

# Nová antikoagulancia – možnosti monitorování antikoagulačního účinku (dabigatran)

doc. MUDr. Věra Krčová, CSc., MUDr. Antonín Hluší, Ph.D., MUDr. Miroslava Palová,  
Mgr. Luděk Slavík, MUDr. Jana Úlehlová

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Tromboembolické příhody patří k nejčastějším příčinám morbidity a mortality ve světě. Jejich výskyt činí v současnosti 6,5 milionu případů ročně. Po řadu let byly naše terapeutické možnosti omezeny na parenterálně podávané hepariny, antagonisty vitamínu K (warfarin) a jiné, méně účinné léky. V poslední dekádě byla do klinické praxe postupně zaváděna nová antitrombotika. Jejich mechanismus působení je nicméně rozdílný. Jde především o přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban a jiné). Další léky s různými blokujícími účinky na koagulační kaskádu jsou v současnosti předmětem klinických studií. Mimo to je v poslední době možnost monitorace dabigatranu. Ve srovnání s warfarinem jsou tyto jmenované léky výhodnější zvláště v prevenci a léčbě cévních mozkových příhod provázejících fibrilaci síní.

**Klíčová slova:** antikoagulační léčba, warfarin, nová antitrombotika, monitorace dabigatranem.

## New anticoagulants – possibilities monitoring of dabigatran therapy

Thromboembolic diseases belong to the most frequent causes of morbidity and mortality worldwide. Their occurrence is now approximately 6.5 million cases per year. During many years before, our therapeutic possibilities were restricted and consisted only of parenteral use of heparins, oral vitamin K antagonists (warfarin) and some less efficient drugs. In the last decade, new antithrombotic drugs were introduced in clinical practice. However, their mechanism of action in contrast to the previous substances is different. The targets are mainly either direct inhibition of trombin (dabigatran) or inhibition of factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban et others). Drugs with different blocking effects on the other parts in the coagulation cascade are under investigation during several clinical studies. Besides this, we have now some possibilities of direct monitoring of dabigatran therapy. In comparison with warfarin, the lately mentioned drugs seem to be more effective, especially in the treatment of atrial fibrillation complicated by cerebral embolisation.

**Key words:** anticoagulant therapy, warfarin, new anticoagulants, monitoring with dabigatran.

Interní Med. 2012; 14(8 a 9): 318–321

Tromboembolické příhody (TEN) mají široké spektrum klinických manifestací. Stále se rozšiřují indikace vyžadující antitrombotickou léčbu. Hlavním představitelem jsou antikoagulancia používaná již déle než půl století. Dnes existují různé přípravky pro léčbu žilních a arteriálních tromboembolických příhod. Rozšiřuje se také indikace pro prevenci TEN po chirurgických operacích, především u ortopedických velkých výkonů (náhrad kyčelních a kolenních kloubů), v traumatologii, gynekologii a porodnictví, u maligních onemocnění a u některých interních chorob. V prevenci arteriálních tromboembolií jde zejména o pacienty s fibrilací síní (FS) a embolizací do CNS, či embolizací do systémového řečiště. Antikoagulancia jsou dále indikována u akutního koronárního syndromu (ACS), u chlopenních srdečních vad nebo u pacientů po náhradě srdeční chlopně, při srdečním aneurysmatu i v transplantační chirurgii. Terapeutické možnosti dlouhodobé léčby byly po desetiletí omezeny na warfarin, teprve v 80. letech po zavedení nízkomolekulárních heparinů (LMWHs) začaly být tyto používány v široké praxi.

V posledních letech vývoj nových antitrombotik zaznamenal významný pokrok. Především po totálních náhradách kyčelních a kolenních kloubů se začínají uplatňovat v prevenci TEN nadstávající antikoagulační léčbou. V souvislosti se zaváděním nových antikoagulancií do indikace, kde je nutná dlouhodobá léčba, vyvstává řada otázek a jedna ze základních ve vztahu ke stávající léčbě warfarinem je monitorace antikoagulačního účinku. Stále však zůstávají základem krátkodobé antikoagulační léčby a prevence u velké většiny pacientů LMWHs, které mají řadu výhodnějších farmakologických i klinických vlastností než standardní, nefrakcionovaný heparin (UFH), následovaný dlouhodobou léčbou antagonisty vit K (AVK) – warfarin. Základním cílem antikoagulační léčby je zabránit další progresi trombotických změn, předejít cévní mozkové příhodě, systémové embolii, plicní embolii (PE), opakované žilní trombóze (ŽT) a posttrombotickému syndromu.

LMWHs mají vyšší afinitu k antitrombinu zprostředkovanou vyšší inhibicí FXa než inhibicí FIIa (trombinu). Antikoagulační odpověď LMWH

je předvídatelnější než účinek UFH, protože se neváže na plazmatické proteiny, trombocyty a další buňky. Jsou doporučovány většinou pro krátkodobou terapii a prevenci TEN před chirurgickými výkony. K pokračování dlouhodobé léčby trombotických stavů jsou stále prozatím používány AVK.

Hlavním u nás používaným léčivým přípravkem je **warfarin (a méně často lawarin)** – syntetický derivát kumarinu, s poločasem 2–3 dny. V Evropě se častěji používají jiné deriváty kumarinu (fenoprokumon – Marcoumar, poločas 5 dní, acenocumarol – Sintron, poločas 2–3 dny). Jde o perorální preparáty používané v dlouhodobé léčbě TEN, nejčastěji v profylaxi embolické mozkové cévní příhody (CMP) u pacientů s FS a po náhradě srdečních chlopní.

Farmakokinetika warfarinu je ovlivněna polymorfismem genu cytochromu P450, CYP2C9 zodpovědných za metabolické clearance warfarinu a genu VKORC1 (vit. K epoxid reduktáza). Používání warfarinu je omezeno úzkým terapeutickým oknem, nutností častého monitorování koagulačních parametrů, s úpravou

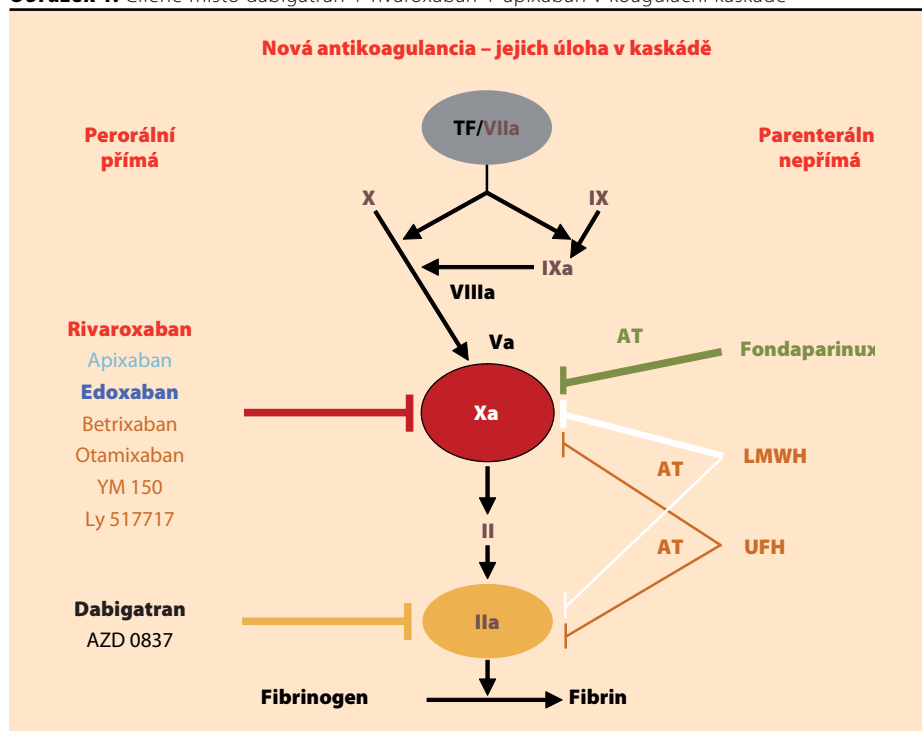
dávkování. Rozmezí terapeutické hodnoty INR je 2,0–3,0 (mezinárodní normalizovaný poměr). Dodržování hodnot INR 2,0–3,0 je důležité, protože pokud se je nedaří udržet v tomto rozmezí, účinnost i bezpečnost warfarinu je ohrožena. Pacient je ve zvýšeném riziku buď trombotické příhody, nebo krvácení. Kumariny mají opožděný nástup a ústup koagulačního účinku. Vyžadují častější než obvyklou laboratorní kontrolu sledováním INR, zejména při dočasném překrytí s parenterální antikoagulací podáváním LMWH před chirurgickým výkonem či změně přidružené terapie. Nežádoucími účinky je výskyt větších krvácení u 1–3 % pacientů. Warfarin může způsobit žilní gangrénu až nekrózu u nemocných s nedostatkem proteinu C a S, s výskytem změn nejčastěji mezi 3.–8. dnem po zahájení léčby. Tento nepříznivý vývoj může vyplývat z počátečního protrombotického stavu, kdy se sníží hladina proteinu C a S, koagulační faktory zůstávají stále v normě. Tato komplikace se vyskytuje spíše výjimečně. Důležitá je však interakce s řadou léků, které snižují nebo zvyšují účinek warfarinu, jejichž počet stále narůstá, méně již s potravinami (bohatými na vit. K) či potravinovými doplňky. Warfarin prochází placentární bariérou, je teratogenní v prvním trimestru těhotenství. Antidotem je vitamin K v perorální, subkutánní nebo intravenózní formě. K obnově INR může dojít po 12–24 hodinách. Při krvácení nutno léčbu vysadit, lze podat čerstvě zmrazenou plazmu (ČZP) a koncentrát protrombinového komplexu PCC (PROTROMPLEX).

Po dosažení stálých dávek vytvářejících terapeutickou hodnotu je nadále nutné pravidelné měření INR v opakovaných časových intervalech. Rovněž dávkování pro individuální variabilitu pacienta je rozdílné od 1,5 do 20 mg/den. Složitost léčby warfarinem potvrzují různé práce, zahraniční i lokální, a uvádějí, že přibližně 50 % warfarinizovaných není uspokojivě kompenzováno a obdobné procento pacientů warfarin vůbec nedostává. Proto intenzivní vývoj nových léků hledá možnosti k odstranění komplikací vyplývajících z jeho podávání. Hledají se nová antikoagulantia splňující ideální podmínky.

Ideální antikoagulant by mělo mít následující vlastnosti:

- vysoká specifita účinku v koagulační kaskádě
- rychlý a spolehlivý účinek
- široká terapeutická šíře
- parenterální i perorální aplikace
- fixní dávka bez nutnosti složité titrace
- bez nutnosti pravidelné monitorace
- bez lékových a potravinových interakcí

**Obrázek 1.** Cílené místo dabigatran + rivaroxaban + apixaban v koagulační kaskádě



- možnost rychlého ukončení účinku (přítomnost antidota)
- příznivá ekonomika

Ze současných poznatků o krevním srážení se pozornost zaměřuje na nové, výhodnější léky, které ovlivňují cílené místo v koagulační kaskádě. V České republice jsou již běžně používány dva preparáty, dabigatran (PRADAXA), rivaroxaban (XARELTO) v profylaxi TEN při náhradách kyčelních a kolenních kloubů. V této indikaci byl rovněž v loňském roce schválen apixaban (ELIQUIS). Další schválenou indikací dabigatranu a rivaroxabanu je prevence CMP či periferních embolizací u pacientů s nevalvulární FS.

**Dabigatran etexilát** je přímý inhibitor trombinu.

**Rivaroxaban a apixaban** jsou aktivované inhibitory FXa.

Zásadní rozdíl dabigatranu od rivaroxabanu a apixabanu je odlišnost místa dominantního účinku v procesu srážení.

Ve vývoji nových léků se veškerá úsilí zaměřují na možnost perorální léčby, fixní dávky, bez potřeby monitorace, se snahou o vývoj antidota. Samozřejmě prvním předpokladem je minimálně srovnatelná, ale lépe vyšší účinnost a bezpečnost ve srovnání s warfarinem.

**Přímé inhibitory FXa** – jsou vázány nejen na volný FXa, ale i na trombocyty či fosfolipidy na povrchu protrombinového komplexu. Působí specificky na FXa – **rivaroxaban, apixaban**, dále edoxaban (DU-176b) a řada dalších molekul

s kódovým označením pokračuje v klinických studiích – YM 150, Ly 517717, razaxaban (vývoj pozastaven), otamixaban (parenterální přímý inhibitor f Xa i.v. podání poločas 2–3 hod.), betrixaban atd., která jsou v různých stadiích klinického zkoušení.

**Z nepřímých inhibitorů FXa** – (fondaparinux – „ARIXTRA“) syntetický analog pentasacharidu, je indikován pro prevenci TEN v ortopedii, v léčbě akutního koronárního syndromu (ACS) a u HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie).

**Přímé inhibitory trombinu (FIIa)** – DTI (direct trombin inhibitors) – hirudin, bivalirudin, lepirudin + dabigatran přímo inhibují trombin, který je klíčový enzym závěrečných kroků koagulační kaskády, přeměňuje fibrinogen na fibrin a aktivuje f V, VIII, XI, XIII a destičkové receptory aktivované proteázami. Nevyžadují AT (antitrombin) a jsou schopny inaktivovat jak volný, tak ve sráženině vázaný trombin. DTI vyvolávají předvídatelnější antikoagulační odpověď, poněvadž se nevážou k endotelu ani plazmatickým proteinům. Nejsou neutralizovány destičkovým faktorem 4 (PF4), proto i vylučují vznik HIT II.

Novým zástupcem je **dabigatran**, selektivní reverzibilní, přímý inhibitor FIIa, inhibuje jak volný trombin, tak vázaný na fibrin (takže účinkuje uvnitř trombu) a trombinem indukovanou agregaci trombocytů. Další z této skupiny ve vývoji pro TEN je pod kódovým značením (**AZD0837**), testovaný také pro prevenci CMP a periferních embolizací u FS.

Vyvíjeny jsou také **inhibitory FIXa** – per os i parenterálně podávané, RB006, SB249417, REG1+2. V klinické studii II. fáze v ortopedii neuspěl **TTP889** podávaný v perorální formě.

V inhibici iniciační fáze koagulace je inhibitor tkáňového faktoru **TF/VIIa** (TIFACOGIN) v parenterálním – i. v. podání a F VIIIa (inaktivovaná forma faktoru VIII) byly pozastaveny.

**Ve skupině antagonistů vitamínu K** – je ve vývoji ATI-5923 (TECARFARIN per os).

### Dabigatran (Pradaxa)

Byl prvním schváleným „novým antitrombotikem“ – v EU již 18. 3. 2008 byla schválena indikace pro prevenci TEN po velkých ortopedických výkonech. Od 4. 8. 2011 byl dabigatran schválen také v prevenci CMP a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární FS. Dabigatran je prolék, který selektivně a reverzibilně inhibuje trombin. Je rychle absorbován z GIT. Maximální koncentrace v plazmě dosahuje do dvou hodin po podání. Nástup účinku je tedy rychlý za 0,5–max. 2 hod., plazmatický poločas je 12–14 hodin. Vylučuje se z 85 % ledvinami a pro klinickou praxi je důležité, že je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. (CrCl < 30 ml/min.). Z tohoto důvodu by měla být před zahájením léčby zhodnocena funkce ledvin stanovením CrCl. Ustáleného stavu při opakovaném podávání bylo dosaženo po třech dnech. Dále nemá interakce s potravou, nízká je s léky – není metabolizován s cytochromem P450, není známá hepatotoxicita. Rutinní monitorace z důvodu předvídatelného farmakokinetického působení není nutná. Mohla by být vyžadována v určitých situacích, např. při předávkování, krvácení, nutnosti akutní operace, u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu, či interakce s jinými léky, snížené renální funkce atd. Určitou nevýhodou je neznalost specifického antidota, i když na rozdíl od warfarinu, kde účinek dlouho přetrvává (2–5 dnů), u dabigatranu vzhledem ke krátkému plazmatickému poločasu (12–14 h.) dochází k rychlému odeznění antikoagulačního účinku. Při předávkování, krvácivých komplikacích je nutno přerušit léčbu, zjistit zdroj a zastavit krvácení, zajistit dostatečnou diurézu, podat čerstvě zmrazenou plazmu (ČZP). U závažného a život ohrožujícího krvácení koncentráty protrombinového komplexu aktivovaného i neaktivovaného – FEIBA, nebo rekombinantní aktivovaný faktor VIIa (rFVIIa) – NOVOSEVEN. Je možno použít p.o. aktivní uhlí (pokud byl přípravek užit před < 2 hodinami) a zahájit časnou dialýzu. Doporučení je na základě omezených

**Tabulka 1.** Srovnání základních vlastností dabigatranu proti rivaroxabanu

| Vlastnosti preparátu | Dabigatran – Pradaxa                                                                        | Rivaroxaban – Xarelto                                                                                                        |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mechanismus působení | Přímý inhibitor trombinu (FIIa)                                                             | Přímý inhibitor F Xa                                                                                                         |
| Způsob vylučování    | Renální 85 %, 15 % hepatální                                                                | Renální 66 %, 28 % hepatální                                                                                                 |
| Nástup účinku        | Do 2 hodin                                                                                  | 2–4 hodiny                                                                                                                   |
| Biologický poločas   | 12–14 hodin                                                                                 | 9–13 hodin                                                                                                                   |
| Způsob aplikace      | Per orální                                                                                  | Per orální                                                                                                                   |
| Monitorace           | Není rutinně nutná                                                                          | Není rutinně nutná                                                                                                           |
| Antidotum            | Nemá                                                                                        | Nemá                                                                                                                         |
| Lékové interakce     | Nízký potenciál pro lékové interakce, výhoda – není metabolizován izoenzymy cytochromu P450 | Nejsou četné, je metabolizován přes CYP3A4 a CYP2J2, nevhodná současná léčba azolovými antimykotiky a inhibitory proteáz HIV |

údajů. Lze stručně shrnout, že postup je obdobný jako u warfarinu pouze s tím rozdílem, že nepodáváme vitamin K.

### Studie RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulation Therapy trial)

Jedna z největších studií u pacientů s nevalvulární FS, kde byl 18 113 nemocným podáván dabigatran v dávkách 150 mg nebo 110 mg 2x denně bez laboratorních kontrol a účinek byl porovnáván s léčbou warfarinem (INR 2,0–3,0). Cílem bylo zhodnocení účinnosti a bezpečnosti dabigatranu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Data ze studie byla prezentována a publikována i s několika subanalýzami. Shrnutí pro klinickou praxi nejdůležitějších výsledků:

Dabigatran v dávce 150 mg 2x denně snížil riziko CMP a systémových embolií o 35 % proti warfarinu, který byl dobře kontrolován (průměr TTR 64,4 %). Tato dávka prokázala významné snížení rizika CMP u obou typů mozkových příhod – hemoragické i ischemické.

Dávka 110 mg 2x denně byla spojena s podobnou četností výskytu CMP a systémových embolií, ale se statisticky významně nižším výskytem závažného krvácení.

Obě dávky snížily také riziko obávaného intrakraniálního krvácení proti warfarinu o 59 % (při dávce 150 mg 2x denně), o 70 % (při 110 mg 2x denně).

Účinnost a bezpečnost byla prokázána na širokém spektru pacientů s FS a různým rizikem mozkové příhody.

Již v roce 2010 byla schválena tato indikace dabigatranu v USA, Kanadě. V roce 2011 následovalo mnoho dalších států včetně EU. Na základě zatím dostupných dat se jeví dabigatran u pacientů s FS jako účinná a bezpečná prevence CMP a systémových embolizací, která by mohla v budoucnu nahradit u indikovaných pacientů warfarin.

### Možnosti monitorace účinku dabigatranu ve specifických situacích

Dabigatran ani ostatní nová antikoagulantia nevyžadují v běžné klinické praxi rutinní monitoraci parametrů koagulace, pokud se použijí v doporučených dávkách pro tromboprotefylaxi v ortopedii ani v indikaci kardiologické, v prevenci CMP a systémové embolizace u nevalvulární FS, díky předvídatelnému antikoagulačnímu účinku. V případě krvácení či při trombotickém stavu u pacientů léčených přípravkem Pradaxa

**Tabulka 2.** Monitorace koagulačního účinku dabigatranu – základními testy

| Test                                             | Účinek                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HEMOCLOT (dilutovaný trombinový čas)             | Kvantitativní stanovení plazmatické hladiny dabigatranu                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Trombinový čas (TT)                              | Citlivý, normální hodnota prokazuje nepřítomnost dabigatranu, sklon k variabilitě mezi laboratořemi, chybí standardizace                                                                                                                                                                                |
| Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) | Orientační, kvalitativní stanovení antikoagulace dabigatranu. Normální hodnota prokazuje nepřítomnost dabigatranu. 150 mg 2x denně – peak: cca 2x vyšší než kontrola, prodloužení na 1,5násobek v okamžiku minimální koncentrace představuje očekávanou úroveň antikoagulace (před podáním další dávky) |
| Ekarinový test (ECT)                             | Nejcitlivější, ale není standardizace, není běžně používaný                                                                                                                                                                                                                                             |
| Protrombinový čas (PT – INR)                     | Málo ovlivňován (nelze doporučit), INR není senzitivní                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Tabulka 3.** HEMOCLOT – očekávané plazmatické koncentrace dabigatranu

| Pradaxa 110 mg 2x denně (prevence CMP u pacientů s FS)                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>2 hodiny po podání dávky 126 ng/ml (85–200 ng/ml)</li> <li>10–16 hodin po podání dávky 65 ng/ml (43–102 ng/ml)</li> </ul>  |
| Pradaxa 150 mg 2x denně (prevence CMP u pacientů s FS)                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>2 hodiny po podání dávky 175 ng/ml (117–275 ng/ml)</li> <li>10–16 hodin po podání dávky 91 ng/ml (61–143 ng/ml)</li> </ul> |
| Pradaxa 220 mg 1x denně (pVTEp)                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>2 hodiny po podání dávky 71 ng/ml (35–162 ng/ml)</li> <li>10–16 hodin po podání dávky 22 ng/ml (13–36 ng/ml)</li> </ul>    |
| pVTEp = primární prevence žilní tromboembolie, CMP – cévní mozková příhoda, FS – fibrilace síní                                                                   |

může být ve specifických situacích monitorace účinku vhodná (např. při zvýšeném riziku krvácení, či předávkování, při renální insuficienci pro prodlouženou eliminaci přípravku, při urgentním operačním výkonu nebo u starých, polymorbidních pacientů s rozsáhlou medicací). V těchto případech je vhodné znát aktuální účinek přípravku.

**V laboratorní praxi** se běžně používají jen základní laboratorní testy – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), trombinový čas (TT), protrombinový čas (PT). Tyto testy jsou při léčebných dávkách prodlouženy v závislosti na plazmatické koncentraci dabigatranu a stupni antikoagulačního účinku. Existuje řada koagulačních testů prováděných různými metodami a reagenty, které mají různou interpretaci. Dabigatran prodlužuje zejména TT, aPTT, ECT. Normální hodnoty těchto testů svědčí o nepřítomnosti klinicky významného antikoagulačního účinku léku.

Protrombinový čas není dostatečně citlivý pro hodnocení antikoagulační aktivity a jeho používání se nedoporučuje. Přístroje určené k měření INR v ambulantní praxi (Coagu-Check) mohou ukazovat falešně vysoké hodnoty INR (2–4x).

Trombin generační test (TGT) postihuje aktivaci celé koagulační kaskády, je založen na měření kinetiky generace trombinu, umožňuje kom-

plexní posouzení funkce koagulace. Aktivovaný koagulační čas (ACT) se nedoporučuje.

Pro dabigatran již máme k monitoraci potřebný, doporučený, kalibrovaný test inhibitoru trombinu **HEMOCLOT** (trombin inhibitor assay fi. Hyphen, Bio-Med distribuován v ČR firmou Diagnostika). Jde o koagulační kvantitativní test stanovení plazmatické koncentrace dabigatranu. Test lze použít např. při klinickém podezření na nadměrnou antikoagulační aktivitu léku, ke zhodnocení antikoagulační aktivity před akutními invazivními výkony, při krvácení. Důležité pro hodnocení všech testů je doba odběru krve, resp. kdy byla užitá poslední dávka. Antikoagulační odpověď totiž závisí na vztahu mezi časem odběru vzorku krve a časem poslední podané dávky léku (2 hod. po požití bude průměrná maximální koncentrace a před užitím další dávky za 10–16 hod. bude minimální koncentrace). Hodnota dilutovaného trombinového času (dTT) kalibrovaným testem HEMOCLOT >200 ng/ml plazmatické koncentrace dabigatranu před užitím další dávky při léčebné dávce 150 mg 2x denně je spojena se zvýšeným rizikem krvácení. Test lze použít pro indikované pacienty léčené pro prevenci CMP a periferních cévních embolizací s nevalvulární FS. Rozhodně nejde o test k běžnému monitorování účinku dabigatranu, protože jak bylo uvedeno, není nutná rutinní monitorace.

**Semikvantitativní testy:** aPTT > 80 sec. nebo jeho prodloužení asi na 2–3násobek v čase minimální koncentrace dabigatranu, kdy má být podána následující dávka, je spojeno se zvýšeným rizikem krvácení (při dávce 150 mg 2x denně). Tento test, používaný v každé laboratoři, je indikován při krvácení v první linii. Při jeho prodloužení nutno vyloučit vliv heparinu a jeho derivátů. Prodloužení aPTT asi na 1,5x v okamžiku minimální koncentrace dabigatranu představuje očekávanou úroveň antikoagulace při dávce 150 mg 2x denně.

ECT a TT pro chybějící standardizaci mohou mít sklon ke značné variabilitě mezi laboratořemi. Normální hodnoty ale ukazují, že není pří-

tomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

Testem účinným k monitoraci sensitivity faktoru Xa, IIa, UNF, LMWH, hirudin, argatrobanu a fondaparinuxu by mohl být **PICT** (protrombinase – induced clotting time assay, PEFakit fi. Pentafarm).

Jde o univerzální test k monitoraci antikoagulační terapie, který by mohl být teoreticky použit i u dabigatranu, event. rivaroxabanu, ale není běžně používán a specifický.

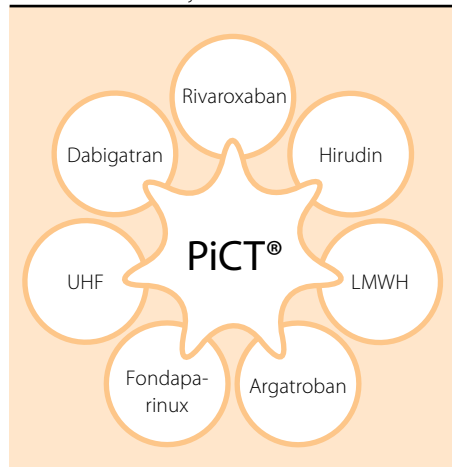
Odpovědi na interpretaci koagulačních testů u dalších nových antitrombotik se dále hledají ve vývoji vyšetřovacích metod. Definitivní závěry ohledně nahrazení warfarinu v rutinní praxi novými antitrombotiky poskytnou probíhající studie na větších souborech nemocných. Tyto budou individuálně vycházet z poměrů trombotických a krvácivých stavů.

## Závěr

Je potřeba uvést, že cílem antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní je zabránit kardioembolickým mozgovým příhodám. Dabigatran podávaný dvakrát denně v dávce 150 mg prokázal jako zatím jediný vyšší účinnost v prevenci ischemických CMP než warfarin. Díky předvídatelné farmakokinetice není nutná pravidelná rutinní monitorace antikoagulačního účinku. Ve specifických situacích nicméně potřebujeme i u nových antikoagulačních prostředků účinek léčby, kdy pro dabigatran již máme k dispozici testy, které lze použít. V souvislosti se zaváděním nových antikoagulačních do klinické praxe se bude objevovat řada dalších otázek (např. jaká je tolerance léčby u starých polymorbidních pacientů, u kterých lze nahradit bez komplikací warfarin dabigatranem atd.). Mnohé odpovědi nám může poskytnout opět pouze klinická praxe, která bude vycházet z poměrů trombotických a krvácivých stavů. Nová antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban) postupně nahrazují doposud užívaný warfarin, přičemž nejvíce praktických zkušeností máme v současné době s dabigatranem.

## Literatura

1. Büller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood* 2008; 112: 2242–2247.
2. Perzborn E, FEIBA reverses the effects of a high dose of rivaroxaban in rats. *Pathophysiol Haemost Throm* 2008; 36: A40. Abstract P061.
3. Mega J, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.

**Obrázek 3.** PICT a jeho účinek



4. Gurm HS, Eagle K. Rivaroxaban in acute coronary syndromes: too soon to know? *Lancet* 2009; 374: 3–4.
5. Weitz JI. Emerging anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 274–284.
6. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thrombo-prophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807–815.
7. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877–2885.
8. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 787–795.
9. Eikelboom JW, Weitz JI. Otamixaban in acute coronary syndromes. *Lancet* 2009; 374: 762–764.
10. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009; 101: 68–76.
11. RELY Trial Emergency Information. (Internet). (accessed 2010 April 9; cited 2011 March 16). Available at: [https://www.rely-trial.com/RelyWeb/resources/jsp/emergency/dabigatran\\_bg.jsp](https://www.rely-trial.com/RelyWeb/resources/jsp/emergency/dabigatran_bg.jsp).
12. Lip GY, Rasmussen LH, Olsson SB, et al. Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized dose guiding, safety, and tolerability study of four doses of AZD0837 vs. vitamin K antagonists. *Eur Heart J* 2009; 30: 2897–2907.
13. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
15. RELY-ABLE Long-term multi-center extension of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation who completed RELY Trial. (Internet). (accessed 2008 December 12; cited 2011 March 16). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00808067?term=nct00808067&rank=1>.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352.
17. ClinicalTrials.gov. Prevention of stroke and systemic embolic events in patients with atrial fibrillation (Internet). (accessed 2008 May 22; cited 2011 March 16). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00684307?term=AZD0837&rank=5>.
18. Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 120: 1029–1035.
19. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
20. Keogh C, Wallace E, Dillon C, et al. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and metaanalysis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 528–538.
21. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010; 104: 49–60.
22. van Ryan J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Tromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127.
23. van Ryan J et al. *Tromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127.
24. Peyrafitte M et al. *J Tromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 660.
25. Fibrilace síní. Doporučený diagnostický a léčebný postup ČKS. *Cor Vasa* 2011; 53(Suppl 1): 27–52.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2012

---

**doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.**

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

[krcovav@fnol.cz](mailto:krcovav@fnol.cz)

---