

# Přímá perorální antikoagulancia

Karolína Burdová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Padesát let ovládal oblast perorální antikoagulační léčby warfarin. Lék, který významně zlepšil prognózu pacientů s fibrilací síní, žilními trombózami a náhradami srdečních chlopní. Pro léčbu pacientů s náhradou chlopně zůstává nadále jedinou dostupnou variantou, v ostatních indikacích přibýly warfarinu v posledních letech alternativy. Nová perorální antikoagulancia (NOAK) – dabigatran, rivaroxaban a apixaban – mají proti warfarinu praktické výhody: jednoduchost podávání, jednotnost dávkování, vysokou bezpečnost a absenci potřeby pravidelné monitorace účinku. NOAK však mají i svá specifika, kterými se od warfarinu i parenterálních nízkomolekulárních heparinů významně liší. Počet pacientů užívajících NOAK rychle narůstá a proto se stále častěji objevují i v ordinacích a poradnách oborů, které samy přímo NOAK neindikují a nejsou tedy cílem edukačních projektů svých odborných společností ani samotných farmaceutických firem. Přesto i v těchto oborech je vyžadována aspoň základní orientace ve farmakologických charakteristikách těchto léků, aby nevhodnou volbou léčebných postupů či interagujících léků nedocházelo ke zbytečným krvácivým, nebo naopak závažným trombotickým komplikacím vlivem snížené účinnosti NOAK.

**Klíčová slova:** nová perorální antikoagulancia, farmakokinetika, interakce, dávkování, nežádoucí účinky.

## Direct oral anticoagulants

For fifty years warfarin was the only available oral anticoagulant. This drug had a significant effect on the prognosis of the patients with atrial fibrillation, venous thromboses and arteficial valve replacements. For the treatment of the patients with history of an arteficial valve replacement, warfarin remains the only possibility, for the other indications several alternatives have recently emerged. The new oral anticoagulants (NOACs) – dabigatran, rivaroxaban and apixaban – have some advantages compared to warfarin: simple and unitary dosage regimen, good safety and no need for a regular effect monitoring. The NOACs have some specific characteristics, which vary substantially from warfarin and parenteral low molecular weight heparins. The number of patients using NOACs rise quickly and so the patients more and more often come to visit doctors with specializations, that do not directly prescribe the NOACs themselves and as such are not so often educated about this topic by their professional associations and pharmaceutical companies. At least a basic knowledge of pharmacological characteristics of the NOACs is essential even in these medical specialties, so that no harm to the patient is made due to an inappropriate choice of medical treatment or interacting medicaments that could lead to severe thrombotic or hemorrhagic complications.

**Key words:** novel oral anticoagulants, pharmacokinetics, drug interactions, dosage, adverse reactions.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(4): 138–143

Oblast perorální antikoagulační léčby byla dlouhá léta doménou antagonistů vitamínu K. Warfarin, k jehož objevu došlo už v první polovině 20. století, se pro terapeutické použití v humánní medicíně rozšířil v padesátých letech (1). Šedesát let jeho užívání a získávání zkušeností vedlo k tomu, že dnes již dokážeme jeho léčebný potenciál maximálně využít. Přes veškerá pozitiva má warfarin značné nevýhody, které ani dlouholetá zkušenost s tímto lékem nemůže odstranit. Především je to nutnost pravidelné (obvykle měsíční) monitorace léčby, nutnost individualizace dávkování s úpravou při změně interagující medikace, velmi vysoký výskyt interakcí s jinými léky a potravou a poměrně častý výskyt nežádoucích účinků.

V roce 2008 přibyla warfarinu na trhu orálních antikoagulantů první konkurence. Registraci v ČR získaly léky Pradaxa® s účinnou látkou dabigatranem a Xarelto® s rivaroxabanem. K těmto lékům v roce 2011 přibyl další přípravek Eliquis® s účinnou molekulou apixabanem.

## Dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim)

Léková forma – tobolka – obsahuje neaktivní proléčivo dabigatran etexilát. Ten je rychle konvertován esterázou v játrech a plazmě na aktivní látku – dabigatran. Dabigatran působí v plazmě jako kompetitivní, reverzibilní a přímý inhibitor trombinu a brání tak vzniku trombu. Inhibuje trombin volný, vázaný na fibrin, a také trombinem indukovanou agregaci krevních destiček.

## Absorpce

Biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání je přibližně 6,5 %. Může být ale vyšší až o 75 % pokud by pacient tobolku otevřel a užil samotné pelety. Z tohoto důvodu se přípravek nesmí podávat u pacientů, kteří nedokáží užít celou nedělenou tobolku (2). Absorpce dabigatranu je rychlá a maximálních koncentrací dosahuje za 0,5 až 2 hodiny po podání (3). Užívání tobolek současně s jídlem neovlivňuje významně celkovou expozici dabigatranu (AUC),

pouze zpožďuje čas dosažení maximální plazmatické koncentrace asi o 2 hodiny (4).

## Distribuce

Vazba dabigatranu na plazmatické bílkoviny je nízká (34–35 %) a je tedy možné ho z organismu odstranit hemodialýzou (5). Distribuční objem 60–70 l přibližně 1,5násobně převyšuje objem celkové tělesné vody, což svědčí o středně významné tkáňové distribuci dabigatranu (6).

## Metabolismus, exkrece

Přibližně 20 % podaného dabigatranu podléhá konjugaci za vzniku farmakologicky aktivních acylglukuronidů (3). Vylučován je zejména v nezměněné formě močí. Průměrný poločas dabigatranu je po opakovaném podání u zdravých dobrovolníků vyššího věku 12–14 hodin (7).

Protože se ledviny podílejí na eliminaci dabigatranu přibližně z 85 %, je třeba věnovat speciální pozornost pacientům s renální insuficiencí. Ve studii RE-LY měli pacienti s CrCL mezi 30–50 ml/min v průměru 2,29x vyšší hladiny

před podáním dávky než pacienti s normální funkcí ledvin (8). Pokud je indikací podávání prevence embolie u fibrilace síní, či léčba a prevence hluboké žilní trombózy, je pro pacienty s renální funkcí v rozmezí clearance kreatininu (CrCL) 30–50 ml/min doporučená úprava dávkování na základě zhodnocení individuálního rizika tromboembolie a krvácení. Pro indikaci prevence žilní tromboembolie v ortopedii je při CrCL 30–50 ml/min snížení dávky doporučeno vždy (2). Kontraindikací je podání pacientům s těžkou insuficiencí ledvin s CrCL pod 30 ml/min. Výsledky studií u pacientů s terminálním selháním ledvin a nutností dialýzy ukázaly, že u pacientů léčených dabigatranem bylo signifikantně zvýšené riziko velkých krvácení (RR, 1,48; 95 % CI, 1,21–1,81;  $P = 0,0001$ ) i riziko úmrtí z důvodu krvácení (RR, 7,78; 95 % CI, 0,93–3,12;  $P = 0,006$ ) ve srovnání s warfarinem (9).

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat rovněž starším pacientům, u nichž farmakokinetické studie fáze I potvrdily riziko zvýšení AUC o 40–60 % (7). Doporučená dávka pro indikace hluboká žilní trombóza a plicní embolie (HŽT a PE) a nevalvulární fibrilace síní (NVFS) se u pacientů nad 80 let vždy redukuje na 110 mg dvakrát denně. Pacienty věku mezi 75 a 80 lety je třeba hodnotit individuálně podle jejich rizikového profilu. U ortopedických indikací je doporučeno redukovat denní dávku 220 mg na 150 mg už od věku 75 let (2).

Pro pacienty s tělesnou hmotností pod 50 kg máme jen omezené údaje prokazující bezpečnost podávání, proto se při podávání takovým pacientům doporučuje pečlivý klinický dohled. Přes relativně malý podíl jater na vylučování dabigatranu se podávání dabigatranu nedoporučuje pacientům se zvýšením jaterních enzymů nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot, protože pro tuto subpopulaci neexistuje dostatek zkušeností s léčbou. Jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikací podání (2). Studie provedená s 12 jedinci se zhoršenou funkcí jater klasifikovaných jako Child-Pugh B nicméně neprokázala žádnou změnu v expozici vůči dabigatranu (10).

## Interakce

Farmakodynamické interakce se při podávání dabigatranu současně s jinými léky ovlivňujícími koagulaci mohou projevit zvýšeným rizikem krvácení. Souběžná léčba jinými antikoagulanty je sice kontraindikovaná, ale se zvýšeným rizikem je třeba počítat i při přechodu z jedné antikoagulační léčby na jinou. Riziko závažného krvácení je potřeba zvážit při současném podávání anti-

**Tabulka 1.** Nejvýznamnější laboratorní metody stanovení plazmatických koncentrací NOAK

| Test            |                                           | dabigatran   | rivaroxaban  | apixaban |
|-----------------|-------------------------------------------|--------------|--------------|----------|
| PT              | protrombinový čas                         | ne           | kvalitativní | ne       |
| aPTT            | aktivovaný parciální tromboplastinový čas | kvalitativní | ne           | ne       |
| TT              | trombinový čas                            | kvalitativní | ne           | ne       |
| dTT (Hemoclot®) | dilutovaný trombinový čas                 | ano          | ne           | ne       |
| Anti-f. Xa      | chromogenní stanovení faktoru             | ne           | ano          | ano      |
| Anti-f. IIa     | chromogenní stanovení faktoru             | ano          | ne           | ne       |

**Tabulka 2.** Doporučení pro přerušení léčby NOAK před plánovaným operačním výkonem v hodinách

| Účinná látka | Dabigatran   |               | Rivaroxaban  |               | Apixaban     |                         |
|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|-------------------------|
| CrCL         | Nízké riziko | Vysoké riziko | Nízké riziko | Vysoké riziko | Nízké riziko | Střední a vysoké riziko |
| ≥ 80 ml/min  | ≥ 24         | ≥ 48          | ≥ 24         | ≥ 48          | ≥ 24         | ≥ 48                    |
| 50–80 ml/min | ≥ 36         | ≥ 72          | ≥ 24         | ≥ 48          | ≥ 24         | ≥ 48                    |
| 30–50 ml/min | ≥ 48         | ≥ 96          | ≥ 24         | ≥ 48          | ≥ 24         | ≥ 48                    |
| 15–30 ml/min | KI           | KI            | ≥ 24         | ≥ 48          | ≥ 36         | ≥ 48                    |

agregancia (aspirin) a dabigatranu (HR 1,60; 95 % CI, 1,42–1,82), s duální agregací riziko dále narůstá (HR, 2,31; 95 % CI, 1,79–2,98) (11).

Absorpce dabigatranu je jen málo ovlivněna současným užíváním PPI. V případě současného užití pantoprazolu byl pozorován pokles  $AUC_{0-∞}$  (z 904 na 705 ng. h/mL). Jejich současné podání však není kontraindikováno (4, 7).

Prodrug dabigatran etexilát je substrátem efluxního přenašeče P glykoproteinu (P-gp). Podávání jeho silných inhibitorů (systémová léčba ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem a dronedaronem) může zvýšit plazmatické hladiny dabigatranu a je proto kontraindikováno jejich současné použití. U léků, které jsou středně silné až slabé inhibitory P-gp (amiodaron, chinidin, klarithromycin, tikagrelor), se doporučuje zvýšená opatrnost (12). V kardiologii často užívaný verapamil je rovněž známým inhibitorem P-gp. Při jeho současném perorálním podání s dabigatranem etexilátem se zvýší  $C_{max}$  i AUC dabigatranu až o 179 % (90 % CI 115,262), respektive 143 % (90 % CI 91,208) v závislosti na dávce a lékové formě podaného verapamilu. Přestože tento účinek lze minimalizovat při podání verapamilu ve formě s prodlouženým uvolňováním, a při podání verapamilu za 2 hodiny po podání dabigatran etexilátu je vzájemné ovlivnění prakticky nulové, doporučuje se při současném užívání obou léků redukovat denní dávku dabigatranu u HŽT a NVFS na 220 mg a u ortopedické prevence na 150 mg (13). Induktory P-gp mohou koncentrace dabigatranu naopak snižovat a způsobit selhání léčby. Je třeba se vyhnout současnému podávání rifampicinu a dalších induktorů jako karbamazepinu, fenytoinu nebo třezalky tečkované (2, 14).

## Možnosti terapeutického monitorování

Jednou z hlavních výhod NOAK proti warfarinu je, že odpadá nutnost rutinní monitorace léčby. Pokud však nastane situace jako potřeba urgentního chirurgického výkonu či předávkování dabigatranem, kdy bychom potřebovali znát aktuální stav antikoagulačního účinku, máme k dispozici několik možností. Použít můžeme měření aktivity anti-IIa kalibrované na dabigatran a dilutovaný trombinový čas Hemoclot®. Orientační představu o aktuálním stavu koagulace nám poskytnou i aPTT a trombinový čas. Nejvhodnější doba, kdy měřit koagulační parametry, je v době, kdy očekáváme minimální koncentrace dabigatranu – tedy před podáním následující dávky dabigatranu. Dá se říct, že jsou-li hodnoty těchto časů normální, tedy ve fyziologickém referenčním rozmezí, není u pacienta přítomen klinicky významný antikoagulační efekt dabigatranu. Tyto koagulační testy se dají použít i k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Pokud v době minimální koncentrace dosahují hodnot 90. percentilu pro referenční skupinu pacientů léčených stejnou dávkou pro stejnou indikaci, je tento pacient rizikovější (15) (tabulka 1).

## Nežádoucí účinky

V registračních studiích patřily mezi často hlášené nežádoucí účinky (s výskytem vyšším než 1 : 100) kromě účinků souvisejících s krvácením také bolesti břicha a gastrointestinální příznaky jako průjem, nauzea a dyspepsie, ve studiích prevence tromboembolie při ortopedických výkonech i abnormální funkční jaterní testy.

Studie RE-LY hodnotila bezpečnost a účinnost dabigatranu v indikaci prevence trombo-

embolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVFS, tedy indikace vyžadující dlouhodobou až doživotní antikoagulační terapii. Studie se účastnilo celkem 18 113 subjektů. Jakékoli krvácení se vyskytlo u 14,62 % léčných dabigatranem 110 mg 2x denně a u 16,42 % pacientů léčených 150 mg 2x denně, signifikantně méně než u pacientů léčených warfarinem (18,15 %) (RR 0,78, CI 0,74–0,83,  $p < 0,001$  a RR 0,91, CI 0,86–0,97,  $p = 0,002$ ). Závažné krvácení bylo signifikantně méně časté ve skupině léčné dabigatranem 110 mg 2x denně (2,71 %, RR 0,80, CI 0,69–0,93,  $p = 0,003$ ), u dávky 150 mg 2x denně se výskyt krvácení signifikantně nelišil (3,11 % pro dabigatran a 3,36 % pro warfarin, RR 0,93, CI 0,81–1,07,  $p = 0,31$ ) (16). Naopak nejvíce krvácení do gastrointestinálního traktu bylo ve skupině léčené dabigatranem 150 mg 2x denně (1,50 %, RR 1,50, CI 1,19–1,89,  $p < 0,001$ ) proti 110 mg dabigatranu 2x denně (1,12 %) a warfarinu (1,02 %). Podobné výsledky ukazují i novější studie a metaanalýzy (17). Vyšší riziko infarktu myokardu zjištěné v první registrační studii (dabigatran 150 mg 2x denně RR 1,38, CI 1,00–1,91,  $p = 0,048$ ) opakovaně potvrdily metaanalýzy dosud publikovaných randomizovaných kontrolovaných studií (18), zatímco metaanalýza hodnotící i nerandomizované studie toto riziko nepotvrdila (19).

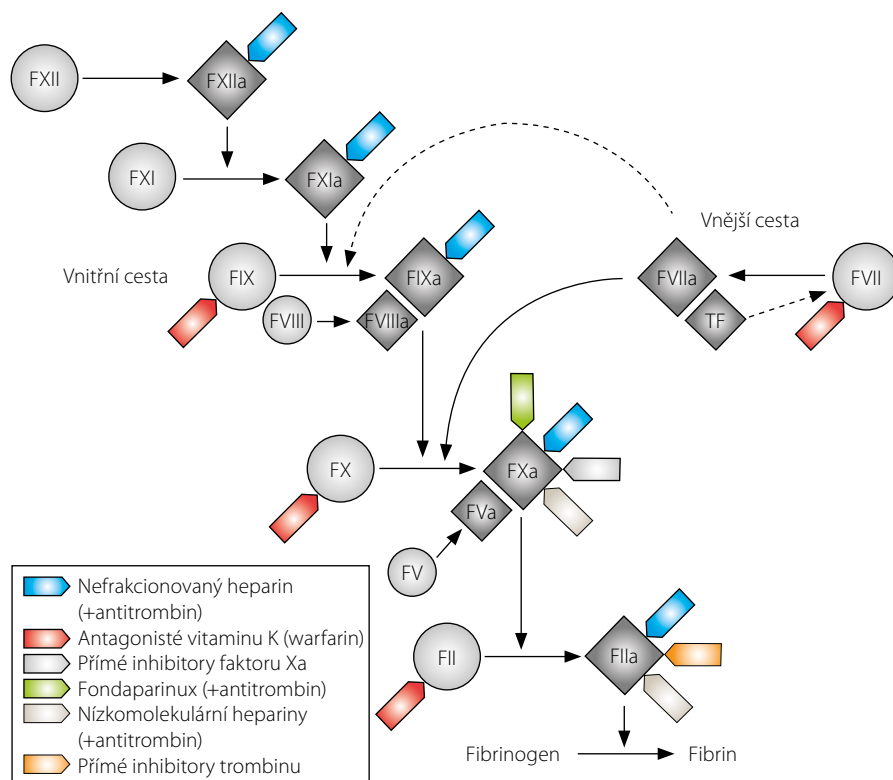
### Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer Pharma AG)

Rivaroxaban inhibuje přímo a selektivně faktor Xa a tím blokuje vnitřní a vnější metabolické cesty koagulační kaskády a vznik trombinu. Samotný trombin inhibován není a nebyly prokázány ani žádné účinky na trombocyty.

### Absorpce

Míra vstřebávání rivaroxabanu při podání terapeutických dávek je snadno předvídatelná, neboť biologická dostupnost dosahuje 80–100 %. Maximální hladiny dosahuje 2–4 hodiny po užití tablety (20, 21). V případě nutnosti je možné potahovanou tabletu rozdrtit a podat rozpuštěnou ve vodě nebo vmíchanou v tekuté stravě, případně i žaludeční sondou bez obav z významného zvýšení AUC či  $C_{max}$  (22). Dávky 15 mg a vyšší jsou lépe vstřebávány, jsou-li podávány současně s jídlem (23). Poněkud horší absorpce vysokých dávek je výhodou v případě předávkování. Při užití dávky vyšší než 50 mg již nedochází k dalšímu výraznému zvyšování plazmatických hladin, jak v praxi ukázala i publikovaná kazuistika 63letého muže, který požil 1960 mg rivaroxabanu v kombinaci s dalšími léky.

**Obrázek 1.** Místa účinku antikoagulantů v koagulační kaskádě



Hladiny léku změřené v plazmě po 2,5 hodinách od požití (dle LCMS 2 207 µg/l) byly desetinové proti stavu, pokud by biologická dostupnost vyšších dávek byla stejná, jako při užití pouze jedné 10miligramové tablety (24, 25).

### Distribuce

Distribuční objem je přibližně 70 litrů a jen o málo převyšuje objem celkové tělesné vody (26). Rivaroxaban se při transportu krevním řečištěm významně váže na plazmatické proteiny, především albumin. Podíl vázané frakce je přibližně 92–95 %, proto nelze počítat s jeho odstraněním z oběhu dialýzou (27). Pro možnosti odstranění jinými cestami, jako plazmaferézou či hemofiltrací, jsou dostupná jen omezená data. Podání pacientům s clearance kreatininu pod 15 ml/min se nedoporučuje. Dostupná data o podávání rivaroxabanu pacientům podstupujícím hemodialýzu ukazují oproti warfarinu signifikantně zvýšené riziko velkého krvácení (RR 1,38; 95 % CI, 1,03–1,83;  $p = 0,04$ ) a nesignifikantně vyšší riziko úmrtí z důvodu krvácení (RR 1,71; 95 % CI, 0,93–3,12;  $p = 0,07$ ) a upřednostňují u dialyzovaných osob podávání warfarinu (9).

### Metabolismus/Biotransformace

Biotransformaci podléhají dvě třetiny podaného rivaroxabanu. Uplatňují se při ní cytochromy P450 (především CYP3A4/5 a 2J2) i necytochromové mechanismy (28). Rivaroxaban

je rovněž substrátem transportních proteinů P-glykoproteinu a Breast Cancer Resistance Proteinu (BCRP) (29).

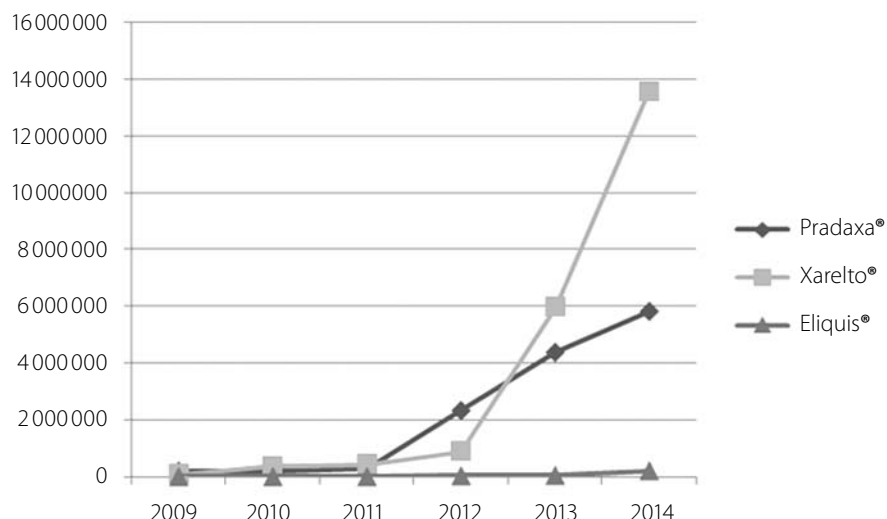
### Exkrece

Přibližně dvě třetiny z podané dávky se metabolizují na neúčinné metabolity, rychle vylučované přibližně stejnou měrou ledvinami a stolicí. Nemetabolizovaná třetina je vylučována v nezměněné formě ledvinami především aktivní sekrecí, na které se významně podílí P-glykoprotein (29, 30). U starších osob je vlivem omezené eliminace prodloužen poločas proti mladším (11–13 hod vs. 5–9 hod) (20, 24). Vyšší věk, pohlaví ani extrémní hmotnost ( $> 120$  kg,  $< 50$  kg) však nejsou důvodem pro redukci dávek (27, 31).

### Interakce

S rostoucím počtem užívaných léků roste i pravděpodobnost interagujících kombinací. Podle studie zohledňující polyfarmacii při antikoagulační léčbě fibrilace síní užívaly přibližně 2/3 pacientů ve studii ROCKET AF kombinaci více než 5 léků a 13 % užívalo dokonce více než 10 léků. Ukázalo se, že u těchto pacientů sice není zvýšené riziko selhání léčby – riziko mrtvice a embolizace mimo CNS (HR 1,02 pro  $\geq 10$  vs. 0–4, 95 % CI 0,76–1,38), ale je významně zvýšené riziko krvácení (HR 1,47 pro  $\geq 10$  vs. 0–4, 95 % CI 1,31–1,65) i riziko smrti z jakékoli příčiny (HR 1,44 pro  $\geq 10$  vs. 0–4, 95 % CI 1,18–1,74,  $p =$

**Obrázek 2.** Vývoj spotřeby NOAK v České republice v definovaných denních dávkách (DDD) (Zdroj: data SÚKL dle informační databáze AISLP)



0,0005). Nebyl významný rozdíl v účinnosti ani bezpečnosti mezi rivaroxabanem a warfarinem krom skupiny pacientů léčených méně než 5 léky, ve které bylo signifikantně méně velkých krvácení u pacientů léčených rivaroxabanem. Tento vliv na bezpečnost ale nelze přičítat pouze polyfarmacii. Je potřeba vzít v úvahu, že kromě farmakokinetických či farmakodynamických interakcí se u pacientů užívajících více léků uplatňuje také pravděpodobně vyšší věk, větší počet komorbidit, např. diabetes či chronická obstrukční plicní nemoc, a horší adherence k léčbě (32).

Současné užívání rivaroxabanu s jinými antikoagulačními přípravky – parenterálními či perorálními – se nedoporučuje pro možné farmakodynamické interakce a zvýšené riziko krvácení. Podobně je třeba opatrnosti při současném užívání léků inhibujících agregaci trombocytů (27).

Léky ovlivňující aciditu žaludku, jako omeprazol, ranitidin nebo antacida, významně nemění absorpci rivaroxabanu (33, 34). Farmakokinetickými interakcemi se významně projevují jen látky, které inhibují současně více metabolických cest rivaroxabanu a mají potenciál zvyšovat  $C_{max}$  i celkovou expozici rivaroxabanu. Významné interakce se uplatňují u silných inhibitorů současně CYP 3A4 a P-gp. Nedoporučuje se proto užívat rivaroxaban současně se systémovými azolovými antimykotiky – ketokonazolem, itraconazolem, vorikonazolem a posakonazolem, jejichž současná aplikace vedla k významnému zvýšení  $C_{max}$  a AUC rivaroxabanu. Ze stejných důvodů se nedoporučuje současné podávání inhibitoru proteráz HIV ritonaviru. Ovlivnění hladin rivaroxabanu při současném podávání s antimykotikem flukonazolem, který je středně

silným inhibitorem, je však nevýznamné. Klinicky nevýznamné se zdají být interakce s makrolidovými antibiotiky erytromycinem a klaritromycinem (30). Pozornost je třeba věnovat pacientům, u kterých se samostatně nevýznamná rizika sčítají. Ve farmakokinetické studii srovnávající hladiny rivaroxabanu při současném podávání erytromycinu u pacientů se středně těžkou renální insuficiencí došlo ke 2násobnému zvýšení AUC rivaroxabanu a 1,64násobnému zvýšení  $C_{max}$  (35). Jednoznačná doporučení pro podobnou situaci však zatím neexistují a je třeba postupovat individuálně. Známá je i interakce s cyklosporinem, který by se neměl současně podávat. Interakce alternativního léku pro dané indikace, takrolimu, patrně nebudou významné (36).

### Možnosti terapeutického monitorování

Monitorování hladin ani farmakodynamického efektu při léčbě rivaroxabanem není standardně vyžadováno. Pro výjimečné situace – předávkování, aktivní krvácení nebo neodkladné chirurgické výkony – je možné použít kalibrovaný test anti-Xa aktivity a kvalitativní odhad poskytné i protrombinový čas. Jiné koagulační testy se pro hodnocení účinku nedoporučují (15).

### Nežádoucí účinky

K častým nežádoucím účinkům (s frekvencí výskytu více než 1/100), které lze očekávat při léčbě rivaroxabanem, patří např. bolesti hlavy, závratě, tachykardie, hypotenze, zvýšená hladina transamináz a pruritus. Další časté nežádoucí účinky, podobně jako u jiných antikoagulancií, souvisí s krvácením. Malá slizniční krvácení, jako epistaxe či hematurie, i velká krvácení do důležitých orgánů mohou vyústit v anémii. Ve zve-

řejněných výsledcích prospektivní, observační, real-world studie Xantus, ve které soubor pacientů užívajících rivaroxaban čítá 6 784 pacientů, se velká krvácení vyskytla u 128 (1,9%) pacientů, přičemž v 52 (0,8%) případech se jednalo o krvácení do gastrointestinálního traktu, 26 (0,4%) pacientů prodělalo intrakraniální krvácení. Pro 12 (0,2%) pacientů bylo krvácení fatální. Nezávažná krvácení byla pozorována u 878 (12,9%) pacientů (37). Tyto výsledky se číselností příliš neliší od výsledků původní registrační studie ROCKET AF, ve které celková incidence krvácení malého i velkého byla mezi 1 475 pacienty léčenými rivaroxabanem 14,9%, fatální krvácení se vyskytlo u 27 (0,4%) pacientů, tedy významně méně než u warfarinu (HR 0,5, 95 % CI 0,31–0,79) a rovněž významně méně bylo i případů intrakraniálního krvácení (HR 0,67, 95 % CI 0,47–0,93) (38).

V registračních studiích bylo pozorováno možné poškození jater (39). Po uvedení rivaroxabanu na trh a rozšíření řad jeho uživatelů jsou publikovány ojedinělé práce ukazující na možnou souvislost s jaterním poškozením. Tyto případy se většinou vyskytly u pacientů, kterým byl rivaroxaban nasazen z indikace prevence tromboembolie při ortopedických výkonech a u většiny dokumentovaných případů se jednalo o nezávažná zvýšení jaterních testů, která odezněla po vysazení léku (40, 41, 42, 43). Definitivně však zatím otázka hepatotoxicity nebyla vyřešena a je proto důležité podezření na ni oznámit příslušné registrační autoritě.

### Apixaban (Eliquis®, Bristol-MeyersSquibb/Pfizer)

#### Absorpce

Biologická dostupnost apixabanu je asi 50 % a není významně ovlivněna současným užitím jídla (44, 45).  $C_{max}$  dosahuje apixaban za 3–4 hodiny (46). V dávkách nad 25 mg je jeho biologická dostupnost limitována rozpuštěním a dosahuje nižších hodnot (47). V rozmezí standardního dávkování je ale absorpce předvídatelná. V případech potřeby je možno tablety rozdrtit a podat nazogastričnou sondou, neboť tím nedochází k významné změně biologické dostupnosti (48).

#### Distribuce

Při distribuci se uplatňuje vysoká vazba na bílkoviny plazmy – asi 87 % (49). Distribuční objem dle preklinických studií je přibližně 21 litrů.

#### Metabolismus/Biotransformace

Poločas apixabanu je přibližně 12 hodin (46). Přeměně na inaktivní metabolity podléhá asi

25 % z podané látky. Hlavními biotransformačními enzymy jsou CYP3A4 a 3A5, dále se uplatňují CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Apixaban je rovněž substrátem transportních proteinů P-gp a Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) (50).

### Exkrece

Při eliminaci se uplatňuje různou měrou více cest. Přibližně 27 % podaného apixabanu je vyloučeno renální exkrecí. Hlavní podíl – asi polovina podaného množství – je vylučován stolicí (56 %). Exkrece žlučí má na vylučování apixabanu minimální podíl (méně než 3 %) (44). Existence několika různých cest eliminace snižuje riziko lékových interakcí a umožňuje, při dodržení kontraindikací a doporučené úpravy dávkování stanovené výrobcem, používat apixaban i u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a středně těžkou poruchou jater, pokud tato není spojená s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (47).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin mají vyšší expozici apixabanu až o 44 % (51). U pacientů s poruchou funkce jater až do cirhózy stupně Child-Pugh B došlo pouze k nevýznamnému nárůstu (1,09násobek) AUC<sub>∞</sub> (52).

### Interakce

Farmakodynamicky se mohou uplatňovat kombinace s jinými antikoagulanty. Jejich současné podávání je kontraindikované, ale za specifických okolností, zvláště při změně antikoagulační terapie, dochází po určité době k překryvu jejich účinků. Tehdy je zvýšené riziko krvácení. Podobně zvýšené je i krvácivé riziko při souběžném užívání s léky ovlivňujícími protrombotickou aktivitu destiček. Souběžné užívání ASA u pacientů s fibrilací síní zvýšilo riziko závažného krvácení z 1,8 % na 3,1 % (53). Zvýšenou pozornost je třeba věnovat i dalším lékům ze skupiny nesteroidních antiflogistik, zvláště pokud se může uplatňovat interakce farmakodynamická i farmakokinetická současně, jako je tomu například u naproxenu (54).

Interakce na úrovni absorpce jsou minimální. Současné podání famotidinu nemělo žádný vliv na AUC nebo C<sub>max</sub> apixabanu (55). Absorpce může negativně ovlivnit aktivní uhlí, čehož se dá využít v případě náhodné intoxikace či předávkování (56).

Podobně jako u rivaroxabanu se ani při léčbě apixabanem nedoporučuje souběžně užívat léky, které působí zároveň jako silné inhibitory CYP3A4 i P-gp (systémová antimykotika vyjma flukonazolu, inhibitory HIV proteáz), a mohou tak zvyšovat expozici apixabanu (57). Léky působící

jako silné induktory těchto enzymů (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) mohou naopak rychlou metabolizací účinnost antikoagulační snižovat. Léčba apixabanem u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurence DVT, kteří užívají tyto silné induktory, vyžaduje přinejmenším zvýšenou opatrnost a pro léčbu DVT a PE se nedoporučuje vůbec (47).

### Možnosti terapeutického monitorování

Absence nutnosti monitorovat pravidelně hladiny či farmakodynamický efekt léčby apixabanem, stejně jako v případě ostatních NOAK, patří mezi jeho hlavní přednosti. Pro výjimečné situace je možné použít pouze kalibrovaný test anti-Xa aktivity. Standardní koagulační testy (PT, INR a aPTT) se pro hodnocení účinku nedoporučují (15).

### Nežádoucí účinky

V randomizovaných kontrolovaných studiích vychází parametry účinnosti apixabanu ve srovnání s warfarinem konzistentně noninferiorně případně superiorně ve prospěch apixabanu (CMP a systémová embolie RR 0,79, p < 0,001) (58, 18). Ačkoli i s ohledem na bezpečnost (závažné krvácení a úmrtí ze všech příčin), se zdá být apixaban výhodnější, je třeba mít při jeho užívání na zřeteli i možná rizika spojená s účinnou antikoagulací (59). Léčba apixabanem může být provázena vyšším rizikem malých i závažných krvácení ve srovnání s placebem (60). Proto je důležité dodržovat schválené indikace, kontraindikace a doporučení výrobce ohledně úpravy dávkování.

Předávkování apixabanem se může projevit výskytem krvácení (61). Pokud nedošlo k závažnému krvácení, má význam (krom nespecifických opatření a observace) přerušit podávání a časně po požití tablety také podávání aktivního uhlí (56). V případě závažného krvácení se uplatňují obecné zásady stavění krvácení a transfuze mražené plazmy, event. lze zvážit podání protrombinového komplexu. V současnosti probíhají klinická hodnocení možných specifických antidot. Rozsah jejich uplatnění však bude zřejmě omezený. Důvodem je očekávaná vysoká cena, dále fakt, že již v současnosti máme k dispozici velmi účinné metody stavění krvácení, a relativně krátký poločas apixabanu. Navíc v případě intrakraniálního krvácení existují data, která naznačují, že i přes absenci jakékoli antagonistické léčby nedochází u pacientů s NOAK k expanzi prokrváceného ložiska během 24 hodin od prvního záchytu (62).

Vzhledem k vysoké vazbě apixabanu na bílkoviny plazmy je hemodialýza pro jeho rychlé odstranění z organismu prakticky nepoužitelná. Jediná kazuistika, která popisuje odstranění apixabanu z oběhu plazmaferézou, hodnotí tuto metodu jako účinnou (63). Rizika spojená s plazmaferézou, zvláště zavádění dialyzačního katétru u účinně antikoagulovaného pacienta či použití krevních derivátů, však i autoři kazuistiky hodnotí jako poměrně vysoká oproti použití protrombinových koncentrátů. Jejich použití je rizikové především možným výskytem trombotických událostí, které se však dostávají u méně než 1 % aplikací (64).

### Závěr

Ještě v roce 2009 tvořila NOAK jen 2 % spotřeby perorálních antikoagulantů. V roce 2014 už to bylo 31 %. Výrazný nárůst byl umožněn především tím, že léky ze skupiny NOAK představují výhodnou alternativu pro pacienty vyžadující dlouhodobou antikoagulaci a přitom netolerují či nemohou z rozličných důvodů užívat warfarin. NOAK mají proti warfarinu podstatné výhody, především jednoduché dávkování, absenci nutnosti pravidelného monitorování laboratorních parametrů koagulace a minimum lékových interakcí. Další nárůst spotřeb se tak dá očekávat i v příštích letech. Hlavní limitací jejich předpisu v současné době představují relativně vysoká cena (asi 40x vyšší denní náklady na léčbu proti warfarinu) a úhradová omezení ze strany zdravotních pojišťoven.

### Literatura

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008; 141(6): 757–763.
2. SPC Pradaxa®, dostupná na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
3. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64(3): 292–303.
4. Stangier J, Eriksson B, Dahl OE, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555–563.
5. Khadzhyonov D, Wagner F, Formella S. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost*. 2013; 109(4): 596–605.
6. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15(suppl 1): 9S–16S.
7. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47(1): 47–59.
8. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. The RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(4): 321–328.

9. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015; 131(11): 972–979.
10. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 1411–1419.
11. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013; 127: 634–640.
12. Dabigatran Briefing Document. 27. Aug 2010 Dostupný na: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.p>
13. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(4): 1053–1062.
14. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74(3): 490–500.
15. Urbánek K. Prímá perorální antikoagulanca – perspektivy terapeutického monitorování. *Kardiol Rev Int Med* 2015; 17(1): 76–81.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The RE-LY investigators. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
17. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368(14): 1272–1274.
18. Douwfs J, Buckinx F, Mullier F, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(3): e000515.
19. Lin L, Lim WS, Zhou HJ, et al. Clinical and Safety Outcomes of oral Antithrombotics for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16(12): 1103. e1–1103. e19.
20. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlendorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(4): 412–421.
21. Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 873–880.
22. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC, Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Durg Dev*. 2014; 3(4): 321–327.
23. Stampfuss J, Kubitz D, Becka M, et al. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013; 51: 549–561.
24. Kubitz D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(10): 2757–2765.
25. Lehmann T, Hofer KE, Baumann M, et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost*. 2014; 112(4): 834–836.
26. Mueck W, Becka M, Kubitz D, Voith B, Zuehlendorf M. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; 45(6): 335–344.
27. SPC Xarelto®, dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
28. European Medicines agency. CHMP assessment report for Xarelto; 2008. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000944/WC500057122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.pdf) (Accessed 27. prosinec 2015)
29. Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37: 1056–1064.
30. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 79(3): 455–466.
31. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47(2): 2018–226.
32. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; pii: CIRCULATIONAHA.115.018544. (v tisku).
33. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46(5): 549–558.
34. Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen A, Vaccaro N, Ariyawansa J, Burton PB. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 58(6): 581–588.
35. Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, Ariyawansa J, Turner KC, Haskell L. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol*. 2014; 54(12): 1407–1420.
36. Wannhoff A, Weiss KH, Stremmel W, Gotthardt DN. Increased levels of rivaroxaban in patients after liver transplantation treated with cyclosporine A. *Transplantation*. 2014; 98(2): e12–e13.
37. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015 Sep 1. pii: ehv466.
38. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *ROCKET AF Investigators*. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
39. Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al. Evaluation of drug induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. *Drug Saf*. 2011; 34(3): 243–252.
40. Barrett P, Puppalandhi R, Masuoka H, Chalasani N. Severe drug-induced skin and liver injury from rivaroxaban. *Dig Dis Sci*. 2015; 60: 1856–1858.
41. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krähenbühl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(10): 1683–1686.
42. Lambert A, Cordeanu M, Gaertner S, Nouri S, Alt M, Stephan D. Rivaroxaban-induced liver injury: Results from a venous thromboembolism registry. *Int J Cardiol*. 2015; 191: 265–266.
43. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(2): 285–293.
44. Raghavan N, Frost Ch, Yu Z, et al. Apixaban Metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(1): 74–81.
45. Frost Ch, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(2): 476–487.
46. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76: 776–786.
47. SPC Eliquis®, dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
48. Song Y, Wang X, Perlstein I, et al. Relative bioavailability of apixaban solution or crushed tablet formulations administered by mouth or nasogastric tube in healthy subjects. *Clin Ther*. 2015; 37(8): 1703–1712.
49. He K, Luettgen JM, Zhang D, et al. preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2011; 36: 129–139.
50. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(3): 448–458.
51. Chang M, Yu Z, Shenker A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2015; doi: 10.1002/jcph.633.
52. Frost CE YZ, Wang J, Li C, Zeigler C, Schuster A, Ly V, Zhang D, LaCreta F. Single-dose safety and pharmacokinetics of apixaban in subjects with mild or moderate hepatic impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(Suppl. 1): S34(PI–84).
53. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(4): 224–232.
54. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(4): 877–885.
55. Upreti VV, Song Y, Wang J, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol*. 2013; 5: 59–66.
56. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(2): 147–154.
57. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(5): 838–846.
58. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981–992.
59. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 799–808.
60. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368: 699–708.
61. Spiller HA, Mowry JB, Alekvas A Jr, et al. An observational study of the factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban as reported to eight poison centers. *Ann Emerg Med*. 2015; pii: S0196-0644(15)00592-2 (v tisku).
62. Akiyama H, Uchino K, Hasegawa Y. Characteristics of symptomatic intracranial hemorrhage in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy. *PLoS One*. 2015 Jul 14; 10(7): e0132900.
63. Lam W, Reyes M, Seger J. Plasma Exchange for Urgent Apixaban Reversal in a Case of Hemorrhagic Tamponade after Pacemaker Implantation. *Tex Heart Inst J* 2015; 42(4): 377–380.
64. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus* 2010; 8(3): 149–154.

Článek přijat redakcí:  
Článek přijat k publikaci:

**MUDr. Karolína Burdová**  
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc  
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc  
[karolina.burdova@upol.cz](mailto:karolina.burdova@upol.cz)