

Antikoagulační léčba 2018

Jan Novotný, Jana Michalcová, Miroslav Penka

Centrum pro trombózu a hemostázu, oddělení klinické hematologie, FN Brno

Hyperkoagulační stavy patří mezi nejčastější příčiny morbidit i mortality v průmyslově rozvinutých zemích. Hemostáza hraje přitom důležitou roli nejen v zástavě krvácení, ale podílí se i na imunitní obraně organismu, regulaci hojení ran a významně se účastní i procesů růstu, progresu a metastázování zhoubných nádorů. Není proto divu, že pozornost řady výzkumných týmů je upřena na řešení mnoha důležitých otázek v této rozsáhlé oblasti, včetně problematiky vývoje nových antitrombotických léků. Procesy hemostázy jsou přitom prozkoumávány na mnoha úrovních, což umožňuje vyvíjet a zkoušet antitrombotika nové generace, která jsou postupně testována v preklinických i klinických studiích. Do popředí zájmu kliniků se v současné době dostaly látky typu pentasacharidů, přímé inhibitory faktoru Xa a přímé inhibitory trombinu. Lze očekávat, že tato nová antitrombotika v budoucnosti postupně vytlačí klasické léky (hepariny a kumarinové deriváty) v mnoha indikacích, kde jsou standardní antitrombotika podávána.

Klíčová slova: hyperkoagulační stavy, nová antitrombotika, fondaparinux, idraparinux, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban.

Anticoagulation therapy 2018

Hypercoagulable states are among the most frequent causes of morbidity and mortality in the developed countries. Hemostasis plays an important role not only in the stopping of bleeding, but is also involved in immunity, wound healing, and the processes of growth, progression, and metastasizing of malignant tumors. This is the reason why many research teams pay great attention to the issue of hemostasis, including the development of new antithrombotic drugs. Hemostasis is being explored in detail on many levels, this creating a basis for the development and testing of new drugs in both preclinical and clinical trials. At present, pentasaccharides, direct inhibitors of factor Xa, and direct trombin inhibitors are the most promising drugs. These new antithrombotics can be expected to replace the classic drugs (heparins and vitamin K antagonists) in the prevention and treatment of thrombosis in both the venous and arterial circulations.

Key words: hypercoagulable states, novel antithrombotics, fondaparinux, idraparinux, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban.

Hyperkoagulační stavy

Hyperkoagulační stavy (HKS) patří mezi nejčastější příčiny morbidit i mortality v průmyslově rozvinuté části světa. Příčinu můžeme spatřit ve skutečnosti, že zatímco před poměrně krátkou dobou člověk umíral převážně na komplikace, vyplývající z nedostatku potravy a nutnosti fyzicky bránit svou holou existenci a byl proto z hlediska hemostázy ohrožen převážně krvácením, došlo v poměrně krátkém čase k zásadní proměně životních podmínek a lidský organizmus se nestačil na tyto změny adaptovat. Hemostáza je integrální součástí

obraného repertoáru živých organismů a jak již bylo řečeno, představovaly změny životního stylu příliš prudkou změnu pro adaptaci na novou situaci – situaci nadbytku. Mutace, které před cca 30 000–50 000 lety přinášely svým nositelům evoluční výhodu (například leidská a protrombinová mutace) – méně krvácení při porodech, při lovu a v boji – se v současné době stávají spíše závažnou hrozbou, většinou pokud se přidruží další rizikové faktory (u zmíněných mutací například hormonální antikoncepce). Z výše uvedených skutečností vyplývá eminentní důležitost znalosti mechanismů hyperko-

agulace a její léčby prakticky ve všech klinických odvětvích medicíny.

V současné době je navíc jednoznačně prokázána důležitá role hemostázy, jak v pochodech imunitní odpovědi organismu na různé podněty, tak i v oblasti růstu, progresu a metastázování zhoubných nádorů. Je prokázáno, že podávání antitrombotických léků (například nízkomolekulárních heparinů) může statisticky významně prodloužit přežívání pacientů s některými maligními nádory. Je také prokázán vztah mezi expresí tkáňového faktoru a jiných induktorů koagulace maligními buňkami

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Novotný, Ph.D., novotnyj@fnbrno.cz

Centrum pro trombózu a hemostázu, oddělení klinické hematologie, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(2): 113–122

a/nebo buňkami imunitního dozoru a agresivitou tumoru, byl pozorován vztah mezi velikostí nádorové masy (klinická stadia I-IV) a hladinou D-dimerů v plazmě apod. Lze tedy shrnout, že hemostáza hraje důležitou roli i mimo klasické hranice regulace fludikoagulační rovnováhy, a proto i indikace antitrombotické léčby se budou nadále rozšiřovat.

Antitrombotické léky (1)

Jelikož HKS, jak již bylo řečeno, představují především v průmyslově rozvinuté části světa jedny z nejčastějších příčin morbiditu a mortality, včetně výrazného podílu hemostatického potenciálu na modifikaci progresu zhoubného bujení, je problematice antitrombotických léků věnována celosvětově zvýšená pozornost. Špičkové výzkumné týmy se podílejí na vývoji, preklinickém testování a konečně i na klinických studiích nových antitrombotik. Antitrombotické léky zpravidla indikujeme pacientům v případech léčby akutní trombotické příhody a to po určitou dobu, která by měla být individuální. Podávány jsou zpravidla klasická antikoagulantia k prevenci recidivy hyperkoagulace a všeobecně je již přijímaná zásada indikace podávání antitrombotik v prevenci hyperkoagulačních komplikací u ohrožených pacientů v chirurgických i interních oborech. Antitrombotika jsou navíc zkoušena v některých specifických indikacích – např. se diskutuje o možném antineoplastickém působení antitrombotické léčby. Antitrombotika můžeme rozdělit do několika skupin dle různých kritérií. Logické je rozdělení podle mechanismu působení antitrombotik, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1. Antitrombotické léky

„Klasická antikoagulantia“ (hepariny, kumariny)
Inhibitory trombinu
Inhibitory faktoru Xa
Protidestičkové léky
Trombolýtika
Reologika
Kombinace
Nové mechanismy

Je přitom zřejmé, že některé léky mohou zapadat do více kategorií (např. streptokináza je pro svůj výrazný fibrinolytický účinek i dosti potentním reologikem, hepariny blokují trombin i F Xa). V dalším textu se budeme věnovat pouze problematice působení a podávání heparinů, kumarinů, fondaparinuxu a nových (přímých) inhibi-

Tab. 2. Klinické skóre 4T v diagnostice HIT (1)

4T	2 body	1 bod	0 bodů
Trombocytopenie	Pokles o >50 % Nadir >20 G/l	Pokles o 30–50 % Nadir 10–19 G/l	Pokles o <80 % Nadir <10
Timing	5.–10. den nebo 1. den při předchozí aplikaci H ve 30 dnech	10 dní nebo 1. den při aplikaci H ve 30–100 dnech	<4 dny bez předchozí aplikace H
Thrombosis	Nová trombóza Kožní nekróza Akutní systémová reakce při I.V. podání H	Progrese stávající trombózy Susp. nová trombóza Erytematózní léze	Není
Other cause of thrombosis	Není	Možná	Zřejmá

Hodnocení: 6–8 bodů vysoká pravděpodobnost HIT; 4–5 bodů možná HIT; 3 a méně bodů HIT klinicky nepravděpodobná

torů trombinu a faktoru Xa (NOAC, DOAC – new oral anticoagulants, or direct oral anticoagulants).

Hepariny (1)

Jedná se o nefrakcionované hepariny (**UFH – unfractionated heparins**) a nízkomolekulární hepariny (**LMWH – low molecular weight heparins**). Hepariny nemají žádný přímý antikoagulační/antitrombotický účinek, ten se generuje přes vazbu na **antitrombin (AT)** a heparin kofaktor II (HC II). Hepariny navíc **aktivují fibrinolýzu**, což napomáhá regresi trombotických komplikací a stimulují uvolnění i specifického inhibitoru tkáňového faktoru (**tissue factor pathway inhibitor – TFPI**), což přispívá ke snížené pohotovosti aktivace krevního srážení. Navíc vykazují protizánětlivý a antiproliferativní účinek.

UFH vykazují efekt **anti-IIa a anti-Xa** v poměru 1:1 v kontrastu s LMWH, kdy tento poměr představuje zlomek 3–4:1 ve prospěch efektu anti-Xa (antitrombotický účinek, zatímco inhibice trombinu bývá považována za efekt antikoagulační) (1). Při **podávání UFH** lze účinek kontinuální nitrožilní infuze monitorovat na základě **testu aPTT**, kdy cílem je jeho 1,5–2,5 prodloužení, **různé aPTT reagenty** v kombinaci s různými koagulometry však vykazují **rozdílnou citlivost** na hladinu UFH. Hlavní indikací podání UFH je akutní PE (plicní embolie), kdy podáváme bolus 5 000–10 000 IU UFH s následnou kontinuální infuzí cca 18 IU/kg/hod. **SPC UFH** uvádí následující **indikace**: léčba a prevence žilního i tepenného tromboembolizmu, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), AIM (akutní infarkt myokardu), nestabilní AP (angina pectoris), iktus a TIA (tranzitorní ischemická ataka), hemodialýza, mimotělní oběh v kardiokirurgii, koronární bypass, PTCA, trombolýza v prevenci reokluze. K vedlejším účinkům heparinizace patří krvácení, osteoporóza, alopecie a hlavně **heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)**

(1). Jedná se o tvorbu protilátek proti komplexu heparin/destičkový faktor 4 (H/PF4) s následnou aktivací trombocytů, endotelií i monocytů s rezultující **trombocytopenií a hyperkoagulací**. HIT se objevuje v 5.–15. dni podávání UFH. V diagnostice HIT vedle klinického skórování (**4T nomogram** – viz tabulka 1) (1) využíváme serologické a funkční testy, kde zlatým standardem je **test SRA (serotonin release assay)**. Terapii hepariny při prokázaném HIT je nutno okamžitě přerušit a zaměnit podáním alternativní antitrombotické léčby (Lepidurin Refludan v kontinuální infuzi či fondaparinux, argatroban, nově se zkoušejí i nová perorální antikoagulantia NOAC). Fondaparinux má velmi nízký potenciál indukce HIT protilátek, byly však popsány i HIT spojené s podáním fondaparinuxu. Lepidurin (Refludan) byl nyní firmou stažen z trhu. Warfarin lze podat až po normalizaci počtu trombocytů (1).

V případě **závažných krvácivých komplikací** po aplikaci UFH podáváme **protamin**, kdy 1 ml (1 000 UI) protaminu inaktivuje 1 000 UI UFH, řídíme se normalizací TT (1).

LMWH (1, 2)

Nízkomolekulární hepariny vykazují na rozdíl od UFH **prodloužený biologický poločas**, což dovoluje jejich subkutánní podání 1x až 2x denně. Hlavní výhodou LMWH je v nekomplikovaných případech podání indikované dávky **bez nutnosti laboratorního sledování** a jejich potenciál k **ambulantní léčbě**. Rovněž komplikace při podání LMWH se vyskytují v nižší frekvenci než u UFH, včetně HIT. U prokázané HIT jsou však i LMWH absolutně kontraindikovány. V našich podmínkách jsou v ČR registrovány následující LMWH: **nandoparin (Fraxiparin), enoxaparin (Clexane) a bemiparin (Zibor)**. V **profylaktických indikacích** podání LMWH se dávky pohybují mezi 50–100 IU/kg/24 h, v in-

dikací **léčby tromboembolie** podáváme cca 200 UI/kg/24 h v jedné nebo rozděleně ve dvou denních dávkách. V případech, kdy je **nutno monitorovat účinek** (nízká nebo vysoká váha pacienta, gravidita, závažnější jaterní a renální onemocnění, u dětí) činí obecně aXa aktivita pro profylaxi 0,1–0,5 aXa/ml, pro terapii pak 0,5–1,0 aXa/ml v době maximální hladiny aXa (3–4 h po podání). V případě prevence trombotických komplikací u pacientek s umělou chlopní v graviditě jsou doporučovány hladiny 1,0–1,2 aXa (2).

Indikace LMWH: profylaxe VTE v ortopedii a chirurgii, u interních nemocných, upoutaných na lůžko, dlouhodobá prevence hyperkoagulace u maligních tumorů, léčba VTE, prevence srážení krve při hemodialýze, léčba akutních koronárních syndromů a nestabilní anginy pectoris, prevence a léčba trombotických komplikací v těhotenství.

Kontraindikací podání LMWH jsou nekontrolované krvácivé stavy, přecitlivělost (alergické reakce) – zde nutno vyzkoušet více derivátů, nedávná anamnéza HIT s perzistujícími protilátky anti-PF4/H, akutní bakteriální endokarditis.

Při **závažných krvácivých příhodách** po aplikaci LMWH podáváme **protamin** v dávce 0,6 ml protaminu na 1 000 UI LMWH.

Vitamin K antagonisté (VKA)

V našich podmínkách se jedná prakticky pouze o **warfarin**, který působí inhibicí **vitamin K epoxid reduktázy (VKOR)** v cyklu regenerace oxidované epoxidové formy vitamínu K do jeho redukované chinonové formy, méně i inhibicí **chinon reduktázy**, čímž brání karboxylaci gamma-glutamátových zbytků N-terminálních konců aminokyselin vitamin K dependentních faktorů protrombinového komplexu, jimiž se tyto faktory (II, VII, IX, X, PC, PS) vážou na kalcium a fosfolipidy (3, 4). Vznikají tzv. **PIVKA formy (Proteins Induced by Vitamin K Antagonists or Absence)**, které jsou jednak koagulačně neúčinné a navíc působí jako koagulační inhibitory. **Mechanismus účinku VKA** v cyklu vitamínu K je zobrazen na simplifikovaném **schématu 1**.

Výhodou warfarinu jsou **mnohaleté zkušenosti** s léčbou tímto preparátem, **jednoduchá laboratorní metoda** ke sledování antikoagulační aktivity (INR – mezinárodní normalizovaný poměr), existence **účinného antidota** (vitamin K, preparáty faktorů protrombinového komplexu, čerstvě mražená plazma).

Hlavní nevýhodou je **úzké terapeutické okno** (INR 2–3), nutnost pravidelného laboratorního sledování, značná **inter- i intraindividuelní variabilita** správných terapeutických dávek, výrazné riziko krvácivých komplikací při supratherapeutickém INR, **velmi četné lékové i dietní interakce**. Warfarin může navíc indukovat kalcifikaci intimy a medie a zvyšovat tak kardiovaskulární riziko (4). Nevýhodou je rovněž **pomalý nástup** antikoagulační aktivity do terapeutického INR a dlouhý poločas eliminace léku po jeho vysazení, navíc na počátku podávání je paradoxně indukován **hyperkoagulační stav** (pokles aktivity PC pro jeho krátký poločas), což může vést k retrombózám a/nebo ke vzniku tzv. **kumarinové nekrózy** (trombóza drobných cév v podkoží), často v oblasti tukových depozit (prsy, břicho, stehna, hýždě). Při zahájení léčby je proto nutností **současné podávání jiného antitrombotika**, nejčastěji jde o LMWH (5).

Indikace: léčba a prevence VTE (venózní tromboembolie), prevence trombotických komplikací u pacientů s nevalvulární i valvulární fibrilací síní, náhrada srdečních chlopní, sekundární prevence AIM a prevence tromboembolických komplikací po AIM, léčba a prevence CMP a TIA (6).

Dávkování: existuje zde značná inter- i intraindividuelní variabilita účinku. Standardně zahajujeme léčbu dávkou 5–10 mg warfarinu denně, u nemocných starších 75 let zahajujeme dávkou nižší, dále je nutná opatrnost u polymorbidních, při hepatopatii apod. Vlivem warfarinu klesá jako první aktivita FVII (poločas 4–6 h), nicméně pro plný antikoagulační účinek je nutný pokles i ostatních faktorů protrombinového komplexu, zejména trombinu (poločas 60–90 h) (5). Navíc nutno častěji laboratorně monitorovat účinek léku při **zavedení nové medikace**, dietní změně, interkurentních onemocněních (febrilie, průjmy). Standardní terapeutické rozmezí INR je 2–3, výjimku tvoří nemocní s mechanickými chlopněmi náhradami, kde je ve většině případů doporučeno INR udržívat mezi 2,5–3,5 (5).

Interakce: klinicky nejvýznamnější interakce (vedle podávání dalších antitrombotik, nejčastěji ASA) jsou na úrovni jeho metabolismu. Warfarin je metabolizován **izoenzymy CYP2C9, CYP1A2 a CYP3A4** (7). **Inhibitory isoenzymů CYP** zvyšují účinek warfarinu (např. amiodaron, azolová antimykotika, makrolidy, cotrimoxazol, metronidazol), naopak **induktory CYP** účinek

warfarinu snižují (např. rifampicin, barbituráty, karbamazepin, fenytoin). Při léčbě širokospektrými antibiotiky může docházet ke změnám střevní mikroflory s rezultující karencí vitamínu K. Významné jsou i interakce dietní (inhibitory či induktory CYP, **obsah vitamínu K v potravinách, který se liší mnohdy nekonstantně**). Doporučovaný příjem vitamínu K je 100–150 µg denně, karence vitamínu K může vést k nestabilitě INR. K podrobnějšímu přehledu možných interakcí odkazujeme na SPC warfarinu (6).

Farmakogenetika: z hlediska farmakogenetického jsou klinicky významné polymorfismy genů **CYP2C9 a VKORC1**. Byly popsány různé polymorfismy CYP2C9.

Alela CYP2C9*1 je wild type, v kavkazské populaci jsou hlavními polymorfismy CYP2C9*2 a CYP2C9*3, které jsou spojeny s pomalejším metabolismem warfarinu s rezultující potřebou nižších dávek. VKORC1 kóduje VKOR, je známo několik polymorfismů s vyšší citlivostí na warfarin, naopak existují i polymorfismy s následnou rezistencí k této léčbě (7). Velké randomizované studie nepotvrdily jednoznačný přínos genetického vyšetření k určení iniciačního dávkování warfarinu (8).

Kontraindikace KI: stejně jako v případě jakékoliv antikoagulační léčby jsou relativní KI vrozené či získané krvácivé stavy. Dále mezi KI patří závažná jaterní insuficience, infekční endokarditis, gravidita a hypersenzitivita na warfarin. KI jsou také alkoholismus či závažná psychiatrická onemocnění (non-compliance).

Předávkování: (5) 1. **bez známek krvácení:** INR 3–5. Pouze snížíme dávkování. **INR 5–8** – vynecháme 1 až 2 dávky warfarinu a pak pokračujeme ve sníženém dávkování za kontrol INR. Při vysokém riziku krvácení lze podat 1–3 mg K vitamínu p.o. **INR nad 8,0**. Podáváme 1–5 mg K vitamín. Warfarin nasazujeme až při poklesu INR do terapeutického rozmezí. 2. **Léčba krvácení:** dle závažnosti krvácení **K vitamín v dávce 1–5 mg i.v.** Vyšší dávky mohou zapříčinit následnou až několikátýdenní rezistenci na warfarin. **Čerstvě zmražená plazma ČZP.** Podáváme dávku 10–30 ml/kg/24 h. Nevýhodou může být oběhové přetížení, potransfuzní reakce. **Koncentráty protrombinového komplexu PCC.** Korekce koagulopatie je promptní a efektivní, dávka se odvíjí dle aktuální hodnoty INR a pohybuje se mezi 25–50 j/kg, účinek trvá cca 6–8 h, kdy znovu zkontrolujeme INR a klinický

Tab. 3. Inhibitory trombinu

Nepřímé (nutný kofaktor – AT III a/nebo HC II)	Glykosaminoglykany – nefrakcionované hepariny, nízkomolekulární hepariny, heparinoidy (např. danaparoid = Orgaran)
Hirudin a jeho analoga	Hirulog, lepidurin, hiruden aj.
Oligopeptidy a nepeptidové inhibitory	Argatroban, efegatran, inogatran, melagatran
Perorálně účinné inhibitory	Dabigatran

Tab. 4. Inhibitory F Xa

Nepřímé inhibitory (nutná vazba AT)	Vysokomolekulární hepariny Nízkomolekulární hepariny, heparinoidy Pentasacharidy (fondaparinux, idraparinux)
Přímé inhibitory	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban

stav nemocného. Při podání PCC je nutno podat i K vitamin, který začne působit právě za cca 4–6 h, kdy nemusí být opakované podání PCC nutné (5).

Operace a jiné invazivní výkony. Před **elektivními výkony** vysazujeme warfarin 4–5 dní předem, jakmile INR klesne pod 2,0 převádíme pacienta na parenterální antikoagulans, nejčastěji LMWH. Pokud jde o **neodkladný invazivní výkon**, podáme K vitamin a PCC dle aktuálního INR. Lze operovat při INR pod 1,5. V pooperačním období je nutno znovu zahájit antitrombotickou profylaxi, nejčastěji v podobě podání LMWH s následným převedením na warfarin.

Postavení warfarinu v současnosti (9, 10, 11, 12, 13, 14). V případě **valvulární fibrilace síní** a/nebo u **mechanických chlopenních náhrad** je warfarin jediné schválené antitrombotikum. V případě léčby a prevenci trombotických příhod u **antifosfolipidového syndromu** je lékem první volby warfarin s cílovým INR 2,5. U **atypické žilní trombózy** (např. mezenterická trombóza, Budd-Chiariho syndrom, trombóza mozkových splavů) jsou léky první volby LMWH s převedením na VKA. **Těžká renální insuficience.** Všechna DOAC jsou z větší nebo menší části vylučována ledvinami. Dabigatran je KI při kreatininové klírens pod 30 ml/min, rivaroxaban a apixaban při poklesu pod 15 ml/min. **Gravidita:** antitrombotikem první volby zde zůstávají LMWH. **Pediatric:** v současné době je warfarin jedinou schválenou možností perorální antikoagulační léčby, studie s DOAC však probíhají. V našich podmínkách je převážná část pacientů na **chronické perorální antikoagulační léčbě** nastavena na warfarin.

Inhibitory trombinu

Můžeme je rozdělit do dvou kategorií – **přímé a nepřímé inhibitory**. Nepřímé inhibitory

jsou zastoupeny hepariny – glykosaminoglykany (GAGs), které pro svůj účinek potřebují **endogenní kofaktor – antitrombin (AT)** a/nebo **heparin kofaktor II (HC II)**. Vazbou na kofaktor mění jeho konformaci a řádově až 100 000 krát urychlují tvorbu komplexů enzym/inhibitor. Po vytvoření tohoto kovalentního komplexu se GAGs mohou uvolnit a navázat se na další molekulu kofaktoru. GAGs kromě trombinu inhibují i další serinové proteázy koagulační kaskády – především faktor Xa (F Xa). **Přímé inhibitory** se vážou přímo na trombin bez zprostředkování endogenním kofaktorem. Jedná se o celou řadu látek, z nichž řada má svůj „předobraz“ v přírodě v podobě inhibitorů v ústních výměscích živočichů a hmyzu, sajících krev. Nejznámější a nejprobadanější skupinou jsou hirudin a jeho analoga (hirudin je inhibitor, vyměšovaný pijavici hirudo medicinalis). Jako přímé inhibitory trombinu byla již vyvinuta celá řada peptidů a nonpeptidových blokátorů, z nichž některé jsou účinné i při perorálním podání a lze předpokládat, že v budoucnosti mohou vytlačit kumarinové preparáty z výsadního postavení v oblasti p.o. antikoagulace. Narozdíl od látek heparinové povahy přímé inhibitory inhibují pouze trombin. Klasifikaci inhibitorů IIa shrnuje tabulka 3.

Inhibitory F Xa

Můžeme rovněž rozdělit na přímé a nepřímé inhibitory. Nepřímé inhibitory využívají k inhibici faktoru Xa rovněž vazbu na antitrombin, bez tohoto kofaktoru jsou neúčinné. Přímé inhibitory se vážou na F Xa přímo. Na rozdíl od nefrakcionovaných a nízkomolekulárních heparinů, které kromě F Xa inhibují i trombin a další serinové proteázy koagulační kaskády, inhibují pentasacharidy a přímé syntetické inhibitory faktoru Xa pouze F Xa. V tabulce 3 uvádíme stručný přehled inhibitorů F Xa.

Nové léky s antitrombotickým účinkem

V současné době se pozornost výzkumných farmaceutických týmů i kliniků soustřeďuje na velmi nadějná nová antitrombotika, o nichž by se dalo hovořit jako o antitrombotických léčích nového tisíciletí. Jedná se o **pentasacharidy** a tzv. **NOAC či DOAC** (nová či přímá perorální antikoagulancia) – **přímé inhibitory faktoru Xa** a orálně účinný přímý inhibitor trombinu **dabigatran**. Tyto léky postrádají některé závažné vedlejší účinky heparinů i kumarinových derivátů (rozvoj heparinem indukované trombocytopenie, osteoporóza, četné interakce s léky aj.) a navíc pro svůj stabilní a prediktabilní farmakologický účinek mohou být podávány **bez nutnosti laboratorního monitorování**.

Pentasacharidy

Pentasacharidy (PS) představují specifické úseky molekul heparinů, jimiž se tyto glykosaminoglykany vážou na molekuly antitrombinu. Obsahuje-li molekula heparinu 18 a více cukerných jednotek, dochází k inhibici trombinu i faktoru Xa. Jelikož PS obsahují pouze pět cukrů, specificky inhibují po vazbě na AT pouze faktor Xa a blokují tak generaci trombinu. Uvádí se, že jedna molekula PS tak zabráni generaci asi 50 molekul trombinu. Po inhibici FXa může být navíc PS uvolněn k aktivaci dalších molekul AT. Synteticky bylo připraveno již několik lehce se od sebe lišících PS. Společnou vlastností všech těchto látek je homogenní, přesně definovaná chemická struktura a prakticky nulové biologické riziko (kontaminace viry, proteiny), neboť se jedná o plně syntetické sloučeniny s molekulovou vahou cca 1,7 daltonů. Farmakokinetika a tolerance PS byla již v polovině 90. let minulého století vyzkoušena s dobrými výsledky na zdravých dobrovolnících (15). Po subkutánním podání byla biologická dostupnost testovaného PS téměř 100%, poločas po s.c. podání je 14–16 hodin, takže PS lze aplikovat jak v prevenci, tak i v léčbě jedenkrát denně. V současné době jsou největší zkušenosti se dvěma PS – **fondaparinuxem** (Arixtra) a **idraparinuxem**. Preklinické a klinické studie se týkají prakticky všech oblastí, kde dříve dominovaly klasické hepariny. **Čtyři velké randomizované studie v ortopedii** (EPHESUS, PENTHIFRA, PENTATHLON, PENTAMAKS) u pacientů jak s elektivními, tak i posttraumatickými náhradami velkých kloubů dolních končetin prokázaly cca 50% (!) redukcii

rizika vzniku venózní tromboembolie (VTE) **ve prospěch fondaparinuxu** (2,5 mg s.c. 1x denně) oproti enoxaparinu, který byl podáván v dávkách, obvyklých pro vysoké riziko vzniku VTE, přičemž frekvence klinicky závažných krvácivých komplikací v obou skupinách se statisticky významně nelišila (16). V oblasti **léčby VTE** byly realizovány studie MATISSE-DVT a MATISSE-PE, které prokázaly přinejmenším stejnou účinnost a bezpečnost fondaparinuxu ve srovnání se standardní terapií enoxaparinem (17). Fondaparinux dále vykázal u **akutních koronárních syndromů** (ACS) v klinických studiích fáze II (PENTALYSE, PENTUA) povzbudivé výsledky, které byly ověřovány ve studiích fáze III (MICHELANGELO) (18).

Dávkování: prevence VTE v **ortopedii a u rizikové břišní operace** 2,5 mg 1x denně.

Prevence VTE v **interní medicíně** 2,5 mg 1x denně.

V **léčbě VTE:** u pacientů s váhou pod 50 kg 5 mg denně u váhy do 100 kg 7,5 mg denně, nad 100 kg 10 mg denně.

ACS: 2,5 mg denně.

KI: akutní krvácení, závažná renální insuficience (CrCl pod 20 ml/min), přecitlivělost na látky přípravku, bakteriální endokarditis; relativní KI při zvýšeném riziku krvácení (hepatopatie, onemocnění horní etáže GIT apod.).

V případě **závažného krvácení** při podávání PS je indikována aplikace přípravku **rFVIIa (NovoSeven)**.

Idraparinux má poločas asi 80 hodin a dovoluje tak aplikaci 1x za týden. Byl proto testován v klinických studiích III. fáze, týkajících se sekundární prevence VTE (19).

Pentasacharidy jsou rovněž velmi pravděpodobně dobrou alternativou pro preventivní a/nebo léčebné podání u těhotných pacientek, ohrožených osteoporózou a mohly by se stát jedním z vhodných antitrombotik u pacientů s **heparinem indukovanou trombocytopenií**. PS pro svou malou molekulu neprokazují zkříženou reaktivitu s HIT-pozitivními séry a dokonce bylo in vitro prokázáno, že blokují aktivaci destiček, vyvolanou tzv. hyperimunními séry pacientů s HIT (20). Publikované pozitivní zkušenosti na malých souborech nemocných opravňují testování pentasacharidů ve velkých randomizovaných studiích léčby pacientů s HIT (21). Riziko potenciace HIT fondaparinuxem se odhaduje pod 1%.

NOACs, DOACs (22)

Ideální antitrombotikum by mělo splňovat následující podmínky:

- terapeutická účinnost při dobrém bezpečnostním profilu
- možnost perorálního i parenterálního podávání
- rychlý nástup účinku
- není nutná rutinní laboratorní kontrola
- minimum lékových a potravinových interakcí
- specifické antidotum
- ekonomická dostupnost

DOAC se těmto podmínkám opět o něco více přibližují.

Přímé inhibitory faktoru Xa

Ukazuje se, že blokáda F Xa, tj. blokáda koagulace v místě, kde konverguje vnitřní a zevní systém koagulační kaskády, představuje velmi účinný zásah jak v prevenci, tak i v léčbě hyperkoagulačních stavů. Zablokováním aktivity faktoru Xa zabráníme řádově několikanásobné generaci molekul aktivního trombinu. U nás jsou dostupné preparáty **rivaroxaban (Xarelto)**, **apixaban (Eliquis)** a **edoxaban (Lixiana)**.

Přímé inhibitory trombinu

Dabigatran-etexilát představuje „prodrug“, které metabolicky přechází v aktivní léčivo dabigatran.

Klinické studie (22, 23, 24)

Dabigatran

Ve studiích **RE-MODEL** a **RE-NOVATE** byl hodnocen účinek dabigatran-etexilátu v prevenci tromboembolizmu u pacientů po elektivní náhradě kolenního nebo kyčelního kloubu. V obou studiích byla prokázána non-inferiorita antitrom-

botického účinku vůči enoxaparinu. Studie **RE-LY** byla zaměřena na prevenci tromboembolie u pacientů s fibrilací síní. Pro dabigatran-etexilát v dávkování 2x denně 110 mg byla potvrzena non-inferiorita účinku ve srovnání s warfarinem se snížením rizika závažného krvácení.

Při podávání dabigatranu v dávce 2x denně 150 mg došlo k významné redukci ischemických a hemoragických CMP při současném snížení závažných krvácení. Studie **RELY-ABLE** byla pokračováním této studie po dobu dalších až 43 měsíců, jejím výsledkem bylo potvrzení dlouhodobého bezpečnostního profilu dabigatran-etexilátu. Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie byla hodnocena ve studiích **RE-COVER** a **RE-COVER II**, kde dabigatran prokázal non-inferioritu vůči warfarinu. V navazující studii **RE-MEDY** byla potvrzena non-inferiorita dabigatranu vůči warfarinu v dlouhodobé léčbě a prevenci rekurence DVT (deep vein thrombosis) a PE (pulmonary embolism). Do studie **RE-SONATE** byli zahrnuti pacienti již léčení pomocí kumarinů pro DVT či PE. Po zařazení do studie byla srovnávána pokračovací léčba dabigatranem oproti placebo, kdy byla prokázána superiorita.

Rivaroxaban (22, 23)

Primární prevenci VTE (venous thromboembolism) v ortopedii po elektivní náhradě kolenního či kyčelního kloubu řešily studie programu **RECORD**. Rivaroxaban zde prokázal superioritu vůči enoxaparinu při srovnatelném výskytu závažného krvácení. Studie **ROCET-AF** hodnotila léčbu rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem v prevenci CMP a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Byla zde zjištěna non-inferiorita rivaroxabanu při podobné bezpečnosti obou přípravků. Léčba DVT byla hodnocena ve studii **EINSTEIN DVT**. Rivaroxaban zde ukázal non-inferioritu v účinnosti ve sro-

Tab. 5. Základní charakteristiky NOAC (22)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanismus účinku	Přímý inhibitor trombinu	Přímý inhibitor FXa	Přímý inhibitor FXa	Přímý inhibitor FXa
Proléčivo	ano	ne	ne	ne
Maximální hladiny	0,5–2 h	2–4 h	3–4 h	1–2 h
Poločas	12–24 h	5–9 h mladší pac. 11–13 h starší pac.	cca 12 h	10–14 h
Lékové interakce	Silné inhibitory P-gp	Silné inhibitory CYP3A4 a P-gp	Silné inhibitory CYP3A4 a P-gp	Silné inhibitory CYP3A4 a P-gp
Vazba na bílkoviny	35 %	93 %	87 %	55 %
Eliminace	80 % renálně	33 % renálně	25 % renálně	50 % renálně

nání s warfarinem při podobném výskytu závažných krvácení. Do studie **EINSTEIN PE** byli zařazeni nemocní s PE, i zde byla prokázána non-inferiorita účinnosti rivaroxabanu oproti warfarinu, avšak výskyt závažných krvácení byl u rivaroxabanu nižší. Navazující studie **EINSTEIN EXTENSION** srovnávala prodlouženou léčbu rivaroxabanem vůči placebu. Byla prokázána superiorita rivaroxabanu. Studie **ATLAS ACS 2 TIMI 51** porovnávala léčbu rivaroxabanem v dávkování 2x denně 2,5 mg či 2x denně 5 mg oproti placebu v sekundární prevenci u pacientů po akutním koronárním syndromu. Ve všech třech skupinách pacienti současně užívali i protidestičkovou léčbu. Při dávce rivaroxabanu 2x denně 2,5 mg byla potvrzena nižší mortalita a zároveň i nižší incidence krvácení.

Apixaban (22, 23)

Studie **ADVANCE-2** a **ADVANCE-3** srovnávaly apixaban s enoxaparinem v prevenci VTE při elektivní náhradě velkých kloubů. Byla konstatována superiorita účinnosti apixabanu při srovnatelné bezpečnosti. Hodnocením léčby epixabanem oproti warfarinu v prevenci embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní se zabývala studie **ARISTOTLE**. Byla zde prokázána superiorita apixabanu při současném snížení výskytu závažných krvácení i celkové mortality. Studie **AMPLIFY** měla za cíl srovnání léčby apixabanem oproti warfarinu v léčbě DVT a PE. Výsledkem byla non-inferiorita apixabanu při nižší incidenci krvácení. Do navazující studie **AMPLIFY-EXT** byli zařazeni nemocní po předcházející léčbě DVT či PE. Apixaban zde potvrdil superioritu ve srovnání s placebem ve snížení frekvence symptomatické VTE i celkové mortality.

Edoxaban (24)

ENGAGE – TIMI 48 srovnávala edoxaban v dávce 60 mg (30 mg v případě závažnější renální insuficience, podávání silných inhibitorů P-gp, váhy pod 60 kg) v prevenci CMP, TIA a systémové embolizace u nevalvulární fibrilace síní s klasickým podáváním VKA. Byla prokázána non-inferiorita edoxabanu se sníženou frekvencí závažných krvácivých projevů.

Studie **HOKUSAI** sledovala účinek léčby edoxabanem 60 mg denně oproti warfarinu u VTE, podání edoxabanu bylo realizováno po nejméně pětidenním podávání parenterální antikoagulační léčby (nejčastěji LMWH). Byla opět

prokázána non-inferiorita edoxabanu se statisticky významnou redukcí závažných krvácení ve skupině s léčbou edoxabanem. Redukce dávky edoxabanu na 30 mg denně byla realizována při přítomnosti rizikových faktorů obdobně jako ve studii ENGAGE.

Studie **ENSURE-AF** sledovala medikaci edoxabanem při indikaci **kardioverze fibrilace síní** a prokázala non-inferioritu oproti ramenu enoxaparin/VKA.

Indikace NOAC (22, 25)

NOAC jsou v ČR registrována pro následující indikace:

- prevence VTE u pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního či kolenního kloubu (zatím mimo edoxaban)
- prevence CMP a systémové embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní s přítomností jednoho nebo více rizikových faktorů (kongestivní srdeční selhávání, věk >75 let, hypertenze, diabetes, anamnéza CMP či TIA)
- léčba DVT a PE a prevence jejich recidivy; toto doporučení se netýká pacientů s VTE spojené s malignitou
- rivaroxaban je navíc schválen pro prevenci atherotrombotických příhod po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů v kombinaci s protidestičkovou (i duální) léčbou

Dávkování (22, 25)

Dabigatran-etexilát

Při elektivní náhradě velkých kloubů v **ortopedii** jsou doporučené dávky 1x denně 220 mg. Redukce dávek na 1x denně 150 mg se doporučuje u pacientů starších 75 let, při středně těžké renální insuficienci (CrCl – kreatininová klírens 30–50 ml/min) a u pacientů užívajících verapamil, amiodaron či chinidin. Pokud je přítomna středně těžká renální insuficience a pacient užívá verapamil, pak je třeba zvážit snížení až na 1x denně 75 mg. U pacientů po náhradě kolenního kloubu je doporučena profylaxe po dobu 10 dní, po náhradě kyčle 28–35 dní.

U pacientů s **nevalvulární fibrilací síní** se v případě indikace antitrombotické profylaxe – tedy při vyšším CHA2DS2 VASc skóre podává 2x denně 150 mg. Stejné dávkování se používá v **léčbě VTE**, v této indikaci se však léčba zahajuje minimálně pětidenním podáváním parenterálního antitrombotika. V obou indikacích je v ně-

kterých případech nutná redukce dávek na 2x denně 110 mg – starší 80 let, středně těžká renální insuficience, medikace verapamilu, zvýšeném riziku krvácení (např. onemocnění horní části GIT).

Rivaroxaban

U **ortopedických pacientů** podáváme 1x denně 10 mg. Při náhradě kolenního kloubu se doporučuje tromboprofylaxe po dobu dvou týdnů, v případě kyčelního kloubu na pět týdnů.

Pacientům s **nevalvulární fibrilací síní** se podává 1x denně 20 mg. Snížení dávek na 15 mg je nutné v případě renální insuficience.

Pokud jde o **léčbu VTE**, je dávkovací schéma 2x denně 15 mg po dobu 21 dní, pak se pokračuje 1x denně 20 mg. Od 22. dne léčby lze dle posouzení rizika krvácivých versus trombotických komplikací zvolit snížení na 1x denně 15 mg.

Pacientům po **akutním koronárním syndromu** se podává 2x denně 2,5 mg vždy v kombinaci s ASA, případně se do kombinace přidává klopidoogrel či tiklopidin.

Apixaban

V primární prevenci v **ortopedii** jsou doporučované dávky 2x denně 2,5 mg. V případě náhrady kolenního kloubu se apixaban podává 10–14 dní, po náhradě kyčle 32–38 dní.

U pacientů s **nevalvulární fibrilací síní** se podává 2x denně 5 mg. Dávku je nutno redukovat na 2x denně 2,5 mg, jsou-li splněna alespoň dvě z těchto kritérií: věk >80 let, hmotnost <60 kg, kreatinin >133 umol/l.

Léčba VTE probíhá prvních sedm dní dávkami 2x denně 10 mg, pak se přejde na 2x denně 5 mg. Pokud je po šesti měsících indikováno další pokračování léčby, přechází se na dávkovací schéma 2x denně 2,5 mg.

Edoxaban

V prevenci trombotických komplikací při **nevalvulární fibrilaci síní** se podává 1x denně 60 mg. V případě závažné renální insuficience (CrCl 15–50 ml/min), při medikaci silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol), váze pod 60 kg se dávka snižuje na 30 mg/den.

V léčbě a prevenci recidivy **VTE** indikujeme dávku 60 mg/den, se snížením na 30 mg při přítomnosti výše uvedených rizikových faktorů.

U prevence VTE v ortopedii se jeví jako nejvýhodnější **inhibitory FXa**, které prokázaly superioritu oproti LMWH.

Kontraindikace (KI) (22)

Mezi **obecné KI** všech NOAC patří přecitlivělost na léčivou či pomocnou látku, významné aktivní krvácení, stavy spojené s rizikem závažného krvácení (jaterní onemocnění s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, jícnové varixy, neoplazie s rizikem krvácení, operace a/nebo úrazy CNS a míchy, arteriovenózní malformace CNS, nekontrolovatelná závažná hypertenze, současná léčba jinými antitrombotiky).

Dabigatran-etexilát je dále KI při středně těžké renální insuficienci (CrCl <30 ml/min), při jaterním postižení s očekávaným dopadem na přežití, u pacientů s umělými srdečními chlopněmi a při současném podávání interagujících léků, tedy ketokonazolu, cyklosporinu, itraconazolu či dronedaronu. V těhotenství nemá být přípravek podáván, pokud to není nezbytně nutné, kojení se nedoporučuje.

Rivaroxaban je KI u jaterního postižení s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení (včetně jaterní cirhózy Child-Pugh B a C), u těhotných a kojících žen. Podávání se rovněž nedoporučuje u pacientů s umělými srdečními chlopněmi či renální insuficiencí s CrCl <15 ml/min. V indikaci po akutním koronárním syndromu je KI u pacientů s anamnézou CMP nebo TIA.

Apixaban je KI u pacientů s jaterním onemocněním s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Dále se nedoporučuje u pacientů s CrCl pod 15 ml/min, u dialyzovaných, v případě umělých srdečních chlopní, u těhotných a kojících žen.

Edoxaban je KI při přecitlivělosti na účinnou látku nebo pomocné látky, závažné jaterní a renální insuficienci, u stavů spojených s klinicky relevantním rizikem krvácení, dále v graviditě a při kojení.

NOAC se nemají podávat u **hemodynamicky nestabilní PE**, při indikaci k **trombolytické léčbě** nebo **embolektomii**.

Interakce (22)

Farmakodynamické interakce

Pokud jsou NOAC podávány současně s jinými antitrombotiky či nesteroidními antiflogistiky, dochází ke zvýšení rizika krvácení. Je nutno postupovat individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika léčby.

Tab. 6. Laboratorní zhodnocení koagulace u NOAC (upraveno dle 25, 26)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Specifická metoda (kvantitativní)	dTT, ECT	Anti-Xa s kalibrací	Anti-Xa s kalibrací	Anti-Xa s kalibrací
aPTT	Orientační zhodnocení, nutná lokální kalibrace	ne	ne	ne
PT	ne	Orientační zhodnocení, nutná lokální kalibrace	ne	ne
INR	ne	ne	ne	ne
TT	Normální hodnota vylučuje klin.významný účinek	ne	ne	ne

dTT – dilutovaný trombinový čas (Hemoclot); ECT – ecarin clotting time; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; INR – international normalized ratio; TT – trombinový čas

Dabigatran-etexilát (22)

Dabigatran-etexilát je po podání hydrolyzován na účinnou látku dabigatran. Zatímco proléčivo je substrátem **P-glykoproteinu (P-gp)**, jeho aktivní metabolit dabigatran již substrátem není. Interakce s inhibitory či induktory P-gp zde proto probíhají pouze při vstřebávání. Při léčbě dabigatranem je KI podávání silných inhibitorů P-gp, jako jsou systémově podávaný ketokonazol, cyklosporin, itraconazol nebo dronedaron či tacrolimus. V případě slabých s středně **silných inhgibitorů P-gp** je nutná opatrnost (např. amiodaron, posakonazol, chinidin, verapamil a tikagrelor). **Induktory P-gp** (rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin nebo fenytoin) expozici dabigatranu snižují.

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Tyto látky jsou substráty jak P-gp, tak i oxidázy CYP3A4. Lékové interakce lze tedy očekávat při vstřebávání, distribuci i eliminaci. Nedoporučuje se jejich podávání současně se silnými inhibitory P-gp i CYP3A4 – do této skupiny se řadí azolová antimykotika a inhibitory HIV. Je vhodné se vyhnout současnému podávání induktorů CYP3A4 i P-gp (např. rifampicin, fenytoin, třezalka tečkovaná, karbamazepin,

fenobarbital), kdy může dojít k významnému snížení antitrombotického účinku.

Laboratorní vyšetření při léčbě NOAC (22, 25, 26)

Jednou z hlavních předností NOAC oproti warfarinu je fakt, že není třeba rutinní laboratorní monitorace. V určitých situacích je však laboratorní vyšetření zapotřebí, jedná se např. o krvácení, předávkování, léčebné selhání, akutní invazivní výkony a operace, renální insuficienci, lékové interakce, extrémní hmotnost či k ověření compliance pacienta.

Vzhledem k relativně krátkému poločasu NOAC je třeba zohlednit čas od užití poslední dávky preparátu. Při podezření na předávkování je nutno odběr krve směřovat do doby minimálního účinku (před podáním další dávky přípravku); k ověření compliance nemocného v době maximální koncentrace.

Dabigatran-etexilát (22, 25, 26)

Dilutovaný trombinový čas dTT – diluted thrombin time, např. **Hemoclot Thrombin Inhibitors**, Hyphen Biomed, France – jedná se o trombinový test ředěný normální plazmou. Kalibrovaný test lze využít k vyšetření **plazmatické hladiny dabigatranu**.

ECT – ecarin clotting time představuje další možnost stanovení hladiny dabigatranu.

Tab. 7. Terapeutické koncentrace dabigatranu (25)

Indikace a dávka	Vrcholová koncentrace (μg/l) za 2–4 h Geometrický průměr (25–75 percentil)	Minimální koncentrace (μg/l) 10–16 h po požití Geometrický průměr (25–75 percentil)
Ortopedie 220 mg 1× denně	71 (35–162)	22 (13–36)
FiSi 150 mg 2× denně	175 (117–275)	91 (61–143)
FiSi 110 mg 2× denně	126 (85–200)	65 (43–102)
Léčba a prevence rekurence VTE 150 mg 2× denně	Nejsou data, vs. jako FiSi	60 (39–94)

FiSi – nevalvulární fibrilace síní

Tab. 8. Terapeutické koncentrace rivaroxabanu (25)

Indikace a dávka	Vrcholová koncentrace za 2–4 h Geometrický průměr (rozmezí min–max) µg/l	Minimální koncentrace před další dávkou Geometrický průměr (rozmezí min–max) µg/l
TEP 10 mg 1x denně	101 (7–273)	14 (4–51)
FiSi a VTE 20 mg 1x denně	215 (22–535)	32 (6–239)
2,5 mg 2x denně	47 (13–123)	9,2 (4,4–18)

TEP – totální endoprotéza kolenního a kyčelního kloubu; FiSi – fibrilace síní; VTE – venózní tromboembolismus

Tab. 9. Terapeutické koncentrace apixabanu (25)

Indikace a dávka	Vrcholová koncentrace za 2–4 h Medián (5–95 percentil) µg/l	Minimální koncentrace před další dávkou Medián (45–95 percentil) µg/l
TEP 2,5 mg 2x denně	77 (41–176)	51 (23–109)
FiSi 5 mg 2x denně	171 (91–321)	103 (41–230)
2,5 mg 2x denně (redukce FiSi)	123 (69–221)	79 (34–162)
2,5 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence VTE)	67 (30–153)	32 (11–90)
5 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence VTE)	132 (59–302)	63 (22–177)
10 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence VTE)	251 (111–572)	120 (41–335)

Tab. 10. Anti-FXa aktivita edoxabanu dle CrCl NVAF-non-valvulární atriál. fib. Zdroj: SPC edoxabanu

Edoxaban dávka	CrCl (ml/min)	Anti-FXa aktivita po podání dávky Medián (rozmezí 2,5–97,5 %) Cmax	Anti-FXa aktivita před podáním dávky Medián (rozmezí 2,5–97,5 %) Cmin
Prevence CMP a systémové embolie při NVAF			
30 mg 1x denně	≥30–50	2,92 (0,33–5,88)	0,53 (0,11–2,06)
60 mg 1x denně	>50–70	4,52 (0,38–7,64)	0,83 (0,16–2,61)
"	>70–90	4,12 (0,19–7,55)	0,68 (0,05–2,33)
"	>90–110	3,82 (0,36–7,93)	0,60 (0,14–3,57)
"	>110–130	3,16 (0,28–7,39)	0,41 (0,15–1,51)
"	> 130	2,76 (0,12–6,10)	0,45 (0,00v3,10)
Léčba a prevence VTE			
30mg 1x denně	≥30–50	2,21 (0,14–4,77)	0,22 (0,00–1,09)
60 mg 1x denně	>50–70	3,42 (0,19–6,13)	0,34 (0,00–3,10)
"	>70–90	2,97 (0,24–5,82)	0,24 (0,00–1,77)
"	>90–110	2,82 (0,14–5,31)	0,20 (0,00–2,52)
"	>110–130	2,64 (0,13–5,57)	0,17 (0,00–1,86)
"	> 130	2,39 (0,10–4,92)	0,13 (0,00–2,43)

aPTT – lze využít k **orientačnímu zhodnocení** antikoagulačního účinku. Normální aPTT pravděpodobně vylučuje terapeutickou hladinu, prodloužení aPTT v době minimálního účinku upozorňuje na zvýšené riziko krvácení.

PT – nedoporučuje se.

TT – **trombinový čas** – pokud je TT v normě, je klinicky relevantní antikoagulační účinek prakticky vyloučen.

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban (25, 26)

Speciálně **kalibrovaná vyšetření aXa aktivity** lze využít ke stanovení **plazmatické hladiny** přímých inhibitorů FXa.

PT lze využít k **orientačnímu posouzení antikoagulace rivaroxabanem**. Za nejvhodnější je považován test s tromboplastinem **Neoplastin** Diagnostica Stago, France. PT se u apixabanu nedoporučuje.

aPTT není u inhibitorů FXa vhodným vyšetřením.

Stanovení kreatininové klírens (CrCl) dle Cockcrofta-Gaulta (25)
*pro kreatinin v umol/l 1,23 v (140 – věk x tělesná hmotnost) (x 0,85 u žen)
Sérový kreatinin umol/l
*Pro kreatinin v mg/dl (140 – věk x tělesná hmotnost) (x 0,85 u žen)
72 x sérový kreatinin mg/dl

Léčba krvácení u pacientů užívajících NOAC (22, 25)

Data z klinických studií i z praxe ukazují, že **incidence závažných krvácení** je u pacientů užívajících NOAC ve srovnání s warfarinem **nižší či srovnatelná**. Pokud přesto ke krvácení dojde, je třeba zjistit čas užití poslední dávky NOAC, současnou medikaci, hemokoagulační status a renální funkci. Přehledný postup představuje **schéma 2** (25).

Je třeba využít i **nespecifických podpůrných opatření**, která zahrnují: podání aktivního uhlí, lokální ošetření krvácení, volumoterapii, transfuzní léčbu ev. podání trombokoncentrátů, ČZP, fibrinogenu, antifibrinolytik. V případě závažného či ŽOK (život ohrožujícím krvácením) nutno podat PCC koncentráty, ev. **aPCC**. PCC podáváme v dávce 25 U/kg, aPCC (FEIBA) v dávce 50 U/kg, maximálně 200 U/kg/den. Podání těchto přípravků s sebou přináší riziko indukce **trombotických komplikací**, proto tuto indikaci nutno pečlivě zvážit. Pro dabigatran je k dispozici **specifické antidotum idarucizumab (Praxbind)**. Jedná se o Fab fragment humanizované protilátky proti dabigatranu. Účinek idarucizumabu je okamžitý, kompletní a setrvalý. Komplex s dabigatranem je poté eliminován renální cestou. Praxbind je indikován v případě závažného nekontrolovaného krvácení a/nebo jako příprava před urgentními operačními či jinak invazivními výkony. Podává se v dávce 5 g ve formě bolusové injekce či krátké infuze.

Ve stadiu klinických hodnocení jsou preparáty (27, 28):

Andexanet alfa – jedná se o rekombinantní faktor Xa bez vlastní katalytické aktivity, který se váže na přímé i nepřímé inhibitory FXa (xabany, fondaparinux, LMWH).

U LMWH je účinek jen částečný pro jejich alla aktivitu.

Ciraparantag (Aripazine) je malá syntetická molekula, která se váže na UFH, LMWH, fondaparinux a dabigatran i xabany, jedná se tedy o univerzální antidotum.

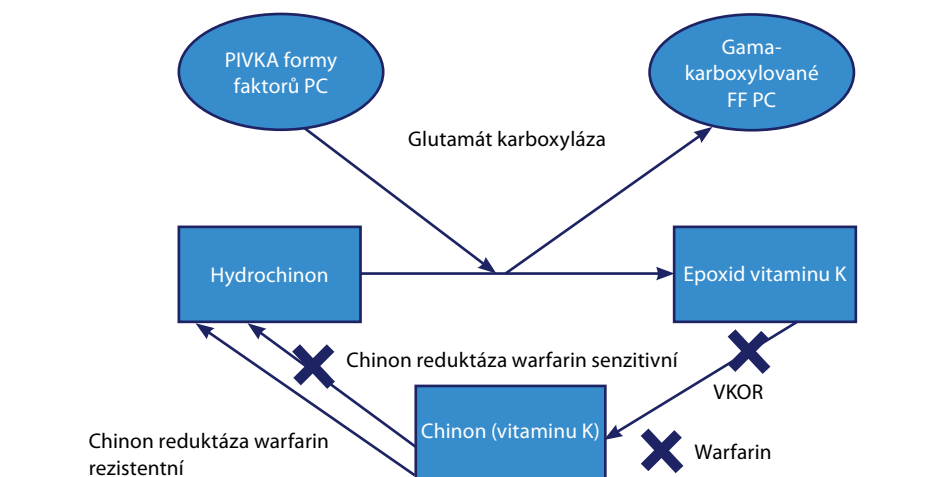
Příprava pacienta léčeného NOAC k operaci či jinému invazivnímu výkonu (22, 25)

Pokud se jedná o **plánované výkony**, postupujeme dle rizika krvácení, užívaného preparátu a renálních funkcí pacienta. Výkony spojené s minimálním rizikem krvácení (např. prostá zubní extrakce, drobná kožní incize, endoskopie bez biopsie) lze provádět bez přerušení antikoagu-

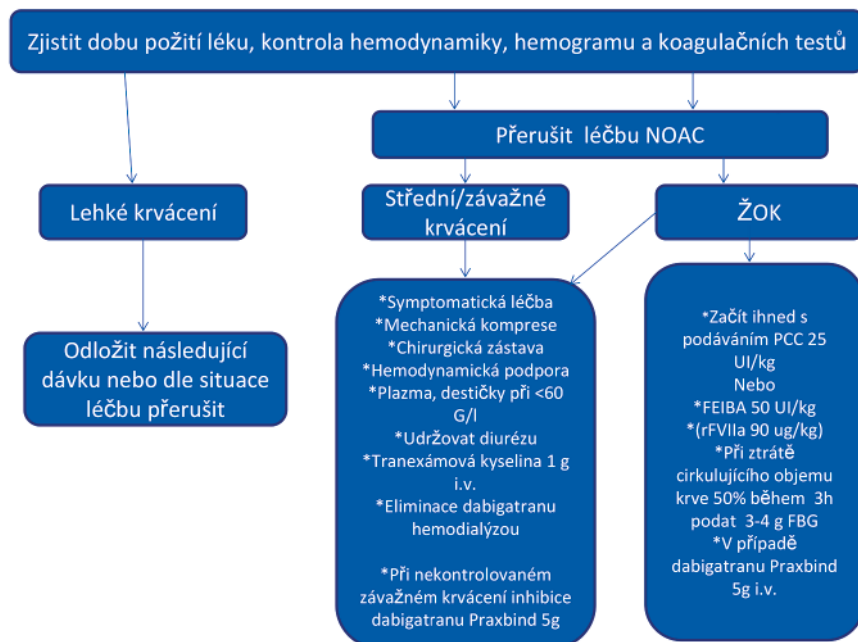
Tab. 11. Vysazení NOAC před plánovaným operačním/invazivním výkonem

CrCl ml/min	Dabigatran – nízké riziko krvácení	Dabigatran – vysoké riziko krvácení	Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban – nízké riziko kr.	Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban – vysoké riziko kr.
→ 80	24 h	48 h	24 h	48 h
50–80	36 h	72 h	24 h	48 h
30–50	48 h	96 h	24 h	48 h
15–30	KI	KI	36 h	48 h
< 15	KI	KI	KI	KI

CrCl – kreatininová klírens; KI – kontraindikace

Schéma 1. Epoxidový cyklus vitamínu K

VKOR – vitK epoxid reduktáza; PIVKA – proteins induced by vitK antagonists/absence; PC – prothrombin complex; FF – faktory

Schéma 2. Postup při krvácení u pacientů užívajících NOAC

lační léčby, doporučuje se však výkony provádět v době minimálních hladin NOAC. V ostatních případech je nutné léčbu NOAC dočasně přerušit (tabulka 10).

Pokud je u pacienta indikován **akutní výkon**, postupujeme vždy individuálně. Je zapotřebí vzít v potaz užívaný preparát, čas od užití poslední tablety, laboratorní zhodnocení míry

antikoagulace i renální funkce. Dále zjišťujeme riziko krvácení a zda lze výkon alespoň o několik hodin odložit.

–*Laboratorně zjistíme již odeznělý nebo **minimální účinek NOAC** – lze přistoupit ihned k provedení výkonu.

*Laboratorně je prokázán antikoagulační účinek NOAC. Jestliže to klinický stav pacienta

dovolí, snažíme se výkon odložit a vyčkat tak spontánního odeznění nebo aspoň snížení míry antikoagulace. Pokud výkon nesnese odkladu, postupujeme obdobně jako při léčbě krvácení (Praxbind, PCC, ev. aPCC, rFVIIa). Po výkonu, jakmile je zajištěna adekvátní hemostáza, je důležité pokračovat v antikoagulační terapii, abychom se **vyhnuli tromboembolickým komplikacím**. Lze využít dočasné „přemostovací léčby“ LMWH a po stabilizaci převést pacienta zpět na NOAC (22).

Další perspektivy rozvoje nových antitrombotik

Hemostázu v současné době chápeme jako komplexní proces, do něhož se aktivně zapojují nejen koagulační faktory, fibrinolytický systém a trombocyty, ale i endotelie, leukocyty, imunitní systém apod. Tento „cross talk“ mezi jednotlivými systémy i buňkami je zřetelně patrný zvláště v arteriální oblasti cévního řečiště a tyto pochody jsou již studovány na molekulární úrovni. Je proto velmi pravděpodobné, že bližší poznání v této oblasti s sebou přinese i možnosti rozvoje nových léků, zasahujících např. na úrovni cytoadhezivních molekul, cytokinů, intracelulárního rozhovoru (cross-talk) mezi jednotlivými receptory na buněčné membráně apod. Nadějně a již zkoušené jsou látky, blokující inhibitory fibrinolýzy PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) a TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), objevují se zprávy o možnosti terapeutického využití rekombinantního solubilního trombo-modulinu apod. Autoři z důvodů omezeného rozsahu tohoto přehledu záměrně pominuli celou rozsáhlou oblast rozvoje nových protidestickových léků – tato kapitola by si jistě zasloužila samostatný přehled. Prudký rozvoj je rovněž zaznamenán v oblasti výzkumu nových, účinnějších trombolitik (nové rekombinantní aktivátory plazminogenu s vyšší specifitou pro fibrin a vyšším aktivačním potenciálem).

Závěr

Rychlý rozvoj poznatků v oblasti hemostázy nám dává do rukou novou generaci účinných a relativně bezpečných antitrombotik, které jsou studovány v preklinických i klinických podmínkách. V současnosti si největší pozornost zasluhují preparáty fondaparinux,

idraparinu, dabigatran a přímé inhibitory faktoru Xa, které velmi pravděpodobně v budoucnosti postupně vytlačí klasická antitrombotika (heparin a kumarinové deriváty) jak

v prevenci, tak i v léčbě venózních i arteriálních hyperkoagulací pro své příznivé vlastnosti v podobě relativně širokého terapeutického „okna“, odhadnutelných farmakologických

vlastností a nakonec i bezpečnějšího profilu. V relativně blízké budoucnosti se jistě objeví další látky, zasahující na mnoha molekulárních i celulárních úrovních hemostázy.

LITERATURA

1. Pendleton RC, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 2014 by Lippincott Williams and Wilkins a Wolters Kluwer business, 13th Ed: 1218–1257.
2. Kessler P. LMWH v ambulantní praxi. *Int Med* 2010; 12 (7-8): 361–365.
3. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9): 1633–1652.
4. Van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the pros and cons of the clinical use of VKAs versus DOACs. *Nutrients* 2015; 7(11): 9538–9557.
5. Kessler P. Léčba orálními antikoagulanty. Praha: Orion 2000: 62.
6. Státní úřad pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku Warfarin Orion. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC99992.pdf&type=spc&as=warfarin-orion-spc>.
7. Wen MS, Lee MTM. Warfarin pharmacogenetics: new life for an old drug. *Acta Cardiol Sin* 2013; 29(3): 235.
8. Kimmel SE. Warfarin pharmacogenomics: current best evidence. *J Thromb Hemost* 2015; 13: S266–271.
9. Hylek EM. Dabigatran and mechanical heart valves – not as easy as we hoped. *N Engl J Med* 2013; 369(13): 1264–1266.
10. Arepally GM, Ortel TL. Changing practice of anticoagulation: will target-specific anticoagulants replace warfarin? *Annu Rev Med* 2015; 66(1): 241–253.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(23): e521–643.
12. Buliková A, Smejkal P, Kisošová J, et al. Profylaxe a léčba APS – současné možnosti, úskalí a perspektivy do budoucna. *Vnitř Lék* 2012; 58(7 a 8): 110–122.
13. Erkan D, Lockshin MD. APS: current research highlights and clinical insights. *Springer*; 2017: 371.
14. Marongiu F, Tosoetto A, Paraletti G. Special indications for VKA: a review. *Int Emerg Med* 2012; 7(1): 21–25.
15. Boneu B, Necciari J, Cariou R, et al. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1468–73.
16. Eriksson BI. Improvements in the prevention of postoperative venous thromboembolism in hip fracture patients. *Orthopedics* 2003; 26; S8: s851–s858.
17. Bauersachs RM. Fondaparinux: an update on new study results. *Eur J Clin Invest* 2005; 35, S1: 27–32.
18. Turpie AG. Future therapeutic directions for factor Xa inhibition in the prophylaxis and treatment of thrombotic disorders. *Am J Health System Pharm* 2003; 60, S7: 20–24.
19. Huisman MV, Bounameaux H. Treating patients with venous thromboembolism: initial strategies and long-term secondary prevention. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 276–284.
20. Ahmad S, Jeske WP, Walenga JM, et al. Synthetic pentasaccharides do not cause platelet activation by antiheparin-platelet factor 4 antibodies. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5: 259–266.
21. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematol* 2005; 10: 271–275.
22. Michalcová J, Penka M, Buliková A, et al. Nová – přímá perorální antikoagulantia: aktuální přehled. *Vnitř Lék* 2016; 62(10): 805–813.
23. Ghanny S, Crowther M. Treatment with NOACs: indications, efficacy and risks. *Curr Opin Hematol* 2013; 20: 430–436.
24. Špinar J, Vítovec J. Edoxaban v klinických studiích a klinické praxi. *Remedia* 2016; 26(4): 345–348.
25. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř Lék* 2015; 61(6): 537–546.
26. Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2012; 159(4): 427–429.
27. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-VKA drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolys* 2016; 41(2): 273–278.
28. Mo Y, Yam FK. Recent advances in the development of specific antidotes for target-specific oral anticoagulants. *Pharmacotherapy* 2015; 35(2): 198–207.