

ALFIMEPRÁZA – NOVÉ FIBRINOLYTIKUM

Jozef Kolář

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

Príspevek se zabývá popisem vývoje alfimeprázy – nové, fibrinolyticky účinné látky, nového potenciálního léčiva k terapii akutní ischemické mrtvice, okluze katétru a akutní periferní arteriální okluze. Alfimepráza rozpouští krevní sraženinu rychleji než v současnosti používaná léčiva díky specifickému mechanismu účinku, přímo degraduje fibrin.

Klíčová slova: alfimepráza, fibrinolytikum, trombolýza.

ALFIMEPRASE – A NOVEL, DIRECT-ACTING FIBRINOLYTIC AGENT

This article describes the continuing investigation of alfimeprase, a novel direct-acting thrombolytic agent for its indications – the treatment of acute peripheral arterial occlusion, stroke, and catheter occlusion. Alfimeprase dissolves blood clots faster than current therapies, degrades fibrin directly.

Key words: alfimeprase, fibrinolytic agent, thrombolysis.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(1): 18–22

Úvod

Trombolytika jsou léčiva používaná k rozpuštění (lýze) vytvořených krevních sraženin (trombů) prostřednictvím jejich působení na fibrinolytický systém. Krevní sraženiny se mohou vyskytnout v jakémkoli vaskulárním lůžku, pokud se však vyskytnou v koronárních, cerebrálních nebo pulmonálních cévách, mohou bezprostředně ohrozit život pacienta. Koronární tromby způsobují infarkt myokardu, cerebrovaskulární tromby iktus a pulmonální tromby v podobě tromboembolie mohou vést k oběhovému selhání, proto je důležité rychle je diagnostikovat a léčit.

V současnosti jsou jedinými používanými trombolyticky enzymy nejrozličnějšího původu a jejich deriváty, připravené genovou technologií. Tradují se tři hlavní skupiny těchto léčiv: tkáňové aktivátory plazminogenu (tPA), streptokináza a urokináza. Častěji se užívá logičtější rozdělení na selektivní a neselektivní. Fibrinolytika dělíme z praktických důvodů podle selektivity účinku k plazminu volnému a vázanému na fibrin. Neselektivní (streptokináza a urokináza) mohou, vedle plazminu vázaného v trombu, aktivovat i plazmin volný, tj. plazmatický. Tato systémová aktivace plazminu je nevýhodná. Plazmin má totiž jiné funkce než fibrinolýzu. Aktivuje bradykinin (s následnou vazodilatací a rizikem poklesu krevního tlaku), degraduje fibrinogen a řadu prokoagulačních faktorů (čímž zvyšuje riziko krvácení). Selektivní fibrinolytika (altepláza a její analoga) díky specifické vazbě na fibrin neaktivují volný plazmin a jejich aplikace je proto bezpečnější. V cirkulaci totiž kolují v málo aktivní formě, k aktivaci dochází až vazbou na fibrin.

V rámci anatomicko-terapeuticko-chemického klasifikačního systému (ATC systém) Automatizovaného informačního systému o léčivých přípravcích (AISLP verze 2008.1) je začleněna farmakologická, resp. terapeutická podskupina B01A

Antikoagulantia, antitrombotika. Její chemicko-terapeutická podskupina B01AD zahrnuje skupinu trombolytických enzymů (tabulka 1). Některé další studované trombolyticky aktivní látky do systému ATC dosud nezařazené uvádíme v tabulce 2.

Vedle trombolytických enzymů živočišného původu (ankrod, batroxobin – izolovány z hadích jedů; ankrod – serin-proteáza jedu malajského hada ploskolebce plantážního, Agkistrodon rhodostoma; batroxobin – enzym jedu amerického hada křovinaře sametového, Bothrops atrox) je to streptokoková streptokináza nebo i lidského organismu vlastní enzymy urokináza a především tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) a od něho biotechnologickými postupy získané deriváty.

Historicky prvním používaným trombolytikem byla streptokináza, objevená v roce 1933. Jedná se o extracelulární produkt β -hemolytického streptokoka.

Anistrepláza je anizoylovaným derivátem streptokinázy, proenzymem, který má funkci „proléčiva“,

z něhož se deacylací uvolňuje streptokináza. Jedná se o komplex streptokinázy a plazminogenu.

Urokináza je proteinový enzym produkovaný ledvinami a vylučovaný močí, poprvé byl popsán v roce 1951. Proto se někdy též označuje jako uPA (urinární typ aktivátoru plazminogenu). Také od urokinázy byly nověji biotechnologicky připraveny účinné deriváty. Jsou jimi nasarupláza a později sarupláza.

Tkáňový aktivátor plazminogenu, synonyma: fibrinokináza, Tissue Plasminogen Activator, t-PA, produkovaný endoteliálními buňkami cév, je polypeptidem 527 aminokyselin. Tento enzym je pro krátký poločas pro použití nevhodný. Stal se však předlohou, od které byly rekombinantní technologií připraveny trombolyticky účinné deriváty, pro které je charakteristická koncovka „tepláza“. Z nich je u nás registrována altepláza a nověji retepláza.

Altepláza (rtPA) je rekombinantní formou lidského tkáňového aktivátoru plazminogenu. Jedná se o biotechnologicky připravený glykoprotein.

Tabulka 1. Antikoagulantia, antitrombotika ATC skupina B01AD

ATC kód	Léčivo	Léčivý přípravek
B01AD01	Streptokináza	Streptase , Awelysin, Kabikinase, Streptase, Streptokinase
B01AD02	Altepláza, rt-PA	Actilyse , Activase, Besopartin
B01AD03	Anistrepláza	<i>Eminase, Iminase, Multilase</i>
B01AD04	Urokináza	Rheothromb , Ukidan, Abbokinase, Actosolv, Alphakinase, Corase
B01AD05	Fibrinolysin	
B01AD06	Brináza	
B01AD07	Retepláza	Rapilysin , Ekokinase, Retavase
B01AD08	Sarupláza	
B01AD09	Ankrod	<i>Arwin</i>
B01AD10	Drotrekogin alfa, rhAPC	Xigris
B01AD11	Tenektepláza, TNK-tPA	Metalyse , TNKase
B01AD12	Protein C	Ceprotin
B02BX03	Batroxobin	<i>Defibrase, Reptilase</i>

Legenda: Léčivé přípravky zaregistrované v ČR je psány tučně, přípravky zaregistrované a obchodované v jiných zemích jsou psány kurzivou. rhAPC – rekombinantní lidský aktivovaný protein C

Tabulka 2. Další trombolyticky aktivní látky

Léčivo	Léčivý přípravek
Názarupláza	<i>Thrombolyse, Tomieze</i>
Tisopláza	
Dutepláza	<i>Soclot</i>
Natepláza	<i>Milyzer, Tepase</i>
Siltepláza	<i>Plasminer</i>
Montepláza	<i>Cleactor</i>
Pamitepláza	<i>Solinase</i>
Lanotepláza	
Tisokináza	<i>Hapase, Plasvata</i>

Reteppláza je pomocí genetického inženýrství upravený menší derivát rekombinantní tPA, produkován buňkami *Escherichia coli*.

Do této skupiny rovněž patří tenektepláza (TNK-tPA). Tou je upravená molekula lidského tkáňového aktivátoru plazminogenu (altepláza, t-PA), která je produkována technologií rekombinantní DNA.

Další „teplázy“ jsou uváděny na trh v zahraničí (tabulka 2), jiné jsou dosud v klinickém hodnocení. Nativní t-PA je rovněž již používaná tisokináza.

Tato podskupina trombolitik se používá u akutního infarktu myokardu (IM), cerebrovaskulárního trombotického iktu a u plicních embolií. U akutního infarktu myokardu jsou tkáňové aktivátory plazminogenu preferovány před aplikací streptokinázy.

Z hlediska třídění trombolitik podle generací (podle specifity k fibrinu a časové posloupnosti jejich vývoje) se do skupiny trombolitik I. generace začleňují streptokináza, urokináza a anistrepláza (APSAC), do skupiny trombolitik II. generace se řadí tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA, dutepláza, altepláza), sarupláza, stafylokináza. Skupinu trombolitik III. generace tvoří retepláza, tenektepláza, lanotepláza, desmotepláza, montepláza, amediopláza.

Zvýšený výskyt kardiovaskulárních poruch provázených vznikem trombu činí enzymová fibrinolytika, jak již bylo uvedeno, léčivou volbou u infarktu myokardu, mozkových příhod a tromboembolií. Vzhledem k vyššímu riziku krvácení jsou použitelná jen u hospitalizovaných pacientů.

Na rozdíl od streptokinázy, urokinázy a t-PA, které účinkují tak, že aktivují plazminogen, trombolytické enzymy přímo odbourávají fibrinogen na labilní deriváty, které jsou snadno dále destruovány a vylučovány močí. Jsou indikovány u stavů hyperfibrinogenemie a u středních a těžkých poruch chronického periferního prokrvení.

Alfimepráza

Alfimepráza je enzym získaný pomocí rekombinantní DNA technologie. Jedná se o redukovanou formu fibrinolázy, známé fibrinolytické metaloproteinázy, která byla poprvé izolovaná z jedu hada ploskolebce amerického (*Agkistrodon contortrix contortrix*). Aktivní místo molekuly bylo poprvé popsáno

Manningem (1995), který identifikoval zinek vážící část molekuly fibrinolázy mezi aminokyselinami 139–159. Alfimepráza se mírně liší od nativní fibrinolázy, když obsahuje 201 aminokyselin s jinou N-terminální sekvencí, na rozdíl od fibrinolázy, která má 203 aminokyselin a již zmíněnou odlišnou N-terminální sekvenci. Z hlediska enzymatické aktivity jsou oba enzymy podobné.

Alfimepráza rychle rozpouští krevní sraženinu díky specifickému mechanismu účinku. Přímou degraduje fibrin, který poskytuje základní kostru pro tvorbu trombu. Alfimeprázu charakterizuje dobře tolerovaný bezpečnostní profil. Další výhodou je, že se trombolytická aktivita alfimeprázy patrně omezuje na místo aplikace, neboť je rychle inaktivována alfa-2 makroglobulinem, proteinem přirozeně se vyskytujícím v krvi.

Stručná chronologie informací o formě spolupráce stran zainteresovaných na výzkumu, vývoji a komercializaci alfimeprázy a výsledků prvních studií.

Alfimepráza byla původně součástí interního výzkumného programu společnosti Amgen. Ta v lednu 2002 uzavřela dohodu o spolupráci se společností Nuvelo (tehdy ještě pod názvem Hyseq Pharmaceuticals, Inc.), která se týkala vývoje a komercializace alfimeprázy. V lednu 2006 byla navázána globální spolupráce mezi společnostmi Nuvelo a Bayer HealthCare (BHC). V rámci této dohody bude BHC komercializovat alfimeprázu ve všech teritoriích kromě USA, společnost Nuvelo si podrží komercializační práva v USA. V prosinci roku 2006 obě společnosti oznámily neúspěch experimentální léčby alfimeprázou ve dvou klinických studiích. V dubnu 2007 se objevila informace o tom, že se pravděpodobně úspěšně dokončí vývoj alfimeprázy, následně oznámily zúžení indikačního vymezení pro použití alfimeprázy (viz poznámku na závěr).

Možné terapeutické využití

Alfimepráza se v současnosti hodnotí pro použití jako potenciální léčba akutní ischemické mrtvice, okluze katétru a akutní periferní arteriální okluze.

První cílovou indikací je akutní ischemická cévní mozková příhoda. S přibližně 700 000 případů ročně je v USA třetí hlavní příčinou úmrtí a hlavní příčinou závažné, dlouho trvající invalidizace. Každých 45 sekund je jeden člověk postižen iktem a každé tři minuty na něj jeden člověk zemře. K iktu dochází při blokování přenosu kyslíku a živin do mozku krevní sraženinou (ischemický iktus) – ten může být trombotický či tromboembolizační nebo v důsledku krvácení do mozku (hemoragický iktus). Toto přerušení zásobování části mozku v případě ischemických iktů (trombotický či embolizační) ústí v buněčnou smrt

a ztrátu funkce. Terapeutické možnosti volby pro pacienty s iktem jsou omezeny na dosud schválená léčiva a jejich profil vedlejších účinků. Alfimepráza představuje bezpečnější, rychleji působící intraarteriální terapii.

Druhou potenciální indikací je okluze centrálních vén. Onkologickým pacientům a pacientům s dalšími závažnými onemocněními jsou často aplikována vitální léčiva (chemoterapie, nutriční výživa, analgetika, antibiotika, krevní deriváty) pomocí centrálního venózního katétru. Odhaduje se, že jen v USA je každoročně zavedeno pět miliónů centrálních venózních katétrů a přibližně u 25 % (1,25 miliónů) z nich dochází k jejich neprůchodnosti způsobené krevními sraženinami. Tato obstrukce centrálního venózního katétru může zhoršit schopnost zavádět tekutiny nebo je odstraňovat přes katétr. Vzhledem k tomu, že katetry bývají zaváděny hlavně u pacientů, kteří vyžadují podání život zachraňujících léčiv, je rozhodující obnovení průchodnosti (průtoku) včas a s minimálním rizikem pro pacienta.

Třetí potenciální indikací je akutní periferní arteriální okluze, rovněž známá jako akutní končetinová ischemie. Rozvíjí se jako důsledek tvorby trombu nebo tromboembolie, při němž trombus obturuje nativní tepnu nebo štěp bypassu. Odhaduje se, že v USA, EU a Japonsku má zhruba 350 000 osob zkušenost s tímto stavem. Akutní periferní arteriální okluze může být prvním indikátorem vaskulárního onemocnění způsobeného aterosklerózou. Léčbou volby je otevřená cévní operace – může však být spojena s významnou morbiditou a mortalitou i délkou zotavovacího období. Potenciální alternativu nabízí lokální sprejová trombolýza. Akutní periferní arteriální okluze dolních končetin je významnou příčinou morbidit a amputací v USA s více než 100 000 případů hlášených ročně. Jako v případě infarktu myokardu k ní dochází při tvorbě krevní sraženiny. Akutní periferní arteriální okluze je závažný naléhavý případ, který vyžaduje promptní intervenci vedoucí k obnově krevního toku. V opačném případě může akutní periferní arteriální okluze vést k permanentnímu poškození nervů a svalů, gangréně, v závažnějších případech i k amputaci či dokonce ke smrti. Často používané aktivátory plazminogenu, jako například urokináza a aktivátor tkáňového plazminogenu, jsou podle literárních údajů spojeny s komplikacemi v podobě krvácení (intrakraniální hemoragie, vznik systémových lytických stavů) v důsledku zvýšených hladin cirkulujícího plazminu. K jejich nevýhodám také patří prolongované infuze trvající 24–36 hodin.

První zkušenosti s podáváním alfimeprázy lidem

Otevřená studie fáze I hodnotila bezpečnost, farmakokinetiku a trombolytický účinek alfimeprázy

u pacientů s chronickou periferní arteriální okluzí. Dvacet osob se zhoršením symptomů ischemie dolní končetiny zařazených do 6 měsíční studie bylo léčeno v pěti stoupajících dávkových kohortách (0,025 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg a 0,5 mg/kg). Léčivo bylo podáváno intraarteriálně nebo do trombu. Bezpečnost byla hodnocena až po 3 měsíce. Farmakokinetické parametry byly hodnoceny stanovením jak volné, tak na α_2 -makroglobulin navázané (celkové) alfineprázy. Nebyla pozorována žádná lokální ani systémová krvácení, koncentrace plazminogenu a fibrinogenu nebyly léčbou podstatně změněny. Rovněž nebyly hlášeny žádné intrakraniální hemoragie. Byly zaznamenány dvě přechodné s léčivem související nežádoucí příhody – kožní vyrážky a bolesti hlavy. Byly klasifikovány jako mírné. Nebyly pozorovány další systémové nežádoucí příhody v podobě periferních embolií, anafylaktického šoku, poškození tkání, ani změny EKG. Biologický poločas alfineprázy se pohyboval v rozmezí 11 až 54 minut. Přechodně byly sníženy sérové koncentrace α_2 -makroglobulinu v závislosti na dávce léčiva. U 8 osob (40 %) bylo po léčbě alfineprázou angiograficky potvrzeno zlepšení perfuze končetiny. To představovalo, vzhledem k chronické povaze arteriálního onemocnění, nečekané zjištění.

Fáze II – zkušenosti s podáním alfineprázy u periferní arteriální okluze

Fáze II mezinárodní, otevřená, randomizovaná studie hodnotila bezpečnost a aktivitu alfineprázy u pacientů s akutní periferní arteriální okluzí. Primárním cílem multicentrické studie (USA, Evropa, Jižní Afrika), skládající se ze dvou částí, bylo zhodnotit bezpečnost alfineprázy z hlediska výskytu významných hemoragických příhod (včetně intrakraniálních hemoragií), embolických příhod a míru všech dalších závažných i nezávažných nežádoucích příhod po různých dávkách léčiva. Sekundární cíle studie zahrnovaly stanovení aktivity alfineprázy – v jaké míře obnovuje arteriální tok, stanovení délky období bez otevřených cévních operací v průběhu 30 dní, stanovení závažnosti intervencí po léčbě alfineprázou v porovnání se základními plánovanými intervencemi. Rovněž byly hodnoceny hladiny sérového α_2 -makroglobulinu a imunogenita alfineprázy. Jedincům byla podávána alfinepráza v eskalované dávce 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg a 0,6 mg/kg v dílčích dávkách (odděleně dvě třetiny a třetina celkové dávky), v pulzních dávkách 1 ml léčiva každou minutu. Bezpečnost a účinek léčiva byly hodnoceny v průběhu dvou hodin po každé aplikaci alfineprázy a dále 18 až 24 hodin, 3 dní, 7 dní a 30 dní po podání léčiva. Na konci studie 113 jejích účastníků (průměrný věk 61,2 let, s rozmezím 28–88 let, 79 mužů,

tj. 69,9 %) byla podávána alfinepráza. U pěti ze 48 subjektů (10,4 %) ze skupiny pacientů léčených dávkou 0,6 mg/kg, dvou ze 49 subjektů (4,1 %) ze skupiny léčených dávkou 0,3 mg/kg a u žádného pacienta z těch, jimž byla aplikována alfinepráza v dávce 0,1 mg/kg, byly hlášeny významnější krvácivé příhody. Většinu z nich tvořila tvorba hematomu v místě arteriální punkce. U čtyř subjektů (8 %) ze skupiny, které byla aplikována dávka 0,3 mg/kg a jeden subjekt (6 %) ze skupiny léčených dávkou 0,1 mg/kg se objevila nejméně jedna hypotenzní událost. Investigátoři přisoudili souvislost této události s alfineprázou v osmi případech (50 %), všem až na jednoho byla podána dávka 0,6 mg/kg. Průměrné procento snížení α_2 -makroglobulinu po 18–24 hodinách činilo 38 %, 53 %, resp. 63 % ve skupinách s dávkou 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, resp. 0,6 mg/kg. U žádného jedince nebyl zaznamenán pokles α_2 -makroglobulinu o 100 %. Ve většině případů se hladina α_2 -makroglobulinu vrátila na výchozí základní úroveň po 14 dnech. Žádný pacient nezemřel, u žádného z pacientů se neobjevila intrakraniální hemoragie v průběhu 30 dní po podání alfineprázy. Trombolýza byla pozorována u 73 % subjektů, kteří dostávali dávku 0,6 mg/kg, u 76 % pacientů léčených dávkou 0,3 mg/kg a u 50 % těch, kterým byla alfinepráza podávána v dávce 0,1 mg/kg. Obvykle hlášené nežádoucí příhody jsou uvedeny v tabulce 3. Dodatek: všem pacientům byla podávána kyselina acetylsalicylová v dávce 75–325 mg denně a nefrakcionovaný heparin v bolusové dávce 2000 jednotek před léčbou a v dávce 500 jednotek/hodina v infuzi trvající 24 hodin. Závěr: alfinepráza byla pacienty celkově dobře snášena, nežádoucí příhody byly převážně mírné, s nízkým výskytem významnějšího krvácení. Za optimální dávku se považují 0,3 mg/kg. (NAPA-1).

Fáze II – zkušenosti s okluzí centrálního venózního katétru

Ve fázi II multicentrické, randomizované, dvojité slepé, kontrolované studie se porovnávala účinnost a bezpečnost jedné nebo dvou instilací ze tří fixních intraluminálních dávek alfineprázy u pacientů s okludovaným centrálním venózním zařízením. Záměrem bylo znovu obnovit průchodnost okludovaného centrálního venózního katétru. V aktivní kontrolní větvi se použila schválená dávka 2,0 mg alteplázy (Cathflo® Activase®, Genentech). Sledovaní pacienti (n = 55, z toho 39 žen, tj. 71 %, průměrný věk 52,6 ± 2,6 let, s rozmezím 21–87 let) byli klinicky stabilní a měli dysfunkční, dočasně zavedený centrální venózní katétr. Tato dysfunkce byla definována jako neschopnost katétru odstranit 3 ml krve. Byly použity jedna nebo dvě instilace (konečný objem 2 ml) jedné ze tří dávek alfineprázy (0,3 mg, 1,0 mg a 3,0 mg) nebo 2,0 mg přípravku CathfloActivase®. Průchodnost katétru byla hodnocena 5 minut, 15 minut, 30 minut a 120 minut po podání každé dávky. Pokud nebyla průchodnost dosažena 120 minut po první dávce alfineprázy nebo alteplázy, byla pacientům podána druhá dávka. Obnovení průchodnosti bylo definováno jako schopnost odstranit 3 ml krve a zavést 5 ml fyziologického roztoku prostřednictvím ošetřovaného katétru. Výskyt nežádoucích příhod byl sledován po dobu 30 dní po podání studovaných léčiv. Nebyla hlášena žádná systémová krvácení, intrakraniální hemoragie, embolické příhody, hypotenzní události, nebo úmrtí v souvislosti s aplikací léčiva. U jednoho pacienta (2 %) byla v 30denním období sledování diagnostikována infekce, která souvisela s katétre. Výsledky lze shrnout do tabulky 4. Alfinepráza v dávce 3,0 mg vedla k nejvyšší míře průchodnosti 120 minut po první a druhé dávce. Všechny tři velikosti dávek byly aktivnější než altepláza v průběhu

Tabulka 3. Obvykle hlášené nežádoucí příhody ve studii NAPA-1

	Dávka alfineprázy			
	0,1 mg/kg (n=16)	0,3 mg/kg (n=49)	0,6 mg/kg (n=48)	Σ pacientů (n=113)
Pacienti s ≥ 1 NP	8 (50,0)	24 (49,0)	36 (75,0)	68 (60,2)
VASKULÁRNÍ PORUCHY				
Arteriální trombóza končetiny	1 (6,3)	1 (2,0)	4 (8,3)	6 (5,3)
Perifúzní hypotenze	1 (6,3)	1 (2,0)	9 (18,8)	11 (9,7)
Periferní ischemie	1 (6,3)	4 (8,2)	7 (14,6)	12 (10,6)
CELKOVÝ STAV A MÍSTO APLIKACE				
Hematom v místě katétru	1 (6,3)	2 (4,1)	5 (10,4)	8 (7,1)
Periferní edém	0 (0,0)	3 (6,1)	3 (6,3)	6 (5,3)
KREVŇÍ A LYMFATICKÉ PORUCHY				
Anémie	0 (0,0)	2 (4,1)	6 (12,5)	8 (4,1)
Prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času	0 (0,0)	3 (6,1)	4 (8,3)	7 (6,2)
Zvýšení hladiny krevní kreatininfosfokinázy	1 (6,3)	1 (2,0)	4 (8,3)	6 (5,3)
MUSKULOSKELETÁLNÍ PORUCHY				
Bolesti v končetinách	0 (0,0)	2 (4,1)	5 (10,4)	7 (6,2)

Legenda: NP = nežádoucí příhoda

Tabulka 4. Sumární výsledky studie NuCath

Kumulativní míra obnovy průchodnosti	T=0	Dávka 1				Dávka 2			
	Min.	5	15	30	120	5	15	30	120
0,3mg A. (n=16)	0	13	13	25	38	38	38	38	44
1,0mg A. (n=16)	0	13	44	44	56	56	56	56	56
3,0mg A. (n=10)	0	40	50	60	60	60	60	60	80
2,0mg CA (n=13)	0	0	0	23	46	54	62	62	62

Legenda: A = alfinepráza, CA = Cathflo® Activase®

prvních 15 minut léčby. Dávky alfineprázy 1,0 mg a 3,0 mg vedly k více než 40% obnově průchodnosti a porovnání s 0 % po podání přípravku Cathflo® Activase®. Publikované výsledky demonstrují, že alfinepráza může rychle obnovit funkce okludovaných katétrů (NuCath). Na základě těchto výsledků byly iniciovány dvě mezinárodní studie fáze III (SONOMA-2), které hodnotily dávku 3,0 mg alfineprázy podanou do okludovaného katétru.

Další klinické studie v přehledu

Záměrem studie NAPA-3 bylo přímé porovnání bezpečnosti a účinnosti přímo do trombu podané alfineprázy v dávce 0,3 mg/kg s placebem u pacientů s akutní periferní arteriální okluzí. Měřítkem bylo 30denní období bez otevřených cévních operací.

Typ a design studie: intervenční, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie fáze III.

Popis: Prozatím zůstává nenaplněna potřeba zlepšit trombolytickou terapii akutní periferní arteriální okluze. V současnosti používané aktivátory plazminogenu mohou vést ke zvýšeným hladinám cirkulujícího plazminu, které mají za následek systémový „lytický stav“, který nerozlišuje mezi fyziologickou a patologickou trombózou. Obecně vzato je problematické použití průměrné délky infuze aktivátoru plazminogenu více než 24 hodin, za účelem dosažení úspěšné trombolýzy u onemocnění, u nichž opožděné obnovení krevního toku může vést k ireverzibilnímu ischemickému poškození. Přímá trombolýza, jako alfinepráza, s rychlým mechanismem účinku a potenciálně bezpečnějším profilem, pokud jde o krvácení, by mohla napomoci rychlému obnovení krevního toku a předejít otevřeným cévním operacím.

Záměrem studie CARNEROS-1 je určit bezpečnou a účinnou bolusovou dávku intraarteriálně/přímo do trombu podané alfineprázy u akutní ischemické mozkové mrtvici 3 až 9 hodin po vzniku symptomu, která vede k obnově neurologických funkcí a rychlému otevření arterií.

Typ a design studie: intervenční, multicentrická, otevřená studie fáze II.

Popis: V současnosti schválená farmakoterapie akutní ischemické mrtvice je limitována potřebou léčit pacienta v průběhu 3 hodin po vzniku symptomu. Alfinepráza působí na degradaci fibrinu přímo

a je lokálně inaktivována cirkulujícím alfa-2 makroglobulinem. Studie má za cíl stanovit, zda léčba alfineprázou napomáhá rychlému obnovení krevního toku a předchází symptomatické hemoragické konverzi u pacientů s akutní ischemickou mrtvicí v průběhu 3 až 9 hodin po vzniku symptomu. Studie je zaměřena na ověření funkčnosti podání alfineprázy u akutní ischemické mrtvici v roce 2007. Jedná se o studii s plánovanou eskalací dávky. Začínalo se s dávkami 1 mg, 5 mg a 10 mg. Plánovalo se jejich podávání přibližně 100 pacientů.

Záměrem studie SONOMA-3 je zhodnotit účinnost a bezpečnostní profil měřený monitorováním nežádoucích příhod, závažných nežádoucích příhod a větších krvácivých příhod až po 120 minutách následujících po instilaci studovaného léčiva do neprůchodného centrálního venózního přístupového zařízení.

Typ a design studie: intervenční, multicentrická, mezinárodní, nerandomizovaná, otevřená studie fáze III.

Popis: Jedná se o studii ze srpna roku 2007, která hodnotí účinnost a bezpečnost alfineprázy u 100 pacientů s neprůchodnými centrálními venózními katétry. Alfinepráza byla podávána v jedné dávce (10 mg v koncentraci 5 mg/ml). Výsledky se očekávají v průběhu první poloviny roku 2008.

Fáze III klinického programu hodnotícího použití alfineprázy u neprůchodnosti katétru pozůstává ze dvou vzájemně se překrývajících studií.

První studií – SONOMA-2 – byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost 3,0 mg alfineprázy u 303 pacientů s okludovaným centrálním venózním katétre. Pacienti byli randomizováni na dvě skupiny – dvě třetiny pacientů dostávali intraluminálně 3,0 mg alfineprázy v celkovém objemu 2 ml a třetina pacientů placebo. Pokud nebylo dosaženo obnovení funkce katétru v průběhu 30 minut, byla instilována druhá dávka. Obnovení průchodnosti bylo definováno jako schopnost odstranit 3 ml krve a zavést 5 ml fyziologického roztoku prostřednictvím katétru. Primárním cílem studie byla obnova funkce katétru v průběhu 15 minut. Obnovení funkce katétru 15 minut po infuzi první dávky alfineprázy bylo dosaženo u 34,3 % pacientů v porovnání s 21,6 % pacientů, jimiž bylo aplikováno placebo. Kumulativní hodnoty po první a druhé dávce činily 52,7 % versus 30,4 %. Míra nežádoucích příhod se rovnala 65,8 % po

alfinepráze a 59,4 % po placebu, v případě závažných nežádoucích příhod byla 15,5 % po alfinepráze a 16,8 % po placebu. Pokud jde o hemoragické nežádoucí příhody, vyskytly se v 3,6 % po alfinepráze a v 10,9 % po placebu. Nebyly pozorovány žádné intrakraniální hemoragie. Závěr: alfinepráza obnovila funkci okludovaného katétru v numericky vyšší míře v porovnání s placebem, avšak nebylo dosaženo statistické významnosti primárního cíle, která by demonstrovala účinnost léčiva.

Druhá studie – SONOMA-3 – náběr pacientů započal v únoru 2006. Studie se orientuje na hodnocení použití alfineprázy u 800 pacientů.

Záměrem další studie bylo přímo porovnat bezpečnost a účinnost do trombu podané alfineprázy v dávce 0,3 mg/kg placebem u akutní periferní arteriální okluze, měřenou 30denním obdobím bez otevřených cévních operací.

Typ a design studie: intervenční, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, částečně dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie fáze III.

Záměrem jiné studie bylo stanovit bezpečnost a aktivitu nového trombolytického léčiva – alfineprázy u pacientů s akutní periferní arteriální okluzí. Studie byla plánována pro pacienty s akutní okluzí jedné z arterií zásobujících kreví dolní končetinu.

Typ a design studie: intervenční, multicentrická, otevřená studie s eskalací dávek fáze II.

Záměrem předposlední studie bylo porovnat bezpečnost a účinnost alfineprázy s placebem při obnovování funkce neprůchodných centrálních katétrů.

Typ a design studie: intervenční, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie fáze III.

Popis: Základní závěry – schopnost odejmout nejméně 3 ml krve a infuze.

Záměrem studie bylo porovnat nové trombolytikum – alfineprázu se současně používanou terapií. Studie byla plánována pro pacienty s centrálním venózním katétre, který není náležitě funkční (neschopný odnímat krev). Hodnotí schopnost alfineprázy obnovit funkci okludovaného katétru.

Typ a design studie: multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá studie.

Závěr

Většina klinických studií vyznívá ve prospěch alfineprázy, které ji stavějí do pozice nadějněho potenciálního kandidáta na účinné a bezpečné léčivo, které lze využít k léčbě akutní ischemické mrtvice, okluze katétru.

Poznámka

Po recenzi příspěvku společnost Nuvelo oznámila, že upouští od dalšího výzkumu alfineprázy

v její předpokládané hlavní indikaci – léčba akutní periferní arteriální okluze. Budou pokračovat studie orientované na zbývající dvě indikace, kdy se očekávají výsledky fáze III studie SONOMA-3. Rozhodnutí se opírá o nepříznivé výsledky fáze III studií NAPA-2 a NAPA-3. V případě studie NAPA-2 bylo primárního cíle dosaženo u 35 % pacientů, jimž byla intratromboticky (IT) podána altimepráza v porovnání s 37 % pacientů, kterým bylo takto podáno placebo, resp. s 18 % pacientů, kterým bylo podáno placebo do blízkosti trombu (peritromboticky, PT). Klíčového sekundárního cíle (obnova průtoku krve v průběhu

čtyř hodin) bylo dosaženo u 46 % pacientů léčených altimeprázou a 37 %, resp. 15 % pacientů, kterým bylo aplikováno placebo IT, příp. PT. Z prozatimní analýzy údajů od 102 pacientů ze studie NAPA-3 vyplývá, že u 29 % pacientů, kterým byla podána altimepráza, byl splněn primární cíl v porovnání s 18 % pacientů, kterým bylo podáno placebo (IT). V případě sekundárního cíle byly dosaženy výsledky v poměru 35 % (altimepráza) a 26 % (placebo, IT). Studie se nezabývala PT podáním placebo. Podle názoru společnosti Nuvelo by klíčovým faktorem selhání studií mohla být metoda aplikace. V obou

studiích byla zaznamenána vyšší míra výskytu nežádoucích příhod – hypotenze a periferních embolií po altimepráze v porovnání s placebem. Ve studii NAPA-2 byl po altimepráze pozorován také vyšší výskyt významnějších hemoragií, srdečních poruch a infekcí než po placebu. Studie NAPA-3 toto zjištění nepotvrdila, rozdíly v míře výskytu nežádoucích příhod v obou studiích zatím nebyly vysvětleny.

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: kolarj@vfu.cz

Literatura

1. Deitcher SR, Toombs CH. Non-Clinical and Clinical Characterization of a Novel Acting Thrombolytic: Altimeprase. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2005; 34: 215–220.
2. Gandalovičová J. Současné trendy trombolytické terapie u akutních koronárních syndromů. *Interní medicína pro praxi* 2002; 1: 29–32.
3. Ouriel K, Cynamon J, Weaver FA, Dardik H, Akers D, Blebea J, Gruneiro L, Toombs CH, Wang-Clow F, Mohler M, Pena L, Ching-Yi Wan, Deitcher SR. A Phase I Trial of Altimeprase for Peripheral Arterial Thrombolysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2005; 16: 1075–1083.
4. Malý J, Widimský J. Trombolytická léčba plicní embolie. http://www.hrubaskala.net/mini_soubory/04/290504_3.pdf.
5. Moll S, Kenyon P, Bertoli L, DeMaio J, Homesley H, Deitcher SR. Phase II Trial of Altimeprase, a Novel-Acting Fibrin Degradation Agent, for Occluded Central Venous Access Devices. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 3056–3060.
6. Nikhil Sikri, Amit Bardia: A History of Streptokinase Use in Acute Myocardial Infarction. *Tex. Heart Inst. J.*, 2007; 34: 318–327.
7. Deitcher SR, Begelman S. Altimeprase – a Novel, Direct-Acting Fibrinolytic Agent in Acute Peripheral Arterial Occlusion: Report of a Phase 2, Multi-center, Open-Label, Dose-Defining Study (NAPA-1).
8. Deitcher SR, Moll S, Kenyon P, Swischuk P, Bertoli L, DeMaio J, Homesley H, Peña L. Safety and Efficacy of Altimeprase for Restoring Function in Occluded Central Venous Catheters: A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind Study (NuCath).
9. Moll S, Gabrail N, Buchanan J, Hirmand M, Levy M, Zitnik R. Safety and Efficacy of Altimeprase in Subjects With Occluded Central Venous Access Devices: The SONOMA-2 Study.
10. Ting-Ting Hong, Jinbao Huang, Lucchesi BR. Effect of thrombolysis on myocardial injury: recombinant tissue plasminogen activator vs. Altimeprase. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 290: H959–H967.
11. Novotný J. Nové antitrombotické léky. *Ambulantní terapie* 2007; 5: 18–20.
12. Janoušek S. Trombolytická (fibrinolytická) léčba akutního infarktu myokardu. *Kardiolog. Forum* 2006; 4: 66–80.

13. Bellucci N. Significant milestone. *Drugs in development. R&D Directions* 2006; 12: 4.
14. Borovanský A, Csöllei J. Farmaceutická chemie (Farmakochemie). IV. Léčiva s účinkem na kardiovaskulární systém. *FaF VFU Brno*.
15. Nuvelo drops altimeprase for arterial occlusion. *Scrip* 2008, č. 3333, s. 24.

Studie

1. Studie: Phase 3, Multicenter, Multi-National, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Altimeprase in Subjects With Acute Peripheral Arterial Occlusion (NAPA-3)
2. Studie: Phase 2, Multicenter, Open-Label, Two-Stage Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Catheter-Directed Altimeprase for Restoration of Neurologic Function and Rapid Opening of Arteries in Stroke (CARNEROS-1)
3. Studie: Phase 3, Multicenter, Multinational, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Altimeprase in Subjects With Occluded Central Venous Access Devices (SONOMA-3: Speedy Opening of Non-functional and Occluded catheters with Mini-dose Altimeprase)
4. Studie: Phase 3, Multicenter, Multi-National, Randomized, Partial Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Altimeprase in Subjects With Acute Peripheral Arterial Occlusion
5. Studie: A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Activity of Altimeprase in Patients With Acute Peripheral Arterial Occlusion.
6. Studie: Phase 3, Multicenter, Multi-National, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Altimeprase in Subjects With Occluded Central Venous Access Devices
7. Studie: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Altimeprase for Restoring Function in Occluded Central Venous Catheters

ZÁKLADY KLINICKÉ FARMAKOLOGIE / František Perlík

Farmakologický výzkum a vývoj přináší nová léčiva, která působí na širší spektrum lékových cílů. Rozšiřují se tím léčebné možnosti, ale zároveň se znesnadňuje orientace ve velkém množství léčiv, jejich farmakologickém působení, nežádoucích účincích a interakcích. Úvodní část knihy shrnuje základy klinické farmakologie, použitelné v běžné terapeutické praxi. Text speciální části předkládá nejdůležitější poznatky o skupinách léčiv používaných u onemocnění jednotlivých orgánů. Snaha o využití publikace také ve stomatologii vedla k zařazení poznámek pro stomatologickou praxi a dále oddílů zahrnujícího zvláště významná témata oboru, která jsou zaměřena nejenom na léčení stomatologických nemocných, ale i na ošetřování pacientů s komplikovaným zdravotním stavem i na neodkladné situace v zubním lékařství. Cílem publikace je usnadnit lékařům v praxi i studentům magisterských a bakalářských programů získání základních poznatků z klinické a speciální farmakologie.

Praha: Galén, 2008, 192 s. – První vydání, 195x280 mm, brožované, dvoubarevně, 350 Kč, ISBN 978–80–7262–528–4

Kontakt: Galén, spol. s r. o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

