

a edoxaban; parenterální FXa inhibitor pro běžné použití k dispozici není. NOAC se dávkuje fixně bez rutinní laboratorní monitorace; měření anti-FXa aktivita/hladin může mít význam v atypických situacích (pochybnosti o absorpci či complianci, extrémní BMI, významné lékové interakce). Z pohledu užití u pacientů CKD je podstatné, že 25–35 % dávky je v této třídě eliminováno ledvinami a že všechny jsou substráty P-glykoproteinu; rivaroxaban a apixaban navíc podléhají metabolismu CYP3A4 (různě výrazně), což podmiňuje interakce se silnými inhibitory/induktory. U obézních (BMI >40 kg/m² nebo >120 kg) jsou dle současných doporučení při léčbě TEN použitelné standardní dávky apixabanu i rivaroxabanu; po bariatrickém výkonu je vhodné krátkodobě preferovat parenterální léčbu a při přechodu na DOAC ověřit absorpci (např. trough hladinou) (16, 17).

K antagonizaci účinku xabanů je dostupný andexanet alfa, jehož podávání je však finančně náročnější a organizačně i technicky složitější než u idarucizumabu – vyžaduje podání úvodního bolusu následovaného delší infuzí. Na rozdíl od idarucizumabu, který účinkuje prakticky okamžitě po jednorázovém podání a je určen specificky pro dabigatran, má andexanet alfa kratší biologický poločas, jeho účinek může být přechodný a je spojen s rizikem reaktivace anti-Xa aktivity či tromboembolických komplikací.

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto® a další) je perorální přímý inhibitor FXa s poločasem přibližně 5–9 h (u seniorů až 11–13 h). Biologická dostupnost dávek 15 a 20 mg je vyšší při podání s jídlem (doporučeno je proto podávání s jídlem), část dávky je metabolizována (CYP3A4/5, CYP2J2) a přibližně třetina je eliminována ledvinami v nezměněné formě. Je substrátem P-glykoproteinu. Z hlediska CKD z toho plyne citlivost na pokles eGFR i na silné inhibitory/induktory CYP3A4 a P-glykoproteinu (15).

Indikacemi rivaroxabanu jsou prevence CMP/systemové embolie u nevalvulární fibrilace síní (FS), léčba a sekundární prevence TEN (HŽT/PE) včetně režimu prodloužené sekundární prevence nízkou dávkou, profylaxe TEN po velkých ortopedických výkonech a kardiovaskulární prevence (2,5 mg 2x denně v kombinaci s ASA u vybraných pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním).

Dávkování je následující:

- FS: obvykle 20 mg 1x denně s jídlem; při renálním postižení je doporučena redukce na 15 mg 1x denně (typicky pro CrCl/eGFR ≤50 ml/min; u <15 ml/min SmPC není podávání rivaroxabanu doporučeno).
- Léčba tromboembolické nemoci: 15 mg 2x denně po 21 dní, poté 20 mg 1x denně (s jídlem). Pro vybrané nemocné v dlouhodobé sekundární prevenci lze snížit na 10 mg 1x denně; u vysokého rizika rekurence se preferuje 20 mg.
- Profylaxe po ortopedických operacích: obvykle 10 mg 1x denně. U pokročilého CKD platí přísnější limity: pro indikace TEN se rivaroxaban nedoporučuje při CrCl <30 ml/min a není doporučen při CrCl <15 ml/min. V praxi je nutná pravidelná re-evaluace renálních funkcí (min. 1–2x/rok, častěji při eGFR <60 ml/min, interkurencích či polymedikaci). Byla navrhována různá schémata kontrol renální funkce (např. při terapii rivaroxanem a CrCl/eGFR 30 ml/min kontrola renální funkce 1x à 3 měsíce apod.) (18).

Interakce: Současné podání se silnými duálními inhibitory CYP3A4 a P-gp (např. systémové azolové antimykotikum ketokonazol/itrakonazol/posakonazol, ritonavir) významně zvyšuje expozici a je kontraindikováno či nedoporučeno dle SmPC; silné induktory (rifampicin, karbamazepin, třezalka) účinek snižují. Inhibitory CYP3A4 bez současné inhibice P-gp (např. diltiazem, fluconazol) mohou mírně zvýšit hladiny.

Rutinní monitorace koagulace není vyžadována ani doporučena. Před nasazením je vhodné vyšetřit krevní obraz, INR, aPTT, kreatinin (a eGFR) a jaterní testy. Při pochybnostech o dávkování (nestandardní hmotnost, pochyby o compliance, komedikace) je nevhodnější anti-FXa test kalibrovaný na rivaroxaban; INR/aPTT nejsou spolehlivé pro kvantifikaci účinku.

Několik observačních souborů ukazuje o něco vyšší výskyt krvácení do GIT ve srovnání s apixabanem, možným vysvětlením je souvislost s jednorázovým dávkováním a vyššími vrcholy koncentrací (19). Intrakraniální krvácení je vzácné. Hepatotoxicitata se v randomizovaných studiích neprokázala. U seniorů (≥ 65 let) některé seznamy doporučené a rizikové medikace upozorňují na zvýšené riziko krvácení; rozhodování má být individualizované s ohledem na renální funkci, frailty a komorbiditu (20).

Apixaban

Apixaban (Eliquis® a další) je perorální přímý inhibitor FXa s biologickým poločasem ≈12 h, což umožňuje dávkování 2x denně s menšími výkyvy plazmatických koncentrací. V porovnání s ostatními NOAC má nejnižší renální eliminaci (≈27 %). Je substrátem P-gp a částečně metabolizován přes CYP3A4 (21).

Indikace apixabanu jsou identické jako u rivaroxabanu – prevence CMP u FS, léčba a sekundární prevence TEN (s možností dlouhodobé redukované dávky), profylaxe TEN po ortopedických výkonech. Dávkování je následující:

- FS: standardně 5 mg 2x denně. Redukce na 2,5 mg 2x denně, pokud pacient splňuje ≥2 z následujících kritérií: věk ≥80 let, hmotnost ≤60 kg, sérový kreatinin ≥133 μmol/l. Podle SmPC se apixaban nedoporučuje v Evropě při CrCl <15 ml/min, v USA je však u dialyzovaných pacientů podávání běžné (22, 23).
- Léčba TEN: 10 mg 2x denně 7 dní, poté 5 mg 2x denně; v prodloužené sekundární prevenci 2,5 mg 2x denně.
- Současné podání se silnými duálními inhibitory CYP3A4 a P-gp (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) vede k zvýšení hladin – nutno snížit dávku na 2,5 mg 2x denně; pokud pacient již užívá tuto dávku, kombinace se nedoporučuje. Opatrnost je nutná i u středně silných inhibitorů (např. systémový fluconazol, zvyšuje se tak riziko GIT krvácení). Silné induktory CYP3A4/P-gp snižují účinek (např. rifampicin).
- Rutinní monitorace není nutná; v případě potřeby lze použít anti-FXa aktivitu kalibrovanou na apixaban.

Apixaban vykazuje v observačních souborech i RCT mírně lepší bezpečnostní profil než rivaroxaban, zejména nižší riziko GIT a intrakraniálního krvácení. Díky nižší renální exkreci je považován za vhodnější volbu pro pacienty s CKD G3–4, u dialyzovaných lze zvážit jeho použití na individuální bázi i na základě dlouhodobých zkušeností z USA (19, 22, 23).