Přehled lékových interakcí přímých perorálních antikoagulancií

MUDr. Katarína Bielaková, PhD., prof. Hana Matějovská Kubešová, CSc.

Klinika interní, geriatric a praktického lékařství FN Brno Bohunice

Po dlouhé roky byly antagonisté vitamínu K jedinými dostupnými perorálními antikoagulancii. Situace se ale změnila vstupem nových antikoagulancií. Antikoagulační efekt této nové skupiny je méně ovlivnitelný interakcemi s potravou a předepsanými léky a další volně dostupnou medikací. Nicméně možné lékové interakce je nutno zvažovat i při použití přímých orálních antikoagulancií (DOAC). V tomto přehledném článku uvádíme možné interakce.

Klíčová slova: koagulace, přímá antikoagulantia, lékové interakce, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban.

Overview of drug interactions of direct oral anticoagulants

For many years, the vitamin K antagonists were the only available oral anticoagulants. This situation changed with the introduction of new oral anticoagulants. The anticoagulant effect of this new group is less influenced by interactions with foods, prescribed drugs and other over-the-counter medications than the vitamin K antagonists. However, drug interactions must still be considered with the use of direct oral anticoagulants (DOAC). We present potential interactions in this review paper.

Key words: coagulation, direct oral anticoagulants, drugs interactions, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban.

Úvod

Je nezpochybnitelné, že zavedením přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) došlo k pokroku v léčbě pacientů, kteří potřebují antikoagulační léčbu, či už v primární prevenci žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů po elektivní náhradě (TEP) kyčelního nebo kolenního kloubu, v prevenci ischemické cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní nebo u léčby akutních forem hluboké žilní trombózy a plicní embolie, resp. prevence jejich recidivy. Většina DOAC má schválené výše uvedené indikace. Edoxaban nemá indikaci na použití v pooperační prevenci po TEP v ortopedii. Rivaroxaban jako jediný DOAC má indikaci v sekundární prevenci akutního koronárního syndromu u dospělých pacientů s elevací biomarkerů. I když jsou dražší léčbou než klasický warfarin, jejich využití je stále častější a jejich výhody převyšují nad riziky. Z klinických studií je

známo, že při léčbě antagonisty vitamínu K (warfarin) je účinné a bezpečné inhibice koagulace je dosaženo po 50–70 % léčebného času, přičemž v reálné praxi je toto číslo ještě nižší (1). Hodnocení přímých perorálních antikoagulancií ve vztahu k warfarinu je na základě různých studií ověřeno.

Lékové interakce

V našem článku se blíže budeme zabírat lékovými interakcemi přímých perorálních antikoagulancií. Podle mechanismu vzniku můžeme lékové interakce řadit mezi farmaceutické (reakce mezi jednotlivými léčivými látkami), farmakodynamické (reakce mezi farmaky na cílovém receptním místě) a farmakokinetické (vzájemné střetávání léčiv v biologických systémech při jejich cestě k cílovému místu účinku a při jejich bioeliminaci) (2).

Zajímavé jsou údaje o nežádoucích účincích léčiv, které jsou hlášeny prostřednictvím

SÚKL. Počet hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv neustále stoupá, v roce 2008 bylo hlášeno 1 517 podezření na nežádoucí účinek a v roce 2016 to bylo již celkem 3 695 hlášení (3).

Dabigatran (Pradaxa)

Tento přípravek byl registrován v České republice jako první ze skupiny DOAC v roce 2008 k primární prevenci žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. V srpnu 2011 došlo k rozšíření indikace, přičemž novou indikací se stala prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s non-valvulární atriální fibrilací. Doporučená dávka u fibrilace síní je 150 mg 2× denně, zatímco nižší dávka 110 mg 2× denně je podávána seniorům nad 80 let a u pacientů, kteří užívají verapamil (4).

Preparát snižuje výskyt cévních mozkových příhod a embolií a zároveň je bezpečný, protože redukuje výskyt závažných krvácení při srovnatelném výskytu závažných krvácení do gastrointestinálního traktu (4).

Dabigatran patří mezi gatran, což jsou přímé inhibitory trombinu. Inhibuje volný trombin, vázaný na fibrin a trombinem indukovanou agregaci trombocytů. Na rozdíl od ostatních přímých antikoagulancií tobolek dabigatranu obsahuje proléčivo dabigatran etexilát, který je pak konvertován na dabigatran. Pro pacienty s renální funkcí při clearance kreatininu < 50 ml/min je nutno pamatovat na snížení dávky. Pokud klesne clearance kreatininu < 30 ml/min, je tento lék již kontraindikován. K nesporným výhodám, které má tento preparát, patří možnost využití antidota – Praxbind (Idarucizumab), které se nyní již plně využívá. Idarucizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky, který se s velmi vysokou afinitou váže na dabigatran a neutralizuje jeho antikoagulační účinek. Podle studie RE-VERSE AD jeho podání umožňuje trvalou reverzi antikoagulačního účinku v případě nutnosti akutní operace nebo neovladatelného krvácení (5).

Lékové interakce dabigatranu

Souběžná léčba jinými antikoagulanciemi (hepariny, warfarin) je kontraindikována. Zvýšené riziko krvácení je nutno brát do úvahy i při převodu z jedné antikoagulační léčby na druhou.

Antiagregancia: Současné podávání kyseliny acetylsalicylové a 150 mg dabigatranu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoli krvácení z 12 % na 18 %. Současné podání klopidoogrelu zvyšuje AUC a C_{max} dabigatranu o 38–40 %.

Měly bychom zvážit podání nižší dávky, pokud máme seniora mezi 75–80 lety, který má vyšší riziko krvácení a nižší riziko tromboembolických komplikací, zvláště pokud se léčil s ezofagitidou, gastritidou nebo gastroezofageálním refluxem.

Častým problémem může být chronické podávání nesteroidních antiflogistik, nicméně zde je nutno pamatovat na to, že riziko krvácení je zvýšené o 50 %, zejména je nutno sledovat příznaky krvácení u NSAID s eliminačním poločasem delším než 12 hodin.

Dabigatran není metabolizován v cytochromu P450, což ukazuje, jak nízká je možnost léko-

Tab. 1. Přehled interakcí přímých perorálních antikoagulancií (15)

	Edoxaban	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Proléčivo	Ne	Ne	Ano	Ne
Biologická dostupnost	62 %	50 %	3–7 %	10 mg: 80–100 %
				20 mg: 66 % zvyšuje se s jídlem
Efekt potravy	Ne	Ne	Ne	20 mg: musí se užít s jídlem
Maximální efekt T_{max}	1–2 hod.	3–4 hod.	1 hod.	2–4 hod.
Vazba na proteiny	40–59 %	87 %	35 %	92–95 %
Metabolismus	Většina: hydrolysa Menšina: CYP3A4	Většina: CYP3A4 Menšina: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2	Esterazou-katalyzovaná hydrolysa	Oxidativní degradací katalyzovaná CYP3A4/5, CYP2J2
Poločas	8–10 hod.	12 hod.	12–17 hod.	5–9 hod.
Transport	P-gp	P-gp a BCRP	P-gp	P-gp a BCRP
Eliminace	37 % renálně	25 % renálně	80 % renálně	33 % renálně

vé interakce s léčivem, která jsou metabolizována na tomto cytochromu. Naproti tomu jsou všechny DOAC substrátem glykoproteinu P (P-gp) (6).

Podávání inhibitorů P-gp (amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klarithromycin a tikagrelor) snižuje účinky na DOAC a vede ke zvýšení jejich koncentrací DOAC v plazmě. Léčba silnými inhibitory glykoproteinu P, jako je systémově podávaný ketokonazol, cyklosporin, itakonazol nebo dronedaron, je kontraindikována.

Při podávání antiarytmika amiodaronu, který patří mezi inhibitory P-gp a CYP3A4, je vhodné podle EMA (European Medicines Agency) redukovat dabigatran při jejich současném užívání (7). Problémem je i dlouhý poločas amiodaronu, a proto potenciál pro lékovou interakci může přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu, zvláště je nutné dávat si pozor na pacienty s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Při podávání verapamilu závisí na času a formě podání. Pokud se podával verapamil s okamžitým uvolňováním, hodinu před dabigatranem, bylo zvýšení C_{max} o 180 % a AUC o 150 %. Pokud se podával verapamil s prodlouženým uvolňováním bylo zvýšení C_{max} zhruba o 90 % a AUC přibližně o 70 %. Zvláště je potřeba se zaměřit na renální parametry – pokud má pacient normální renální parametry a je po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, musí být dabigatran snížen na 150 mg jednou denně. U středně těžké renální insuficience je potřeba redukovat dávku na 75 mg denně.

Klarithromycin patří mezi inhibitory P-gp a CYP3A4. Při podávání 500 mg dvakrát denně u zdravých dobrovolníků spolu s Pradaxou

bylo pozorováno zvýšení AUC přibližně o 19 % a C_{max} o 15 %, nicméně opatrnost je potřeba u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Induktory glykoproteinu P (rifampicin, třezalka tečkovaná, fenytoin) způsobují snížení koncentrace dabigatranu, a proto je nepodáváme.

Při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) došlo ve studii RE-LY ke zvýšení rizika krvácení.

Absorpce dabigatranu je redukována současným užíváním inhibitorů protonové pumpy (PPI), nicméně bez relevantního klinického efektu, to znamená, že můžeme tyto léky spolu užívat.

Rivaroxaban (Xarelto)

Tento selektivní přímý inhibitor faktoru Xa je ze skupiny xabanů. Léčivo neblokuje existující trombinovou aktivitu a tím na rozdíl od inhibitorů trombinu umožňuje i nadále aktivaci endogenních antikoagulačních faktorů – proteinu C a proteinu S. Za zmínku stojí doporučení, že dávky vyšší než 15 mg jsou lépe vstřebávány, pokud jsou podávány současně s jídlem. Na rozdíl od dabigatranu je podíl renálního vylučování rivaroxabanu menší, riziko kumulace při snížení renálních funkcí je tedy podstatně nižší a pokud klesne clearance kreatinu < 15 ml/min je kontraindikován (8, 9).

Lékové interakce rivaroxabanu

Podávání rivaroxabanu s ostatními antikoagulačními přípravky (LMWH, jiná perorální anti-

koagulancia) není doporučováno vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení, a pokud je pacient převáděn na tyto preparáty, je třeba postupovat opatrně.

Antiagregancia jsou rizikovější léky, a je nutno podat opatrně. Klopido-grel u části pacientů vedl k nárůstu doby krvácení, který nekoreloval s agregací trombocytů, ani hladinami P-selektinu nebo receptoru GPIIb/IIIa.

Mezi významné interakce dabigatranu patří léčiva, které působí na metabolisme rivaroxabanu prostřednictvím CYP3A4 a na jejich transport prostřednictvím glykoproteinu P.

Rivaroxaban je substrátem P-glykoproteinu a současně i oxidázy CYP 3A4, a proto se nedoporučuje podání rivaroxabanu současně se silnými inhibitory P-glykoproteinu a CYP3A4 (systémově podávaná azolová antimykotika, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, inhibitory proteáz HIV). Jejich současné podání by vedlo k významnému zvýšení C_{max} a AUC rivaroxabanu (10). Zajímavé je, že pokud se užívá flukonazol současně s rivaroxabanem, nedochází k významné interakci.

Klaritromycin je silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, způsobuje sice 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max}, nicméně tento nárůst není významný. Při užívání erytromycinu je nutno zaměřit pozornost na pacienty s renální insuficiencí. V případě středně těžkého renálního poškození vedl erythromycin k 2násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu v C_{max} ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.

Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

U přípravků ze skupiny SSRI nebo SNRI dochází k vyššímu krvácení.

Při podání léčiv, které jsou induktory CYP3A4 a glykoproteinu P, dochází k velmi významným lékovým interakcím a vede ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu a tím ke snížení antitrombotického účinku, a proto je výhodné se jejich současnému podání vyhnout. Řadíme sem rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalku tečkovanou.

Apixaban (Eliquis)

Jedná se o lék ze skupiny xabanů (11). Jeho farmakodynamické vlastnosti jsou shodné s ri-

varoxabanem, nicméně se od něj liší některými farmakokinetickými vlastnostmi (Tab. 1). Jeho biologická dostupnost je 50–80 % a na rozdíl od rivaroxabanu není zvýšena potravou. Nástup účinku po perorálním podání je 30–60 min, co je shodné s dabigatranem a rivaroxabanem. Přeměně na inaktivní metabolity podléhá asi 25 %, přičemž hlavními biotransformačními enzymy jsou CYP3A4, CYP3A5. Dle Wanga příspěvek CYP2C8, 2C9 a 2C19 k metabolismu apixabanu byl méně signifikantní (12). Preparát je také substrátem glykoproteinu P a BCRP. Co se týká renálního vylučování, na rozdíl od dabigatranu, kdy se ledvinami vylučuje až 80 %, u apixabanu se ledvinami vylučuje pouze 25 %. Převážná část metabolizace probíhá v játrech a vylučování je převážně stolicí (13). U pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatinu pod 15 ml/min) dochází ke zvýšené hladině apixabanu, a tím ke zvýšenému riziku krvácení, a proto se jeho podání nedoporučuje.

Lékové interakce apixabanu

Jak již bylo výše uvedeno, je potřeba brát ohled na to, jestli je léčivo silný inhibitor nebo induktor CYP3A4 a glykoproteinu P. Podobně jako bylo uvedeno u rivaroxabanu, také u apixabanu se nedoporučuje současné podání silných inhibitorů CYP3A4 i glykoproteinu P – ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol a inhibitory HIV proteázy. Tyto léčivé přípravky mohou zvyšovat expozici apixabanu dvojnásobně nebo vícenásobně, zejména pokud je navíc přítomna těžká porucha funkce ledvin. Naopak současné použití se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) vede až k 50% snížení expozice apixabanu.

Klaritromycin, který patří mezi inhibitory P-gp a je silným inhibitorem CYP3A4, vedl k 1,6násobnému a 1,3násobnému zvýšení průměrné AUC a C_{max} apixabanu. Současné podání jiných antikoagulancií je stejně jako u dabigatranu a rivaroxabanu kontraindikováno. Je nutno pamatovat také, že pokud se mění antikoagulační léčba, dochází k překryvu účinku a tím ke zvýšenému riziku krvácení.

Při současném podávání apixabanu s antiagregační léčbou, ke kterému často dochází z kardiologické indikace, počítejte se zvýšeným rizikem krvácení, zejména při 3-kombinaci (LMWH, ASA a klopido-grel). Podání apixabanu s famotidinem nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} apixabanu (13).

Edoxaban (Lixiana)

Jako zatím poslední ze skupiny xabanů byl registrován edoxaban (14). Podle Samama edoxaban inhibuje tvorbu trombinu třikrát účinněji než fondaparinux (15). Přibližně třetina edoxabanu je vylučována močí, a proto je při clearance kreatinu pod 50 ml/min nutné redukovat jeho dávkování. Dávka se redukuje i při tělesné hmotnosti ≤ 60 kg.

Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation) prokázala bezpečnost přípravku a potvrdila non-inferioritu edoxabanu vůči warfarinu na ischemické CMP a superioritu na hemoragické CMP u nemocných s fibrilací síní. Celkem bylo randomizováno 21 105 pacientů s fibrilací síní a vysokým rizikem CMP. Roční výskyt krvácení při léčbě warfarinem byl 3,43 %, při podávání vysoké dávky edoxabanu 2,75 % (p < 0,001) a nízké dávky 1,61 % (p < 0,001) (16).

Další studie, která prokázala bezpečnost edoxabanu, byla studie ENSURE-AF, která celkem zařadila 2 119 nemocných, a to 1 095 užívajících edoxaban a 1 104 enoxaparin a warfarin. Jednalo se o studii s antikoagulační léčbou u elektrické kardioverze pro fibrilaci síní u nemocných s nevalvulární etiologií FS. Výskyt jak primárního, tak bezpečnostního cílového ukazatele prokazoval bezpečnost i účinnost edoxabanu při elektrické kardioverzi nevalvulární fibrilace síní.

Lékové interakce edoxabanu

Jak již bylo uvedeno u předchozích perorálních antikoagulancií, i u edoxabanu platí, že společné podávání s jinými antikoagulancií je kontraindikováno.

Co se týká antiagregační léčby, tak podávání vysokých dávek ASA (325 mg) a edoxabanu není doporučeno pro zvýšené riziko krvácivosti. Povoleno je podávání ASA ≤ 100 mg/den. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo povoleno souběžné použití thienopyridinů (např. klopido-grelu) v monoterapii a vedlo ke zvýšení klinicky relevantního krvácení.

V klinických studiích vedlo společné podávání NSAID ke zvýšení klinicky relevantního krvácení, proto se jejich dlouhodobé užívání nedoporučuje.

Edoxaban je substrátem P-gp, a proto je vhodná jeho redukce 30 mg 1× denně při podávání s dronedaronem, erythromycinem, ketokonazolem, chinidinem a verapamilem,

kteří řadíme mezi inhibitory glykoproteinu P. Souběžné podávání amiodaronu 400 mg jednou denně s edoxabanem 60 mg jednou denně zvýšilo AUC o 40 % a Cmax o 66 %. Toto zvýšení nebylo považováno za klinicky významné. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 zabývající se NVAF byly výsledky účinnosti a bezpečnosti podobné u subjektů se souběžným podáváním amiodaronu a bez souběžného podávání amiodaronu.

Souběžné podávání edoxabanu s induktorem P-gp rifampicinem vedlo k poklesu střední hod-

noty AUC edoxabanu a zkrácenému poločasu, s možným poklesem farmakodynamického účinku. Současné podání edoxabanu s jinými induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu (17).

Závěr

V 21. století byly možnosti antikoagulační léčby rozšířeny o novou skupinu léků, kterými jsou přímá perorální antikoagulantia. Mezi její

výhody patří určitě komfort a bezpečnost léčby, pacienti nejsou donuceni dodržovat dietní omezení a navíc odpadají pravidelné odběry, které jako často významně zatěžující jsou důvodem k noncompliance léčby. Významným přínosem této nové skupiny je, že v porovnání s antagonisty vitamínu K je zde mnohem menší riziko lékových interakcí. Mnohé lékové interakce jsou zapříčiněny nedodržením SPC jednotlivých přípravků, nicméně pokud je pečlivě sledujeme, můžeme předejít řadě komplikací.

LITERATURA

1. Michalcová J, Penka M, Buliková A, et al. Nová – přímá perorální antikoagulantia: aktuální přehled. *Vnitř Lék* 2016; 62(10): 805–813.
2. Květina J, Grudmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17(1): 17–21.
3. SÚKL. <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2017>
4. Kvasnička T. Dabigatran – klinické důkazy pro léčbu pacientů s TEN. *Klin farmakol Farm* 2016; 30(3): 15–17.
5. Urbánek K. Klinická farmakologie přímých perorálních antikoagulantů. *Acta medica* 2016; 5(10): 29–34.
6. 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.
7. The European Medicines Agency. Souhrn o přípravku Pradaxa. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
8. Burdová K. Přímá perorální antikoagulantia. *Klin farmakol Farm* 2015; 29(4): 138–143.
9. Prokeš M, Suchopár J. Lékové interakce nových orálních antikoagulantů. *Practicus* 2015; 14 (6): 14–21.
10. The European Medicines Agency. Souhrn o přípravku Xarelto. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
11. Souček M. Apixaban má komplexní spektrum indikací. *Farmakoterapie*, Praha: Farmakon Press, 2015, roč. 2015, č. 1, 104–108.
12. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(3): 448–458.
13. The European Medicines Agency. Souhrn o přípravku Eliquis. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
14. Kvasnička J. Edoxaban – nový inhibitor FXa. *Remedia* 2017; 27(2): 120–126.
15. Samama MM, Mendell, J, Guinet, C et al. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thromb Res* 2012; 129(4): e77–e82.
16. Špinar J, Vitovec J. Edoxaban v klinických studiích a klinické praxi. *Remedia* 2016; 26 (4): 345–348.
17. The European Medicines Agency. Souhrn o přípravku Lixiana. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf