

STRATEGIE ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Antikoagulancia jsou léky blokující funkci jednoho či více faktorů srážení krve. Koagulační proces primárně slouží k zastavení krvácení a zabránění poškození cév v důsledku vnějšího poranění. V patologických situacích však vede aktivace koagulačního systému ke vzniku nežádoucích intravaskulárních trombů, způsobujících částečný či úplný uzávěr cévy s potenciálně devastujícími až fatálními následky.^{1/} Historie antikoagulační léčby sahá až do počátku 20. století – od v podstatě náhodného objevu nefrakcionovaného heparinu (unfractionated heparin, UFH) již v roce 1916 přes warfarin (zprvu vyvinutý jako rodenticid) klinicky užívaný od padesátých let minulého století, nízkomolekulární hepariny (low molecular weight heparins, LMWH) až po nyní v praxi široce používanou novou generaci antikoagulačních léčiv, tzv. přímá orální antikoagulancia (direct oral anticoagulants, DOAC).^{2/}

MECHANISMUS ÚČINKU, FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI A DÁVKOVÁNÍ ANTIKOAGULANCÍ

HEPARIN

Heparin (UFH) katalyzuje inhibici trombinu antitrombinem (AT) tím, že se současně váže na AT (prostřednictvím své pentasacharidové sekvence) i na trombin (tj. aktivní forma koagulačního faktoru II, FIIa). Vzniká tak komplex heparin/AT/trombin, který propojuje inhibitor s enzymem a tím urychluje jejich vzájemnou interakci. Tato vazba však může vzniknout pouze u heparinových řetězců, které obsahují nejméně 18 sacharidových jednotek (přibližně 5 400 Da). Kratší heparinové molekuly obsahující pouze pentasacharid mohou katalyzovat inhibici aktivovaného faktoru X (FXa) prostřednictvím AT. Do určité míry heparin také katalyzuje AT-zprostředkovanou inhibici dalších koagulačních faktorů, tzv. serinových proteáz (FIXa, FXIa a FXIIa).

Heparin se vyznačuje rychlým nástupem účinku, obvyklý způsob podání je ve formě kontinuální intravenózní (i.v.) infuze. Maximální plazmatické koncentrace při i.v. infuzi dosáhne za 30–60 minut. Hladina kolísá podle vazby na plazmatické bílkoviny, na endotelie a makrofágy. Eliminace z organismu probíhá biodegradací v makrofázích a je nestandardní. Z těchto vlastností vyplývá, že míru antikoagulační účinnosti není možné snadno předpovědět. Navíc má heparin úzké terapeutické okno. Proto je nutné léčbu laboratorně monitorovat, a to pomocí stanovení aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas). Při plné heparinizaci se denní dávka pohybuje v rozmezí 30 000–35 000 mezinárodních jednotek (IU), avšak přibližně čtvrtina nemocných vyžaduje dávky vyšší – hovoříme o tzv. heparinové resistenci. Léčbu obvykle zahajujeme i.v. bolusem 5 000–10 000 IU a pokračujeme kontinuální i.v. aplikací, nejčastěji dávkou 1 000–1 500 IU/hod. Za 6–12 hodin po iniciální dávce a následně alespoň 1–2× denně má být provedeno stanovení aPTT, přičemž dávkování aktuálně upravujeme s cílem dosáhnout prodloužení času 1,5–2,5×. V případě miniheparinizace, tj. preventivní dávky, dříve často užívané v prevenci žilního tromboembolismu (venous thromboembolism, VTE) zejména po velkých operacích, se jedná o podání 5 000 IU subkutánně (s.c.) 2–3× denně, bez současné laboratorní monitorace aPTT.

Heparin má celou řadu možných nežádoucích účinků (NÚ), mezi které patří zejména riziko krvácení. Pokud nastane potřeba rychlého zvrácení účinku při závažném krvácení či nutnosti urgentního invazivního výkonu, je možno

použít antidotum protaminsulfát, přičemž platí pravidlo, že 1 mg protaminsulfátu neutralizuje zhruba 100 IU heparinu. Vzhledem k tomu, že biologický poločas heparinu je krátký (60–90 min.), vychází se při výpočtu z množství heparinu podaného v posledních několika hodinách a protaminsulfát je nutno aplikovat velmi pomalu i.v. Při dlouhodobějším užívání dále hrozí rozvoj osteoporózy či osteopenie a specifickou komplikací je rovněž vznik trombocytopenie. U ní se rozlišují 2 formy. Nepříliš významná forma, někdy nazývaná s heparinem asociovaná trombocytopenie (HAT) či heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) typu 1, vzniká interakcí mezi trombocyty a heparinem, projeví se po 1–2 dnech léčby a bývá mírná a přechodná. Naopak závažná je HIT typu 2, ke které dochází imunologickým mechanismem. I přes pokles počtu trombocytů (obvykle výraznější než u HIT typu 1) je paradoxně tato forma spojena s hyperkoagulačním stavem. Výrazně stoupá riziko žilní i arteriální trombózy. HIT se vyvíjí pátý či pozdější den léčby, lze ji diagnostikovat speciálními laboratorními testy. Při podezření na HIT typu 2 je nutno podávání heparinu přerušit a převést pacienta na jiný antikoagulační lék (např. bivalirudin, lepirudin, ev. fondaparinux). U všech nemocných léčených heparinem déle než několik dní, je zapotřebí monitorovat počet trombocytů (nejlépe denně).

Heparin v léčbě i prevenci VTE je v současné době využíván podstatně méně, než tomu bylo dříve. Významnou roli UFH stále hraje v prevenci trombotických komplikací při invazivních cévních procedurách, u mimotělního oběhu (při hemodialýze), u akutního koronárního syndromu (AKS).^{3/}

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) vznikají chemickou či enzymatickou depolymerizací UFH a působí antikoagulačně rovněž tím, že aktivují AT a zrychlují proces, kterým AT inhibuje FXa a trombin. Většina řetězců LMWH je však příliš krátkých, aby katalyzovaly inhibici trombinu, tyto kratší řetězce si zachovávají schopnost podporovat inhibici FXa. Jednotlivé LMWH se mohou odlišovat poměrem anti-FXa a anti-FIIa aktivity v závislosti na jejich molekulární hmotnosti. Účinek nastává za 1–2 hodiny, s maximem za 2–5 hodin po podání. Biodegradace probíhá z větší části v játrech, metabolity jsou eliminovány ledvinami. Biologický poločas LMWH je prodloužen u nemocných s renální insuficiencí. LMWH lze použít v graviditě a při laktaci.

LMWH se aplikují ve formě s.c. injekce 1–2× denně. Plné antikoagulační dávkování se odvíjí od tělesné hmotnosti a ve většině případů není třeba dávky upravovat dle výsledků koagulačních testů. Při renální insuficienci je však nutno dávky redukovat. V prevenci VTE jsou zpravidla užívány dávky fixní, v některých indikacích jsou však též dávky adjustovány dle hmotnosti. Je tedy třeba respektovat souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Mohou se vyskytovat stejné NÚ jako po UFH, tj. krvácivé komplikace, osteoporóza i HIT, avšak riziko je podstatně nižší než u UFH. Jako antidotum lze rovněž použít protaminsulfát, u LMWH je však jeho efekt jen částečný.

LMWH jsou kromě léčby a prevence VTE indikovány u AKS typu STEMI i nonSTEMI (akutní infarkt myokardu s ST elevacemi i bez nich), dále v profylaxi srážení krve při hemodialýze.^{4,5/}

FONDAPARINUX

Fondaparinux je syntetický pentasacharid, který rovněž působí prostřednictvím nepřímé (AT-zprostředkované) inhibice FXa. Po s.c. podání je rychle absorbován, plazmatický poločas je 17–21 hodin. Vylučuje se v nezměněné podobě do moči. U nemocných s renální insuficiencí je nutná redukce dávky, při pokročilé renální insuficienci (kreatininová clearance < 30 ml/min.) je kontraindikován. Podává se s.c. 1× denně v indikacích: profylaxe VTE (fixní dávka 2,5 mg denně), léčba akutní VTE (při tělesné hmotnosti < 50 kg dávka 5 mg, 50–100 kg dávka 7,5 mg, > 100 kg dávka 10 mg denně), AKS (2,5 mg denně), povrchová žilní trombóza (2,5 mg denně po dobu 42 dní).^{6/} Co se týče NÚ, výskyt krvácení bývá o něco méně častý než po LMWH. Pokud však nastane nekontrolovatelné krvácení po fondaparinuxu, specifické antidotum neexistuje. Protamínsulfát nefunguje jako antidotum (fondaparinux jej neváže), při život ohrožujícím stavu lze použít rekombinantní faktor FVIIa. Riziko HIT je nízké a fondaparinux byl dokonce úspěšně použit jako alternativní antikoagulant u nemocných s HIT.^{7/} Dále jej lze také aplikovat jako náhradu za UFH či LMWH u nemocných, u nichž došlo k alergickým kožním projevům po těchto přípravcích.^{8/}

WARFARIN

Warfarin jako antagonist vitamínu K (VKA), narušuje γ -karboxylaci, a tím i aktivaci koagulačních faktorů závislých na vitamínu K – konkrétně faktorů II, VII, IX a X. Zároveň však zasahuje i do aktivace přirozených antikoagulantů, tedy proteinu C a proteinu S.^{2/} Warfarin se po rychlém vstřebání z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, metabolizuje v játrech a má dlouhý biologický poločas (~36 h). Vzhledem k úzkému terapeutickému oknu a vysoké inter- i intraindividuelní variabilitě (vliv genetiky, věku, komorbidit či stravy) vyžaduje přísně individuální dávkování a pravidelné monitorování pomocí protrombinového testu, vyjádřeného ve formě mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Ve většině indikací je doporučeno cílové INR v rozmezí 2–3. Ke zvýšení INR může vést současné podávání chlorpromazinu, chinidinu, laxancií, nesteroidních antiflogistik, kortikosteroidů, některých antibiotik (erytromycin, metronidazol, cefalosporiny 3. generace), amiodaronu, a některých bylinných přípravků (česnek, ginkgo biloba). Podílet se může rovněž vyšší věk, jaterní nedostatečnost, hypermetabolické stavy, pravostranné srdeční selhání, horečka či malabsorpční stavy. Na snížení INR se mohou podílet barbituráty, haloperidol, cholestyramin, vitamin K, antihistaminika, perorální kontraceptiva, některé bylinné přípravky (žejzle, třezalka), hypometabolické stavy, urémie či strava bohatá na vitamin K (např. avokádo, brokolice, zelí, kapusta, špenát, zelený čaj atd.). Kromě pravidelných laboratorních kontrol INR je rovněž nutné pacienta poučit o dietních opatřeních, resp. vhodnosti vyrovnaného přísunu vitamínu K potravou. Při zahájení léčby, v prvních hodinách až dnech podávání warfarinu nenastane hned žádoucí antikoagulační efekt, ale dokonce může být paradoxně navozen přechodně prokoagulační stav (díky poklesu proteinu C, jehož poločas je krátký, případně i díky poklesu proteinu S). Při zahájení léčby akutní VTE je tedy nutné tzv. překrývání, tj. současné podávání parenterálního přípravku

(obvykle LMWH) a warfarinu, a to minimálně po dobu 5 dní do dosažení účinného a stabilního INR.

V praxi je obvykle jako iniciální používána dávka 5–10 mg denně. V následujících dnech je nutno provádět kontroly INR a dávku podle nich upravovat. Kontroly INR s úpravou dávky jsou zpočátku nutné často, denně či obden, později se intervaly kontrol prodlužují. I po nalezení nejvhodnější dávky, při níž jsou hodnoty INR stabilní, je však nutno kontroly INR provádět pravidelně, obvykle v intervalu několika týdnů.

Indikace a příslušné cílové hodnoty INR se odvíjejí od konkrétního klinického stavu pacienta, přičemž u léčby i sekundární profylaxe VTE, prevence ischemické cévní mozkové příhody (CMP) či systémové embolizace u fibrilace síní (FS), u aneurysmatu levé komory s trombem či jiné intrakardiální trombózy a rovněž v případě mechanické chlopenní protézy v aortální pozici je cílová hodnota stanovena na 2,5 v rozmezí 2–3. Odlišný přístup s vyšší intenzitou antikoagulace pak vyžaduje většina ostatních mechanických chlopenních protéz, u nichž je cílové INR 3 s doporučeným rozmezím 2,5–3,5.

Co se týče NÚ, relativně časté jsou zažívací potíže. Naštěstí velmi vzácnou komplikací je tzv. warfarinová nekróza. Ta je způsobena rozsáhlou trombózou venul a kapilár v podkožní tukové tkáni, může nastat právě při zahájení warfarinizace a paradoxně zprvu navozeném prokoagulačním stavu. Warfarin je pro svou teratogenitu kontraindikován v graviditě, a to 6.–12. týden těhotenství a od 36. týdne těhotenství. Během ostatních fází těhotenství je nutné pečlivě zvážit riziko ohrožení plodu vlivem užívání warfarinu a porovnat jej s možným rizikem pro matku a plod, pokud by warfarin užívání nebyl. Expozice v prvním trimestru vede k embryopatiím (hypoplazie nosního septa, tečkování v epifyzálních částech kostí, hypoplazie končetin), v kterémkoli trimestru může způsobit abnormality centrálního nervového systému. Při užívání v posledních týdnech gravidity hrozí riziko odloučení placenty a také riziko krvácení u novorozence, včetně intrakraniálního. Warfarin nepřechází do mateřského mléka, při léčbě lze kojít.^{9/}

Roční výskyt klinicky závažného krvácení se udává kolem 3–10 %, u život ohrožujícího krvácení jde o 1–2 % a u mozkového krvácení pak o 0,2–0,4 %. U pacientů s krvácivou komplikací a supratherapeutickým INR je nutno zvolit postup podle hodnoty INR a intenzity krvácení. Někdy postačuje jen vynechání jedné či více dávek warfarinu, jindy volíme vitamin K (Kanavit) jako antidotum. V případě, že se nejedná o závažné krvácení, mělo by být preferováno orální podání vitamínu K v nízkých dávkách, v závažnějších případech je nutno aplikovat vitamin K v pomalé i.v. infuzi a čerstvou mraženou plazmu. Množství čerstvé mražené plazmy potřebné ke korekci INR však může představovat velkou objemovou zátěž, a proto v urgentních případech s nutností rychlé a plné korekce INR je vhodnější podat přímo koncentrát protrombinového komplexu, případně rekombinantní aktivovaný faktor VII.

Tab. 1 Farmakologické vlastnosti DOAC^{12-15/}

léčivo	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
biologická dostupnost (%)	3–7	66 (bez jídla)	50	62
poločas eliminace (hod.)	12–17	5–9 (mladí), 11–13 (starší)	12	10–14
renální vylučování (%)	80	35	27	50
metabolizace v játrech se zapojením CYP3A4	ne	ano	ano	minimální (< 4% eliminace)
absorpce s potravou	žádný efekt	zvýšení AUC o 39 %	žádný efekt	zvýšení o 6–22 %
doporučeno užívání s jídlem	ne	ano	ne	ne
ovlivnění absorpce blokátory H ₂ receptorů či IPP	snížení o 12–30 % (není klinicky relevantní)	ne	ne	ne
gastrointestinální tolerance	dyspepsie v 5–10 % případů	bezproblémová	bezproblémová	bezproblémová

AUC – plocha pod křivkou plazmatické koncentrace; CYP3A4 – cytochrom P450 3A4; DOAC – přímá perorální antikoagulancia; IPP – inhibitory protonové pumpy

PŘÍMÁ ORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA

Přímá orální antikoagulantia (DOAC) jsou malé molekuly, které přímo inhibují jediný koagulační enzym – dabigatran inhibuje trombin, zatímco rivaroxaban, apixaban a edoxaban inhibují FXa.^{10/} Farmakologické vlastnosti DOAC shrnuje **tabulka 1**, zaregistrované indikace a dávkování jsou uvedeny v **tabulce 2**. V praxi nyní obvykle preferujeme jak pro léčbu pacientů s FS, tak v indikaci VTE užití DOAC před warfarinem. U pacientů s recidivující VTE či se závažným persistujícím protrombotickým faktorem mnohdy volíme dlouhodobou až trvalou antikoagulační léčbu, v těchto případech je volbou rivaroxaban či apixaban v redukováné dávce (viz **tabulka 2**). Riziko trombózy i krvácení je však dynamické, proto je třeba nemocné pravidelně kontrolovat a přehodnocovat poměr benefitu a rizika léčby.^{2/} Kromě uvedených indikací DOAC ještě platí pro rivaroxaban indikace ke snížení výskytu závažných kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou chorobou dolních končetin, a to v nízké dávce v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou.^{2,10,11/}

Riziko lékových interakcí DOAC ve srovnání s warfarinem je nízké, ale nikoli nulové. Roli v interakcích hraje jednak transportní glykoprotein P (P-gp) uplatňující se při absorpci DOAC, jednak cytochrom P450, resp. CYP3A4, zapojený do metabolismu rivaroxabanu a apixabanu. Vlivem silných induktorů či inhibitorů CYP3A4 či P-gp tedy může dojít k zesílení či zeslabení antikoagulačního účinku.^{16/} DOAC jsou kontraindikována v graviditě a při kojení. Hlavním nežádoucím účinkem léčby DOAC je krvácení (riziko závažného krvácení, včetně krvácení intrakraniálního, je však nižší oproti warfarinu). U nezávažného krvácení se doporučují lokální opatření (komprese, tamponáda, endoskopická léčba), dočasné vysazení DOAC a zvažování přerušování dalších antitrombotik (např. antiagregancia). U závažného krvácení po DOAC je nutné zvážit specifickou reverzi; v případě dabigatranu se volí podání idarucizumabu; u apixabanu a rivaroxabanu je indikován andexanet alfa, případně 4-faktorový PCC (prothrombin complex concentrate) v dávce 25–50 IU/kg, pokud andexanet není dostupný. U nedávného požití DOAC (do 2–4 hodin) lze zvážit podání aktivního uhlí. Hemodialýza je účinná pouze u dabigatranu, vzhledem k jeho nízké vazbě na plazmatické proteiny.^{17/} Ve stadiu klinických studií je vývoj **inhibitorů faktorů XI/XIIa**. Tyto faktory představují slibný cíl pro budoucí vývoj nových antikoagulantů, protože jejich inhibice účinně zabrání tvorbě patologických trombů při současném zachování hemostázy jako přirozené schopnosti organismu tvořit sraženiny v reakci na krvácení.^{18/}

KONTRAINDIKACE ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

Situace, kdy by se antikoagulantia neměla používat, obecně zahrnují aktivní závažné krvácení, těžkou nekontrolovanou hypertenzi, nedávnou hemoragickou CMP a pacienty s vysokým rizikem krvácení. Mnohdy je kontraindikace jen relativní, neboť nepodání antikoagulantia by mohlo vést k závažným až fatálním následkům. Je tedy třeba vždy vyhodnotit konkrétní situaci. Považujeme-li antikoagulační léčbu za vysoce rizikovou, pak přicházejí v úvahu alternativní léčebné strategie (např. uzávěr ouška levé síně u pacientů s FS či filtr dolní duté žíly u pacientů s akutním VTE).^{19,20/}

SPECIFICKÉ SKUPINY PACIENTŮ

NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ A VTE

Od počátku 21. století se LMWH používaly jako preferovaná antikoagulační léčba u trombózy spojené s nádory (cancer associated thrombosis, CAT). Důvodem byl prokázáný příznivější profil u CAT oproti VKA, resp. vyšší účinnost v prevenci recidivy VTE při srovnatelném riziku krvácení. Po nástupu DOAC do klinické praxe proběhla série randomizovaných klinických studií (RCT), které porovnávaly DOAC s LMWH u CAT. Bylo prokázáno, že DOAC jsou stejně účinné jako LMWH v prevenci recidivy VTE a mají srovnatelné riziko krvácení, alespoň u pacientů s nádory mimo gastrointestinální (GIT) a urogenitální trakt. Vzhledem k výhodě perorálního podávání (oproti parenterálnímu), zejména při dlouhodobé léčbě se DOAC i u onkologických pacientů stávají preferovanými přípravky před LMWH. Nicméně přetrvávají důležité výhrady, jako jsou rizikové faktory pro krvácení, lékové interakce a problémy s absorpcí. Doporučení k užívání antikoagulantů u pacientů s CAT jsou uvedena např. v klinických pokynech Evropské společnosti pro lékařskou onkologii (ESMO)^{21/} a zahrnují tyto tři zásady:

1. Kontrola faktorů zvyšujících riziko krvácení

Rizikové faktory mohou souviset s pacientem (např. vyšší věk, extrémní tělesná hmotnost, křehkost, těžké renální selhání), s lokalizací nádoru, současnou medikací (včetně chemoterapie) či počtem trombocytů. Jelikož se tyto faktory mohou v čase měnit, je třeba riziko posuzovat individuálně a opakovaně. V rámci obecných opatření je nutné ověřit správnou indikaci antikoagulace, ovlivnit modifikovatelné rizikové faktory krvácení (např. hypertenzi, renální insuficienci či polypragmazií) a vyhnout se lékům potencujícím krvácivé riziko, jako jsou nesteroidní antiflogistika nebo antiagregancia. Současně je klíčové

Tab. 2 Použití DOAC v jednotlivých indikacích^{12-15/}

Indikace	Léčivo (dávkování a doporučená délka léčby)			
	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
prevence iCMP a systémové embolizace u nevalvulární FS*	150 mg 2× denně 110 mg 2× denně, je-li: věk ≥ 80 let nebo CrCl v rozmezí 30–50 ml/min. nebo současně užíván verapamil nebo věk 75–80 let a vyšší riziko krvácení dlouhodobá léčba	20 mg 1× denně 15 mg 1× denně, je-li: CrCl v rozmezí 30–50 ml/min. dlouhodobá léčba	5 mg 2× denně 2,5 mg 2× denně, jsou-li přítomny alespoň 2 faktory z následujících: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérový kreatinin ≥ 133 mol/l dlouhodobá léčba	60 mg 1× denně 30 mg 1× denně, je-li: CrCl v rozmezí 15–50 ml/min. nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol dlouhodobá léčba
léčba a sekundární prevence VTE	150 mg 2× denně po předchozí léčbě LMWH (min. pětidenní) 110 mg 2× denně při vyšším riziku krvácení úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**	15 mg 2× denně v prvních 21 dnech, poté 20 mg 1× denně či 15 mg 1× denně při vyšším riziku krvácení Po 6 měsících možno snížit na 10 mg 1× denně úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**	10 mg 2× denně v prvních 7 dnech, poté 5 mg 2× denně, po 6 měsících možno snížit na 2,5 mg 2× denně úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**	60 mg 1× denně po předchozí léčbě LMWH (min. pětidenní) 30 mg 1× denně, je-li: CrCl v rozmezí 15–50 ml/min. nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol minimálně 3 měsíce**
prevence VTE po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu	220 mg 1× denně 150 mg 1× denně, je-li: věk ≥ 75 let nebo CrCl v rozmezí 30–50 ml/min. nebo současně užíván verapamil, amiodaron či chinidin 28–35 dní (kyčel), 10 dní (koleno)	10 mg 1× denně 5 týdnů (kyčel), 2 týdny (koleno)	2,5 mg 2× denně 32–38 dní (kyčel), 10–14 dní (koleno)	

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda; DOAC – přímá orální antikoagulantia; CrCl – clearance kreatininu; FS – fibrilace síní; LMWH – nízkomolekulární heparin; VTE – žilní tromboembolismus

* u dospělých pacientů s nevalvulární FS indikovaných k antikoagulační léčbě

** po dobu 3 měsíců, pokud vyvolávající faktor VTE již pominul; po dobu 6 měsíců v případě idiopatické VTE; po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilii

zhodnotit možné interakce s protinádorovou léčbou a zajistit vhodnou gastroprotektici k prevenci krvácení z GIT.

Lokalizace nádoru má zásadní význam – nádory GIT a urogenitálního traktu mají vyšší riziko krvácení při léčbě DOAC než při LMWH, což vede ke zvýšenému výskytu závažných krvácení (zejména u rivaroxabanu a edoxabanu, méně u apixabanu). Přítomnost primárních mozkových nádorů či metastáz je spojena s vyšším rizikem intrakraniálního krvácení (ICH), toto riziko se zvyšuje při jakékoli antikoagulační terapii. Podle nedávné metaanalýzy jsou DOAC spojena s nižším rizikem ICH než LMWH, a to zejména u pacientů s primárními mozkovými nádory.^{22,23/}

2. Pečlivý výběr antikoagulancia

Upřesnění volby antikoagulační léčby u CAT je uvedeno v **tabulce 3**.

3. Zvážení extenze antikoagulační léčby

Extenze léčby CAT po 3–6 měsících závisí na poměru rizika trombózy a krvácení, které ovlivňuje zejména typ a rozsah nádoru, stav pacienta či anamnéza VTE.^{21/} Prodloužení antikoagulace je indikováno při aktivním nádoru nebo probíhající léčbě, přičemž ke snížení rizika krvácení lze zvážit

Tab. 3 Volba antikoagulancia u CAT

Antikoagulans Užití u CAT

LMWH	• je preferováno: – u lumenálních nádorů (či lézí) GIT, případně u lumenálních nádorů (či lézí) urogenitálního traktu a při vysokém riziku krvácení – při progresi malignity – při závažnější trombocytopenii (< 50 × 10⁹/l) – při emetogenní terapii, nauze, zvracení, poruchách absorpce z GIT – při riziku interakcí protinádorové léčby s DOAC či warfarinem • není vhodný při pokročilé renální insuficienci či kolísavé funkci ledvin
DOAC	• jsou preferována u malignit mimo GIT a urogenitální trakt • nejsou vhodná: – v případě anamnézy krvácení z GIT – v případě vysokého rizika krvácení či závažné trombocytopenie – při riziku lékových interakcí (na úrovni P-glykoproteinu a CYP3A4) – při pokročilé renální insuficienci či kolísavé funkci ledvin – u závažnější hepatopatie s koagulopatií • nejsou příliš vhodná u pacientů s nejistou adhezí k léčbě, neboť pravidelné používání není dobře kontrolovatelné rutinními koagulačními testy
warfarin	• lze zvážit: – je-li onkologické onemocnění stabilní či v remisi – v případě pokročilé renální insuficience – při extrémních odchylkách hmotnosti • není vhodný: – v případě projevů gastrointestinální toxicity protinádorové léčby, kachexie, jaterního selhávání

CAT – trombóza asociovaná s malignitou; CYP3A4 – cytochrom P450 3A4; DOAC – přímá orální antikoagulancia; GIT – gastrointestinální trakt; LMWH – nízkomolekulární heparin

redukci dávky DOAC.^{21/} Při recidivě VTE je třeba vyloučit neadherenci pacienta, progresi malignity či lékové interakce a navýšit dávku LMWH (o 20–25 %) nebo změnit režim, s možným návratem k perorální léčbě po stabilizaci.^{24/}

EXTRÉMY TĚLESNÉ HMOTNOSTI

I přes doporučení fixního dávkování DOAC může těžká obezita (BMI > 40 kg/m² či hmotnost > 120 kg) snižovat expozici léku. Metaanalýzy sice prokazují u morbidně obézních stejnou účinnost a nižší riziko závažného krvácení po DOAC (zejména apixabanu a rivaroxabanu) oproti VKA, v praxi však často preferujeme warfarin. Po bariatrické operaci bývá vstřebávání DOAC (hlavně rivaroxabanu a dabigatranu) sníženo, proto se doporučuje měřit plazmatické hladiny léku nebo preferovat VKA s monitorací INR. Při nízké tělesné hmotnosti (< 60 kg) bývají hladiny DOAC zvýšené. U edoxabanu je při hmotnosti pod 60 kg doporučena redukce dávky, u ostatních DOAC se volí individuální přístup s možností měření hladin či převedení na VKA.

VYŠŠÍ VĚK A KŘEHKOST

Věk a křehkost (ani časté pády) nejsou kontraindikací antikoagulační léčby – při správné indikaci její přínos jednoznačně převažuje. U pacientů ≥ 75 let jsou DOAC účinnější a bezpečnější než VKA, zejména díky nižšímu riziku ICH. Bezpečnost léčby zvyšuje podávání IPP, kontrola krevního tlaku a úprava dávkování podle věku, hmotnosti a renálních funkcí.

CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Chronické onemocnění ledvin (CKD) zvyšuje riziko tromboembolie i krvácení. U mírných a středních stadií jsou preferována DOAC, u nichž je však často nutná redukce dávky či kontrola hladin. U pokročilé renální insuficience se naopak doporučuje warfarin, a to díky možnosti spolehlivé monitorace účinnosti pomocí INR.

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

Antifosfolipidový syndrom (APS), resp. tzv. trombotický APS vyžaduje kvůli vysokému riziku recidivy trombózy dlouhodobou antikoagulační léčbu. Jednoznačně preferována jsou VKA s cílovým INR 2–3, což platí zejména pro vysoce rizikový APS s trojitou pozitivitou protilátek.^{25,26/}

LABORATORNÍ MONITORACE ÚČINNOSTI DOAC

Rutinní koagulační testy nejsou pro DOAC dostatečně citlivé; ke stanovení hladin se využívá dilutovaný trombinový čas (pro dabigatran) nebo anti-Xa test (pro inhibitory FXa). Výsledky však přesně nekorelují s klinickým účinkem ani bezpečností. Měření hladin má význam pouze ve specifických situacích (akutní krvácení, urgentní výkony, podání antidota, selhání ledvin či extrémní hmotnost). Paušální monitorování DOAC odborné společnosti nedoporučují.^{27/}

ZÁVĚR

Cílem antikoagulační léčby je prevence tromboembolismu při minimalizaci rizika krvácení, což vyžaduje pečlivou indikaci, správné dávkování a pravidelné přehodnocování stavu. Budoucností oboru je individualizace péče – od vývoje bezpečnějších molekul přes využití farmakogenomiky, point-of-care testování i zapojení AI, přičemž i v éře digitalizace zůstávají nezbytným základem anamnéza, klinické sledování a edukace pacienta.^{2/}

LITERATURA

Seznam literatury je k dispozici v online verzi článku nebo na vyžádání u redakce.

Farmakoterapeutické informace, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvoměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným. Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce <https://www.sukl.gov.cz> jsou v sekci Publikace dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků a časopisu Zdravotnictví a medicína.

Odborná redakce: Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň

Redakční rada: prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; PharmDr. MUDr. Vilma Vranová, Ph.D., Farmaceutická fakulta MUNI; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

Kontakt na redakci: e-mail: redakcefi@sukl.gov.cz

Korespondenční adresa: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00, Praha 10
ISSN 1211-0647