

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA V AMBULANTNÍ PRAXI

MUDr. Debora Karetová, CSc., doc. MUDr. Jan Bultas, CSc.

II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Hlavní indikací podání antikoagulační léčby je trombembolická nemoc (TEN) – akutní flebotrombóza (FT) a plicní embolizace (PE). Současně v posledních letech narůstá nutnost podávání antikoagulantů v dalších indikacích, a sice u chronických kardiaků (při poruchách kinetiky levé komory srdeční, zejména v přítomnosti aneurysmat vyplněných trombem, u těžké systolické dysfunkce komory, po náhradě chlopní, u chronické fibrilace síní), při léčbě akutně vzniklé fibrilace síní kardioverzí, u gravidních (v rámci léčby nebo prevence TEN), dialyzovaných, v prevenci trombózy u onkologických nemocných, u rozsáhlých varikoflebitid a další řady onemocnění (ischemické cévní mozkové příhody apod.). Nízkomolekulární hepariny (LMWH) s následným převedením na warfarin jsou nadále základem léčby. Pokrokem je, že od loňského roku jsou jednoduše k dispozici i v ambulantní praxi a principy antikoagulační terapie tedy musí zvládnout široký okruh specialistů. Článek seznamuje se základními pravidly antikoagulační medikace a úskalími jejího podávání.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc, nízkomolekulární hepariny, perorální antikoagulace, ambulantní léčba a prevence trombózy.

ANTICOAGULANT THERAPY IN AMBULATORY CARE

Main indication for the anticoagulant therapy is a thromboembolic disease – deep vein thrombosis and pulmonary embolism. There is also increasing necessity of anticoagulant administration in other indications in recent years, i.e. in chronic cardiacs (in disturbed kinetics of the left ventricle, particularly in the presence of an thrombus filled aneurysms, the severe left ventricle systolic dysfunction, after a valve replacement, in chronic atrial fibrillation), in the cardioversion as a treatment of acute atrial fibrillation, in pregnant women (as a treatment or a prevention of thromboembolism), in patients on dialysis, in the prevention of thrombosis in oncological patients, in phlebitides of extensive varicosities and in many other patients (e.g. ischemic brain attacks etc.). Low molecular weight heparins (LMWH) with subsequent switch to warfarin are still the basic treatment. It is a progress they are simply available since last year even in ambulatory practice, so a wide range of specialists must handle the principles of anticoagulant therapy. Article introduces basic principles of anticoagulant therapy and risks of its administration.

Key words: thromboembolic disease, low molecular weight heparins, oral anticoagulation, ambulatory treatment and thromboses prevention.

Léčba a prevence trombembolické nemoci se opírala desetiletí výlučně o **heparin**, objevený již v roce 1916 McLeanem (heparinem nazván pro vysoký výskyt extrahovaných tzv. hepatofosfatidů s antikoagulačním účinkem). Heparin a jeho deriváty, stejně jako perorální antikoagulantia, působí antikoagulačně a antitromboticky díky inhibici tvorby a působení trombinu. Brání extenzi již vytvořeného trombu a vývinu nových trombů.

V minulosti probíhala aplikace heparinu výlučně za hospitalizace pro nutnost nitrožilního kontinuálního podání. Až s příchodem nízkomolekulárních heparinů a možností jejich aplikace podkožně, jedenkrát nebo dvakrát denně, se začalo uvažovat o léčbě akutních trombóz v ambulantní sféře. Výhodou nízkomolekulárních heparinů (proti nefrakcionovanému heparinu) je nepochybně vyšší biologická dostupnost, rychlejší nástup antitrombotického účinku a fixní dávkování dle hmotnosti bez nutnosti laboratorní monitorace. Co se týká léčby akutních flebotrombóz, zpočátku se připustila možnost ambulantní léčby distálních – v bérce lokalizovaných trombóz, v poslední době se však množí zprávy o bez-

pečnosti ambulantní léčby i u proximálních flebotrombóz (femoro-popliteálních). Přes některé limity svého působení jsou stávající užívaná antikoagulantia (nízkomolekulární hepariny a warfarin) dosud jedinými léky, které máme k léčbě trombóz. Porozumění strategii užití jednotlivých přípravků a problémům, které současně může medikace přinášet, je velmi důležité.

S vývojem nových antitrombotik se zdá, že jsou před námi další možnosti na poli ambulantní antikoagulační medikace, protože některé nové přípravky jsou srovnatelně účinné s nízkomolekulárními hepariny a přitom poskytují možnost perorální aplikace (např. řadou klinických studií prověřený ximelagatran).

Celá skupina heparinů se řadí mezi tzv. nepřímé trombinové inhibitory, což znamená, že pro jejich účinek je nutná vazba na antitrombin III, případně heparinový kofaktor II. Nefrakcionovaný heparin (UFH) v kombinaci s antitrombinem neutralizuje koagulační faktory – zejména IIa (trombin), Xa, ale i IXa, XIa a XIIa. Nízkomolekulární hepariny vyrobené chemickou nebo enzymatickou depolymerizací jsou složeny z menších řetězců

(průměrná délka řetězce je 15 sacharidových jednotek, molekulární hmotnost cca 5000 daltonů). Mají větší schopnost vazby na X. aktivovaný koagulační faktor a méně ovlivňují trombin. Interakce s trombinem je více vyjádřena u nízkomolekulárních heparinů s molekulární hmotností větší než 5000 daltonů. Nověji se zdá, že účinek je dán i ovlivněním derivace působků přirozeně se vyskytujících v endotelu s vlastním antitrombotickým působením (např. jde o prostanoidy, TFPI – inhibitor tkáňového faktoru, NO...).

Nefrakcionovaný heparin není ze současného pohledu ideálním antikoagulantem pro řadu známých nevýhod:

- nutnost kontinuální nitrožilní aplikace
- obtížná předpověditelnost míry účinku daná vazbou heparinu na řadu plazmatických bílkovin (přičemž hladiny zejména bílkovin akutní fáze jsou velmi kolísající veličinou), na endotelie a makrofágy, von Willebrandův faktor ap.
- nutnost časté laboratorní monitorace pro výše uvedené, efekt neutralizující vazby
- vliv na krevní destičky s možným vznikem trombocytopenie, případně trombózy

(heparinem indukovaná trombocytopenie – HIT vznikající vazbou na destičkový faktor 4, na něž se následně vážou protilátky)

- klinicky významný osteopenický efekt po dlouhodobé aplikaci (potlačením tvorby osteoblastů a aktivací osteoklastů)

Přibližně před 25 lety se díky pokroku v technologii objevily první **nízkomolekulární hepariny** (LMWH – Low Molecular Weight Heparins). K myšlence fragmentace standardního heparinu vedl poznatek, že důležitá inhibice X. koagulačního faktoru je způsobena pouze částí jeho molekuly o nízké molekulové hmotnosti. Hlavním cílem následně bylo eliminovat nevýhodné biologické a farmakologické vlastnosti nefrakcionovaného heparinu (především nehomogenitu plynoucí z výroby ze střevní sliznice vepřů a vazbu na bílkoviny plazmy). Hlavní předností nízkomolekulárních heparinů je právě minimální vazba na bílkoviny a buňky. Po subkutánní aplikaci většina reaguje s antitrombinem, čímž je neutralizován X. faktor a jiné. Příznivé farmakokinetické a biologické vlastnosti LMWH proti nefrakcionovanému heparinu jsou uvedeny v tabulce 1. Zásadní nevýhodou se může stát neznalost antidota v případě krvácení nebo nutnosti provést urgentní chirurgický zákrok.

Jednotlivé LMWH se liší ve svých farmakokinetických vlastnostech a nejsou proto zcela klinicky zaměnitelné. Nicméně nebyly nikdy v klinických studiích vzájemně srovnávány a není tedy možno říci, zda některý z nich je účinnější nebo bezpečnější než druhý.

I u nízkomolekulárních heparinů ale zůstává limitace inaktivovat trombin již vázaný fibrinem, proto také není dosahováno vždy plné disoluce trombu.

Klinické užití heparinů je stále široké: kromě tromboembolické nemoci je užíván v léčbě ischemické choroby srdeční – u akutních stavů (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu – po trombolýze, koronární intervenci), ale i u chronických kardiaků (fibrilace síní, stavy po náhradě chlopně, aneurysmata levé komory, těžké dysfunkce komory s přítomností spontánního echokontastu v echokardiografickém obraze apod.). Významné místo mají hepariny i v profylaxi tromboembolické nemoci: nízkomolekulární hepariny redukují riziko o 60–70%, snížena byla i celková mortalita u chirurgických a ortopedických nemocných, stejně tak se osvědčily v prevenci TEN u hospitalizovaných z interních příčin (snížení hospitalizační mortality o cca 30%).

Veškeré tyto vlastnosti byly doloženy v mnoha klinických studiích, zkoumajících

Tabulka 1. Výhody a nevýhody nízkomolekulárních heparinů

Farmakokinetická charakteristika	Klinický význam
Snížená vazba na bílkoviny	dobrá biologická dostupnost předvídatelná odpověď na dávku rezistence nepozorována
Předpověditelná reakce na dávku	dávkování dle tělesné hmotnosti monitorace není nutná
Delší plazmatický poločas	dávkování 1–2x denně
Malá molekulová hmotnost	dobrá absorpce po s.c. aplikaci
Menší vliv na trombocyty a endotel	snížené riziko vzniku trombocytopenie, obvykle i hemoragií
Neznalost antidota	nemožnost ukončit rychle léčbu
Limitace inaktivovat trombin již vázaný	neúplná disoluce trombu

efektivitu a bezpečnost aplikace. Stejná, či dokonce větší účinnost v léčbě tromboembolické nemoci byla provázena dobrým bezpečnostním profilem. Ať již léčíme čímkoliv, cíle léčby trombóz zůstávají stejné: 1. prevence extenze trombu, embolizace, vzniku dalších trombů a zabránění souvisejících komplikací stavu, včetně smrti, 2. snížení pravděpodobnosti vzniku potrombotického syndromu maximální rekanalizací řečiště, 3. předejití nejběžnější komplikaci léčby antikoagulancii – tedy snížení rizika navození krvácení.

Nízkomolekulární hepariny jsou v současnosti lékem volby u hlubokých žilních trombóz, ať již komplikovaných plicní embolizací nebo bez ní.

Všechny dosud publikované studie s různými LMWH prokázaly stejnou nebo dokonce vyšší bezpečnost a účinnost proti konvenčnímu heparinu. Staly se proto definitivně lékem volby u akutních trombotických stavů.

Dávkování LMWH a délka podání: podáváme 0,1 ml přípravku podkožně na 10 kg hmotnosti nemocného, efektivnější se ukázalo dávkování 2x denně pod dobu alespoň 5 dnů, ve kterých již současně aplikujeme perorální antagonisty vitamínu K a LMWH vysazujeme ve chvíli, kdy INR dosáhne hodnoty nad 2,0 ve 2 po sobě jdoucích dnech. Obvyklá doba aplikace nízkomolekulárního heparinu je tedy 7–10 dnů, minimálně by měla být alespoň 5 dnů.

Nízkomolekulární hepariny dávají možnost léčby velké části nemocných s konče-

tinovou flebotrombózou v domácím režimu, čímž v řadě zemí, kde byly porovnávány náklady na ambulantní a hospitalizační léčbu došlo k podstatné redukci nákladů v případě ambulantní léčby. Pouze některé, dnes již přesně vymezené stavy – zejména přítomnost komplikujících přidružených onemocnění – vylučují ambulantní léčbu flebotrombóz. Jde například o těžkou obezitu, renální nedostatečnost a stavy spojené se zvýšeným rizikem krvácení (chirurgická léčba v nedávné době, trauma, aktivní vředová gastroduodenální nemoc, nekorigovaná arteriální hypertenze). Stavy komplikované plicní embolizací jsou nadále určeny k léčbě za hospitalizace.

Ambulantní podání LMWH: Hlavní výhody nízkomolekulárních heparinů – intermitentní subkutánní aplikace (1–2x denně), fixní dávkování dle tělesné hmotnosti bez nutnosti monitorace antikoagulačního působení – vedou tedy k možnosti bezpečné léčby v domácím prostředí.

Rozhodneme-li se nemocného léčit ambulantně, pak musí být obsáhlé informován o vlastní diagnóze, cílech léčby, možných neobvyklejších komplikacích (zejména musí hlásit ev. dušnost a případné krvácení) a současně je důležitá praktická instruktáž, jak aplikovat podkožní injekce. Nemocného informujeme, že nemusí ležet na lůžku, ale může přecházet, chodit na kontroly apod. Na začátku bychom měli mít k dispozici základní laboratorní stanovení hodnot krevního ob-

Tabulka 2. Přehled nízkomolekulárních heparinů (registrované v ČR vyznačeny)

Generický název	Obchodní název	Střední mol. hmotnost	Poměr Anti-Xa/anti-IIa
Ardeparin	Normiflo	6 500	1,9
Dalteparin	Fragmin	6 000	2,7
Enoxaparin	Clexane	4 200	3,8
Nadroparin	Fraxiparin	4 500	3,6
Parnaparin	Fluxum	5 000	3,7
Reviparin	Clivarine	4 000	3,5
Tinzaparin	Logiparin	6 000	1,9

razu, funkce jater a ledvin a hemokoagulační testy (INR, aPTT). S nemocným musíme být každodenně alespoň v telefonickém kontaktu a připravit schéma, kdy nemocný zahájí léčbu warfarinem a kdy se dostaví na laboratorní testy (stanovení INR cca 4. den po zahájení medikace warfarinem).

Perorální antikoagulační terapie

Perorálně účinná antikoagulancia jsou v dnešní době stále častěji podávána v široké škále indikací (viz výše).

Nejčastěji užívanými přípravky jsou **kumariny** – jejich efekt je dán antagonizmem vůči vitamínu K, který je důležitým kofaktorem při syntéze koagulačních faktorů (f. II, VII, IX a X) – proteinů. Kromě snížení prokoagulační aktivity těchto faktorů je však ovlivněna i karboxylace regulačních antikoagulačně působících proteinů C a S, čímž se zvyšuje přechodně zpočátku prokoagulační potenciál.

Nejběžněji používaným přípravkem u nás i ve světě je **Warfarin (4-hydroxykumarin)**. Naopak výroba českého originálního přípravku ethyl-biskumacetátu (Pelentan, Pelentanetiae) končí. Warfarin je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu, jídlo prodlužuje dobu absorpce, ale nesnižuje její míru. Jeho poločas je 36–42 hodin, cirkuluje v krvi vázán na plazmatické proteiny (především albumin) a akumuluje se v játrech, kde jeho jednotlivé izomery jsou metabolizovány různými způsoby. Různá odezva na dávku je u jednotlivců ovlivněna geneticky, jde o možnou mutaci genu pro jeden z běžných enzymů cytochromu P450 (CYP2C9), čímž je dána aktivita hepatálního enzymu odpovědného za metabolismus S-izomeru. Různá odpověď na podání warfarinu závisí krom genetických faktorů i na přidružených chorobných stavech, medikaci a dietních zvyklostech. Efekt je ovlivněn na úrovni absorpce a degradace. Prochází placentou, není však vylučován do mateřského mléka. Warfarin dosahuje plného účinku za 2–7 dnů od počátku podání (v tomto období se vylučují koagulační faktory již dříve

Tabulka 3. Interakce léků s warfarinem

Léky zvyšující efekt warfarinu	amiodaron, chinidin cimetidin, omeprazol, cizaprid ciprofloxacin, clarithromycin, erytromycin, tetracyklin, neomycin, cotrimoxazol, izoniazid fluvastatin, simvastatin, klofibrát metronidazol, ketokonazol, flukonazol, piroxicam, fenylbutazon, indometacin, acetylosalicylová kyselina, tiklopidin, sulfasalazin, tyroxin, tamoxifen, metylprednisolon alopurinol alkohol
Léky snižující efekt warfarinu	antihistaminika, antacida, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, griseofulvin, cholestyramin, sukralfát, cyklosporin perorální kontraceptiva

syntetizované), proto se také podává několik dnů souběžně s heparinem.

Antikoagulační efekt warfarinu je zásadně ovlivněn i množstvím vitamínu K v dietě – jeho nadbytek při suplementaci nebo zeleninové dietě je spojen se snížením účinku léku, naopak nedostatkem vitamínu K v dietě (nemocní na antibioticích, malabsorpce tuků) je efekt potencionován. Stejně tak dysfunkce hepatocytů je spojena s výraznější odezvou na léčbu vzhledem k porušené tvorbě koagulačních faktorů. Odpověď na podání warfarinu zvyšují dále hypermetabolické syndromy nebo tyreotoxikóza. Velké množství léků vykazuje interakce s warfarinem, čímž dochází ke snížení nebo zvýšení jeho účinku (viz tabulka 3).

Dávkování: obvyklou denní udržovací dávkou jsou 1,5–10 mg, ale u některých jedinců je nutno podávat k udržení žádoucí hodnoty INR i dávky vysoké (až 20 mg). Menší dávky jsou naopak obvyklé u jedinců nad 80 let, se vstupně vyšší hodnotou INR, známou jaterní lézí, srdečním selháním apod. V době překryvné léčby heparinem a warfarinem by neměla být warfarinizace příliš agresivní (dříve se běžně zahajovalo dávkami 15 mg, což je dnes považováno za chybu), protože se zdá, že dochází ke „spotřebování“ i antikoagulačně působících proteinů. Proto se nyní dává přednost zahájení aplikace warfarinu průměr-

nou udržovací dávkou (5 mg) s umožněním postupného rozvoje účinku (monitorováno INR testem). Z léků, které potencují efekt warfarinu, jde především o většinu antibiotik, antimykotika, nesteroidní antirevmatika, statiny, amiodaron, antiulcerosa. Mezi léky inhibující působení warfarinu patří barbituráty, karbamazepin, cholestyramin, cyklosporin, estrogeny a další (viz tabulka 3).

Monitorace: účinnost léčby je monitorována pomocí protrombinového času (PT), který odráží redukcí účinku koagulačních faktorů, závislých na hladině K vitamínu (II, VII a X). V současnosti je **INR (International Normalized Ratio)** zavedeným standardem k hodnocení účinnosti antikoagulace při medikaci warfarinem. Vyjadřuje poměr PT pacienta ku střednímu normálnímu PT (kontrola).

Terapeutické rozmezí hodnoty INR, o které usilujeme, se pohybuje u většiny stavů mezi 2,0 a 3,0. Zejména v úvodu léčby je nutné opakované stanovení INR k vytitrování adekvátní dávky warfarinu (zpočátku alespoň 1x týdně). Optimální pro nemocné je, aby byli sledováni v ambulancích specializovaných na léčbu a prevenci trombóz se stanovením INR každé 3–4 týdny. Množí se údaje o výhodnosti tzv. self-monitoringu. Nemocní mají v daném případě k dispozici doma monitory, které vyhodnocují INR z kapilární krve. Jde o stejný princip, jako když poučený diabetik

kontroluje účinnost léčby glukometrem. Naměřené hodnoty INR (v týdenním nebo dokonce kratším intervalu) nemocní hlásí do své „antikoagulační laboratoře či ambulance“, kde je stanovena příslušná dávka warfarinu dle aktuálně nahlášené hodnoty. Tato praxe ještě není v České Republice běžně zavedena, ale existuje a movitější pacienti si ji mohou již dopřát. Perspektivně se zdá, že bude velmi přínosná k udržení stabilního antikoagulačního efektu.

Komplikace léčby: nejobvyklejším nežádoucím účinkem warfarinizace je **krvácivá komplikace (u 5–10% léčených za rok)**. Krvácení je úměrně intenzitě zavedené antikoagulační medikace a riziko je největší během prvních měsíců léčby. Inklinují k němu nemocní s onemocněními gastrointestinálního a uropoetického traktu, nekorigovanou arteriální hypertenzí, jaterní insuficiencí, psychiatricky léčením atd. Nejobvykleji dochází ke krvácení z oblasti orofaryngeální, ze sliznice zažívacího a urogenitálního traktu. Naštěstí vzácné je intrakraniální krvácení, nitrokloubní, retroperitoneální, nitroční a další. Léčba krvácení závisí na hodnotě INR a urgentnosti situace. Doba poklesu INR je částečně předpověditelná dle výše udržovací dávky, ale nemocní s vysokými dávkami mohou být rychle metabolizující (proto i INR se může normalizovat rychleji) než pomalu metabolizující pacienti na nízkých dávkách. Působení warfarinu lze účinně antagonizovat aplikací 5–15 mg vitamínu K (5–15 kapek Kanavitu), v případě těžšího krvácení je nutno podat čerstvě zmrazenou plazmu (15 ml na 1 kg hmotnosti), vyšší dávku vitamínu K a substituovat erytrocytární masami. Je-li nutný chirurgický výkon u warfarinizovaného nemocného, je proveditelný při poklesu INR na 1,5–1,8, stejně tak stomatochirurgický výkon nebo punkce tepny. Bezpečně lze krátkodobě přerušit warfarinizaci podávanou u nemocných v indikaci stavu po trombózách, pro fibrilaci síní, u srdečního selhání. V indikaci umělé chlopenní protézy by vynucené přerušování aplikace warfarinu mělo být nahrazeno přechodným podáváním nízkomolekulárního heparinu.

Obtížné udržení terapeutického rozmezí INR je dáno nejčastěji:

- interakcemi warfarinu s jinými léky a potravou (zelenina – brokolice, špenát, kapusta, apod.)
- nedostatečnou adherencí k léčbě (zejména u mladších mužů)
- hladověním, alkoholickými excesy, redukčními dietami

Dalšími možnými komplikacemi warfarinace mohou být **kožní změny**: purpura při zvýšené fragilitě kapilár, dermatitidy až kožní

nekrózy. Kožní, případně orgánové nekrózy (popsané ve svalech, nadledvinách) jsou vážným stavem na podkladě trombotizace venul a arteriol, ústícím až v gangrény, a zaviněny jsou nejčastěji přítomností vrozené či získané deficiencie proteinu C, méně často proteinu S a antitrombinu III. Mohou se však vyskytnout i při normálních hladinách těchto proteinů. Nebezpečí vzniku kožních lézí hrozí více v úvodních fázích léčby, zejména u vstupně nasazených vysokých dávek warfarinu. Byla popsána i **hepatotoxická a imunoalergická reakce** jako u řady jiných léků.

Doba trvání perorální antikoagulace: délka nutné antikoagulační terapie po trombotické příhodě závisí na řadě faktorů:

- zda trombóza vznikla při známém rizikovém disponujícím faktoru (FT sekundární)
- zda jde o riziko přechodné nebo trvalé
- na lokalizaci trombózy (distální – proximální)
- určení, zda jde o prvou nebo opakovanou trombotickou příhodu
- u idiopatické trombózy (nejasná příčina vzniku) je vyšší riziko rekurence, současně nutno myslet na možnou přítomnost maligního, okultně probíhajícího onemocnění
- na posouzení rizika krvácení daného pacienta

V praxi lze doporučit následující **schémata nutné délky antikoagulace**:

- izolovaná bérková trombóza má být následně antikoagulována alespoň 6 týdnů, běžně 3 měsíce
- při proximální trombóze, případně provázené plicní embolizací, je nutnost antikoagulace 3 měsíční, pominula-li riziková situace (chirurgický výkon, sádrová fixace, šestinedělí, imobilizace z interních příčin apod.). Pokud jde o idiopatickou trombózu nebo trvá-li riziko (maligní onemocnění, trvalé snížení mobility atd.) je nutná alespoň 6 měsíční antikoagulace, popřípadě antikoagulujeme po dobu trvání rizikové situace (např. po dobu léčby onkologických pacientů)
- u zjištěných trombofilních stavů je doporučena 12 měsíční trvalá antikoagulace, zejména je-li přítomna abnormální hladina více faktorů, je-li homozygotní mutace V. faktoru. Nicméně nutno konstatovat, že optimální délka terapie u těchto stavů není definitivně stanovena.
- Pacienti s rekurentními trombózami, zejména komplikovanými plicní embolizací, nemocní s trombózami v nezvyklých lokalizacích, v přítomnosti trombofilii, jsou po zvážení indikováni i k doživotní antikoagulační medikaci

Vysazení perorálních antikoagulancií: pokud je warfarin vysazen náhle, normalizace hodnoty INR nastává asi po 4 dnech. Období následující po vysazení antikoagulancií je dobou zvýšeného rizika rekurence TEN. Není však jednoznačné, zda laboratorní nálezy, které o tomto svědčí, jsou klinicky významné. Studie porovávající náhlé proti pozvolnému vysazení antikoagulační terapie v obou případech našly zvýšené markery hyperkoagulability, bez klinické odezvy. Zůstává však běžnou praxí, že vysazujeme antikoagulancia postupně.

Těhotenství a kojení: warfarin je kontraindikován v prvním trimestru gravidity pro teratogenní působení (možnost navození chondrodysplázie, abnormalit centrálního nervového systému) nebo krvácení plodu. V druhém a třetím trimestru je popsán vývin mikrocefalie a slepoty po warfarinu. V těhotenství tedy zásadně léčíme trombózy a provádíme jejich profylaxi nízkomolekulárními hepariny (zde zůstává riziko krvácení, osteoporózy, trombocytopenie, předčasných porodů). Warfarin v aktivní formě nepřestupuje do mateřského mléka, proto ho lze po porodu bezpečně podávat.

Indikace antikoagulační terapie warfarinem: především v primární či sekundární prevenci TEN, v prevenci systémové embolizace u nemocných s chlopenními mechanickými protézami, při fibrilaci síní (zejména na podkladě mitrální chlopenní vady) a v období před a po plánované kardioverzi, v sekundární prevenci ICHS u některých vybraných stavů (tromby levého srdce, přítomnost spontánního echokontastu u nemocných s dysfunkcí levé komory). Warfarin nemá být užit při akutní trombóze v monoterapii, účinnější je heparin a fibrinolytikum. Stejně tak nemá být nasazován bez iniciálního podání heparinu, alespoň v prvních několika dnech (např. při nově vzniklé fibrilaci síní apod.)

Novinkou v antikoagulační léčbě jsou přímé trombinové inhibitory a pentasacharidy. Hlavní předností přímých trombinových inhibitorů je ovlivnění trombinu volného i vázaného. Další výhodou je lépe předvídatelný účinek vzhledem k tomu, že se nevážou na bílkoviny plazmy a nejsou neutralizovány destičkovým faktorem 4. Některé z nich – perorálně aktivní – aspirují v budoucnosti na rozšíření spektra antikoagulačně působících léků pro akutní i chronické podání.

Ze skupiny nekovalentních trombinových inhibitorů (**argatroban, napsagatran, inogatran, melagatran**) se zdá být nejslibnějším přípravek ximelagatran, již registrovaný pod názvem Exanta[®]. Jde o perorálně účinný přípravek, dobře se rezorbuje ze zažívacího traktu, který podléhá rychlé transformaci

v organismu na aktivní metabolit melagatran. Ximelagatran porovnáváný s nízkomolekulárním heparinem a následně warfarinem se ukázal v léčbě akutní žilní trombózy stejně efektivní, přičemž výhodou je možnost podání 2 tablet denně bez nutnosti monitorace, tudíž i mimo nemocnici. Stejně tak prolongovaná antikoagulace ximelagatranem vedla k nižšímu výskytu rekurentní trombózy (série studií THRIVE, prováděných i v České republice).

Kromě ximelagatranu jsou nadějně pentasacharidy, prověřené zejména v prevenci tromboembolismu a v řadě studií dávajících lepší výsledky proti stávajícím nízkomolekulárním heparinům. Inhibice trombinu vyžaduje navázání heparinu k antitrombinu III pentasacharidovou sekvencí. Struktura významné pentasacharidové jednotky byla identifikována v 80. letech, byly vyrobeny **syntetické pentasacharidy**, které jsou nyní v pokročilých fázích klinického zkoušení jako samostatné antikoagulační přípravky (**indaparinux**, **fondaparinux** – **Arixtra®**). Posledně jmenovaný, již registrovaný přípravek, silně brzdí působení aktivovaného X. koagulačního faktoru, který spojuje obě linie koagulace. Podává se podkožně v jedné denní dávce, bez nutnosti rutinní monitorace (nemění aPTT a protrombinový čas), neovlivňuje funkci destiček a není ani neutralizován destičkovým faktorem 4.

Závěr

Nejdůležitější při rozvaze o způsobu léčby akutní flebotrombózy je, zda léčit konzervativně – hepariny, nebo agresivně – fibrinolytiky. Teprve poté, rozhodneme-li se pro konzervativní postup, přichází rozhodnutí, zda ambulantně nebo za hospitalizace.

Pro ambulantní specialisty jde o organizačně náročnější akci v porovnání s „jednoduchým odesláním k hospitalizaci“, ale jde o jednoznačně se šířící trend, umožněný nově i snadnou preskripcí některého z nízkomolekulárních heparinů na recept bez nutnosti schválení revizním lékařem. Tento postup je nutno tedy v našich ambulancích nechat zaběhnout a výsledkem, krom úspory nákladů na léčení, bude i řada spokojených pacientů, kteří ocení možnost léčby v domácím prostředí.

Literatura

1. Crowther MA, Ginsberg JS, Hirsh J. Practical Aspects of Anticoagulant Therapy. From Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1497–1517.
2. Ginsberg JS, Hirsh J. Treatment of Venous Thromboembolism. From Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1405–1413.
3. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. Circulation 2001; 103: 2994–3018.
4. Hirsh J. Low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. Am. Heart J. 1998; 135: S 336–342.
5. Hyers TM. Management of venous thromboembolism. Past, present and future. Arch Intern Med, 2003; 163: 759–768.
6. Kaplan KL, Francis CW. Direct thrombin inhibitors. Semin. Hematol. 2002; 39 (3): 187–196.
7. Pinede L, Duhaut P, Ninet J. Management of oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. Eur.J.Int.Med. 2001; 12: 75–85.
8. Přerovský I. s kol. Arteriální a žilní trombóza. Galén, 2001.
9. Rosenberg RD. Redesigning Heparin. NEJM 2001; 344: 673–675.
10. Turpie AG. A synthetic polysaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis. NEJM 2001; 345: 291–292.
11. Van Aken H, Bode C, Darius H, et al. Anticoagulation: the present and future. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2001; 7 (3): 195–204.
12. Weitz JI, Hirsh J. New Anticoagulant Drugs. Chest 2001; 119: 95S–107S
13. Weitz JI, Hirsh J. New antithrombotic Drugs. From Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1529–1545.