

Nová přímá perorální antikoagulancia – nové molekuly ve výzkumu

Anna Zatloukalová

Lékařská fakulta, Centrum epidemiologického výzkumu, Ostravská univerzita

Univerzita Palackého Olomouc, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého Olomouc

Ústav zdravotnického managementu, Univerzita Palackého Olomouc

V současné době nová přímá perorální antikoagulancia (DOAC) postupně nahrazují dosavadní historicky nejčastěji užívaný warfarin. Jedná se o dvě skupiny léčiv přímo inhibující faktor Xa (Xarelto, Eliquis, Lixiana) a trombin (Pradaxa). Nabízí mnohá pozitiva, která ocení i samotní pacienti. Jedná se zejména o odpadnutí nutnosti pravidelné monitorace, minimum lékových a potravinových interakcí či příznivý bezpečnostní profil. Nicméně jako jednu z nevýhod lze vnímat nepřítomnost antidota při předávkování. Své specifické antidotum – Idarucizumab – má v současné době pouze Pradaxa. Ostatní jsou ve vývoji, stejně tak jako nové molekuly samotných antikoagulantů.

Klíčová slova: antikoagulancia, antidota, koagulační faktory, betrixaban, otamixaban.

New direct oral anticoagulants - new molecules in research

Currently, new direct oral anticoagulants (DOAC) are gradually replacing the historically most frequently used warfarin. These are two classes of drugs directly inhibiting factor Xa (Xarelto, Eliquis, Lixiana) and thrombin (Pradaxa). It offers many positives that patients themselves will appreciate. These include, in particular, no need for regular monitoring, minimal drug and food interactions, or a favorable safety profile. However, one of the drawbacks is the absence of antidotes for overdose. Only Pradaxa currently has its specific antidote - Idarucizumab. Others are in development as well as new molecules of anticoagulants themselves.

Key words: anticoagulants, antidotes, coagulation factors, betrixaban, otamixaban.

Antikoagulační terapie byla v praxi několik desetiletí majoritně řešena zejména antagonisty vitamínu K. Konkrétně nejčastěji užívaný warfarin byl od svého zaregistrování jakožto humánního léčiva užíván od padesátých let minulého století. Léčba antagonisty vitamínu K ale s sebou nese mnohá negativa jako je například nutnost časté monitorace léčby, četné lékové a potravinové interakce a také častý výskyt nežádoucích účinků. Poté se na trhu postupně začala objevovat po dlouhé cestě klinického testování nová přímá perorální antikoagulancia (Direct Oral Anticoagulants – dále DOACs), která pro pacienty představují vhodnou alternativu s mnoha výhodami. U DOAC odpadá nutnost monitorace a navíc je velmi výhodný i jejich bezpečnostní

profil. DOAC lze rozdělit dle místa jejich účinku v koagulační kaskádě. Jedná se o přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban – Xarelto, apixaban – Eliquis, edoxaban – Lixiana) a přímé inhibitory trombinu (dabigatran – Pradaxa) (1, 2, 3). Nová antikoagulancia měla do roku 2015 značnou nevýhodu, a to nedostupnost specifického antidota pro případ vzniku významného krvácení nebo nutnosti urgentního chirurgického výkonu. Od podzimu roku 2015 bylo schváleno antidotum pro dabigatran etexilát – idarucizumab, monoklonální protilátka k vyvázání a k inaktivaci léčiva. Přípravek je registrován a dostupný na farmaceutickém trhu. Také byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein (Andexanet alfa), který váže přímé inhibitory FXa v místě jejich ak-

tivity. Andexanet alfa byl v USA (United States of America) oficiálně schválen dne 3. května 2018 (4). K reverzi účinku xabanů je ve 3. fázi klinického hodnocení ciraparantag (Aripazine, PER977), který působí jako univerzální antagonist a antikoagulačního účinku xabanů i heparinů (5). Současně se testují nové molekuly z této skupiny nových přímých antikoagulantů respektive inhibitory faktoru Xa, a to konkrétně betrixaban, darexaban (YM150) a otamixaban.

Nová antikoagulancia ve výzkumu

Mezi hlavní zástupce nových antikoagulantů ve výzkumu se řadí zejména betrixaban, darexaban a otamixaban. V tabulce 1 jsou uvedeny

k srovnání základní charakteristiky dostupné z klinických studií.

Betrixaban

Betrixaban je mimořádně účinný inhibitor faktoru Xa. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ho zatím jako jediný schválil pro dlouhodobou profylaxi žilní tromboembolie (VTE) u akutně nemocných pacientů. Ve studiích in vitro byla zjištěna cílová koncentrace betrixabanu inhibující tvorbu trombinu 5–25 ng/ml.

V první fázi klinických studií byl proto na zdravých dobrovolnících testován perorálně podávaný betrixaban v dávkách 30–80 mg, tyto dávky byly organismem dobře tolerovány. Ve druhé fázi výzkumu ve studii EXPERT u 214 pacientů s náhradou kolenního kloubu nebyla prokázána lepší účinnost oproti enoxaparinu, avšak byla prokázána účinná antitrombotická aktivita při dávkách 15 a 40 mg, které byly dobře tolerovány, což umožnilo uskutečnění další studie. U 561 pacientů s nevalvulární fibrilací síní vykazovaly dávky 40, 60 a 80 mg betrixabanu v rámci studie zaměřené na prevenci mrtvice EXPLORE-Xa nejnížší výskyt případných krvácivých příhod ve srovnání s warfarinem. Ve třetí fázi klinického výzkumu (studie APEX) se testovala bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání betrixabanu u akutně nemocných pacientů s vysokým rizikem žilní tromboembolie (VTE). Díky minimální renální clearance, kterou betrixaban disponuje, mohli být poprvé do výzkumu zařazeni také pacienti s těžkým poškozením ledvin. Celkově studie APEX neprokázala lepší účinky betrixabanu ve srovnání s enoxaparinem při redukci kompozitu VTE v profylaxi VTE s prodlouženou dobou trvání u vysoce rizikové populace se zvýšenými D-dimery. Nicméně díky betrixabanu došlo u některých pacientů ke snížení příhod VTE bez zvýšení krvácení ve srovnání s enoxaparinem. Studie APEX tedy prokázala, že dlouhodobé užívání betrixabanu snižuje VTE bez významného zvýšení krvácení ve srovnání se standardní léčbou enoxaparinem. Betrixaban je jediným antikoagulačním činidlem, které významně snižuje riziko vzniku venózních tromboembolických příhod bez zvýšení významného krvácení dle uvedených studií. Pro optimalizaci účinnosti a bezpečnosti rozšířené profylaxe betrixabanem u akutně nemocných pacientů bude rozhodující vývoj vhodných kritérií pro identifikaci pacientů. Betrixaban má potenciál stát se významným

DOAC v klinické praxi, zejména díky jedinečným vlastnostem jako je dlouhý poločas rozpadu kolem 37 hodin, nedostatek hlavních interakcí CYP3A4 nebo biliární clearance (6, 7, 8, 9, 10).

Darexaban (YM150) je perorální inhibitor faktoru Xa vyvinutý pro profylaxi venózní a arteriální tromboembolie. Darexaban se rychle vstřebává a je extenzivně metabolizován na darexaban glukuronid (YM-222714), který je hlavním aktivním metabolitem darexabanu, převážně určujícím jeho antitrombotický účinek.

Studie zkoumající antikoagulační účinky darexabanu in vitro u myši a v lidské plazmě, naznačily, že darexaban má potenciál být perorálním antikoagulantem s lepším bezpečnostním profilem než warfarin díky jeho specifické farmakokinetice a farmakodynamice. Současně naznačují, že darexaban má širší terapeutické účinky a nižší riziko krvácení než warfarin, což ho činí slibným perorálním antikoagulantem pro profylaxi a léčbu tromboembolických onemocnění.

V první fázi klinických studií se testovalo léčivo na zdravých osobách. Cílem této studie bylo zhodnotit klinickou farmakokinetiku (PK), farmakodynamiku (PD), bezpečnost a snášenlivost vzestupných vícenásobných perorálních dávek darexabanu u zdravých bělošských a japonských žen i mužů ve věku 20 až 55 let, s BMI mezi 18 a 27. Studie byla randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná a testovala jednorázové a vícenásobné dávkování. Testované dávky byly 20, 60, 120 a 240 mg darexabanu. Studie dospěla k závěru, že jednorázové a opakované dávky darexabanu jsou bezpečné a dobře tolerované až do 240 mg s předvídatelnými profily P a PD u bělochů i Japonců, a že etnicita neovlivňuje PK, PD ani snášenlivost. V další studii fáze I se zkoumala vliv přímého inhibitoru faktoru Xa darexabanu podávaného ve formulaci s modifikovaným uvolňováním (darexaban-MR) na farmakokinetický (PK) profil digoxinu, používaný k léčbě srdečního selhání s fibrilací síní.

Současné podávání digoxinu s darexabanem-MR bylo dobře snášeno, bez neočekávaných nežádoucích účinků nebo bezpečnostních rizik. Současné podávání darexabanu-MR neovlivnilo rovnovážný PK profil digoxinu. Také byly provedeny dvě studie k vyhodnocení účinků potravy na farmakokinetiku glukuronidu darexabanu po podání darexabanu 15 mg tablety nebo 30 mg. V této studii nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl v podávání léku s jídlem nebo nalačno. Darexaban tedy může být podáván bez ohledu na příjem potravy. V klinických studiích u pacientů po totální náhradě kyčle byla prokázána dobrá snášenlivost a snížení incidence žilní tromboembolie bez ohrožení výskytem závažného krvácení.

Klinická studie fáze II OPAL-2 měla za cíl definovat optimální dávkování a režim dávkování dlouhodobě podávaného darexabanu pro profylaxi cévní mozkové příhody u subjektů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf). V této dvojité zaslepené, randomizované, studii s paralelní skupinou se zkoumala bezpečnost a snášenlivost darexabanu ve srovnání s warfarinem u pacientů s NVAf. Tato studie ukázala, že všechny testované dávky darexabanu jsou bezpečné a obecně dobře snášeny a naznačuje, že darexaban 120 mg denně poskytuje podobné potlačení trombogeneze s potenciálně nižším rizikem krvácení ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem.

Cílem studie II fáze ONYX-2 bylo analyzovat účinnost a bezpečnost darexabanu pro prevenci VTE po plánované totální arthroplastice kyčle. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl u dávek, pokud jde o výskyt jakékoliv krvácivé události. Darexaban má potenciál pro použití v profylaxi VTE po elektivní totální arthroplastice kyčle, zejména v dávkách 30–120 mg.

Studie fáze II RUBY-1 se zaměřila na stanovení bezpečnosti, snášenlivosti a nejslibnějšího režimu darexabanu pro prevenci ischemických příhod u akutního koronárního syndromu

Tab. 1. Základní charakteristiky nových molekul ve výzkumu

	betrixaban	darexaban	otamixaban
cíl inhibice	F Xa	F Xa	F Xa
biologická dostupnost	34 %		100 %
vazba na plazmatické proteiny	60 %	73,9–84,3 %*	<25 %
T_{max} (h)	3–4	0,75–1,5	0,5
metabolismus přes CYP450	< 1 %	0	
renální exkrece (%)	6–13 %	46,40 %	<25 %
T1/2 (h)	37	14–18	2–3

Legenda: T_{max} – maximální koncentrace, T1/2 – poločas rozpadu, *záleží na dávce

(ACS). Míra krvácení byla číselně vyšší ve všech režimech darexabanu ve srovnání s placebem. Darexaban vykazoval dobrou snášenlivost bez známek jaterní toxicity. Darexaban, pokud je přidán k duální antiagregační léčbě po ACS, vede k očekávanému dvou až čtyřnásobnému zvýšení krvácení v závislosti na dávce. Studie však nebyla dostatečně průkazná, stanovení potenciálu nízkých dávek darexabanu při prevenci závažných kardiálních příhod po ACS by vyžadovalo rozsáhlou studii fáze III.

Zatím jediná publikovaná studie III fáze proběhla u japonských pacientů podstupujících velkou chirurgickou abdominální operaci. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, otevřenou studii s mechanickou profylaxí, jejíž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost darexabanu 15 mg dvakrát denně v prevenci VTE. Z původního počtu 210 splnilo kritéria pro účast ve studii 156 pacientů ve věku 40 let a starší bylo randomizováno na darexaban 15 mg 2x denně nebo mechanickou profylaxi po dobu 28 dnů. Primárním ukazatelem účinnosti byl výskyt celkového VTE dvanáctý den. Výsledky z této studie naznačují, že darexaban je účinný jako profylaxe VTE u pacientů podstupujících velkou operaci břicha (11–19).

Otamixaban

Jedná se o syntetický, silný, vysoce selektivní přímý inhibitor Xa faktoru k intravenóznímu (IV) podání s krátký poločas rozpadu (přibližně 30 min po podání) a rychlým nástupem účinku. Experimenty in vivo ukázaly, že otamixaban je účinný u hlodavců, psů a prasat. Hlavní cestou eliminace otamixabanu je moč. Redukční metabolismus se pravděpodobně vyskytuje v gastrointestinálním traktu.

Studie fáze I zaměřená na dávkování otamixabanu, které se účastnilo 80 zdravých dobrovolníků (otamixaban podáván 60 a zbývajícím 20 placebo) byla navržena k posouzení bezpečnosti, farmakokinetických a specifických farmakodynamických markerů antikoagulace. Celkově byl otamixaban dobře snášen v průběhu 100-násobného dávkovacího režimu (od 1,7 do 183 mg/kg/h, 6-hodinová infuze). Předpokládaná cílová antitrombotická a terapeutická plazmatická koncentrace otamixabanu (100 ng/ml) byla dosažena po 6-hodinové infuzi po dávce 53 mg/kg/h. Při této dávce se aPTT i PT nezměnily výrazně, nicméně čas srážení se

jeví jako citlivější marker, u něž došlo ke 2,7-násobnému zvýšení. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebyly pozorovány žádné významné lékové interakce na koagulaci nebo agregaci krevních destiček při současném podávání otamixabanu s tirofibanem nebo kyselinou acetylsalicylovou.

Další studie fáze I zkoumala farmakokinetiku, farmakodynamiku a snášenlivost přípravku Otamixaban u pacientů s mírným, středním a těžkým poškozením ledvin. Cílem bylo studovat účinek mírného, středně závažného a závažného poškození ledvin (RI) na farmakokinetiku otamixabanu a posoudit PD účinky otamixabanu u těchto pacientů a se shodnými subjekty s normální funkcí ledvin. Mezi 4 skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakodynamických parametrech (aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR)). Parametry PD vzrostly bezprostředně po bolusové IV dávce a byly zvýšeny během 24hodinové infuze. Po ukončení IV infuze otamixabanu se parametry vrátily k základní hodnotě. Většina nežádoucích účinků byly krvácivé příhody. Nejčastěji uváděné bylo krvácení z místa vpichu. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Těžké nežádoucí účinky pak zahrnovaly krvácivé příhody epistaxi, krvácení z dásní, pozitivní okultní krvácení a krvácení v místě punkce. Nežádoucí účinky mimo krvácení hlášené u více než 1 subjektu byly průjem, bolest hlavy a anémie. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné abnormality u výsledků laboratorních hodnot nebo pro vitální funkce a EKG.

V randomizované, placebem kontrolované, dvojité slepé multicentrické studii II fáze s cílem posoudit předběžnou bezpečnost, PK a PD otamixabanu u 119 pacientů se stabilním onemocněním koronárních arterií (CAD), vykazoval otamixaban rychlý nástup koagulace, s anti-FXa aktivitou a antikoagulačním účinkem. V této studii s eskalující dávkou byly údaje hodnoceny u 119 pacientů, kteří byli rozděleni na čtyři dávkové skupiny. Léčba jednotlivých skupin sestávala z bolusu otamixabanu 15, 30, 45 a 60 µg/kg intravenózně po dobu 1 minuty, následovanou kontinuální infuzí otamixabanu 50, 100, 125 a 150 µg/kg/hod po dobu 24 hodin. Plazmatické koncentrace otamixabanu se zvýšily více než úměrně dávce. Účinek byl měřitelný 3 minuty po zahájení podávání. Po ukončení léčby tyto

účinky rychle poklesly a do 6 hodin po ukončení infuze se vrátily k výchozím hodnotám. Padesát procent pacientů mělo mírnou renální dysfunkci. Poškození ledvin však neovlivnilo systémovou clearance otamixabanu. Nebylo pozorováno žádné závažné nebo menší krvácení.

SEPIA-PCI byla dvojité slepá, dvojité slepá studie fáze II s paralelními skupinami, která porovnávala pět různých režimů dávkování otamixabanu vztahených k tělesné hmotnosti. Otamixaban snížil fragmenty protrombinu významně více než UFH v režimu s nejvyššími dávkami, mezi skupinami s otamixabanem a UFH nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve výskytu krvácení TIMI.

Studie SEPIA-ACS1 TIMI 42 byla dvojité slepá studie fáze IIb provedená u 3241 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací (NSTEMI-ACS), který srovnával pět dávek otamixabanu plus eptifibatid. Skupina s nižší dávkou byla brzy ukončena v důsledku zvýšených trombotických příhod. Na základě výsledků studie autoři navrhli, že pro další testování ve fázi III mohou být vhodné dávky otamixabanu 0,105 a nebo 0,140 mg/kg/hod.

Otamixaban byl testován ve studii fáze III TAO - Léčba akutních koronárních syndromů Otamixabanem u pacientů s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou invazivní strategii. Cílem bylo porovnat klinickou účinnost a bezpečnost otamixabanu, nového intravenózního inhibitoru faktoru Xa, s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem. Primárním výsledkem účinnosti byl souhrn úmrtí ze všech příčin nebo nový infarkt myokardu do 7. dne. Výsledek primární účinnosti byl 5,5 % randomizovaných k podávání otamixabanu a 5,7 % randomizovaných k podávání nefrakcionovaného heparinu plus eptifibatidu. Primární bezpečnostní výsledek trombózy u infarktu myokardu nebo menšího krvácení do 7. dne byl zvýšen otamixabanem. Otamixaban nesnížil rychlost výskytu ischemie ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem, ale zvýšil krvácení. Tyto nálezy nepodporují použití otamixabanu u pacientů s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou perkutánní koronární intervenci. U pacientů s vysoce rizikovým non-ST-segment-elevačním infarktem myokardu, kteří podstoupili koronární angiografii během prvních 12 hodin (na rozdíl od 12 a 24 nebo ≥ 24 hodin po přijetí), bylo nižší riziko ischemických příhod po 180 dnech bez zvýšení rizika krvácení (20–26).

Nová antidota

Přímá perorální antikoagulancia jsou spojena s výskytem závažného krvácení, které není zanedbatelné, i když jeho pravděpodobnost je nižší než u antagonistů vitamínu K. Proto byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein, andexanet alfa (Andexxa), který váže přímé inhibitory FXa a v místě jejich aktivity tak zvrátí antikoagulační účinek. Bylo prokázáno, že andexanet alfa zvrátil antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa jak u zvířecích modelů, tak u zdravých dobrovolníků a pacientů s akutním závažným krvácením. Andexanet alfa byl oficiálně schválen dne 3. května 2018 v USA pro použití u dospělých léčených rivaroxabanem a apixabanem ke zvrácení antikoagulačních účinků z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení. Další nadějným léčivem se jeví Ciraparantag.

Andexanet alfa (Andexa)

Andexanet alfa je rekombinantní modifikovaná forma faktoru Xa (FXa), která má navázat a zvrátit antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa. Byl vyvinut společností Portola Pharmaceuticals jako univerzální antidotum pro reverzní antikoagulační účinky přímých nebo nepřímých inhibitorů faktoru Xa. Intravenózní andexanet alfa podléhá regulačnímu přezkumu v EU a prochází klinickým vývojem v Japonsku.

V preklinických studiích na zvířatech bylo cílem zhodnotit schopnost andexanetu zvrátit antikoagulační aktivitu rivaroxabanu a edoxabanu a zhodnotit jeho farmakokinetiku (PK) a toxicitu na zvířecích modelech. Tyto výzkumy naznačily, že andexanet je slibnou léčbou reverze antikoagulace vyvolané inhibitorem FXa a umožnili uskutečnění klinických studií u lidí (4, 5).

Ve studii fáze I zaměřené na dávkování bylo randomizováno 32 zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednu intravenózní bolusovou dávku placeba nebo andexanetu alfa v dávkách 30, 90, 300 nebo 600 mg. V těchto studiích byl andexanet alfa dobře snášen. Žádné trombotické nebo závažné nežádoucí účinky se nevykly. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a obvykle nevyžadovala zásah nebo úpravu dávky.

Byly provedeny dvě studie III fáze ANNEXA-A a ANNEXA-R zkoumající účinnost a bezpečnost andexanetu alfa při zvrácení antikoagulačních účinků

ků apixabanu a rivaroxabanu u zdravých starších dobrovolníků. Studie byly rozděleny na 2 skupiny ANNEXA-A pro apixaban a ANNEXA-R pro rivaroxaban. Obě byly randomizované, dvojité zaslepené a kontrolované placebem. Obě studie ukázaly, že andexanet rychle obnovuje aktivitu FXa a tvorbu trombinu u účastníků léčených apixabanem a rivaroxabanem, bez závažných vedlejších účinků nebo klinické trombózy. V proběhlé, mnohonárodnostní, otevřené studii fáze IIIb/IV ANNEXA-4 tři průběžné analýzy (zahrnující 67, 185 a 227 pacientů) ukázaly, že andexanet alfa snížil aktivitu anti-faktoru Xa u pacientů, kteří vykazovali akutní závažné krvácení po užití inhibitorů faktoru Xa. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírné nebo středně těžké reakce související s infuzí zahrnující příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Mezi hodnocenými zdravými subjekty ženy udávaly více nežádoucích účinků (hlavně reakce související s infuzí) než muži. Na základě údajů od 352 pacientů ze studie ANNEXA-4, fáze IIIb/IV léčených inhibitorem FXa a udávajících akutní epizodu velkého krvácení, jeden pacient trpěl závažným nebo silným účinkem souvisejícím s infuzí. Třicet šest z 352 pacientů s úplným 30denním sledováním bezpečnosti (10,3 %) mělo trombotické příhody včetně žilního tromboembolismu (VTE), infarktu myokardu (IM) a cévních mozkových příhod (4, 5).

Datum první registrace v ČR: 26. dubna 2019.

Ciraparantag

Ciraparantag (Aripazine, PER977) je malá syntetická, ve vodě rozpustná molekula navržena jako intravenózně podávané specifické reverzní antidotum zaměřené na DOAC a hepariny. Bylo prokázáno, že tvoří komplex s velkými molekulami, jako je nefrakcionovaný heparin a LMWH, stejně jako s menšími molekulami, jako je fondaparinux, apixaban, edoxaban, rivaroxaban a dabigatran. Ciraparantag nemá prokoagulační účinek. Ciraparantag tedy slouží jako potenciální univerzální antidotum pro několik různých tříd antikoagulačních léčiv.

Ciraparantag byl zkoumán ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii I fáze s eskalací dávek zahrnující 80 zdravých dobrovolníků. V této studii prokázáno, že ciraparantag je bezpečný a dobře snášen v dávkách třikrát vyšších, než jsou potřebné pro dosažení zamýšlených PD účinků. Nežádoucí účinky

spojené s užíváním ciraparantagu byly mírné a omezené na přechodné zrudnutí obličeje, zkreslení chuti a bolest hlavy.

Ciraparantag byl zkoumán na zdravých dobrovolnících v kohortové studii fáze I/II. V této studii bylo 40 zdravých dobrovolníků léčeno enoxaparinem v dávce 1,5 mg/kg subkutánně, po kterém následovala jedna dávka ciraparantagu 100, 200 nebo 300 mg intravenózně nebo dávka placeba o 4 hodiny později. Nebyla zjištěna žádná zpětná antikoagulace ani známky prokoagulačního účinku. Nežádoucí účinky se vyskytly pouze v podobě přechodných návalů horka.

Nedávno byla prezentována slepá, placebem kontrolovaná studie fáze II. Tato studie hodnotila zvyšující se dávky ciraparantagu u subjektů, kterým byl podáván edoxaban 60 mg denně po dobu 2 dnů, aby se dosáhlo ustáleného stavu. Přípravek Ciraparantag byl podáván v jednorázových dávkách 25, 50, 100, 300 nebo 600 mg ve 3. den reverzní antikoagulace. Antikoagulace byla poté znovu zahájena edoxabanem v den 4 v době další plánované dávky. Byla dokončena druhá reverze se stejnými dávkami ciraparantagu, aby se zajistilo, že není narušena reantikoagulace. Přípravek Ciraparantag v dávkách 100 mg nebo vyšších zcela zvrátil antikoagulaci vyvolanou dávkami edoxabanu v ustáleném stavu během 60 minut. Podobně jako v předchozích studiích, i při jednom podání ciraparantagu došlo k trvalému zvratu edoxabanu bez nutnosti prodloužené infuze bez reantikoagulace následující den.

Ciraparantag vyvolal velké vzrušení jako širokopásmové specifické reverzní antidotum jak pro DOAC, tak pro LMWH. Ciraparantag je také studován jako náhrada za použití protaminu při předávkování nefrakcionovaným heparinem. Má ideální vlastnosti při podávání jednorázové dávky, rychlý nástup účinku, 24hodinové trvání a nevyžaduje známky zpětné antikoagulace která by vyžadovala doprovodné infuze (27–32).

Závěr

DOACs mají velký potenciál stát se efektivní alternativou za antagonisty vitamínu K. Nárůst jejich spotřeby bude jistě postupně stoupat. Je třeba nadále hodnotit stávající či budoucí molekuly jak DOAC, tak i jejich antidot epidemiologickými studiemi v rámci klinického hodnocení a dlouhodobých observačních studiích. Jen čas ukáže, zda splní mnohá očekávání.

LITERATURA

- Burdová K. Přímá perorální antikoagulační. *Klin Farmakol Farm.* 2015, 29(4): 138–143.
- Zatloukalová A, Janoutová J, Homza M, Janout V. Epidemiologická studie nových perorálních antikoagulancií. *Klin Farmakol Farm.* 2018, 32(2), 3–7.
- Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, a kol. Doporučení české společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran exilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř. Lék.* 2015; 61(6): 537–546.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019 [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051. ISSN 0028–4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814051>
- Karetová D, Bultas J. Řešení urgentních stavů spojených s rizikem krvácení u nemocných užívajících nová perorální antikoagulační – možnosti ukončení účinku. *Remedia.* 26(2): 235–240.
- Ramacciotti E, Hoppensteadt D, Fareed J. Betrixaban for VTE Prevention in the Medically Ill Population, the APEX Trial: Good News for This Needy Population? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [online]. 2016, 23(7), 701–702 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.1177/1076029616683805. ISSN 1076–0296. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029616683805>
- Skelley J, Thomason A, Nolen J. Betrixaban (Bevyxxa): A Direct-Acting Oral Anticoagulant Factor Xa Inhibitor. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management* [online]. 2018, 43(2), 85–120 [cit. 2019–02–25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768296/>
- Dobesh PP, Trevarrow BJ. Betrixaban: Safely Reducing Venous Thromboembolic Events with Extended Prophylaxis. *The American Journal of Medicine* [online]. 2018 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.08.024. ISSN 00029343. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934318308520>
- Lekura J, Kalus JS. Overview of betrixaban and its role in clinical practice. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 2018, 75(15), 1095–1102 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.2146/ajhp170785. ISSN 1079–2082. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajhp/article/75/15/1095/5102024>
- Beyer-Westendorf J, Verhamme P, Bauersachs R. Betrixaban for prevention of venous thromboembolism in acute medically ill patients. *European Heart Journal Supplements* [online]. 2018, 20(suppl E), E16–E22 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.1093/eurheartj/suy017. ISSN 1520–765X. Dostupné z: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/20/suppl_E/E16/4993363
- Iwatsuki Y, Sato T, Moritani Y, Shigenaga T, et al. Biochemical and pharmacological profile of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2011, 673(1–3), 49–55 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.10.009. ISSN 00142999. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299911012398>
- Kaku S, Suzuki M, Saitoh M, Funatsu T, et al. Darexaban: Anticoagulant effects in mice and human plasma in vitro, antithrombotic effects in thrombosis and bleeding models in mice and effects of anti-inhibitor coagulant complex and recombinant factor VIIa. *Thrombosis Research* [online]. 2013, 131(5), 450–456 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.03.016. ISSN 00493848. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384813001035>
- Kadokura T, Kashiwa M, Groenendaal D, Heeringa M, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy Caucasian and Japanese subjects. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* [online]. 2013, 34(8), 431–441 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1002/bdd.1858. ISSN 01422782. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdd.1858>
- Hashimoto T, Suzuki K, Kihara Y, et al. Absorption, metabolism and excretion of darexaban (YM150), a new direct factor Xa inhibitor in humans. *Xenobiotica* [online]. 2012, 43(6), 534–547 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.3109/00498254.2012.738045. ISSN 0049–8254. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2012.738045>
- Kadokura T, Groenendaal D, Heeringa M, Mol R, et al. Darexaban (YM150), an oral direct factor Xa inhibitor, has no effect on the pharmacokinetics of digoxin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2014, 39(1), 1–9 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1007/s13318–013–0141–1. ISSN 0378–7966. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13318–013–0141–1>
- Kadokura T, Taniuchi Y, Inoue H, Saito M, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2013, 51(03), 200–206 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.5414/CP201804. ISSN 0946–1965. Dostupné z: http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=10188&doi=10.5414/CP201804&L=0
- Eriksson B I, Turpie AGG, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism with an oral factor Xa inhibitor, YM150, after total hip arthroplasty. A dose finding study (ONYX-2). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2010, 8(4), 714–721 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2010.03748.x. ISSN 15387933. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538–7836.2010.03748.x>
- Steg Ph.G, Mehta SR, Jukema JW, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *European Heart Journal* [online]. 2011, 32(20), 2541–2554 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr334. ISSN 0195–668X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehr334>
- Sakon M, Nakamura M. Darexaban (YM150) prevents venous thromboembolism in Japanese patients undergoing major abdominal surgery: Phase III randomized, mechanical prophylaxis-controlled, open-label study. *Thrombosis Research* [online]. 2012, 130(3), e52–e59 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.06.009. ISSN 00493848. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384812002800>
- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Rocha E, et al. New parenteral anticoagulants in development. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* [online]. 2011, 5(1), 33–59 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1177/1753944710387808. ISSN 1753–9447. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753944710387808>
- Hinder M, Frick A, Jordaan P, Hesse G, et al. Direct and rapid inhibition of factor Xa by otamixaban: A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation in patients with coronary artery disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2006, 80(6), 691–702 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.09.002. ISSN 00099236. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2006.09.002>
- Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, et al. Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Otamixaban, a Novel, Parenteral, Short-Acting Direct Factor Xa Inhibitor, in Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* [online]. 2007, 115(20), 2642–2651 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1161/CIR-
- CULATIONAHA.106.653428. ISSN 0009–7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653428>
- Sabatine MS, EM Antman, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* [online]. 2009, 374(9692), 787–795 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)61454–9. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609614549>
- Dillinger J-G, Gregory DUCROCQ, Elbez Y, et al. Activated Clotting Time to Guide Heparin Dosing in Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Treated With IIb/IIIa Inhibitors. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [online]. 2018, 11(6) [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006084. ISSN 1941–7640. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006084>
- Deharo P, Ducrocq G, Bode CH, et al. Timing of Angiography and Outcomes in High-Risk Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Managed Invasively. *Circulation* [online]. 2017, 136(20), 1895–1907 [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029779. ISSN 0009–7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029779>
- Steg PG. Anticoagulation With Otamixaban and Ischemic Events in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA* [online]. 2013, 310(11) [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1001/jama.2013.277165. ISSN 0098–7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.277165>
- Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [online]. 2016, 23(5), 410–415 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.1177/1076029616675970. ISSN 1076–0296. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029616675970>
- Levy JH, Douketis J, Weitz JL. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nature Reviews Cardiology* [online]. 2018, 15(5), 273–281 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.223. ISSN 1759–5002. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2017.223>
- Crowther M, Cuker A. How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants? *Kardiologia Polska* [online]. 2019, 77(1), 3–11 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.5603/KP.a2018.0197. ISSN 1897–4279. Dostupné z: <https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/12634>
- Ansell JE, Bakhrui SH, Laulicht BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2017, 117(02), 238–245 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.1160/TH16–03–0224. ISSN 0340–6245. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH16–03–0224>
- Dabi A, Koutrouvelis AP. Reversal Strategies for Intracranial Hemorrhage Related to Direct Oral Anticoagulant Medications. *Critical Care Research and Practice* [online]. 2018, 2018, 1–11 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.1155/2018/4907164. ISSN 2090–1305. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2018/4907164/>
- Riley TR, Gauthier-Lewis ML, Sanchez CHK, DOUGLAS JS. Role of agents for reversing the effects of target-specific oral anticoagulants. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 2017, 74(2), 54–61 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.2146/ajhp150810. ISSN 1079–2082. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajhp/article/74/2/54/5102888>