

# Edoxaban u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

## Edoxaban in patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation

Kristína Brisudová, Tomáš Bolek, Matej Samoš, Marián Mokáč

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Kristína Brisudová | kgrilus@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 28. 2. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 25. 4. 2022

### Abstrakt

Prevalencia fibrilácie predsiení (FiP) a diabetes mellitus (DM) stúpa. Chronické stavy sa vyskytujú nie zriedkavo spoločne. DM je nezávislým rizikovým faktorom mozgovej príhody u pacientov s FiP. Diabetickí pacienti po prekonaní cievej mozgovej príhody majú vyššiu úmrtnosť ako skupina nediabetických pacientov. Títo pacienti vykazujú väčší priemer ľavej predsieni s vyššou prevalenciou trombov ľavej predsieni alebo ako u nediabetických pacientov. Tradične boli diabetickí pacienti s FiP liečení antagonistami vitamínu K (VKA) s dobrou účinnosťou. Edoxaban, perorálny inhibítor faktora Xa, sa javí ako bezpečná alternatíva naproti terapii VKA. V porovnaní prevencie mŕtvice a embólie, edoxaban, nebol horší ako warfarín so zohľadnením korekcie dávkovania. Tento článok sumarizuje údaje o liečbe edoxabanom u pacientov s DM a FiP.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – edoxaban – fibrilácia predsiení – priame perorálne antikoagulanty

### Abstract

The prevalence of atrial fibrillation (AF) and diabetes mellitus (DM) is rising. These chronic conditions can, not unusually, occur simultaneously. DM is an independent risk factor of stroke in patients with AF. Diabetic patients who suffered stroke have higher mortality compared to non-diabetic ones. These patients have larger left atria, and higher risk of left atrial thrombosis. Vitamin K antagonists (VKA) have been traditionally used in diabetic AF patients with good efficacy. However, edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, seems to be promising alternative to VKA therapy. Comparing its efficacy in reducing the rate of stroke and systemic embolism, edoxaban was non-inferior to VKA if dosed appropriately. This article summarizes the data about edoxaban therapy in patients with DM and AF.

**Key words:** atrial fibrillation – diabetes mellitus – direct oral anticoagulants – edoxaban

### Úvod

Diabetes mellitus (DM) aj fibrilácia predsiení (FiP) sú stavy spojené so zvýšeným rizikom cievej mozgovej príhody (CMP) a systémových embolických príhod. V nadväznosti je DM priradený ako faktor v systéme hodnotení rizika CMP pre pacientov s FiP [1]. Oba stavy majú spoločné rizikové faktory, ako je vek, hypertenzia, fyzická nečinnosť a obezita. Patofyziologicky každý z nich bol spojený s nepriaznivou remodeláciou predsiení, ako kľúčový znak, ktorý je základom komplexnej súvislosti spájajúcej tieto dve choroby. Pacienti s DM majú signifikantne elevovanú aktivitu endogénneho faktora Xa a aktivácie trombocytov, ktoré prispievajú k zvýšenému riziku trombózy [2]. Perorálne antikoagulanty, sa stali preferovanými na prevenciu CMP a systémových embolických príhod u pa-

cientov s FiP po niekoľkých prelomových štúdiách, ktoré preukázali zníženie intrakraniálnej CMP, krvácania a smrti v porovnaní s warfarínom [3]. Avšak optimálne antitrombotický režim u pacientov s DM zostáva neistý [4]. Zvýšené riziko krvácania je verifikované najmä v pri liečbe perorálnymi antikoagulantami [15]. Keďže pacienti s DM predstavujú rastúcu a vysoko rizikovú podskupinu, na podporu usmernenia je potrebných viac údajov a rozsiahlych štúdií, ktoré potvrdia, či existuje dôsledná stratifikácia pacientov s FiP podľa znalostí a vyhodnotenia výsledkov pre pacientov s DM v spomínanej skupine pacientov.

### Edoxaban

Edoxaban je nový, priamy (direktný) perorálny antikoagulant (DOAK) s rýchlou absorpciou a predikovateľným,

od dávky závislým účinkom. Priamo a selektívne inhibuje aktivovaný faktor zrážanlivosti (FXa) a serínovú proteázu zodpovednú za tvorbu trombínu. Liečivo sa viaže priamo na aktívne miesto FXa a blokuje interakciu s protrombínom, čím prirodzene dosahuje antikoagulačnú aktivitu. V in vitro podmienkach, edoxaban inhibuje FXa v a koncentračne závislým spôsobom, s hodnotou inhibičnej konštanty ( $K_i$ ) 0,561 nM [5]. Absorpcia edoxabanu je rýchla, maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje 1–2 hodiny po podaní. Proces prebieha prevažne v proximálnom tenkom čreve a obmedzene v hrubom čreve (13 %). Biologická dostupnosť je vyjadrená 62 % [6]. Rozpustnosť edoxabanu je závislá od pH s maximálnymi hodnotami pri pH 3–5, pričom je prakticky nerozpustný v zásaditom prostredí. Napriek uvedenej skutočnosti nebola pozorovaná signifikantná interakcia medzi inhibítorom protónovej pumpy (PPI) ezomeprazolom a farmakokinetikou edoxabanu [7]. Významnou charakteristikou edoxabanu je, že súbežný príjem potravy nemá relevantný klinický vplyv. Približne 50 % z podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Polčas rozpadu pri perorálnom podaní je 10–14 hodín. Zvyšné množstvo sa metabolizuje v pečeni hydrolyzou a enzymatickými procesmi sprostredkovanými CYP3A4. V priebehu 3 dní užívania sú dosiahnuté koncentrácie rovnovážneho stavu [8]. Je preukázaná znížená adhérenca liečiva u pacientov nevyliciteľne chorých, starších, trpiacich dysfágiou. Enterálne podanie nazogastrickou sondou slúži eventuálne ako vhodná alternatíva. Potenciálnymi miestami liekovej interakcie s edoxabanom sú interakcie na úrovni absorpcie v žalúdku, na úrovni P-gp a na úrovni CYP3A4 (schéma). Účasť edoxabanu na cytochróme je zanedbateľná, a preto je menej náchylná na interakciu s induktormi alebo inhibítormi CYP3A4 v porovnaní s inými anti-Xa inhibítormi. Prostredníctvom hydrolyzy metabolizmom edoxabanu vzniká aktívny metabolit M-4. Z tohto dôvodu interakcia so silnými induktormi (napr. rifampicín) môže znížiť

expozíciu edoxabanu. Účinok je čiastočne kompenzovaný tvorbou M-4. Spomenutý efekt nepozorujeme pri iných DOAK [9].

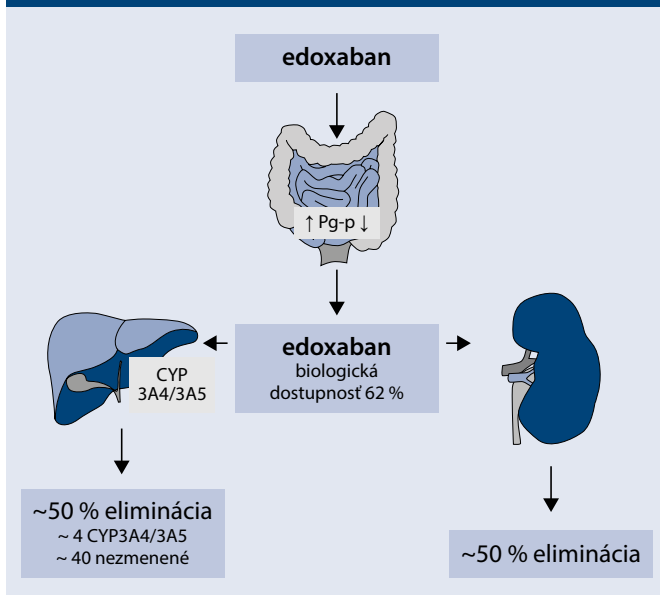
### Fibrilácia predsiení, diabetes mellitus a stratifikácia rizika

Fibrilácia predsiení je najčastejšou poruchou srdcového rytmu a predpokladá sa, že odhadovaný počet jedincov s FiP bude v budúcnosti narastať. V etiológii ochorenia FiP vieme identifikovať mnohé rizikové faktory ako pokročilý vek, hypertenzia, chronické srdcové zlyhanie a ischemická choroba srdca. So zvýšeným rizikom sú spojené i zápalové ochorenia, napríklad zápalové ochorenie čriev, reumatická artritída a psoriáza. Pacienti s FiP majú 5-násobne zvýšené riziko cievnej mozgovej príhody a 3-násobne zvýšené riziko kongestívneho srdcového zlyhania a mortality [10]. Účelom liečby FiP je prevencia CMP perorálnou antikoagulačnou liečbou u stredne a vysokorizikových pacientov. Skóre CHA2DS2-VASc (kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek  $\geq 75$  rokov, diabetes mellitus, predchádzajúca CMP – cievne ochorenie, vek 65–74 rokov, pohlavie) sa odporúča na vyhodnotenie rizika CMP u pacientov s FiP. Súčasné usmernenia odporúčajú zahájenie liečby perorálnymi antikoagulanciami u mužov so skóre  $\geq 1$  a u žien so skóre  $\geq 2,5$  [11]. Nedávna štúdia dánskych autorov preukázala, že diabetes bol nezávislým rizikovým faktorom pre rozvoj FiP a riziko bolo najvýraznejšie u najmladších pacientov s cukrovkou, s viac ako 2-násobným zvýšením rizika. Zistili, že spomedzi pacientov s cukrovkou mali najmladší pacienti najnižšiu mieru výskytu FiP, ale aj najvyššie relatívne riziko rozvoja FiP. Vek je dôležitým rizikovým faktorom pre FiP a výsledky ukazujú, že relatívny vplyv diabetu na riziko FiP s vyšším vekom klesá. Rutinná pulzná palpácia sa odporúča ako skríning u všetkých osôb vo veku  $\geq 65$  rokov bez ohľadu na stav diabetu. Detekcia FiP u pacientov s diabetom má dôležité klinické dôsledky. Usmernenia odporúčajú perorálnu antikoaguláciu u pacientov s FiP s diabetom kvôli zvýšenému riziku CMP. Aby sa znížilo následné riziko CMP, detekcia FiP u pacientov s diabetom vyžaduje začatie perorálnej antikoagulácie bez ohľadu na vek [12].

### Patofyziologické mechanizmy u pacientov s diabetes mellitusom a fibriláciou predsiení

Patogenéza FiP vychádza z existencie mnohopočetných ložísk „extra“ vzruchov a prítomnosti  $\geq 1$  reentry okruhov. FiP je často spustená opakujúcimi sa impulzami z ektopických fokusov, ktoré sú umiestnené medzi ľavou predsieňou a proximálnou časťou pulmonálnych vén [13]. Žiadne dostupné štúdie nevysvetľujú priamy kauzálny vzťah medzi diabetom a FiP. Obe skupiny pacientov zdieľajú poruchy mikrovaskularizácie sprevádzané zvýšeným C-reaktívnym proteínom, oxidačným stresom na endoteli. Tieto súvislosti by mohli hrať dôležitú úlohu v ich vzájomnej korelácii. Diabetes je spojený s neurálnou remodeláciou v predsieni, s parasympatickou aj sympatickou denerváciou, čo môže viesť k FiP [14]. Zmeny sú-

#### Schéma | Potenciálne miesta liekovej interakcie s edoxabanom



višie s metabolickým syndrómom a kolísaním hladiny glukózy u pacientov s diabetom prispievajú ku vzniku fibrózy ľavej predsene a štrukturálnej remodelácii. V skupine diabetikov je známe, že majú hypertrofiu ľavej predsene nezávisle od hypertenzie a diastolickej funkcie [15]. Zväčšená veľkosť ľavej predsene zvyšuje riziko vzniku FiP. Uverejnená metaanalýza porovnávajúca perorálne antikoagulanciá s warfarínom z hľadiska účinnosti (CMP alebo systémová embólia) a bezpečnosti potvrdila vyššie riziko trombózy v skupine pacientov s diabetom v porovnaní s pacientami bez diabetes mellitus [16].

### Charakteristika a výsledky klinických štúdií edoxabanu v hodnotení účinnosti a bezpečnosti

Účinnosť a bezpečnosť edoxabanu oproti warfarínu bola zhodnotená v klinickej štúdií: ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Do randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdie bolo celkovo zahrnutých 21 107 pacientov. Autori porovnávali liečebnú stratégiu buď k vysokej expozícii edoxabanu (60 mg 1-krát denne), alebo k nízkej expozícii edoxabanu (30 mg 1-krát denne). Terapia warfarínom bola upravená podľa INR (2,0–3,0). Inklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie zahŕňajú nedávnu ( $\leq 12$  mesiacov) elektrokardiograficky dokumentovanú nevalvulárnu FiP a skóre CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ . Randomizácia je stratifikovaná podľa skóre CHADS<sub>2</sub> a predpokladanej expozície lieku. V priemere boli pacienti s diabetom približne o 3 roky mladší a s vyššou hodnotou indexu telesnej hmotnosti (BMI 31,3 vs 28,4 kg/m<sup>2</sup>), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (4,6 vs 4,2) v porovnaní s pacientami bez diabetu. Po multivariačných úpravách mali pacienti s diabetom podobnú mieru CMP a systémovej embólie v porovnaní s pacientami bez diabetu. Riziko závažného krvácania bolo signifikantne vyššie u pacientov s diabetom. Účinok liečby edoxabanu (oproti warfarínu) nebol ovplyvnený diabetom, nález bol podporený zachovanými koncentraciami edoxabanu a inhibíciou faktora Xa bez ohľadu na diabetes. Riziko CMP a systémovej embólie u pacientov, ktorí dostávali režim s vyššou dávkou edoxabanu v porovnaní s warfarínom, bolo (0,93 a 0,84) u pacientov s diabetom a bez diabetu. U diabetikov liečených inzulínoterapiou bolo významne vyššie riziko primárnych i sekundárnych cieľových ukazovateľov. Rozdiel autori nezaznamenali medzi skupinou pacientov, ktorí nedostávali inzulín v porovnaní s pacientami bez diabetu. Režim s vyššou dávkou edoxabanu znížil závažné krvácanie (o 19–21 %) a kardiovaskulárne úmrtie (o 7–17 %) bez ohľadu na diabetes (p-interakcie 0,81 a 0,33). Pacienti s diabetom v ENGAGE AF-TIMI 48 mali vyššie riziko krvácania, ale po úprave dávkovania bolo riziko trombózy podobné v porovnaní s pacientami bez diabetu. Typ režimu s vyššou dávkou mal podobnú účinnosť v porovnaní s warfarínom, pričom znižoval krvácanie a kardiovaskulárnu mortalitu bez ohľadu na diabetes. Po stratifikácii podľa prijatej dávky, bol medián aktivity anti-faktora Xa pri minimálnej koncentrácii na úrovni píku i bazálnej koncentrácii vo všeobecnosti s podobným výsledkom u pacientov s diabetom v porovnaní

s pacientami bez diabetu. Koncentrácia edoxabanu (34,3 vs 37,2 ng/ml,  $p = 0,04$ ) a potlačená endogénna aktivita FXa (-18 % vs -24 %;  $p = 0,0003$ ). Farmakokinetické (koncentrácie edoxabanu) a farmakodynamické (merané anti-faktor Xa s edoxabanom, INR s warfarínom) výsledky stratifikované podľa stavu diabetu pomáhajú vysvetliť podobnú účinnosť a bezpečnostný profil edoxabanu v porovnaní s warfarínom bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť diabetu. Po úprave základných charakteristík nebol žiadny významný rozdiel v miere CMP medzi pacientami s diabetom a bez diabetu. Účinnosť a bezpečnosť edoxabanu v porovnaní s warfarínom boli podobné bez ohľadu na komplikácie diabetu [17]. Cieľom kohortovej štúdie s počtom 557 pacientov bolo porovnať bezpečnosť a účinnosť edoxabanu s dobre kontrolovaným VKA v tejto populácii. Výskyt veľkých krvácaní, tromboembolických príhod (kompozit z ischemickej CMP a systémovej embólie) bol uvedený za primárny výsledok bezpečnosti a účinnosti. Pacienti s FiP a diabetom dostávali liečbu edoxabanom ( $n = 230$ ) alebo VKA ( $n = 327$ ) s podobnými klinickými charakteristikami.

Priemerná doba sledovania bola  $27 \pm 3$  mesiace. Incidencia tromboembolických príhod: 1,11 v skupine s edoxabanom vs 1,9 v skupine VKA; pomer rizika (HR – Hazard Ratio): 0,59; 95% CI 0,14–2,52;  $p = 0,48$ ). Incidencia veľkých krvácaní s výsledkom (1,2 v skupine s edoxabanom vs 2,7 v skupine VKA; HR 0,43; 95% CI, 0,10–1,40;  $p = 0,14$ ). Incidencia intrakraniálneho krvácania: HR 0,49; 95% CI 0,05–5,54;  $p = 0,56$ ). Údaje štúdie podporujú hypotézu o bezpečnosti a účinnosti [18].

### Záver

Terapia s novými priamymi perorálnymi antikoagulanciami predstavuje atraktívnu možnosť pre pacientov s diabetom. Edoxaban je minimálne rovnako účinný a bezpečný ako u pacientov bez diabetu. Nakoniec, čo je dôležité, žiadne klinicky relevantné interakcie sa neočakávajú počas súbežného používania priamych perorálnych antikoagulancií s väčšinou antidiabetík. Aktuálne údaje naznačujú, že konkrétne u pacientov s diabetom a FiP bola liečba spojená so signifikantným znížením vaskulárnej smrti v porovnaní s warfarínom. Účinnosť a bezpečnosť edoxabanu v porovnaní s warfarínom boli podobné bez ohľadu na komplikácie diabetu. Farmakokinetické výsledky (koncentrácie edoxabanu) a farmakodynamické (merané anti-faktor Xa s edoxabanom, INR s warfarínom) stratifikované podľa stavu diabetu pomáhajú vysvetliť podobnú účinnosť a bezpečnostný profil edoxabanu v porovnaní s warfarínom bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť diabetu.

### Literatúra

1. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285(22): 2864–2870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>>.
2. Bandemer SV, Merkel S, Nimako-Doffour A et al. Diabetes and atrial fibrillation: stratification and prevention of stroke risks. EPMA J 2014; 5(1): 17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1878-5085-5-17>>.

3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–962. Dostupné z DOI:<[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)>.
4. Wang A, Green JB, Halperin JL et al. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(8): 1107–1115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>>.
5. Mosher DF. Blood coagulation and fibrinolysis: an overview. *Clin Cardiol* 1990; 13(4 Suppl 6): VI5–11.
6. Matsushima N, Lee F, Sato T et al. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; 2(4): 358–366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cpdd.53>>.
7. Mendell J, Lasseter K, Shi M. Effect of esomeprazole on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics when administered orally as tablet and as solution. *Europace* 2011; 13(12). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/europace/eur229>>.
8. Bolek T, Samoš M, Korpálová B et al. Edoxaban – metabolizmus, farmakologické vlastnosti a liekové interakcie. *Vask Med* 2019; 11(1): 26–28.
9. Corsini A, Ferri N, Proietti M et al. Edoxaban and the Issue of Drug-Drug Interactions: From Pharmacology to Clinical Practice. *Drugs* 2020; 80(11): 1065–1083. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01328-6>>.
10. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation:nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d124>>.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369–2429. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>>.
12. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(6): 621–627. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1177/2047487315599892>>.
13. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Eng J Med* 1998; 339(10): 659–666. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>>.
14. Otake H, Suzuki H, Honda T et al. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J* 2009; 50(5): 627–641. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1536/ihj.50.627>>.
15. Overvad TF, Skjøth F, Lip GY et al. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Stroke* 2015; 46(8): 2168–2174. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009371>>.
16. Jin H, Zhu K, Wnag L et al. A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Acta Cardiol* 2021; 76(9): 960–969. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/00015385.2020.1869671>>.
17. Plitt A, Ruff CT, Goudev A et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2020; 304: 185–191. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.009>>.
18. Russo V, Attena E, Rago A et al. Clinical Outcome of Edoxaban vs. Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Results from a Multicenter, Propensity-Matched, Real-World Cohort Study. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1621. Dostupné z DOI:<<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9061621>>.