

# Apixaban – nové perorálne antikoagulancium

**MUDr. Zuzana Jedináková, doc. MUDr. Ján Staško, PhD., mim. prof., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.**

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

Apixaban je nový perorálny inhibítor faktora Xa, ktorý môže byť indikovaný v prevencii cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF) alebo v prevencii hlbokoj venóznej trombózy a pľúcnej embólie u pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon za účelom nahradenia bedrového a kolenného kĺbu. Apixaban v porovnaní s warfarínom signifikantne znižuje výskyt mozgových príhod a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF a vykazuje štatisticky významne bezpečnejší profil. Rutinné monitorovanie antikoagulačného účinku apixabanu nie je nutné. V určitých konkrétnych situáciách je však odporúčané. Špecifické testy pre apixaban nie sú v bežnej klinickej praxi v súčasnosti dostupné. Zatiaľ nie je k dispozícii ani špecifické antidotum. Príspevok ponúka prehľad základných farmakodynamických a farmakokinetických vlastností liečiva, ako aj vhodných terapeutických postupov v konkrétnych klinických situáciách.

**Kľúčové slová:** apixaban, faktor Xa, cievna mozgová príhoda, systémovej embolizácia, prevencia.

## Apixaban – a new oral anticoagulant

Apixaban is a new oral inhibitor of factor Xa, which could be indicated in prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) or in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery. Apixaban in comparison to warfarin significantly decreases the onset of stroke and systemic embolism in patients with NVAF and exhibits significantly better safety profile. Routine laboratory monitoring of anticoagulation effect of apixaban is not necessary. However assessment of anticoagulation is highly recommended in some situations. At present there are not the specific tests for apixaban in ordinary clinical praxis. In this moment also the specific antidotum is not available. This contribution discusses about the main pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of the drug and about the appropriate therapeutic steps in particular clinical situations.

**Key words:** apixaban, factor Xa, stroke, systemic embolism, prevention.

Vask. med., 2014, 6(1): 27–31

Takmer šesť desaťročí boli antagonisty vitamínu K, najmä warfarín, jedinou možnosťou dlhodobej perorálnej, či už primárnej, alebo sekundárnej trombopropylaxie. Nevýhody VKA, medzi ktoré patrí aj potreba častého laboratórneho monitorovania antikoagulačného účinku, mnohé liekové a potravinové interakcie, genetická variabilita liečebnej odpovede a častý výskyt krvácajúcich komplikácií aj napriek dosiahnutiu terapeutického rozmedzia INR (1), sú všeobecne známe. Tieto okolnosti viedli k pomerne intenzívnym snahám o vývoj perorálnych antikoagulancií, ktoré by vďaka predvídateľnému antikoagulačnému účinku a nízkej interindividuálnej variabilite nevyžadovali rutinné monitorovanie antikoagulačného účinku a vykazovali rovnakú alebo vyššiu účinnosť a bezpečnosť v porovnaní s warfarínom.

Nové perorálne antikoagulanciá (NOAC) možno rozdeliť na základe mechanizmu účinku na priame inhibítory trombínu a priame inhibítory aktivovaného faktora X. Dabigatranetexilát (inhibítor trombínu) a rivaroxaban (inhibítor faktora Xa) sa už v klinickej praxi bežne používajú a našli svoje uplatnenie najmä v prevencii ischemickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení a rivaroxaban aj v liečbe hlbokoj žilovej trombózy

a v prevencii rekurencie hlbokoj žilovej trombózy a pľúcnej embólie po akútnej hlbokoj žilovej trombóze u dospelých pacientov. Skupinu NOAC ku koncu kalendárneho roku 2013 rozšíril apixaban.

Apixaban je silný, perorálny, reverzibilný, priamy a vysoko selektívny inhibítor faktora Xa (2). Inhibuje voľný aj na trombus viazaný faktor Xa, potláča aktivitu protrombinázy, a tým zabraňuje vzniku trombínu. Pre svoju antitrombotickú aktivitu nevyžaduje prítomnosť antitrombínu (2). Môže byť indikovaný v prevencii mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVFA) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi a v prevencii tromboembolických príhod u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon za účelom nahradenia bedrového alebo kolenného kĺbu.

## Základné farmakokinetické vlastnosti

Apixaban sa vyznačuje pomerne rýchlym nástupom účinku s krátkym časom jeho trvania. Absorpcia apixabanu z gastrointestinálneho traktu je pomerne rýchla a nie je ovplyvnená jedlom. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú priemerne za 1 – 3 hodiny a biologická dostupnosť sa pohybuje na úrovni okolo 50 % (3).

Apixaban je v plazme distribuovaný až v 87 % viazaný na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem je približne 21 litrov. Apixaban sa eliminuje viacerými spôsobmi. Približne 25 % z celkovej podanej dávky sa mení na metabolity, z ktorých väčšina sa vylučuje stolicou. Metabolizmus prebieha O-demetyláciou a hydroxyláciou prostredníctvom CYP3A4/5 s miernym príspevom CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Užívanie apixabanu so silnými inhibítormi CYP3A4 zvyšuje jeho plazmatickú koncentráciu približne dvojnásobne. V ľudskej plazme je najdôležitejšou zložkou nezmenený apixaban bez prítomnosti aktívnych cirkulujúcich metabolitov (2).

Renálna exkrécia predstavuje približne 25 %. Z predklinických a klinických štúdií sú známe aj iné spôsoby exkrécie – biliárna a priama intestinálna.

## Vplyv poškodenia funkcie obličiek na farmakokinetiku apixabanu

Porušená funkcia obličiek nemá vplyv na dosiahnutú maximálnu koncentráciu apixabanu, predlžuje sa však expozícia, ktorá priamo koreluje so stupňom závažnosti obličkového poškodenia. U pacientov s ľahkým (klírens kreatinínu 51 – 80 ml/min), stredne ťažkým (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a ťažkým (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poškodením funkcie obličiek sa AUC

(area under the curve) koncentrácie apixabanu v porovnaní s jedincami s normálnym klírensom zvýšili o 16, 29 a 44 % v uvedenom poradí (2).

### Vplyv poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku apixabanu

Lahké a stredne ťažké poškodenie funkcie pečene podľa Childovo-Pughovho skóre (5 a 6, respektíve 7 a 8 bodov) nemá podľa výsledkov doteraz zrealizovaných štúdií vplyv na farmakokinetiku a farmakodynamiku apixabanu podávaného v štandardnej dávke 5 mg. Vplyv ťažkého hepatálneho poškodenia nebol do tohto času sledovaný.

### Vplyv iných faktorov na farmakokinetiku apixabanu

Starší pacienti nad 65 rokov vykazovali priemerne vyššie hodnoty AUC koncentrácie približne o 32 %, nepozoroval sa ale vplyv veku na dosiahnutú maximálnu koncentráciu v plazme. Expozícia apixabanu je mierne vyššia u žien (o 18 %), rasa ani príslušnosť k určitej etnickej skupine nemajú vplyv na AUC a  $c_{max}$  (2). Expozícia apixabanu sa však líšila u pacientov s podpriemernou i nadpriemernou telesnou hmotnosťou. U pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg sa zvýšila približne o 30 %, u jedincov vážiacich > 120 kg sa znížila o 30 %.

### Indikácie antikoagulačnej liečby apixabanom

Registrácia a kategorizácia lieku s účinnou látkou apixaban prebehla na základe analýzy výsledkov niekoľkých zrealizovaných štúdií.

#### A. Prevencia hlbokkej venóznej trombózy a pľúcnej embólie u pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon za účelom nahradenia bedrového a kolenného kĺbu

##### Štúdie **ADVANCE2** a **ADVANCE3**:

- v porovnaní s enoxaparínom (40 mg s. c. 1 x denne) apixaban (2,5 mg p. o. 2 x denne), pri oboch typoch výkonov preukázal vyššiu účinnosť v prevencii výskytu príhod u pacientov (všetky druhy VTE – venózneho tromboembolizmu a všetkých úmrtí) (2);
- pri sledovaní bezpečnosti z hľadiska výskytu fatálnych, závažných a klinicky relevantných nezávažných krvácaní definovaných podľa ISTH bola preukázaná non-inferiorita apixabanu voči enoxaparínu (2).

Na základe týchto výsledkov môže byť liečba apixabanom indikovaná ortopédom v prevencii tromboembolických príhod u dospelých pa-

cientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon za účelom nahradenia bedrového alebo kolenného kĺbu v dávke:

- 1) 2,5 mg perorálne dvakrát denne, 32 – 38 dní u pacientov po náhrade bedrového kĺbu;
- 2) 2,5 mg perorálne dvakrát denne, 10 – 14 dní u pacientov po náhrade kolenného kĺbu.

#### B. Prevencia CMP a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF

##### Štúdia **AVERROES**:

Pacienti, ktorí neboli vhodní na liečbu VKA (neschopnosť dosiahnutia terapeutického rozmedzia INR, zlá spolupráca pacienta pri užívaní VKA), boli v rámci prevencie CMP/SE liečení apixabanom (5 mg 2 x denne p. o.) alebo kyselinou acetylsalicylovou (ASA, v dávke 81, 162, 243 alebo 314 mg podľa uváženia skúšajúceho). Štúdia bola na základe odporúčania nezávislého výboru pre monitorovanie údajov predčasne ukončená z dôvodu jasného dôkazu zníženia mozgovej príhody a systémovej embólie v skupine pacientov liečených apixabanom s prijateľným bezpečnostným profilom – apixaban síce štatisticky významne zvyšoval výskyt závažných a klinicky relevantných „non-major“ krvácaní (4,46 % verus 3,24 %), no nie fatálnych a intrakraniálnych krvácaní.

##### Štúdia **ARISTOTLE**:

Porovnávala účinnosť apixabanu (5 mg 2 x denne p. o., v špecifických prípadoch 2,5 mg 2 x denne p. o.) a warfarínu s cieľovým rozmedzím INR 2,0 – 3,0 u pacientov s NVAF a aspoň jedným rizikovým faktorom v prevencii CMP a systémovej embolizácie. Apixaban štatisticky významne redukoval výskyt hemoragických alebo ischemických cievnych mozgových príhod a systémových embolizácií, čím dosiahol štatisticky významne vyššiu účinnosť v porovnaní s warfarínom (tabuľka 1) (4).

Z hľadiska bezpečnosti bol primárne sledovaný výskyt závažných krvácaní definovaných podľa ISTH kritérií, sekundárne aj charakter veľkých krvácaní a výskyt klinicky relevantných „non-major“ krvácaní. Taktiež bol hodnotený výskyt akýchkoľvek krvácaní, nežiaducich účinkov a abnormalít hepatálnych funkcií. S výnimkou gastrointestinálneho krvácania apixaban štatisticky významne redukoval výskyt všetkých ostatných typov krvácaní (tabuľka 2) (4).

Na základe výsledkov vyššie spomínaných štúdií, môže byť liečba apixabanom v tejto indikácii indikovaná kardiológom, internistom a neuroológom u pacientov s NVAF a aspoň jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, medzi ktoré patria:

- a) vek > 75 rokov,
- b) predchádzajúca iCMP,
- c) TIA alebo systémová embolizácia v anamnéze,

d) symptomatické srdcové zlyhanie počas predchádzajúcich 3 mesiacov alebo EF ľavej komory  $\leq$  40 %,

- e) diabetes mellitus,
- f) hypertenzia vyžadujúca farmakologickú liečbu (4).

Apixaban sa zvyčajne podáva u pacientov s NVAFv dávke 5 mg dvakrát denne dlhodobo. Existujú však faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania pri jeho užívaní. Medzi ne patria:

- a) vek  $\geq$  80 rokov,
- b) telesná hmotnosť  $\leq$  60 kg,
- c) ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu: 15 – 29 ml/min.)
- d) súbežná liečba inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp), súbežné podávanie niektorých inhibítorov P-gp je kontraindikované (tabuľka 2),
- e) kyselina acetylsalicylová (ASA), nesteroidné antireumatiká, inhibítory ADP receptora a iné liečivá, ktoré môžu narušiť hemostázu,
- f) ochorenia/výkony s osobitným rizikom krvácania:

- vrodené alebo získané poruchy krvnej zrážanlivosti,
- trombocytopenia alebo funkčné poruchy trombocytov,
- nedávna biopsia alebo veľká trauma,
- bakteriálna endokarditída,
- ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux.

Dávka apixabanu sa redukuje na 2,5 mg 2x denne, ak je prítomný rizikový faktor uvedený v bode c) alebo u pacientov s minimálne dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek  $\geq$  80 rokov, telesná hmotnosť  $\leq$  60 kg alebo sérový kreatinín  $\geq$  1,5 mg/dl (133 mikromol/l), v prípade rizikových faktorov d) – f) sa odporúča zvýšená opatrnosť pri indikácii a užívaní apixabanu (2).

Na základe výsledkov metaanalýz jednotlivých štúdií s rivaroxabanom, dabigatranetexilátom, apixabanom a warfarínom, existujú určité skupiny pacientov, ktoré by mohli obzvlášť profitovať z antikoagulačnej liečby apixabanom. Ide o pacientov, ktorí splnili indikačné kritériá pre NOAC, majú prítomný minimálne jeden rizikový faktor a navyše vyžadujú opatrnosť pri podávaní antikoagulačnej liečby. K nim patria najmä:

- pacienti s anamnézou krvácania z GI Tu,
- pacienti so stredne ťažkým až ťažkým obličkovým zlyhaním (> 15 ml/min.),
- pacienti s anamnézou IM < 1 rok.

V určitých konkrétnych situáciách je však terapia apixabanom kontraindikovaná. K nim patria:

- veľmi ťažké poškodenie obličkových funkcií s klírensom kreatinínu < 15 ml/min. alebo potreba hemodialýzy,

**Tabuľka 1.** Zhodnotenie účinnosti apixabanu a warfarínu v štúdií ARISTOTLE (podľa Granger CB. N Eng J Med. 2011)

Výstup	Skupina s apixabanom (N = 9 120)		Skupina s warfarínom (N = 9 081)		Hazard Ratio (95 % CI)	P Value
	Pacienti s príhodou (počet)	Výskyt príhod %/rok	Pacienti s príhodou (počet)	Výskyt príhod %/rok		
<b>Primárny výstup: CMP alebo systémová embolizácia</b>	<b>212</b>	<b>1,27</b>	<b>265</b>	<b>1,60</b>	<b>0,79 (0,66 – 0,95)</b>	<b>0,01</b>
CMP	199	1,19	250	1,51	0,79 (0,65 – 0,95)	0,01
iCMP alebo bližšie neurčená	162	0,97	175	1,05	0,92 (0,74 – 1,13)	0,42
hemoragická CMP	40	0,24	78	0,47	0,51 (0,35 – 0,75)	< 0,001
Systémová embolizácia	15	0,09	17	0,10	0,87 (0,44 – 1,75)	0,70
<b>Kľúčový sekundárny výstup účinnosti: úmrtie z akejkolvek príčiny</b>	<b>603</b>	<b>3,52</b>	<b>669</b>	<b>3,94</b>	<b>0,89 (0,80 – 0,998)</b>	<b>0,047</b>
<b>Iné sekundárne výstupy</b>						
CMP, systémová embolizácia alebo úmrtie z akejkolvek príčiny	752	4,49	837	5,04	0,89 (0,81 – 0,98)	0,02
Infarkt myokardu	90	0,53	102	0,61	0,88 (0,66 – 1,17)	0,37
CMP, systémová embolizácia, infarkt myokardu, úmrtie z akejkolvek príčiny	810	4,85	906	5,49	0,88 (0,80 – 0,97)	0,01
Plúcna embólia alebo hlboká venózna trombóza	7	0,04	9	0,05	0,78 (0,29 – 2,10)	0,63

**Tabuľka 2.** Zhodnotenie bezpečnosti apixabanu a warfarínu v štúdií ARISTOTLE (podľa Granger CB. N Eng J Med. 2011)

Výstup	Skupina s apixabanom (N = 9 088)		Skupina s warfarínom (N = 9 052)		Hazard Ratio (95 % CI)	P Value
	Pacienti s príhodou (počet)	Výskyt príhod %/rok	Pacienti s príhodou (počet)	Výskyt príhod %/rok		
<b>Primárny výstup: ISTH veľké krvácanie</b>	<b>327</b>	<b>2,13</b>	<b>462</b>	<b>3,09</b>	<b>0,69 (0,60 – 0,80)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Intrakraniálne	52	0,33	122	0,80	0,42 (0,30 – 0,58)	< 0,001
Ostatné lokalizácie	275	1,79	340	2,27	0,79 (0,68 – 0,93)	0,004
Gastrointestinálne	105	0,76	119	0,86	0,89 (0,70 – 1,15)	0,37
<b>Veľké alebo klinicky relevantné „non-major“ krvácanie</b>	<b>613</b>	<b>4,07</b>	<b>877</b>	<b>6,01</b>	<b>0,68 (0,61 – 0,75)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
GUSTO závažné krvácanie	80	0,52	172	1,13	0,46 (0,35 – 0,60)	< 0,001
GUSTO stredné alebo závažné krvácanie	199	1,29	328	2,18	0,60 (0,50 – 0,71)	< 0,001
TIMI veľké krvácanie	148	0,96	256	1,69	0,57 (0,46 – 0,70)	< 0,001
TIMI veľké alebo malé krvácanie	239	1,55	370	2,46	0,63 (0,54 – 0,75)	< 0,001
Akékolvek krvácanie	2356	18,1	3060	25,8	0,71 (0,68 – 0,75)	< 0,001

ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis; GUSTO – Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries; TIMI – Thromb

- poškodenie funkcie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania,
- zriedkavé dedičné problémy galaktózovej intolerancie, laponský deficit laktázy alebo glukózo-galaktózová malabsorpcia (z dôvodu obsahu laktózy).

Liečba apixabanom sa neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pughovo skóre C).

Okrem spomínaných registračných štúdií, boli zrealizované a vyhodnotené aj iné klinické skúšania s apixabanom:

ADVANCE-1: sledovaný efekt podávania 2,5 mg apixabanu dvakrát denne v porovnaní s enoxaparínom 30 mg s. c. dvakrát denne v prevencii venózneho tromboembolizmu u pacientov podstupujúcich ortopedickú operáciu za účelom totálnej náhrady kolenného kĺbu.

AMPLIFY: sledovaný efekt apixabanu v liečbe akútneho venózneho tromboembolizmu v porovnaní so štandardnou liečbou (enoxaparín a následne warfarín).

AMPLIFY-EXT: sledovaný efekt predĺženého podávania apixabanu v období 6 – 12 mesiacov po iniciálnej 6-mesačnej liečbe pľúcnej embólie a hlbokéj venózne trombózy (HVT).

### Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky apixabanu

Bezpečnosť podávania apixabanu sa hodnotila u 5 924 pacientov v štúdiách ADVANCE 2 a 3 a u 11 886 pacientov s NVAF (ARISTOTLE a AVERROES).

ADVANCE 2 a 3: nežiaduce účinky sa celkovo vyskytli u 11 % všetkých pacientov liečených apixabanom, častými nežiaducimi účinkami boli anémia, krvácanie, kontúzia a nauzea (2, 5, 6).

AVERROES a ARISTOTLE: 9,6 % pacientov liečených apixabanom v štúdií s ASA pozorovalo nežiaduce účinky liečby, pričom všetky súviseli s krvácaním a 24,4 % pacientov v štúdií s warfarínom, pričom 24,3 % pacientov malo krvácajúce prejavy. Medzi časté nežiaduce účinky patrili epistaxa, kontúzia, hematúria, hematómy, krvácanie do oka a gastrointestinálne krvácanie. Incidencia závažných gastrointestinálnych krvácaní definovaných ISTH bola pri apixabane 0,76 %/rok, incidencia ISTH závažného intraokulárneho krvácania 0,18 %/rok (2, 4).

### Monitorovanie antikoagulačného účinku apixabanu

Vo všeobecnosti pri terapii s apixabanom nie je potrebné rutinné monitorovanie antikoagulačného účinku. Vyšetrenie antikoagulačného stavu pacienta môže byť nápomocné najmä

v určitých špecifických situáciách a odporúča sa najmä:

- pri krvácaní/pri vzniku trombózy,
- pri podozrení na predávkovanie,
- pred urgentným alebo plánovaným chirurgickým alebo invazívnym zákrokom,
- pri podozrení na nedostatočnú spoluprácu pacienta,
- pri podozrení na supratherapeutické hladiny pri poškodení obličkových funkcií/pečene,
- pri podozrení na sub- alebo supratherapeutické koncentrácie z dôvodu možných medzilekových interakcií.

V dôsledku inhibície FXa apixaban predlžuje základné koagulačné testy, medzi ktoré patrí protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). Zmeny pozorované pri podaní terapeutických dávok apixabanu sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamického účinku apixabanu (2). Určitou pomocou môže byť nález PT vo fyziologickom rozmedzí, vtedy je vysoko pravdepodobné, že antikoagulačný účinok apixabanu už pominul.

Účinok apixabanu sa prejaví na znížení enzymatickej aktivity faktora Xa. Komerčné súpravy sa ale vyznačujú výraznou variabilitou. Najviac sú odporúčané metódy na chromogénnom základe, niektoré špeciálne hematologické laboratóriá už disponujú testami na stanovenie antiXa, ktoré sú kalibrované pre xabany (Rotachrom). Anti-FXa aktivita vykazuje blízky lineárny vzťah s plazmatickou koncentráciou apixabanu v širokom rozpätí dávkovania (2). V porovnaní so základnými koagulačnými testami sú zmeny anti-FXa aktivity závislé od dávky a koncentrácie a sú výraznejšie a menej variabilné (2). Možnosti monitorovania apixabanu sú zhrnuté v tabuľke 3.

### Postup v prípade výskytu krvácania

Je nutné si uvedomiť, že špecifické antidotum tohto času nie je v klinickej praxi k dispozícii. Na základe vstupného klinického vyšetrenia (anamnéza s dôležitým údajom času užitia poslednej dávky apixabanu, monitorovanie životných funkcií, fyzikálne vyšetrenie, kompletný krvný obraz, biochemické parametre a koagulácia) treba vyhodnotiť závažnosť krvácania. V prípade mierneho krvácania je nutné prerušiť podávanie apixabanu, sledovať celkový stav pacienta a naplánovať neurgentný výkon za účelom zastavenia krvácania (7).

Pacienti so stredne závažným a závažným krvácaním vyžadujú hemodynamickú podporu, transfúzie erytrocytových koncentrátov a dô-

**Tabuľka 3.** Možnosti monitoringu antikoagulačného účinku apixabanu

Názov testu	
PT	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vykazuje lineárnu závislosť od koncentrácie apixabanu v plazme, zmeny v teste sú však malé</li> <li>– závislý od typu použitého tromboplastínu (1)</li> <li>– inter-laboratórne porovnávanie nie je možné kvôli absencii tromboplastínu špecifického pre apixaban</li> <li>– pri PT vo fyziologickom rozmedzí je antikoagulačný účinok apixabanu nepravdepodobný</li> </ul>
anti-Xa aktivita	<ul style="list-style-type: none"> <li>– lineárna závislosť od koncentrácie apixabanu</li> <li>– variabilita v závislosti od typu použitej komerčnej súpravy</li> <li>– odporúča sa v prípade dostupnosti použiť metódu na chromogénnom podklade</li> </ul>
INR	– neodporúča sa
aPTT	– neodporúča sa

sledné monitorovanie klinického stavu. Ak bol apixaban užitý pred menej ako dvoma hodinami, zvážiť podanie živočíšneho uhlia. Ak je krvácanie hemodynamicky stabilné, chirurgická intervencia/endoskopia za účelom zastavenia krvácania má byť zrealizovaná do 12 – 24 hodín. V prípade hemodynamicky nestabilného, život ohrožujúceho krvácania pri liečbe apixabanom, má byť zrealizovaná urgentná chirurgická/endoskopická intervencia so súčasným podávaním čerstvej zmrazenej plazmy, koncentrátu protrombínového komplexu alebo rekombinantného aktivovaného faktora VII (FVIIa) (7). Hemodialýza z dôvodu vysokej väzby apixabanu na plazmatické bielkoviny nie je indikovaná.

Trombocytové koncentráty by mali byť podané v prípade súčasnej trombocytopenie, alebo ak pacient pravidelne užíva inhibítory krvných doštičiek (8).

### Postup v prípade potreby chirurgického alebo invazívneho výkonu

Chirurgické a invazívne výkony vyžadujú dočasné prerušenie liečby apixabanom. Pred samotnou intervenciou je nutné zhodnotiť ju z hľadiska rizika krvácania.

*Intervencie s nízkym rizikom krvácania.* Odporúča sa vysadiť apixaban najmenej 12 – 24 hodín v závislosti od konkrétneho výkonu. Tieto výkony zvyčajne nevyžadujú stanovenie antikoagulačného účinku apixabanu (pomocou anti-FXa aktivity) (7, 8).

*Intervencie so stredným a vysokým rizikom krvácania.* Apixaban je nutné vysadiť najmenej 48 hodín pred elektívnou operáciou. Pri výkonoch so stredným rizikom krvácania je potrebné zvážiť vyšetrenie anti-FXa aktivity v plazme, v prípade vysokého rizika je toto posúdenie celkového stavu hemostázy nevyhnutné (7, 8) – pri aktivite anti-FXa pod 30 % a PT vo fyziologickom rozmedzí je vysoko pravdepodobné, že antikoagulačný účinok apixabanu už vymizol.

*Akútne chirurgické intervencie.* V takejto situácii má byť antikoagulačná liečba okamžite dočasne prerušená. Riziko krvácania je nutné individuálne posudzovať oproti naliehavosti výkonu. Stanovenie antikoagulačnej aktivity je vysoko odporúčané a môže pomôcť pri voľbe terapeutickú stratégiu. Ak to situácia a klinický stav pacienta dovoľuje, pokúsiť sa inými opatreniami oddialiť výkon na minimálne 12 hodín po poslednej dávke apixabanu (8). Pri nedávnom užití poslednej dávky apixabanu (< 2 hodiny) môže byť podanie živočíšneho uhlia vhodnou podpornou liečbou.

Reštartovanie liečby apixabanom v prevencii NCMP a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF po chirurgickom alebo invazívnom výkone sa odporúča čo najskôr po ustálení hemostázy. Toto rozhodnutie má byť výsledkom vzájomného konsenzu chirurga, hematológa a kardiológa.

### Dôležité liekové interakcie apixabanu

Klinicky významné liekové interakcie súvisia so spôsobom metabolizmu apixabanu prostredníctvom CYP3A4. Inhibíciou tohto cytochrómového komplexu a taktiež P-gp silnými inhibítormi, medzi ktoré patria najmä azolové antimykotiká, dochádza až k dvojnásobnému zvýšeniu AUC a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $c_{max}$  apixabanu. Preto sa súbežné užívanie týchto silných induktorov a apixabanu neodporúča. Pri súčasnom užívaní menej silných inhibítov oboch enzymových systémov alebo pri menej silnej inhibícii iba jedného z nich sa úprava dávky apixabanu nevyžaduje. Jeho podávanie si však aj napriek tomu vyžaduje zvýšenú opatrnosť. Naopak, silné induktory CYP3A4 a P-gp s typickým predstaviteľom rifampicínom vedú k zníženiu AUC, ako aj  $c_{max}$  apixabanu, čo môže viesť k jeho nedostatočnému antikoagulačnému účinku. Preto v prípade nutnosti súbežného podávania týchto induktorov a antikoagulačnej

**Tabuľka 4.** Interakcie apixabanu so skupinou liečiv ovplyvňujúcou CYP3A4 a P-gp

silné inhibítory CYP3A4 a P-gp	azolové antimykotiká (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) a inhibítory HIV proteáz (ritonavir)	súbežné užívanie apixabanu sa neodporúča
stredne silné alebo slabé inhibítory CYP3A4 a P-gp	napríklad: diltiazem, naproxén, amiodaron, verapamil, chinidín	súbežné užívanie apixabanu nevyžaduje úpravu dávky, no zvýšenú opatrnosť áno
silné indukátory CYP3A4 a P-gp	napríklad: rifampicín, fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný	úprava dávky apixabanu sa nevyžaduje, avšak silné indukátory sa majú používať s opatrnosťou

profylaxie u pacientov s NVAF treba túto kombinovanú liečbu starostlivo prehodnotiť. Príklady iných liekov ovplyvňujúcich CYP3A4 alebo P-gp sú uvedené v tabuľke 4.

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantami kontraindikovaná. Pri kombinovanom podaní s jednorazovou dávkou enoxaparínu sa pozoroval aditívny účinok na anti-FXa aktivitu (2). Je povolená iba v krátkom období počas premostovacích režimov a v prípade podávania dávok UFH potrebných na udržanie priechodnosti centrálného venózneho alebo artériového katétra (2). Súbežné podanie s antiagreganciami (ASA, klopidogrel, prasugrel) neovplyvňovalo doštičkové funkcie vo vyššej miere ako podanie protidoštičkových liekov samotných (2). Preto je takáto liečba možná vo výnimočných situáciách, napríklad, ak sú NOAC indikované v prevencii NCMP u pacientov, ktorí prekonalí AKS pred menej ako 1 rokom. Súbežne s apixabanom sa neodporúčajú užívať ďalšie lieky, ktoré sú spájané s ťažkým krvácaním: trombolytiká, inhibítory receptora GPIIb/IIIa, antidepresíva typu SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) a SNRI (selective norepinephrine reuptake inhibitors), dipyridamol, dextrán a sulfipyrazón (2).

### Postup v prípade potreby premostenia jednotlivých antikoagulačných režimov (9)

Premostenie medzi jednotlivými antikoagulačnými režimami sa riadi všeobecne platnými odporúčaniami pre skupinu NOAC:

- prechod z VKA na apixaban NOAC je možný ihneď, keď hodnota INR pri vysadení liečby VKA klesne na  $\leq 2,0$ ;
- prechod z UFH na NOAC je možný ihneď po prerušení podávania i. v. UFH (polčas – 2 hod.), u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek je však nutná opatrnosť, lebo eliminácia UFH je predĺžená;
- prechod z LMWH na NOAC je možný v predpokladanom čase nasledujúcej dávky LMWH;

- prechod z NOAC na VKA je ovplyvnený pomalým nástupom účinku VKA, keďže dosiahnutie terapeutickkej hodnoty INR pri VKA môže trvať 5 – 10 dní s veľkou individuálnou variabilitou. Preto je potrebné podávať súbežne NOAC a VKA, kým sa INR zvýši na  $\geq 2,0$ , podobne ako je to s podávaním LMWH, keď sa začínajú podávať VKA;
- prechod na UFH alebo LMWH je možný ihneď v predpokladanom čase nasledujúcej dávky NOAC;
- prechod z jedného NOAC na iné NOAC je možný v predpokladanom čase nasledujúcej dávky pôvodného NOAC, s výnimkou situácie, keď sa očakáva vyššia než terapeutická plazmatická koncentrácia pôvodného NOAC (napríklad u pacienta so závažným poškodením funkcie obličiek);
- prechod z ASA alebo klopidogrelu na NOAC je možný ihneď po prerušení liečby ASA, respektíve klopidogrelom. Výnimkou je potreba kombinovanej liečby NOAC + ASA (respektíve klopidogrel) s vedomím zvýšeného rizika krvácania pri tejto liečbe.

Apixaban sa najmä u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieňí javí na základe doteraz zrealizovaných klinických štúdií a dostupných poznatkov ako účinná alternatíva warfarínu pri lepšom bezpečnostnom profile. Na základe metaanalýz môžu niektoré skupiny pacientov vyslovene profitovať z užívania apixabanu (pacienti s anamnézou krvácania z GITu, pacienti so stredne ťažkým až ťažkým obličkovým zlyhaním ( $> 15$  ml/min.) a pacienti s anamnézou IM  $< 1$  rok). Kvôli absencii účinného antidota a taktiež obmedzenej dostupnosti špecifických testov na monitorovanie antikoagulačného účinku apixabanu, si začatie liečby apixabanom vyžaduje zvýšenú pozornosť. Prvoradou podmienkou účinnej a bezpečnej antikoagulačnej liečby apixabanom je dôsledný výber pacientov vhodných na začatie liečby. Pri režime užívania dvakrát denne zohráva úlohu aj vynikajúca „compliance“ pacienta k liečbe. Je potrebné prihli-

dať najmä na obličkové a hepatálne funkcie, celkovú komorbiditu a z nej vyplývajúce riziko krvácajúcich komplikácií, ako aj na možné medzilikové interakcie.

**Podakovanie:** Táto práca bola podporená projektmi APVV 0222-11, Vega 1/0016/12, CEPV I (ITMS 26220120016) a CEVPET (ITMS 26220120053).

### Literatúra

- Liew A, Eikelboom JW, O'Donnel M, Hart RG. Assessment of anticoagulation intensity: a management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29:34–44.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Eliquis. December 2013.
- Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban and apixaban. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29:S24–S33.
- Granger CB, Alexander JH, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [online]. *N Eng J Med*. 2011. Available from: <http://www.siacardio.org/addons/ARISTOTELE.pdf>.
- Lassen MR, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375:807–815.
- Lassen MR, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Eng J Med*. 2010;26:2487–2498.
- Desai J, Granger CB, Weitz JJ, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013;78(2).
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625–651.
- Špecifické situácie pre dabigatran – spoločné odporúčania odborných spoločností [online]. Available from: <http://www.ssht.sk/Sites/17/UserFiles/Dabigatran\_spec\_situacie.pdf>.
- Hohnloser SH, Shestakovska O, Eikelboom J, et al. The effects of apixaban on hospitalizations in patients with different types of atrial fibrillation: insights from AVERROES trial. *European Heart Journal*. 2013;34:2752–2759.
- Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(5):776–786.
- Deedwania P, Huang GW. An evidence-based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evidence*. 2012;7:49–59.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [online]. *Stroke*. 2012. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2012/11/13/STROKEAHA.112.673558>.
- Weitz JJ, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? *American Society of Hematology*. 2013;536–640.
- Pokorney SD, Sherwood MW, Becker RC. Clinical strategies for selecting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36:163–174.

### MUDr. Zuzana Jedináková

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziologickej JLF UK, Univerzitná nemocnica Martin, Kollárova 2, 036 01 Martin, jedinakova@jfmed.uniba.sk