

# Antikoagulační léčba – co by měl vědět farmaceut

Jana Hirmerová

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Plzeň

Antikoagulanty zasahují různými mechanismy do koagulační kaskády. Mezi parenterální přípravky patří nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny a fondaparinux, mezi perorální pak warfarin (antagonista vitamínu K) a novější skupina přímých perorálních antikoagulantů (dabigatran – inhibitor trombinu; rivaroxaban, apixaban a edoxaban – inhibitory aktivovaného faktoru X). Hlavními indikacemi antikoagulantů jsou léčba a prevence žilní tromboembolické nemoci a prevence cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní. Jednotlivá antikoagulanty se liší nejen mechanismem účinku a způsobem podávání, ale i farmakokinetickými vlastnostmi (podíl renálního vylučování a s tím související redukce dávky či kontraindikace při renální nedostatečnosti, předvídatelnost účinku a s tím spojená případná nutnost laboratorní monitorace, potenciál interakcí s léky či potravou apod.). Všechna antikoagulanty jsou spojena s rizikem krvácivých komplikací a je nutno dodržovat správné dávkování v jednotlivých situacích, respektovat kontraindikace a u perorálních antikoagulantů též zvažovat možnost lékových interakcí. Optimální vedení antikoagulační léčby vyžaduje součinnost lékařů i farmaceutů, stejně jako pečlivě edukovaných pacientů.

**Klíčová slova:** antikoagulační léčba, hepariny, warfarin, přímá perorální antikoagulanty, žilní tromboembolická nemoc, fibrilace síní.

## Anticoagulation therapy – what a pharmacist should know

Anticoagulant drugs affect the coagulation cascade in various ways. Parenteral anticoagulants include unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins and fondaparinux, oral anticoagulants are represented by warfarin (vitamin K antagonist) and the novel group of direct oral anticoagulants (dabigatran – thrombin inhibitor; rivaroxaban, apixaban and edoxaban – factor Xa inhibitors). Principal indications of anticoagulants are prevention and treatment of venous thromboembolism and prevention of cardioembolic stroke in the patients with atrial fibrillation. Anticoagulants is a heterogeneous group and respective drugs differ in mechanisms of action, modes of application and pharmacokinetic properties (dependence on renal elimination and need for dose reduction or even contraindication in renal insufficiency, predictability of effect and need for laboratory monitoring, the potential to interact with drugs or food etc.). Anticoagulants as a class are associated with the risk of bleeding complications and therefore, it is necessary to use proper doses, to respect contraindications and to consider potential interactions. Optimal management of anticoagulation therapy require cooperation of physicians, pharmacists as well as thoroughly educated patients.

**Key words:** anticoagulation therapy, heparins, warfarin, direct oral anticoagulants, venous thromboembolism, atrial fibrillation.

## Úvod

Antikoagulanty patří mezi nejčastěji předepisované léky. Mechanismus jejich účinku spočívá v zásahu do koagulační kaskády na různých úrovních – viz Obr. 1. Hlavními indikacemi jsou léčba a prevence žilní tromboembolické nemoci (TEN) a prevence kardioembolizačních příhod u pacientů s fibrilací síní (FS) či u umělých srdečních chlopní (1–3). Antikoagulační léčba má u těchto onemocnění

nejen a stavů zcela zásadní význam, je schopna zabránit závažným komplikacím (včetně úmrtí) a výrazně ovlivnit prognózu pacienta. Zároveň je ale spojena s rizikem nežádoucích účinků, a to zejména komplikací krvácivých, mnohdy rovněž závažných. Je tedy nutno ji nejen správně indikovat, ale též správně používat. Jednotlivá antikoagulanty mají svá specifika, liší se mechanismem účinku, způsobem podávání a dalšími charakteristikami.

## Parenterální antikoagulanty

### Heparin

Heparin, resp. nefrakcionovaný heparin („unfractionated heparin“ – UFH) je komplexní mukopolysacharid o molekulové hmotnosti 3000–30000 daltonů (Da). Patří mezi nepřímá antikoagulanty – k rozvinutí plného antikoagulačního účinku vyžaduje přítomnost antitrombinu (AT – dříve nazývaný antitrom-

bin III). Komplex heparin + AT pak inaktivuje koagulační faktory – zejména IIa (trombin) a Xa, ale také IXa, XIa, XIIa přibližně 1000× rychleji než samotný AT.

Není absorbován po perorálním podání. Obvyklý způsob aplikace je ve formě kontinuální intravenózní (i.v.) infuze (subkutánní – s.c. – podání je možné, avšak je třeba počítat s poměrně nízkou biologickou dostupností). Maximální plazmatické hladiny při i.v. infuzi dosáhne za 30–60 min. Hladina kolísá podle vazby na plazmatické bílkoviny, na endotelie a makrofágy. Eliminace z organismu probíhá biodegradací v makrofázích a je variabilní. Míru antikoagulační účinnosti je nutné laboratorně monitorovat, a to pomocí aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas).

Indikace, dávkování a nežádoucí účinky uvádí tabulka 1.

Při závažném krvácení či nutnosti urgentního invazivního výkonu u heparinizovaného pacienta lze aplikovat antidotum – protaminsulfát (velmi pomalu i.v.). Dávka 1 mg protaminsulfátu neutralizuje cca 100 IU (me-

zinárodních jednotek) heparinu. Poločas UFH je krátký (60–90 min), proto se při výpočtu vychází z množství heparinu podaného v posledních několika hodinách.

UFH je používán především u hospitalizovaných pacientů.

### Nízkomolekulární hepariny

Nízkomolekulární hepariny (low-molecular-weight heparins – LMWH) vznikají z heparinu chemickou či enzymatickou depolymerizací jako fragmenty o průměrné molekulové hmotnosti 4500–5000 Da.

Mechanismus účinku LMWH spočívá převážně v inhibici faktoru Xa (aktivita anti-Xa), v menší míře vykazují i aktivitu anti-IIa. Oproti UFH mají LMWH příznivější poměr riziko/benefit a příznivější farmakokinetické vlastnosti. Výrazně lépe se resorbují po s.c. aplikaci, jejich plazmatický poločas je delší a antikoagulační efekt lépe předvídatelný. Nástup účinku nastává za 1–2 hodiny, maximum účinku za 2–5 hodin po podání. Biodegradace probíhá z větší části v játrech,

metabolity jsou eliminovány ledvinami. Biologický poločas LMWH je prodloužen u nemocných s renální insuficiencí.

Jednotlivé přípravky se liší způsobem depolymerizace, do určité míry i farmakokinetikou a antikoagulačním profilem (resp. poměrem anti-Xa a anti-IIa aktivity) – viz Tab. 2.

LMWH mají méně nežádoucích účinků a postupně nahradily UFH ve většině indikací – viz Tab. 1. Lze je použít v graviditě a při laktaci.

Jako antidotum je možno rovněž aplikovat protaminsulfát, u LMWH je však jeho efekt jen částečný.

LMWH jsou hojně používány nejen u hospitalizovaných, ale i u ambulantních pacientů. Ti musí být poučeni o technice aplikace (desinfekce místa vpichu, aplikace do podkoží na boční stranu břicha).

### Fondaparinux – Arixtra®

Jedná se o pentasacharid – malou molekulu, obsahující aktivní součást molekuly heparinu či LMWH (resp. sekvenci 5 sacharidů).

**Tab. 1.** Nejčastější indikace, dávky a nežádoucí účinky parenterálních antikoagulancií

Léčivo, indikace	Dávkování	Nežádoucí účinky
<b>UFH</b> v léčbě i v prevenci žilní TEN je nyní využíván podstatně méně než dříve významnou roli stále hraje v prevenci trombotických komplikací při invazivních cévních procedurách, u mimotělního oběhu (při hemodialýze) u AKS	<b>Plná heparinizace:</b> Bolus 80 j./kg i.v., poté 18 j./kg/hod. s adjustací dávky dle aPTT – cílová hodnota 1,5–2,5× prodloužené aPTT (obvykle zahájení i.v. bolusem 5000–10000 IU i.v. a poté kontinuální i.v. aplikací 1000–1500 IU/hod.) <b>Miniheparinizace:</b> (preventivní dávky) Obvykle 5000 IU s.c. 2–3× denně, bez současné laboratorní monitorace aPTT	Riziko krvácení, zejména u starších pacientů, při hepatopatii či renální insuficienci vývoj osteoporózy či osteopenie při delším užívání trombocytopenie – 2 formy: ■ HAT či HIT typu 1 (vznik po 1–2 dnech léčby, mírná a přechodná) ■ HIT typu 2 (vznik 4.–5. den léčby, obvykle výraznější pokles trombocytů, avšak paradoxně nastává hyperkoagulační stav s rizikem žilní i arteriální trombózy)
<b>LMWH</b> akutní TEN AKS profylaxe TEN v chirurgických i interních oborech profylaxe srážení krve při hemodialýze	<b>Plné antikoagulační dávkování dle hmotnosti*</b> Enoxaparin – Clexane®: 100 anti-Xa IU/kg à 12 hod. s.c. nebo 150 anti-Xa IU/kg à 24 hod. s.c. Nadroparin – Fraxiparine®: 86 anti-Xa IU/kg à 12 hod. s.c. nebo 171 anti-Xa IU/kg à 24 hod. s.c. Bemiparin – Zibor®: 115 IU anti-Xa/kg à 24 hod. s.c. <b>V preventivních indikacích dávky fixní (dle SPC)</b> *	mohou se vyskytovat stejné NÚ jako po UFH, tj. krvácivé komplikace, osteoporóza i HIT, avšak riziko je podstatně nižší než u UFH lokální kožní alergie v místě aplikace
<b>Fondaparinux – Arixtra®</b> profylaxe TEN léčba trombózy povrchových žil DK AKS léčba akutní TEN	<b>profylaxe TEN, AKS, trombóza povrchových žil:</b> 2,5 mg s.c. denně <b>léčba akutní TEN:</b> Dle hmotnosti: ■ < 50 kg: 5 mg s.c. denně ■ 50–100 kg: 7,5 mg s.c. denně ■ > 100 kg: 10 mg s.c. denně **	Výskyt krvácení bývá o něco méně častý než po LMWH Riziko HIT je nízké

UFH – nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin); TEN – tromboembolická nemoc; AKS – akutní koronární syndrom; i.v. – intravenózně; s.c. – subkutánně; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test; IU – mezinárodní jednotka (international unit); HAT – s heparinem asociovaná trombocytopenie; HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie; LMWH – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin); SPC – souhrn údajů o přípravku; DK – dolní končetiny; INR – mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio)

\* Obvykle fixní dávky bez nutné laboratorní monitorace, v některých situacích je vhodné zhodnotit účinek měřením aktivity anti-Xa (např. při významné renální insuficienci, u těhotných, u extrémně obézních)

\*\* Při významné renální insuficienci nutno dávky redukovat

Vyazuje specifickou anti-Xa aktivitu, k rozvínutí účinku je zapotřebí rovněž vazby na AT.

Vyznačuje se výbornou biologickou dostupností, předvídatelnou antikoagulační odpovědí a poměrně dlouhým poločasem (17–21 hodin), což umožňuje dávkování v jedné fixní denní dávce, bez nutnosti laboratorní monitorace. Po s.c. podání je rychle resorbován, vylučuje se v nezměněné podobě do moči. U nemocných s renální insuficiencí je nutná redukce dávky, při pokročilé renální insuficienci (kreatininová clearance pod 30 ml/min) je kontraindikován.

Indikace, dávkování a nežádoucí účinky uvádí tabulka. 1.

Pokud by nastalo nekontrolovatelné krvácení po fondaparinuxu, protaminsulfát jako antidotum nefunguje (fondaparinux jej neváže). Lze podat rekombinantní faktor VIIa (rVIIa) (1–4).

Fondaparinux byl úspěšně použit jako alternativní antikoagulant u nemocných s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT). Dále jej lze také aplikovat jako náhradu za UFH či LMWH u nemocných, u nichž došlo k alergickým kožním projevům po těchto preparátech (5).

Fondaparinux se využívá v nemocniční i ambulantní sféře, ambulantní pacient musí být rovněž poučen o technice aplikace (s.c. aplikace na laterální stranu břicha). V klinické praxi je však používán podstatně méně než LMWH – jednak jsou náklady na léčbu vyšší, jednak nejsou k dispozici všechny dávky.

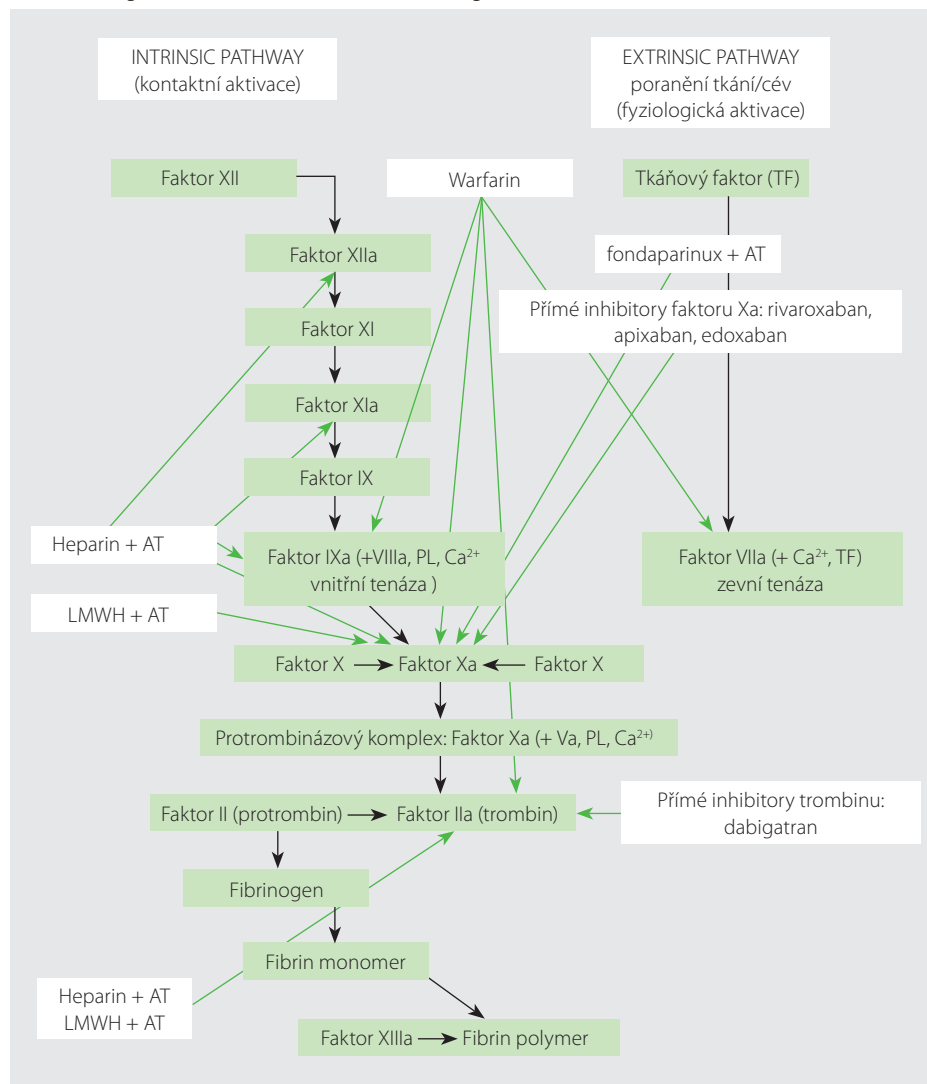
## Perorální antikoagulancia

### Warfarin

Patří mezi antagonisty vitamínu K – zabírá recyklaci aktivní formy vitamínu K, následkem je narušená syntéza na vitamínu K závislých faktorů v játrech (II, VII, IX, X) a ty vznikají v neúčinné formě.

Warfarin se rychle vstřebává z trávicího traktu, z 99 % se váže na plazmatické bílkoviny a metabolizuje se v játrech. Biologický poločas je dlouhý – kolem 36 hodin. Existuje výrazná variabilita v citlivosti na warfarin, nejen interindividuální, ale i intraindividuální – vlivem četných lékových či potravinových interakcí, komorbidit a dalších faktorů. Na účinnost warfarinu má vliv i přísun vitamínu K potravou. Tento vitamin je obsažen v listové zelenině a mase a nepravidelná či nárazová konzumace

Obr. 1. Koagulační kaskáda, místa účinku antikoagulačních léků (1)



Koagulační kaskáda představuje sérii na sebe navazujících enzymatických konverzí. Proces je spouštěn uvolněním tzv. tkáňového faktoru (tissue factor – TF – membránový protein, lokalizovaný téměř ve všech tkáních a bohatě obsažený v subendotelu) při poškození tkání či cév. Následuje řada reakcí, při nichž jsou neaktivní prekurzory štěpeny na aktivní substance a ty vzájemně katalyzují další přeměny. Tyto reakce probíhají na fosfolipidových membránách, často vyžadují přítomnost kofaktoru a kalciových iontů. Série reakcí kulminuje aktivací protrombinu na trombin, klíčový koagulační enzym, který mění fibrinogen na fibrin, následně dochází k polymerizaci fibrinu a vzniku fibrinové sítě.

K aktivaci koagulační kaskády může dojít také kontaktem s nefyziologickým povrchem, tedy tzv. kontaktní cestou. Ta je obvykle nazývána „vnitřní“ cestou koagulace („intrinsic pathway“), zatímco aktivace tkáňovým faktorem je označována jako cesta „zevní“ („extrinsic pathway“). Obě cesty vedou k aktivaci faktoru X, následující procesy již probíhají jako tzv. společná cesta koagulace („common pathway“), kulminující vznikem trombinu. Fyziologická aktivace koagulace probíhá však téměř výlučně cestou tkáňového faktoru.

Zevní a vnitřní cesta koagulace ve skutečnosti neprobíhají zcela separátně, ale v několika krocích se vzájemně propojují. Přesto bývají (spíše z didaktických důvodů) rozlišovány, neboť základní koagulační testy hodnotí obvykle právě jen jednu z těchto cest.

Antikoagulancia inhibují buď faktory „uvnitř“ koagulační kaskády nebo trombin, některá z nich působí jako tzv. nepřímé inhibitory, zaměřené proti plazmatickým kofaktorům.

AT – antitrombin, LMWH – low-molecular-weight heparin – nízkomolekulární heparin, PL – fosfolipidový povrch

Tab. 2. Srovnání jednotlivých nízkomolekulárních heparinů

	molekulová hmotnost (dalton)	poměr anti-Xa/anti-IIa	dostupnost při podkožní aplikaci	plazmatický poločas (hod.)
enoxaparin Clexane®	4 200	10 : 1	≈ 100%	4–7
bemiparin Zibor®	3 600	8 : 1	96%	5–6
nadroparin Fraxiparin®	4 600	4 : 1	88%	3 – 4

potravin bohatých na vitamin K vede k výraznému kolísání efektu warfarinu.

Warfarin má úzké terapeutické okno a je nutno dávky pravidelně upravovat podle protrombinového testu, vyjádřeného ve formě tzv. mezinárodního normalizovaného poměru – international normalized ratio – INR. Kromě pravidelných laboratorních kontrol INR je rovněž nutno pacienta poučit o dietních opatřeních, resp. vhodnosti vyrovnaného přísunu vitamínu K potravou.

Při zahájení léčby nenastává plný antikoagulační efekt hned, ale až za několik dní podávání (je to dáno dlouhým biologickým poločasem některých z koagulačních faktorů závislých na vitamínu K). V prvních hodinách až dnech podávání warfarinu dokonce může být paradoxně navozen přechodný prokoagulační stav (díky poklesu proteinu C, případně i poklesu proteinu S – tyto přirozené inhibitory koagulace jsou totiž také závislé na vitamínu K). Při zahájení léčby akutní TEN warfarinem je nutné tzv. „překrývání“ (overlapping), tedy současné podávání parenterálního přípravku (obvykle LMWH) a warfarinu, a to minimálně po dobu 5 dní a do dosažení účinného a stabilního INR, až poté je možno pokračovat v monoterapii warfarinem.

V praxi je obvykle jako iniciální používána dávka 5–10 mg denně, ta je vzápětí adjustována dle výsledků INR (zpočátku jsou nutné často, denně či obden, později se intervaly kontrol prodlužují, obvykle na několik týdnů).

Indikace, příslušné cílové hodnoty INR a nežádoucí účinky warfarinu uvádí tabulka 3, stejně jako příklady interakcí warfarinu s léky i potravou. Ty jsou četné, nastávají různými mechanismy a je nutno je mít na paměti jak při zahajování léčby warfarinem, tak při změně klinického stavu či změně konkomitantní medikace. Takové situace vyžadují častější kontroly INR s adjustací dávky.

U pacientů s krvácivou komplikací a supratherapeutickým INR je nutno zvolit postup podle hladiny INR a intenzity krvácení. Někdy postačuje jen vynechání jedné či více dávek warfarinu, jindy volíme vitamin K (Kanavit®) jako antidotum. V případě, že se nejedná o závažné krvácení, by mělo být preferováno perorální podání vitamínu K v nízkých dávkách, v závažnějších případech je nutno aplikovat vitamin K v pomalé i.v. infuzi a čerstvou mraženou

Obr. 2. Warfarinová nekróza



Tab. 3. Indikace, nežádoucí účinky a příklady interakcí warfarinu

<b>Indikace, cílové INR</b>	Léčba akutní TEN, sekundární profylaxe TEN Fibrilace síní Aneuryzma levé komory s trombem, jiná intrakardiální trombóza Většina mechanických chlopenních protéz	2,5 (2–3) 2,5 (2–3) 2,5 (2–3) 3 (2,5–3,5)
<b>Nežádoucí účinky</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ zažívací potíže</li> <li>■ padání vlasů</li> <li>■ warfarinová nekróza – vzácná (způsobena rozsáhlou trombózou venul a kapilár v podkožní tukové tkáni, může nastat právě při zahájení warfarinizace a paradoxně zprvu navozeném prokoagulačním stavu) – viz Obr. 2.</li> <li>■ teratogenita – warfarin kontraindikován v graviditě, je pravděpodobně bezpečný během prvních 6 týdnů gestace (expozice v prvním trimestru vede k embryopatiím, v kterémkoli trimestru může způsobit abnormality centrálního nervového systému, při užívání v posledních týdnech gravidity hrozí riziko odloučení placenty a také riziko krvácení u novorozence včetně intrakraniální hemoragie); nepřechází do mateřského mléka, při léčbě lze kojít.</li> <li>■ výskyt klinicky závažného krvácení se udává kolem 3–10 % ročně, život ohrožujícího krvácení 1–2 % ročně a mozkového krvácení 0,2–0,4 % ročně</li> </ul> <p>Rizikovými faktory závažného krvácení jsou vyšší věk, zejména &gt; 75 let; anamnéza předchozího krvácení z gastrointestinálního traktu, chronické jaterní či ledvinné onemocnění, současná antiagregační léčba*; jiná závažná akutní či chronická nemoc; suboptimální kontrola antikoagulační léčby</p>	
<b>Interakce – zvýšení INR</b>	chlorpromazin, dipyridamol, chinidin, laxancia, nesteroidní antiflogistika kortikosteroidy, některá antibiotika (erythromycin, metronidazol, cefalosporiny 3. generace), amiodaron některé bylinné přípravky (česnek, ginkgo biloba) vyšší věk, jaterní nedostatečnost, hypermetabolické stavy, pravostranné srdeční selhání, horečka, malabsorpční stavy	
<b>Interakce – snížení INR</b>	barbituráty, haloperidol, cholestyramin, vitamin K, antihistaminika, perorální kontraceptiva některé bylinné přípravky (ženšen, třezalka) hypometabolické stavy, urémie strava bohatá na vitamin K (např. avokádo, brokolice, zelí, kapusta, špenát, zelený čaj atd.)	

INR – international normalized ratio

\*kombinace s antiagregační léčbou indikována v některých situacích na různě dlouhou dobu, event. i trvale (indikuje kardiolog, internista, hematolog či angiolog)



plazmu. Množství čerstvé mražené plazmy, potřebné ke korekci INR, však může představovat velkou objemovou zátěž, a proto v urgentních případech s nutností rychlé a plné korekce INR je vhodnější podat přímo koncentrát protrombinového komplexu, případně rVIIa (1–4, 6).

### Přímá (nová) perorální antikoagulantia

V posledním desetiletí byla do praxe zavedena tzv. přímá (nová) perorální antikoagulantia – DOAC („direct oral anticoagulants“). Jsou to malé molekuly, působící jako antagonisté jednoho specifického enzymu koagulační kaskády. U nás jsou k dispozici 4 přípravky:

- Dabigatran – Pradaxa®, patří do skupiny tzv. gatránů – přímých inhibitorů trombinu (faktoru IIa).
- Rivaroxaban – Xarelto®, apixaban – Eliquis® a edoxaban – Lixiana® – inhibitory faktoru Xa (tzv. xabany).

Farmakologické vlastnosti DOAC shrnuje tabulka 4. Výhodou je perorální aplikace, rychlý nástup i odeznění účinku a předvídatelné působení umožňující fixní dávkování bez nutnosti la-

boratorní monitorace. Léčba je tedy pro pacienta komfortnější, přesto DOAC nelze paušálně použít místo warfarinu – jsou nákladnější, nejsou pojišťovnami hrazena u všech indikací a v některých

**Tab. 4.** Farmakologické vlastnosti DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Biologická dostupnost</b>	3–7%	66% (bez jídla)	50%	62%
<b>Biologický poločas eliminace</b>	12–17 hodin	5–9 hodin (mladí) 11–13 hodin (starší)	12 hodin	10–14 hodin
<b>Renální vylučování</b>	80%	35%	27%	50%
<b>Metabolizace v játrech se zapojením CYP3A4</b>	Ne	Ano	Ano	Minimální (< 4% eliminace)
<b>Absorpce s potravou</b>	Žádný efekt	+39 %	Žádný efekt	+6 až +22 %
<b>Doporučeno užívání s jídlem</b>	Ne	Ano	Ne	Ne
<b>Ovlivnění absorpce blokátory H2 receptorů či inhibitory protonové pumpy</b>	-12 až -30 % (není klinicky relevantní)	Ne	Ne	Ne
<b>Gastrointestinální tolerance</b>	Dyspepsie v 5–10 %	Bezproblémová	Bezproblémová	Bezproblémová

CYP3A4 – cytochrom P3A4; DOAC – přímá perorální antikoagulantia, direct oral anticoagulants

**Tab. 5.** Hlavní indikace DOAC, dávkování

Indikace	Dabigatran – dávkování	Rivaroxaban – dávkování	Apixaban – dávkování	Edoxaban – dávkování
Prevence ischemické CMP a systémové embolizace u nevalvulární FS*	150 mg 2x denně 110 mg 2x denně, je-li: věk ≥ 80 let nebo CrCl 30–50 ml/min nebo současně užíván verapamil nebo věk 75–80 let a vyšší riziko krvácení	20 mg 1x denně 15 mg 1x denně, je-li: CrCl 30–50 ml/min	5 mg 2x denně 2,5 mg 2x denně, jsou-li alespoň 2 faktory z následujících: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérový kreatinin ≥ 133 μmol/l	60 mg 1x denně 30 mg 1x denně, je-li: CrCl 15–50 ml/min nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol
Léčba a sekundární prevence TEN	150 mg 2x denně po předchozí léčbě LMWH (minim. pětidenní) 110 mg 2x denně při vyšším riziku krvácení (jako u FS) (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	15 mg 2x denně v prvních 21 dnech, poté 20 mg 1x denně či 15 mg 1x denně při vyšším riziku krvácení (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	10 mg 2x denně v prvních 7 dnech, poté 5 mg 2x denně, po 6 měsících 2,5 mg 2x denně (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	60 mg 1x denně po předchozí léčbě LMWH (minim. pětidenní) 30 mg 1x denně, je-li: CrCl 15–50 ml/min nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)
Prevence TEN po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu	220 mg 1x denně 150 mg 1x denně, je-li: věk ≥ 75 let nebo CrCl 30–50 ml/min nebo současně užíván verapamil či amiodaron či chinidin po dobu 28–35 dní (kyčel), 10 dní (koleno)	10 mg 1x denně po dobu 5 týdnů (kyčel), 2 týdny (koleno)	2,5 mg 2x denně po dobu 32–38 dní (kyčel), 10–14 dní (koleno)	
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS či ICHS+ ICHDK		2,5 mg 2x denně v kombinaci s ASA		

DOAC – přímá perorální antikoagulantia, direct oral anticoagulants; CrCl – kreatininová clearance; ASA – kyselina acetylsalicylová; ICHS – ischemická choroba srdeční; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin

\*u dospělých pacientů s nevalvulární FS indikovaných k antikoagulační léčbě

\*\*úhrada zdravotní pojišťovnou: po dobu 3 měsíců, pokud vyvolávající faktor TEN již pominul; po dobu 6 měsíců v případě idiopatické TEN; po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilií

– podrobněji viz <http://www.sukl.cz>

**INZERCE**

indikacích je nutno podle odborných doporučení stále preferovat warfarin (viz níže).

Musíme mít na zřeteli určité rozdíly mezi jednotlivými DOAC – jednak co do nutnosti iniciační léčby heparinem či LMWH, jednak ve farmakokinetice. Přípravky se odlišují podílem renálního vylučování (nejvyšší u dabigatranu), zapojením systému cytochromu P450 do metabolisme, gastrointestinální tolerancí (výskyt dyspepsií po dabigatranu), vlivem stravy na absorpci – zvýšení u rivaroxabanu (proto se doporučuje jeho podávání s jídlem). Rivaroxaban, apixaban i edoxaban mají zachovanou biologickou dostupnost, jsou-li podávány rozdrcené v nazogastrické sondě, zatímco kapsle dabigatranu by neměly být otevřeny.

Nejčastějšími indikacemi DOAC je prevence ischemické cévní mozkové příhody a systémové embolizace u nevalvulární FS a léčba a sekundární prevence TEN. V iniciační léčbě akutní TEN se neprovádí překrývání s LMWH. Podrobněji jsou indikace a dávky DOAC uvedeny v tabulce 5.

DOAC jsou kontraindikována při pokročilé renální insuficienci (dabigatran při hodnotě kreatininové clearance  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ , apixaban, edoxaban a rivaroxaban při  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ), při středně těžké renální insuficienci je doporučena redukce dávky. Další kontraindikací DOAC je pokročilá hepatopatie, spojená s koagulopatií a rizikem krvácení. Všechna DOAC jsou kontraindikována v graviditě a při kojení.

Problematictí v klinické praxi jsou pacienti s extrémními odchylkami tělesné hmotnosti. U pacientů vážících  $> 120 \text{ kg}$  se doporučuje zvolit spíše warfarin. Redukce dávky je doporučena pro edoxaban při hmotnosti  $\leq 60 \text{ kg}$ , při užití všech DOAC u jedinců vážících  $< 50 \text{ kg}$  je nutná opatrnost.

V některých situacích je účinek DOAC nedostatečný a je nutno použít k antikoagulační léčbě warfarin – zejména u pacientů s mechanickou chlopenní náhradou a u antifosfolipidového syndromu (je-li klasifikován jako vysoce rizikový).

Také u jedinců s nejasnou adherencí k léčbě jsou DOAC méně vhodná, neboť pravidel-

**Tab. 6.** Lékové interakce DOAC, resp. změna AUC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Inhibitory P-gp/CYP3A4</b>				
Chinidin	+53 %	-	-	+76 %
Amiodaron	+60 %	-	-	+40 %
Diltiazem	-	-	+31 %	-
Dronedaron	+136 %	-	-	+84 %
Verapamil	+18–143 %	-	-	+53 %
Ketokonazol	+138 %	+82–158 %	+99 %	+87 %
Naproxen	-	+12,5 %	+55 %	-1,4 %
Flukonazol	-	+42 %	-	-
Ritonavir	-	+153 %	-	-
Klarithromycin, erythromycin	+19–50 %	+34–54 %	-	+85 %
<b>Induktory P-gp/CYP3A4</b>				
Rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	-67 %	-50 %	-54 %	-35 %
<b>Substráty P-gp/CYP3A4</b>				
Atorvastatin	-18 %	-1 %	-	+1,7 %
Digoxin	-4,5 %	-10 %	-	+9,5 %
Midazolam	-	+1 %	-	-

AUC – plocha pod křivkou (area under the curve); CYP3A4 – cytochrom P3A4; P-gp – glykoprotein P; DOAC – přímá perorální antikoagulační léčba, direct oral anticoagulants

né používání není dobře ověřitelné rutinními koagulačními testy (1–4, 7–8).

Ještě poměrně nedávno panovala obava použít DOAC u pacientů s TEN a malignitou (doporučení uváděla preferenci LMWH v iniciační i následné léčbě v této indikaci). Na základě nových studií s apixabanem, edoxabanem a rivaroxabanem lze tyto léky použít i u onkologických nemocných, pokud nehrozí vysoké riziko krvácení či riziko interakcí s protinádorovou léčbou (9).

Riziko lékových interakcí DOAC je nízké ve srovnání s warfarinem, ale nikoli nulové. Antikoagulační aktivita DOAC může být výrazně ovlivněna současným podáváním inhibitorů či induktorů jednak transportního glykoproteinu P, uplatňujícího se při absorpci DOAC, jednak izoenzymu cytochromu P450 – CYP3A4, zapojeného do metabolisme rivaroxabanu a apixabanu – podrobněji viz Tab. 6 (6, 10).

Ve srovnání s warfarinem byly závažné krvácivé komplikace DOAC ve většině studií méně časté či se statisticky významně nelišily, léčba DOAC je konzistentně spojena s redukcí výskytu intrakraniálního krvácení (11–12).

V případě předávkování a krvácivých komplikací je nutno postupovat dle intenzity a závažnosti krvácení. Někdy postačuje podávání DOAC přerušit, v závažnějším případě

se doporučuje podpůrná léčba, chirurgická či endoskopická hemostáza, náhrada krevního objemu, podání živočišného uhlí, aplikace kyseliny tranexamové. Nejzávažnější stavy lze řešit podáním koncentráту protrombinového komplexu či rVIIa. Dabigatran je odstranitelný hemodialýzou (4). Již několik let je dostupné vysoce účinné antidotum dabigatranu – idarucizumab (Praxbind®). Jde o monoklonální protilátku, která se váže na dabigatran a zcela tak antagonizuje jeho účinek (13).

Existuje též účinné antidotum inhibitorů faktoru Xa – andexanet (Ondexxya®), u nás však zatím není pohotovostně k dispozici. Jedná se o rekombinantně připravený neúčinný analog faktoru Xa (14).

## Závěr

Historie antikoagulačních léčiv sahá do první poloviny minulého století (heparin, warfarin). V posledních desetiletích se uplatnily i léky novější, překonávající částečně některé limity antikoagulačních starších. Ideální antikoagulační lék však dosud vyvinut nebyl. Antikoagulační jsou léky s úzkým terapeutickým oknem a k zajištění jejich optimální účinnosti i bezpečnosti je třeba součinnosti lékařů i farmaceutů, stejně jako pečlivě edukovaných pacientů.

## LITERATURA

- Alquwaizani M, Buckley L, Adams Ch, Fanikos J. Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing and compli-

cations. Curr Emerg Med Rep 2013; 1: 83–97.

- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy

for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149(2): 315–352.

3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Kessler P. Krvácivé komplikace antikoagulační léčby. *Remedia* 2016; 26(5): 464–467.
5. Dulíček P, Ivanova E, Kostal M et al. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: single center experience. *Int Angiol*. 2020 Feb; 39(1): 76–81.
6. Prokeš M, Suchopár J. Lékové interakce warfarinu a nových, přímých orálních antikoagulancií. *Med. praxi* 2018; 15(5): 267–275.
7. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T et al. Doporučení České společnosti pro trombozu a hemostázu ČLS JEP pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancií (NOAC) – dabigatran etexilatem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitr Lek* 2015; 61(6): 537–546.
8. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 7;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559.
9. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5):496–520.
10. Bertolotti L, Ollier E, Duviillard C, et al. Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism. *Pharmacol Res* 2016; 118: 33–42.
11. Eikelboom, J and Merli, G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs. warfarin: clinical experience. *Am J Med*. 2016.129(11S): S33-S40. doi: 10.1016/j.amjmed.2016. 06. 003.
12. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 13: 325–342.
13. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3; 377(5): 431–441.
14. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4; 380(14): 1326–1335.