

Apiksaban w codziennej praktyce klinicznej — dla jakiej grupy pacjentów?

Apixaban in everyday clinical practice — which patients to treat?

Anna Szpotowicz¹, Iwona Gorczyca-Michta², Małgorzata Krzciuk¹, Beata Wożakowska-Kapłon²

¹Oddział Kardiologii Zespołu Opieki Zdrowotnej w Ostrowcu Świętokrzyskim

²Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

STRESZCZENIE

Powszechne zastosowanie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K spowodowało istotny postęp w leczeniu przeciwkrzepliwym. Apiksaban jako przedstawiciel bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa jest zarejestrowany w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. Jest to doustny, wysoce wybiórczy, odwracalny, bezpośredni inhibitor aktywnego czynnika Xa. Wyniki badań klinicznych potwierdzają jego skuteczność w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz wysoki profil bezpieczeństwa.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 424–428

Słowa kluczowe: apiksaban, migotanie przedsionków, leczenie przeciwkrzepliwe, klirens kreatyniny

ABSTRACT

The widespread use of oral anticoagulants that are not vitamin K antagonists reflects a progress in anti-thrombotic treatment. Apixaban is a direct inhibitor of the Xa factor that is registered for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. It is an oral, highly selective, reversible and direct inhibitor of the activated Xa factor. Based on clinical trials, apixaban is effective in preventing thromboembolic complications and has a high safety profile.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 424–428

Key words: apixaban, atrial fibrillation, anticoagulation, creatinine clearance

Adres do korespondencji:

lek. Anna Szpotowicz
Oddział Kardiologii
Zespół Opieki Zdrowotnej
ul. Szymanowskiego 11
27–400 Ostrowiec Świętokrzyski
e-mail: szpotowiczanna@wp.pl

WPROWADZENIE

Wprowadzenie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonists oral anticoagulants*) do terapii przeciwkrzepliwej stanowiło ogromny sukces i zapewniło duży postęp, głównie dzięki bezpośredniemu działaniu na aktywne formy czynników krzepnięcia — IIa i Xa. Do tej grupy leków, wprowadzonych na rynek po zakończeniu wieloletnich prób klinicznych, należą etaksylan dabigatranu, riwaroksaban, edoksaban i apiksaban. Zalety NOAC wiążą się z:

- szybkim początkiem działania (pełne działanie po średnio 1–2 h);
- krótkim okresem półtrwania w osoczu (gdą czynność nerek jest dobra: dabigatran — do 17 h, riwaroksaban — do 11 h);
- efektem antykoagulacyjnym o małej zmienności międzyosobniczej;
- szerokim oknem terapeutycznym i brakiem interakcji z dietą oraz z brakiem konieczności monitorowania efektu antykoagulacyjnego.

Apiksaban znajduje szerokie zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej — między innymi w postępowaniu przeciwzakrzepowym migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych w przypadku AF jest bardzo wysokie — według danych udary mózgu występują 5-krotnie częściej u chorych z arytmia, przy 2-krotnie wyższym odsetku zgonów [1, 2].

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE I FARMAKODYNAMICZNE APIKSABANU

Apiksaban wyróżnia wysoką biodostępnością (60–70%), szybkim wchłanianiem (początek działania po 30 min, maksymalne stężenie po 3–4 h) oraz 8–15-godzinny okres półtrwania (całkowity czas działania wynosi 24 h). Może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Wykazuje liniową formę farmakokinetyki; ekspozycja na lek zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Cechuje się podobnym zakresem działania po podaniu w formie zawiesiny, czyli rozkruszonej tabletki rozpuszczonej w 30 ml wody, jak po tradycyjnym zastosowaniu doustnie. Zaletą tej drogi podania jest możliwość wykorzystania w terapii u pacjentów wymagających założenia zgłębnika nosowo-żołądkowego. Apiksaban wiąże się z białkami osocza w około 87%. Specyfiką tego leku jest obecność licznych dróg eliminacji, przez co nie obciąża wyłącznie jednego narządu; jest wydalany drogami wątrobową (w 75% z kałem) i nerkową (w 25% z moczem), a także

z żółcią i bezpośrednio drogą jelitową. Farmakodynamika i farmakokinetyka apiksabanu została dobrze poznana — wykazano jego interakcje z inhibitorami/induktoraми CYP3A4 i glikoproteiny P oraz niewielką lub brak interakcji z dietą i alkoholem. Lek występuje w osoczu człowieka w postaci niezmienionej; nie stwierdzono jego metabolitów we krwi. U osób z przewlekłą chorobą nerek nie obserwowano wpływu zaburzeń czynności nerek na maksymalne stężenie apiksabanu. Wiadomo jednak, że istnieje korelacja między klirensiem kreatyniny a stężeniem leku. W przypadku klirensu kreatyniny 80–51 ml/min stężenie apiksabanu wzrasta odpowiednio o 16%, gdy wartość ta wynosi 50–30 ml/min — o 29%, a przy 29–15 ml/min — o 44%. Jednak zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem anty-Xa. Mimo stosowania hemodializ nie uzyskuje się bezpośrednio całkowitego usunięcia działania leku z organizmu. W trakcie badań nie obserwowano wpływu łagodnych ani umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby na zmiany farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. U pacjentów w podeszłym wieku, tj. powyżej 65. roku życia, stwierdzono wyższe stężenie leku niż u osób młodszych. W czasie codziennego stosowania apiksabanu nie ma konieczności monitorowania parametrów układu krzepnięcia. Lek jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i podczas laktacji oraz u osób z ciężkimi chorobami nerek lub wątroby. Po około 24 godzinach od odstawieniu następuje ustąpienie działania przeciwkrzepliwego leku, co zależy przede wszystkim od stężenia w osoczu i czasu połowicznej eliminacji [3]. Należy nadmienić, że dotychczas nie opracowano antidotum na apiksaban. Trwają jednak prace nad środkami pozwalającymi odwrócić działanie bezpośrednich inhibitorów Xa. Duże nadzieje budzi andeksanet alfa — cząsteczka wykazująca strukturalne podobieństwo do Xa, która stanowi potencjalne antidotum zarówno na apiksaban, jak i riwaroksaban. Andeksanet alfa, po wstępnym podaniu dożylnym, w ciągu kilku minut pozwalał przywrócić ponad 90% aktywności czynnika Xa u około 70% osób, u których go zastosowano, jednak efekt działania był krótkotrwały (1–2 h) [4].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA APIKSABANU U CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Apiksaban jest zarejestrowany do zapobiegania udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym AF, u których występuje co najmniej jeden z czynników ryzyka zmian zakrzepowo-

-zatorowych: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*), wiek ponad 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowo niewydolność serca. W tym wypadku stosuje się standardową dawkę leku 2 razy 5 mg. Kolejnymi wskazaniem są zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, a także leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) (dawka 2×10 mg/d. doustnie przez 7 dni, następnie 2×5 mg) oraz zapobieganie nawrotowej DVT i PE (w tym przypadku dawkę zmniejsza się do $2 \times 2,5$ mg/d.) [3].

BADANIA KLINICZNE DOTYCZĄCE

ZASTOSOWANIA APIKSABANU W PREWENCJI POWIKŁAŃ

Apiksaban uzyskał rejestrację w zapobieganiu udarowi mózgu u chorych z AF w 2012 roku — podstawą rejestracji były badania kliniczne z zastosowaniem apiksabanu u chorych z AF, w tym AVERROES (*Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment*) i ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*).

Badanie AVERROES stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, w której uczestniczyło 5598 pacjentów z niezastawkowym AF, uznanych za nieodpowiednich do stosowania antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) [4]. Losowo przydzielono leczenie apiksabanem w dawce 2 razy 5 mg/dobę doustnie lub 2 razy 2,5 mg/dobę w przypadku wskazań do zmniejszenia dawki. Kolejną grupę poddano leczeniu kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w pojedynczej dawce dobowej od 81 mg do 324 mg. W trakcie trwającej rok obserwacji wykazano, że w porównaniu z ASA apiksaban obniżał ryzyko udaru lub zatorowości

obwodowej bez istotnego zwiększenia częstości poważnych krwawień, w tym krwawienia śródczaszkowego.

Z kolei badanie ARISTOTLE stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę, w której 5395 pacjentów włączono do grupy leczonej apiksabanem w dawce 10 mg 2 razy/dobę przez 7 dni, a następnie w dawce 5 mg 2 razy/dobę, lub do grupy leczonej enoksaparyną podawaną w dawce 1 mg/kg mc. podskórnie 2 razy/dobę przez co najmniej 5 dni (do czasu uzyskania wartości terapeutycznych międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*], czyli mieszczącego się w zakresie 2,0–3,0) i warfaryną podawaną doustnie przez 6 miesięcy [6]. Głównym celem badania było stwierdzenie, czy apiksaban jest równorzędny z warfaryną w zmniejszaniu liczby udarów zarówno niedokrwiennych, jak i krwotocznych lub zatorowości systemowej u pacjentów z AF obciążonych co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto wystąpienie udaru lub zatorowości systemowej. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że u pacjentów z AF cechujących się co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru apiksaban obniża ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej o 21% w porównaniu z warfaryną, w odniesieniu do ciężkiego krwawienia o 31% oraz do zgonu o 11% [6]. Przez 1,8 roku okresu badania na każdych 1000 pacjentów leczonych apiksabanem, w porównaniu z terapią warfaryną, uniknięto: udaru u 6 pacjentów, ciężkich krwawień u 15 osób, zgonów u 8 leczonych. Najwyższą efektywność leczenia apiksabanem w porównaniu z warfaryną odnotowano w odniesieniu do unikania udarów krwotocznych — dotyczyło to 4 na 1000 pacjentów [6].

W kolejnym badaniu, AMPLIFY-EXT (*Extra Year of Apixaban Safely Cuts Long-Term Recurrent-VTE Risk*), przebadano łącznie 2482 pacjentów, u których zastosowano apiksaban w dawce 5 mg 2 razy/dobę doustnie lub 2,5 mg

Tabela 1. Kryteria włączenia do badań AVERROES i ARISTOTLE (opracowano na podstawie [4, 6])

Badanie	Kryterium włączenia do leczenia	Porównywane leki	Liczba pacjentów
AVERROES	Niezastawkowe migotanie przedsionków i ≥ 1 czynnik ryzyka udaru mózgu (wiek ≥ 75 lat, przebyty udar, przebyty TIA, zatorowość systemowa w wywiadzie, objawowa niewydolność serca)	Apiksaban v. ASA	5598
ARISTOTLE	Niezastawkowe migotanie przedsionków i ≥ 1 czynnik ryzyka udaru mózgu (wiek ≥ 75 lat, przebyty udar, przebyty TIA, zatorowość systemowa w wywiadzie, objawowa niewydolność serca)	Apiksaban v. enoksaparyna, warfaryna	5395

AVERROES — *Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment*; ARISTOTLE — *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*; TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający atak niedokrwienny; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

Tabela 2. Twarde punkty końcowe w badaniach AVERROES i ARISTOTLE (opracowano na podstawie [4, 6])

Badanie	Częstość wystąpienia twardego punktu końcowego					
	Udar mózgu		Zatorowość		Zgon	Ciężkie krwawienie
	Niedokrwienny	Krwotoczny	Obwodowa	Systemowa		
AVERROES	1,73 (%/rok)	0,19 (%/rok)	0,06 (%/rok)		2,65 (%/rok)	0,16 (%/rok)
ARISTOTLE	0,97 (%/rok)	0,24 (%/rok)		0,09 (%/rok)	Spadek ryzyka o 11%	0,06 (%/rok)

AVERROES — *Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment*; ARISTOTLE — *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*

2 razy/dobę, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo przez 12 miesięcy po zakończeniu trwającego 6 lub 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Wykazano przewagę obu dawek apiksabanu nad placebo pod względem wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była nawrotowa VTE niezakończona zgonem lub zgon z innej przyczyny. Nie obserwowano różnicy w zakresie poważnych krwawień między grupami stosującymi apiksaban oraz placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu po zabiegu ablacji są analizowane w rozpoczętym w grudniu 2014 roku badaniu klinicznym AXAFA (*Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy*) [7].

Z kolei zadaniem badania ANNEXA (*Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of fXA Inhibitors — Apixaban*) jest ocena skuteczności andeksanetu alfa w odwracaniu efektów działania apiksabanu. Ze względu na coraz większe zastosowanie NOAC jako leków preferowanych w niezastawkowym AF, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2016 roku, istnienie swobodnego przeciwciała dla grupy inhibitorów czynnika Xa jest najważniejszym i jednym z najciekawszych dociekań w badaniach klinicznych. Po podaniu andeksanetu alfa w krótkotrwałym wlewie dożylnym u zdrowych ochotników wykazano szybkie zmniejszenie aktywności anty-Xa oraz stężenia wolnego apiksabanu w osoczu. W celu utrzymania efektu działania konieczne było jednak zastosowanie stałego wlewu tego leku [8].

Następnym istotnym badaniem jest ARTESiA (*Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic Events in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation*). Oceniano w nim skuteczność apiksabanu w porównaniu z ASA w przypadku niemego klinicznie AF u pacjentów ze stymulatorem serca, co wiązało się ze znacznie wyższym ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych [9].

W prowadzonych badaniach poświęconych skuteczności apiksabanu wykazano, że lek ten między innymi obniża ryzyko wystąpienia:

- udaru mózgu, zatorowości układowej, dużego krwawienia i TIA w porównaniu z leczeniem warfaryną;
- udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału serca, zgonu z przyczyn naczyniowych w porównaniu z leczeniem za pomocą ASA.

Praktyczne aspekty zastosowania apiksabanu to przede wszystkim bezpieczeństwo podawania i brak konieczności monitorowania parametrów krzepliwości krwi. Lek ten minimalizuje ryzyko poważnych krwawień. Może być stosowany u pacjentów z niezastawkowym AF w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Apiksaban jest lekiem dla pacjentów z obciążeniami w postaci przewlekłej choroby nerek, cukrzycy, podeszłego wieku, udaru mózgu, epizodu TIA, nadciśnienia tętniczego. W porównaniu z dabigatranem apiksaban obniża ryzyko dużych krwawień, a także zapewnia mniejsze ryzyko udarów krwotocznych. Pośrednie analizy wskazują na niższe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas leczenia apiksabanem w dawce 5 mg i taką dawkę można podawać chorym, którzy przeżyli poważne krwawienie z przewodu pokarmowego [10]. Jest to doustny, wysoce wybiórczy, odwracalny, bezpośredni inhibitor aktywnego czynnika Xa — hamowanie jego aktywności przerywa wewnątrz- i zewnątrzpochođną kaskadę krzepnięcia krwi, co pośrednio hamuje wytwarzanie trombiny [3]. W prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych AF należy stosować go w dawce 5 mg 2 razy/dobę, a u pacjentów ze stężeniem kreatyniny większym lub równym 1,5 mg/dl (w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg) zaleca się stosowanie mniejszej dawki — 2,5 mg 2 razy/dobę (tab. 3) [3]. W wytycznych ESC z 2014 roku dotyczących postępowania w PE dopuszczono stosowanie wszystkich NOAC, w tym apiksabanu, w ostrej fazie PE o pośrednim ryzyku zgonu oraz w przedłużonej terapii przeciwkrzepliwej jako alternatywy dla heparyny lub VKA [11]. Warto pamiętać

Tabela 3. Wskazania do zastosowania zmniejszonej dawki apiksabanu (źródło [2])

Masa ciała ≤ 60 kg

Wiek > 80. rż.

Stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)

o tym, że apiksaban można łączyć z lekami przeciwplatekcyjnymi, takimi jak ASA, kłopidogrel czy prasugrel. W trakcie terapii apiksabanem nie zaleca się natomiast stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Istotny jest także schemat przygotowania pacjenta do zabiegu operacyjnego. W przypadku planowego zabiegu obciążonego wysokim lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia lek należy odstawić na co najmniej 48 godzin. Jeśli ryzyko jest niskie, to zaleca się odstawienie apiksabanu na 24 godziny. Podawanie leku należy wznowić jak najszybciej po ustaniu hemostazy i stabilizacji stanu klinicznego pacjenta.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Strepikowska A, Buciński A. Udar mózgu — czynniki ryzyka i profilaktyka. *Farm Pol.* 2009; 65: 46–50.
2. Woźniakowska-Kapłon B, Gorczyca-Michta I, Filipiak KJ, et al. Prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków — propozycja algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Forum Med Rodz.* 2013; 7: 1–15.
3. Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków. Analiza kliniczna. Health Quest, Warszawa 2013.
4. Portola Pharmaceuticals News Release — 9 stycznia 2015, San Francisco. Phase 3 ANNEXA-R Study of Andexana and Factor Xa Inhibitor XARELTO® (rivaroxaban) Met Primary Endpoint With High Statistical Significance. Dostępne na: <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=2005429>.
5. Mysiak A, Kaaz K, Kobusiak-Prokopowicz M, et al. Migotanie przedsionków — praktyczne aspekty terapii przeciwzakrzepowej. *Family Med. Prim. Care Rev.* 2013; 15: 471–473.
6. Szczerba E. Apiksaban skuteczniejszy i bezpieczniejszy od warfaryny u pacjentów z migotaniem przedsionków: badanie ARISTOTLE. *Kardiol Pol.* 2012; 70: 196–198.
7. German Atrial Fibrillation Network. Apixaban during atrial fibrillation catheter ablation: comparison to vitamin K antagonist therapy (AXAFA). NLM Identifier: NCT02227550. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227550>.
8. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J. i wsp. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2413–2424.
9. Population Health Research Institute. Apixaban for the reduction of thromboembolism in patients with device-detected subclinical atrial fibrillation (ARTESiA). NLM Identifier: NCT01938248. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938248>.
10. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
11. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. i wsp. Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3069, 3069a.