

Nízkomolekulární hepariny – jejich význam v současné praxi

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.¹, doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.²

¹Farmakologický ústav, 3. LF UK Praha

²II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK Praha

S nástupem nových přímých inhibitorů trombinu (dabigatran) či inhibitorů faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban aj.) vyvstala potřeba kriticky zhodnotit místo již zavedených nepřímých inhibitorů faktoru Xa a trombinu – nízkomolekulárních heparinů (LMWH) a znovu určit jejich místo mezi ostatními antikoagulancii. Vzhledem k rychlému nástupu účinku, spolehlivému efektu, možnosti aplikovat 1–2× denně a nižším nákladům na léčbu zůstávají LMWH účinnými léky v profylaxi trombotických komplikací při výkonech na nosných kloubech. Rivaroxaban a apixaban jsou v této indikaci účinnější, nicméně nákladnější, stejně jako dabigatran. V indikaci léčby flebotrombózy a plicní embolie jsou stále při horší dostupnosti fondaparinuxu LMWH léky první volby. V další významné indikaci, při léčbě akutních koronárních příhod typu STEMI a non-STEMI, zůstávají nízkomolekulární hepariny, konkrétně enoxaparin, rovněž zlatým standardem. V této indikaci je alternativou pentasacharidfondaparinux. Efekt přímých inhibitorů trombinu i faktoru Xa je prověřován. Při porovnání nízkomolekulárních heparinů navzájem nacházíme rozdíly ve farmakokinetických i farmakodynamických vlastnostech. Zdá se, že molekuly s menším množstvím sacharidových jednotek jsou výhodnější. Přímé srovnání efektu v různých indikacích bohužel nemáme, nicméně např. u akutních koronárních příhod můžeme srovnat efekt proti nefrakcionovanému heparinu. V tomto srovnání je enoxaparin výhodnější než nefrakcionovaný heparin, dalteparin a nadroparin nejsou horší než nefrakcionovaný heparin. Podíváme-li se na nízkomolekulární hepariny z hlediska doloženého účinku a schválených indikací, pak opět nejvíce dokladů o efektu je k dispozici pro enoxaparin.

Klíčová slova: nízkomolekulární hepariny, LMWH, enoxaparin, bemiparin, nadroparin, dalteparin, parnaparin, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban.

Low molecular weight heparins – their significance in current practice

With the advent of novel direct thrombin inhibitors (dabigatran) or factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, etc.), a need has emerged to critically evaluate the role of established indirect factor Xa inhibitors and thrombin inhibitors, low molecular weight heparins (LMWHs), and to redefine their position among the other anticoagulants. Given the rapid onset of action, a reliable effect, the possibility to be administered once or twice daily and lower treatment costs, LMWHs remain to be effective drugs in the prophylaxis of thrombotic complications during procedures involving weight-bearing joints. For this indication, rivaroxaban and apixaban are more effective, but more costly, and so is dabigatran. In the treatment of phlebothrombosis and pulmonary embolism, LMWHs are still the drugs of first choice given the poorer availability of fondaparinux. In treating acute coronary events such as STEMI and non-STEMI, another important indication, low molecular weight heparins, namely enoxaparin, remain the gold standard as well. For this indication, the pentasaccharide fondaparinux is an alternative. The effect of direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors is being tested. When low molecular weight heparins are compared with each other, differences in both pharmacokinetic and pharmacodynamic properties can be found. Molecules with lower amounts of saccharide units appear to be more advantageous. A direct comparison of effect in various indications is unfortunately unavailable; however, for instance in acute coronary events, their effect can be compared to that of unfractionated heparin. In this comparison, enoxaparin is more advantageous than unfractionated heparin; dalteparin and nadroparin are not inferior to unfractionated heparin. When looking at low molecular weight heparins in terms of documented effect and approved indications, then again the largest body of evidence on effect is available for enoxaparin.

Key words: low molecular weight heparins, LMWH, enoxaparin, bemiparin, nadroparin, dalteparin, parnaparin, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban.

Interní Med. 2011; 13(11): 440–444

Léčba a prevence pandemie kardiovaskulárních chorob je založena na multifaktoriální intervenci. Jeden z hlavních pilířů stojí na prevenci trombotické okluze postižených tepen a snížení rizika tromboembolické příhody podáváním antitrombotik. Dobře vedená léčba zásadním způsobem snižuje riziko trombotických či tromboembolických komplikací a zlepšuje prognózu nemocných. V praxi bohužel jen necelá polovina indikovaných nemocných je skutečně lege artis léčena.

V současné době přichází řada nových antitrombotik, zejména antikoagulancií, proto je vhodné se podívat na přednosti již zavedených postupů a srovnat je se strategiemi novými.

Kdy je indikována antitrombotická léčba?

Odpověď, v obecné rovině, je relativně jednoduchá – všude tam, kde riziko trombotické komplikace převyšuje riziko krvácení. Riziko trombózy se liší stav od stavu. Na jednom pó-

lu indikací – při vysokém riziku trombózy a jejího progresu – stojí akutní koronární příhody nebo prevence flebotrombózy po rozsáhlých ortopedických výkonech. Na pólu druhém je například primární prevence kardiovaskulárních chorob. Rovněž nebezpečí významného krvácení se liší – stoupá od méně než 1 % ročně (např. při léčbě klopido-grelem či kyselinou acetylsalicylovou u subakutních a chronických stavů) na více než 10 % ročně (např. u kombinace duální protidestičkové léčby s antikoagulancii při léčbě

akutních koronárních příhod). Proto k docílení výhodného poměru benefitu a rizika vybíráme optimální a adekvátní léčebnou strategii pro konkrétní klinickou jednotku, a dokonce pro daného pacienta.

Antitrombotická léčba má zásadní postavení jak v prevenci trombózy u nemocných s chronickým aterosklerotickým postižením (tj. s ICHS, po mozkové příhodě či při ateroskleróze lokalizované v periferním řečišti), tak i v léčbě akutních cévních příhod. Vhodnou léčebnou strategií zabráníme tvorbě a progresi trombu, a dokonce můžeme docílit časnou rekanalizaci tepny již trombotizované. V tepenném řečišti může vzniknout trombus též v místě aneurymatické dilatace, kdy často vyplní vlastní vak.

Druhou indikací antitrombotik je prevence vzniku trombu v srdečních oddílech (při fibrilaci síní, při aneurysmatu komor, po implantaci chlopenních náhrad apod.) a jeho následné embolizace do systémové, zejména mozkové cirkulace.

Další velmi důležitou oblastí je profylaxe a léčba trombózy v žilním systému při oblenění krevního toku a při aktivaci hemostázy. Nejčastější indikací zde je riziko tromboembolie při venostáze v oblasti dolních končetin a pánevních žil. Riziko je kritické zejména v perioperačním období, po úrazu, při akutním či maligním onemocnění – tj. u stavů spojených s inaktivitou, obleněním toku a s aktivací hemostázy či při aktivaci působců spojených s hemostatickými ději. Obdobně je riziko tromboembolie spojeno s venostázou při varikózně degenerovaném žilním systému či při venostáze na podkladě kongestivního srdečního selhání. Zde však zpravidla bývá trombóza spojena s působením dalších přídatných faktorů.

Poslední skupinou indikací jsou trombofilní stavy. Sem patří např. vrozený nebo získaný antifosfolipidový syndrom či kumulace trombofilních mutací jednotlivých koagulačních faktorů. Jednotlivé trombofilie navyšují riziko rozdílně (např. heterozygotie Leidské mutace faktoru V mírně, deficiencie antitrombinu nebo deficiencie proteinu C či S významně). Uplatňují se však zejména v součinnosti s ostatními expozičními faktory – hormonální antikoncepcí, obezitou, kouřením, obleněním toku a dalšími vlivy. Zejména při vzájemné kombinaci jednotlivých mutací může být riziko zvýšeno neúměrně a může být indikací k dlouhodobé antikoagulační léčbě.

Možnosti antitrombotické léčby

Léčebnou strategii cílíme buď na potlačení primární, tedy destičkové hemostázy, nebo na inhibici koagulace, tedy hemostázy sekundární. Vzhledem k zaměření článku se budeme věnovat

strategii antikoagulační. Vlastní hemokoagulační kaskáda v jednotlivých krocích amplifikuje tvorbu řetězce hemostatických působků: Relativně malé množství tkáňového faktoru, uvolněného z buněčných membrán různých buněk, zejména však při poškození subendoteliálních vrstev cévní stěny vede k spuštění vnější cesty hemostázy. Na jejím konci je uvolnění menšího množství trombinu. Ten spouští aktivaci faktoru V a VIII vnitřní cestu koagulace, která navodí uvolnění mnohonásobně většího množství trombinu. Jeho primární úlohou, vedle řady dalších, je polymerizace rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou fibrinovou síť. Na jednotlivých úrovních kaskády dochází ke zvýšení koncentrace níže stojícího působku o 2–3 řády. Při takovémto potenciálu je nutná přítomnost antikoagulačního systému, který by udržel rovnováhu a omezil vývoj trombu jen na místo poškození cévy. Tento antikoagulační systém je reprezentován řetězcem trombin – trombomodulin – proteiny C a S. Část generovaného trombinu totiž vytvoří komplex s trombomodulinem (povrchovým proteinem endoteliální membrány), čímž pozbude hemokoagulační potenciál a naopak aktivuje proteiny C a S, které inaktivují faktor Va a VIIIa rozštělě hemokoagulační kaskády. Zajištění rovnováhy mezi oběma systémy je důležité, výsledkem vychýlení rovnováhy na úroveň koagulačního a antikoagulačního ramene je trombóza či krvácení.

Podíváme-li se, kde lze do koagulačního řetězce zasáhnout, je zajímavé se inspirovat přírodou. Řada živočichů sajících krev je životně závislá na inhibici hemostázy a zajištění tekutosti nasáté krve. Schéma řešení problému, tedy strategie inhibice koagulace, není v přírodě jednotná. Naopak téměř každý druh si našel vlastní cestu. Tak například pijavice lékařská produkuje hirudin inhibující trombin, komár blokuje aktivovaný faktor VIII (f. VIIIa), škrkavka inaktivuje komplex tkáňového faktoru s faktorem VIIa (f. VIIa), jihoamerický vampír inaktivuje aktivovaný faktor X (f. Xa), tasemnice obdobně aktivovaný faktor XIII (f. XIIIa) či klíště aktivovaný faktor IX (f. IXa).

Naše strategie farmakologické inhibice koagulace je postavena buď na snížení syntézy řady hemostatických působků závislých na vitaminu K (antivitaminy K, např. warfarin), nebo na blokádě jednoho či dvou faktorů – zpravidla trombinu nebo faktoru Xa (např. hepariny, xabany či gatrany). Léčiva odvozená od heparinu (heparin nefrakcionovaný, nízkomolekulární hepariny nebo pentasacharidy) inhibují zmíněné faktory nepřímo – aktivací antitrombinu. Aktivace antitrombinu zásadně zvýší afinitu k trombinu či

k faktoru Xa a umožní vazbu na katalytické místo těchto proteáz. Po navázání komplexu antitrombin-trombin či antitrombin-faktor Xa je heparin či pentasacharid uvolněn a celý cyklus se opakuje. V případě inhibice trombinu asi stokrát (jedna molekula heparinu postupně inhibuje asi 100 molekul trombinu) či v případě blokady f. Xa asi tisíckrát. Přímé inhibitory trombinu či f. Xa (gatrany, xabany či hirudin) se váží na katalytické místo těchto proteáz přímo a nevyžadují přítomnost antitrombinu.

Farmakologické rozdíly mezi inhibicí trombinu a inhibicí faktoru Xa

Výběr trombinu či aktivovaného faktoru X, jako cíle antikoagulační strategie, nebyl náhodný. Trombin je multipotentním působkem kontrolujícím řadu defenzivních a reparačních pochodů. Během fylogeneze se z něj stala klíčová molekula kontrolující primární, a zejména sekundární hemostázu. Pohled na trombin, jako na proteázu aktivující polymerizaci rozpustného fibrinogenu na vlákna fibrinu, resp. fibrinovou síť, je jen částí pravdy. Stejně důležitá je i funkce antitrombotická, která zajišťuje včasné zastavení koagulační kaskády po vytvoření zátky. Po vazbě na trombomodulin (TM) trombin ztrácí koagulační schopnosti a naopak aktivuje antikoagulační proteiny C a jeho kofaktor-protein S. V řadě tkání pak trombin aktivuje také specifické „proteázou aktivované receptory“ (PAR), které stimulují trombocyty, či v endotelu zvyšují syntézu řady prozánětlivých substancí, jako oxidu dusnatého, interleukinů či prostaglandinů. Komplexní pohled na trombin jako na proteázu s pro- i antihemostatickou funkcí či proteázu řídící reparační děje a proliferaci buněk účastnících se zánětu je velmi důležitý při výběru optimální léčebné strategie.

Aktivovaný protein C (APC) inaktivuje koagulační faktory Va a VIIIa, čímž působí jako kontrolní mechanismus brzdící již rozštělý hemostatický proces. Vedle toho má APC též další funkce – aktivuje fibrinolýzu, čímž umožní rekanalizaci trombozované cévy či tlumí expresi vazoadhezivních molekul a reguluje zánětlivou odpověď.

Faktor Xa je pak rovněž multipotentní proteázou – jedna molekula f. Xa aktivuje asi tisíc molekul trombinu. Navíc, podobně jako trombin aktivuje receptory PAR a zvyšuje syntézu působků účastnících se zánětu (opět zejm. oxidu dusnatého, interleukinů či prostaglandinů) v endoteliích a v dalších tkáních cévní stěny.

Při srovnání obou cest – inhibice trombinu a faktoru Xa – se zdá, že inhibice f. Xa je výhod-

nější – zabrání aktivaci trombinu, ale netlumí jeho fyziologické funkce, zejména umožní zachovat aktivaci antikoagulačního ramene hemostázy. Navíc blokáda jedné molekuly faktoru Xa zamezí aktivaci více než tisíce molekul trombinu a inhibice f. Xa je zpravidla dlouhodobější než inhibice trombinu.

Strategie cílená na inhibici trombinu

Vlastní inhibici trombinu můžeme navodit buď nepřímými inhibitory trombinu – hepariny, zejména nefrakcionovaným heparinem, či přímými inhibitory (nevyžadujícími přítomnost antitrombinu) – gatrany či hirudiny. Frakcionované hepariny sice rovněž inhibují trombin, jejich afinita k faktoru Xa však je o řád větší, řadíme je proto mezi inhibitory faktoru Xa. Výhodou nepřímých inhibitorů trombinu, tedy nefrakcionovaného heparinu, jsou velké klinické zkušenosti, širší indikační spektrum, velmi rychlý nástup účinku, dostupnost antidota (protaminu) a v neposlední řadě nižší cena. Naopak nevýhodou je nutnost parenterální aplikace (zpravidla v infuzi), krátká doba působení, nestandardní farmakokinetické vlastnosti vyžadující monitoraci účinku, neschopnost inhibice trombinu vázaného na fibrinovou síť s nepříjemným následkem – hyperkoagulačním stavem – po rozpadu trombu (1, 2). V neposlední řadě je nutno zdůraznit selhání účinku u osob

s vrozenou či častěji získanou deficiencí antitrombinu. Přímé inhibitory trombinu jsou jednak historicky dlouho užívaný hirudin a zcela nová skupina gatránů. Hirudiny (zejména analoga lepirudin a desirudin) mají málo výhod, prakticky se užívají jen při léčbě heparinem indukované trombocytopenie (HIT), velmi vysoká cena je z širšího užití prakticky diskvalifikovala. Dabigatran, který je ve skupině jediný perorálně dostupný, má rovněž rychlý nástup efektu, dostatečně dlouhou dobu působení (podáváme 1–2x denně), doložení účinku v profylaxi a v léčbě flebotrombózy (srovnatelný s enoxaparinem) či v profylaxi tromboembolického iktu při fibrilaci síní (účinnější či bezpečnější – podle dávky – než warfarin).

Strategie cílená na inhibici faktoru Xa

Obdobně mají své pro i proti inhibitory faktoru Xa. Nepřímé inhibitory f. Xa, tedy nízkomolekulární hepariny (LMWH) a pentasacharidy mají nesporné výhody proti nefrakcionovanému heparinu. Těmi jsou spolehlivý efekt bez nutnosti monitorace, možnost podání v jedné denní dávce, dobrá resorpce při podkožním podání, v případě nutnosti okamžitého efektu rovněž možnost nitrožilní aplikace, dostupnost spolehlivého monitorování efektu (sledováním aktivity antiXa), dlouholeté dobré praktické zkušenosti či vyšší bezpečnost s minimálním rizikem navození

HIT. Nevýhodou je nekompletní inhibice efektu protaminem. Srovnáme-li LMWH s xabanými či pentasacharidy, pak LMWH mají nezanedbatelně nižší cenu. Jak nízkomolekulárním heparinům, tak pentasacharidům zůstává nevýhoda selhání účinku při deficienci antitrombinu. Rivaroxaban a čerstvě v EU schválený apixaban mají nespornou výhodu v možnosti perorální aplikace s dostatečným účinkem při podání 2x denně, v nezávislosti efektu na hladině antitrombinu. Ve srovnání s LMWH je u obou xabanů v zatím jedině schválené indikaci – tj. v profylaxi tromboembolických komplikací u ortopedických operací – doložen větší profylaktický efekt. V indikaci prevence iktu při fibrilaci síní byl rivaroxaban stejně účinný a bezpečný při hodnocení ITT, resp. účinnější než warfarin, pokud byli pacienti léčeni dle protokolu. Apixaban v této indikaci recentně prokázal vyšší účinnost a bezpečnost proti warfarinu. U obou inhibitorů f.Xa probíhá pro tuto indikaci schvalovací řízení. Nevýhodami všech xabanů jsou nedostupnost antidota, vyšší přímé náklady na léčbu či nejasný význam laboratorních testů monitorujících antikoagulační účinek (1, 2). Srovnání nejdůležitějších antikoagulancií je uvedeno v tabulce 1.

Místo nízkomolekulárních heparinů

Porovnáme-li navzájem již zavedená a běžně užívaná antikoagulantia – LMWH a nefrakcio-

Tabulka 1. Srovnání vlastností jednotlivých dostupných antikoagulancií

	enoxaparin	warfarin	dabigatran	rivaroxaban
mechanismus účinku	nepřímý inhibitor f. Xa s minim. inhib. trombinu	antivitamin K – inhib. více faktorů	přímý reverzib. inhibitor trombinu	přímý reverzib. inhibitor f. Xa
proléčivo	ne	ne	ano	ne
plný antikoagulační efekt	2–4 hod (sc)	3–4 dny	2–3 hod	2–3 hod
biologická dostupnost	92–100 %	100 %	6 %	80 %
bioeliminace	renální	hepatální	renální	renální i hepat.
interakce na úrovni farmakokinetické	minimální riziko	s inhib. a induct. CYP2C9, s potravinami (vit. K) aj.	s inhib. a inductory P-gp	s inhib. a induct. CYP3A4 a P-gp
interakce na úrovni farmakodynamické	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky
eliminační poločas	4–7 hod	2–3 dny	14–17 hod	7–11 hod
eliminace při renální nedostatečnosti	mírně snížená	neovlivněná	snížená	mírně snížená
eliminace při jaterním selhání	neovlivněná	snížená	neovlivněná	mírně snížená
vazba na bílkoviny	80 % (albumin)	> 99 %	25–35 %	95 %
kontraindikace v graviditě	není	kontraindikace dávky >5 mg/den, nižší dávky kontraindik. v 1. trimestru	ano	ano
antidotum	protamin (částečně)	vitamin K	není známo	není známo
způsob podání	parent. (s.c., i.v.)	perorálně	perorálně	perorálně
sledování efektu	aktivita anti-Xa	INR	aPTT, EC, TT (vše jen částečně)	aPTT, Hemoclot, EC (vše částečně)
Vysvětlivky: aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, EC – ecarinový čas, Hemoclot – kalibrovaný dilutovaný trombinový čas, TT – tromboplastinový čas, INR – international normalised ratio, PT – protrombinový čas, P-gp – glykoprotein P				

novaný heparin či LMWH a antivitaminy K, tj. warfarin – vyplyne optimální místo jednotlivých skupin. Hlavní nevýhodou nefrakcionovaného heparinu jsou nestandardní a nepříliš výhodné farmakokinetické vlastnosti. Problematická je zejména velmi variabilní a relativně rychlá biodegradace, nestandardní vazba na řadu buněčných i buněčných struktur v cirkulaci, špatná dostupnost při podkožní aplikaci, riziko indukce protilátek proti trombocytům s vývojem HIT, selhání efektu při deficienci antitrombinu nebo neschopnost inaktivace trombinu již vázaného na fibrinovou síť. Výhodou je rychlý, téměř bezprostřední nástup účinku, dostupnost antidota a nízké přímé náklady. Jedinou možností racionální aplikace heparinu je forma iniciální nitrožilní dávky a nasedající infuze. K zajištění antikoagulačního efektu je bezpodmínečně nutno monitorovat léčbu opakovaným stanovením aPPT.

Nízkomolekulární hepariny mají mnohem výhodnější vlastnosti – predikovatelnou farmakokinetiku bez nutnosti monitorace, dobrou resorpci při podkožní aplikaci, dlouhou dobu účinku umožňující podání v jedné či ve dvou denních dávkách, nízké riziko indukce HIT, příznivý poměr mezi účinkem a rizikem, konkrétně spolehlivý antitrombotický efekt a nízké riziko krvácení. Zcela zásadním přínosem je možnost aplikace (zejména enoxaparinu) v plejádě významných indikací: u akutních koronárních příhod typu non-STEMI (nestabilní angina pectoris a non-Q infarkt myokardu) i STEMI (infarkt myokardu s elevacemi ST), v prevenci peri- a postoperační flebotrombózy a plicní embolie (zejména u ortopedických zákroků), léčba flebotrombóz (prostých či komplikovaných plicní embolizací) a profylaxe trombotických a tromboembolických komplikací u nemocných s vysokým rizikem, tj. u akutních stavů v interně, u onkologických a imobilizovaných nemocných, u osob s hyperkoagulačními stavy, při fibrilaci síní či po implantaci chlopní

ních protéz (1, 2). Ve všech těchto indikacích jsou nízkomolekulární hepariny, jako skupina, výhodnější než heparin, s jednou výjimkou – u akutních koronárních příhod je výhodnější pouze enoxaparin, ostatní byly buď stejně účinné či nebyly testovány.

Ve srovnání s warfarinem je neoddiskutovatelnou hlavní předností LMWH relativní spolehlivost účinku daná zejména velkou inter- i intraindividuální variabilitou účinku warfarinu. V plejádě klinických studií s warfarinem, kdy byla intenzita antikoagulace kontrolována lépe než v běžné praxi, byli nemocní v terapeutickém rozmezí pouze v polovině až dvou třetinách léčebného období (3). Navíc jen polovina pacientů, a ve vyšších věkových kategoriích dokonce jen třetina nemocných indikovaných k léčbě warfarinem je skutečně léčena. Druhou výhodou LMWH je rychlý nástup účinku. Při nitrožilní aplikaci, kterou užíváme např. u enoxaparinu v rámci léčby akutních koronárních příhod, je nástup okamžitý. To znamená, že u akutních a subakutních stavů s potřebou rychlého a spolehlivého účinku LMWH vítězí. Další předností LMWH je bezpečnost užití v graviditě, nízký potenciál k lékovým a potravinovým interakcím a minimální intra- i interindividuální variabilita terapeutické odpovědi. Nevýhodou je snížení až selhání antikoagulačního efektu u nemocných s vrozenou či získanou deficiencí antitrombinu. Vrozená deficeience je relativně vzácná v obecné populaci (pod 0,1 %), nicméně u osob indikovaných k antikoagulační léčbě, tj. často u nemocných s trombofilií, nacházíme vrozenou deficienci o řád častěji. I se získanou deficiencí antitrombinu se setkáváme výrazně častěji, tj. v 1–5 %, u nemocných s trombotickými příhodami. Důvodem je zejména konsumpce antitrombinu např. u sepsy, při přítomnosti většího trombu či déletrvající léčbě heparinem (4).

Zásadní předností warfarinu je naopak jeho nízká cena, možnost perorálního podání

v jedné dávce a větší setrvačnost účinku, kterou oceníme při náhodném vynechání léku. Stále nedostatečně respektovaná je skutečnost, že warfarin působí inhibicí antikoagulačních proteinů C a S s krátkým plazmatickým poločasem. Proto v prvních dnech aplikace warfarinu dochází k jejich deficienci dříve než k úbytku koagulačních faktorů. Výsledkem je paradoxní hyperkoagulační stav v prvních dnech po nasazení warfarinu. Této nevýhodě lze spolehlivě čelit překrytím doby do nástupu antikoagulačního účinku warfarinu podáním LMWH.

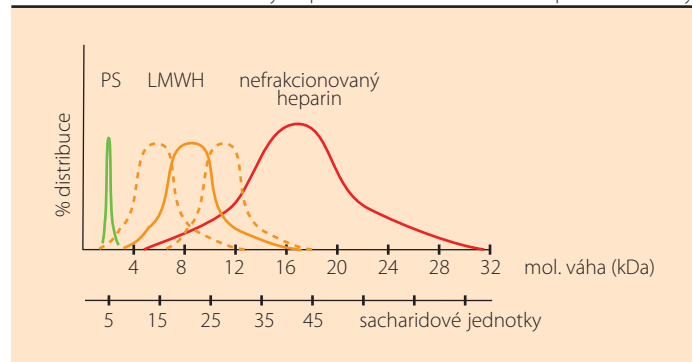
Shrme-li, pak hlavní předností LMWH je spolehlivý antikoagulační efekt, rychlý nástup účinku, dobrá tolerance, minimální riziko lékových interakcí a cenová dostupnost. Užíváme je převážně v prevenci trombotických příhod u velmi rizikových osob či výkonů. Naopak nevýhodou je nutnost parenterálního podání, nicméně zkušenosti z posledního desetiletí ukazují, že tato nevýhoda není zásadní a nízkomolekulární hepariny se úspěšně prosazují při autoaplikaci i v ambulantní praxi. Navíc je přítomen handicap společný všem nepřímým inhibitorům, tj. selhání účinku u nemocných s deficiencí antitrombinu.

Srovnání jednotlivých nízkomolekulárních heparinů

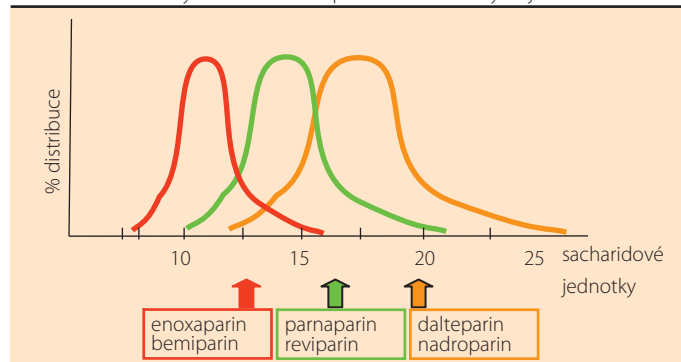
Rozdíly mezi jednotlivými LMWH jsou uvedeny v tabulce 2. Některé rozdíly mohou mít klinický význam (účinnost, délka působení, renální eliminace a dávkování u renální insuficience, tolerance), jiné význam pravděpodobně nemají (rozdíly v dostupnosti po podkožním podání, citlivost monitorování aktivity anti-Xa či vazba na plazmatické proteiny).

Budeme-li chtít porovnat jednotlivé LMWH navzájem, je účelné porovnat farmakodynamické vlastnosti, farmakokinetické vlastnosti, klinický efekt, indikace, toleranci, náklady a v neposlední řadě jednoduchost určení dávky a možnost aplikace jedenkrát denně.

Obrázek 1. Nefrakcionovaný heparin versus LMWH versus pentasacharidy



Obrázek 2. Rozdíly mezi LMWH – počet sacharidových jednotek



Tabulka 2. Srovnání jednotlivých nízkomolekulárních heparinů

	molekulová hmotnost (Da)	poměr anti Xa/antitrombin	dostupnost při podkožní aplikaci	plazmatický poločas (hod)
enoxaparin Clexane	4 200	10:1	≈100 %	4–7
bemiparin Zibor	3 600	8:1	96 %	5–6
nadroparin Fraxiparin	4 600	4:1	88 %	3–4
dalteparin Fragmin	5 000	3:1	90 %	3–5
parnaparin Fluxum	4 500	4:1	90 %	5–6

Tabulka 3. Srovnání schválených indikací u jednotlivých nízkomolekulárních heparinů

	enoxaparin	bemiparin	dalteparin	nadroparin	parnaparin
profylaxe TEN v chir. oborech	ano	ano	ne	ano	ano
profylaxe TEN v int. oborech	ano	ne	ano	ne	ne
profylaxe srážení krve z hemodialýzy	ano	ano	ano	ano	ne
léčba flebotrombózy a plicní embolie	ano	ano	ano	ano	ano
léčba akutních koron. příhod non-STEMI	ano	ne	ano	ano	ne
léčba akutních koron. příhod typu STEMI	ano	ne	ne	ne	ne

Podíváme-li se na **farmakokinetické vlastnosti**, výrazné rozdíly mezi přípravky nenajdeme, jediným klinicky významným rozdílem je délka účinku, zde se dělí o prvenství enoxaparin s bemiparinem a parnaparinem (tabulka 2). V indikaci profylaxe trombotických a tromboembolických komplikací je u všech tří přípravků možná aplikace v jedné denní dávce. Zásadní rozdíl zde tedy nenajdeme.

Rozdíly ve **farmakodynamickém účinku** již byly diskutovány – jak enoxaparin, tak bemiparin mají výraznější působení anti Xa, tedy teoreticky i spolehlivější účinek a větší bezpečnost léčby. V porovnání klinického efektu nelze nabídnout přímé srovnání dopadu jednotlivých LMWH na prognózu v rozličných indikacích. Pouze v jedné indikaci – v léčbě akutních koronárních příhod typu non-STEMI (tj. u nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu – máme srovnání nepřímé – tj. proti nefrakcionovanému heparinu (5). Dalteparin ve studii FRIC či nadroparin ve studii FRAXIS nedoložily snížení výskytu závažných kardiovaskulárních příhod a mortality (typu MACE), zatímco enoxaparin doložil ve dvou studiích (ESSENCE a TIMI 11B) výrazně lepší účinek než nefrakcionovaný heparin.

Minimálně v této indikaci bychom měli dávat enoxaparinu přednost.

Stran schválených indikací je hlavním rozdílem mezi LMWH možnost léčby akutních koronárních příhod. Pouze enoxaparin má doložen efekt a indikaci v léčbě akutních koronárních příhod všech typů (STEMI i non-STEMI). Jak bylo řečeno, účinek byl významně lepší než při užití nefrakcionovaného heparinu. Nadroparin a dalteparin mají doložen pouze maximálně stejný účinek v porovnání s nefrakcionovaným heparinem. Indikace byla schválena pouze u nemocných s příhodami typu non-STEMI. Účinnost a bezpečnost ostatních LMWH v této indikaci prověřována nebyla. V řadě dalších základních indikací, tj. v profylaxi vzniku či recidivy tromboembolické nemoci a plicní embolie nebo v léčbě flebotrombózy, nejsou doloženy rozdíly mezi jednotlivými přípravky.

Budeme-li chtít porovnat **náklady**, zjistíme, že tento úkol v České republice splnit nelze. Nejsou totiž známy skutečné ceny jednotlivých přípravků. Cena kolísá podle toho, zda se jedná o prodej nemocnici či v lékárně, dokonce významně kolísá i cena mezi jednotlivými nemocnicemi v závislosti na sjednaných podmínkách a množstevních slevách.

O oblíbenosti jednotlivých přípravků rozhodují často maličkosti, vedle snadno zapamatovatelného názvu to bývá jednoduchost dávkovacího schématu a možnost podání v jedné denní dávce. Porovnáme-li dávkovací schémata (tabulka 3), nenacházíme problémy, u enoxaparinu si jen musíme uvědomit, že k léčbě flebotrombózy u lehčích nemocných použijeme při aplikaci jedenkrát denně Clexane 0,8 či 1,0 ml (1,5 mg/kg/24 hod.) a od 70 kg výše již Clexane forte 0,8 či 1,0 ml. V téže indikaci s možností léčebného podání jedenkrát denně můžeme užít též bemiparin (Zibor) či nadroparin (Fraxiparine Forte).

Srovnáme-li jednotlivé nízkomolekulární hepariny, tak po stránce příznivých farmakokinetických i farmakodynamických vlastností jsou nejvýhodnější enoxaparin a bemiparin. Oba mají dostatečně dlouhý a stabilní efekt. Vzhledem k vysokému poměru účinku anti Xa k antitrombinovému účinku je možno předpokládat též dobrou toleranci s nízkým výskytem alergických příhod, trombocytopenie či osteoporózy. Konkrétní porovnání tolerance bohužel zatím nemáme. Z pohledu možnosti užití v různých indikacích, s pravděpodobně optimálním účinkem, kraluje mezi nízkomolekulárními hepariny enoxaparin. Jeho účinek v profylaxi i v léčbě je spolehlivě prověřen. U akutních koronárních příhod typu STEMI je doložena účinnost enoxaparinu jako u jediného LMWH.

Literatura

1. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. Hamostaseologie 2011; 31(1): 21–27.
2. Rupprecht HJ, Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor Xa inhibitors. Drugs. 2010; 70(16): 2153–2170.
3. Wallentin L, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet. 2010; 376(9745): 975–983.
4. Muszbek L, et al. Antithrombin deficiency and its laboratory diagnosis. ClinChemLab Med. 2010; 48(Suppl 1): S67–78.
5. Antman EM, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999; 100(15): 1602–8.
6. Welzel D, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism: low molecular weight heparin compared to the selective anticoagulants rivaroxaban, dabigatran and fondaparinux. IntAngiol. 2011; 30(3): 199–211.

Článek přijat redakcí: 3. 6. 2011
Článek přijat k publikaci: 8. 7. 2011

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Farmakologický ústav 3. LF UK Praha
Ruská 87, 110 00 Praha 5
jbult@lf3.cuni.cz

