

Edoxaban – metabolizmus, farmakologické vlastnosti a liekové interakcie

MUDr. Tomáš Bolek¹, doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.¹, MUDr. Barbora Korpálová¹, MUDr. Lukáš Urban¹,
Ing. Ingrid Škorňová, PhD.²

¹1. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Dlhodobá orálna antikoagulačná liečba je indikovaná v rámci prevencie cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (AF) a aj v liečbe hlbokého žilového tromboembolizmu (HVT). Vitamín K-dependentný orálny antikoagulans (warfarín) má početné liek-liekové interakcie, ktoré môžu zvyšovať riziko nežiaducich príhod alebo znižovať antikoagulačný efekt, a tým zvyšovať riziko trombotických komplikácií. Edoxaban je nový orálny antikoagulans pôsobiaci ako priamy inhibítor faktora Xa, pričom sa čoraz častejšie používa u pacientov s AF a u pacientov s HVT práve pre jeho farmakologické vlastnosti, ako sú konzistentná a predikovateľná antikoagulácia, rýchly nástup účinku, krátky polčas, vysoká biologická dostupnosť, dobrý bezpečnostný profil, relatívne malé množstvo klinicky relevantných liekových interakcií. V tomto prehľadovom článku diskutujeme farmakologické vlastnosti edoxabanu, jeho metabolizmus a možné liekové interakcie.

Kľúčové slová: edoxaban, priame orálne antikoagulanciá, liekové interakcie

Edoxaban – metabolism, pharmacological properties and drug interactions

Long term oral anticoagulation is indicated to prevent stroke in patients with atrial fibrillation (AF) and for treatment of venous thromboembolism (VTE). Vitamin K-dependent oral agent (Warfarin) has numerous drug interactions that can either increase the risk of adverse events or decrease the anticoagulant effect of warfarin. Edoxaban is a novel oral anticoagulans, directly inhibiting factor Xa that is largely used for anticoagulation in patients with AF and in patients with VTE because of his pharmacological properties, such as consistent and predictable anticoagulation, rapid onset of action, short half-time, relatively high bioavailability, a good safety profile, and small number of clinical relevant drug interactions. In this article, we review the pharmacological properties of edoxaban, its metabolism, and possible drug interactions.

Key words: edoxaban, direct oral anticoagulants, drug interactions

Vask. med., 2019,11(1):26-28

Úvod

Vysoká incidencia venózneho tromboembolizmu (VTE) a riziko kardioembolickej náhlej cievnej mozgovej príhody (CMP) u pacientov s fibriláciou predsiení (AF) podporujú dôležitosť výskumu, vývoja a schvaľovania novej orálnej antikoagulačnej liečby. Takmer u 50 % pacientov s VTE sa vyvinú dlhodobé komplikácie a 1/3 má rekurenciu VTE počas 10 rokov. S narastajúcim vekom stúpa výskyt AF a CMP, pričom približne 1/4 všetkých CMP u starších pacientov je asociovaných s AF, tieto CMP majú závažný priebeh a signifikantne zvyšujú mortalitu (1). Donedávna jediná dostupná orálna antikoagulačná liečba vitamín K-dependentnými antagonistami (VKA) prinášala v rutinej klinickej praxi viaceré problémy, ako sú potreba jej pravidelného laboratórneho monitorovania, početné liek-liekové a potravinové interakcie a celkovo zle predvídateľný

farmakokinetický profil. Nevýhody liečby VKA u pacientov s VTE a AF priniesli relatívne veľký priestor na priame orálne antikoagulanciá (DOAK), ktoré nevyžadujú rutinné laboratórne monitorovanie, majú menej liek-liekových a potravinových interakcií a fixné dávkovanie. V súčasnosti sú v klinickej praxi dostupné: priamy inhibítor faktora IIa (dabigatran) a priame inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban a betrixaban) (2). V tejto prehľadovej práci sa budeme venovať farmakologickým vlastnostiam a liekovým interakciám anti Xa inhibítora edoxabanu.

Farmakologické vlastnosti a metabolizmus

Edoxaban je perorálny, reverzibilný, priamy inhibítor faktora Xa s rýchlou absorpciou a predikovateľným, od dávky závislým antikoagulačným účinkom (3). Edoxaban má biologickú dostupnosť

65 % a jeho absorpcia nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy. V štúdií ENGAGE AF-TIMI 48 (4) a Hokusai-VTE (5) bol edoxaban podávaný s jedlom alebo nalačno a jedlo síce zvýšilo maximum jeho expozície v rôznej miere, ale malo minimálny vplyv na celkovú expozíciu. Edoxaban bol slaboz rozpustný pri pH \geq 6,0. Maximálne plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté za 1 – 3 hodiny od jeho perorálneho podania, 55 % vstrebanej dávky sa viaže na plazmatické proteíny, plazmatický polčas edoxabanu je 7 – 10 hodín. Koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu počas troch dní užívania. Približne 50 % z podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Polčas rozpadu pri perorálnom podaní je 10 – 14 hodín. Zvyšné množstvo sa metabolizuje v pečeni hydrolyzou a enzymatickými procesmi sprostredkovanými CYP 3A4. Edoxaban je substrát glykoproteínu P, potentné induktory a inhibítory tohto

Tabuľka. Farmakologické vlastnosti edoxabanu

	Edoxaban
Cieľový faktor	Xa
Indikácie	NV-FiP liečba HVT a PE
Lieková forma	priamo pôsobiaci
Hepatálny metabolizmus	áno (karboxylesteráza 1, CYP3A4/5)
Renálny klírens	45 – 50 %
Väzba na proteíny	20 %
Polčas	8 – 10 hodín
Nástup účinku	1 – 2 hodiny
Test na laboratórne monitorovanie	anti-Xa aktivita

Vysvetlivky: NV-FiP – nevalvulová fibrilácia predsieni, HVT – hlboká venózna trombóza, PE – pľúcna embólia, CYP3A4/5 – cytochróm P3A4/5

transportného proteínu môžu ovplyvniť farmakokinetiku edoxabanu (tabuľka) (6, 7).

Edoxaban vo svetle randomizovaných štúdií

Edoxaban sa u pacientov s AF testoval vo veľkej randomizovanej štúdií ENGAGE AF-TIMI 48 (4). Táto dvojito zaslepená multicentrická štúdia zahrnujúca 21 105 pacientov s AF porovnávala dve dávkovacie schémy edoxabanu (60 alebo 30 mg 1-krát denne) s liečbou VKA warfarínom (s cieľovým INR 2 – 3) počas obdobia 2,8 roka. Primárny end-point tejto štúdie bol výskyt CMP alebo systémovej embolizácie v období klinického sledovania. V uvedenej štúdií bola preukázaná non-inferiorita oboch dávkovacích režimov edoxabanu z hľadiska účinnosti v prevencii CMP a systémovej embolizácie, pričom liečba edoxabanom v oboch dávkovacích režimoch bola asociovaná so signifikantne nižším výskytom krvácania (t. j. s lepším bezpečnostným profilom), ako aj so signifikantne nižším výskytom kardiovaskulárnych úmrtí (4).

Edoxaban bol testovaný aj u pacientov s VTE v randomizovanej dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdií Hokusai – VTE, do ktorej bolo zaradených 4 921 pacientov s hlbokou venóznou trombózou a 3 319 pacientov s pľúcnou embóliou. Porovnávala dve dávkovacie schémy edoxabanu s liečbou VKA warfarínom, pričom pacienti užívali uvedenú liečbu 3 – 12 mesiacov. Primárny end-point tejto štúdie bol výskyt rekurentného

tromboembolizmu v období klinického sledovania. V tejto štúdií bola preukázaná non-inferiorita edoxabanu v primárnom end-pointe oproti warfarínu a liečba edoxabanom bola asociovaná s nižším výskytom krvácajúcich komplikácií ako liečba warfarínom (5).

Ďalšia randomizovaná, multicentrická, bezpečnostná štúdia bola štúdia ENSURE-AF. Do tejto štúdie bolo zaradených 2 199 pacientov s AF podstupujúci kardioverziu randomizovaných na edoxaban (n = 1 095 pacientov) a enoxaparín – warfarín (n = 1 104 pacientov), pričom primárny end-point tejto štúdie bol výskyt krvácajúcich komplikácií. Výskyt krvácajúcich a tromboembolických príhod bol nesignifikantne nižší u pacientov liečených edoxabanom ako u pacientov na liečbe enoxaparín – warfarín (8).

Recentne boli publikované výsledky bezpečnostnej randomizovanej štúdie u 1 050 pacientov s rakovinou asociovaným venóznym tromboembolizmom liečených buď edoxabanom, alebo dalteparínom. Primárnym end-pointom štúdie bol výskyt rekurentného tromboembolizmu alebo klinicky závažného krvácania počas 12-mesačného sledovania. V tejto štúdií bola preukázaná non-inferiorita edoxabanu v porovnaní s dalteparínom z hľadiska výskytu rekurentného venózneho tromboembolizmu, bol však pozorovaný vyšší výskyt krvácajúcich komplikácií v skupine liečenej edoxabanom (6,9 %) v porovnaní s dalteparínom (4,0 %) (9).

Nedávno boli publikované protokoly ďalších randomizovaných klinických štúdií. Využitie edoxabanu u pacientov s tzv. subklinickou AF (paroxysmálnou supraventrikulárnou tachykardiou) overí štúdia NOAH-AFNET 6 (10). Ďalšia randomizovaná štúdia ELDERCARE-AF bude overovať využitie edoxabanu u japonských starších pacientov s AF (≥ 80 rokov) (11), zaujímavé výsledky z hľadiska invazívnej kardiológie prinesie štúdia ENTRUST-AF PCI (12), ktorá bude porovnávať u pacientov s AF po PCI v tripletnej (anopyrín + P2Y12 antagonist + orálny antikoagulans; OAK) terapii edoxaban s warfarínom a štúdia ENVISAGE-TAVI AF(13) u pacientov s AF, ktorý podstúpili TAVI (transkatérová náhrada aortálnej chlopne), kde bude porovnávaný edoxaban s warfarínom. Výsledky týchto ran-

domizovaných štúdií prinesú odpovede na mnohé otázky, ktoré nám era liečby DOAK priniesla, na druhej strane nám tento intenzívny výskum prinesie aj nové otázky a ďalšie výzvy.

Edoxaban a klinicky relevantné liekové interakcie

Pri edoxabane bolo dosiaľ opísaných signifikantne menej liek-liekových interakcií v porovnaní s warfarínom. Potenciálnymi miestami liek-liekovej interakcie s edoxabanom sú interakcie na úrovni absorpcie v žalúdku, na úrovni P-gp a na úrovni CYP 3A4 (3). V ďalších podkapitolách budú detailnejšie opísané potenciálne interakcie medzi liečbou najčastejšie podávanou spolu s edoxabanom.

Lieky ovplyvňujúce aciditu žalúdka a edoxaban

Rozpustnosť edoxabanu je pH dependentná, pacienti s achlórhydriou a pacienti užívajúci liečbu zvyšujúcu žalúdočné pH nad 6 môžu mať zníženú rozpustnosť a absorpciu edoxabanu (14, 15). Napriek uvedenej skutočnosti sa v predchádzajúcej štúdií nepozorovala signifikantná interakcia medzi PPI (inhibitor protónovej pumpy) ezomeprazolom a farmakokinetikou edoxabanu (16). Na významnejšiu interakciu medzi PPI (inhibitor protónovej pumpy) a edoxabanom nebolo upozornené ani v klinických štúdiách III. fázy klinického skúšania edoxabanu (4, 5). Pri edoxabane teda zatiaľ neexistuje jednoznačný dôkaz o interakcii s PPI, kombinácia týchto liekov sa zdá bezpečná (17). Dosiaľ je však stále dostupných málo štúdií, ktoré by sa špecificky venovali problematike interakcie antisekretnej liečby (PPI/H2 blokátor) a edoxabanu.

Antiarytmická liečba a edoxaban

Viacere antiarytmiká (dronedarón, amiodarón ai.) pôsobia ako inhibitory P-gp, a preto môžu zvyšovať koncentrácie edoxabanu v krvi. Salazar et al. (18) u pacientov s AF s normálnou funkciou obličiek liečených edoxabanom preukázali, že amiodarón zvyšoval AUC edoxabanu o 40 %. Vo fáze III klinického sledovania edoxabanu bola pozorovaná

signifikantná interakcia medzi amiodarónom a edoxabanom v redukovanej dávke. Pacienti s konkomitantnou liečbou amiodarón – edoxaban mali signifikantne vyššie plazmatické koncentrácie edoxabanu ako pacienti bez liečby amiodarónom (6, 20). Napriek uvedeným výsledkom nie je odporúčaná redukovaná dávka edoxabanu u pacientov s konkomitantnou liečbou amiodarónom.

Podávanie dronedarónu v štúdiu ENGAGE-AF zvýšilo plazmatické koncentrácie edoxabanu o viac ako 85 %, preto v štúdiu ENGAGE-AF bola konkomitantná liečba edoxaban – dronedarón kritériom na podávanie edoxabanu v redukovanom dávkovaní. U pacientov liečených dronedarónom je odporúčané podávanie redukovanej dávky edoxabanu (30 mg denne) (4).

Quinidín a verapamil zvyšujú koncentrácie edoxabanu, ale konkomitantná liečba s týmito antiarytmikami nevyžaduje redukciiu dávky edoxabanu (4, 6, 19).

O interakcii medzi digoxínom a edoxabanom je dostupných relatívne málo dát, ale vzhľadom na to, že digoxín je relatívne slabý inhibítor P-gp, táto interakcia je málo pravdepodobná. Mendell et al. (19) preukázali, že podávanie digoxínu nemalo signifikantný vplyv na koncentrácie edoxabanu. Preto sa zdá táto relatívne často používaná kombinácia liekov bezpečná.

O interakcii medzi diltiazemom a edoxabanom dosiaľ nie sú dostupné žiadne údaje.

Antiangregačná liečba a edoxaban

Konkomitantná liečba edoxabanu s antiagreganciami (anopyrín, klopidogrel, tiklopidín, prasugrel, tikagrelor, kangerel a ďalšie) zvyšuje riziko krvácajúcich komplikácií. Napriek tomu pri starostlivom balancovaní tejto konkomitantnej liečby môžu pacienti z tejto kombinácie ťažiť. Ko-administrácia edoxabanu s duálnou antiagregačnou liečbou je aktuálne testovaná u pacientov po s AF podstupujúcich PCI v prebiehajúcej štúdiu ENTRUST-AF PCI (12).

Moll F. et al (21) v randomizovanej štúdiu u 203 pacientov porovnávali konkomitantnú liečbu edoxaban – anopyrín verzus anopyrín – klopidogrel u pacien-

tov s periférnym artériovým ochorením po endovaskulárnych intervenciách a zistili, že pacienti liečení konkomitantnou liečbou edoxaban – anopyrín mali porovnateľný výskyt krvácajúcich komplikácií, a dokonca nižší výskyt restenóz ako pacienti liečení anopyrínom a klopidogrelom. V súčasnosti je relatívne malé množstvo údajov o bezpečnosti konkomitantného podávania edoxabanu s jednotlivými antiagreganciami, preto bude potrebná realizácia ďalších randomizovaných štúdií, ktoré sa na uvedenú problematiku špecificky zamerajú.

Ďalšie liekové interakcie edoxabanu

Medzi klinicky relevantné interakcie vyžadujúce redukované dávkovanie edoxabanu patria interakcie edoxabanu s cyklosporínom (zvýšenie AUC edoxabanu o 73 %), erytromycínom (zvýšenie AUC edoxabanu o 85 %) a ketokonazolom (zvýšenie AUC edoxabanu o 87 %) (22). Táto konkomitantná liečba sa však v reálnej klinickej praxi podáva relatívne málo, napriek tomu treba mať tieto klinicky významné interakcie na pamäti.

Záver

Edoxaban v rámci prevencie CMP u pacientov s AF a u pacientov v liečbe HVT v porovnaní s warfarínom poskytuje rýchlu a špecifickú inhibíciu faktora Xa, fixné dávkovanie a menej klinicky relevantných liek-liekových interakcií.

Literatúra

1. Shariff N, Aleem A, Singh M, et al. AF and Venous Thromboembolism - Pathophysiology, Risk Assessment and CHADS₂-VASC score. *J Atr Fibrillation*. 2012;5(3):649.
2. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. ESC Scientific Document Group. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2137-2149.
3. Partida RA, Giugliano RP. Edoxaban: pharmacological principles, preclinical and early-phase clinical testing. *Future Cardiol*. 2011;7(4):459-470.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.
5. 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(15):1406-1415.
6. Plitt A, Giugliano RP. Edoxaban: Review of pharmacology and key phase I to III clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(5):409-416.
7. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*. 2014;74(11):1209-1231.

8. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995-2003.
9. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624.
10. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017;190:12-18.
11. Okumura K, Lip GYH, Akao M, et al. Edoxaban for the management of elderly Japanese patients with atrial fibrillation ineligible for standard oral anticoagulant therapies: Rationale and design of the ELDERCARE-AF study. *Am Heart J*. 2017;194:99-106.
12. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196:105-112.
13. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Valgimigli M, et al. Edoxaban Versus standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone Transcatheter Aortic Valve Implantation in Atrial Fibrillation-Rationale and design of the ENVISAGE-TAVI AF trial. *Am Heart J*. 2018;205:63-69.
14. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1844-1855.
15. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(6):641-655.
16. Mendell J, Lasseter K, Shi M. Effect of esomeprazole on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics when administered orally as tablet and as solution. *Eur J*. 2011;13
17. Bolek T, Samoš M, Škorňová I, et al. Proton Pump Inhibition in Patients Treated With Novel Antithrombotic Drugs: Should We Worry About Thrombosis? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(1):71-76.
18. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;107:925-936.
19. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(5):331-342.
20. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidebuchel H, Camm AJ, Antman EM, Ruff CT. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2239-2245.
21. Moll F, Baumgartner I, Jaff M, et al. ePAD Investigators. Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patients With Peripheral Artery Disease: Results of the ePAD Trial. *J Endovasc Ther*. 2018;25(2):158-168.
22. Parasrampur DA, Mendell J, Shi M, et al. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1591-1600.

MUDr. Tomáš Bolek

I. interná klinika JLF UK a UN Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
ato.bolek@gmail.com