



DABIGATRAN

Přímý, kompetitivní, reverzibilní inhibitor trombinu, používán pro prevenci cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (FiS), prevenci a léčbu hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie.

Standardní dávkování (neobézní dospělí) [1]:

INDIKACE	DÁVKOVÁNÍ
Primární prevence HŽT při ortopedických operacích	v den operace 110 mg, dále 220 mg 1 x denně
Prevence CMP a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní	150 mg 2 x denně
Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich rekurence	150 mg 2 x denně, v návaznosti na min. 5 dní antikoagulaci parenterálním přípravkem

Úpravy dávek (mimo obezitu): pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLCr 30-50 mL/min), pacienti ve věku > 75 let, pacienti současně užívající středně silné inhibitory P glykoproteinu (P-gp). [1].

CAVE:

KONTRAINDIKACE: CLCr < 30 mL/min; souběžné podání silných inhibitorů P glykoproteinu; mechanická chlopní náhrada

LÉKOVÁ FORMA: tobolku je nutno podat vcelku (vyšší BAV při vysypání) [1]

Výpočet CLCr dle Cockrofta a Gaulta nadhodnocuje renální funkce u obézních.

Farmakokinetika

Absorpce: t_{max} 0,5-2 hod., v pooperačním období až 6 hod, jídlo absorpci zpomaluje; BAV 3-7 % (cps) vlivem efluxu P-gp z enterocytů (inhibitory P-gp zvyšují BAV). Příklad kys. vinné zajišťuje kyselé mikroprostředí pro lepší absorpci (pantoprazol snižuje BAV o 22 % - klin. nevýznamné).

Distribuce: Vd 50-70 L (0,7-1 L/kg [2]), vazba na plazmatické bílkoviny 35 %

Biotransformace: proléčivo dabigatran etexilát je aktivováno na dabigatran (hydrolýza, nezávisle na CYP 3A4), dabigatran přestává být substrátem P-gp, dále 20 % glukuronidací, glukuronidy aktivní

Exkrece: 85 % renálně jako nezměněná látka a glukuronidy; $T_{1/2}$ 12-17 hod., u RI až 34,1 hod., dialyzovatelný [3-5].



Změny farmakokinetiky u obézních pacientů:

Ve studii RE-LY (n = 18 113) hodnotící dabigatran v indikaci FiS byli zařazeni pacienti s průměrnou hmotností $82,7 \pm 19,5$ kg, medián hmotnosti byl 80,3 kg a rozmezí 32,7 – 222,3 kg. Pacienti s hmotností ≥ 100 kg tvořili 17 % (tj. 3 099). [6, 7]. Medián BMI byl 27,9 kg/m² (rozsah 10,9-76,4) [8]. Podle farmakokinetické analýzy Liesenfelda et al. využívající data z této studie dochází



Česká odborná společnost klinické farmacie Pracovní skupina farmakoterapie u obézních pacientů



k signifikantnímu vzestupu V_d o 0,77 % na každý kg váhy nad 80 kg [7]. Analýza plazmatických hladin prokázala u pacientů ≥ 100 kg pokles oproti pacientům s hmotností 50-99 kg o 21 % pro průměr i medián koncentrací normalizovaných na dávku [9]. Tato změna byla sice hodnocena jako pravděpodobně klinicky nevýznamná [7, 10], k dispozici však nemáme dostatek údajů pro extrémně obézní pacienty. Obdobně v RCT týkajících se podání dabigatranu v prevenci a léčbě HŽT byly střední hodnoty hmotnosti mezi 79 – 88,4 kg [6]. Teoretické výpočty vedou k závěru, že např. pro 180 kg pacienta by se zvýšil V_d o 77 %.

Klinický dopad:

Publikováno bylo několik metaanalýz srovnávajících účinnost a bezpečnost NOAC u obézních pacientů ve srovnání s warfarinem. V těchto metaanalýzách byla prokázána účinnost a bezpečnost minimálně srovnatelná s warfarinem i ve skupinách pacientů s nadváhou a obezitou [11], tyto výsledky jsou však ovlivněny i zahrnutím přímých inhibitorů faktoru anti-Xa a nelze je tak vztáhnout automaticky na samotný dabigatran. V analýze podskupin studie RE-LY (n = 18 113) pacienti v rameni s dabigatranem 150 mg 2 x denně s hmotností 50-99 kg a BMI < 28 kg/m² měli nižší výskyt iCMP než pacienti léčení warfarinem [6, 12]. Při rozdělení pacientů do skupin dle BMI byl však ve skupině pacientů s BMI > 36 kg/m² srovnatelný počet krvácivých i trombotických příhod jako u warfarinu (10 % z celkového souboru, tj. 1 787) [8].

Deitelzweig et al. [13] analyzovali data ze studie ARISTOPHANES využívající zdravotní databáze USA. Obézní pacienti (definováno jako BMI ≥ 30 kg/m² nebo MKN kódy pro obezitu) užívající dabigatran tvořili 8,1 % (n = 7 171) a měli mírně nižší riziko CMP/SE ve srovnání s warfarinem (n = 6 646; HR: 0,84; 95% CI: 0,72–0,98). Všechna NOAC měla riziko CMP/SE podobné, dabigatran měl vyšší riziko závažného krvácení než apixaban, ale nižší než rivaroxaban. 39,5 % z těchto obézních pacientů mělo BMI ≥ 40 a u této skupiny již nebyl rozdíl v riziku CMP/SE signifikantní mezi jednotlivými NOAC ani warfarinem, riziko krvácení bylo pro dabigatran srovnatelné s rivaroxabanem i warfarinem a vyšší než u apixabanu.

V retrospektivní studii Briasoulise et al. [14] byla analyzována data ze systému Veterans Health Administration u pacientů s obezitou (> 120 kg) a morbidní obezitou (BMI > 40 kg/m²) užívajících NOAC či warfarin (n = 28 011). Dabigatran užívalo 3 246 pacientů s hmotností > 120 kg, 2 405 z nich mělo BMI > 40 kg/m². Užívání dabigatranu bylo spojeno s nižší mortalitou, závažným krvácením, infarktem myokardu a srdečním selháním a srovnatelným rizikem iCMP oproti warfarinu, subanalýza pacientů s BMI > 40 kg/m² došla ke stejným závěrům.

Na rozdíl od předchozích autorů, Huang et al. [15] uvedli, že v retrospektivní studii pacientů s BMI > 40 kg/m² nebo > 120 kg byl dabigatran spojen nižším rizikem tromboembolismu – HR 0,71 (95% CI: 0,56-0,91), vyšším rizikem krvácení: HR 1,24 (95% CI: 1,07-1,42) a nižším rizikem celkové mortality: HR 0,57 (95% CI: 0,45-0,71) ve srovnání s warfarinem. Autoři rozdíl v účinnosti vysvětlují pravděpodobně zahrnutím TIA mezi tromboembolické příhody (CMP/SE byly srovnatelné) a rozdíl v bezpečnosti nižším užitím PPI a vyšším podílem pacientů s renální insuficí.



Česká odborná společnost klinické farmacie Pracovní skupina farmakoterapie u obézních pacientů



Dále byly publikovány tři kazuistiky pacientů s BMI ≥ 40 kg/m², u nichž došlo k selhání léčby dabigatranem a akutní iCMP či plicní embolii. Za pravděpodobnou příčinu byla považována mj. zvýšená CLCr. V jednom z těchto případů byl pacient převeden na rivaroxaban, při jehož podávání na rozdíl od dabigatranu dosáhl předpokládané cílové koncentrace [6, 16]. Další případ selhání terapie dabigatranem byl popsán u pacienta, kde byly kromě BMI > 40 kg/m² přítomny další rizikové faktory: gastrický bypass a souběžné podání PPI [16].



Změny absorpce po bariatrické operaci:

Dabigatran patří v BCS klasifikaci do třídy II (nízká solubilita, vysoká permeabilita), vstřebání probíhá vzhledem ke krátkému t_{max} pravděpodobně v žaludku a duodenu, není ovlivněno příjmem potravy [2]. Rottenstreich et al. [17] analyzovali hladiny NOAC u pacientů po bariatrickém výkonu, u dvou pacientů po sleeve gastrektomii užívajících dabigatran s odstupem 5,1 a 3,7 roku od operace byly hladiny v očekávaném rozmezí. Lee et al. [18] popsali případ pacienta po předchozím Roux-en-Y gastrickém bypassu (RYGB), kterému byl pro FiS nasazen dabigatran a při následujícím provedení kardioverze proběhla iCMP, pravděpodobně na základě nedostatečného účinku léčiva. U další pacientky z téhož pracoviště byla proto provedena kontrola plazmatické hladiny, která byla subterapeutická. Oba pacienti byli převedeni na warfarin s dosažením cílového INR. Grainger et al. [19] popsali u 9 pacientů po RYGB významně snížené hladiny dabigatranu. K uvedené publikaci je však nutno podotknout, že vzhledem k času odběru (0,5-3 hod. po podání) pravděpodobně nebylo dosaženo u některých pacientů c_{max} a z výsledků nelze pro klinickou praxi zcela vycházet.

Dávkování u obézních

V současné době není k dispozici žádné doporučení upravující standardní dávky NOAC s ohledem na vyšší tělesnou hmotnost pacienta.

Doporučení EHRA pro podávání NOAC u pacientů s fibrilací síní z r. 2021 [20]:

- BMI < 40 kg/m² a hmotnost do 120 kg: všechna NOAC jsou bezpečná a efektivní
- BMI ≥ 40 kg/m²: lze zvážit podání NOAC, i když je k dispozici méně dat; dop. preferovat rivaroxaban a apixaban pro více zkušeností
- BMI ≥ 50 kg/m²: je vhodné měření plazmatických hladin či upřednostnění warfarinu



Dávkování po provedení bariatrického výkonu:

Absorpce dabigatranu může být mírně snížena zvýšením žaludečního pH a podáním antisekretorické léčby či antacid. Za běžných okolností není tato změna považována za klinicky významnou, ale u pacientů po bariatrické operaci může hrát významnější roli [1, 20]. K dispozici je velmi málo údajů, na základě dostupných kazuistik dochází po sleeve gastrektomii/gastrické plikaci k minimálnímu ovlivnění, nicméně pravděpodobně se snižuje absorpce při RYGB, mini-GB a biliopankreatické diverzi. Vhodné je měření plazmatických koncentrací (vrcholové i údolní). Vzhledem k postupným fyziologickým změnám v čase (úprava vstřebávání s odstupem od výkonu) je vhodné měřit hladiny opakovaně [20].



Terapeutické alternativy:

Dabigatran lze použít u pacientů s obezitou 3. stupně po individuálním posouzení. Vhodnou alternativou je podání warfarinu nebo přímých inhibitorů faktoru Xa apixabanu a rivaroxabanu, jejichž podání se jeví jako vhodnější také u obézních pacientů s augmentovanými renálními funkcemi [6] nebo naopak s renální insuficiencí. CAVE: snížený příjem a absorpce vitamínu K u pacientů po bariatrické operaci může vést k silnějšímu účinku warfarinu. Absorpce rivaroxabanu v dávce 15 mg a 20 mg je ovlivněna potravou, jeho podání po bariatrické operaci tudíž není preferováno [20].

Poznámky



Terapeutické monitorování léčiv (TDM):

Dle doporučení EHRA [20] je s ohledem na korelaci s klinickým efektem doporučeno zejména měření údočních koncentrací. Obdobně i doporučení ISTH z roku 2016 a AHA/ACC/HRC z roku 2018 navrhuje měření plazmatických koncentrací u pacientů s hmotností > 120 kg a BMI > 40, resp. 35 kg/m² [11]. Bezpečnost a účinnost léčiva sice koreluje s plazmatickou koncentrací dabigatranu, nicméně v současné době chybí doporučení k úpravě dávek léčiva podle plazmatické hladiny a není prokázán benefit rutinního monitorování [11, 20]. Pro dabigatran byly popsány velké inter- i intraindividuální rozdíly v plazmatických hladinách, které závisí na především na renálních funkcích [5, 9]. Není k dispozici jednoznačné rozmezí hladin zajišťující optimální poměr prospěchu a rizika pro všechny pacienty [9]. Bylo však také prokázáno, že u pacientů s nižšími údočními koncentracemi (< 50 ng/mL) je významně zvýšené riziko CMP/SE, naopak hladiny pacientů s projevy závažného či méně závažného krvácení byly o 50 % a 20 % vyšší než u pacientů bez krvácení [21]. Zvýšené riziko krvácení je spojeno s údočními koncentracemi > 200 ng/mL [1], hladiny < 30 ng/mL [20], resp. < 50 ng/mL [22] jsou považovány za hodnotu umožňující provedení trombolýzy u pacientů s akutní iCMP.

Očekávané plazmatické koncentrace dabigatranu:

	C_{max}	C_{min}
220 mg 1x denně (DVT profylaxe) [1] <i>geometrický průměr (25.-75. percentil)</i>	70,8 (35,2-162)	22,0 (13,0-35,7)
150 mg 1x denně (DVT profylaxe, CLCr 30-50 ml/min) [1] <i>geometrický průměr (25.-75. percentil)</i>		47,5 (29,6-72,2)
150mg 2xdenně (FiS) [9] <i>medián (10.-90. percentil)</i>	184 (74,3-383)	93 (39,8-215)
110mg 2xdenně (FiS, rizikové faktory) [9] <i>medián (10.-90. percentil)</i>	133 (52-275)	65,9 (28,2-155)

V ČR jsou tč. registrovány, ale k datu vytvoření tohoto dokumentu neobchodovány LP s obsahem dabigatranu ve formě potahovaných granulí či prášku pro přípravu p.o. roztoku (primárně pro použití



Česká odborná společnost klinické farmacie
Pracovní skupina
farmakoterapie u obézních pacientů



v pediatrii) [1]. Biodostupnost granulí je o 37 % vyšší než z kapslí [4]. Případná změna lékové formy si proto může vyžádat úpravu dávkování.

Literatura

1. Platná SPC. Dostupná z Databáze léků, www.sukl.cz. In: Státní ústav pro kontrolu léčiv;
2. Martin KA, Lee CR, Farrell TM et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med* 2017; 130: 517-524. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033
3. Ashley C, Dunleavy A. *The Renal Drug Handbook*, 5th Edition. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2019.
4. IBM Micromedex. In: Greenwood Village (CO): IBM Corporation;
5. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-295. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00001
6. Güler E, Babur Güler G, Demir GG et al. A review of the fixed dose use of new oral anticoagulants in obese patients: Is it really enough? *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 1020-1029. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6532
7. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2168-2175. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x
8. Ezekowitz M, Parise H, Connolly J et al. The use of dabigatran according to body mass index: the RE-LY experience. In: *European Heart Journal* (2014) 35 (Abstract Supplement), 1111.
9. Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321-328. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.104
10. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2018; 39: 1672-1686f. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy066
11. Mocini D, Di Fusco SA, Mocini E et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Obesity and Atrial Fibrillation: Position Paper of Italian National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). *J Clin Med* 2021; 10. DOI: 10.3390/jcm10184185
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
13. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAf Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med* 2020; 9. DOI: 10.3390/jcm9061633
14. Briasoulis A, Mentias A, Mazur A et al. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Obese Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021; 35: 261-272. DOI: 10.1007/s10557-020-07126-2
15. Huang CW, Duan L, An J et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran in Atrial Fibrillation Patients with Severe Obesity: a Real-World Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med* 2021. DOI: 10.1007/s11606-021-07114-8
16. Sebaaly J, Kelley D. Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review. *Ann Pharmacother* 2020; 54: 1144-1158. DOI: 10.1177/1060028020923584
17. Rottenstreich A, Barkai A, Arad A et al. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res* 2018; 163: 190-195. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.11.006
18. Lee D, DeFilipp Z, Judson K et al. Subtherapeutic anticoagulation with dabigatran following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Cardiol Cases* 2013; 8: e49-e50. DOI: 10.1016/j.jccase.2013.03.013
19. Grainger B, Holloway R, Merriman E et al. Evidence of impaired dabigatran absorption following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: the Auckland regional experience (2011-2018). *Br J Haematol* 2020; 191: e67-e69. DOI: 10.1111/bjh.17004
20. Steffel J, Collins R, Antz M et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace* 2021; 23: 1612-1676. DOI: 10.1093/europace/euab065
21. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013; 29: S24-33. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.04.002
22. Douxfils J, Ageno W, Samama CM et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 209-219. DOI: 10.1111/jth.13912

Tento text byl podroben recenzi členů Pracovní skupiny pro farmakoterapii u obézních pacientů ČOSKF a akademických pracovníků Farmakologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Vypracoval(a): PharmDr. Alena Pilková

Datum: 30. 6. 2022