

Edoxaban

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.², doc. MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D.²

¹I. interní kardiologická klinika FNUSA a LF MU Brno

²Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

V posledních letech se dostaly do základní klinické praxe blokátory faktoru Xa, které v mnoha indikacích nahrazují deriváty kumarinu (warfarin) a současně mají větší bezpečnost a účinnost. Je to především nevalvulární fibrilace síní, hluboká žilní trombóza a plicní embolie a v poslední době také elektrická kardioverze. Edoxaban se objevuje jako čtvrté přímé antikoagulační činidlo (třetí inhibitor faktoru Xa), které má data z klinických studií ve všech těchto oblastech, a navíc výhodné dávkování léku jedenkrát denně.

Klíčová slova: antikoagulace, fibrilace síní, kardioverze, tromboembolická nemoc, edoxaban.

Edoxaban

Blockade of factor Xa becomes a routine part of clinical praxis instead of coumarine blockade with warfarin, providing a more beneficial and safer effect. The main indications are nonvalvular atrial fibrillation, deep venous thrombosis, lung embolism and in recent time also electric cardioversion. Edoxaban appears as the fourth drug which has also evidence based data from clinical trials. Its advantage is also a once daily dosage.

Key words: anticoagulation, atrial fibrillation, cardioversion, thromboembolic disease, edoxaban.

Úvod

Nová antikoagulancia (NOAK) nyní již nazývaná spíše direktní antikoagulancia (DOAK) zažívají v posledních letech v kardiologii velký rozmach a jejich indikace se neustále rozšiřují. Přibývá rovněž preparátů: po dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu přichází další účinná látka – edoxaban. V Evropě se užívá edoxaban pod názvem Lixiana. Jedna potahovaná tableta obsahuje 15/30/60 mg edoxabanu jako edoxabanum tosilatum.

Podávání jednou denně je velkým komfortem pro pacienta, stejně tak jako skutečnost, že pacient nemusí docházet na pravidelné kontroly koagulace, jak tomu bylo v případě podávání warfarinu.

Charakteristika přípravku

Edoxaban je selektivní, přímý a reverzibilní inhibitor faktoru Xa. Vykazuje 62% orální dostupnost s rychlým nástupem účinku (jedna až

dvě hodiny). Má dlouhý plazmatický eliminační poločas (10 až 14 hodin). Může se podávat s jídlem nebo bez jídla a jeho vstřebávání není ovlivněno podáním inhibitorů protonové pumpy. Má bezproblémovou snášenlivost v gastrointestinálním traktu. Vazba na plazmatické bílkoviny in vitro je asi 55 %. V plazmě je edoxaban převážně v nezměněné formě. Edoxaban má tři aktivní metabolity, metabolizuje se hydrolýzou, konjugací nebo oxidací enzymem CYP3A4/5. Metabolismus v játrech za účasti CYP3A4 je minimální, tvoří pod 4 % vylučování.

U zdravých jedinců se celková clearance odhaduje na 22 (±3) l/h. 50 % se vyloučí ledvinami, druhá polovina je metabolizována a vylučována biliární/intestinální cestou.

Dlouhá doba inhibice faktoru Xa umožňuje dávkování jednou denně, což znamená pro nemocného výrazné usnadnění léčby. Farmakodynamické účinky stanovené analýzou anti-FXa aktivity jsou předvídatelné a korelují

s dávkou a koncentrací edoxabanu. Edoxaban inhibicí faktoru Xa prodlužuje koagulační čas, např. protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Tyto změny v koagulačních testech jsou malé a podléhají vysokému stupni variability a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

I když léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování koagulačních testů, je možné v určitých rizikových situacích jeho účinek odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity. Využívá se především u krvácivých komplikací, před urgentním chirurgickým zákrokem nebo při předávkování edoxabanem.

Lék se podává v dávce 60 mg jednou denně. Dávkování by mělo být redukováno na 30 mg jednou denně u pacientů, kteří mají clearance kreatininu 15 až 50 ml/min/1,72m², nebo u těch, jejichž tělesná hmotnost je nižší než 60 kg. Nižší dávka se podává také nemocným, kteří užívají silné inhibitory glykoproteinu P (cyk-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., lenka.spinanova@fnusa.cz
I. interní kardiologická klinika FNUSA a LF MU Brno
Pekařská 664/53, 65691 Brno

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(4): 207–210
Článek přijat redakcí: 27. 12. 2017
Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2018

losporin, ketokonazol, dronedaron, erytromycin). Antikoagulační aktivita edoxabanu vyplývá ze zvýšené biologické dostupnosti vlivem těchto inhibitorů a je spojena s vyšším rizikem krvácení.

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění, kdy je CrCL < 15 ml/min, nebo u pacientů v dialyzačním programu se použití edoxabanu nedoporučuje.

Kontroly při léčbě edoxabanem

U pacientů, kteří užívají NOAC, by se měly provádět krevní odběry na stanovení funkce ledvin, jater a hemoglobin jednou ročně. Častěji, asi jednou za půl roku, je nutné kontrolovat renální funkce u pacientů ve věku 75–80 let, neboť jde o křehkou osobu, kterou definují tři nebo více z těchto kritérií: nechtěný úbytek hmotnosti, vyčerpání udávané pacientem, slabost hodnocená testem stisku ruky, pomalá chůze nebo malá tělesná aktivita. Pokud došlo k poklesu CrCL ≤ 60 ml/min, je vhodná kontrola za měsíc a následně CrCL/10 = počet měsíců, za který je potřeba renální funkce zkontrolovat. U stavů, kde je podezření na změnu renální funkce v průběhu léčby – hypovolemie, dehydratace nebo dalších přidružených chorob, je nutné krevní odběry na stanovení renální funkce provést hned. Kontrola hemoglobinu či hematokritu se provádí pro detekci okultního krvácení. Při podání edoxabanu i ostatních NOAC ve srovnání s warfarinem bylo zjištěno častější slizniční krvácení (např. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinální) a anémie. Pokud dojde k nevysvětlitelnému poklesu hemoglobinu nebo krevního tlaku, je nutné pátrat po zdroji krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podání edoxabanu se zastavuje stejně jako u ostatních NOAC.

Terapeutické indikace

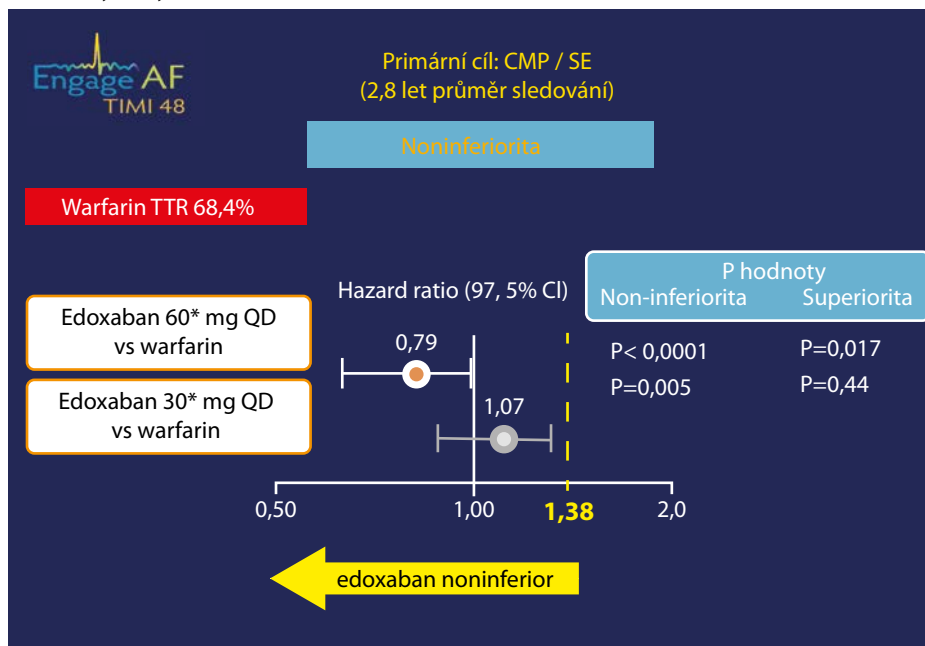
Edoxaban se podává v prevenci cévních mozkových příhod a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS) s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA).

Druhou indikací je léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentní hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

Kontraindikace

Mezi kontraindikace patří hypersenzitivita na léčebnou látku, klinicky významné aktivní krvácení,

Obr. 1. Výsledky studie ENGAGE-AFTIMI 48



jaterní onemocnění spojené s koagulopatií, další léze nebo stavy, které jsou spojené s vysokým rizikem závažného krvácení (např. současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, nedávno prodělané poranění nebo operace mozku, míchy, intrakraniální krvácení), nekontrolovaná těžká hypertenze, souběžná léčba s jinými antikoagulanty, s výjimkou převodu z perorální antikoagulační léčby, těhotenství a kojení. Kontraindikován je u mechanické chlopenní náhrady, středně těžké až těžké mitrální stenózy.

Přechod na edoxaban

U pacientů s NVAF a VTE je nutná nepřetržitá antikoagulační terapie, ale mohou nastat situace, které vyžadují změnu antikoagulační terapie.

Pokud se přechází z warfarinu na edoxaban a mezinárodně normalizovaný poměr (INR) je $\leq 2,5$, ukončí se podávání antagonisty vitamínu K a může se začít s podáváním edoxabanu.

Stejně doporučení platí i pro nízkomolekulární heparin (LMWH). V době, kdy měla být podána další dávka LMWH, se užije edoxaban. LMWH a edoxaban se nemají podávat současně. Infuze s nefrakcionovaným heparinem (UFM) se vysazuje 4 hodiny před podáním edoxabanu.

Přechod z edoxabanu na warfarin či LMWH

Pokud převádíme pacienta z edoxabanu na warfarin, podává se chronická dávka warfa-

rinu s redukovanou dávkou edoxabanu. Pokud pacient užíval Lixianu 60 mg, snížíme na 30 mg, pokud užíval 30 mg, snížíme na 15 mg jednou denně při současném podání warfarinu. Při zahájení podávání warfarinu se neužívá vyšší dávka warfarinu k rychlému dosažení INR v terapeutickém rozmezí. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR $\geq 2,0$, podávání přípravku Lixiana se ukončuje. Doporučuje se důsledně monitorovat INR v prvním měsíci do dosažení stabilních hodnot, tzn. tři po sobě následující hodnoty INR by měly být mezi 2–3. Pokud se přechází z edoxabanu na jiný NOAC nebo LMWH, ukončuje se jeho podání v době, kdy měla být podána další dávka a zahájí se podání jiného NOAC nebo LMWH.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie ENGAGE-AF TIMI 48

Na největší americké kardiologické konferenci AHA (American Heart Association) v Dallasu v listopadu 2013 byly prezentovány v sekci HOT lines R. Giuglianem výsledky studie ENGAGE (Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation), které byly současně publikovány v prestižním časopise New England Journal of Medicine.

Studie ENGAGE randomizovala do dvojité slepé fáze 21 105 pacientů z toho 1 173 v České republice a fibrilací síní a vysokým rizikem CMP. Sledovány byly dvě dávky edoxabanu 60 mg a 30 mg oproti warfarinu, průměrná

doba sledování byla 2,8 let. Warfarin v kontrolní větvi byl velmi dobře kontrolován – byl podáván tak, aby se INR udrželo mezi 2,0 a 3,0 a medián času v tomto jeho terapeutickém rozmezí (TTR) dosáhl 68 procent, což bylo nejvíce z velkých studií s novými antikoagulanty. Primární cíl byla CMP a systémová embolizace, primární bezpečnostní cíl krvácení (Tab. 1).

Roční výskyt primárního cíle byl 1,50 % na warfarinu, 1,18 % na vysoké dávce edoxabanu ($p < 0,001$ pro noninferioritu) a 1,61 % na nízké dávce edoxabanu ($p = 0,005$ pro noninferioritu) (Obr. 1). Výskyt hemoragických CMP byl u obou dávek edoxabanu v porovnání s warfarinem nižší ($p < 0,001$), u ischemických CMP byl u dávky 60 mg edoxabanu výsledek neutrální, u dávky 30 mg byl výskyt tohoto typu CMP vyšší ($p < 0,001$). Roční výskyt velkého krvácení na warfarinu byl 3,43 %, na vysoké dávce edoxabanu 2,75 % ($p < 0,001$) a na nízké dávce 1,61 % ($p < 0,001$). Edoxaban byl jednoznačně bezpečnější. Při podávání edoxabanu v dávce 60 mg se vyskytovalo častěji krvácení do zažívacího traktu než u warfarinu, naopak při dávce 30 mg bylo krvácení do zažívacího traktu méně časté než u warfarinu. Velmi důležité je, že – tak jako všechna NOAC – i edoxaban výrazně snížil i riziko intrakraniálního krvácení. Hlavní výsledky ukazuje tabulka 1.

Je třeba podtrhnout, že obě dávky edoxabanu byly noninferiorní na prevenci CMP a systémové embolie s výrazně nižším výskytem krvácení a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo také u nemocných léčených edoxabanem zjištěno statisticky významné zlepšení čistého klinického výsledku – net clinical outcome (NCO). Ten je kombinovaným cílovým ukazatelem, který spojuje bezpečnostní a účinnostní data. Primární NCO sestával z první mozkové příhody, systémové embolizace, závažného krvácení nebo úmrtí z jakýchkoli příčin – toto hodnocení vyšlo ve prospěch edoxabanu v dávce 60 mg oproti warfarinu ($p = 0,0024$) s poměrem rizik 0,89.

Studie ENSURE-AF

Šlo o multicentrickou, prospektivní otevřenou klinickou studii, která srovnávala 60 mg edoxabanu s enoxaparin-warfarin strategií u nemocných podstupujících elektrickou kardioverzi u nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Dávka edoxabanu byla redukována na 30

Tab. 1. Hlavní výsledky studie ENGAGE

Parametr	Warfarin n/%	Vysoká dávka edoxabanu n/%	p proti warfarinu	nízká dávka edoxabanu n/%	p proti warfarinu
CMP	1,69	1,49	NS	1,91	NS
CMP hemoragická	0,47	0,26	< 0,001	0,16	< 0,001
CMP ischemická	1,25	1,25	NS	1,77	< 0,001
Smrtící či invalidizující	0,71	0,69	NS	0,80	NS
Smrtící	0,45	0,42	NS	0,38	NS
Systémová embolie	0,12	0,08	NS	0,15	NS
CMP, systémová embolie, smrt	5,57	5,01	0,02	5,23	NS
Velké krvácení	3,43	2,75	< 0,001	1,61	< 0,001
Smrtelné krvácení	0,38	0,21	0,006	0,13	< 0,001
Gastrointestinální krvácení	1,23	1,51	0,03	0,82	< 0,001
Malé krvácení	4,89	4,12	0,002	3,52	< 0,001
Klinický prospěch	8,11	7,26	0,003	6,79	< 0,001

mg denně za předpokladu, clearance kreatininu byla 15–50 ml/min, nebo hmotnost pacienta pod 60 kg, nebo byly podávány inhibitory p-glykoproteinu.

Primární cíl byl složený: CMP, systémová embolizace, infarkt myokardu a kardiovaskulární mortalita. Primární bezpečnostní cíl bylo velké krvácení, nebo klinicky významné krvácení po alespoň jedné dávce léku. Sledování bylo 28 dní na medikaci a dalších 30 jako bezpečnostní interval.

Celkem bylo do studie zařazeno 2119 nemocných. Warfarin byl v terapeutickém rozmezí v 70,8 %, což je vynikající úroveň antikoagulační léčby. Primární cíl se vyskytl u 5 (< 1%) nemocných na edoxabanu a u 11 (1 %) na enoxaparinu a warfarinu (ns). Primární bezpečnostní cíl se vyskytl u 16 (1%) na edoxabanu a u 11 (1 %) na enoxaparinu a warfarinu (ns).

Studie ENSURE-AF je největší prospektivní randomizovanou klinickou studií s antikoagulační léčbou u elektrické kardioverze pro fibrilaci síní u nemocných s nevalvulární etiologií. Výskyt jak primárního, tak bezpečnostního cíle byl srovnatelný a prokazuje bezpečnost i účinnost edoxabanu při elektrické kardioverzi nevalvulární fibrilace síní.

Studie HOKUSAI

Druhou velkou indikací edoxabanu je léčba a prevence rekurentní hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Ve studii HOKUSAI byla srovnávána účinnost a bezpečnost edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně, které před-

cházel podání enoxaparinu nebo nefrakcionovaného heparinu oproti warfarinu, který byl překryt podáním heparinu do dosažení účinného INR. Celková doba léčby byla 3–12 měsíců, délka podání antikoagulace byla určena zkoušejícím podle klinických parametrů pacienta. Stejně jako u studie ENGAGE, pokud byl přítomen jeden nebo více rizikových faktorů jako středně závažná porucha funkce ledvin (CrCl 30–50 ml/min), tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo současná medikace specifických inhibitorů P-gp, byla dávka edoxabanu redukována na 30 mg jednou denně. Celkem bylo do studie zařazeno 8 292 pacientů. Primárním cílem účinnosti byla rekurence symptomatické venózní tromboembolie (VTE), definovaná jako soubor rekurentní symptomatické hluboké žilní trombózy (DVT), symptomatické plicní embolie (PE) bez fatálních následků a PE s fatálními následky v průběhu ročního sledování ve studii. Roční výskyt primárního cíle byl 3,2 % u pacientů s edoxabanem a 3,5 % pacientů léčených warfarinem ($p < 0,001$ pro non-inferioritu).

Primárním bezpečnostním cílem bylo klinicky relevantní krvácení, které bylo definované jako závažné krvácení nebo méně závažné klinicky relevantní krvácení. Došlo k významnému snížení rizika krvácení v průběhu ročního sledování ve prospěch edoxabanu při srovnání s warfarinem, a to 8,5 % vs. 10,3 % ($p = 0,004$ pro superioritu).

Souhrn

Blokátory faktoru Xa se v posledních letech dostaly do základní klinické praxe a v mnoha indikacích nahrazují deriváty kumarinů (warfarin) s větší bezpečností a účinností. Je to především nevalvulární fibrilace síní, hluboká žilní trombóza a plicní embolie a v poslední době také

elektrická kardioverze. Edoxaban se objevuje jako čtvrté přímé antikoagulans, které má data z klinických studií ve všech těchto oblastech a navíc výhodné dávkování léku jedenkrát denně.

Zajímavý je ovšem i epidemiologický průzkum mezi pacienty s fibrilací síní, jaké vlastnosti pro antikoagulační léčbu by upřednostnili. Obecně

by preferovali léčbu přípravkem s jednoduchým dávkováním jedenkrát denně, žádné interakce s potravou nebo léčbu, bez nutnosti monitorace antikoagulačního účinku a úpravy dávky. A všechny tyto vlastnosti edoxaban splňuje.

LITERATURA

1. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P. et al.: Impact of Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Adv Ther.* 2012; 29(8): 675–690.
2. Lábrová R., Lábr K.: Edoxaban – farmakologický profil. *Kardiolog Rev Int Med* 2017; 19(1): 45–50.
3. Špinar J., Vítovec J., Špinarová L.: Edoxaban v klinických studiích. *Cor et vasa* 2016; 58 (6): 788–496.
4. Kirchov P., Benussi S, Dipak Kotecha D, Ahlsson A et al: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal* 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
5. Gugliano RP, Tiff CHT, Braunwald E, Murphy SA, Wiwiot SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyck JJ, Mercuri M, Altman EM, for the Engage-TIMI 48 Investigators: Edoxaban versus warfarin in Patients with Atrial fibrillation. *NEJM* 2013; 369 (22): 2093–2104.
6. Goette A, Merino JL, Ezekowitz M, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri M, Grosso M, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot J, Lip G: Edoxaban versus enoxaparin / warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation: the randomised (ENSURE-AF) study. *Lancet* 2016; 388 (10055): 1995–2003.
7. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406.
8. Špinarová L., Špinar J.: Edoxaban – další z nových perorálních antikoagulancií. *Farmakoterapeutická revue* 2017; 2: 204–211.
9. Böttger B, Thate-Waschke IM, Bauersachs R, et al: Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: the patients' view. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2015; 40(4): 406–415.