

Nová – přímá perorální antikoagulancia: aktuální přehled

Jana Michalcová, Miroslav Penka, Alena Buliková, Jiřina Zavřelová, Andrea Štěpařová

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

V posledních letech byly možnosti antikoagulační/antitrombotické léčby rozšířeny o nová – přímá perorální antikoagulancia. Jedná se o přímé inhibitory trombinu (dabigatran etexilát) a přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban). Tyto přípravky znamenají další pokrok na cestě k „ideálnímu antitrombotiku“, a tedy k účinné a bezpečné antitrombotické léčbě. V následujícím sdělení přinášíme aktuální přehled a doporučení pro klinickou praxi, včetně možností laboratorního zhodnocení a řešení urgentních situací. Důležitým krokem v otázce bezpečnosti této léčby bylo schválení idarucizumabu jako specifického antidota pro dabigatran.

Klíčová slova: apixaban – dabigatran – DOAC – NOAC – rivaroxaban

New – direct oral anticoagulants: actual review

Summary

In recent years the options of anticoagulant/antithrombotic therapy have extended with new – direct oral anticoagulants, comprising direct thrombin inhibitors (dabigatran etexilate) and direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban). These agents represent another progress towards “the ideal antithrombotic drug”, and thus towards a safe and effective antithrombotic therapy. The following article provides actual review and recommendations for clinical practice, including laboratory assessment and management of emergency situations. The approval of idarucizumab as a specific antidote for dabigatran has marked an important step in safety of this treatment.

Key words: apixaban – dabigatran – DOAC – NOAC – rivaroxaban

Úvod

Historický vývoj antikoagulační léčby bychom mohli charakterizovat jako hledání tzv. ideálního antikoagulans, které by mělo splňovat následující podmínky:

- terapeutická účinnost při dobrém bezpečnostním profilu
- možnost perorálního i parenterálního podávání
- rychlý nástup účinku
- předvídatelný účinek bez nutnosti rutinní laboratorní kontroly
- minimum lékových a potravinových interakcí
- existence specifického antidota
- ekonomická dostupnost

Nejdéle rutinně používaným antikoagulačním přípravkem je nefrakcionovaný heparin (UFH). V současné době se UFH používá již méně často, ve většině indikací byl postupně nahrazen nízkomolekulárními hepariny (LMWH), které přinesly výhodu podkožní aplikace a více předvídatelného účinku, bez nutnosti rutinní laboratorní kontroly, což je dáno rozdílností účinků obou forem heparinu. Zatímco UFH brání přeměně fibrinogenu na fibrin a sni-

žuje koagulační potenciál, pak LMWH účinkem na úrovni působení faktoru Xa (FXa) na přeměnu protrombinu na trombin temperují množství vznikajícího trombinu. První popsaný účinek označují někteří autoři jako antikoagulační, druhý popsaný účinek jako antitrombotický, tj. ten, který jen snižuje narůstání trombu, aniž by krevnímu srážení bránil. V současné době hraje UFH stále důležitou roli v situacích, v nichž je potřeba antikoagulační léčbu pružně upravovat – vzhledem ke krátkému poločasu a možnosti efektivní antagonizace protaminem.

Milníkem na cestě k perorální antikoagulaci bylo zavedení kumarinových derivátů, tedy antagonistů vitamínu K (VKA), které po dobu více než 60 let představovaly zlatý standard chronické antikoagulační léčby. I přes svůj nesmírný přínos je však jejich podávání zatíženo řadou všeobecně známých limitací, proto bylo nutno pokračovat na cestě v hledání ideálního antitrombotika.

V dalším průběhu byla pozornost zaměřena na přímou inhibici koagulačních faktorů, a to buď trombinu nebo FXa. Byly vyvinuty parenterálně podávané

přímé inhibitory trombinu (hirudin) a poté i přímé inhibitory FXa (pentasacharidy).

V posledním desetiletí došlo ve vývoji antikoagulační léčby k zásadnímu posunu, a to zavedením tzv. nových perorálních antikoagulantů (new oral anticoagulants – NOAC) do klinické praxe. Jedná se o přímé inhibitory trombinu či FXa, proto se tyto přípravky označují také jako přímá perorální antikoagulační (direct oral anticoagulants – DOAC). Přehled základních charakteristik je uveden v tab. 1 [1–3].

Přímé inhibitory trombinu

Dabigatran etexilát (Pradaxa®) – maximální plazmatické hladiny lze očekávat za 0,5–2 hod po perorálním podání, poločas je 12–14 hod, při renální insuficienci se prodlužuje; exkrece je z 80 % renální; vazba na plazmatické bílkoviny je nízká, v případě potřeby je tedy možno dialyzovat.

Přímé inhibitory FXa

Rivaroxaban (Xarelto®) – maximální plazmatické hladiny měříme za 2–4 hod po podání, poločas se udává 5–9 hod u mladších osob, 11–13 hod u osob starších; vylučování renální cestou v nezměněné podobě je z 33 %; vazba na plazmatické bílkoviny je silná.

Apixaban (Eliquis®) – maximální plazmatické hladiny jsou dosahovány za 3–4 hod po podání, poločas se uvádí přibližně 12 hod; exkrece probíhá z 25 % renální cestou; vazba na plazmatické bílkoviny je silná.

Mezi přednostmi NOAC patří perorální podávání ve fixních dávkách bez nutnosti rutinní laboratorní monitorace, rychlý nástup účinku, krátký poločas, nečetné lékové interakce a absence dietních omezení. Naopak nevýhodou je vyšší cena, nedostupnost specifických antidotů pro přímé inhibitory FXa, problematika laboratorního zhodnocení v určitých situacích a v neposlední řadě může být nevýhodou i krátký poločas, a to především v případě nekompliance pacienta.

Klinické studie

V klinických studiích fáze III byla NOAC srovnávána především s warfarinem či LMWH. Na studii fáze III navazují postregistrační studie a v registrech shromažďovaná data

z reálné praxe, jejichž výsledky by měly potvrdit bezpečnost a účinnost léčby NOAC v dlouhodobém horizontu.

Dabigatran etexilát

Ve studiích **RE-MODEL** a **RE-NOVATE** byl hodnocen účinek dabigatran etexilátu v prevenci tromboembolizmu a pacientů po elektivní náhradě kolenního resp. kyčelního kloubu. V obou studiích byla prokázána non-inferiorita antitrombotického účinku vůči enoxaparinu. Studie **RE-LY** byla zaměřena na prevenci cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní. Pro dabigatran etexilát v dávkování 2krát denně 110 mg byla potvrzena non-inferiorita účinku ve srovnání s warfarinem a současně snížení rizika intrakraniálního, závažného i celkového krvácení. Při podávání dabigatran etexilátu 2krát denně 150 mg došlo oproti léčbě warfarinem k významné redukci ischemických CMP, hemoragických CMP i úmrtí z vaskulární příčiny, při současném snížení výskytu intrakraniálního i celkového krvácení. Studie **RELY-ABLE** byla pokračováním studie RE-LY 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**, v nichž dabigatran etexilát prokázal non-inferioritu vůči warfarinu. V navazující studii **RE-MEDY** byla potvrzena non-inferiorita dabigatran etexilátu ve srovnání s warfarinem v dlouhodobé léčbě a prevenci rekurence hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Do studie **RE-SONATE** byli zahrnuti pacienti již léčení pomocí VKA pro hlubokou žilní trombózu či plicní embolii. Po zařazení do studie byla srovnávána pokračovací léčba dabigatran etexilátem oproti placebu. Výsledkem byla superiorita dabigatran etexilátu v prevenci rekurence symptomatické hluboké žilní trombózy a plicní embolie ve srovnání s placebem [1,4].

Rivaroxaban

Primární prevenci žilního tromboembolizmu v ortopedii po elektivní náhradě kolenního či kyčelního kloubu řešily studie programu **RECORD**. Rivaroxaban zde ukázal superioritu vůči enoxaparinu při srovnatel-

Tab. 1. Základní charakteristiky jednotlivých NOAC [1–3]

	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
mechanismus účinku	přímý inhibitor trombinu	přímý inhibitor FXa	přímý inhibitor FXa
proléčivo	ano	ne	ne
maximální plazmatické hladiny	0,5–2 hod	2–4 hod	3–4 hod
poločas	12–14 hod	5–9 hod u mladších osob 11–13 hod u starších osob	asi 12 hod
lékové interakce	silné inhibitory P-gp	silné inhibitory CYP3A4 a P-gp	silné inhibitory CYP3A4 a P-gp
vazba na plazmatické bílkoviny	34–35 %	92–95 %	87 %
eliminace	80 % renálně	33 % renálně	25 % renálně

ném výskytu rozsáhlého krvácení. Studie **ROCKET AF** hodnotila léčbu rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem v prevenci CMP a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Byla zjištěna non-inferiorita rivaroxabanu při podobné bezpečnosti obou přípravků. Léčba hluboké žilní trombózy byla hodnocena ve studii **EINSTEIN DVT**. Rivaroxaban prokázal non-inferioritu v účinnosti ve srovnání s VKA při podobném výskytu krvácení. Do studie **EINSTEIN PE** byli zařazeni pacienti s plicní embolií, i zde byla prokázána non-inferiorita účinnosti rivaroxabanu oproti VKA, avšak výskyt krvácení byl u rivaroxabanu nižší. Navazující studie **EINSTEIN EXTENSION** srovnávala prodlouženou léčbu rivaroxabanem versus placebo. Byla prokázána lepší účinnost rivaroxabanu ve srovnání s placebem. Studie **ATLAS ACS 2 TIMI 51** porovnávala léčbu rivaroxabanem v dávkování 2krát denně 2,5 mg či 2krát denně 5 mg oproti placebo v sekundární prevenci u pacientů po akutním koronárním syndromu. Ve všech 3 skupinách pacienti současně užívali i protidestičkovou léčbu (kyselinu acetylsalicylovou ± tienopyridin). Při podávání rivaroxabanu 2krát denně 2,5 mg byla potvrzena nižší mortalita a zároveň nižší incidence krvácení [2,5].

Apixaban

Studie **ADVANCE 2** a **ADVANCE 3** srovnávaly apixaban s enoxaparinem v prevenci žilního tromboembolizmu po elektivní náhradě kolenního či kyčelního kloubu. V obou případech byla konstatována superiorita účinnosti apixabanu při srovnatelné bezpečnosti. Hodnocením léčby apixabanem oproti warfarinu v prevenci CMP a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní se zabývala studie **ARISTOTLE**. Byla zde prokázána superiorita apixabanu v prevenci CMP (ischemické nebo hemoragické) a systémové embolie, při současném snížení výskytu závažných krvácení i celkové mortality. Studie **AMPLIFY** měla za cíl srovnání léčby apixabanem oproti warfarinu v léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Výsledkem byla non-inferiorita apixabanu v prevenci rekurence symptomatického žilního tromboembolizmu či s ním spojeného úmrtí při nižší incidenci krvácení. Do navazující studie **AMPLIFY-EXT** byli zařazeni pacienti po předcházející 6–12měsíční léčbě hluboké žilní trombózy či plicní embolie. Apixaban potvrdil superioritu ve srovnání s placebem ve snížení rekurence symptomatického žilního tromboembolizmu i celkové mortality [3,6].

Indikace NOAC

NOAC jsou v České republice registrována pro následující indikace:

- prevence žilního tromboembolizmu u pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu
- prevence mozkové příhody a systémové embolizace u nevalvulární fibrilace síní – na základě doporučení EHRA (European Heart Rhythm Association) by v této indikaci měla být NOAC preferována před VKA [7]

- léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich recidivy – aktuální doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) pro léčbu žilního tromboembolizmu upřednostňují podávání NOAC před VKA či LMWH, toto doporučení se však netýká léčby tromboembolické nemoci spojené s malignitou [8]
- rivaroxaban je navíc schválen pro prevenci atherotrombotických příhod po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů v kombinaci s ASA nebo ASA + klopidoogrel/tiklopidin

Z uvedeného vyplývá, že ve většině indikací jsou pro klinickou praxi schválena všechna tři NOAC. Nabízí se tedy otázka, který přípravek konkrétnímu pacientovi doporučit. Dosud nejsou k dispozici studie, které by srovnávaly jednotlivé přípravky mezi sebou (tzv. head-to-head analýzy), jako komparátory se ve studiích používají VKA či LMWH. Nezbyvá tedy než vycházet ze srovnání důkazů nepřímých, založených především na klinických studiích fáze III (viz výše). Je však třeba mít na paměti, že jednotlivé studie měly odlišný design a pracovaly s rozdílnými populacemi pacientů, srovnání je tedy nutno hodnotit s opatrností. Při výběru konkrétního přípravku se řídíme především dostupnými daty o účinnosti a bezpečnosti v dané indikaci, dále je třeba zohlednit individuální charakteristiky pacienta, jako jsou věk, renální funkce, riziko krvácení, další komorbidita a současná medikace.

Při výběru konkrétního NOAC u pacientů s **fibrilací síní** mohou být vodítkem následující body:

- Dabigatran etexilát ve standardním dávkování 2krát denně 150 mg jako jediné NOAC prokázal významné snížení ischemických mozkových příhod oproti warfarinu, u ostatních přípravků došlo k redukci všech mozkových příhod, což ale bylo dáno především menším počtem příhod hemoragických u jinak nekomplikovaných pacientů, proto lze na prvním místě doporučit podávání dabigatran etexilátu ve standardním dávkování [9]
- U pacientů s rizikem gastrointestinálního krvácení je výhodné podávání apixabanu, ev. redukované dávky dabigatran etexilátu
- V případě postižení renálních funkcí, zejména při CrCl < 30 ml/min, jsou léky volby apixaban či rivaroxaban (při CrCl < 15 ml/min jsou ale již kontraindikovány)
- Data ze studie RE-LY upozornila na zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientů užívajících dabigatran etexilát, dostupná data z reálné praxe však tyto obavy nepotvrzují [10,11]
- V případě preference dávkování 1krát denně lze doporučit rivaroxaban, za předpokladu dobré compliance pacienta při užívání přípravku, tzn. bez vynechávání dávek

V **léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie** všechny 3 přípravky prokázaly non-inferioritu účinnosti

oproti warfarinu při vyšší míře bezpečnosti: apixaban měl ze všech NOAC nejnižší výskyt velkých a klinicky relevantních krvácení. V prolongované léčbě byla všechna NOAC účinnější než placebo, bez významného rozdílu v účinnosti či bezpečnosti mezi jednotlivými přípravky [9].

V indikaci **primární prevence tromboembolie v ortopedii** se jako výhodnější jeví inhibitory FXa, které oba prokázaly vyšší účinnost oproti enoxaparinu. Volbu mezi zástupci této skupiny je možno provést po individuálním zvážení rizika tromboembolie oproti krvácení. Rivaroxaban měl v nepřímém srovnání vyšší účinnost, apixaban naopak méně krvácení. U dabigatranu byla zjištěna srovnatelná účinnost a bezpečnost s enoxaparinem [9].

Dávkování Dabigatran etexilát

V **ortopedické indikaci**, tedy po elektivní náhradě kolenního či kyčelního kloubu, jsou doporučené dávky 1krát denně 220 mg. U pacientů po náhradě kolenního kloubu je doporučena profylaxe po dobu 10 dní, po náhradě kyčelního kloubu 28–35 dní. Redukce dávek na 1krát denně 150 mg se doporučuje u pacientů ≥ 75 let, při středně těžké renální insuficienci (CrCl 30–50 ml/min) a u pacientů užívajících verapamil, amiodaron či chinidin. Pokud je přítomna středně těžká renální insuficience a současně pacient užívá verapamil, je třeba zvážit snížení až na 1krát denně 75 mg.

U pacientů s nevalvulární **fibrilací síní** se podává 2krát denně 150 mg. Stejně dávkování se používá v léčbě **hluboké žilní trombózy a plicní embolie**, v této indikaci se však léčba zahajuje minimálně 5denním podáváním parenterálního antitrombotika. V obou indikacích je v některých případech nutná redukce dávek na 2krát denně 110 mg. Jedná se o pacienty ve věku ≥ 80 let nebo pacienty, kteří užívají verapamil. Individuální přístup, tedy volba mezi dávkou standardní a redukovanou, se uplatňuje u pacientů ve věku 75–80 let, při středně těžké renální insuficienci, onemocnění horní části gastrointestinálního traktu či jinak zvýšeném riziku krvácení.

Rivaroxaban

U **ortopedických pacientů** podáváme 1krát denně 10 mg. Po náhradě kolenního kloubu se doporučuje tromboprofylaxe po dobu 2 týdnů, v případě kyčelního kloubu na 5 týdnů.

Pacientům s nevalvulární **fibrilací síní** se podává 1krát denně 20 mg. Snížení dávek na 1krát denně 15 mg je zde nutné jen v případě renální insuficience (CrCl 15–49 ml/min).

Pokud jde o léčbu **hluboké žilní trombózy a plicní embolie**, je dávkovací schéma 2krát denně 15 mg po dobu prvních 21 dní, poté se pokračuje 1krát denně 20 mg. Co se týče pacientů s renální insuficiencí (CrCl 15–49 ml/min), není v prvních 21 dnech podávání nutná redukce dávkování. Od 22. dne léčby lze dle posouzení rizika krvácivých vs tromboembolických komplikací zvolit snížení na 1krát denně 15 mg.

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

Apixaban

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

U pacientů s nevalvulární **fibrilací síní** se podává 2krát denně 5 mg. Přípravek je nutno redukovat na 2krát denně 2,5 mg, jsou-li splněna alespoň 2 z těchto kritérií: věk pacienta ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérový kreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$.

Léčba akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie probíhá prvních 7 dní dávkami 2krát denně 10 mg, poté se přejde na 2krát denně 5 mg. Pokud je po 6 měsících indikováno další pokračování léčby, přechází se na dávkovací schéma 2krát denně 2,5 mg.

Kontraindikace

Mezi **obecné kontraindikace** všech NOAC patří přecitlivělost na léčivou či pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, stavy spojené s rizikem závažného krvácení, současná léčba jinými protisrážlivými léky.

Dabigatran etexilát je dále kontraindikován při středně těžké renální insuficienci ($\text{CrCl} < 30$ ml/min), jaterním postižením dle očekávaného dopadu na přežití, u pacientů s umělými srdečními chlopněmi a při současném systémovém podávání interagujících léků, tedy ketokonazolu, cyklosporinu, itraconazolu či dronedaronu. V těhotenství nesmí být přípravek podáván, pokud to není nezbytně nutné; kojení se nedoporučuje [1].

Rivaroxaban je kontraindikován u jaterního postižení s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení (včetně jaterní cirhózy Child-Pugh B a C) a dále u těhotných a kojících žen. Podávání se rovněž nedoporučuje u pacientů s umělými srdečními chlopněmi či renální insuficiencí s $\text{CrCl} < 15$ ml/min. V indikaci po akutním koronárním syndromu je kontraindikován u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky [2].

Apixaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Dále se nedoporučuje podávat u pacientů s $\text{CrCl} < 15$ ml/min, u dialyzovaných, v případě umělých srdečních chlopní, u těhotných a kojících žen [3].

Interakce

Farmakodynamické interakce

Pokud jsou NOAC podávány současně s jinými antitrombotiky, protidestičkovými léky či nesteroidními antiflogistiky, dochází ke zvýšení rizika krvácení. V těchto případech je vždy nutno postupovat individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika léčby.

Interakce s potravou

Při podávání NOAC nebyly popsány klinicky relevantní interakce s potravou. Význam zde má pouze doporučení užívat vyšší dávky rivaroxabanu (tj. tablety à 15 mg nebo 20 mg) vždy s jídlem vzhledem k lepšímu vstřebávání a biologické dostupnosti.

Dabigatran etexilát

Dabigatran etexilát je po perorálním podání hydrolyzován na účinnou látku dabigatran. Zatímco proléčivo dabigatran etexilát 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. Inhibice P-gp přetrvává jen v řádu hodin, a tak se nabízí možnost minimalizovat interakce pomocí časového odstupu v podání jednotlivých přípravků či retardovaných forem inhibitoru P-gp.

Při léčbě dabigatran etexilátem je kontraindikováno podávání silných inhibitorů P-gp, jako jsou systémově podávané ketokonazol, cyklosporin, itraconazol nebo dronedaron, dále se nedoporučuje současně užívat takrolimus. V případě slabých a středně silných inhibitorů P-gp je nutná opatrnost (např. amiodaron, posakonazol, chinidin, verapamil a tikagrelor).

Induktory P-gp (rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin nebo fenytoin) expozici dabigatranu snižují, takže je třeba se jejich podávání u pacientů léčených dabigatran etexilátem vyhnout [1].

Rivaroxaban, apixaban

Obě látky jsou substráty jak P-gp, tak i oxidázy CYP3A4. Lékové interakce lze tedy očekávat při vstřebávání, distribuci i eliminaci.

Nedoporučuje se proto jejich podávání současně se silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp – do této skupiny se řadí systémově podávaná azolová antimykotika (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir).

Je vhodné se vyhnout současnému podávání s induktory CYP3A4 i P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná), protože může dojít k významnému snížení antitrombotického účinku [2,3].

Význam laboratorních vyšetření při léčbě NOAC

Jednou z hlavních předností NOAC oproti warfarinu je fakt, že není třeba rutinní laboratorní monitorace jejich účinku. V určitých situacích je však laboratorní zhodnocení zapotřebí, jedná se např. o krvácení, předávkování, léčebné selhání, akutní operace, renální insuficience, lékové interakce, extrémní hmotnost či k ověření compliance pacienta. Možnosti laboratorního zhodnocení NOAC jsou uvedeny v tab. 2 [12,13].

Ovlivnění souběžně prováděných laboratorních vyšetření při terapii NOAC se liší dle použité metody – nejvíce budou ovlivněny metody závislé na vzniku fibrinového vlákna (koagula), i když vzácně se určité změny popisují i u některých metod chromogenních. Naopak metody imunologické lze spolehlivě interpretovat i při současném podávání NOAC.

Vzhledem k relativně krátkému poločasu NOAC je při interpretaci laboratorních výsledků zapotřebí zohlednit čas od užití poslední dávky přípravku. Stejně je nutno uvažovat i při načasování krevních odběrů; při podezření na kumulaci léčiva budeme odběr krve směřovat do doby minimálního účinku, naopak např. k ověření vstřebávání preparátu či compliance pacienta preferujeme odběr v době maximální koncentrace.

Dabigatran etexilát [13,14]

Ke stanovení plazmatické hladiny dabigatranu lze použít 2 různé metody:

- Dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time – dTT, např. Hemoclot® Thrombin Inhibitors, Hyphen BioMed, Francie) – jedná se o trombinový test ředěný normální plazmou, kalibrovaný test lze využít k vyšetření plazmatické hladiny dabigatranu
- Ekarinový koagulační čas (ecarin clotting time – ECT) či ekarinový chromogenní test (ecarin chromogenic assay – ECA) představují další možnosti stanovení hladiny dabigatranu, i když oproti dTT se v našich podmínkách využívají méně často

K orientačnímu zhodnocení antikoagulačního účinku lze využít aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time – aPTT). Citlivost

Tab. 2. Možnosti zhodnocení koagulace u NOAC [12,13]

	dabigatran etexilát	rivaroxaban	apixaban
specifická metoda (kvantitativní)	dTT, ECT	anti-Xa s kalibrací	anti-Xa s kalibrací
aPTT	orientační zhodnocení nutná lokální kalibrace	X	X
PT	X	orientační zhodnocení nutná lokální kalibrace	X
INR	X	X	X
TT	normální hodnota vylučuje klinicky významný účinek	X	X

X – nevhodné vyšetření

testu se liší dle použité reagentie, proto je třeba ji ověřit v konkrétní laboratoři. Obecně lze říci, že při hladinách dabigatranu > 100 µg/l bývá aPTT vždy prodloužen, avšak se zvyšujícími se hladinami je tato metoda méně citlivá. Normální aPTT pravděpodobně vylučuje terapeutickou hladinu, avšak určitá míra antikoagulace může být přítomna. Prodloužení aPTT nad 2násobek horní hranice normy při odběru v době minimálního účinku může upozornit na zvýšené riziko krvácení.

Použití protrombinového času (prothrombin time – PT) se u dabigatranu vzhledem k nedostatečné citlivosti v nízkých i vysokých hladinách nedoporučuje vůbec.

Trombinový čas (thrombin time – TT) je naopak metodou příliš citlivou, bývá neměřitelný i při nízkých hladinách dabigatranu. Možným přínosem je negativní prediktivní hodnota testu. Pokud je TT v normě, je klinicky relevantní antikoagulační účinek dabigatranu prakticky vyloučen.

Rivaroxaban, apixaban [14–16]

Ke stanovení plazmatické hladiny přímých inhibitorů FXa provádíme vyšetření **antiXa aktivity** speciálně kalibrované pro jednotlivé přípravky (rivaroxaban či apixaban).

K orientačnímu posouzení antikoagulace **rivaroxabanem** lze použít PT. Citlivost metody se však liší dle použité reagentie – tromboplastinu. Za nejvhodnější je zde považován Neoplastin® (Diagnostica Stago, Francie), u kterého byla prokázána vysoká citlivost k rivaroxabanu. Přínos vyšetření PT bude zejména při vyšších hladinách rivaroxabanu, tj. při podezření na předávkování či kumulaci. Naopak při nižších hladinách je senzi-

tivita metody menší, v době minimálního účinku rivaroxabanu může být i při použití nejcitlivějších reagentií normální hodnota PT. V případě stanovení PT použijeme vyjádření v sekundách či PT-R (ratio). Použití parametru INR (international normalized ratio) je zde zcela nevhodné, INR má být vyhrazeno pouze pro monitorování léčby warfarinem.

U **apixabanu** se na rozdíl od výše uvedeného vůbec nedoporučuje PT využívat, a to pro nedostatečnou citlivost v nízkých i vysokých hladinách.

Hodnota **aPTT** u obou přípravků bývá mírně prodloužena, avšak metoda není dostatečně citlivá a její použití proto není vhodné.

Speciální koagulační vyšetření

NOAC všeobecně mohou ovlivnit celou řadu dalších koagulačních metod, ať už se jedná o vyšetření pro podezření na krvácivý či naopak trombofilní stav (tab. 3) [17].

Pokud jsou tato vyšetření u pacientů užívajících NOAC přesto indikována, je nutno je realizovat v době minimálního účinku a při interpretaci výsledků je nutno možnou interferenci zohlednit, ev. vyšetření zopakovat po ukončení léčby NOAC.

Další laboratorní metody, jako např. vyšetření D-dimerů, von Willebrandova faktoru a imunologické metody jako stanovení protilátek proti kardiolipinu či β_2 -GP1 při léčbě NOAC ovlivněny nejsou.

Léčba krvácení u pacientů užívajících NOAC

Data z klinických studií i z reálné praxe ukazují, že incidence závažných krvácení je u pacientů užívajících NOAC

Tab. 3. Možné ovlivnění rutinních a speciálních koagulačních metod při terapii NOAC. Upraveno dle [17]

metoda	přímé inhibitory trombinu	přímé inhibitory FXa
aPTT	prodloužení ↑↑	prodloužení ↑
PT	prodloužení ↑	prodloužení ↑↑
TT	prodloužení ↑↑↑	0
fibrinogen (metoda dle Clausse)	0 nebo falešně ↓*	0
antitrombin – metoda založená na FIIa	falešně ↑	0
antitrombin – metoda založená na FXa	0	falešně ↑
protein C – koagulační metoda	falešně ↑	falešně ↑
protein C – chromogenní metoda	0	0
protein S – koagulační metoda	falešně ↑	falešně ↑
protein S – volný antigen	0	0
APCR – metoda založená na aPTT	falešně ↑ poměr	falešně ↑ poměr
koagulační faktory – založené na aPTT	falešně ↓ FVIII, FIX, FXI	falešně ↓ FVIII, FIX, FXI**
koagulační faktory – založené na PT	falešně ↓ FII, FV, FVII, X**	falešně ↓ FII, FV, FVII, FX
chromogenní vyšetření FVIII	0	falešně ↓
korekční testy aPTT/PT	neúplná korekce	neúplná korekce
lupus antikoagulans	možná falešná pozitivita	možná falešná pozitivita

* dle použité metody, většinou však výsledek není ovlivněn

** při supratherapeutických hladinách NOAC

ve srovnání s warfarinem nižší či srovnatelná (tab. 4) [4,5,18,19]. Stejně jako jakákoliv jiná antikoagulační léčba však podávání NOAC určité riziko krvácení přináší. Toto riziko lze minimalizovat individualizací léčby, ať už výběrem vhodného preparátu, jeho dávkováním či pravidelným sledováním pacienta.

Pokud přesto u pacienta dojde ke krvácení, je nutno vědět, jak postupovat [7,20,21]. Přehledný postup shrnuje schéma. Kromě nezbytného zhodnocení závažnosti krvácení je důležité pokud možno zjistit užívaný

preparát, čas užití poslední dávky, současnou medikaci. Provádíme laboratorní stanovení míry antikoagulace a renálních funkcí.

Vzhledem k relativně krátkému poločasu NOAC lze, zejména u méně závažných krvácení, využít nespecifických **podpůrných opatření** a vyčkat tak odeznění antikoagulačního účinku. Tato opatření zahrnují: podání aktivního uhlí, lokální ošetření krvácení, volumoterapii, transfuzní léčbu, ev. podání trombokoncentrátu, čerstvě zmražené plazmy, fibrinogenu, antifibrinolytik. U pacientů léčebných dabigatranem lze navíc zvážit hemodialýzu.

V případech **závažného či život ohrožujícího krvácení** představovaly až donedávna jedinou možnost antagonizace účinku NOAC koncentráty protrombinového komplexu (prothrombin complex concentrate – PCC; activated prothrombin complex concentrate – aPCC), ev. rekombinantní aktivovaný faktor VIIa (rFVIIa). Pro dabigatran je nově k dispozici specifické antidotum idarucizumab (viz dále).

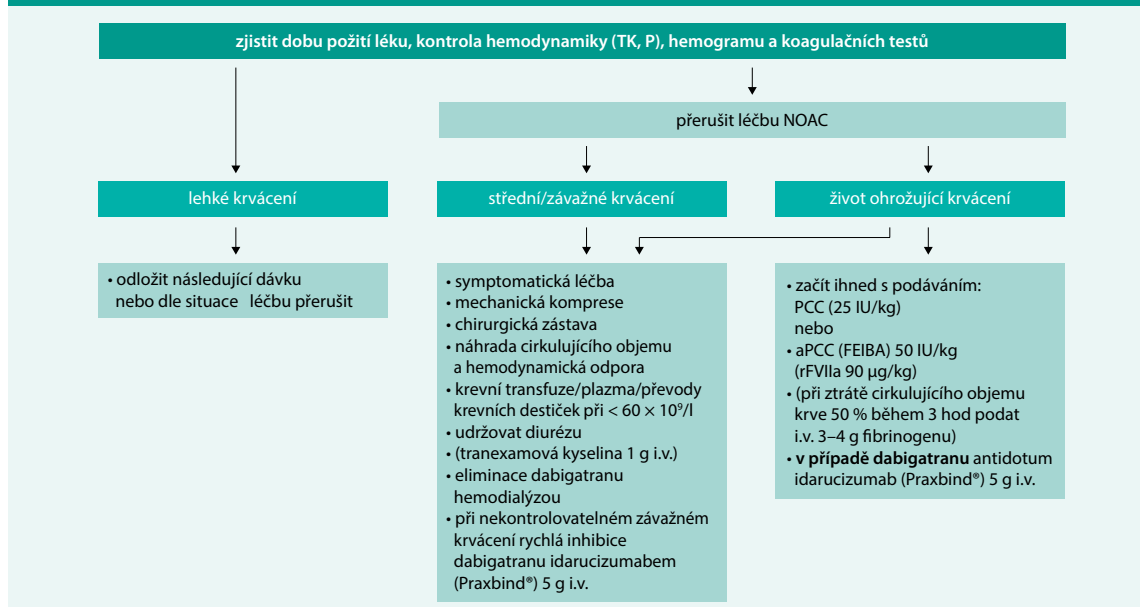
Pokud je zapotřebí antagonizace účinku přímých inhibitorů FXa, nejsou zatím specifická antidota dostupná, proto v tomto případě zvažujeme použití PCC, aPCC či rFVIIa. Účinnost této léčby nebyla však u NOAC dostatečně prokázána, navíc podání těchto přípravků s sebou vždy nese riziko trombotických komplikací a je proto nutno tuto léčbu vždy indikovat individuálně po zvážení možného přínosu a rizik. Pokud je tato léčba indikována, tak za lék volby je považován PCC v dávce 25 U/kg, což lze v případě potřeby 1–2krát opakovat. Pro použití aPCC je doporučené dávkování 50 U/kg, maximálně 200 U/kg/den. Dostupná data naznačují, že rFVIIa nebude lékem volby, pokud by však bylo jeho podání indikováno, tak v dávce 90 µg/kg.

Tab. 4. Incidence závažného krvácení u pacientů užívajících NOAC – data ze studií III. fáze [4,5,18]	
	závažné krvácení
(% pacientů/rok)	
RE-LY	
warfarin	3,36
dabigatran 2krát 150 mg	3,11
dabigatran 2krát 110 mg	2,71
ROCKET-AF	
warfarin	3,4
rivaroxaban	3,6
ARISTOTLE	
warfarin	3,09
apixaban	2,13

Nebyly provedeny přímé srovnávací studie, ve studiích různé populace pacientů.

Schéma. Postup při krvácení u pacientů užívajících NOAC.

Převzato z doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu [20]



Specifická antidota NOAC

Idarucizumab (Praxbind®) – jedná se o Fab fragment humanizované monoklonální protilátky proti dabigatranu. Specificky a s vysokou afinitou se váže na dabigatran, a tím jej inaktivuje. Celý komplex je poté eliminován renální cestou. Účinek idarucizumabu je okamžitý, kompletní a setrvalý (graf) [22]. Bezpečnostní profil je příznivý, imunogenita nízká, nebyla prokázána vlastní protrombotická aktivita. Idarucizumab je indikován v případech život ohrožujícího či nekontrolovaného krvácení nebo jako příprava před urgentními operačními či jinak invazivními výkony u pacientů užívajících dabigatran. Podává se v dávce 5 g ve formě bolusové injekce či krátké infuze [23,24].

Následující dva preparáty jsou zatím ve stadiu klinických hodnocení [25,26].

Andexanet alfa je rekombinantní faktor Xa bez vlastní katalytické aktivity, který se váže na přímé i nepřímé inhibitory FXa (xabany, fondaparinux, LMWH). U LMWH se předpokládá jen částečný efekt, protože tyto preparáty působí kromě inhibice FXa v různé míře i proti

trombinu. Vzhledem ke kratšímu poločasu se předpokládá podání ve formě bolusu s následnou kontinuální infuzí. V současnosti probíhá klinické hodnocení fáze III.

Ciraparantag (Aripazine) – je malá syntetická molekula, která se nekovalentně váže na UFH, LMWH, fondaparinux a dabigatran i xabany. Jedná se tedy o univerzální antidotum. Přípravek se aktuálně nachází ve fázi II klinického hodnocení.

Příprava pacienta léčeného NOAC k operaci či jinému invazivnímu výkonu

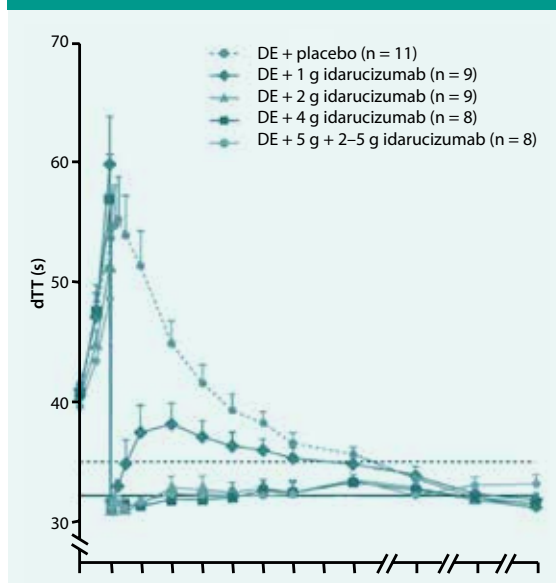
Pokud se jedná o plánované výkony, postupujeme dle rizika krvácení, užívaného preparátu a renálních funkcí pacienta. Výkony spojené s minimálním rizikem krvácení (např. prostá zubní extrakce, drobná kožní incize, endoskopie bez biopsie) lze provádět bez přerušení antikoagulační léčby, doporučuje se však výkony provádět v době minimálních hladin NOAC. V ostatních případech je nutné léčbu NOAC dočasně přerušit, doporučený postup je uveden v tab. 5 [20].

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 a v neposlední řadě i renální funkce pacienta. Dále zjišťujeme, jaké je při daném výkonu riziko krvácení a zda lze výkon alespoň o několik hodin odložit. Mohou nastat následující situace: [20]

- Laboratorně zjistíme již odeznělý či 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 alespoň snížení míry antikoagulace; pokud výkon nesnese odkladu, je třeba zvážit předoperační přípravu ve smyslu antagonizace NOAC, postup je v tomto případě obdobný jako při léčbě krvácení, tedy pro dabigatran je výhodné použití specifického antidota idarucizumabu, pro přímé inhibitory FXa máme zatím k dispozici pouze nespecifické přípravky (PCC, ev. aPCC či rFVIIa)

Po výkonu, jakmile je zajištěna adekvátní hemostáza, je důležité pokračovat v antikoagulační terapii, abychom se vyhnuli tromboembolickým komplikacím. Dle klinického stavu pacienta a rizika krvácení se lze buď vrátit k léčbě NOAC či využít dočasné „přemostovací“ léčby

Graf. Působení idarucizumabu vs placebo, data ze studie fáze I. Upraveno podle [22]



Tab. 5. Vysazení NOAC před plánovaným operačním/invazivním výkonem.

Upraveno dle doporučení České společnosti pro trombozu a hemostázu [20]

CrCl	dabigatran etexilát		rivaroxaban, apixaban	
	nízké riziko	vysoké riziko	nízké riziko	vysoké riziko
≥ 80 ml/min	≥ 24 hod	≥ 48 hod	≥ 24 hod	≥ 48 hod
50–80 ml/min	≥ 36 hod	≥ 72 hod	≥ 24 hod	≥ 48 hod
30–50 ml/min	≥ 48 hod	≥ 96 hod	≥ 24 hod	≥ 48 hod
15–30 ml/min	není indikován	není indikován	≥ 36 hod	≥ 48 hod.
< 15 ml/min	nejsou indikovány			

pomocí LMWH, a až po stabilizaci pooperačního stavu převést pacienta zpět na NOAC [18,26].

Závěr

Rozšíření možností antikoagulační léčby o NOAC je nesporným přínosem co se týče bezpečnosti i účinnosti léčby a v neposlední řadě i většího komfortu pro pacienty. Na druhé straně se objevují některé otázky, na které teprve s přibývajícím klinickými zkušenostmi s touto léčbou hledáme odpovědi. Jedná se především o řešení urgentních situací (krvácení, operace), možnosti laboratorního zhodnocení antikoagulace v určitých situacích a v neposlední řadě o problematiku specifických antidot. Důležitým krokem na cestě k bezpečné antikoagulační léčbě bylo schválení idarucizumabu jako specifického antidota pro dabigatran.

Podpořeno grantem MUNI/A/1028/2015.

Literatura

1. The European Medicines Agency. Souhrn údajů o přípravku Pradaxa. [online]. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf>.
2. The European Medicines Agency. Souhrn údajů o přípravku Xarelto. [online]. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf>.
3. The European Medicines Agency. Souhrn údajů o přípravku Eliquis. [online]. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf>.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1877.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>>.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>>.
7. Čihák R, Haman L, Táborský M. Aktualizovaná Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016; 58(1): 143–164.
8. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest* 2016; 149(2): 315–352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>>.
9. Bultas J, Karetová D. Výběr nemocných k léčbě NOAC – co zohlednit? *Int Med Prax* 2015; 17(3): 118–122.
10. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate and Warfarin in “Real-World” Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(22): 2264–2273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.020>>.
11. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(4). pii: e001798. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.001798>>.
12. 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.
13. Baglin T, Keeling D, Kitchen S et al. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12052>>.
14. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(2): 241–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1282-7>>.
15. Francart SJ, Hawes EM, Deal AM et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban: A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost* 2014; 111(6): 1133–1140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH13-10-0871>>.
16. Tripodi A, Padovan L, Testa S et al. How the direct oral anticoagulant apixaban affects hemostatic parameters. Results of a multicenter multiplatform study. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(2): 265–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2014-053>>.
17. Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 460–465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.460>>.
18. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(20): 2141–2147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.549>>.
19. Washam JB, Piccini JP. Why develop antidotes and reversal agents for non-vitamin K oral anticoagulants? *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(2): 279–284.
20. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu 2015: Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními antikoagulanty (NOACs): dabigatran-etexilát (PRADAXATM), rivaroxaban (XARELTO) a apixaban (ELIQUIS). Dostupné z WWW: <<http://www.csth.cz/soubory/csth-postup-pri-krvaceni.pdf>>.
21. Weitz JI, Pollack CV Jr. Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: *Thromb and Haemost* 2015; 114(6): 1113–1126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH15-03-0222>>.
22. Glund S, Stangier J, Schmohl M et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; 386(9994): 680–690. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60732-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60732-2)>.
23. Penka M, Michalcová J, Zavřelová J et al. Idarucizumab (Praxbind®) – studie RE-VERSE AD. *Hypertenze Kardiologická Prevence* 2016; 5(1): 54–60.
24. Václavík J. Antidotum dabigatranu idarucizumab již můžeme využívat v praxi. *Cor Vasa* 2016; 58: 18–20.
25. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(2): 273–278.
26. Mo Y, Yam FK. Recent Advances in the Development of Specific Antidotes for Target-Specific Oral Anticoagulants. *Pharmacotherapy* 2015; 35(2): 198–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/phar.1532>>.
27. Dincq AS, Lessire S, Droux J et al. Management of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Perioperative Setting. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 385014. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/385014>>.

MUDr. Jana Michalcová

✉ michalcova.jana2@fnbrno.cz

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

Doručeno do redakce 22. 7. 2016

Přijato po recenzi 16. 8. 2016