

Antikoagulační léčba novými antitrombotiky – doporučení pro každodenní praxi

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., Mgr. Ivana Malíková, doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Centrální hematologická laboratoř, ÚBLD, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

Internisté mohou v současnosti používat i nová perorální antikoagulantia (rivaroxaban, apixaban a dabigatran) v rozšiřujících se indikacích. Pro optimální používání nových antikoagulantů uvádíme přehled jejich charakteristik a možnosti monitorace antikoagulačního účinku v praxi.

Klíčová slova: monitorace, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

Anticoagulation with new antithrombotic agents – recommendations for daily practice

The internists can indicate the new oral anticoagulants (rivaroxaban, apixaban and dabigatran) in the treatment of their patients now. We present an overview of their effects and several advice for possible monitoring in practice.

Key words: monitoring, rivaroxaban- apixaban, dabigatran.

Interní Med. 2013; 15(11–12): 334–338

Jednou z předností nových perorálních antikoagulantů (NOAC, z angl. new oral anticoagulants) je fakt, že není třeba laboratorně kontrolovat jejich antikoagulační účinek. Kontrolu lze provést pouze ve speciálních případech – jako je potřeba neodkladné operace, při krvácivých komplikacích, nebo pokud se chce lékař přesvědčit, zda pacient lék skutečně užívá apod. Dávkování NOAC je u všech preparátů jednotné, pouze v přesně stanovených indikacích, specifických pro jednotlivá NOAC, je doporučeno použít nižších dávek. EMA (Evropská léková agentura) vyžaduje, aby každý lékař předepisující NOAC byl seznámen nejen se souhrnem údajů o přípravku (SPC), ale i s dalšími postupy, jako je převod mezi jednotlivými antikoagulanty, nebo s laboratorní kontrolou jejich antikoagulačního účinku.

Přímé inhibitory F Xa

a) Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer)

Jde o přímý selektivní inhibitor F Xa s rychlým nástupem účinku. Aktivovaný faktor Xa působí při přeměně protrombinu na trombin. Aktivace faktoru X je pak společným bodem „vnitřní“ i „vnější“ cesty koagulační kaskády. Na rozdíl od trombinu, faktor Xa není zapojen do antitrombotického systému směřujícího k aktivaci proteinu C a S. Biologická dostupnost po orálním podání odpovídá 60–80 % (1). Zhruba 2/3 podaného množství látky podléhá metabolické přeměně v játrech za vzniku neaktivních metabolitů, zbylá 1/3 je vylučována ledvinami v aktivní formě. Kontraindikace jeho podání tedy nastává až při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) < 15 ml/min), nebo při závažné jaterní nedostatečnosti s ko-

agulopatií a krvácením. Evropská kardiologická společnost však nedoporučuje při fibrilaci síní již hranici CrCl 30ml/min (2). Rivaroxaban také nemá klinicky významnější interakce se současně podávanými léky, při použití protidestičkových léků je však třeba opatrnosti.

Rivaroxaban je mimo profylaxi tromboembolické příhody po ortopedických operacích totální náhradě kyčelního a nebo kolenního kloubu (dávka 10 mg 1 × denně po dobu až 35 dní) indikován také k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (dávka 20 mg nebo 15 mg 1 × denně) a k léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci recidiv po akutní hluboké žilní trombóze u dospělých (první 3 týdny 15 mg 2 × denně, potom 20 mg 1 × denně). Nově je rivaroxaban v dávce 2 × 2,5 mg denně schválen i k zesílené antitrombotické léčbě u nemocných s akutním koronárním syndromem se zvýšenými hodnotami troponinu. V této indikaci je kombinován s acetylsalicylovou kyselinou 75–100 mg denně, samotnou, nebo při tzv. duální antiagregační léčbě ještě s klopido-grelem 75 mg denně nebo tiklopidinem v obvyklé denní dávce.

Laboratorní sledování účinnosti rivaroxabanu

Při dodržování doporučeného dávkování nemusí být rivaroxaban při léčbě vůbec laboratorně kontrolován. Pokud je však třeba, lze k sledování ovlivnění koagulace použít protrombinový čas (PT), který je tímto lékem ovlivňován úměrně k dávce.

Z reagensií je v SPC1 k provedení PT doporučován Neoplastin® (Diagnostics Stago, Asnières,

Francie), který ukazuje velmi dobrou korelaci mezi výsledky testu a plazmatickými koncentracemi rivaroxabanu (hodnota r je 0,98). U pacientů užívajících rivaroxaban při léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci jejich recidivy se hodnoty PT (Neoplastin®) pohybovaly za 2–4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) v rozsahu 17 až 32 sec pro dávku 15 mg dvakrát denně a od 15 do 30 sec pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Nejnížší hodnoty pro dávku 15 mg dvakrát denně (8 – 16 hodin po požití) se pohybovaly od 14 do 24 sec a pro dávku 20 mg jednou denně od 13 do 20 sec. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní užívajících rivaroxaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace se hodnoty PT (Neoplastin®) pohybovaly za 1–4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně v rozsahu 14 až 40 sec a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených dávkou 15 mg jednou denně od 10 do 50 sec. Nejnížší hodnoty (16 – 36 hodin po požití) se pohybovaly pro dávku 20 mg jednou denně od 12 do 26 sec a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly mezi 12 a 26 sec.

Jiné reagenty pro stanovení PT než Neoplastin® však mohou přinést úplně jiné výsledky. Nelze použít také stanovení INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Ten je kalibrován a validován pouze pro kumariny, a nelze jej tedy používat pro testování účinku jiných antikoagulantů.

Dokazují to nakonec naše laboratorní výsledky stanovení INR při provedení PT (kit Thromborel® S, Siemens, SRN) uvedené v ta-

Tabulka 1. Koagulační nálezy při léčbě rivaroxabanem (20 mg 1x denně)**a) V době nejnižší hladiny, před podáním další dávky**

pacient	PT sec	INR	APTT sec	Trombinový čas TT sec	D-dimer ug/l	Anti Xa IU/ml	DiXal ng/ml rivaroxabanu	PS aktivita (%)	Protein C (%)
č. 1	13,05	1,13	37,1	18	110	0,25	10	113	91
č. 2	12,64	1,09	37,1	16,9	69	0,17	10	192	131
č. 3	12,10	1,04	30,8	14,8	485	0,19	10	88	80
č. 4	10,63	0,9	23,3	14,3	347	0,38	10	146	149
č. 5	17,86	1,57	39,1	14,7	25	0,41	20	NV	NV
č. 6	11,25	0,97	34,3	14,5	25	0,35	20	186	134
č. 7	10,63	0,9	31,7	17,2	282	0,26	30	125	89
č. 8	12,0	1,01	32,4	14,8	80	0,35	30	111	108
č. 9	11,85	1,02	34,1	14,4	25	0,57	40	115	95

b) V době 2 hodiny po podání léku – maximální účinek

pacient	PT sec	INR	APTT sec	Trombinový čas TT sec	D-dimer ug/l	Anti Xa IU/ml	DiXal ng/ml rivaroxabanu	PS aktivita (%)	Protein C (%)
č. 1	13,50	1,17	39,6	17,3	302	1,75	90	143	104
č. 2	12,42	1,05	34,5	18,2	297	2,4	120	139	89
č. 3	12,42	1,05	34,5	18,2	297	2,4	120	202	158
č. 4	14,15	1,23	38,2	15,1	82	2,56	120	308	94
č. 5	12,99	1,12	42,3	NV	210	2,53	160	293	100
č. 6	13,30	1,15	42,5	15,2	258	2,82	180	292	119
č. 7	13,05	1,13	37,1	18	110	3,19	190	423	136
č. 8	16,40	1,42	50	13,7	25	3,23	220	293	102
č. 9	13,30	1,16	40	16,8	110	3,98	240	330	140
č. 10	14,60	1,27	40,6	13,9	499	4,9	300	313	122

NV – nevyšetřeno

bulce 1. V této tabulce jsou pak uvedeny i další hodnoty laboratorního vyšetření koagulace zjištěné u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg 1x denně. Jednak v době minima účinnosti, to je před podáním další dávky přípravku a jednak v době nejvyšší aktivity (2 hodiny od užití přípravku).

Nejspolehlivějším testem k určení aktivity rivaroxabanu je však zatím test inhibice faktoru Xa kalibrovaný na různé koncentrace rivaroxabanu. Takovýmto vhodným testem pro stanovení koncentrace rivaroxabanu v plazmě je Biophen DiXal® (Hyphen BioMed, Neuville, Francie), což je chromogenní test pro stanovení přímých inhibitorů Faktoru Xa (DiXal). V tabulce 2 jsou uvedeny koncentrace rivaroxabanu při různém dávkování.

K orientačnímu stanovení účinku rivaroxabanu je pak možné použít i test inhibice aktivovaného faktoru Xa, který je běžně používán pro kontrolu účinnosti heparinu nebo nízkomolekulárních heparinů. Při léčbě rivaroxabanem však získáváme daleko vyšší hodnoty, než na které jsme zvyklí při kontrole léčby nízkomolekulárních heparinů, které jsou v rozmezí anti FXa 0,6–1,2 IU/ml (viz hodnoty v tabulce 1).

APTT a trombinový test se k hodnocení účinnosti rivaroxabanu nehodí.

Potíže s laboratorním vyšetřením koagulace mohou ale nastat při převodu z warfarinu na rivaroxaban a naopak. U léčených pacientů by měl být warfarin vysazen a léčba rivaroxabanem zahájena při hladině INR $\leq 2,5$ nebo INR $\leq 3,0$, podle toho, zda je pacient léčen pro žilní trombozu nebo pro fibrilaci síní. Hladiny INR však mohou být při léčbě rivaroxabanem falešně zvýšeny (1). U pacientů, kteří jsou převáděni z rivaroxabanu na warfarin, by měl být rivaroxaban a warfarin podáván současně, dokud není hladina INR $\geq 2,0$. Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování warfarinu s následným dávkováním na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak rivaroxaban, tak warfarin, by však nemělo být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, tedy před další dávkou přípravku rivaroxabanu, kdy je jeho koncentrace nejnižší a INR neovlivní. Jinak může být arteficiálně naměřena hodnota INR až 12. INR se tedy hodí jen k informaci o účinku souběžně podávaného warfarinu a nikoli k účinku rivaroxabanu.

b) Apixaban (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb/Pfizer)

Jedná se o další vysoce selektivní reverzibilní inhibitor F Xa. Interakce s cytochromem P 450 je

minimální. Biologický poločas má apixaban 10–14 hod, maximální koncentrace dosahuje po 3–4 hod, nemá žádnou interakci s jídlem. Není to pro-lék a nemá aktivní metabolity. Je metabolizován více játry jako rivaroxaban, méně je vylučován ledvinami. Jeho kontraindikace jsou velmi podobné rivaroxabanu, zejména ve vztahu k jaterní, nebo ledvinné dysfunkci. V ČR je apixaban již registrovaný (4) v indikaci prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu v dávce 2x denně 2,5 mg a nově i k prevenci cévních mozkových příhod a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní v dávce 2x 5 mg denně. Při přítomnosti nejméně dvou z následujících skutečností: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo kreatinin v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) je tato dávka redukována na 2x 2,5 mg denně. Přípravek nelze opět podávat těhotným ani dětem, respektive mladistvým, pod 18 let věku.

Doporučené koagulační testy k monitorování účinku apixabanu

I zde se léčba nemusí laboratorně monitorovat. Pouze ve speciálních situacích je možné použít některé koagulační testy. V důsledku inhibice

Tabulka 2. Biophen DiXal® test – terapeutické koncentrace rivaroxabanu

Dávkování a způsob podání dle indikace	Průměrná vrcholová koncentrace / v rozmezí min. – max. / (po 2–4 h.; ng/ml)	Průměrná minimální koncentrace / v rozmezí min. – max. / (24 h. po užití; ng/ml)
10 mg 1 × denně	101 (7–273)	14 (4–51)
20 mg 1 × denně	215 (22–535)	32 (6–239)
2,5 mg 2 × denně	47 (13–123)	9,2 (4,4–18)

Tabulka 3. Rotachrom® test (anti FXa) – terapeutické koncentrace apixabanu †

Dávkování a způsob podání dle indikace	Průměrná vrcholová koncentrace / v rozmezí 5.–95. percentilu / (IU/ml)	Průměrná minimální koncentrace / v rozmezí 5.–95. percentilu / (IU/ml)
2,5 mg 2 × denně	1,3 (0,67–2,4)	0,84 (0,37–1,8)
5 mg 2 × denně	2,55 (1,36–4,79)	1,54 (0,61–3,43)
2,5 mg 2 × denně	1,84 (1,02–3,29)	1,18 (0,51–2,42)

† – Údaje z klinických hodnocení jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom. Hodnoty inhibice FXa (IU/ml) závisí na koncentraci apixabanu v plazmě

Tabulka 4. HEMOCLOT test – terapeutické koncentrace dabigatranu

Dávkování a způsob podání dle indikace	Průměrná vrcholová koncentrace / v rozmezí 25.–75. percentilu / (asi 2 h. po užití; ng/ml)	Průměrná minimální koncentrace / v rozmezí 25.–75. percentilu / (10–16 h. po užití; ng/ml)
220 mg 1 × denně	71 (35–162)	22 (13–36)
150 mg 2 × denně	175 (117–275)	91 (61–143)
110 mg 2 × denně	126 (85–200)	65 (43–102)

FXa prodlužuje apixaban protrombinový čas (PT). Má aditivní účinek i na APTT. Při léčebné dávce apixabanu se v těchto testech zaznamenávají jen malé změny, které jsou navíc velmi variabilní, proto se oba tyto testy k hodnocení farmakodynamického účinku apixabanu nedoporučují.

Apixaban je selektivní inhibitor FXa, proto jeho účinek lze sledovat podle inhibice FXa i s komerčními kity, které se používají zatím ke kontrole účinku heparinu, nízkomolekulárních heparinů nebo fondaparinuxu s tím, že výsledek bude pouze orientační. Hodnoty naměřené inhibice FXa při různých terapeutických režimech jsou uvedeny v tabulce 3. Přesto, že léčba apixabanem nevyžaduje běžné sledování, může být analýza s Rotachrom® anti FXa (vyroběná firmou Stago, Francie) užitečná ve výjimečných situacích, např. při předávkování či mimořádné operaci.

Jeho výsledky, podobně jako výsledky jiných kitů používaných k zjištění účinku heparinů při inhibici F Xa, lze tedy použít jen k nespecifické orientaci o účinku apixabanu. Při převedení léčby z warfarinu na apixaban se warfarin má vysadit při INR < 2,0. Poté se nasadí apixaban, který vzápětí plně účinkuje. Při přechodu léčby z apixabanu na warfarin se má spolu s warfarinem pokračovat ve společné léčbě s apixabanem nejméně po dobu 2 dnů. Poté se má před další plánovanou dávkou apixabanu vyšetřovat INR a ve společné léčbě pokračovat, pokud nebude INR ≥ 2,0.

Přímý inhibitor trombinu (F IIa) Dabigatran etexilát (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim)

Tento přípravek je prvním NOAC, které bylo EMA schváleno k léčebnému použití a jsou s ním zatím nejdelší klinické zkušenosti při jeho použití v praxi. Jde o „prolék“ dabigatran etexilát, který je až v organizmu esterázami metabolizován na aktivní substanci dabigatran. Tato substance má rychlý nástup účinku (0,5–2 hod) s poměrně dlouhou dobou působení, s poločasem 12–14 hod 5. Nemá interakci zprostředkovanou izoenzymy cytochromu P450, proto je jeho související interakce s léky minimální. Substrátem efluxní pumpy glykoproteinu P je proléčivo dabigatran-etexilát, ale ne dabigatran (5). Při prevenci trombotické cévní mozkové příhody (dále CMP) je u nemocných s fibrilací nutno snížit dávku pouze u pacientů ≥ 80 let a nebo při současném podávání s verapamilem. Protože je tento přípravek převážně vylučován ledvinami (80%), je třeba před zahájením léčby zhodnotit u každého pacienta funkci ledvin podle clearance kreatininu. Nicméně evropská kardiologická společnost doporučuje zhodnotit funkci ledvin před zahájením léčby každého nového perorálního antikoagulancia. Z léčby dabigatranem pak mají být vyloučeni všichni nemocní s těžkou poruchou ledvin s nálezem CrCl pod 30 ml/min, podobně jako je tomu dle Doporučení Evropské kardiologické společnosti u rivaroxabanu a nebo apixabanu (2). Tato kontrola CrCl by měla být prováděna u všech NOAC i během léčby, ze-

jména u nemocných, u kterých lze zhoršení ledvin očekávat (např. při hypovolemii, dehydrataci, při souběžné léčbě nefrotoickými léky nebo u osob starších 75 let a u pacientů s poruchou funkce ledvin (2, 5). Nejrozšířenější indikací dabigatranu je profylaxe tromboembolických mozkových příhod a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní. Vychází se zde z velmi dobrých výsledků studie RE-LY6. Dabigatran v dávce 150 mg 2x denně byl účinnější v prevenci jak ischemických, tak i krvácivých cévních mozkových příhod v porovnání s poměrně dobře kontrolovaným warfarinem. Snižuje také úmrtí z vaskulárních příčin a život ohrožující i celkové krvácení. Pro pacienty ve věku 80 let nebo vyšším nebo pro ty, kteří současně užívají verapamil, je však doporučená denní dávka 110 mg dvakrát denně. Pro následující skupiny by pak mělo být voleno mezi denní dávkou 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení poměrného rizika tromboembolie a rizika krvácení. Jedná se o pacienty ve věku 75–80 let nebo se středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním reflexem a také při zvýšeném riziku krvácení. U dětí a mladistvých do 18 let a u těhotných a během kojení se však dabigatran nedoporučuje z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Laboratorní kontrola léčby dabigatranem

Podobně jako u jiných NOAC, ani u dabigatranu není třeba antikoagulační účinek kontrolovat. V mimořádných situacích nám přibližný údaj o intenzitě antikoagulačního účinku dabigatranu poskytuje test – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), který je snadno dostupný. Je zejména užitečný k detekci nadměrné antikoagulační aktivity dabigatranu. Výsledek testu aPTT > 80 sekund nebo 2násobek horní hranice normy laboratoře je v okamžiku minimální koncentrace dabigatranu (tj. v okamžiku, kdy má být podána jeho další dávka) spojen se zvýšeným rizikem krvácení. Nicméně aPTT test má omezenou citlivost a není vhodný pro přesné stanovení antikoagulačního účinku, zvláště při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. V případě potřeby by tedy měly být provedeny citlivější kvantitativní testy, jako je kalibrovaný dilutovaný trombinový čas (HemoClot). Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v rovnovážném stavu měřených přibližně 2 hodiny po podání a v době minima účinku při použití různých dávek dabigatranu jsou uvedeny v tabulce 4. Nález koncentrace dabigatranu v plazmě > 200 ng/ml (přibližně > 65 sekund) za 10–16 hodin

Tabulka 5. Koagulační nálezy při léčbě dabigatranem (150 mg 2 × denně)**a) V době nejnižší hladiny, před podáním další dávky**

Pacient	PT sec	INR	APTT sec	Trombinový čas TT sec	D-dimer ug/l	Hemoclot ng/ml	PS aktivita (%)	Protein C (%)
č. 1	13,30	1,15	67,4	> 180,0	768	19	121	83
č. 2	12,42	1,05	38,2	> 180,0	45	20	131	112
č. 3	16,50	1,43	44,3	> 180,0	194	42	140	94
č. 4	13,30	1,15	59,7	> 180,0	NV	49	114	75
č. 5	14,60	1,26	51,1	> 180,0	84	70	128	81
č. 6	12,64	1,09	32,3	> 180,0	284	82	112	97
č. 7	12,16	1,06	38,7	> 180,0	25	120	123	192

b) V době nejvyšší aktivity, 2 hodiny po podání léku

Pacient	PT sec	INR	APTT sec	Trombinový čas TT sec	D-dimer ug/l	Hemoclot ng/ml	PS aktivita (%)	Protein C (%)
č. 1	17,09	1,48	68,1	> 180,0	177	131	NV	NV
č. 2	13,40	1,16	65,1	> 180,0	115	132	NV	NV
č. 3	14,60	1,25	48,6	> 180,0	406	133	NV	NV
č. 4	14,65	1,28	70,4	> 180,0	329	135	95	82
č. 5	14,06	1,21	53,4	> 180,0	320	180	178	168
č. 6	17,9	1,59	59,4	> 180,0	25	182	175	114
č. 7	25,8	2,32	113,1	> 180,0	NV	438	190	74

NV – nevyšetřeno

od podání předchozí dávky (through) je spojen se zvýšeným rizikem krvácení (5).

Dostupný je set HemoClot Thrombin Inhibitors® (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francie), což je koagulační test vhodný ke kvantitativnímu stanovení hirudinů a jiných přímých inhibitorů trombinu, včetně dabigatranu v citrátové plazmě. Metoda je založena na inhibici konstantní definované koncentrace trombinu. Toto měření může pak být použito jako pomocná metoda pro nastavení léčby u nemocných (denní dávka 300 nebo 220 mg), kteří mají příznaky krvácení nebo u kterých je podezření na nadměrně vysokou antikoagulační aktivitu léku.

Normální výsledek dalšího orientačního koagulačního testu – trombinového času (TT) zase znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu. Pokud to tedy shrneme, s identifikací pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu mohou napomoci koagulační testy, jako je aPTT nebo dilutovaný trombinový čas. Vyšetření provádíme například v situaci, kdy je volena urgentní operace, nebo při přechodu na jiná antikoagulantia. Může to být také v případech, kdy u nemocného dojde k zhoršení renálních funkcí a clearance dabigatranu je poté prodloužena. Další testy, jako protrombinový test (PT) nebo inhibice F Xa, k stanovení účinnosti dabigatranu vhodné nejsou. Pokud se však přechází z dabigatranu na warfarin, je nutno dle SPC léčbu pomocí antagonisty vitamínu K zahájit podle úrovně CrCl následujícím způsobem: CrCl ≥ 50 ml/min: zahájit

podávání VKA 3 dny před vysazením dabigatranu etexilátu, CrCl ≥ 30 – < 50 ml/min: zahájit podávání VKA 2 dny před vysazením dabigatranu etexilátu. Při převodu je třeba k monitorování účinku warfarinu použít i INR. Tento test na rozdíl od inhibitorů F Xa není dabigatranem ovlivněn. Takže současně s ukončovanou léčbou dabigatranem se podává i warfarin v obvyklé zahajovací dávce, např. 5 mg denně, a denně se vyšetřuje i INR, až k dosažení hodnoty INR 2,0. Pak je možné léčbu dabigatranem přerušit a jeho další dávku již nepodat. Naopak, při přechodu z warfarinu na dabigatran, jehož plný účinek nastupuje prakticky již za 2 hodiny, je možné dabigatran nasadit hned, jakmile po vynechání warfarinu klesne hodnota INR pod 2,0. Pokud se volí přechod z léčby dabigatranem na parenterální antikoagulantia, zejména nízkomolekulární heparin, doporučuje se počkat 12 hod po jeho poslední dávce a teprve poté podat injekční antikoagulantia. I zde se však můžeme přesvědčit koagulačními testy, zda vyšší účinek dabigatranu ještě nepřetrvává, například s uvedeným HemoClot®, dilutovaným trombinovým testem. V tomto případě by jeho koncentrace podle SPC neměla přesáhnout 200 ng/ml, jak bylo uvedeno výše. V tabulce 5 uvádíme naše nálezy při léčbě dabigatranem 2 × 150 mg v době před podáním další dávky dabigatranu, to je v době jeho nejnižší koncentrace a dále v době jeho nejvyšší aktivity, to je po 2 hodinách po jeho užití. Z nálezu je vidět, že trombinový test (kit Thromboclotin®, Siemens, SRN, norma laboratoře 12–18 sec) je stále prodloužen, a to i na konci účinnosti léku. APTT (Pathromtin

SL®, Siemens, SRN, norma laboratoře 26–40 sec) lze použít k hodnocení jen orientačně, hodnoty INR (norma laboratoře poměr 0,8–1,25) se k hodnocení nehodí a koncentrace dabigatranu stanovená HemoClot® může dosáhnout při maximu účinku hodnoty až 438 ng/ml. Opět zde není pozorován pokles aktivity přirozených inhibitorů koagulace PC a PS závislých na vitamínu K, jako je tomu při léčbě warfarinem.

Během kojení se dabigatran nedoporučuje z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Závěr

Jednou z velkých předností NOAC je fakt, že nevyžadují laboratorní kontrolu svého antikoagulačního účinku. Lze předpokládat, že používání NOAC bude stále narůstat, přitom existují poměrně omezené možnosti laboratorní kontroly v případě specifické potřeby – jako je potřeba neodkladné operace, krvácivé komplikace, přesvědčení se, zda pacient lék skutečně užívá apod.

ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) proto ve svých doporučeních z února 2013 doporučuje, aby kromě méně dostupných testů, které přímo určují koncentraci NOAC, byl zatím k dispozici aspoň protrombinový test nebo test inhibice F Xa (k monitorování účinku přímých inhibitorů F Xa) a test aPTT (k monitorování inhibitoru trombinu).

Vypracováno za Institucionální podpory Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN 64165.

Literatura

1. The European Medicines Agency. Souhrn údajů o přípravku Xarelto. [online]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
2. Čihák R, Haman L, Heinc P. Souhrn Aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012. Cor et Vasa. 2012; 54: e341–e351.
3. The European Medicines Agency. Souhrn údajů o přípravku Eliquis. [online]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
4. <http://www.haematex.com/?p=200>.
5. The European Medicines Agency. Souhrn údajů o přípravku Pradaxa. [online]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
6. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. Eur Heart J. 2011; 32: 1968–1976.
7. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. Eur Heart J. 2013; 34: 489–500.
8. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2013; 11: 756–760.

Článek přijat redakcí: 21. 10. 2013
Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2013

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
Centrální hematologická laboratoř,
ÚLBD, Všeobecná fakultní nemocnice
a 1. LF UK v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
kvasnicka.jan@vfn.cz

