

Farmakologické vlastnosti dabigatranu

MUDr. Lucia Stančiaková, PhD.¹, MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.¹, MUDr. Pavol Hollý, PhD.¹,
MUDr. Ivana Plameňová, PhD.¹, MUDr. Tomáš Bolek², doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.², prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc.²,
prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.¹, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

²I. Interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

Dabigatran etexilát je rýchlo absorbovateľná proforma lieku s nízkou biologickou dostupnosťou, ktorý je rýchlo hydrolyzovaný na jeho aktívnu formu (dabigatran) v krvnom riečisku. Jeho antikoagulačný účinok je dôsledkom priamej inhibície trombínu, čím zabraňuje tvorbe fibrínovej zátky a vzniku trombu. Dabigatran patrí medzi tzv. priame perorálne antikoagulanty (DOAK), ktoré vo všeobecnosti majú rýchly nástup aj odoznenie účinku, viac predvídateľné antikoagulačné účinky v porovnaní s warfarínom pre jeho početné potravinové a liekové interakcie a navyše môže byť podávané v presne stanovených dávkach bez potreby rutinného monitorovania hemostázy.

Na rozdiel od publikácií o účinnosti a bezpečnosti lieku vyplývajúcich z viacerých klinických štúdií uskutočnených počas jeho vývoja so súčasným posudzovaním rizika vzniku život ohrozujúceho krvácania či trombózy u pacientov liečených dabigatranom by autori v tomto článku prezentovali prehľad dostupných informácií o jeho metabolizme, farmakologických vlastnostiach a liekových interakciách dôležitých pre jeho manažment u rizikových populácií pacientov.

Kľúčové slová: dabigatran, metabolizmus, farmakologické vlastnosti, liekové a potravinové interakcie

Pharmacological properties of dabigatran

Dabigatran etexilate is quickly absorbable prodrug with reduced biological availability, which is fastly hydrolyzed to its active form (dabigatran) in the circulation. Its anticoagulant effect is based on the direct thrombin inhibition and thus prevents the formation of the fibrin clot and thrombin generation. Dabigatran is a member of the group of direct oral anticoagulants (DOACs) that generally have quick onset and also offset of action, more predictable anticoagulant effect as compared with warfarin for his numerous food and drug interactions, and they can be administered in the fixed doses without the need of routine monitoring of haemostasis.

In the contrast with many other publications regarding the effectiveness and safety of the drug derived from many clinical studies realized during the development of dabigatran with simultaneous assessment of the risk of the life-threatening bleeding events or thrombosis in patients treated with dabigatran, in this article, the authors will present the review of the available information about its metabolism, pharmacological properties and drug interactions important for the management of the treatment in risky populations of the patients.

Key words: dabigatran, metabolism, pharmacological properties, drug and food interactions

Vask. med., 2019,11(1):19-23

Úvod

Dabigatran je špecifický a reverzibilný priamy trombínový inhibítor. Trombín je hlavnou proteázou v koagulačnej kaskáde a podporuje procesy hemostázy a trombózy. Tvorí sa na miestach poškodenia cievnej steny a zápalu, kde je tkanivový faktor vystavený pôsobeniu plazmatických koagulačných proteáz. Tkanivový faktor sa viaže na koagulačný faktor VII (FVII), čím podporuje jeho aktiváciu (aktivovaná forma FVII – FVIIa) a aktiváciu koagulačného faktora X (FX) na jeho aktivovanú formu (FXa). FXa následne so svojím kofaktorom aktivovaným koagulačným faktorom V (FVa) vedie k tvorbe trombínu, čo podporuje premenu fibrinogénu na fibrín a tiež aktiváciu trombocytov (obrázok 1) (1).

Dabigatran má lineárny vzťah k aktivovanému parciálnemu tromboplastínovému času (aPTT), ktorý však nie je dostatočne senzitívny na posúdenie miery antikoagulačného účinku. Dabigatran môže falošne predlžovať aj protrombínový čas (PT) a od neho odvodený medzinárodný normalizovaný pomer (INR), čo znižuje klinický význam takýchto výsledkov. Ekarínový zrážací čas a rozpustný trombínový čas poskytujú oveľa presnejšie výsledky, ale nie sú dostupné vo všetkých laboratóriách. Špecifickým testom najvhodnejším na posudzovanie jeho antikoagulačnej anti-IIa aktivity je dilučný trombínový čas (dTT) (tabuľka 1, 2) (3). Vplyv dabigatranu na testy špeciálnej hemostázy obsahuje tabuľka 2.

Existencia liekových interakcií alebo užívanie dabigatranu u špecifických skupín pacientov (napr. u starších jedincov, obéznych pacientov alebo u ľudí s poruchou funkcie obličiek) však môžu sťažovať manažment liečby a adekvátne posúdenie jeho dávky. Pred začatím podávania dabigatranu je v prípade liečby venózných tromboembolických príhod (VTE) potrebná parenterálna aplikácia antikoagulantia (heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH)) (4, 5).

Dabigatran je v dávke 110 mg dvakrát denne indikovaný v rámci primárnej prevencie VTE u dospelých jedincov, ktorí podstupujú elektívnu operačnú implantáciu totálnej endoprotézy bedrového alebo kolenného kĺbu (5).

Zároveň je liekom používaným v rámci prevencie ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP) a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako sú: prekonaná iCMP alebo tranzitórny ischemický útok (TIA), vek ≥ 75 rokov, srdcové zlyhanie (trieda podľa New York Heart Association (NYHA) \geq II), diabetes mellitus, artériová hypertenzia (5).

Po 5 dňoch úvodnej liečby parenterálnymi antikoagulanciami (LMWH) je dabigatran indikovaný aj ako pokračujúca liečba hlbokéj venóznei trombózy a pľúcnej embólie a aj v rámci sekundárnej trombo-profylaxie ako prevencie ich rekurencie (5).

V dávke 150 mg dvakrát denne sa dabigatran používa v rovnakých indikáciách okrem primárnej prevencie VTE pri ortopedických zákrokoch (6).

Farmakologické vlastnosti a metabolizmus

Dabigatran je pôvodne aromatický amid získaný kondenzáciou karboxyskupiny 2-[[[4-karbamidofenyl]amino]metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-karboxylovej kyseliny so sekundárnou aminoskupinou N-pyridín-2-yl-beta-alanínu (7).

Dabigatran etexilát je konvertovaný na aktívnu formu – dabigatran s polčasom 14 – 17 hod. Vrcholové plazmatické koncentrácie je možné dosiahnuť v časovom intervale medzi 0,5 – 2 hod. po perorálnom podaní a 80 % sa vylučuje obličkami (8).

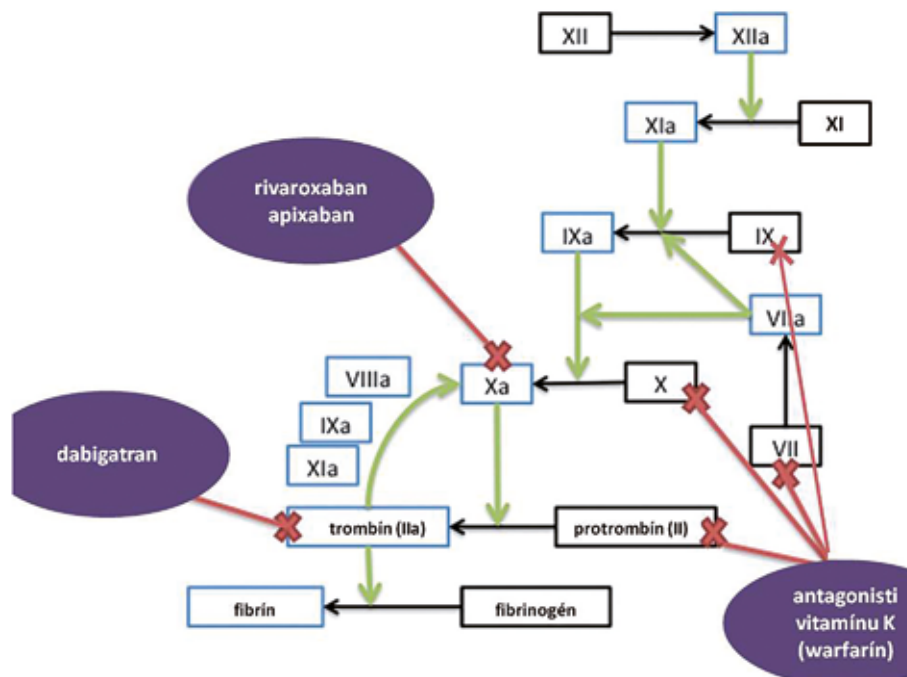
V periférnej krvi má dabigatran po vzniku aktívnej formy maximálny vrcholový čas (T_{max}) v rozmedzí 0,5 – 1 hod. a maximálnu koncentráciu (C_{max}) 146 ng/ml pri dávke 150 mg dvakrát denne. Jeho oblasť pod krivkou (AUC) je 1 080 ng*h/ml. Dabigatran je viazaný na plazmatické bielkoviny v rozsahu 35 % a hydrolyzovaný plazmatickými esterázami (9). Ide o jediného predstaviteľa tzv. priamych perorálnych

Tabuľka 1. Prehľad výsledkov vyšetrení rutinných koagulačných testov pri liečbe dabigatranom (3)

Test	Dabigatran
PT	-/↑
aPTT	↑/↑↑
TT	↑/↑↑
Fibrinogén	-/↓

Vysvetlivky: aPTT – aktívovaný parciálny tromboplastínový čas, PT – protrombínový čas, TT – trombínový čas

Obrázok 1. Mechanizmus účinku dabigatranu a ďalších perorálnych antikoagulancií vo vzťahu ku koagulačnej kaskáde (2)



Legenda: II – koagulačný faktor II (protrombín), IIa – aktívovaný koagulačný faktor II (trombín), VII – koagulačný faktor VII, VIIa – aktívovaný koagulačný faktor VII, VIIIa – aktívovaný koagulačný faktor VIII, IX – koagulačný faktor IX, IXa – aktívovaný koagulačný faktor IX, X – koagulačný faktor X, Xa – aktívovaný koagulačný faktor X, XI – koagulačný faktor XI, XIa – aktívovaný koagulačný faktor XI, XII – koagulačný faktor XII, XIIa – aktívovaný koagulačný faktor XII

antikoagulancií (DOAK), ktorý nie je metabolizovaný pomocou cytochrómu p450 (10).

Absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylúčenie z organizmu

Distribučný objem dabigatranu je 60 – 70 l, jeho polčas predstavuje 12 – 24 hod. a jeho biologická dostupnosť je 7 %. Dabigatran je z organizmu vylučovaný močom a stolicou. Z tela je vo väčšinovom množstve eliminovaný v nemetabolizovanej forme močom v rozsahu 80 % a stolicou v konjugovanej forme s kyselinou glukorónovou v 20 %. U pacientov s konečným štádiom poškodenia funkcie obličiek (tzv. „end-stage kidney“ (ESKD)) je C_{max} pri dávke 150 mg každých 12 hod. 100 – 250 ng/ml (9).

Tabuľka 2. Prehľad výsledkov vyšetrení špeciálnych koagulačných testov pri liečbe dabigatranom (3)

Test	Dabigatran
dTT/dTI	↑↑
ECT/ECA	↑↑
PICT	↑↑
dRVVT	↑↑

Vysvetlivky: dTT – dilučný trombínový čas, dRVVT – dilučný test s jedom Russelovej zmiže, DTI – priamy trombínový inhibítor, ECT – ekarínová koagulačná metóda, ECA – ekarínová chromogénna metóda, PICT – protrombínázou navodený čas zrážania

Tabuľka 3. Vplyv farmakologických vlastností na dabigatran (12, 13)

Parameter	Dabigatran
Biologická dostupnosť	3 – 7 %
Prolátka	áno
Neobličkový/obličkový klírens	20/80 %
Metabolizmus lieku v pečeni, úloha CYP3A4	nie
Absorpcia s jedlom	žiadny vplyv
Odporúčané podávanie s jedlom?	nie
Absorpcia s H2-blokátormi/inhibítormi protónovej pumpy	-12 – 30 % (klinicky nerelevantné)
Tolerancia z gastrointestinálneho hľadiska	dyspepsia v 5 – 10 % prípadov
Distribúcia v organizme	v 35 % viazaný na bielkoviny
Metabolizmus	P-gp
Antidotum	idarucizumab [§] cirparantag [*]

Vysvetlivky: CYP3A4 – cytochróm p450 3A4, P-gp – P-glykoproteín

Poznámka: [§]Idarucizumab pre urgentné operačné zákroky a život ohrozujúce krvácanie

^{*}Cirparantag testovaný v prebiehajúcej fáze II

klinického skúšania pre zvrátenie účinku dabigatranu, inhibítora Xa, heparínov a ostatných priamo pôsobiacich liečiv

Kapsula dabigatranu obsahuje dabigatranom potiahnuté pelety s kyselínou vínou na zlepšenie biologickej dostupnosti pri nízkom pH. Jadro zvyšuje riziko dyspepsie a gastrointestinálneho krvácania, najmä pri dávke 150 mg. Pacienti by kapsuly nemali žuť, lámať alebo otvárať, lebo by sa ich biologická dostupnosť rapídne zvýšila. Navyše, pri lieku je opisovaná značná variabilita individuálneho vystavenia účinnej látky (11).

Prehľad jednotlivých farmakologických vlastností dabigatranu je uvedený v tabuľke 3 (12).

Hepatálne poškodenie

Podľa výsledkov otvorenej štúdie s paralelným vyšetrením zdravých jedincov a pacientov s miernym stupňom pečenej choroby (Child-Pugh skóre B) bola aktivácia dabigatranu u pacientov s poškodením pečene pomalšia, čo poukazuje na potrebu jej správnej funkcie pri biokonverzii dabigatran etexilátu na aktívny metabolit. Na druhej strane celková expozícia lieku bola medzi obidvomi skupinami porovnateľná, glukuronidácia bola pri miernom pečenej chorobe zachovaná a aPTT, ECT a TT boli medzi oboma sledovanými súbormi identické. Mierné pečenej poškodenie teda neovplyvňuje na farmakokinetiku, farmakodynamiku alebo bezpečnostný profil lieku. Z toho vyplýva, že u pacientov sa v týchto prípadoch nemusí redukovat dávka dabigatranu (14). Dabigatran je však kontraindikovaný u pacientov s pečenej poškodením ohrozujúcim prežitie pacienta (15).

U polymorbidných starších pacientov s porušením funkcie pečene a obličiek by sa mali koagulačné parametre vyšetřovať pred začatím liečby aj po nej (16).

Podľa talianskych a francúzskych autorov (Raschi et al.) (17) spomedzi prípadov akútneho pečenej zlyhávania došlo k úmrtiu v 49 % prípadov (44 % a 51 %, z toho pre rivaroxaban a dabigatran), zatiaľ čo rýchly vývoj takýchto komplikácií (v priebehu < 1 týždeň) bol zistený u 46 % pacientov (47 % a 44 % pre rivaroxaban a dabigatran).

Záverom však možno na základe prospektívnej štúdie uskutočnenej na vzorke 113 717 pacientov s NVAF konštatovať, že lieky skupiny DOAK boli asociované s nižším rizikom hospitalizá-

cie v dôsledku pečenej choroby v porovnaní s warfarínom. Dabigatran pri tom vykazoval najnižšie riziko (18).

Istá miera hepatotoxicity vo forme akútneho pečenej poškodenia teda existuje pre každého zástupcu prípravkov zo skupiny DOAK, ale viac takýchto nežiaducich klinických stavov bolo zaznamenaných v skupine pacientov užívajúcich rivaroxaban. Väčšina pacientov pri tom užívala súčasne ďalšie lieky a mala pridružené komorbidity. Presný mechanizmus vzniku hepatotoxicity počas užívania DOAK však nebol dosiaľ identifikovaný. Hepatotoxicita je v týchto situáciách považovaná za idiosynkratickú, vyvíja sa pri užívaní terapeutických dávok, je zriedkavá a jej mechanizmus vzniku nesúvisí s farmakologickými vlastnosťami DOAK (18).

Obličkové poškodenie

Urémia ovplyvňuje každý orgánový systém ľudského organizmu a farmakokinetiku viacerých liekov. Môže poškodiť väzbu na plazmatické bielkoviny, čo môže viesť k zvýšeniu koncentrácie voľnej frakcie lieku v krvi a následne môže obličkové poškodenie narušiť nerenálny metabolizmus lieku redukciami a hydrolytickými reakciami (19).

Eliminácia obličkami sa uskutočňuje predovšetkým prostredníctvom glomerulárnej filtrácie a len príležitostne pomocou tubulárnej sekrécie a reabsorpcie. Ak sú glomerulárna filtrácia a tubulárna funkcia porušené v rámci obličkového poškodenia, klírens liekov eliminovateľných týmito spôsobmi je vo všeobecnosti znížený a plazmatický polčas liekov predĺžený. Toto môže ďalej viesť k zvýšenému celkovému vystaveniu organizmu lieku, hodnotené ako AUC. Bez adekvátnej úpravy dávky vedie opakované podávanie lieku nedostatočne vylučovaného obličkami k toxicite v dôsledku supratherapeutických koncentrácií (19).

Toto dokázala aj otvorená kontrolovaná štúdia vyšetřujúca farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti dabigatranu v dávke 150 mg u 23 pacientov s chronickým obličkovým ochorením (CKD) a 50 mg u 6 pacientov s ESKD. Porovnávací skupina (6 jedincov bez CKD) užívali štandardnú dávku 150 mg dvakrát denne. V porovnaní s kontro-

lami boli AUC u pacientov s CKD 1,5-, 3,2- a 6,3-krát vyššie a klírens kreatinínu (CrCl) 50–80, 30–50 a ≤ 30 ml/min. Čas do dosiahnutia Cmax bol však podobný u pacientov s CKD ako u jedincov z kontrolného súboru. Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) sa u pacientov s CKD zdvojnásobil (CrCl ≤ 30 ml/min). Jedna hemodialýza odstránila 62 % – 68 % z dávky 50 mg. aPTT a ECT sa zvyšovali v korelácii so zmenami v plazmatickej koncentrácii lieku (11).

Poškodenie renálnych funkcií je menej ovplyvnené v prípade užívania liekov zo skupiny DOAK, ktoré sú asociované s lepším profilom riziko – benefit ako warfarín u pacientov v priebehu času v dôsledku prirodzeného starnutia. Do dnešného dňa sú však údaje o pomere riziko – benefit u pacientov užívajúcich DOAK so závažným poškodením obličkových funkcií alebo v hemodialyzačnom režime limitované (20). V porovnaní s warfarínom bola miera závažného krvácania počas užívania dabigatranu, edoxabanu a rivaroxabanu podobná u pacientov s normálnymi obličkovými funkciami a s miernym poškodením funkcie obličiek (21).

U ľudí užívajúcich dabigatran a u starších jedincov existuje vyššia účinnosť lieku pravdepodobne vzniknutá v dôsledku zvýšenia koncentrácie dabigatranu. Avšak v prípade renálnej insuficiencie riziko krvácania stúpa (22).

Dabigatran je jediný zástupca DOAK odstrániteľný dialýzou. Štvorhodinová hemodialýza odstráni 50 – 60 % plazmatického dabigatranu s 10 % zvyškovou koncentraciou dabigatranu po dialýze (19).

Dabigatran nie je odporúčaný u pacientov s CrCl < 30 ml/min, ktorí súčasne užívajú inhibítory glykoproteínu permeability – P-glykoproteínu (P-gp). Dávka lieku by mala byť redukovaná alebo by liek mal byť vysadený v prípade hodnôt CrCl v rozmedzí 30 – 50 ml/min popri užívaní inhibítorov P-gp (20). U pacientov s CrCl 30 – 49 ml/min. by pacienti mali podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) užívať dabigatran v redukovanej dávke 110 mg dvakrát denne (12).

Podľa Odporúčaní Európskej spoločnosti pre srdcový rytmus (EHRA) týkajúcich sa užívania DOAK u pacientov s NVAF je indikované prerušiť podávanie týchto liekov u dialyzovaných pacientov a u jedincov s CKD s CrCl < 30 ml/min (19).

Tabuľka 4. Vynechanie a opätovné nasadenie dabigatranu pri operačných výkonoch v závislosti od klírensu kreatinínu (CrCl) (23)

Vynechanie lieku				Opätovné nasadenie lieku	
CrCl (ml/min.)	Odhadovaný eliminačný polčas (hod.)	Operačný výkon s nízkym rizikom (dovoľujúci 2-3 t _{1/2} medzi poslednou dávkou a zákrokom)	Operačný výkon s vysokým rizikom (dovoľujúci 4-5 t _{1/2} medzi poslednou dávkou a zákrokom)	Nízke riziko krvácania	Vysoké riziko krvácania
CrCl > 80	t _{1/2} ~ 14	interval 28-42 hod., počet vynechaných dávok: 2	interval 56-70 hod., počet vynechaných dávok: 5-6	1 deň po výkone (~ 24 hod.)	2-3 dni po výkone (48-72 hod.)
CrCl > 50-79	t _{1/2} ~ 17	interval 34-51 hod., počet vynechaných dávok: 3-4	interval 68-85 hod., počet vynechaných dávok: 6-7		
CrCl > 30-49	t _{1/2} ~ 19	interval 38-57 hod., počet vynechaných dávok: 4-5	interval 76-95 hod., počet vynechaných dávok: 7-8		
CrCl > 15-29	t _{1/2} ~ 28	interval 56-84 hod., počet vynechaných dávok: 5-7	interval 112-140 hod., počet vynechaných dávok: 9-12		
CrCl < 15	NA	počkať do obnovenia obličkových funkcií alebo prestať pacienta na warfarín/UFH			

Vysvetlivky: CrCl – klírens kreatinínu, NA – nedostupné údaje, UFH – nefrakcionovaný heparín

Mohlo by to totiž viesť k nepredvídateľnému poklesu CrCl a opisuje sa aj vyššie riziko krvácania (RR 1,48, 95 % CI: 1,21 – 1,81) v porovnaní s warfarínom. Navyše, pacienti s pokročilým stupňom CKD alebo vyžadujúci dialýzu majú tendenciu k dysfunkcii trombocytov v dôsledku urémie. Dialýza môže asi u dvoch tretín uremických pacientov čiastočne zlepšiť čas krvácania a ostatné *in vitro* testy funkcie krvných doštičiek (19).

U pacientov užívajúcich DOAK sa odporúča starostlivo monitorovať obličkové funkcie (minimálne 1-krát ročne s prípadnou náležitou úpravou dávky). Ak sú obličkové funkcie znížené a CrCl ≤ 60 ml/min, odporúča sa častejšia kontrola v intervaloch – napríklad podľa publikovaného vzorca: počet mesiacov = ¼ CrCl/10. U starších jedincov (vek ≥ 75 – 80 rokov) by obličkové parametre mali byť kontrolované aspoň raz za 6 mesiacov, najmä keďže dabigatran a edoxaban závisia vo väčšej miere od obličkového klírensu (12).

Tabuľka 4 obsahuje informácie o možnostiach vynechania a opätovného nasadenia dabigatranu pri operačných výkonoch v závislosti od CrCl (23).

Penetrácia do mozgu, fetálneho obehu a materského mlieka

Štúdie na zvieratách, ktorým bol podávaný dabigatran a rivaroxaban, potvrdili výskyt straty plodu a jeho poško-

denia a jedna výskumná práca poukázala na prestup dabigatranu cez placentu. Preto by sa u tehotných žien a počas dojčenia nemali tieto lieky podávať a odporúča sa vymeniť ich za iné antikoagulanty bez takýchto nežiaducich účinkov. Každý zástupca DOAK je aj substrátom P-gp – efluxného transportného proteínu lokalizovaného v slizničnej membráne tenkého čreva, hematoencefalickej bariéry, pečeni a obličkách (23).

Extrémna telesná hmotnosť

Podľa obmedzených zdrojov literatúry sa v prípade dabigatranu neukazuje významnejší vplyv extrémnej telesnej hmotnosti na vrcholovú koncentráciu alebo biologickú dostupnosť lieku (23).

Liekové interakcie

Sumár hlavných liekových interakcií dabigatranu je uvedený v tabuľke 5 (12).

Koncentráciu dabigatranu zvyšujú aj digoxin metabolizovaný cez P-gp a ritonavir prostredníctvom P-gp a cytochrómu P3A4 (24).

Sumár relevantných farmakologických interakcií predstavuje tabuľka 6 (24).

Kontraindikácie

Dabigatran je absolútne kontraindikovaný u pacientov so signifikantným akútnym krvácaním alebo pri stavoch, ktoré sa považujú za významný rizikový

Tabuľka 5. Sumár hlavných liekových interakcií dabigatranu (12)

Liek	Vplyv na plazmatickú koncentráciu dabigatranu
Antiarytmiká	
Amiodaron	+12 – 60 %
Dronedaron	+70 – 100 %
Chinidín	+53 %
Verapamil	+12 – 180 %
Iné lieky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém	
Atorvastatín	+18 %
Antibiotiká	
Klaritromycín, Erytromycín	+15 – 20 %
Rifampicín	-66 %
Antimykotiká	
Itrakonazol, Ketokonazol, Posakonazol, Voriconazol	+140 – 150 %
Imunosupresíva	
Cyklosporín, Takrolimus	neodporúča sa užívať ich súčasne s dabigatranom
Antacidá	
H ₂ -blokátory, Inhibítory protónovej pumpy, Al-Mg-hydroxid	-12 – 30 %
Iné	
Karbamazepín, Fenobarbital, Fenytoín, Lubovník bodkovaný	-66 %

faktor rozsiahleho krvácania (v súčasnosti alebo recentne diagnostikované a liečené gastrointestinálne vredy, prítomnosť nádorového procesu s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo miechy, nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach, recentná intrakraniálna hemorágia, známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na ne, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspinalne či intracerebrálne vaskulárne abnormality), rovnako u jedincov s anamnézou závažnej hypersenzitívnej reakcie na liek (6, 25). Na základe výsledkov klinických štúdií je dabigatran kontraindikovaný u pacientov s mechanickou chlopňovou náhradou, pri stredne ťažkom a ťažkom stupni mitrálnej stenózy, pri závažnom ochorení pečene s predpokladom skráteného prežívania, pri uvedených limitujúcich liekových interakciách a pri CKD s CrCl < 30 ml/min. (6, 12, 26).

Nežiaduce reakcie

Najviac študovanou a život ohrozujúcou komplikáciou liečby je

Tabuľka 6. Sumár relevantných farmakologických interakcií (24)

Lieky a látky, ktorým sa počas súčasného užívania dabigatranu treba vyhnúť	Lieky, ktoré by mali byť užívané s opatnosťou	Lieky, ktoré je možné užívať bez výraznejších obmedzení
Karbamazepín Cyklosporín Dronedaron Ketokonazol Fenytoin Rifampicín Verapamil Ľubovník bodkovaný	chinidín chinín verapamil	amiodaron atorvastatín klaritromycín diklofenak digoxín

možný vývoj krvácajúcich komplikácií. Naopak, pri prerušení liečby alebo pri nedostatočne účinnej dávke dabigatranu sa zvyšuje protrombotické riziko.

V štúdií PETRO (Prevention of Embolic and Thrombotic events in patients with persistent atrial fibrillation) a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) boli najčastejšími nežiaducimi účinkami vyskytujúcimi sa vo > 7 % prípadov gastrointestinálne poruchy v zmysle hnačky, nauzey alebo vracania nasledované všeobecnými systémovými príznakmi – únavou alebo vznikom edému, stratami rovnováhy a bolesťami hlavy a rozvojom infekcií. U 0,9 % pacientov bol pozorovaný vzostup aktivity pečenej alanínaminotransferázy (ALT) o viac ako 3-násobne. V štúdií PETRO a jej predĺženej verzii (štúdia PETRO-Ex) bolo takéto zvýšenie aktivity ALT pri súčasnom zdvojnásobení koncentrácie sérového bilirubínu pozorované len u 0,3 % pacientov užívajúcich dabigatran v dávke 150 mg dvakrát denne (27).

Podľa výsledkov metaanalýzy autorov Wei et al. (28) je riziko vzniku infarktu myokardu u pacientov užívajúcich dabigatran nižšie, avšak tento výsledok je potrebné potvrdiť na vzorke viac ako 580 000 pacientov z randomizovaných kontrolovaných štúdií v reálnej praxi.

Záver

Podobne ako aj ostatné DOAK, dabigatran nevyžaduje rutinné monitorovanie svojho antikoagulačného účinku, má pomerne výhodný bezpečnostný profil, rýchly nástup účinku a relatívne krátky polčas účinku, málo potravinových a liekových interakcií a pri fixnom dáv-

kovaní poskytuje pacientom aj možnosť zvýšenia kvality života (23, 29). Stále však treba brať ohľad na potrebu individuálneho prístupu k pacientovi, jeho celkové klinickému stavu, ďalším diagnózam a liekom, ako aj pomeru benefitu a rizika takéhoto užívania.

Literatúra

- Chen B, Soto AG, Coronel LJ, et al. Characterization of Thrombin-Bound Dabigatran Effects on Protease-Activated Receptor-1 Expression and Signaling In Vitro. *Mol Pharmacol*. 2015;88(1):95-105.
- Saraf K, Morris PD, Garg P, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. *Postgrad Med J*. 2014;90(1067):520-528.
- Staško J, Ivanková J, Škorňová I, Dobrotová M, Plameňová I, Samošík M, Stančíková L, Sokol J, Jedináková Z, Kubisz P. Laboratórne monitorovanie nových perorálnych antikoagulantov. *In Vitro*. 2016;4(4):67-72.
- Ashrafi F, Rezaie N, Mousavi S. New Indications for Dabigatran: A Suggestion from a Drug Use Evaluation Study. *J Res Pharm Pract*. 2017; 6(4): 211-216.
- Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly. [cit. 2019-01-16]. Dostupné na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/pradaxa-110-mg-tvrde-kapsuly-616639.html>
- Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly. [cit. 2019-01-16]. Dostupné na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/pradaxa-150-mg-tvrde-kapsuly-941954.html>
- Dabigatran. [cit. 2019-01-16]. Dostupné na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dabigatran#section=Top>
- Kumar S, Howell J, Mattock C. Recent pharmacological advances for treating venous thromboembolism: are we witnessing the demise of warfarin? *J R Soc Med*. 2013;106(11):441-446.
- Redondo S, Martínez M-P, Ramajo M, et al. Pharmacological basis and clinical evidence of dabigatran therapy. *J Hematol Oncol*. 2011;4:53.
- Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, et al. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss. Med. Wkly*. 2016;146:14286.
- Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 May 25. pii: CJN.02170218. DOI: 10.2215/CJN.02170218. [Epub ahead of print]
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.

- Antonijevic NM, Zivkovic ID, Jovanovic LM, et al. Dabigatran - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab*. 2017;18(7):622-635.
- Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(12):1411-1419.
- Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(4):243-254.
- Hoepner R, Behrendt V, Meves S, et al. Dabigatran Etxilate: Is There Any Need for Coagulation Monitoring After Initiation? *Neurologist*. 2015;20(1):1-3.
- 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.
- Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(11):834-839.
- Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(24):2888-2899.
- Fanikos J, Burnett AE, Mahan CE, et al. Renal Function Considerations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2017;130(9):1015-1023.
- Turpie AGG, Purdham D, Ciaccia A. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(9):243-256.
- Goldhaber SZ, Schulman S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin for Acute Venous Thromboembolism in Elderly or Impaired Renal Function Patients: Pooled Analysis of RE-COVER and RE-COVER II. *Thromb Haemost*. 2017;117(11):2045-2052.
- Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:206-232.
- Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017;31(4):193-203.
- Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, et al. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant. *J. Med. Toxicol*. 2011;7:281-287.
- van Ryn J, Goss A, Huel N, et al. The discovery of dabigatran etexilate. *Front. Pharmacol*. 2013;4:12.
- Sarah S. The pharmacology and therapeutic use of dabigatran etexilate. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(1):1-13.
- Wei AH, Gu ZC, Zhang C, et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: fact or fiction? A critical meta-analysis of over 580,000 patients from integrating randomized controlled trials and real-world studies. *Int J Cardiol*. 2018;267:1-7.
- Weitz JI. Expanding use of new oral anticoagulants. *F1000Prime Rep*. 2014;6:93.

MUDr. Lucia Stančíková, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombózy,
Klinika hematológie a transfuziológie, JLF UK, UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
stancikova@jfm.uniba.sk

