

Nová antidota

Přímá perorální antikoagulancia jsou spojena s výskytem závažného krvácení, které není zanedbatelné, i když jeho pravděpodobnost je nižší než u antagonistů vitamínu K. Proto byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein, andexanet alfa (Andexxa), který váže přímé inhibitory FXa a v místě jejich aktivity tak zvrátí antikoagulační účinek. Bylo prokázáno, že andexanet alfa zvrátil antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa jak u zvířecích modelů, tak u zdravých dobrovolníků a pacientů s akutním závažným krvácením. Andexanet alfa byl oficiálně schválen dne 3. května 2018 v USA pro použití u dospělých léčených rivaroxabanem a apixabanem ke zvrácení antikoagulačních účinků z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení. Další nadějným léčivem se jeví Ciraparantag.

Andexanet alfa (Andexa)

Andexanet alfa je rekombinantní modifikovaná forma faktoru Xa (FXa), která má navázat a zvrátit antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa. Byl vyvinut společností Portola Pharmaceuticals jako univerzální antidotum pro reverzní antikoagulační účinky přímých nebo nepřímých inhibitorů faktoru Xa. Intravenózní andexanet alfa podléhá regulačnímu přezkumu v EU a prochází klinickým vývojem v Japonsku.

V preklinických studiích na zvířatech bylo cílem zhodnotit schopnost andexanetu zvrátit antikoagulační aktivitu rivaroxabanu a edoxabanu a zhodnotit jeho farmakokinetiku (PK) a toxicitu na zvířecích modelech. Tyto výzkumy naznačily, že andexanet je slibnou léčbou reverze antikoagulace vyvolané inhibitorem FXa a umožnili uskutečnění klinických studií u lidí (4, 5).

Ve studii fáze I zaměřené na dávkování bylo randomizováno 32 zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednu intravenózní bolusovou dávku placeba nebo andexanetu alfa v dávkách 30, 90, 300 nebo 600 mg. V těchto studiích byl andexanet alfa dobře snášen. Žádné trombotické nebo závažné nežádoucí účinky se nevykly. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a obvykle nevyžadovala zásah nebo úpravu dávky.

Byly provedeny dvě studie III fáze ANNEXA-A a ANNEXA-R zkoumající účinnost a bezpečnost andexanetu alfa při zvrácení antikoagulačních účinků

ků apixabanu a rivaroxabanu u zdravých starších dobrovolníků. Studie byly rozděleny na 2 skupiny ANNEXA-A pro apixaban a ANNEXA-R pro rivaroxaban. Obě byly randomizované, dvojité zaslepené a kontrolované placebem. Obě studie ukázaly, že andexanet rychle obnovuje aktivitu FXa a tvorbu trombinu u účastníků léčených apixabanem a rivaroxabanem, bez závažných vedlejších účinků nebo klinické trombózy. V proběhlé, mnohonárodnostní, otevřené studii fáze IIIb/IV ANNEXA-4 tři průběžné analýzy (zahrnující 67, 185 a 227 pacientů) ukázaly, že andexanet alfa snížil aktivitu anti-faktoru Xa u pacientů, kteří vykazovali akutní závažné krvácení po užití inhibitorů faktoru Xa. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírné nebo středně těžké reakce související s infuzí zahrnující příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Mezi hodnocenými zdravými subjekty ženy udávaly více nežádoucích účinků (hlavně reakce související s infuzí) než muži. Na základě údajů od 352 pacientů ze studie ANNEXA-4, fáze IIIb/IV léčených inhibitorem FXa a udávajících akutní epizodu velkého krvácení, jeden pacient trpěl závažným nebo silným účinkem souvisejícím s infuzí. Třicet šest z 352 pacientů s úplným 30denním sledováním bezpečnosti (10,3 %) mělo trombotické příhody včetně žilního tromboembolismu (VTE), infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (4, 5).

Datum první registrace v ČR: 26. dubna 2019.

Ciraparantag

Ciraparantag (Aripazine, PER977) je malá syntetická, ve vodě rozpustná molekula navržena jako intravenózně podávané specifické reverzní antidotum zaměřené na DOAC a hepariny. Bylo prokázáno, že tvoří komplex s velkými molekulami, jako je nefrakcionovaný heparin a LMWH, stejně jako s menšími molekulami, jako je fondaparinux, apixaban, edoxaban, rivaroxaban a dabigatran. Ciraparantag nemá prokoagulační účinek. Ciraparantag tedy slouží jako potenciální univerzální antidotum pro několik různých tříd antikoagulačních léčiv.

Ciraparantag byl zkoumán ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii I fáze s eskalací dávek zahrnující 80 zdravých dobrovolníků. V této studii prokázáno, že ciraparantag je bezpečný a dobře snášen v dávkách třikrát vyšších, než jsou potřebné pro dosažení zamýšlených PD účinků. Nežádoucí účinky

spojené s užíváním ciraparantagu byly mírné a omezené na přechodné zrudnutí obličeje, zkreslení chuti a bolest hlavy.

Ciraparantag byl zkoumán na zdravých dobrovolnících v kohortové studii fáze I/II. V této studii bylo 40 zdravých dobrovolníků léčeno enoxaparinem v dávce 1,5 mg/kg subkutánně, po kterém následovala jedna dávka ciraparantagu 100, 200 nebo 300 mg intravenózně nebo dávka placeba o 4 hodiny později. Nebyla zjištěna žádná zpětná antikoagulace ani známky prokoagulačního účinku. Nežádoucí účinky se vyskytly pouze v podobě přechodných návalů horka.

Nedávno byla prezentována slepá, placebem kontrolovaná studie fáze II. Tato studie hodnotila zvyšující se dávky ciraparantagu u subjektů, kterým byl podáván edoxaban 60 mg denně po dobu 2 dnů, aby se dosáhlo ustáleného stavu. Přípravek Ciraparantag byl podáván v jednorázových dávkách 25, 50, 100, 300 nebo 600 mg ve 3. den reverzní antikoagulace. Antikoagulace byla poté znovu zahájena edoxabanem v den 4 v době další plánované dávky. Byla dokončena druhá reverze se stejnými dávkami ciraparantagu, aby se zajistilo, že není narušena reantikoagulace. Přípravek Ciraparantag v dávkách 100 mg nebo vyšších zcela zvrátil antikoagulaci vyvolanou dávkami edoxabanu v ustáleném stavu během 60 minut. Podobně jako v předchozích studiích, i při jednom podání ciraparantagu došlo k trvalému zvratu edoxabanu bez nutnosti prodloužené infuze bez reantikoagulace následující den.

Ciraparantag vyvolal velké vzrušení jako širokopásmové specifické reverzní antidotum jak pro DOAC, tak pro LMWH. Ciraparantag je také studován jako náhrada za použití protaminu při předávkování nefrakcionovaným heparinem. Má ideální vlastnosti při podávání jednorázové dávky, rychlý nástup účinku, 24hodinové trvání a nevyžaduje známky zpětné antikoagulace která by vyžadovala doprovodné infuze (27–32).

Závěr

DOACs mají velký potenciál stát se efektivní alternativou za antagonisty vitamínu K. Nárůst jejich spotřeby bude jistě postupně stoupat. Je třeba nadále hodnotit stávající či budoucí molekuly jak DOAC, tak i jejich antidot epidemiologickými studiemi v rámci klinického hodnocení a dlouhodobých observačních studiích. Jen čas ukáže, zda splní mnohá očekávání.