

V našem časopise se dnes již po několikáté věnujeme problematice nových perorálních antikoagulancií. Tyto léky nepochybně představují kvalitativní posun v antikoagulační léčbě a jejich vývoj nadále pokračuje, takže přináší zajímavé poznatky týkající se celé řady kardiovaskulárních onemocnění. Domnívám se, že jedním z jejich hlavních přínosů je možnost jednoduché perorální léčby hluboké žilní trombózy a plicní embolie bez nutnosti nastavování dávky a následného monitorování a bez nutnosti úvodní parenterální terapie.

Považuji za nutné připomenout, že přestože je celá skupina přímých perorálních antikoagulancií obvykle označována jedním souhrnným názvem, jedná se o dvě skupiny léčiv, které se zásadně liší mechanismem účinku i dalšími vlastnostmi. Starší skupina inhibitorů trombinu je po všeobecně známém neúspěchu prototypové látky ximelagatranu reprezentována jednou látkou – dabigatranem. V novější skupině přímých inhibitorů aktivovaného faktoru X se po prototypové látce rivaroxabanu postupně objevují další účinné látky lišící se v zásadě pouze farmakokinetickými vlastnostmi. V jiných lékových skupinách by nepochybně byly označeny jako Me-too Drugs, ale zde se vzhledem k všeobecnému nadšení novou skupinou léčiv zatím toto označení taktně nepoužívá. U nás je zatím dostupný apixaban, avšak další látky dostupné v jiných zemích se mohou na našem trhu také časem objevit.

K souhrnnému názvu celé skupiny je třeba podotknout, že původní název Nová perorální antikoagulantia (Novel Oral AntiCoagulants – NOACs) neříká o těchto léčivech nic podstatného a koneckonců dnes už je nelze ani považovat za nová. Pokud potřebujeme shrnout všechny léky zmíněných dvou farmakologických skupin pod jeden název, jako ideální se mi jeví termín Přímá perorální antikoagulantia (Direct Oral Anticoagulants – DOACs). Nicméně ve snaze neměnit původní zkratku se v poslední době objevuje název Non-vitamin K antikoagulantia (Non-vitamin K Oral AntiCoagulants), což je skutečný jazykolam, navíc nesmyslný (jako by snad ta ostatní antikoagulantia byla vitamin K?). Na druhou stranu jde o dobrý příklad toho, že tvorbu lékového názvosloví by farmakologové neměli přenechávat odborníkům klinických oborů.

Jedním z důvodů, proč se náš časopis zaměřený na klinickou farmakologii opakovaně zabývá touto skupinou léků, je i nevšední zájem o problematiku farmakokinetiky, který vyvolalo její zavedení do praxe a především velmi propracovaná snaha některých výrobců nalézt výhody své vlastní látky před ostatními. Biologický poločas se v klinických oborech stal z téměř neznámého pojmu (kdo z lékařů například zná biologické poločasy eliminace nízkomolekulárních heparinů) nedílnou součástí všech debat o dané problematice na konferencích i v odborném tisku. Sofistikovanými matematickými modely podložená zdůvodnění, proč je vynucený ústup od principu podávání léku v jedné denní dávce k častějšímu podávání vlastně od počátku zamýšlenou výhodou z hlediska pacientovy compliance (čímž by se tato skupina léků lišila od všech ostatních známých lékových skupin) také neobyčejně zvýšila zájem o problematiku klinické farmakologie a jistě vejdu i do jejich dějin.

S farmakokinetikou úzce souvisí i problematika terapeutického monitorování, která je výsočným územím klinické farmakologie. I když nová antikoagulantia nepotřebují za běžných situací laboratorní monitorování, metody měření jejich plazmatických koncentrací jsou k dispozici a mají své uplatnění v řadě klinických situací. Nové léky přinesly dobrou ilustraci toho, jaký je rozdíl mezi jednorázovým stanovením plazmatické koncentrace léčiva a skutečným terapeutickým monitorováním s individualizací dávkování pro konkrétního pacienta. O nepotřebnosti druhého zmíněného postupu panuje sice minimálně pro přímé inhibitory faktoru Xa všeobecná shoda, já však nepochybuji, že časem budou identifikovány určité skupiny pacientů, pro které by mohla být přínosem.

Přímá perorální antikoagulantia přinášejí ve srovnání s warfarinem výhodu i v minimalizaci rizika interakcí s jinými léky nebo složkami potravy. Obrátila však naši pozornost k problematice ovlivnění glykoproteinu P a k možným interakcím na tomto transportním proteinu. Vztah cytochromu P450 a P-glykoproteinu přinesl alespoň pro mě neočekávaný poznatek, že absence metabolismu na cytochromu nemusí být vždycky z hlediska lékových interakcí výhodou. Hromadění aktivní látky při zablokování P-glykoproteinu je podstatně rizikovější, než hromadění inaktivních metabolitů u látek podléhajících oxidativním metabolickým procesům na cytochrech.

V neposlední řadě je třeba také zmínit problematiku nežádoucích účinků léčiv, která je jednou z hlavních náplní klinické farmakologie. Jako při zavedení každé nové skupiny léčiv se očekávalo, že bude, pokud ne absolutně bezpečná, tak alespoň zcela zjevně bezpečnější než dosavadní standardní terapie. Problémem je, že to zpočátku vedlo k neúměrnému překvapení při každé krvácivé komplikaci u pacienta léčeného těmito novými léky. Vysvětlování, že krvácení je komplikací antikoagulace jako takové a že tento nežádoucí účinek prostě u antikoagulancií nelze odstranit, bude potřeba zřejmě mnohem déle, než se zpočátku zdálo. Přes obrovskou pozornost, kterou vyvolává každý případ krvácení nebo předávkování přímými perorálními antikoagulancií, je zřejmé, že z hlediska bezpečnosti si nové látky nevedou špatně i v konkurenci tak bezpečných léků, jako jsou nízkomolekulární hepariny. Mnoha špičkovými odborníky a různými odbornými komisemi neustále zdůrazňované chybění antidot pro tuto skupinu antikoagulancií vyvolávalo mezi klinickými farmakology sice spíše úsměv (postrádal snad posledních 20 let někdo antidota nízkomolekulárních heparinů?), ale vedlo k pozoruhodně rychlému vývoji látek antagonistů jak účinků přímých inhibitorů koagulačních faktorů, tak dokonce i oněch nízkomolekulárních heparinů, což lze bez uzardění označit za věc veskrze pozitivní. Úsměv nám sice zřejmě poněkud ztuhne na rtech, až bude známa cena těchto antidot, ale to není u jednoúčelových léků pro ojedinelé situace nic, co by nás překvapovalo.

Z výše zmíněných důvodů jsme se rozhodli uvést dva články zaměřené na toto téma jako hlavní téma tohoto čísla časopisu Klinická farmakologie a farmacie. Dovolím si však předpovědět, že v problematice přímých perorálních antikoagulancií se i v budoucnu dočkáme řady dalších poznatků, zajímavých nejen z hlediska hematologie nebo interní medicíny, ale i klinické farmakologie. Proto se s touto problematikou jistě budeme v našem časopise nadále setkávat i v budoucnosti.

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
urbane@fnol.cz