



Vážené kolegyně a kolegové,

v dnešním vydání laboratorních listů Vám přinášíme podrobné informace o antikoagulační léčbě v ambulantní praxi. Příjemné čtení.

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA V AMBULANTNÍ PRAXI

Ambulantní antikoagulační léčbu aplikuje lékař nejčastěji pacientům z důvodu prevence periferní embolizace při nevalvulární fibrilaci síní nebo při léčbě či prevenci žilního tromboembolizmu (VTE). V současné době máme v ambulanci k dispozici celou řadu antikoagulancií jako jsou nízkomolekulární hepariny, antagonisté vitamínu K či přímá perorální antikoagulantia.

Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

Nízkomolekulární hepariny nelze volně zaměňovat (jednotku za jednotku). Liší se molekulární hmotností, specifickou anti-Xa aktivitou a anti-IIa aktivitou, jednotkami, dávkováním a klinickou účinností a bezpečností. Při preskripci jednotlivých preparátů se řídíme SPC a indikačním omezením u jednotlivých preparátů pro hrazení zdravotní pojišťovnou. **Preskripce v současné době není limitována odborností.**

V ČR jsou dostupné:

- **Enoxaparin (Clexane)** - molekulová hmotnost 4200, poměr anti-Xa/anti-IIa 3.8
- **Nadroparin (Fraxiparine)** - molekulová hmotnost 4500, poměr anti-Xa/anti-IIa 3.5
- **Bemiparin (Zibor)** - molekulová hmotnost 3600, poměr anti-Xa/anti-IIa 8.0

LMWH používáme všude tam, kde je potřebná antikoagulační léčba a kde nelze podávat Warfarin či NOAC. Nejčastější indikací je léčba akutní VTE či profylaxe VTE po operaci, imobilizaci, u nádorových onemocnění, u recidivy VTE při warfarinisaci tam, kde nelze podávat NOAC (v graviditě, při hepatopatii, Budd-Chiariho sy., atd.).

Dávkování LMWH:

Enoxaparin (Clexane) podáváme při léčbě akutní VTE 2x denně v dávce 1mg/kg hmotnosti (0,6 - 1,0ml) s.c. po dobu 10 dnů, v profylaxi VTE podle váhy a rizika vzniku VTE v dávce 0,2 - 0,4ml s.c. 1xdenně. Výše uvedená dávka se redukuje při CrCl 15 - 30 ml/min o 50%, nebo se prodlužuje interval aplikace. V terminálním stádiu renální insuficience (CrCl pod 15ml/min.) se aplikace nedoporučuje.

Nadroparin (Fraxiparine) se při terapii akutní VTE podává podle váhy 2x denně v dávce 0,5 - 0,9ml s.c. po dobu 10 dnů, v dávkách profylaktických pak podle váhy a rizika vzniku TEN v dávce od 0,3 po 0,6ml 1x denně s.c. Při CrCl mezi 30 - 50ml/min. se dávka snižuje cca o 25%. Pod CrCl <30ml/min. je aplikace kontraindikována.

Bemiparin (Zibor) se při terapii VTE podává v dávce 115 IU anti-Xa/kg tělesné hmotnosti jednou denně s.c. po dobu 7 - 10 dnů, při závažné renální insuficienci (CrCl <30ml/min.) se doporučuje redukce na 75% dávky (85 IU anti-Xa/kg jednou denně) s monitorací efektu anti-Xa aktivity za 4 hod. po aplikaci.

Monitorování léčby: LMWH běžně nevyžadují monitorování efektu anti-Xa aktivity. Monitorace se doporučuje u nemocných s pokročilou renální insuficiencí (CrCl <50 ml/min.) či s hmotností pacienta pod 50 a nad 100 kg testem kalibrovaným na konkrétní LMWH. Odběr vzorku má být proveden za 4 hod. po aplikaci LMWH a hodnota anti-Xa se má pohybovat mezi 0,5 - 1,1 anti-Xa U/ml. Během aplikace je nutné monitorovat KO vzhledem k možnému rozvoji HIT.

Léčba krvácení: Krvácení je při aplikaci LMWH velmi řídkou komplikací, pokud dodržujeme redukci dávky při renální insuficienci. Při drobném krvácení pouze přerušíme aplikaci, u větších krvácení aplikujeme protamin (eliminujeme ale jen účinek anti-IIa) a podáváme mraženou plazmu, u ŽOK přidáváme i NovoSeven.

Antagonisté vitamínu K – Warfarin:

Tato skupina léků se v antikoagulační léčbě úspěšně používá již přes 60 let. Warfarin patří mezi kumariny se středně dlouhým biologickým poločasem (18 - 70hod.). Blokuje vitamín K a tím vede k tvorbě koagulačně neúčinných (PIVKA) faktorů (II, VII, IX, X), ale také ke snížení inhibičních faktorů (protein C, S a Z). Bohužel ve farmakokinetice Warfarinu jsou velké interindividuální rozdíly vzhledem k polymorfizmům vitamín K reduktázy a systému CYP2C9. Další nevýhodou tohoto léku jsou četné lékové interakce a nutnost dodržování stejných dietních návyků po nastavení terapeutické dávky. „Warfarinová dieta“ se dnes již nedoporučuje.

Výhodou léčby Warfarinem je její dostupnost, ekonomická výhodnost, dlouhodobé zkušenosti a časová neomezenost aplikace z hlediska úhrady.



Zelené linky:

800 801 810, 800 801 811 - Praha
800 224 499 - České Budějovice

 www.citylab.cz

Dávkování je individuální, obvykle se začínáme dávkou 10 mg p.o. po 3 dny se stanovením INR, nebo s dávkou 7,5 mg p.o. po 4 dny se stanovením INR a následnou úpravou dávky dle výsledku. Zahájení aplikace Warfarinu musí být vždy překryto současnou aplikací LMWH do dosažení terapeutického rozmezí. Doporučené terapeutické rozmezí je obvykle mezi 2.0 - 3.0 INR. V některých klinických situacích se však interval zvyšuje mezi 2,5 - 3,5 INR (např. u mechanické chlopenní náhrady). Léčbu není nutné přerušovat u drobných chir. výkonů jako jsou např. nekomplikované zubní extrakce, operace katarakty, atd.).

Monitorování léčby: Při dobře nastavené léčbě a dodržování dietních návyků kontrolujeme INR v intervalu 4 - 6 týdnů protrombinovým testem. Při dietním excessu či nasazení léku, který interferuje s Warfarinem, by se měla kontrola INR provést do 2 následujících dnů. Monitorování efektu je možné provádět jednak klasickým PT z žilní krve (přesnější), nebo tzv. POCT testem z kapilární krve (orientační).

Léčba krvácení: Krvácení je nejčastější komplikací léčby. Při drobném krvácení pouze přerušíme aplikaci. U větších krvácení aplikujeme vit. K (při i.v. aplikaci čas odpovědi po 2 hod., max. do 16 hod.), podáváme mraženou plazmu a u ŽOK i koncentráty protrombinového komplexu.

Přímá perorální antikoagulancia (NOAC):

Tato antikoagulancia máme k dispozici asi posledních 10 let a dle účinku je dělíme na přímé inhibitory F. Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) a přímé inhibitory F. IIa (dabigatran). Při jejich preskripci se musíme řídit SPC a indikačními i preskripčními omezeními. Jsou nevhodná u chlopenních náhrad.

Výhodou této skupiny je rychlý nástup účinku (hodiny), předvídatelný efekt, jednoduché p.o. dávkování bez nutnosti monitorace léčby, lepší bezpečnostní profil než u Warfarinu a minimální lékové i potravinové interakce. Nevýhodou je vysoká cena v porovnání s Warfarinem a tudíž omezení jejich úhrady ze strany zdravotní pojišťovny, které se týká zejména časové aplikace z důvodu léčby a prevence VTE či PE.

Preskripce u pacientů s **nevalvulární fibrilací** síní je možná již v rámci první volby v sek. prevenci (po cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické atace nebo systémové embolizaci), v primární prevenci za předpokladu přítomnosti alespoň jednoho rizikového faktoru (symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší podle klasifikace NYHA, věk vyšší nebo rovný 75 let, diabetes mellitus, hypertenze). **Léčba a sekundární prevence VTE nebo plicní embolie** je hrazena po dobu 3 měsíců pokud rizikový faktor vzniku trombozy pominul, po dobu 6 měsíců pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilií (zejména vrozenou, případně jde-li o recidivu proximální flebotrombozy nebo symptomatické plicní embolie a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvajících trombofilního stavu).

Preskripční omezení (internista, kardiolog, angiolog, hematolog, geriatr, ortoped, chirurg, neurolog). NOAC se nemá podávat v době gravidity a šestinedělí, u onkologických nemocných by měla být aplikace NOAC pouze s jejich písemným souhlasem po poučení - problém bývá v období trombocytopenií, lékem první volby jsou v tomto případě LMWH.

Dávkování: NOAC se aplikují dle zaběhnutých schémat bez nutnosti monitorování efektu. K redukcí dávky dochází u renální insuficience, vysokém věku a vysokém riziku krvácení či nízké hmotnosti nemocného.

Rivaroxaban (Xarelto): Léčba VTE, PE - 15 mg 2x denně p.o. po dobu 3 týdnů a dále preventivní dávka 20 mg jednou denně p.o. po dobu 3 - 12 měsíců. Při CrCl 15 - 50 ml/min. se dávka snižuje na 15 mg denně p.o. Aplikace Xarelta se nedoporučuje při CrCl <15ml/min.

Apixaban (Eliquis): Léčba VTE, PE - 10 mg 2x denně p.o. po dobu 7 dnů a dále preventivní dávka 2x 5 mg denně p.o. po dobu 6 měsíců a dále 2x 2.5 mg denně p.o. (je-li prodloužená aplikace indikována). Redukci dávky na 2x 2.5 mg denně p.o. provádíme u pacientů starších 80 let, hmotnosti pod 60 kg a CrCl 15 - 50ml/min. Aplikace se nedoporučuje při CrCl <15ml/min.

Edoxaban (Lixiana): Léčba VTE, PE se zahajuje aplikací LMWH po dobu min. 5 dnů, poté se přechází na aplikaci 60 mg Lixiany 1x denně p.o. K redukcí dávky na 30 mg jednou denně p.o. dochází u pacientů s hmotností pod 60 kg, s CrCl 15 - 50ml/min., nebo při současné aplikaci cyklosporinu, dronedaronu, erytromycinu či ketokonazolu. Aplikace se nedoporučuje při CrCl <15ml/min.

Dabigatran (Pradaxa): Léčba VTE, PE se zahajuje aplikací LMWH po dobu min. 5 dnů, poté se přechází na aplikaci Pradaxy v dávce 2x 150 mg p.o. denně. K redukcí dávky na 2x 110 mg p.o. denně dochází u pacientů starších 75 - 80 let, při vysokém riziku krvácení, u CrCl 30 - 50 ml/min., hmotnost pod 50 kg. Aplikace je kontraindikována u CrCl <30ml/min.

Monitorování léčby obvykle není nutné, monitorace se doporučuje pouze u krvácení, při recidivě CMP na léčbě NOAC, před trombolýzou či emergentním chirurgickým výkonem a u těžší renální insuficience.

Dabigatran (Pradaxa) - diluční TT test Hemoclot (Hemoclot trombin inhibitors test). Orientačně lze využít i aPTT test do dvojnásobného prodloužení.

Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana) se monitorují anti-Xa testem nakalibrovaným na konkrétní xaban. **Nelze použít test pro LMWH.**

Léčba krvácení: Pro Dabigatran je v současné době k dispozici specifické antidotum idarucizumab (Praxbind), který se používá při naléhavých chir. výkonech a při život ohrožujícím krvácení (ŽOK) při aplikaci Pradaxy. Pro xabany (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) zatím specifický inhibitor není v ČR k dispozici, v USA je k dispozici při léčbě život ohrožujícího krvácení při aplikaci rivaroxabanu a apixabanu andexanet alfa rekombinantní modifikovaný F. Xa. U ŽOK se u nás aplikují koncentráty protrombinového komplexu. Pokud má žena metroragie při NOAC, doporučuje se při menses přejít na LMWH.

Vypracoval: MUDr. Michal Chrz

Použité zkratky:

aPTT - parciální tromboplastinový test, **CMP** - cévní mozková příhoda, **CrCl** - clearance kreatininu, **HIT** - heparinem indukovaná trombocytopenie, **KI** - kontraindikace, **KO** - krevní obraz, **PE** - plicní embolizace, **POCT** - Point of Care Testing, **PT** - protrombinový test, **SPC** - Souhrn údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics), **VTE** - žilní tromboembolismus, **ŽOK** - život ohrožující krvácení

Použitá literatura u autora