tvořící primární endpoint (NNT), byl 14. Velká krvácení se objevila u 0,6% nemocných na apixabanu vs. 0,9% nemocných na enoxaparínu ($p = 0,301$) a všechna krvácení u 3,5% vs. 4,8% ($p = 0,09$) (4).

A konečně, do studie **ADVANCE-3** bylo zařazeno 5407 nemocných s TEP kyčelního kloubu. Z nich se primární ukazatel účinnosti objevil u 1,4% při apixabanu vs. 3,9% při enoxaparínu (RRR = 0,36; $p < 0,001$ jak pro noninferioritu, tak pro superioritu), NNT = 41. Výskyt krvácení byl přitom při obou antikoagulačních režimech stejný. Velká krvácení se objevila u 0,8% nemocných na apixabanu vs. 0,7% nemocných na enoxaparínu ($p = 0,54$); všechna krvácení pak u 4,8% vs. 5,0% ($p = 0,72$) (5).

Souhrnně lze tedy z výsledků těchto studií uzavřít, že apixaban je v prevenci ŽTE při TEP kolenního i kyčelního kloubu účinnější než enoxaparín podávaný podle evropských doporučení jednou denně s.c. v dávce 40 mg, ale není účinnější než enoxaparín podávaný podle amerického doporučení dvakrát denně s.c. v dávce 30 mg. Bezpečnost vyjádřenou počtem krvácivých komplikací má apixaban větší než enoxaparín podávaný dvakrát denně a naprosto srovnatelnou při podávání jednou denně (obrázek 3). Ve všech třech studiích byla zdaleka nejčastější příhodou, která tvořila primární ukazatel účinnosti, asymptomatická HŽT, např. ve studii ADVANCE-3 to bylo u 27 nemocných na apixabanu a u 74 nemocných na enoxaparínu. Symptomatické případy HŽT nebo úmrtí se objevily při apixabanu jen 4 a při enoxaparínu 10. Podobné to bylo i ve studiích ADVANCE-1 a 2.

Prevence mozkových cévních příhod a systémových embolií u nemocných s fibrilací síní

Po dabigatranu a rivaroxabanu byl koncem listopadu 2012 Evropskou lékovou agenturou schválen apixaban (Eliquis®) jako třetí nové perorální antikoagulans k prevenci cévních mozkových příhod (CMP) a systémových tromboembolických příhod u dospělých nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Registrace byla podložena výsledky dvou velkých klinických studií – ARISTOTLE a AVERROES, do nichž bylo dohromady zařazeno přibližně 24 000 nemocných s nevalvulární fibrilací síní, což v současnosti představuje největší studovaný soubor takovychto nemocných.

Studie AVERROES je jediná klinická studie, ve které bylo testováno nové perorální antikoagulans proti kyselině acetylsalicylové (ASA) u nemocných, kteří byli svými ošetřujícími lékaři považováni za nevhodné pro léčbu warfarinem. Studie byla ukončena předčasně pro naprosto jednoznačnou superioritu apixabanu nad ASA, což jistě nebylo tak velkým překvapením. Výskyt primárního sledovaného endpointu, kterým byla prevence všech CMP (ischemických i hemoragických) a systémových embolizací, snížil apixaban proti ASA o plných 55% ($p < 0,0001$). Mírný nárůst větších krvácení při léčbě apixabanem přitom nebyl statisticky významný a ve výskytu fatálních a intrakraniálních krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA zjištěn vůbec žádný rozdíl, což bylo nepochybně překvapením příjemným (6).

Ve **studii ARISTOTLE** byl srovnáván randomizovaným a dvojitě zaslepeným způsobem na více než 18 000 nemocných s nevalvulární fibrilací síní účinek apixabanu ve srovnání s warfarinem na prevenci tromboembolických příhod. Přestože

byla tato studie, podobně jako ostatní studie s novými perorálními antikoagulancii u fibrilace síní, koncipována tak, aby prokázala non-inferioritu apixabanu, ve skutečnosti prokázala, že apixaban je ve srovnání s warfarinem superiorní v prevenci všech CMP (ischemických i hemoragických) a systémových embolií (primární sledovaný ukazatel účinnosti) a současně superiorní i ve výskytu velkých krvácení (primární sledovaný ukazatel bezpečnosti). Výskyt CMP a systémových embolizací byl při léčbě apixabanem o 21% nižší než při léčbě warfarinem ($p = 0,0114$) a přitom výskyt velkých krvácení byl o 31% nižší než při warfarinu ($p < 0,0001$) (obrázek 4). Výskyt nejobávanějších a většinou fatálních intrakraniálních krvácení byl při apixabanu nižší dokonce o 58% ($p < 0,0001$). Apixaban byl také superiorní co do ovlivnění celkové mortality, kterou proti warfarinu snížil o 11% ($p = 0,0465$). Účinnost apixabanu byla podobná ve všech protokolech specifikovaných podskupinách, neovlivnily ji věk, pohlaví, tělesná hmotnost, renální funkce, předchozí prodělaná CMP, diabetes mellitus ani celkové riziko tromboembolických komplikací hodnocené pomocí skóre CHADS₂ (7).

Prevence ŽTE u nemocných hospitalizovaných pro interní onemocnění

Nemocní, kteří jsou hospitalizováni na interních odděleních pro akutní onemocnění, mají relativně vysoké riziko ŽTE, které může přetrvávat i několik dnů po propuštění domů. Je prokázáno, že profylaktická antikoagulační léčba, např. nízkomolekulárním heparinem, toto riziko významně snižuje. Přestože to guidelines u nemocných s vysokým rizikem doporučují, je u těchto nemocných preventivní antikoagulace prováděna poměrně zřídka. Možný prospěch z tromboprolaxe apixabanem u hospitalizova-

ných nemocných s akutním onemocněním interního charakteru byl testován ve studii ADOPT.

Do studie ADOPT bylo randomizováno 6524 nemocných buď k proylaxi apixabanem v dávce $2 \times 2,5$ mg po dobu 30 dnů nebo k profylaxi enoxaparinem v dávce 1×40 mg s.c. po dobu hospitalizace. Primární složený ukazatel účinnosti byl dosažen u 2,71 % nemocných na apixabanu vs. 3,06 % nemocných na enoxaparinu (RRR = 0,87; $p = 0,44$) při výskytu závažných krvácení u 0,47 % nemocných na apixabanu vs. 0,19 % nemocných na enoxaparinu (RRR = 2,58; $p = 0,04$). Studie tedy nepotvrdila, že by prodloužená tromboprolaxe apixabanem snížila výskyt ŽTE, naopak byla doprovázena významně vyšším rizikem krvácení (8).

Léčba akutního ŽTE a sekundární prevence recidivy ŽTE

Tradiční léčba ŽTE spočívá v podávání injekčního antikoagulancia v akutní fázi, dnes nejčastěji nízkomolekulárního heparinu v léčebné dávce, aby se rychle dosáhlo účinné antikoagulace. Současně s tím se zahajuje perorální antikoagulace warfarinem, ve které je v rámci sekundární prevence pokračováno podle okolností po dobu 6–12 měsíců. Nedávno byla v této indikaci úspěšně testována nová perorální antikoagulancia včetně apixabanu.

Klinická studie AMPLIFY testovala apixaban jako potenciální alternativu k léčbě ŽTE v akutní fázi nízkomolekulárním heparinem následovaným dlouhodobou perorální antikoagulací warfarinem. Bylo v ní randomizováno 5395 nemocných buď k podávání apixabanu v dávce 2×10 mg po dobu prvních 7 dnů a následně v dávce 2×5 mg po dobu 6 měsíců nebo k podávání enoxaparinu v léčebné dávce, na který navazovala 6měsíční léčba warfarinem. Primární složený klinický ukazatel účinnosti (rekurence symptomatického ŽTE nebo úmrtí s ním spojené) se objevil u 2,3 % nemocných léčených apixabanem vs. 2,7 % nemocných na konvenční léčbě (RRR = 0,84; $p < 0,001$ pro noninferioritu). Velké krvácení bylo pozorováno u 0,6 % nemocných na apixabanu vs. 1,8 % nemocných na konvenční léčbě (RRR = 0,31; $p < 0,001$ pro superioritu), všechna klinicky relevantní krvácení se objevila u 4,3 % nemocných na apixabanu vs. 9,7 % nemocných na konvenční léčbě (RRR = 0,44; $p < 0,001$ pro superioritu). Jednoduchý léčebný režim fixní dávkou apixabanu se tak ukázal být v léčbě akutního ŽTE stejně účinný jako konvenční léčba nízkomolekulárním heparinem s navazujícím warfarinem, ale byl doprovázen významně nižším rizikem krvácení (9).

Na studii AMPLIFY navázala studie AMPLIFY-EXT, ve které pokračovalo 2486 nemocných, kteří byli randomizováni ke dvěma dávkovacím režimům apixabanu – $2 \times 2,5$ mg a 2×5 mg nebo dostávali placebo. Sekundární prevence pokračovala dalších 6 měsíců, celkově tedy trvala 12 měsíců. Primární endpoint účinnosti, který byl stejný, jako v základní studii, se vyskytl u 8,8 % nemocných na placebo a u 1,7 % nemocných při obou dávkách apixabanu ($p < 0,001$ pro obě dávky), velká krvácení a všechna krvácení se objevila u 0,5 % a 2,3 % nemocných na placebo, 0,2 % a 3,0 % nemocných na nižší a 0,1 % a 4,2 % na vyšší dávce apixabanu. Lze tedy uzavřít, že prodloužená antikoagulační sekundární prevence apixabanem v obou testovaných dávkách významně snížila riziko recidivy ŽTE, aniž by zvýšila riziko krvácení (10).

Sekundární prevence atherotrombotických příhod po prodělaném akutním koronárním syndromu

Před zavedením clopidogrelu a duální antiagregace do sekundární prevence ischemických příhod po prodělaném AKS, byla v této indikaci zkoušena také antikoagulancia, konkrétně warfarin. Jeho podávání bylo sice účinnější než antiagregační léčba ASA, ale bylo spojeno se zvýšeným rizikem krvácení. Pochopitelně, že ani tuto oblast nemohlo klinické zkoušení nových perorálních antikoagulancií minout.

Po menší klinické studii fáze II APPRAISE-1, ve které byla hledána vhodná dávka (11), byla zahájena velká sekundárně preventivní klinická studie fáze III APPRAISE-2. V ní byl hodnocen apixaban v denní dávce 2×5 mg proti placebo u nemocných, kteří prodělali AKS a byli na antiagregační monoterapii nebo na duální antiagregační léčbě. Studie byla ukončena předčasně po zařazení 7392 nemocných pro nárůst závažných krvácení při apixabanu a chybění prospěchu v prevenci opakovaných ischemických příhod. Kombinovaný primární ukazatel účinnosti, složený z KV-úmrtí, AIM a CMP, se objevil u 7,5 % nemocných randomizovaných na apixaban vs. 7,9 % nemocných na placebo ($p = 0,51$). Velká krvácení přitom vznikla u 1,3 % nemocných léčených apixabanem vs. 0,5 % těch, kteří byli na placebo ($p = 0,001$). Při apixabanu šlo často o fatální nebo intrakraniální krvácení (12).

Studie APPRAISE tak ukázaly, že přidání antikoagulancia apixabanu k antiagregační léčbě je v sekundární prevenci po prodělaném AKS neúčinné, naopak spojené s vysokým rizikem závažného krvácení.

Srovnání apixabanu s ostatními novými perorálními antikoagulancií a jeho místo v léčbě

V ČR jsou v současnosti registrována tři nová perorální antikoagulancia – přímý inhibitor trombinu dabigatran a dva inhibitory faktoru Xa – rivaroxaban a apixaban. Mezi těmito třemi molekulami jsou některé rozdíly ve farmakokinetice, které mohou být klinicky důležité. Jedním z nich je způsob vylučování. Apixaban má nejnižší podíl vylučování ledvinami, kolem 25 %, což je nepochybně výhodou, protože ho to činí u nemocných s těžší renální insuficiencí bezpečnějším a není třeba redukovat denní dávku, jako např. u dabigatranu. Eliminační poločas rivaroxabanu je 6–9 hodin, dabigatranu 12–14 hodin a apixabanu kolem 12 hodin. Přesto byly apixaban a dabigatran podávány ve velkých klinických studiích fáze III dvakrát denně a rivaroxaban jen jednou denně a stejné dávkování je doporučeno do klinické praxe. Zdá se, že při podávání dvakrát denně jsou menší rozdíly v plazmatických koncentracích „peak-to-trough“, ale klinický význam těchto rozdílů zatím není úplně jasný. Na druhou stranu podávání jedenkrát denně může zlepšovat compliance nemocných k léčbě a může být nemocnými preferováno.

Porovnání klinických účinků všech tří nových perorálních antikoagulancií je velmi obtížné, protože provedené klinické studie měly odlišné uspořádání a byli do nich zařazeni nemocní, kteří se lišili jak svými klinickými charakteristikami, tak i rizikovým profilem. Přímé porovnání nových antikoagulancií chybí a tak se musíme spokojit pouze s porovnáním nepřímým, se všemi jeho ošidnostmi. Všechna tři nová antikoagulancia jsou u nás registrována pro prevenci žilních tromboembolických příhod po velkých ortopedických operacích, kde mezi nimi asi nejsou zásadnější rozdíly. Dále jsou všechny tři přípravky také registrovány v prevenci mozkových cévních příhod a systémových tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní. Všechny tři se ukázaly být co do účinnosti noninferiorní, vyšší dávka dabigatranu (2×150 mg) a apixaban dokonce superiorní proti warfarinu. Všechny tři přípravky jsou bezpečnější než warfarin z hlediska rizika krvácení. Je při nich významně nižší výskyt především devastujících intrakraniálních krvácení. Na druhou stranu dabigatran a rivaroxaban zvyšují výskyt méně závažných krvácení do zažívacího traktu, pro apixaban to prokázáno nebylo. Rivaroxaban je registrován také pro léčbu hluboké žilní trombózy a plicní embolie, apixaban bude v této indika-

ci registrován v průběhu roku 2014. Rozporuplné zatím zůstává použití nových perorálních antikoagulancií v sekundární prevenci ischemických příhod u nemocných po prodělaném AKS. Klinická studie s apixabanem v této indikaci byla předčasně ukončena pro neúčinnost a vyšší výskyt závažných krvácení. Studie s rivaroxabanem příznivý účinek prokázala, ale za cenu nárůstu rizika krvácení. Evropská léková agentura EMA proto rivaroxaban v nízké dávce pro sekundární prevenci po prodělaném AKS schválila, ale americká FDA registraci v této indikaci odmítla.

Literatura

1. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
2. Nulescu E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1113–1126.
3. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009; 361: 594–604.
4. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised doubleblind trial. *Lancet*. 2010; 375: 807–815.
5. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2487–2498.
6. Connolly SJ, Ezekowitz J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
8. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2167–2177.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
11. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009; 119: 2877–2885.
12. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365: 699–708.

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2014
Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2014

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
jhradec@vfn.cz
