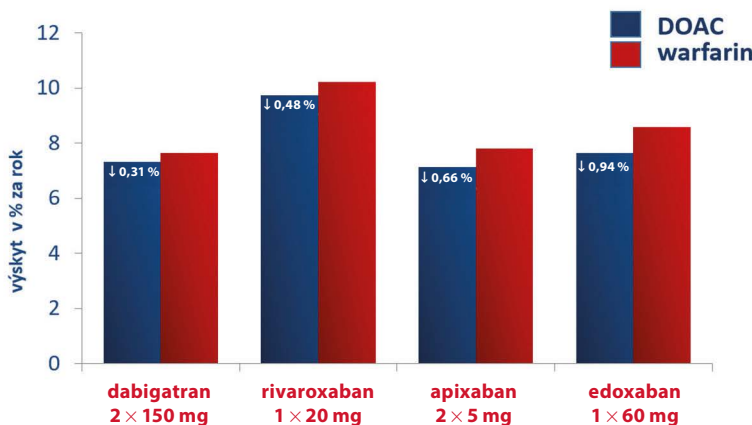


Obr. 4. Čistý klinický benefit (absol. %). Srovnání dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu s warfarinem v indikaci prevence iktu a SE u fibrilace síní (CMP, IM, CV+, systémová embolizace, velké krvácení – data ze studií RELY, ROCKET AF a ARISTOTLE, ENGAGE, hodnoty ITT)



vácení, pokládám apixaban. Má dobře doložen nejnížší výskyt hemoragických příhod, zejména gastrointestinálního krvácení. Výhodný je též dabigatran, jeho předností je reálná možnost ukončit krvácení dostupným antidotem.

Za jak dlouho odezní efekt jednotlivých DOAC, jak možno farmakologicky ukončit antikoagulační působení a jak monitorovat účinek?

V řadě situací, například před nutností akutního chirurgického zákroku, je třeba určit, zda efekt DOAC odezněl a případný výkon bude bezpečný. Při dobrých renálních funkcích můžeme počítat s odezněním efektu DOAC za 24 až 36 hod po poslední podané dávce. U xabanů bude při renální insuficienci délka trvání u apixabanu a rivaroxabanu prodloužena jen minimálně, u edoxabanu je prodloužení na hranici významnosti. Naopak u dabigatranu renální insuficience či renální selhání prodlouží působení na 48 až 72 hod.

Je-li nutno okamžitě ukončit efekt, například při významném krvácení, pak u dabigatranu je široce dostupné antidotum idarucizumab (Praxbind), krátce působící fragment protilátky proti dabigatranu. Výhodou je široká dostupnost ve velkých a ústavních lékárnách a relativně nízká cena kolem 60 tis. Kč.

Apixaban a rivaroxaban má schválené antidotum andexanet a (Ondexxya), jedná se o analog faktoru Xa, který váže xabany, ale nemá enzymatickou prokoagulační aktivitu. Aplikuje

se jako jednorázová dávka s následnou infuzí. Efekt nastoupí, stejně, jako u idarucizumabu, během několika mála minut. Nevýhodou je velmi vysoká cena (asi 500 000 Kč) a nižší dostupnost přípravku. Andexanet a není schválen k ukončení účinku edoxabanu, chybí doklady o efektu.

Monitorování účinku DOAC není nutné. Nicméně v řadě situací (např. před intervenčním zákrokem) je výhodné mít informaci o tom, zda efekt přetrvává, či zda odezněl. U xabanů je možno použít stanovení aktivity anti-Xa. Fyziologická hodnota kalibrovaného testu anti-Xa vylučuje účinnou koncentraci xabanu. U dabigatranu se o aktivitě orientujeme stanovením aktivovaného parciálního tromboplastinového času - aPTT (fyziologické hodnoty vylučují významnou aktivitu), přesnější je dilutovaný tromboplastinový čas, doporučen komerční test Hemoclot. Problémem je, že u žádného DOAC není oficiálně určeno terapeutické rozmezí hodnot. K případné úpravě dávky (např. při podezření na lékovou interakci či u oběžního nemocného) tak lze tyto testy užít jen aproximativně. Doporučené postupy uvádějí tzv. očekávané hodnoty terapeutických koncentrací pro jednotlivá DOAC (2). Tyto hodnoty však naprosto nelze užít, rozmezí „ještě přijatelných hodnot“ kolísá v deseti- až třicetinasobném rozmezí.

Jaký je význam lékových interakcí při léčbě DOAC?

Lékové interakce mají zejména význam při užití léčiv s úzkým terapeutickým oknem. Takovouto skupinou jsou i antikoagulantia -

při nižší koncentraci se setkáváme s trombotickými komplikacemi, při nadměrné naopak s krvácením. V porovnání s warfarinem je sice riziko nižší, nicméně zdaleka není zanedbatelné. Předem anticipujeme interakce na bázi farmakodynamického účinku – v kombinaci s protidestičkovými léky stoupne riziko krvácení. Naopak neuvědomujeme si interakce na bázi farmakokinetické. K těmto typům patří interakce DOAC na úrovni eliminačních transportních systémech, konkrétně na efluční pumpě P-gp. Ta omezuje absorpci všech DOAC ve střevě a u xabanů též eliminaci (zejména hepatální). Inhibitory P-gp (v klinické praxi nejčastěji verapamil, amiodaron, propafenon, telmisartan či např. flavonoidy z citrusových plodů) zvyšují absorpci a tím i koncentraci DOAC, induktoři (v praxi nejčastěji spironolakton) naopak koncentraci snižují. V riziku interakcí na úrovni transportních systémů není mezi DOAC zásadní rozdíl. U dabigatranu je navíc významná interakce s inhibitory protonové pumpy – IPP snižuje dostupnost na polovinu. U všech DOAC nejsou vhodné kombinace se silnými inhibitory či induktoři funkční jednotky CYP3A4/P-gp. Riziko lékových interakcí se uplatní zejména při koincidenci s dalšími stavy zvyšujícími expozici (u seniorů, při poklesu renálních funkcí, či při nižší hmotnosti).

Je výhodné převádět nemocné z warfarinu na DOAC?

Jak bylo řečeno, předností DOAC v porovnání s warfarinem je zejména větší bezpečnost. V nejčastější indikaci, v profylaxi tromboembolického iktu při fibrilaci síní, je doložen nižší výskyt intrakraniálního krvácení. To je asi největší přínos. Zdá se tedy logické, že nemocné dlouhodobě léčené warfarinem bude vhodné převést na xaban či dabigatran. Odpověď je kladná pouze u nemocných s obtížným udržením terapeutických hodnot INR při léčbě anti-vitaminem K, zde jsou DOAC jednoznačně preferována.

Jak je tomu však u nemocných s dlouhodobě ustálenými hodnotami INR v léčebném rozmezí? Pacienti se často změny dožadují, řada lékařů tyto nemocné převádí. Nicméně zcela recentně máme výsledky studie FRAIL-AF u tzv. fragilních