

# Výběr nejvhodnějšího antikoagulancia pro daného pacienta – co zohlednit?

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

V současné době máme k léčbě a k prevenci trombotických a tromboembolických stavů k dispozici několik perorálních antikoagulancií: antivitamin K – warfarin, a čtyři přímá antikoagulancia – apixaban, edoxaban, rivaroxaban a dabigatran. Po řadu let nebyla preskripce přímých antikoagulancií z ekonomických důvodů pro praktické lékaře uvolněna. Nyní, když přicházejí generické přípravky a cena se zákonitě snižuje, je vysoce pravděpodobné rozšíření preskripce, resp. ponechání pouze omezení indikačního. Cílem tohoto článku je shrnout základní vlastnosti, výhody i slabá místa a výběr optimálního antikoagulancia pro konkrétního nemocného.

**Klíčová slova:** výběr antikoagulancia, apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran, warfarin.

## What to consider when choosing the most appropriate anticoagulant for a particular patient?

There are currently several oral anticoagulants available for the treatment and prevention of thrombotic and thromboembolic conditions: antivitamin K – warfarin, and four direct anticoagulants – apixaban, edoxaban, rivaroxaban, and dabigatran. For several years, the prescription of direct anticoagulants has not been relaxed for general practitioners for economic reasons. Now that generic products are coming in and the price is inevitably decreasing, it is highly likely to extend the prescription, respectively to leave only the indication limitation. This article aims to summarize the basic properties, advantages, and weaknesses and the selection of the optimal anticoagulant for a particular patient.

**Key words:** choice of anticoagulant, apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran, warfarin.

Antikoagulační léčba patří mezi pilíře farmakoterapie zejména v oblasti prevence a léčby kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění. Zatímco před 10 lety dominoval v této oblasti antivitamin K – warfarin – nyní je patrný přesun zájmu k přímým perorálním antikoagulanciím nazývaných souborně DOAC (direct oral anticoagulants), resp. přesněji k přímým inhibitorům faktoru Xa (xabanům, konkrétně apixabanu – Eliquis, edoxabanu – Lixiana a rivaroxabanu – Xarelto) či k přímým inhibitorům trombinu (gatanům, konkrétně k dabigatranu – Pradaxa). Důvodem větší oblíbenosti DOAC je zejména větší bezpečnost, tj. nižší vý-

skyt intrakraniálního krvácení při užití v indikaci fibrilace síní, resp. nižší výskyt velkých a klinicky významných krvácení v indikaci léčby tromboembolické nemoci (Obr. 1 a 2). Vítán je i větší komfort pro nemocného, tj. absence periodických kontrol INR a nutnost dodržování dietních opatření při léčbě antivitaminy K.

Nicméně větší bezpečnost podávání DOAC v porovnání s „klasickými“ antikoagulanciemi – antivitaminy K či nízkomolekulárními hepariny není samozřejmostí. V řadě zemí došlo naopak při zavedení přímých antikoagulancií do široké praxe k vzestupu hemoragických příhod. Příčinou bylo nedodržování zásad léčby, pře-

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

#### Conflict of interest:

Not applicable.

#### Consent for publication:

Not applicable.

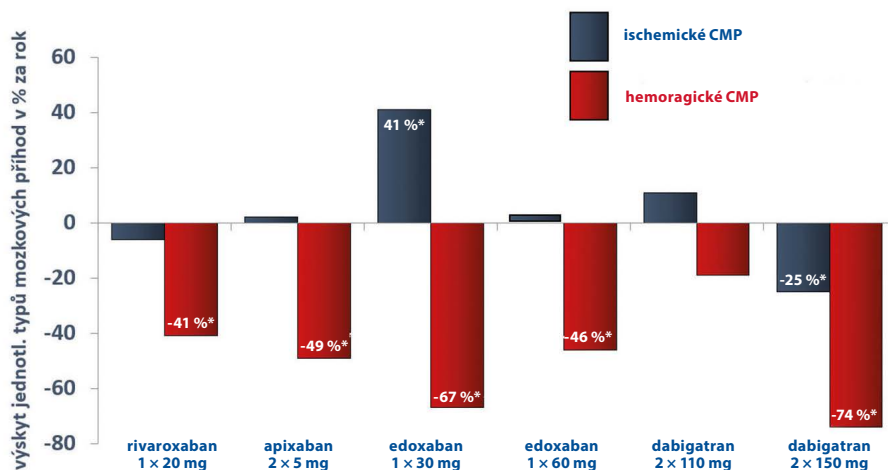
Cit. zkr: **Med. Praxi.** 2024;21(1):61-66  
<https://doi.org/10.36290/med.2024.004>

Článek přijat redakcí: 26. 9. 2023

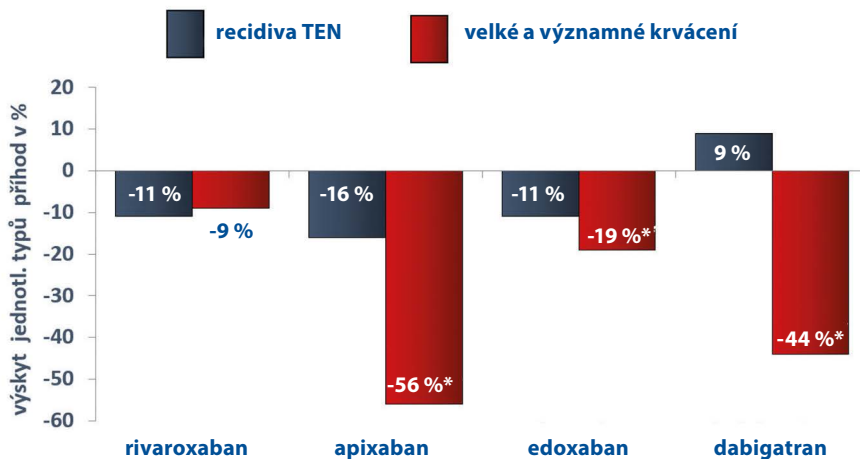
Článek přijat k tisku: 5. 2. 2024

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.  
jbult@lf3.cuni.cz

**Obr. 1.** Efekt DOAC na výskyt ischemických a hemoragických mozkových příhod při léčbě DOAC u fibrilace síní – porovnání s warfarinem (analýza ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE A RELY)



**Obr. 2.** Efekt DOAC v léčbě tromboembolické nemoci (TEN), sledována incidence recidivy TEN a velká a významná krvácení – porovnání s warfarinem (analýza st. Einstein DVT+PE, AMPLIFY, HOKUSAI a RECOVER I+II)



vládal pocit „bezpečného antikoagulancia“. S příchodem levnějších generických přípravků DOAC a očekávaným uvolněním preskripce pro praktické lékaře a další odbornosti je vhodné zrekapitulovat naše znalosti o bezpečném a účinném vedení léčby, o výběru optimálního léčiva pro daného nemocného.

**Jaké jsou klinicky významné rozdíly mezi jednotlivými DOAC?**

Po farmakologické stránce jsou významné rozdíly mezi xabany (inhibitoru faktoru Xa) a dabigatranem (inhibitor trombinu). Dabigatran je z důvodů lepší absorpce podáván jako prolečivo a na úrovni enterocyty je hydrolýzou aktivován na účinný dabigatran. Absorpce dabigatranu etexilátu probíhá lépe v kyselém prostředí (inhibitory protonové pumpy – PPI ji snižují asi na polovinu) a je snižována aktivitou eliminační pumpy P-glykoproteinu

(P-gp). Při snížené aktivitě tohoto transportéru (geneticky nebo inhibicí léky či potravou) se vstřebávání zvyšuje asi na dvojnásobek (z 5% na 10%). Pro klinika z toho vyplývá, že není vhodné aplikovat při léčbě dabigatranem ani PPI (snížení dostupnosti) ani inhibitory P-gp (zvýšení dostupnosti). Dále je významné, že dabigatran je eliminován dominantně renálně (Tab. 1). Renální insuficience vede nejen k významnému zvýšení koncentrace léčiva, ale též k výraznému prodloužení efektu. Při poklesu clearance kreatininu (ClCr) pod 50 ml/min dávku dabigatranu redukuje a při poklesu pod 30 ml/min je lék kontraindikován (Obr. 4). Při snížení renálních funkcí je nutno počítat s odezníváním účinku kolem 72 hodin.

Xabany, tedy inhibitory faktoru Xa – apixaban, edoxaban a rivaroxaban, mají podobné farmakokinetické vlastnosti, eliminace převážně extrarenálně (není nutno tak přísně sledovat

clearance kreatininu a popř. dávky redukovat). Absorpce a eliminaci ovlivňuje aktivita oxidázy CYP3A4 i transportéru P-gp, riziko lékových interakcí s inhibitory a s induktory tohoto tandemu je prakticky stejné jako u dabigatranu, pouze není interakce s PPI. Současné podávání silných a středně silných inhibitorů (např. amiodaron, verapamil) zvýší koncentraci DOAC o 50 až 100%.

Vzájemné porovnání účinnosti a bezpečnosti DOAC nemáme, pravděpodobně však rozdíly nebudou zásadní. Hodnotíme-li celkový klinický benefit, tedy současně účinnost i bezpečnost (mozkové či koronární příhody, vaskulární mortalitu, tromboembolické příhody spolu s velkými krvácivými příhodami), pak absolutní rozdíly proti warfarinu jsou pod 1 absolutní procento (Obr. 4).

**Jaké dávkování je nevhodnější – volit přípravek s aplikací jedenkrát či dvakrát denně?**

Pro klinika má význam rozdílné dávkování DOAC. Rivaroxaban a edoxaban jsou určeny v nejčastější indikaci, tj. při fibrilaci síní, k aplikaci v jedné denní dávce. Naopak u dabigatranu a apixabanu je dávka rozdělena do dvou intervalů. Jednodenní podávání je sice výhodný marketingový tah, nicméně na počátku dávkového intervalu je u významné části nemocných koncentrace příliš vysoká s rizikem krvácení, naopak na konci intervalu efekt odeznívá a zvyšuje se riziko trombotických komplikací. Z tohoto pohledu je výhodnější dávkování 2 denně, apixaban či dabigatran má při nepřímém srovnání největší účinnost při největší bezpečnosti. Též při vynechání dávky je aplikace 2x denně významně výhodnější.

**Který DOAC je nevhodnější u nemocného s vyšším rizikem krvácení, jakou dávku volit?**

Každý zásah do hemostázy, důležitého reparačního mechanismu, sebou nese riziko krvácení. Neexistuje „účinné“ a přitom „bezpečné“ antikoagulans. Současná strategie je cílena na společnou cestu koagulační kaskády, tedy inhibuje jak hemostázu spouštěnou poškozováním cévní stěny (zevní cesta), tak hemostázu iniciovanou kontaktem, stagnací krve či zánětem (vnitřní cesta). Nepřekvapí tedy

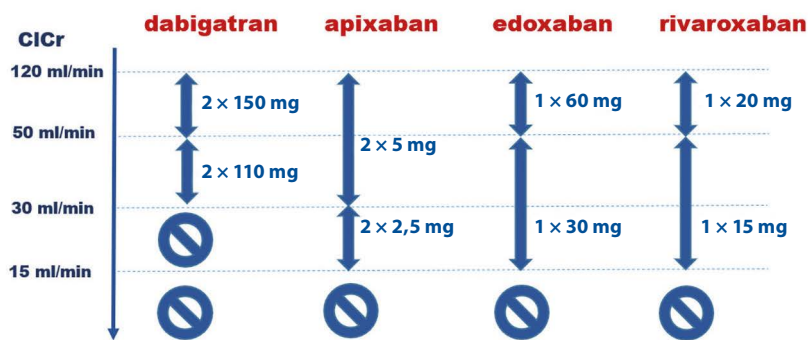
INZERCE

Tab. 1. Farmakologická charakteristika přímých perorálních antikoagulancií

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

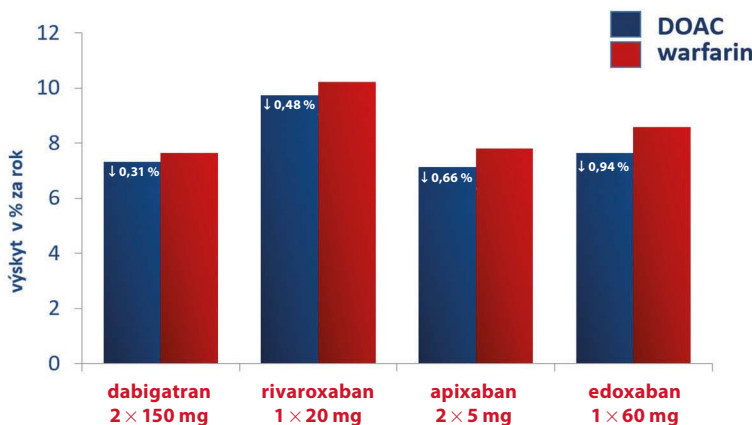
Dojde-li k významnému krvácení, je nutno jej řešit. Vedle klasických metod, např. chirurgického zákroku, je výhodné ukončení antikoagulační aktivity. Pro léčbu xabany je sice schváleno účinné antidotum – andexanet α, jeho dostupnost však je nedo-

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-

**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 efluxní 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, induktory (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 induktory 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

nemocných s fibrilací síní ve věku 75 let a starších ohrožených významným krvácením (3). Tito senioři dosud léčeni warfarinem byli randomizováni a část převedena na DOAC, polovina ponechána v léčbě warfarinem jako kontrolní větev. Do 12 měsíců od randomiza-

ce byl doložen významně, o dvě třetiny vyšší výskyt velkých a klinicky významných krvácení ve skupině, která byla převedena na DOAC (HR 1,69, 95% CI 1,23 až 2,32). Výskyt tromboembolických příhod byl statisticky bez rozdílu, byť početně méně příhod bylo ve warfarinové větvi

(HR 1,26, 95% CI 0,60 až 2,61). Autoři uzavírají „Převedení na DOAC u starších nemocných ohrožených krvácením, kteří byli dosud dobře léčeni warfarinem, bylo spojeno s častějšími krvácivými komplikacemi, aniž by byl snížen výskyt tromboembolických příhod“.

## LITERATURA

1. Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018 Dec;12(12):361-380. doi: 10.1177/1753944718801554. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30270775; PMCID: PMC6266250.

2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al; ESC Scientific Do-

cument Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PMID: 29562325.

3. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of

Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2024 Jan 23;149(4):279-289. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485. Epub 2023 Aug 27. PMID: 37634130.