

Přímá orální antikoagulancia a praktický lékař

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D., MUDr. Zuzana Thibaud, MUDr. Anna Mária Pejková, Mgr. Petr Sadílek

IV. interní hematologická klinika FN a LF v Hradci Králové

Vzhledem ke stárnoucí populaci přibývá jedinců na antikoagulační terapii z důvodu fibrilace síní a venózního tromboembolismu. V posledních více než 10 letech postupně narůstá počet nemocných na přímých antikoagulanciích, a tím se do styku s těmito jedinci dostávají i praktičtí lékaři. Přestože zatím nemohou přímá antikoagulancia ordinovat, je důležité mít přehled o těchto lécích, zejména o správných indikačních kritériích, dávkování, monitorování a otázkách perioperativního zajištění.

Klíčová slova: venózní tromboembolismus, přímá antikoagulancia, praktický lékař.

Direct anticoagulants and general practitioner

With regard to the aging population, there are more and more individuals on anticoagulation therapy for atrial fibrillation and venous thromboembolism. Number of patients on direct anticoagulants has been increased in the last 10 years and therefore also general practitioners get into the contact with them. General practitioners cannot prescribe these drugs yet, but it is important to be familiar with correct indications, dosage, monitoring and perioperative management.

Key words: venous thromboembolism, direct anticoagulants, general practitioner.

Úvod

Antikoagulační terapie slouží zejména k prevenci a léčbě venózního tromboembolismu (VTE) a prevenci periferní embolizace u nemocných s fibrilací síní (FIS). Tato terapie trombus nerozpouští, ale brání generaci trombinu a apozici trombu. Dnes máme k dispozici celou řadu antikoagulancií a více než 10 let i přímá perorální antikoagulancia (DOACs). Tyto léky mají stále preskripční omezení, takže praktičtí lékaři (PL) je nemohou zatím ordinovat, ale velmi často přichází do styku s těmito jedinci. Proto považujeme za výhodné se zmínit o tom nejdůležitějším, co by praktický lékař měl o DOACs vědět. V článku se budeme zabývat indikacemi, dávkováním, monitorováním a perioperační strategií. Na konci každé kapitoly uvedeme nejčastější otázky z klinické praxe.

Antikoagulační terapie DOACs

Tyto léky dělíme do 2 hlavních skupin dle mechanismu účinku.

1. přímé inhibitory FXa- xabany: Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis), Edoxaban (Lixiana).
2. přímé inhibitory F IIa. Sem patří dabigatran (Pradaxa).

Tyto léky mají řadu společných charakteristik: jednoduché dávkování, medikace

per os, maximální účinnost za několik hodin, předvídatelný terapeutický efekt, není nutné rutinní monitorování (ale lze v případě nutnosti), minimální lékové a potravinové interakce.

Všechny léky byly zkoušeny v mnoha klinických studiích, které měly podobný design zkoušení: profylaxe VTE v ortopedii – po ná-

Tab. 1. Srovnání jednotlivých DOAC

| Vlastnosti | rivaroxaban Xarelto | dabigatran Pradaxa | apixaban Eliquis | edoxaban Lixiana |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Působení | Přímý inhibitor antiXa | Přímý inhibitor trombinu | Přímý inhibitor antiXa | Přímý inhibitor antiXa |
| Podávání | Per os | Per os | Per os | Per os |
| Dávkování | 1x nebo 2x denně | 2x denně | 2x denně | 1x denně |
| Nástup plného účinku | 2–4 h | 3 h | 2 h | 2 h |
| Biologická dostupnost | 66 % nalačno 80 % 100 % s jídlem | 6 % | 50 % | 62 % |
| Biologický poločas | 5–13 h | 12–17 h | 9–14 h | 10–14 h |
| Antidotum | Ne | Praxbind | Ne | Ne |
| Místo vylučování | 35 % ledvinami 65 % játry | 80 % ledvinami | 27 % ledvinami | 50 % ledvinami |
| Monitorování | antiXa | Hemoclot | antiXa | antiXa |

hradě nosných kloubů, profylaxe embolizace u fibrilace síní (FIS), terapie VTE a sekundární prevence VTE.

Co považujeme za nutné vědět o DOAC z pohledu PL?

1. Terapeutické indikace a dávkování

Přípravek Xarelto (1)

A. Dávka 10 mg

1. Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního (THR) nebo kolenního kloubu (TKR). Doporučená dávka je 10 mg rivaroxabanu perorálně 1× denně. U pacientů po THR doporučujeme užívání po dobu 5 týdnů, po TKR po dobu 2 týdnů (2).
2. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých po dokončení alespoň 6 měsíců léčby HŽT nebo PE (3).

B. Dávka 15 mg

První 3 týdny v léčbě HŽT a PE a u nemocných s FIS s CrCl 15–29 ml/min. Také u nemocných s FIS při CrCl 30–50 ml/min.

C. Dávka 20 mg

1. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s ≥ 1 nebo více rizikovými faktory, jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus (DM), prodělaná CMP příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA). Dnes již není nutné začít warfarinem, ale lze přímo nasadit Xarelto. Důležité je nemocného poučit o faktu, že dávky 15 mg a 20 mg je nutno požit s jídlem pro maximální vstřebání.
2. Léčba HŽT a PE a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých.
3. Pediatrická populace: Léčba VTE a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících ve věku méně než 18 let a s tělesnou hmotností vyšší než 50 kg po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.

D. Dávka 2,5 mg

Společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Spolu s ASA je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHs) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD).

Přípravek Eliquis (4, 5)

1. Fibrilace síní. Prevence CMP a systémové embolizace u dospělých pacientů s NVAF s ≥ 1 nebo více rizikovými faktory, jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, DM, prodělaná CMP nebo TIA. Není nutná předchozí terapie warfarinem. Dávka je 2× 5 mg.
2. Léčba HŽT, léčba PE a prevence rekurentní HŽT a PE (6, 7). Doporučovaná dávka apixabanu pro léčbu akutní DVT a léčbu PE je 10 mg užívaných perorálně 2× denně po dobu prvních 7 dní; poté se užívá 5 mg 2× denně. Krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) je u HŽT z přechodných rizikových faktorů (např. nedávná operace, úraz, imobilizace). Doporučená dávka pro prevenci rekurentní DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně 2× denně.
3. Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili THR nebo TKR. Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2× denně. Po THR je doporučená délka léčby 32 až 38 dní, po TKR je délka 10 až 14 dnů.

Přípravek Lixiana (8)

1. Přípravek Lixiana je indikován k prevenci CMP a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s ≥ 1 nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, DM, předchozí CMP nebo TIA ataka. Doporučená dávka je 60 mg 1× denně a je dlouhodobá.
2. Přípravek Lixiana je indikován k HŽT, PE a prevenci rekurentních HŽT a PE u do-

spělých. Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg 1× denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulantem podávaným po dobu nejméně 5 dnů. Terapie trvající krátkou dobu (nejméně 3 měsíce) má vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávného chirurgického zákroku, traumatu, imobilizace) a terapie trvající delší dobu mají vycházet z trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické HŽT nebo PE.

Dávka Lixiany 30 mg

Při NVAF a VTE je doporučená dávka 30 mg edoxabanu 1× denně u pacientů ≥ 1 nebo více následujícími klinickými faktory:

- Středně závažná nebo závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu /CrCl/ 15–50 ml/min).
- Nízká tělesná hmotnost ≤ 60 kg.
- Souběžné užívání následujících inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol.

Přípravek Pradaxa (9)

1. Primární prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili THR či TKR. Podává se dávka 220 mg denně ve formě 2 tobolek o 110 mg po dobu 28–35 dnů u kyčle, 10 dnů u kolenního kloubu.
2. Prevence CMP a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s ≥ 1 (nebo více rizikovými faktory, jako je CMP nebo TIA v anamnéze, věk ≥ 75 let, srdeční selhání (NYHA třída \geq II), DM, hypertenze. Dávka je 2× 150 mg, u nemocných nad 80 let a u jedinců užívajících verapamil pak 2× 110 mg.
3. Léčba HŽT a PE hluboké a prevence recidivy HŽT a PE u dospělých (10). Po předchozí léčbě parenterální léčbou po dobu 5 dnů přecházíme na dávku 2× 150 mg, u nemocných nad 80 let a u jedinců užívajících verapamil pak 2× 110 mg.

Zvážit tuto dávku je vhodné i u jedinců mezi 75 a 80 roky, pokud riziko VTE je nízké a riziko krvácení vysoké. Dávku snižujeme i u nemocných se střední renální insuficiencí, u jedinců s gastroesofageálním reflexem, s gastritidou či ezofagitidou. Léčba VTE

a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku má jiné dávkování.

Léčbu VTE dnes můžeme tedy zahájit přímo DOAC – Eliquis či Xarelto nebo po předchozí terapii LMWH u Pradaxy a Lixiany.

Přehled indikací jsme uvedli záměrně, a to proto (i s ohledem k úhradě), že se nás nemocní na DOACs často ptají:

1. Proč rodiče nebo někdo ze starších jedinců v rodině užívající DOACs mají časově neomezenou úhradu a oni po VTE po jednom roce nemají? Je nutné patřičným specialistou vysvětlit při nasazení léčby úhradová kritéria. Skutečně při terapii a prevenci VTE je úhrada maximálně 1 rok od příhody. Lze samozřejmě pokračovat jako samoplátce nebo požádat pojišťovnu o úhradu.
2. Jak je to u nemocných s trombózou v jiných, tzv. neobvyklých lokalizacích – CNS, splachnické oblasti, horní končetině aj. V SPC tyto lokality uvedené nejsou, nicméně dle údajů z registračních studií a se souhlasem nemocného lze tyto léky použít.
3. V léčbě VTE u antifosfolipidového syndromu (APS) nejsou tato léčiva doporučována.
4. Lze je použít v léčbě VTE u nemocných s malignitou.

2. Monitorování DOACs (11, 12, 13)

Dnes stále platí, že tuto léčbu není nutné rutinně monitorovat, ale v určitých situacích to může být výhodné. Pak ale musí být rychlá dostupnost vyšetření. Kdy je výhodné terapii monitorovat?

Tab. 2. DOACs – vliv na koagulační testy

| Laboratorní test | dabigatran | xabany |
|--|------------|------------------------------|
| aPTT | ↑↑ | ↑ (apixaban nemá téměř vliv) |
| PT/INR | ↑ | ↑↑ (dle reagencie) |
| Trombinový čas | ↑↑↑ | Bez efektu |
| Fibrinogen (dle Clausse) | Bez vlivu | Bez vlivu |
| ↑ – mírně prodloužené, ↑↑ – středně prodloužené, ↑↑↑ – signifikantně prodloužené | | |

Tab. 3. Perioperativní management DOACs

| CrCl (ml/min) | Riziko krvácení | Rivaroxaban | Apixaban | Dabigatran |
|---------------|-----------------|-------------|----------|----------------|
| ≥ 80 | Nízké | ≥ 24 hodin | ≥ 24 | ≥ 24 |
| | Vysoké | ≥ 48 | ≥ 48 | ≥ 48 |
| 50–79 | Nízké | ≥ 24 | ≥ 24 | ≥ 36 |
| | Vysoké | ≥ 48 | ≥ 48 | ≥ 72 |
| 30–49 | Nízké | ≥ 24 | ≥ 24 | ≥ 48 |
| | Vysoké | ≥ 48 | ≥ 48 | ≥ 96 |
| 15–29 | Nízké | ≥ 36 | ≥ 36 | Kontraindikace |
| | Vysoké | ≥ 48 | ≥ 48 | Kontraindikace |

* < 15 kontraindikace všech DOAC

- Při krvácení či jeho vysokém riziku.
- Při akutním zákroku v oblasti se zvýšeným rizikem krvácení.
- Compliance.
- Při recidivě CMP před event. trombolýzou.
- Při renální insuficienci v hodnotách, které nejsou kontraindikací k léčbě, ale které vedou ke zvýšené opatrnosti vzhledem k možnosti kumulace léčiva.

Jednodušší (z hlediska interpretace) je monitorování dabigatranu vůči xabanům.

Dabigatran

Testem určeným pro monitorování je diluční TT test-Hemoclot® (Hemoclot Thrombin Inhibitors test), který využívá standardů dabigatranu k výpočtu koncentrace dabigatranu v plazmě. Je zde lineární závislost a výsledek odpovídá množství léčiva získanou hmotnostní spektrometrií. Orientačně (do 2násobného prodloužení) je možno využít aPTT. Tento test je všude rychle dostupný. Při prodloužení ≥ 80 s před další dávkou léku je zvýšené riziko krvácení. Trombinový čas (TT) není vhodný pro monitorování, protože při terapeutických dávkách dabigatranu jsou hodnoty neměřitelné. Normální výsledek TT však znamená, že není klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

Xarelto

Protrombinový čas (PT) není možno rutinně využít. Hodnoty závisí na typu použité re-agencie a času odběru. Nicméně ani normální

hodnoty PT nevylučují terapeutické hladiny rivaroxabanu. Přesným testem je stanovení antiXa nakalibrované na rivaroxaban. Není možné používat stanovení antiXa určené pro LMWH.

Pro oba další 2 xabany platí prakticky to stejné, protrombinový čas není vhodným testem pro monitorování (14, 15), je nutno vycházet z hodnoty antiXa nakalibrovaného na příslušný xaban.

Shrnutí k monitorování DOACs z klinické praxe:

1. Rutinní monitorování není nutné, ale mělo by být dostupné.
2. Každá laboratoř musí udávat vlastní hodnoty, nelze pasivně přejímat doporučení z literatury.
3. Nutná je znalost vlivu DOACs nejen na rutinní koagulační testy (dle kterých se neupravuje dávkování), ale i na specializovanější testy, např. trombofilní stavy, APS aj.

3. Doporučení při elektivním zákroku

- Není vhodné nemocnému vydávat paušální doporučení o vysazení antikoagulační terapie při objednávání na výkon.
- Vlastní postup vychází ze zvážení následujících faktů:
 - a. Indikace léku – význam pro nemocného
 - b. Typ léku – poločas (doba přetrvávání účinku), možnost monitorování, dostupnost antidota
 - c. Charakter výkonu – (délka, lokalizace, věk pacienta)

| Riziko krvácení |
|--|
| ■ prokrvenost |
| ■ zhmoždění tkáně |
| ■ aktivace fibrinolýzy |
| Riziko trombózy |
| ■ stáza krve |
| ■ komprese cévy |
| ■ zhmoždění tkáně – uvolnění tkáňového faktoru |
| ■ poloha pacienta |

Bez přerušení antikoagulační terapie lze provádět následující výkony: extrakce zubu (lokální komprese, prohemostatická agens), malé kožní zákroky, operace katarakty, punkce kloubu, gastroskopie a koloskopie (bez biopsie). V případě nutnosti přerušení postupu je dle tab. 3.

Závěrem bychom si dovolili zmínit ještě další otázky z praxe:

1. Co dělat při slizničním krvácení, zejména u žen s meno- metroragií?
2. Jak je to v graviditě a šestinedělí?
3. Co dělat po 12 měsících v případě léčby VTE?
4. Dostupnost antidota.
5. Mohu podstoupit extrakci zubu?

Krátké odpovědi k jednotlivým bodům:

1. Pokud má žena meno- či metroragie při DOAC, pak doporučujeme v době menses LMWH v dávce dle indikace DOACs.

2. V graviditě ani v šestinedělí DOACs nepodáváme.
3. Lze zažádat o úhradu, nebo pokračovat jako samoplátce či ukončit terapii DOAC a pokračovat warfarinem.
4. Antidotum je dostupné pro dabigatran (Praxbind)(16), v ČR není t. č. dostupné antidotum pro xabany (17)(vysoká cena), při krvácení je možné podat přípravek protrombinového komplexu (18, 19).
5. Jistě, ale v případě složitější extrakce zubu je vhodné upravit interval podávání léku tak, aby vrchol koncentrace nebyl v době výkonu. Jistě nepřevádět na LMWH.

Závěr

Antikoagulační terapie je v praxi velmi rozšířená a s těmito pacienty přijdeme do styku prakticky ve všech oborech klinické medicíny. Je proto nutné znát správné indikace, hlavní principy terapie, aby přínos převládnu nad riziky. Jinak se může tato léčba stát nebezpečnou. Individuální zhodnocení přínosu a rizika je proto nezbytné, zvláště proto, že se většinou jedná o starší jedince.

Práce byla podpořena programem

PROGRES Q40/08

LITERATURA

1. Xarelto-epar-product-informationcs.pdf.
2. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost.* 2018;100:453-461.
3. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein DVT Dose Ranging Study. *Blood.* 2008;112:2242-2247.
4. Eliquis – Summary of Product Characteristics (2017) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product-Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed 24 Aug 2017.
5. Eliquis-epar-product-informationcs.pdf.
6. Agnelli GI, Bulle HR, Cohen A. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):799-808.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.
8. Lixiana-epar-product-informationcs.pdf.
9. Pradaxa-epar-product-informationcs.pdf.
10. Schulman S, Kearon C, Kalkat AK. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352.
11. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol.* 2019;41 Suppl 1:33-39.

**Další literatura u autora
a na www.medicinapropraxi.cz**