Antitrombotika dnes

Miloslava Matýšková, Jana Michalcová, Miroslav Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

V posledních 10 letech došlo k rozšíření palety léků snižujících krevní srážení – antitrombotik. Po více než půl století byl k dispozici pouze warfarin a heparin. Lepší pochopení pochodů podílejících se na aktivaci krevního srážení, vazeb mezi těmito systémy a dopadu trombózy na zánět, vedlo k identifikaci nových cílů a vývoji nových léků, zejména nových protidestičkových léků a antikoagulancií. S příchodem nových léků do klinické praxe se rozšiřují možnosti léčby/prevence trombotických komplikací. Vždy však je nutné se s daným lékem a jeho vlastnostmi řádně seznámit a znát jeho limity. Jenom tak můžeme nemocným nabídnout nejvhodnější postupy.

Klíčová slova: antikoagulancia – antitrombotika – laboratorní sledování – nefrakcionovaný heparin (UFH) – nízko-molekulární hepariny (LMWH) – nová perorální antikoagulancia/non-vitamin K dependentní perorální antikoagulancia (NOAC) – přímá perorální antikoagulancia (DOAC) – warfarin

Antithrombotics today

Summary

Over the last 10 years some new drugs affecting blood clotting – antithrombotics – were invented. For more than half a century only warfarin and heparin were available. A better understanding of the pathways involved in activation of blood clotting, the links between these systems, and the impact of thrombosis on inflammation, have led to identification of new targets and development of new drugs, especially new antiplatelet drugs and anticoagulants. With the advent of new drugs into clinical practice, treatment options of thrombotic complications are expanding. However, it is always necessary to get familiar with the drug and its properties and to know its limitations. This is the only way to offer patients the best practices.

Key words: anticoagulant – antithrombotic – Direct Oral AntiCoagulant (DOAC) – laboratory monitoring – Low-Molecular-Weight Heparins (LMWH) – New Oral Anticoagulants/Non-vitamin K Oral AntiCoagulants (NOAC) – unfractionated heparin (UFH) – warfarin

Úvod

Trombóza, jak žilní, tak arteriální, je hlavní příčinou morbidita a mortality po celém světě. Antitrombotická prevence/léčba je postup, který by měl předejít tromboembolickým komplikacím. Představuje jedno z nejrozšířenějších medicínských opatření.

Mezi antitrombotika v širším slova smyslu patří protidestičkové a vlastní antitrombotické léky (také označované jako antikoagulancia) a někteří autoři sem řadí i trombolytika. Současně běžně dostupná antikoagulancia navozují hypokoagulační stav, brání narůstání trombu, některá napomáhají endogenní fibrinolýze, a tím přispívají k rozpouštění trombu.

Řadu let jsou k léčebnému ovlivnění krevního srážení užívána nepřímá antitrombotika typu heparinu nebo antagonisté K vitamínu. Tlak na vývoj ideálního antitrombotika (tab. 1) vedl k usilovnému výzkumu. Vývoj přímých antitrombotik probíhá asi 50 let. Do klinické praxe se ale dostala až v posledních letech.

Historie

Při pohledu do historie je zřejmé, že má antikoagulační léčba velmi dlouhou tradici, která sahá ještě do období před založením evropské medicíny na vědeckých základech. Tak například užívání pijavic, které obsahují celou řadu aktivních látek včetně látek, které ovlivňují krevní srážení, najdeme již ve starém Egyptě. Jistě je zajímavé, že se jejich léčebné využívání v současnosti opět rozšiřuje.

Heparin

Nefrakcionovaný heparin

Nejdéle užívaným antitrombotickým lékem je nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin – UFH). Asi před 100 lety J. McLean v laboratoři prof. W. H. Howella izoloval z psích jater látku vyvolávající krvácení u zvířat [1]. V roce 1908 W. H. Howell s L. E. Holtem identifikovali podobnou látku a nazvali ji heparin (podle řeckého výrazu pro játra *hepar*). Po úpravě začala být komerčně dostupná v roce

1924. Způsobovala však bolesti hlavy, horečku a nevolnost. Ch. Best et al během výzkumu heparinu a jeho izolace zjistili, že jedinou „tkání“, která neobsahuje významné množství heparinu, je samotná krev. Vývoj bezpečného netoxického heparinu se uskutečnil v letech 1933–1936 v Kanadě. V roce 1937 byl poprvé podán heparin člověku bez vedlejších účinků. Erik Jorpes se snažil vyčistit heparin a vyhnout se jeho vedlejším účinkům. První závěry publikoval roku 1935 včetně zprávy o struktuře molekuly [2]. V roce 1936 začala švédská společnost Vitrium AB vyrábět parenterální heparin pro humánní použití.

Nízkomolekulární heparin

Potřeba heparin standardizovat vedla k vývoji nízkomolekulárního heparinu (Low-Molecular-Weight Heparin – LMWH).

V 70. letech minulého století začaly pracovat na LMWH tři různé skupiny ve Stockholmu, Londýně a Hamiltonu v Ontariu. LMWH se vyrábí chemickým štěpením heparinu. Má méně nežádoucích účinků než heparin a produkuje předvídatelnější odpověď po podání [1]. Do poloviny 80. let 20. století byly přípravky LMWH testovány v klinických studiích a nyní nahrazují heparin pro většinu indikací.

V roce 1976 byla identifikována unikátní pentasacharidová sekvence heparinu, která je nezbytná pro vazbu antitrombinu, a tím antikoagulační aktivitu. Ukázalo se avšak, že pentasacharidovou sekvenci obsahuje pouze jedna třetina heparinových řetězců. Data o syntetickém

pentasacharidu fondaparinuxu byla publikována v roce 1997 [3].

Warfarin

Při pátrání po důvodu úhynu dobytka na krvácivost na severu USA ve 20. letech minulého století se zjistilo, že toto onemocnění způsobovala bylina Komonice lékařská (*Melilotus officinalis*), která byla obsažena v píci. K. P. Link pak izoloval roku 1940 z koncentráty z komonice látku 3,3'-metyl-bis-4-(hydroxykumarin) později nazvanou dikumarol a záhy vyrobil i její syntetickou formu. V dalších letech pak pokračoval ve vývoji účinnější látky založené na kumarinových antikoagulantech, která by byla využitelná jako jed na hlodavce. V roce 1948 Link syntetizoval derivát warfarin, který byl pojmenován podle zkratky WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation), za jejíž pomoci byl vyvinut, a přípony *-arin*, která odkazuje ke kumarinu). V roce 1951 zaznamenala americká armáda zneužití warfarinu, užívaného v té době jako prostředek k deratizaci, k pokusům o sebevraždu. Léčbou vojáků, kteří se pokusili otrávit požitím rodenticidu warfarinu, a následným prověřováním warfarinu jako možného humánního terapeutika byla zahájena éra tohoto nejrozšířenějšího perorálního antikoagulantia, která trvá až do současnosti. Jako lék byl schválen v roce 1954 a jeden z prvních pacientů, který z něj profitoval, byl americký prezident D. Eisenhower, kterému byl indikován v roce 1955 po těžkém infarktu [1]. V dnešní době by zřejmě kuma-

Tab. 1. Požadovaná kritéria pro ideální antitrombotikum

požadovaná kritéria a jejich bližší specifikace	
efektivnost	především v místě patologické formace trombu
dobrá terapeutická účinnost při bezpečném profilu	žádná závažná toxicita
žádná vazba na bílkoviny plazmy	látky by se neměla významně vázat na bílkoviny plazmy
nízké riziko nežádoucích účinků	
bez nutnosti laboratorní sledování	tedy pevná, paušální dávka
předvídatelný účinek	bez nutnosti rutinní laboratorní kontroly
jednoduché podávání	
perorální podávání	při dlouhodobé léčbě, ideálně 1krát denně
možnost perorálního i parenterálního podávání	
rychlý nástup účinku	
krátký poločas pro akutní užití	
dlouhý poločas pro dlouhodobé podávání (profylaxe)	
existence antidota	dostupné, snadno užitelné (reverzibilita účinku)
minimální ovlivnění účinku	potravou nebo komedikací
malá nebo žádné interakce	s potravou nebo léky
mechanismus účinku nezávislý na systému cytochromu P-450	
bezpečné použití v těhotenství	
nízká cena	(příznivý poměr cena/účinnost), tj. ekonomická dostupnost

NOAC), mezi které je řazen přímý inhibitor trombinu dabigatran a specifické inhibitory faktoru Xa (xabany). V poslední době se diskutuje o nevhodnějším názvu pro tyto léky. V diskusích se namítá, že se de facto už nejedná o „nová“ antitrombotika, a proto v některých pracích výraz „nová“ nahradilo spojení „non vitamin K“ [6], a tak bylo možno ponechat již vžitou zkratku NOAC. Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) ovšem doporučuje používat jako přesnější termín přímá (per)orální antikoagulantia (direct oral anticoagulant – DOAC) [7]. V literatuře však nalezneme i zkratky TSOAC (target-specific oral anticoagulant), ODI (oral direct inhibitor) nebo SODA (specific oral direct anticoagulant).

Parenterální antikoagulantia

Parenterálně je nutné podávat UFH, LMWH, pentasacharidy, hirudiny a argatroban.

Pentasacharidy

Pentasacharidy se vážou přímo na vazebné místo antitrombinu podobně jako LMWH, a tím zvyšují jeho inhibiční aktivitu. Dostupný je u nás fondaparinux (Arixtra®),

který na rozdíl od UFH a LMWH inhibuje pouze faktor (F) Xa, nepůsobí na žádné jiné úrovni a není metabolizován v játrech [3,8]. Studie s idraparinuxem (AMADEUS) byla ukončena pro excesivní mozková krvácení.

Hirudin

Představuje přirozeně se vyskytující skupinu protisrážlivých látek nalezenou ve slinách pijavice lékařské (*Hirudo medicinalis*). Vysoce selektivně inhibuje volný i vázaný trombin. Vytvořený komplex je prakticky ireverzibilní. Rekombinantní hirudin se od přírodního liší přesně definovanou homogenní molekulou (např. lepirudin, desirudin). Výhody hirudinu oproti heparinu jsou tyto: nepotřebuje antitrombin jako kofaktor, není inaktivován heparinázi, neovlivňuje krevní destičky, inhibuje i trombin navázaný v krevní sraženině nebo na subendotel. Podává se parenterálně. Poločas v plazmě je 1–2 hod s maximální koncentrací asi za 10 min po intravenózním podání. Volný hirudin se vylučuje ze 70–90 % ledvinami. Vazba na bílkoviny je méně než 10 %. Neprochází hematoencefalickou bariérou, placentou přechází stopové množství, a v experimentu na zvířeti byly u plodu zaznamenány minimální koncentrace [4,9].

Tab. 3. Antitrombotika – stručná charakteristika

vlastnosti	antitrombotikum					
	LMWH	VKA	DBG	RVX	APX	EDX
biologická dostupnost	80–90 %	100 %	4–7 %	80–100 % (s jídlem)	50–80 %	~ 62 %
T _{max} (hod)	2	1,2–4*	1,5–2	1–4	1–3	1–2
biologický poločas T1/2 (hod)	4–7	40	12–17	7–13**	9–14	10–14
vazba na plazmatickou bílkovinu	-	99 %	30–35 %	90 %	~ 87 %	~ 55 %
metabolizace v játrech	ano	ano	15–20 % konjugovaná forma	2/3 inaktivní forma	< 4 %	minimální
metabolizmus CYP 450	ne	S-warfarin CYP2C9 R-warfarin CYP1A1, 1A2, a 3A4	ne	z 1/4 CYP3A4	CYP3A4 asi 65 %	malá část CYP3A4 (< 4 %)
vylučování játry	-	-	~ 20 %	~ 65 %	~ 73 %	~ 50 %
vylučování ledvinami	ano	neúčinné metabolity	~ 80 %	~ 35 %	~ 27 %	~ 50 %
antidotum	částečně protamin sulfát	vitamin K	idarucizumab	není (ve III. fázi KS)	není (ve III. fázi KS)	není (ve III. fázi KS)
dialyzovatelné	ne	ne	ano	ne	ne?	možné
laboratorní sledování	ne	nutné	ne	ne	ne	ne
laboratorní test	anti-Xa antilla	PT INR	dTT, ECT	anti-Xa	anti-Xa	anti-Xa

*nejedná se o maximum účinku

**závislost na věku

APX – apixaban DBG – dabigatran dTT – ředěný trombinový test ECT – ekarinový test EDX – edoxaban KS – klinické studie (klinické hodnocení)
LMWH – nízkomolekulární hepariny PT – protrombinový test RVX – rivaroxaban VKA – vitamin K antagonisté/kumariny WFN – warfarin

Bivalirudin

Jedná se o syntetický analog hirudin (hirulog), který je reverzibilním inhibitorem trombinu. Podává se parenterálně s poločasem 25 min po intravenózní aplikaci. Je metabolizován v játrech, pouze malá část je vylučována ledvinami [9].

Argatroban

Argatroban (Novastan®) je kompetitivní přímý reverzibilní inhibitor trombinu. Váže se na aktivní místo trombinu (jak volného, tak vázaného) a současně inhibuje štěpení fibrinogenu trombinem stejně jako aktivaci trombocytů trombinem. Podává se nitrožilně, poločas v plazmě je 40–50 min. Vylučování není závislé na funkci ledvin. Látka je metabolizována v játrech, a proto je nutná redukce dávkování u osob s jaterní dysfunkcí. Metabolity jsou vylučovány žlučí [10].

Přehled a základní charakteristika vybraných antitrombotik

Základní charakteristika ostatních vybraných antikoagulantů je uvedena v tab. 3.

Indikace podávání antitrombotik

Indikace podávání všech antitrombotik lze shrnout jednoduše – prevence, profylaxe nebo léčba zvýšeného srážení. Přesto je nutné znát SPC, protože jednotlivé preparáty se mohou lišit (včetně LMWH mezi sebou). Zejména v posledních letech se nově definované indikace zúžily nejen na diagnózu, ale často i léčebný postup, který je zvolen.

Nejširší a obecné indikace má zřejmě i z historického hlediska UFH [10]. Např. LMWH **nadroparin** [11] už má indikace více specifikovány: profylaxe tromboembolické choroby, v perioperačním období, zejména v oblasti ortopedie a všeobecné chirurgie, u vysoce rizikových pacientů (např. respirační selhání a/nebo respirační infekce a/nebo srdeční selhání) upoutaných na lůžko pro akutní

onemocnění nebo hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče, léčba tromboembolické choroby, prevence krevního srážení během hemodialýzy, léčba nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu.

U **warfarinu** pochopitelně chybí indikace hemodialýzy: je indikován [12] k léčbě a prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie, sekundární prevenci infarktu myokardu, prevenci tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po infarktu myokardu a u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo s náhradou srdečních chlopní, léčbě a prevenci tranzitorních ischemických atak (TIA) a iktu.

Fondaparinux je indikován v prevenci hluboké i povrchové žilní trombózy: u nemocných po fraktuře kyčle, po náhradě kyčelního kloubu a po elektivní náhradě kolenního kloubu. Spolu s warfarinem je schválen v léčbě akutní žilní trombózy a plicní embolizace [8,14].

Jasná indikace podání **hirudin** je heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) nebo HIT s trombózou. Jako alternativa k podávání heparinu byla účinnost hirudin prokázána v řadě studií [9].

Indikace DOAC

- prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory
- primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu
- léčba hluboké žilní trombózy (deep venous thrombosis – DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů [15–18]

Jsou ukončeny další studie a je snaha rozšiřovat indikace podání DOAC, včetně dlouhodobého podávání (viz např. studie RE-DUAL PCI, AMPLIFY-EXT, EINSTEIN EXTENSION).

Pokud je nutný operační zákrok v průběhu léčby antitrombotiky, jsou i u DOAC vydána doporučení, jak postupovat [11–19].

Nežádoucí účinky antitrombotik

Léčba antitrombotiky přináší logicky vyšší riziko krvácení. U léčby UFH je udáváno až 5 % velkých krvácení a do 3 % smrtelných [8]. Riziko krvácení je u DOAC dle proběhlých studií menší oproti standardním antikoagulačním lékům [20,21].

Jednou z hlavních námitek proti warfarinu bylo, vedle úzkého terapeutického okna a řady interakcí, riziko krvácení, které se samozřejmě zvyšuje s mírou účinnosti léčby, a především potom s předávkováním. Toto ale není jedinou příčinou rizika krvácení [22]. A v podstatě lze říct, že většina faktorů, které zvyšují riziko krvácení u warfarinu, platí i pro všechna další antitrombotika (tab. 4).

Pokud se podíváme na další možné nežádoucí účinky warfarinu, tak častější (1–10 %) jsou to gastrointestinální poruchy – nauzea, zvracení, průjem. Velmi vzácně

Tab. 4. Charakteristika pacientů s vysokým rizikem krvácení při užívání warfarinu

vyšší věk,	především > 75 let
anamnéza nekontrolované hypertenze	definovaná jako STK > 180 mm Hg nebo DTK > 100 mm Hg
alkoholový exces	akutní nebo chronický
onemocnění jater	
nonkompliance nemocného	včetně špatné docházky na kontrolu
krvácení	zejména gastrointestinální, např. vředová choroba nebo nedávné mozkové krvácení
tendence ke krvácení nebo souběžné užívání NSA a antibiotik	včetně poruch koagulace, trombocytopenie
nestabilita kontroly INR a INR > 3	

DTK – diastolický krevní tlak NSA – nesteroidních protizánětlivých léků STK systolický krevní tlak

(< 0,01 %) se můžeme setkat také s reverzibilním zvýšením jaterních enzymů, cholestatickou hepatitidou, kumarinovou nekrózou, syndromem purpurových prstů, vaskulitidou, tracheálními kalcifikacemi, reverzibilní alopecí, vyrážkou, alergickou reakcí (obvykle se projevuje kožní vyrážkou) nebo priapizmem [12].

A opět – s podobnými nežádoucími účinky se setkáváme i u dalších antitrombotik. V tab. 5 jsou uvedeny pouze ty, které jsou udávány jako časté [11–18].

Kontraindikace antitrombotik

Udáváné kontraindikace (KI) jsou často relativní a lékař musí zvažovat při podávání všechna rizika, včetně indikace monitoringu hladiny léku i v případech, v nichž není běžně nutný.

Opět mají všechna antitrombotika samozřejmě jako KI krvácivé stavy, případně stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně souběžného podávání léků, které toto riziko zvyšují [11–18].

Ostatní se sice již různí, ne však významně (tab. 6).

Nefropatie, zejména chronická renální insuficience (CHRI), je problematická při rozhodování o užití LMWH, které se ledvinami vylučují, podobně jako dabigatran. Xabany se vylučují ledvinami jen zčásti, přesto i zde je nutná redukce dávky a opatrnost. Také těžká hepatopatie je považována za kontraindikaci podávání většiny těchto látek.

Absolutní kontraindikací podávání UFH a LMWH je heparinem indukovaná trombocytopenie [8,23].

Podávání DOAC v těhotenství je kontraindikováno, kojení většinou není doporučeno, protože neexistují klinické studie zaměřené na tuto problematiku. LMWH sice přechází do mléka, ale je neutralizován kyselým pH žaludku. Warfarin do mléka neprechází.

Interakce antitrombotik

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulancii nebo léky, které mohou krevní srážení ovlivňovat.

U **warfarinu** je kromě úzkého terapeutického okna a výrazných interindividuálních i intraindividuálních variací zásadní problém v interakcích. Tyto mohou nastat v důsledku různých ovlivnění: GIT – absorpce (antacida, preparáty obsahující Fe, Mg, Zn) nebo ovlivnění střevní mikroflóry, průjmy, vytěsnění z vazby na albumin, hypoalbuminemie, interference s metabolismem vitamínu K, enzymatické indukce nebo inhibice mikrosomálních enzymů jaterního metabolismu, příp. ovlivnění jiných částí hemostázy a také při řadě klinických stavů – městnavé srdeční selhání, hemodialýza, tyreopatie, horečka [8,24].

U **UFH** ani **LMWH** nejsou udávány žádné interakce, pouze u nefrakcionovaného heparinu se upozorňuje na inkompatibilitu s hydrokortizonem, streptomycinem, cefaloridinem, tetracyklinem, prometazinem a chlorpromazinem [11].

Dabigatran-etexilát je substrátem glykoproteinu P (P-gp). Současné podávání s induktory glykoproteinu P (P-gp), např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin nebo třezalka tečkovaná, vede ke snížení jeho plazmatické koncentrace. Podávání silných inhibitorů P-gp je kontraindikováno (ketokonazol, cyklosporin, itraconazol a dro-nedaron). U slabých až středně silných inhibitorů P-gp je nutná opatrnost (např. amiodaron, posakonazol, chinidin, verapamil, tikagrelor) [8,15]. Souběžná léčba selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo serotoninu a noradrenalinu (SNRI) může zvyšovat riziko krvácení [15].

Tab. 5. Nežádoucí účinky – časté

nežádoucí účinek	antitrombotikum							
	WFN	UFH	LMWH	FPX	DBG	RVX	APX	EDX
krvácení	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GI poruchy	✓					✓	✓	✓
eozinofilie			✓					
jaterní testy – zvýšení		✓	✓	✓	✓	✓		✓
porucha funkce ledvin						✓		
zvýšení hodnot FFA		✓						
reakce v místě podání		✓	✓					
anémie				✓	✓	✓	✓	✓
otoky				✓		✓		
závratě, bolesti hlavy						✓		✓
horečka						✓		
slabost, únava						✓		
vyrážka, svědění kůže						✓		✓

APX – apixaban DBG – dabigatran EDX – edoxaban ENO – enoxaparin FFA – volné mastné kyseliny/free fatty acids FPX – fondaparinux GI – gastrointestinální LMWH – nízkomolekulární hepariny RVX – rivaroxaban UFH – nefrakcionovaný heparin WFN – warfarin

Současné podávání **rivaroxabanu** s látkami, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp nebo inhibitory HIV proteázy (ritonavir), může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Současné podání rivaroxabanu se silnými induktory CYP3A4 může vést ke snížení jeho plazmatických koncentrací. Silné inhibitory CYP3A4 a P-gp mohou zvýšit, silné induktory CYP3A4 a P-gp zase snížit plazmatické koncentrace **apixabanu** [16–18].

Laboratorní sledování

Všechna antitrombotika ovlivňují základní koagulační testy a je dobré se v této problematice orientovat. Podávaný lék totiž může být jedinou příčinou prodloužení koagulačních testů a následně zbytečného došetřování (tab. 7). Předjetí této situaci se dá tím, že se lék uvede na žádance a současně se udá i čas podání poslední dávky léku. Odběr se také může provést před podáním další dávky, případné prodloužení testů může svědčit pro předávkování [25]. Informace na žádance

laboratoři ušetří opakování vyšetření a telefonické informace klinikům.

Při léčbě mohou být ovlivněny i některé způsoby stanovení hladiny antitrombinu, rezistence k aktivovanému proteinu C, vyšetření lupus antikoagulans.

Mezi základní koagulační testy patří aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT), protrombinový test (PT), trombinový test (TT), fibrinogen. Výsledků protrombinového testu u všech osob, včetně pacientů užívajících LMWH či DOAC, by měly být vydávány buď jako poměr časů = R, nebo pouze čas pacienta. V posledním případě je ale nutné znát hodnotu času normálu. Dříve byly výsledky vydávány také v % nebo jako bezrozměrné číslo (jednalo se o odečet z kalibrační křivky). Tento postup se již nedoporučuje.

Sledování je nutné u UFH, argatrobanu, hirudinu a warfarinu; není obecně požadováno u LMWH a fondaparinuxu [8] a DOAC s výjimkou stavů, kdy je akutní krvácení, nutnost akutního chirurgického zákroku, re-

Tab. 6. Kontraindikace podávání antitrombotik

	WFN	UFH	LMWH	FPX	RVX	DBG
těhotenství	6.–12. tdn gravidity a od asi 34. tdn gravidity	-	-	nejsou KS	reprodukční toxicita u zvířat	reprodukční toxicita u zvířat
kojení	-	-	-	nejsou KS	✓	není doporučeno
krvácivé stavy	✓	✓	✓	✓	✓	✓
závažná jaterní insuficience jaterní cirhóza	✓	✓	opatrnost	opatrnost	✓	✓
těžké poškození ledvin		✓	✓	✓	opatrnost	✓
hypertenze neléčená nebo nekontrolovaná	✓	✓	opatrnost	-	✓	*
nedávné nitrolební krvácení	✓	✓	✓	-	✓	
sklon k častým kolapsům	✓					
operace CNS operace oka	✓	✓	opatrnost	-	✓	*
predispozice k GI krvácení predispozice ke krvácení do močových cest	✓	✓	✓	-	✓	*
infekční endokarditida krvácení do osrdečníku	✓	✓	✓	✓	-	-
demence, psychózy, alkoholizmus	✓	-	-	-	-	-
hypersenzitivita na daný lék <i>nebo</i> na kteroukoli pomocnou látku	✓	✓	✓	-	✓	✓
HIT	-	✓	✓	opatrnost	-	-
chlopenní náhrady	-	-	-	-	✓	✓
tělesná hmotnost < 50 kg	-	-	-	✓	-	-

*Klinicky významné aktivní krvácení nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení

DBG – dabigatran FPX – fondaparinux GI – gastrointestinální HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie KS – klinické studie (klinická hodnocení) LMWH – nízkomolekulární hepariny UFH – nefrakcionovaný heparin tdn – týden WFN – warfarin

nální insuficience, podezření na předávkování, ale také třeba při podezření na nespolupráci nemocného, při neobvyklé hmotnosti. U LMWH je doporučováno navíc u těhotných a dětí.

Při podávání UFH je nutné sledovat hodnotu APTT. Jednotlivé reagenty APTT se významně liší citlivostí k heparinu a laboratoř by měla mít definováno, v jakém rozmezí by se terapeutická dávka měla pohybovat. Obecně se udává zvýšení o 1,5–2,5 oproti normálu.

Hirudin v závislosti na dávce ovlivňuje jak APTT, tak PT a TT. Má úzké terapeutické rozmezí, a jeho dávkování je nutné upravovat dle APTT (doporučené rozmezí je poměr R 1,5–2,0 za 4 hod po podání), které dobře koreluje s koncentrací hirudinu, ale křivka je velmi plochá a korelace není lineární. Pro monitorování vyšší dávky hirudinu se doporučuje použití ekarinového testu (ECT), který však v běžné praxi není dostupný.

Léčebný účinek bivalirudinu je monitorován aktivovanou dobou srážení (activated clotting time – ACT) [9].

K monitorování léčby argatrobanem se používá APTT, doporučené terapeutické rozmezí je poměr R 1,5–3,0. Ovlivňuje také PT, což může dělat problémy při současném zavádění antikoagulační léčby antagonisty K vitamínu [10].

Laboratorní monitorování LMWH není nutné, přesto se stále častěji indikuje. Využívá se stanovení anti-Xa (příp. anti-IIa) aktivity chromogenní metodou. Limitací vyšetření je, že naměřená hodnota nás informuje pouze o koncentraci molekul, které jsou schopny anti-Xa (případně anti-IIa) působení, neodráží ostatní účinky LMWH a nekoreluje s rizikem krvácení ani při předávkování. Riziko krvácení se zvyšuje s věkem a závisí na celkovém klinickém stavu nemocného, případně na dávce LMWH [26].

K monitorování hladiny fondaparinuxu lze v případě potřeby použít chromogenní stanovení anti-Xa aktivity stejně jako u LMWH. Pro fondaparinux se musí ale použít specifické kalibrátory [8]. Léčebné rozmezí není pro daný lék jasně definováno.

Pravidelné kontroly protrombinového testu INR (mezinárodní normalizovaný poměr/ international normalized ratio) jsou nezbytností u všech kumarinů. Je zde také prokazatelná závislost rizika krvácení na hodnotě PT INR. INR bylo zavedeno jako standardizace léčby. Jedná se o poměr protrombinového času pacienta k času normálu umocněné na ISI – index senzitivity tromboplastinu

[8]. Proto by výsledek PT INR měl být používán **pouze** u osob, které užívají deriváty kumarinů. U některých jedinců se prodlužuje i APTT, ke sledování léčby však není vhodné. TT není ovlivněn.

I když se rutinní laboratorní sledování u osob užívajících DOAC nepovažuje za nutné, jsou situace, kdy je nezbytné – viz výše uvedené [27].

Vzhledem k relativně krátkému poločasu DOAC je při interpretaci laboratorních výsledků potřeba znát čas, v němž byla podána poslední dávka. Při podezření na předávkování je odběr krve vhodný provést v době minimálního účinku. Pokud ověřujeme vstřebávání preparátu či spolupráci nemocného, je optimální odběr v době maximální koncentrace. Prodloužení základních testů závisí na typu použité reagenty, většina je na léčbu DOAC málo citlivá [25].

Ke stanovení plazmatické hladiny dabigatranu se používá ředěný trombinový čas (dTT – diluted thrombin time, např. Hemoclot® Thrombin Inhibitor Assay). Doporučován je i ECT či ekarinový chromogenní test (ECA – Ecarin Chromogenic Assay), u nás se ale nepoužívají. Nejvyšší hladina se očekává asi za 2 hod po podání léku, minimální za 8–12 hod.

K orientaci o antikoagulačním účinku lze využít APTT. Citlivost testu ale závisí na senzitivě použité reagenty. Fyziologické APTT v některých případech nevylučuje terapeutickou hladinu [8]. Dvojnásobné prodloužení APTT před podáním další dávky může upozornit na zvýšené riziko krvácení. Stupeň prodloužení ale nekoreluje s koncentrací dabigatranu.

Dabigatran v terapeutických koncentracích většinou PT neovlivňuje, případně jen mírně prodlužuje. Velmi citlivý je trombinový test, který vykazuje na dávce závislou lineární odpověď. Test je využitelný, pokud chceme vyloučit, že dabigatran není v krvi přítomen [25].

Ke stanovení plazmatické hladiny přímých inhibitorů FXa provádíme vyšetření anti-Xa aktivity chromogenní metodou s kalibrátory pro jednotlivé přípravky (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Anti-FXa aktivita koreluje s dávkou léků a koncentrací, není ale indikátorem rizika krvácení.

K orientačnímu posouzení antikoagulace rivaroxabanem lze použít PT [25,27]. Citlivost se opět liší dle použité reagenty. PT je vhodné při podezření na předávkování či kumulaci léku.

Tab. 7. Ovlivnění základních koagulačních testů

koagulační test	antitrombotikum						
	WFN	UFH	LMWH	DBG	RVX	APX	EDX
APTT	↑	↑↑	N	↑↑	N-↑	N-↑	N
PT	↑↑	N-↑	N	N-↑	N-↑↑	N-↑↑	N-↑
TT	N	↑↑↑	N-↑	↑↑↑	N	N	N

APX – apixaban APTT – parciální tromboplastinový test DBG – dabigatran EDX – edoxaban LMWH – nízkomolekulární hepariny PT – protrombinový test RVX – rivaroxaban TT – trombinový test

UFH – nefrakcionovaný heparin WFN – warfarin

↑-↑↑ – míra ovlivnění N – žádné ovlivnění

Apixaban i edoxaban PT prodlužují, ale tyto změny jsou malé a vysoce variabilní. Nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku.

Hodnota APTT může být u všech xabanů mírně prodloužená, avšak metoda není dostatečně citlivá a její použití proto není vhodné [25].

Antidotum antitrombotik

Látka, která by neutralizovala účinek, je u většiny antitrombotických léků problém.

UFH lze neutralizovat podáním protamin sulfátu, i když tento nemusí stoprocentně fungovat a sám může riziko krvácení zvyšovat. U LMWH protamin z velké části nefunguje a fondaparinux protaminem není neutralizován [26]. V současnosti u něj nemáme účinné antidotum, podobně jako u hirudinů.

Antidotem kumarinů je sám vitamin K, jeho účinek však nastupuje nejdříve za 4 hod, spíše však později. Pro akutní použití je nutné podání koncentrátů protrombinového komplexu [22], čerstvě zmražená plazma nemá dostatečnou koncentraci potřebných koagulačních faktorů.

Fragment humanizované monoklonální protilátky idarucizumab (Praxbind®) se s vysokou afinitou specificky váže na dabigatran a neutralizuje jeho účinek. Vazebná afinita je asi 300krát vyšší než vazebná afinita dabigatranu na trombin. Výsledkem je okamžitá, úplná a přetrvávající (až 12 hod u > 90 % pacientů) reverze antikoagulačního účinku dabigatranu [21,28]. Pro inhibitory faktoru Xa je vyvíjen adnexanet a je ukončena III. fáze klinické studie (klinického hodnocení). Jedná se o modifikovaný rekombinantní FXa, který není koagulačně aktivní [28].

Ve vývoji je také ciraparantag – malá syntetická molekula, která se nekovalentně váže na UFH, LMWH, fondaparinux, dabigatran i xabany. Jedná se tedy o univerzální antidotum. Přípravek se aktuálně nachází ve II. fázi klinické studie [29].

Závěr

Zavedení DOAC do léčby tromboembolické nemoci v nejširším slova smyslu je velkým přínosem v hledání ideálního antikoagulans (tab. 1).

Rozhodnutí o léčbě u každého nemocného je vždy závislé na posouzení rizika a přínosu různých antitrombotik, případně i kombinací léků. V každém případě je nutné zvážit, který postup je pro nemocného optimální, je vždy nutné brát ohled na věk a komorbiditu. Nemocný musí být řádně informován a poučen. Pokud se zvažuje redukce dávek, měla by být jasně zdůvodněna [19] a jak ukazují poslední práce, tento postup není vždy ku prospěchu nemocného [30].

Problematický je výběr antitrombotika u nemocných s poruchou funkce ledvin, protože jediné z antitrombotik, které nejsou ledvinami vylučovány, jsou argatroban a fondaparinux. Všechna antitrombotika jsou metabolizována a/nebo vylučována játry, proto i u těchto osob je nutná opatrnost při jejich podávání.

Jsou skupiny osob, u kterých se ukazuje výhodnost pouze jedné skupiny léků, např. u nemocných s trombózou a nádorovým onemocněním je upřednostňováno podávání LMWH před warfarinem i DOAC [6]. U osob s chlopenními náhradami je nejvhodnější podávání warfarinu, DOAC nejsou doporučována [15–18]. Pro těhotné máme stále k dispozici jen LMWH, případně u pacientek s defektem antitrombinu nebo chlopenní náhradou warfarin v 2. trimestru. Při kojení je možné podávat také jen warfarin, případně LMWH (je sice exkrece do mléka, ale lék je inaktivován v žaludku – kyselé pH).

Veškeré dosud prováděné studie byly designovány tak, že srovnávali DOAC s LMWH, warfarinem nebo placebem. Dosud však neproběhly studie porovnávající DOAC mezi sebou.

Jednou z udávaných výhod DOAC je, že není nutné laboratorní monitorování. Ukazuje se však, že máme skupinu pacientů, u kterých je monitorování hladin léků nezbytné.

Nová antitrombotika byla široce vítána, dávají nám možnost volby. Jedná se však o zcela nové léky a mohou se lišit farmakokinetika i dynamika u zdravých a u pacientů po operacích, koncentrace léku může být ovlivněna u hmotnostních extrémů [8,15,18]. Výsledky dosavadních studií prezentují velmi dobré výsledky, přesto se ale jedná v podstatě o nové léky – asi nejdůležitější informace přinese čas a registry.

Přestože warfarin vyžaduje pravidelné laboratorní sledování a dobrou spolupráci nemocného, je s ním stále nejvíce zkušeností, podobně jako s LMWH.

Literatura

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol* 2008; 141(6): 757–763. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x>>.
2. Shampo MA, Kyle RA, J. Erik Jorpes – Pioneer in the Identification and Clinical Applications of Heparin. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(11): 1056. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63547-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63547-7)>.
3. Bauer KA, Hawkins PCP, Petitou M et al. Fondaparinux, a Synthetic Pentasaccharide: The First in a New Class of Antithrombotic Agents – The Selective Factor Xa Inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20(1): 37–52.
4. Markwardt F. Historical Perspective of the Development of Thrombin Inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(Suppl 3): S15–S22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000069104x>>.
5. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. Oral direct factor Xa inhibitors. *Circ Res* 2012; 111(8): 1069–1078. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.276741>>.
6. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>>.
7. Barnes GD, Ageno W, Ansell J et al. For the subcommittee on the control of anticoagulation. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6): 1154–1156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jth.12969>>. Erratum in *Corrigendum* [*J Thromb Haemost*. 2015].
8. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J et al. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(1): 15–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1314-3>>.

9. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hiru-
din. *Thromb Haemost* 2008; 99(5): 819–829. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH07-11-0693>>.
10. Escolar G, Bozzo J, Maragall S. Argatroban: A direct thrombin inhibitor with reliable and predictable anticoagulant actions. *Drugs Today* 2006; 42(4): 223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1358/dot.2006.42.4.953588>>.
11. Heparin-Leciva. SPC. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0091915&tab=texts>>.
12. 12.Warfarin Orion. SPC. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/download/spc/SPC3811.pdf>>.
13. Fraxiparine. SPC. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0213487&tab=text>>.
14. Souhrn údajů o přípravku Arixtra. [The European Medicines Agency]. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000403/WC500027746.pdf>.
15. Souhrn údajů o přípravku Pradaxa. [The European Medicines Agency]. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf>.
16. Souhrn údajů o přípravku Xarelto. [The European Medicines Agency]. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf>.
17. Souhrn údajů o přípravku Eliquis. [The European Medicines Agency]. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf>.
18. Souhrn údajů o přípravku Lixiana. [The European Medicines Agency]. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf>.
19. 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.
20. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD010956. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010956.pub2>>.
21. Michalčová J, Penka M, Bulíková A et al. Nová – přímá perorální antikoagulantia: aktuální přehled. *Vnitř Lék* 2016; 62(10): 805–813.
22. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002; 325(7368): 828–831.
23. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD007557. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/14651858.CD007557.pub3>>.
24. Matýšková M. Warfarin, potrava a potravinové doplňky. *Interní Med* 2010; 12(2): 87–91. Dostupné z WWW: <<https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/02/07.pdf>>.
25. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants. *Chest* 2017; 151(1): 127–138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1462>>.
26. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A et al. for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006; 133(1): 19–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05953.x>>.
27. Samuelson T, Dogné JM, Janssen H et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future. Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3(1): 42–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw032>>.
28. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 35–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S89130>>.
29. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverse anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 2017; 117(2): 238–245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH16-03-0224>>.
30. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j510>>.

MUDr. Miloslava Matýšková

✉ matyskova.miloslava@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 19. 12. 2017

Přijato po recenzi 17. 3. 2018