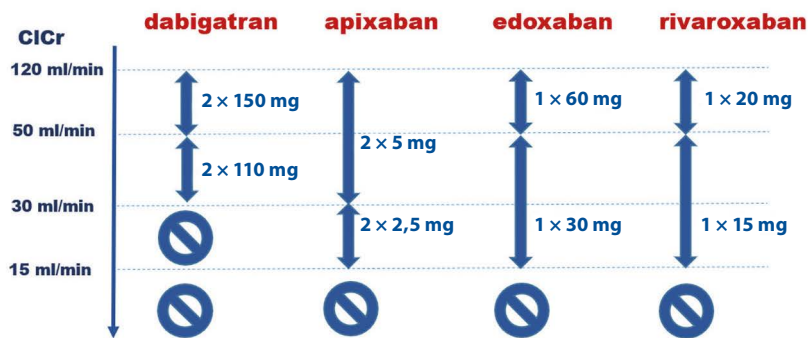


Tab. 1. Farmakologická charakteristika přímých perorálních antikoagulancií

	dabigatran /Pradaxa/	apixaban /Eliquis/	edoxaban /Lixiana/	rivaroxaban /Xarelto/
mechanismus účinku	přímá kompetit. inhibice trombinu	přímá kompetitivní inhibice f. Xa		
proléčivo/bioaktivace	dabigatran etexilát, aktivace v enterocyty	ne	ne	ne
biologická dostupnost	6–7 % (zvýšená při inhibici P-gp)	50–70 %	60 %	70–100 % (zvýšena potravou)
nástup účinku (p. o. podání)	30–60 min	30–60 min	30–60 min	30–60 min
dosažení max. efektu (t_{max})	1–2 hod.	1–4 hod., medián 2 hod.	1–4 hod., medián 2 hod.	1–4 hod., medián 2 hod.
plazmatický poločas (t 1/2) při opakované běžné dávce	12–17 hod.	11–14 hod.	10–14 hod.	v mladém/středním věku 5–9 hod. u seniorů 11–13 hod.
vazba na plazmat. proteiny	nízká (částečně dialysovatelný)	vysoká (nedialysovatelný)	vysoká (nedialysovatelný)	vysoká (nedialysovatelný)
renální vylučování	80 % – vysoké riziko kumulace u renální insuficience, redukce dávky	25 %, nízké riziko kumulace u renální insuficience	25 %, mírné riziko kumulace u renální insuficience	33 %, nízké riziko kumulace u renální insuficience
účast transportních systémů na bioeliminaci	P-gp (jen proléčivo dabigatran etexilát)	P-gp	P-gp	P-gp
účast enzymů CYP na biotransformaci a eliminaci	ne	CYP3A4 (z 25 %)	CYP3A4 (z 66 %)	CYP 3A4 (z 50 %)
optimální test ke stanovení koncentrace či aktivity (vhodný za spec. situací – před operací, při krvácení apod.)	<ul style="list-style-type: none"> ■ informace o konc. dabigatranu v plazmě – kalibrovaný dilutovaný trombinový čas (Hemoclot) ■ rychlá orientace o aktivitě – aPTT 	<ul style="list-style-type: none"> ■ kalibrovaná kvantitativní analýza aktivity anti-Xa (anti f. Xa chromogenic assay) 		
antidotum k ukončení efektu DOAC	idarucizumab (Praxbind)	andexanet α (Ondexxya)	není	

vysvětlivky: P-gp – glykoprotein P (eliminační pumpa), CYP3A4 – transformační oxidáza 3A4, aPPT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

Obr. 3. Dávkování DOAC v indikaci fibrilace síní v závislosti na renálních funkcích



při renálním selhání s CrCl pod 15 ml/min DOAC kontraindikována, resp. dabigatran již při CrCl pod 30 ml/min, jediným antikoagulanciem warfarin

relativně vysoké riziko klinicky významného krvácení, které se napříč indikacemi (fibrilace síní, tromboembolická nemoc apod.) i napříč typu antikoagulancia (DOAC, antivitamin K apod.) pohybuje kolem 1–3 % ročně (1). Riziko je tedy skutečně reálné. Nespornou výhodou všech DOAC, v porovnání s warfarinem, je zásadně menší riziko obávaného krvácení intrakraniálního.

Nutno uvést, že mezi DOAC jsou rozdíly v riziku závažného gastrointestinálního krvácení. Při standardním dávkování pouze apixaban (v porovnání s warfarinem) ne-

zvyšuje riziko, ostatní DOAC naopak riziko výrazně zvyšují. Tato data vycházejí ze studií RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE či ENGAGE. U nemocných s vyšším rizikem krvácení do trávicího traktu pak volíme raději apixaban či redukovanou dávku dabigatranu či edoxabanu.

Dojde-li k významnému krvácení, je nutno jej řešit. Vedle klasických metod, např. chirurgického zákroku, je výhodné ukončení antikoagulační aktivity. Pro léčbu xabany je sice schváleno účinné antidotum – andexanet α, jeho dostupnost však je nedo-

statečná. Naopak u dabigatranu je široce dostupný idarucizumab, který je výhodnější i ekonomicky. Hrozí-li tedy vyšší riziko intervenčních zákroků, pak je racionální volba dabigatranu.

Další možností, jak zvýšit bezpečnost je redukce dávky antikoagulancia. Opět z velkých registračních studií víme, že riziko krvácení je závislé na dávce antikoagulancia. Např. snížení dávky dabigatranu o třetinu, snížilo výskyt krvácení např. do trávicího traktu opět o třetinu. Tedy u stavů zvyšujících expozici léčiva, jako jsou nízká hmotnost, lékové interakce zvyšující dostupnost či snižující eliminaci při snížení renálních funkcí, či při významně zvýšeném riziku krvácení u „křehkého pacienta“, jakým je senior, nemocný po iktu, s anamnézou krvácení nebo při kombinaci více faktorů, byť i méně významných, je nutné zvážit redukci dávky. Příkladem je redukce dávky dabigatranu při fibrilaci síní z 2x 150 mg na 2x 110 mg při poklesu CrCl na hodnoty 30 až 50 ml/min, či při současné aplikaci středně silných inhibitorů eliminačního transportéru P-gp (např. verapamilu), které zvyšují dostupnost dabigatranu.

Shrneme-li, pak za optimální přímé antikoagulans pro nemocného s vysokým rizikem kr-