

(ACS). Míra krvácení byla číselně vyšší ve všech režimech darexabanu ve srovnání s placebem. Darexaban vykazoval dobrou snášenlivost bez známek jaterní toxicity. Darexaban, pokud je přidán k duální antiagregační léčbě po ACS, vede k očekávanému dvou až čtyřnásobnému zvýšení krvácení v závislosti na dávce. Studie však nebyla dostatečně průkazná, stanovení potenciálu nízkých dávek darexabanu při prevenci závažných kardiálních příhod po ACS by vyžadovalo rozsáhlou studii fáze III.

Zatím jediná publikovaná studie III fáze proběhla u japonských pacientů podstupujících velkou chirurgickou abdominální operaci. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, otevřenou studii s mechanickou profylaxí, jejíž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost darexabanu 15 mg dvakrát denně v prevenci VTE. Z původního počtu 210 splnilo kritéria pro účast ve studii 156 pacientů ve věku 40 let a starší bylo randomizováno na darexaban 15 mg 2x denně nebo mechanickou profylaxi po dobu 28 dnů. Primárním ukazatelem účinnosti byl výskyt celkového VTE dvanáctý den. Výsledky z této studie naznačují, že darexaban je účinný jako profylaxe VTE u pacientů podstupujících velkou operaci břicha (11–19).

Otamixaban

Jedná se o syntetický, silný, vysoce selektivní přímý inhibitor Xa faktoru k intravenóznímu (IV) podání s krátký poločas rozpadu (přibližně 30 min po podání) a rychlým nástupem účinku. Experimenty in vivo ukázaly, že otamixaban je účinný u hlodavců, psů a prasat. Hlavní cestou eliminace otamixabanu je moč. Redukční metabolismus se pravděpodobně vyskytuje v gastrointestinálním traktu.

Studie fáze I zaměřená na dávkování otamixabanu, které se účastnilo 80 zdravých dobrovolníků (otamixaban podáván 60 a zbývajícím 20 placebo) byla navržena k posouzení bezpečnosti, farmakokinetických a specifických farmakodynamických markerů antikoagulace. Celkově byl otamixaban dobře snášen v průběhu 100-násobného dávkovacího režimu (od 1,7 do 183 mg/kg/h, 6-hodinová infuze). Předpokládaná cílová antitrombotická a terapeutická plazmatická koncentrace otamixabanu (100 ng/ml) byla dosažena po 6-hodinové infuzi po dávce 53 mg/kg/h. Při této dávce se aPTT i PT nezměnily výrazně, nicméně čas srážení se

jeví jako citlivější marker, u něž došlo ke 2,7-násobnému zvýšení. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebyly pozorovány žádné významné lékové interakce na koagulaci nebo agregaci krevních destiček při současném podávání otamixabanu s tirofibanem nebo kyselinou acetylsalicylovou.

Další studie fáze I zkoumala farmakokinetiku, farmakodynamiku a snášenlivost přípravku Otamixaban u pacientů s mírným, středním a těžkým poškozením ledvin. Cílem bylo studovat účinek mírného, středně závažného a závažného poškození ledvin (RI) na farmakokinetiku otamixabanu a posoudit PD účinky otamixabanu u těchto pacientů a se shodnými subjekty s normální funkcí ledvin. Mezi 4 skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakodynamických parametrech (aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR)). Parametry PD vzrostly bezprostředně po bolusové IV dávce a byly zvýšeny během 24hodinové infuze. Po ukončení IV infuze otamixabanu se parametry vrátily k základní hodnotě. Většina nežádoucích účinků byly krvácivé příhody. Nejčastěji uváděné bylo krvácení z místa vpichu. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Těžké nežádoucí účinky pak zahrnovaly krvácivé příhody epistaxi, krvácení z dásní, pozitivní okultní krvácení a krvácení v místě punkce. Nežádoucí účinky mimo krvácení hlášené u více než 1 subjektu byly průjem, bolest hlavy a anémie. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné abnormality u výsledků laboratorních hodnot nebo pro vitální funkce a EKG.

V randomizované, placebem kontrolované, dvojité slepé multicentrické studii II fáze s cílem posoudit předběžnou bezpečnost, PK a PD otamixabanu u 119 pacientů se stabilním onemocněním koronárních arterií (CAD), vykazoval otamixaban rychlý nástup koagulace, s anti-FXa aktivitou a antikoagulačním účinkem. V této studii s eskalující dávkou byly údaje hodnoceny u 119 pacientů, kteří byli rozděleni na čtyři dávkové skupiny. Léčba jednotlivých skupin sestávala z bolusu otamixabanu 15, 30, 45 a 60 µg/kg intravenózně po dobu 1 minuty, následovanou kontinuální infuzí otamixabanu 50, 100, 125 a 150 µg/kg/hod po dobu 24 hodin. Plazmatické koncentrace otamixabanu se zvýšily více než úměrně dávce. Účinek byl měřitelný 3 minuty po zahájení podávání. Po ukončení léčby tyto

účinky rychle poklesly a do 6 hodin po ukončení infuze se vrátily k výchozím hodnotám. Padesát procent pacientů mělo mírnou renální dysfunkci. Poškození ledvin však neovlivnilo systémovou clearance otamixabanu. Nebylo pozorováno žádné závažné nebo menší krvácení.

SEPIA-PCI byla dvojité slepá, dvojité slepá studie fáze II s paralelními skupinami, která porovnávala pět různých režimů dávkování otamixabanu vztahených k tělesné hmotnosti. Otamixaban snížil fragmenty protrombinu významně více než UFH v režimu s nejvyššími dávkami, mezi skupinami s otamixabanem a UFH nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve výskytu krvácení TIMI.

Studie SEPIA-ACS1 TIMI 42 byla dvojité slepá studie fáze IIb provedená u 3241 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací (NSTEMI-ACS), který srovnával pět dávek otamixabanu plus eptifibatid. Skupina s nižší dávkou byla brzy ukončena v důsledku zvýšených trombotických příhod. Na základě výsledků studie autoři navrhli, že pro další testování ve fázi III mohou být vhodné dávky otamixabanu 0,105 a nebo 0,140 mg/kg/hod.

Otamixaban byl testován ve studii fáze III TAO - Léčba akutních koronárních syndromů Otamixabanem u pacientů s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou invazivní strategii. Cílem bylo porovnat klinickou účinnost a bezpečnost otamixabanu, nového intravenózního inhibitoru faktoru Xa, s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem. Primárním výsledkem účinnosti byl souhrn úmrtí ze všech příčin nebo nový infarkt myokardu do 7. dne. Výsledek primární účinnosti byl 5,5 % randomizovaných k podávání otamixabanu a 5,7 % randomizovaných k podávání nefrakcionovaného heparinu plus eptifibatidu. Primární bezpečnostní výsledek trombózy u infarktu myokardu nebo menšího krvácení do 7. dne byl zvýšen otamixabanem. Otamixaban nesnížil rychlost výskytu ischemie ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem, ale zvýšil krvácení. Tyto nálezy nepodporují použití otamixabanu u pacientů s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou perkutánní koronární intervenci. U pacientů s vysoce rizikovým non-ST-segment-elevačním infarktem myokardu, kteří podstoupili koronární angiografii během prvních 12 hodin (na rozdíl od 12 a 24 nebo ≥ 24 hodin po přijetí), bylo nižší riziko ischemických příhod po 180 dnech bez zvýšení rizika krvácení (20–26).