

k srovnání základní charakteristiky dostupné z klinických studií.

Betrixaban

Betrixaban je mimořádně účinný inhibitor faktoru Xa. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ho zatím jako jediný schválil pro dlouhodobou profylaxi žilní tromboembolie (VTE) u akutně nemocných pacientů. Ve studiích in vitro byla zjištěna cílová koncentrace betrixabanu inhibující tvorbu trombinu 5–25 ng/ml.

V první fázi klinických studií byl proto na zdravých dobrovolnících testován perorálně podávaný betrixaban v dávkách 30–80 mg, tyto dávky byly organismem dobře tolerovány. Ve druhé fázi výzkumu ve studii EXPERT u 214 pacientů s náhradou kolenního kloubu nebyla prokázána lepší účinnost oproti enoxaparinu, avšak byla prokázána účinná antitrombotická aktivita při dávkách 15 a 40 mg, které byly dobře tolerovány, což umožnilo uskutečnění další studie. U 561 pacientů s nevalvulární fibrilací síní vykazovaly dávky 40, 60 a 80 mg betrixabanu v rámci studie zaměřené na prevenci mrtvice EXPLORE-Xa nejnižší výskyt případných krvácivých příhod ve srovnání s warfarinem. Ve třetí fázi klinického výzkumu (studie APEX) se testovala bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání betrixabanu u akutně nemocných pacientů s vysokým rizikem žilní tromboembolie (VTE). Díky minimální renální clearance, kterou betrixaban disponuje, mohli být poprvé do výzkumu zařazeni také pacienti s těžkým poškozením ledvin. Celkově studie APEX neprokázala lepší účinky betrixabanu ve srovnání s enoxaparinem při redukci kompozitu VTE v profylaxi VTE s prodlouženou dobou trvání u vysoce rizikové populace se zvýšenými D-dimery. Nicméně díky betrixabanu došlo u některých pacientů ke snížení příhod VTE bez zvýšení krvácení ve srovnání s enoxaparinem. Studie APEX tedy prokázala, že dlouhodobé užívání betrixabanu snižuje VTE bez významného zvýšení krvácení ve srovnání se standardní léčbou enoxaparinem. Betrixaban je jediným antikoagulačním činidlem, které významně snižuje riziko vzniku venózních tromboembolických příhod bez zvýšení významného krvácení dle uvedených studií. Pro optimalizaci účinnosti a bezpečnosti rozšířené profylaxe betrixabanem u akutně nemocných pacientů bude rozhodující vývoj vhodných kritérií pro identifikaci pacientů. Betrixaban má potenciál stát se významným

DOAC v klinické praxi, zejména díky jedinečným vlastnostem jako je dlouhý poločas rozpadu kolem 37 hodin, nedostatek hlavních interakcí CYP3A4 nebo biliární clearance (6, 7, 8, 9, 10).

Darexaban (YM150) je perorální inhibitor faktoru Xa vyvinutý pro profylaxi venózní a arteriální tromboembolie. Darexaban se rychle vstřebává a je extenzivně metabolizován na darexaban glukuronid (YM-222714), který je hlavním aktivním metabolitem darexabanu, převážně určujícím jeho antitrombotický účinek.

Studie zkoumající antikoagulační účinky darexabanu in vitro u myši a v lidské plazmě, naznačily, že darexaban má potenciál být perorálním antikoagulantem s lepším bezpečnostním profilem než warfarin díky jeho specifické farmakokinetice a farmakodynamice. Současně naznačují, že darexaban má širší terapeutické účinky a nižší riziko krvácení než warfarin, což ho činí slibným perorálním antikoagulantem pro profylaxi a léčbu tromboembolických onemocnění.

V první fázi klinických studií se testovalo léčivo na zdravých osobách. Cílem této studie bylo zhodnotit klinickou farmakokinetiku (PK), farmakodynamiku (PD), bezpečnost a snášenlivost vzestupných vícenásobných perorálních dávek darexabanu u zdravých bělošských a japonských žen i mužů ve věku 20 až 55 let, s BMI mezi 18 a 27. Studie byla randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná a testovala jednorázové a vícenásobné dávkování. Testované dávky byly 20, 60, 120 a 240 mg darexabanu. Studie dospěla k závěru, že jednorázové a opakované dávky darexabanu jsou bezpečné a dobře tolerované až do 240 mg s předvídatelnými profily P a PD u bělochů i Japonců, a že etnicita neovlivňuje PK, PD ani snášenlivost. V další studii fáze I se zkoumala vliv přímého inhibitoru faktoru Xa darexabanu podávaného ve formulaci s modifikovaným uvolňováním (darexaban-MR) na farmakokinetický (PK) profil digoxinu, používaný k léčbě srdečního selhání s fibrilací síní.

Současné podávání digoxinu s darexabanem-MR bylo dobře snášeno, bez neočekávaných nežádoucích účinků nebo bezpečnostních rizik. Současné podávání darexabanu-MR neovlivnilo rovnovážný PK profil digoxinu. Také byly provedeny dvě studie k vyhodnocení účinků potravy na farmakokinetiku glukuronidu darexabanu po podání darexabanu 15 mg tablety nebo 30 mg. V této studii nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl v podávání léku s jídlem nebo nalačno. Darexaban tedy může být podáván bez ohledu na příjem potravy. V klinických studiích u pacientů po totální náhradě kyčle byla prokázána dobrá snášenlivost a snížení incidence žilní tromboembolie bez ohrožení výskytem závažného krvácení.

Klinická studie fáze II OPAL-2 měla za cíl definovat optimální dávkování a režim dávkování dlouhodobě podávaného darexabanu pro profylaxi cévní mozkové příhody u subjektů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf). V této dvojité zaslepené, randomizované, studii s paralelní skupinou se zkoumala bezpečnost a snášenlivost darexabanu ve srovnání s warfarinem u pacientů s NVAf. Tato studie ukázala, že všechny testované dávky darexabanu jsou bezpečné a obecně dobře snášeny a naznačuje, že darexaban 120 mg denně poskytuje podobné potlačení trombogeneze s potenciálně nižším rizikem krvácení ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem.

Cílem studie II fáze ONYX-2 bylo analyzovat účinnost a bezpečnost darexabanu pro prevenci VTE po plánované totální arthroplastice kyčle. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl u dávek, pokud jde o výskyt jakékoliv krvácivé události. Darexaban má potenciál pro použití v profylaxi VTE po elektivní totální arthroplastice kyčle, zejména v dávkách 30–120 mg.

Studie fáze II RUBY-1 se zaměřila na stanovení bezpečnosti, snášenlivosti a nejslibnějšího režimu darexabanu pro prevenci ischemických příhod u akutního koronárního syndromu

Tab. 1. Základní charakteristiky nových molekul ve výzkumu

	betrixaban	darexaban	otamixaban
cíl inhibice	F Xa	F Xa	F Xa
biologická dostupnost	34 %		100 %
vazba na plazmatické proteiny	60 %	73,9–84,3 %*	<25 %
T_{max} (h)	3–4	0,75–1,5	0,5
metabolismus přes CYP450	< 1 %	0	
renální exkrece (%)	6–13 %	46,40 %	<25 %
T_{1/2} (h)	37	14–18	2–3

Legenda: T_{max} – maximální koncentrace, T_{1/2} – poločas rozpadu, *záleží na dávce