

Dabigatran – klinické důkazy pro léčbu pacientů s TEN

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc

Trombotické centrum, ÚLBD, VFN a 1. LF UK Praha

Tromboembolická nemoc (TEN) je díky své incidenci, morbiditě a mortalitě významným celosvětovým socioekonomickým problémem. Antitrombotická prevence a léčba představují jednu z nejrozšířenějších oblastí v současné medicíně. TEN patří stále k nejčastějším příčinám mortality i morbidit. V současnosti jsou v této oblasti využívány hepariny, pentasacharidy a warfarin. Ten je i přes svůj nepochybný efekt lékem problematickým, zejména pro svojí interindividuální variabilitu účinku, riziko lékových i potravinových interakcí a úzké terapeutické okno. Vývoj nových, perorálně účinných antikoagulancií (NOAC) se zaměřil zejména na přímé inhibitory trombinu a přímé inhibitory faktoru Xa. Z prvé skupiny je pro klinické užití, v několika indikacích, schválen v České republice (ČR) dabigatran etexilát (Pradaxa).

Klíčová slova: Pradaxa, dabigatran etexilát, tromboembolická nemoc, fibrilace síní.

Dabigatran – clinical evidence for treatment in patients with thromboembolism

Venous thromboembolism (VTE) is due to its incidence, morbidity and mortality an important global socioeconomical problem. Antithrombotic prevention and treatment are one of the most common areas in moderne medicine. TEN is still the frequent causes of mortality and morbidity. We are currently used in this field heparins, pentasaccharide and warfarin. Warfarin despites undoubted effect, especially for its interindividual variability, the risk of drug and food interactions and a narrow therapeutic window. The development of new, effective oral anticoagulants (NOAC) focused mainly on direct thrombin inhibitors and direct factor Xa inhibitor. From the first group is used in several indications in the Czech Republic dabigatran etexilate (Pradaxa).

Key words: Pradaxa, dabigatran etexilate, thromboembolic disease, atrial fibrillation.

Úvod

Tromboembolická nemoc (TEN) je třetí nejčastější příčinou kardiovaskulárního úmrtí, po infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhodě, a představuje časté a nákladné onemocnění, které je spojené s vysokou morbiditou a mortalitou v zemích Evropské unie a Severní Ameriky. Za normálních okolností vykazuje systém krevního srážení rovnovážný stav a udržuje tok krve v uzavřeném cévním systému. V případě nadměrného srážení se uplatňují antitrombotická opatření, která se liší podle toho, zda jde o postižení tepenného, nebo žilního systému. Správnou léčbou a prevencí můžeme TEN i předcházet (1). Dnes používaná antikoagulanca v ČR můžeme dle jejich účinku dělit na 4 základní skupiny:

1. hepariny (nefrakcionovaný standardní heparin a nízkomolekulární hepariny, LMWH, low molecular weight heparin) a selektivně působící inhibitor aktivovaného F Xa syntetický pentasacharid fondaparinux, aplikované injekčně,
2. kumarinové preparáty (antagonisté vitamínu K), používané per os, u nás warfarin,
3. přímé inhibitory trombinu – hirudin a podobné látky (např. bivalirudin), s injekční nebo perorální formou podání,
4. perorální přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, *Xarelto* a apixaban, *Eliquis*) a trombinu (dabigatran etexilát, *Pradaxa*). Léky ve třetí a čtvrté skupině řadíme mezi přímé inhibitory koagulačních faktorů, protože

ke své aktivitě (s výjimkou idraparinuxu) nepotřebují kofaktory a působí selektivně v místě koagulační kaskády (2).

Dabigatran etexilát (Pradaxa)

Dabigatran etexilát (Pradaxa, Boehringer-Ingelheim) byl schválen Evropskou komisí k uvedení na trh 27. 3. 2008. Je v současnosti jediným dostupným perorálním přímým reverzibilním inhibitorem trombinu na trhu (3). Dabigatran etexilát je chemicky ethyl-3-[[[2-[[[4-{N'-[(hexyloxy)karbonyl]karbamimidoyl]fenyl]amino]methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]karbonyl] (2-pyridinyl)amino]propanoát. Sumární vzorec: $C_{34}H_{41}N_7O_5$ (etexilát). Molekulová hmotnost dabigatran etexilátu je 627,734 g/mol a dabigatranu

471,511 g/mol. Jeho účinnost byla porovnávána s enoxaparinem v programu REVOLUTION, kde měl srovnatelný efekt v primární prevenci a léčbě TEN po náhradách kolenních a kyčelních kloubů. Na základě výše uvedených klinických studií je dabigatran indikován v prevenci žilního tromboembolizmu po elektivní náhradě kolenního a kyčelního kloubu. S přípravkem proběhly i další studie, které jsou pak podkladem dalších indikací (RECOVER – léčba akutní TEN, REMEDY + RESONATE – sekundární prevence TEN). Nejrozšířenější indikací antikoagulancií je profylaxe tromboembolických mozkových příhod u nemocných s fibrilací síní. Více než 18 000 pacientů s fibrilací síní bylo zařazeno do studie RE-LY, kde byl porovnán efekt dvou dávek dabigatranu (110 mg nebo 150 mg dvakrát denně) s warfarinem (4). Na základě výsledků této významné studie pak byl dabigatran 1. 8. 2011 schválen EMA pro indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u určitých skupin dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

Mechanismus účinku, farmakodynamika, farmakokinetika

Dabigatran etexilát je proléčivo o malé molekule, které nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou hydrolyzy katalyzované esterázou. Dabigatran je mocným kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu a je hlavním účinným činitelem v plazmě. Protože trombin (serinová proteáza) umožňuje v koagulační kaskádě přeměnu fibrinogenu na fibrin, jeho inhibice brání vzniku trombu. Dabigatran inhibuje také volný trombin, trombin navázaný na fibrin a agregaci krevních destiček navozenou trombinem (5).

Po perorálním podání je dabigatran etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě. Hydrolytické štěpení proléčiva dabigatran etexilátu, které je katalyzováno esterázou, na aktivní dabigatran představuje hlavní metabolickou reakci. Absolutní biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání je přibližně 6–7 %. Absorpce dabigatranu je rychlá s dosažením vrcholových plazmatických koncentrací za 2 hodiny po podání léčivého přípravku. Vazba dabigatranu na plazmatické

bílkoviny je nízká (35 %), nezávislá na koncentraci. Plazmatické koncentrace dabigatranu vykázaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 12–17 hodin. Dabigatran podléhá konjugaci, přičemž vznikají farmakologicky aktivní acylglukuronidy (6). Dabigatran je vylučován zejména (cca v 80 %) v nezměněné formě močí, zbytek je vylučován biliárním systémem. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (ClCr < 30 ml/min) je léčba dabigatranem kontraindikována. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (ClCr 30–50 ml/min) existuje pouze omezená klinická zkušenost. Tito pacienti by měli být léčeni s opatrností a dávka dabigatranu by měla být ev. adekvátně snížena (7). Nemá interakci zprostředkovanou izoenzymy cytochromu P450, proto interakce s léky je minimální (mimo popsané současné aplikace s verapamilem, amiodaronem a chinidinem). Jen někdy dochází ke zvýšení sérových hladin. Pantoprazol, inhibitor protonové pumpy, naopak jeho účinek snižuje. Nebyla prokázána interakce s diklofenakem ani atorvastatinem. Nebyla potvrzena ani hepatální toxicita

Indikace Pradaxy v České republice

1. Primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kolenního kloubu (celková doba terapie 10 dní) nebo kyčelního kloubu (celková doba terapie 28–35 dní). Doporučená dávka Pradaxy je 220 mg jednou denně. Užívají se 2 tobolky po 110 mg. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1–4 hodin po ukončení operace podáním jedné 110 mg tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně. Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu /CrCL/ 30–50 ml/min) nebo u těch, co současně užívají slabé až středně silné inhibitory glykoproteinu P (P-gp), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil, nebo pacienti ve věku 75 let nebo starší je doporučována redukováná dávka Pradaxy 150 mg, užívaná jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 75 mg. U obou typů operací platí, že pokud není zabezpečena hemostáza, je nutno zahájení léčby odložit. Pokud léčba není zahájena v den operace, pak je třeba ji zahájit podáním 2 tobolek jednou denně (8).

2. Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS), s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze; věk ≥ 75 let; srdeční selhání (NYHA třída ≥ II); diabetes mellitus; hypertenze. Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300 mg, která se užívá ve formě jedné tobolky po 150 mg dvakrát denně. Léčba musí být dlouhodobá. Redukovaná denní dávka přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně je doporučována pro pacienty ve věku 80 let nebo vyšším nebo současně užívají verapamil. Pro skupinu pacientů (věk 75–80 let, středně těžká porucha funkce ledvin, gastritida, ezofagitida nebo gastroezofageální reflux) by měla být zvolena denní dávka přípravku na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení. U pacientů s nižším rizikem krvácení (HAS-BLED skóre 0 až 2) je vhodná vyšší a účinnější dávka 150 mg dvakrát denně, při vyšším riziku krvácení (HAS-BLED skóre ≥ 3) bezpečnější nižší dávka 2 × 110 mg (8, 9).

3. Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE. Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300 mg, která se užívá ve formě jedné 150 mg tobolky dvakrát denně následující po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem (nejčastěji nízkomolekulárním heparinem, LMWH), která trvala nejméně 5 dní. Délku léčby je nutno stanovit individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby oproti riziku krvácení. Krátké trvání léčby (nejméně 12 týdnů) musí být zdůvodněno přítomností přechodných rizikových faktorů (například nedávným chirurgickým výkonem, traumatem, imobilizací), delší trvání léčby musí být zdůvodněno trvale přítomnými rizikovými faktory nebo diagnózou idiopatické DVT či PE. Pacienti ve věku 75 až 80 let mají být léčeni denní dávkou 300 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 150 mg dvakrát denně. Podle rozhodnutí lékaře lze individuálně zvážit dávku 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně pokud je riziko tromboembolie nízké a riziko krvácení vysoké. Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším musí být léčeni denní dávkou

220 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně z důvodu zvýšeného rizika krvácení u této populace (8).

Laboratorní kontrola léčby dabigatranem

Ovlivnění koagulace dabigatranem lze v mimořádných situacích laboratorně monitorovat, jinak to během běžné léčby opět není třeba. Přibližný údaj o intenzitě antikoagulačního účinku dabigatranu poskytuje test aPTT, který je snadno dostupný. Je užitečný zejména k detekci nadměrné antikoagulační aktivity dabigatranu. Výsledek testu aPTT > 80 sekund nebo dvojnásobek ULN je v okamžiku „minimální“ koncentrace dabigatranu (tj. v okamžiku, kdy má být podána jeho další dávka) spojen se zvýšeným rizikem krvácení. V případě potřeby by měly být provedeny citlivější kvantitativní testy, jako je kalibrovaný ředěný (dilutovaný) trombinový test se setem HemoClot Thrombin Inhibitors® (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francie). Ke stanovení aktivity dabigatranu lze také použít tzv. ekarínový test (ECT), který je považován za poměrně specifický. Více než trojnásobek nor-

mální hodnoty ECT v době „minima“ účinku léku se opět považuje za indikátor hrozícího rizika krvácení.

Specifické antidotum dabigatranu – Praxbind

Praxbind je specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu a je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky:

1. při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech,
2. při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení.

Doporučená dávka přípravku Praxbind je 5 g ($2 \times 2,5$ g/50 ml). Znovu zahájit antitrombotickou terapii Pradaxou lze 24 hodin po podání přípravku Praxbind, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. Po podání přípravku Praxbind lze kdykoli zahájit jinou antitrombotickou terapii (např. nízkomolekulární heparin), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy (10, 11).

Závěr

V posledních letech došlo k významnému zlepšení diagnostiky, léčby i prevenci TEN, přesto z mnoha příčin (zvýšování průměrného věku pacientů, nekompletní rozpoznání rizikových faktorů, nedostatečná tromboprotekce) přetrvává vysoký výskyt tohoto onemocnění. Zavedení nových perorálních antitrombotik, resp. antikoagulancií, patří k nejvýznamnějším pokrokům v oblasti farmakoterapie v posledních několika letech. Tato antikoagulancia mají přesně definovaný inhibiční účinek v koagulační kaskádě a jednotně stanovené dávkování. Dabigatran představuje perorálně podávaný přímý reverzibilní kompetitivní inhibitor trombinu, jehož předností je pohodlné a pravidelné dávkování. Při dodržování doporučeného dávkování není během léčby nutná rutinní laboratorní monitorace. Velkou výhodou jeho podávání v klinické praxi je nyní dostupnost jeho účinného antidota.

*Vypracováno za podpory projektu
Ministerstva zdravotnictví RVO-VFN 64165.*

LITERATURA

1. Kvasnička J, Kvasnička J. jr. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha, nakl. Grada Publ., 2003: s. 300.
2. Ahrens I, et al. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010; 104: 49–60.
3. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127.
4. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.

5. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303.
6. 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: 47–59.
7. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of

- oral dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259–268.
8. Eliquis. Souhrn údajů o přípravku. www.sukl.cz.
9. Čihák R, Haman L, Táborský M. Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. *Cor Vasa* 2014; 56: e42–e56.
10. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554–3562.
11. Praxbind. Souhrn údajů o přípravku. www.sukl.cz.