

# Nová perorální antikoagulancia a gastroenterologie

MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf, Ph.D., MBA

II. interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové

**Nová perorální antikoagulancia, která se také pro svůj přímý inhibiční účinek trombinu nebo faktoru Xa označují jako přímá perorální antikoagulancia, reprezentují progresivně se uplatňující skupinu antitrombotických léčiv v klinické praxi. Z pohledu trávicího traktu je nutné jednak respektovat farmakokinetické procesy vstřebávání a metabolické přeměny účinných látek na cestě k dosažení vlastního farmakologického účinku, jednak nezapomínat na rizika terapie v podobě krvácení, dyspeptických obtíží a hepatopatie. Speciální případ posouzení aktuálního rizika krvácení vs. trombotické komplikace představuje oblast intervenční endoskopické gastroenterologie.**

**Klíčová slova:** přímá perorální antikoagulancia, farmakokinetika, krvácení, endoskopie

## New oral anticoagulants and gastroenterology

**New oral anticoagulants, also known as direct oral anticoagulants due to their direct inhibitory effects towards thrombin or factor Xa, represent a progressive group of antithrombotic drugs in clinical therapy. Regarding alimentary tract, it is necessary to respect the pharmacokinetic processes of absorption and metabolic conversion of effective compounds to achieve the particular pharmacological effect. In addition, particular risks of bleeding, dyspeptic discomfort and hepatopathy are to be concerned too. The evaluation of the actual risk of bleeding versus thrombotic complication introduces the special case of intervention endoscopic gastroenterology.**

**Key words:** direct oral anticoagulants, pharmacokinetics, bleeding, endoscopy

## Úvod

Názvem nová perorální antikoagulancia (new oral anticoagulants NOAC) označujeme skupinu přímých inhibitorů trombinu nebo faktoru Xa koagulační kaskády (direct oral anticoagulants DOAC). Jejich uvedením do klinické praxe byla rozšířena paleta antitrombotických léčiv v indikacích nevalvulární fibrilace síní, terapie hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence rekurentního tromboembolismu. Inhibitor trombinu dabigatran, stejně jako inhibitory faktoru Xa rivaroxaban, apixaban a edoxaban jsou neinferorní k antagonistům vitamínu K (warfarinu) v primárním parametru účinnosti. Navíc se vyznačují příznivějším bezpečnostním profilem, a především nižším rizikem nitrolebního krvácení. Z gastroenterologického pohledu jsou nicméně obecné výhody DOAC v porovnání s warfarinem kompromitovány vyšší incidencí krvácivých komplikací. Závěry metaanalýz randomizovaných klinických hodnocení (1, 2) nebyly sice potvrzeny analýzou individuálních studií (3), přesto vyžadují zvýšenou klinickou pozornost se zaměřením na prevenci nežádoucích účinků a management antikoagulační terapie (4).

## Dabigatran

Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem molekuly,

kteřé znemožňují průchod léčiva biologickými membránami, je pro perorální podání k dispozici dabigatran etexilát. Jedná se o proléčivo s velmi malou biologickou dostupností (6–7 %). Vstřebávání v žaludku a tenkém střevě je závislé na pH prostředí trávicího traktu, odtud volba lékové formy tvrdých tobolek s peletami. V případě porušení celistvosti tobolky (nešetrou manipulací, otevřením tobolky s užíváním pelet samotných nebo disperzovaných v nápoji, případně rozkousáním) je podíl absorpce léčivé látky významně vyšší spolu se zvýšením rizika následného krvácení. Dabigatran proto není možné podávat cestou žaludeční sondy a perkutánní gastrostomie (PEG). Souběžně přijímaná potrava biologickou dostupnost neovlivňuje, pouze dochází k opožděnému dosažení maximální plazmatické koncentrace. Jelikož mezi nežádoucími účinky spojenými s medikací dabigatranem figurují dyspeptické obtíže (dominantně nevolnost, algické projevy v oblasti břicha, průjmovité tendence), je relevantní užívat preparát spolu s jídlem a tobolky zapít dostatečným množstvím tekutiny. Dabigatran etexilát je substrátem transportního systému glykoproteinu P (P-gp) v membránách enterocytů, který svou aktivitou ovlivňuje vlastní proces absorpce (5). Souběžná terapie

se silnými inhibitory/induktory tohoto systému je spojena s významným rizikem krvácivých komplikací/absence účinku (Tab. 1). Nutno nicméně poznamenat, že závažnost lékové interakce může být ovlivněna charakterem lékové formy interagujících léčiv a časovým odstupem jejich aplikace. Vstřebaný dabigatran etexilát je rychle konvertován na účinnou látku prostřednictvím esteráz, které jsou přítomny v enterocytech, plazmě a jaterní tkáni. Distribuce léčiva je charakterizovaná nízkou vazbou na plazmatické bílkoviny, biotransformace probíhá nezávisle na cytochromu P450 s částečnou konjugací na farmakologicky aktivní glukuronidy, které jsou spolu s parentní látkou eliminovány dominantně cestou ledvin.

## Rivaroxaban

Biologická dostupnost léčivé látky závisí na podané dávce. Blíží se 100 % u dávek do 15 mg, u dávek vyšších klesá, neboť je absorpce ovlivněna disolucí lékové formy (potahovaná tableta). Nižší dávky proto pacienti mohou užívat nezávisle na příjmu potravy, tablety lze v případě potřeby drtit a podávat rozpuštěné ve vodě, včetně žaludeční sondy nebo PEG (6). Dávky nad 15 mg naopak doporučujeme užívat s jídlem (7). Vstřebávání je také ovlivněno místem

Tab. 1. Inhibitory/induktory P-gp

Inhibitory P-gp	Induktory P-gp
azolová antimykotika (např. ketokonazol)	rifampicin
cyklosporin	karbamazepin
dronedaron	fenytoin
takrolimus	třezalka tečkovaná
amiodaron	
verapamil	
klaritromycin	
tikagrelor	

Tab. 2. Inhibitory/induktory CYP3A4 a P-gp

Inhibitory CYP3A a P-gp	Induktory CYP3A4 a P-gp
azolová antimykotika (např. ketokonazol)	rifampicin
inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir)	karbamazepin
cyklosporin	fenytoin
grapefruitová šťáva	třezalka tečkovaná

Tab. 3. Stratifikace endoskopických výkonů podle rizika vzniku krvácení při terapii DOAC (13)

Endoskopické výkony s nízkým rizikem krvácení při DOAC	Endoskopické výkony s vysokým rizikem krvácení při DOAC
diagnostické zákroky +/- biopsie	polypektomie
bilární nebo pankreatický stent	endoskopická retrográdní cholangio-pankreatografie (ERCP)
enteroskopie bez polypektomie	ampulektomie
	endoskopická mukosální resekce (EMR)/endoskopická submukózní disekce (ESD)
	dilatace striktur
	PEG
	léčba varixů
	endoskopická ultrasonografie s tenkojehlovou biopsií (EUS s FNA)
	esofageální nebo kolonické stenty

uvolnění rivaroxabanu do trávicí trubice, kdy jeho podání distálně od žaludku není racionální. Distribuce léčiva je charakterizovaná vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny, biotransformace probíhá prostřednictvím cytochromu P 450, dominantně rodiny CYP3A4 a CYP2J2, ale rovněž mechanismy na cytochromu P 450 nezávislémi. Eliminace neaktivních metabolitů spolu s nezměněnou účinnou látkou probíhá z větší části ledvinami, z menší žlučí. V ledvinách je rivaroxaban substrátem transportního proteinu P-gp. Interakční potenciál představují především léčiva se současným silným inhibičním/indukčním vlivem na rodinu CYP3A4 a P-gp (Tab. 2).

### Apixaban

Biologická dostupnost léčivé látky představuje cca 50 % a není na rozdíl

od rivaroxabanu ovlivněna současným příjmem potravy (8). Potahované tablety lze v případě potřeby drtit a podávat rozpuštěné ve vodě, včetně žaludeční sondy nebo PEG (9). Absorpci může negativně ovlivnit aktivní uhlí (10). Distribuce léčiva je charakterizovaná vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny, biotransformace probíhá prostřednictvím cytochromu P 450, dominantně rodiny CYP3A4 a CYP3A5. Eliminace je zajištěna v nezměněné formě stolicí, z menší části ledvinami a minoritně žlučí. Přítomnost více eliminačních cest snižuje riziko lékových interakcí, přestože také apixaban je substrátem transportního proteinu P-gp. Interakční potenciál kopíruje rivaroxaban, kdy se uplatňují především léčiva se současným silným inhibičním/indukčním vlivem na rodinu CYP3A4 a P-gp.

### Edoxaban

Vstřebává se převážně v horní části trávicího traktu, absorpce není ovlivněna současným příjmem potravy ani podáním inhibitorů protonové pumpy. Biologická dostupnost léčivé látky je cca 60 %, vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 50 % (11). Biotransformace na aktivní metabolity je zajištěna hydrolýzou, konjugací a minoritně prostřednictvím CYP3A4 a CYP3A5. Edoxaban je eliminován ledvinami, žlučí a stolicí. Stejně jako ostatní přímé inhibitory faktoru Xa je substrátem transportního proteinu P-gp. Souběžná terapie se silnými inhibitory/induktory tohoto systému je proto spojena s rizikem krvácivých komplikací/absence účinku.

### Intervenční endoskopická gastroenterologie

Základní doporučení pro pacienty na antikoagulační léčbě DOAC v případě elektivních endoskopických zákroků na trávicím traktu vycházejí z dokumentu Evropské společnosti gastrointestinální endoskopie (13). Endoskopické výkony jsou stratifikovány podle rizika vzniku krvácení (Tab. 3). V případě výkonů s nízkým rizikem je dostačující vynechání ranní dávky DOAC, v případě výkonů s vysokým rizikem přerušujeme terapii minimálně 48 hodin před vlastním zákrokem. Pacienti užívající dabigatran v situacích snížené renální funkce (clearance 30–50 ml/min) by měli poslední dávku léčiva užít 72 hodin před výkonem. U každého nemocného s progresivně se horšící funkcí ledvin je nutné konzultovat hematologa. Obnovení antikoagulační terapie DOAC je doporučeno s odstupem 48 hodin po zákroku v závislosti na periprocedurálním krvácení a individuálních trombotických rizicích.

### Závěr

Antikoagulační terapie preparáty ze skupiny přímých inhibitorů trombinu nebo faktoru Xa koagulační kaskády se stává rutinní součástí každodenní klinické praxe. Trávicí trakt představuje místo absorpce, metabolické přeměny a minoritně eliminace vlastních účinných látek. Zaujímá tak v managementu antikoagulace de facto rozhodující roli. Vstřebávání DOAC probíhá převážně

v horních partiích trávicí trubice, a proto léčivé přípravky nebo chorobné stavy urychlující vyprazdňování žaludku a motilitu střev mohou negativně ovlivnit jejich biologickou dostupnost. Procesy biotransformace a eliminace jsou zase negativně ovlivněny poruchou jaterní funkce. Terapie DOAC je obecně spojena s rizikem krvácení, které umocňují věk nad 75 let, nízká tělesná hmotnost (pod 60 kg), nemoci ledvin s poklesem glomerulární filtrace, nemoci jater s poruchou funkce, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, historie gastrointestinálního krvácení a souběžná medikace silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp (14). Riziko krvácení do trávicího traktu při terapii DOAC zvyšují přítomná akutní zánětlivá onemocnění (esofagitida, gastritida, kolitida, relaps idiopatických střevních zánětů) a nádory, gastroesofageální reflux, intervenční endoskopické zákroky a léčba antikoagulancii, antiagregancii, nesteroidními antirevmatiky, blokátory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Podávání gastroprotektivních léčiv ze skupiny blokátorů protonové pumpy a H<sub>2</sub>-antihistaminik naopak riziko krvácení snižuje (15). Management akutního krvácení zahrnuje přerušení/ukončení léčby DOAC (mnohdy dostačující vzhledem k obecně krátkému biologickému poločasů jednotlivých účinných látek), hemodynamickou monitoraci s případnou substitucí krevních derivátů a v emergentních případech podání anti-

doty (specifické antidotum dabigatranu je idarucizumab, specifické antidotum inhibitorů faktoru Xa koagulační kaskády andexanet alfa dosud není registrováno) nebo koncentráty koagulačních faktorů. Stratifikace endoskopických výkonů na základě rizika krvácení při terapii DOAC spolu s jednotným doporučením umožňuje minimalizovat periprocedurální komplikace. Nicméně pokud rizika endoskopického zákroku převyšují potenciální benefit pro nemocného, neměli bychom váhat s jeho odložením (16).

#### Literatura

- Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015; 30: e014856.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
- Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *Br Med J* 2015; 350: h1857.
- Desai J, Kolb JM, Weitz JI, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110: 205–212.
- Brighton T. New oral anticoagulant drugs - mechanisms of action. *Aust Prescr* 2010; 33: 38–41.
- Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC, Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Durg Dev*. 2014; 3(4): 321–327.
- Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, et al. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013; 51: 549–561.
- Frost Ch, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(2): 476–487.
- Song Y, Wang X, Perlstein I, et al. Relative bioavailability of apixaban solution or crushed tablet formulations administered by mouth or nasogastric tube in healthy subjects. *Clin Ther*. 2015; 37(8): 1703–1712.
- Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(2): 147–154.
- Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacol*. 2016; 55: 641–655.
- Abraham NS, Noseworthy PA, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1014.
- Veitch AM, Vanbiervliet G, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016 Apr; 48(4): 385–402.
- Deutsch D, Boustière Ch, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017 Jun; 10(6): 495–505.
- Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2015 Sep; 149(3): 586–95.
- Vítek P, Mikoviny Kajzlíková I. Antikoagulační a protidestičková léčba u endoskopických výkonů. *Interní Med*. 2013; 15(11–12): 355–357.

Článek je převzatý z:  
*Interní Med*. 2018; 20(3): 144–146

**MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf, Ph.D., MBA**

II. interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové  
kamil.rudolf@fnhk.cz