

Nová orální antikoagulancia – pohled hematologa

MUDr. Antonín Hluší, Ph.D., Mgr. Luděk Slavík, Ph.D., MUDr. Miroslava Palová, doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.
Hemato-onkologická klinika FN a LF UP Olomouc

Tradiční antikoagulační terapie warfarinem nebo hepariny je v posledních letech často nahrazována cíleně působícími antikoagulačními léky označovanými jako nová orální antikoagulancia (NOAC). Pro rutinní klinické použití jsou v současnosti využívány přímý inhibitor trombinu dabigatran a přímé inhibitory aktivovaného faktoru Xa rivaroxaban a apixaban. Indikace NOAC patří nejčastěji do kompetence internistů, zvláště kardiologů, neurologů, angiologů a ortopedů. Hematolog je do problematiky často zapojen v případě potřeby interpretace hemostatických parametrů, v klinických situacích vyžadujících monitoraci terapie nebo vzniku krvácivých projevů spojených s léčbou a nutnosti stavění krvácení.

Klíčová slova: antikoagulační terapie, krvácení, NOAC, monitorace.

New oral anticoagulants – hematologist's perspective

The standard anticoagulation therapy with warfarin or heparin is often replaced by new directly acting drugs known as the new oral anticoagulants (NOAC) in recent years. For routine clinical use direct thrombin inhibitor dabigatran and direct inhibitors of activated factor Xa rivaroxaban and apixaban are currently used. NOAC are administered mostly by the internists, particularly cardiologists, neurologists, orthopedists and angiologists. Hematologist is often involved in the issue, if interpretation of hemostatic parameters in anticoagulant therapy monitoring or therapy related hemorrhagic complications is necessary.

Key words: anticoagulation therapy, bleeding, NOAC, monitoring.

Interní Med. 2015; 17(4): 200–203

Úvod

Antikoagulační terapie byla dlouhá léta založena na použití nescificky působících léků, především warfarinu a heparinů. Hlavním cílem antikoagulační terapie je potlačení vzniku klíčového enzymu hemostázy – trombinu. Uvedené léky se označují jako nepřímé inhibitory trombinu, protože ke svému účinku potřebují kofaktor antitrombin (hepariny) nebo vedou k tvorbě neúčinných koagulačních faktorů (warfarin). Tradiční antikoagulační terapie warfarinem má řadu nevýhod: vyžaduje pravidelnou monitoraci INR, dávkovací spektrum je velmi široké, hodnota INR kolísá v závislosti na řadě okolností, zvláště v důsledku četných lékových interakcí. Účinnost a bezpečnost ovlivňují zevní vlivy i vrozené predispozice. Warfarin je tak velmi vzdálen od ideálního antikoagulancia, od kterého se mimo jiné očekává specifické působení v koagulační kaskádě, velká terapeutická šíře při podání fixní dávky, podání bez nutnosti rutinní monitorace, žádné lékové či potravinové interakce a rychlý a spolehlivý účinek.

Některé uvedené nevýhody perorální antikoagulační léčby warfarinem nová orální antikoagulancia (NOAC) postrádají. Jejich působení je cílené, nevyžadují monitoraci, účinnost a bezpečnost byla prokázána v rozsáhlých kontrolovaných prospektivních studiích. Jde ale stále o léčbu novou, u které dosud přetrvává řada méně prozkoumaných klinických aspektů a orientace a edukace širší lékařské obce v této problematice není zatím

Tabulka 1. Dávkování NOAC v jednotlivých indikacích

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Prevence TEN v ortopedii	220 mg 1xd	10 mg 1xd	2.5 mg 2xd
Prevence CMP u rizikové FIS alternativně dle RF*	150 mg 2xd 110 mg 2xd	20 mg 1xd 15 mg 1xd	5 mg 2xd 2.5 mg 2xd
Léčba HŽT/EP a prevence recidiv	150 mg 2xd při RF 110 mg 2x	15 mg 2xd 3t poté 20 mg 1xd	10 mg 2xd 7 dnů poté 5mg 2xd prevence 2,5mg 2xd

*RF – rizikové faktory pro krvácení, věk nad 75-80 let, porucha funkce ledvin, gastritida, ezofagitida, jiné zvýšené riziko krvácení, současné užívání verapamilu a dabigatranu.

dostatečná. Zmiňované klinické aspekty se také mohou lišit mezi jednotlivými obory. NOAC používají nejen kardiologové, neurologové, příp. v prevenci ortopedii, ale do kontaktu s pacienty s touto terapií přicházejí lékaři téměř všech medicínských oborů. Hematolog je v této souvislosti často konzultován s cílem interpretace koagulačních poměrů u pacientů léčených NOAC, posouzení možnosti laboratorního zhodnocení léčby, vyjádření k riziku krvácení před invazivním zákrokem nebo jako konziliář při řešení krvácivých komplikací spojených s léčbou.

NOAC v běžné klinické praxi

V současné době jsou v ČR pro rutinní klinické použití dostupné tři preparáty. Ze skupiny gatanů **dabigatran** (Pradaxa) – kompetitivní, reverzibilní přímý inhibitor trombinu, ze skupiny xabanů

rivaroxaban (Xarelto) a **apixaban** (Eliquis) – kompetitivní, reverzibilní, selektivní přímé inhibitory aktivovaného faktoru Xa. V současné době je již indikační spektrum všech tří léků shodné. Jsou indikovány:

- k primární prevenci žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu
- v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory
- k léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie nebo k prevenci jejich rekurence

Účinnost a bezpečnost NOAC v jednotlivých indikacích byla potvrzena v prospektivních kon-

trolovaných klinických studiích. Nová antikoagulační prokázala stejnou nebo lepší účinnost a příznivější bezpečnostní profil z hlediska rizika krvácení v porovnání s tradiční perorální antikoagulační léčbou. Využívání NOAC v klinické praxi tak rychle narůstá. Zavádění dalších nových, cíleně působících antikoagulačních léků lze očekávat v blízké budoucnosti. V tab. 1. uvádíme přehled dávkování dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu v uvedených indikacích (1).

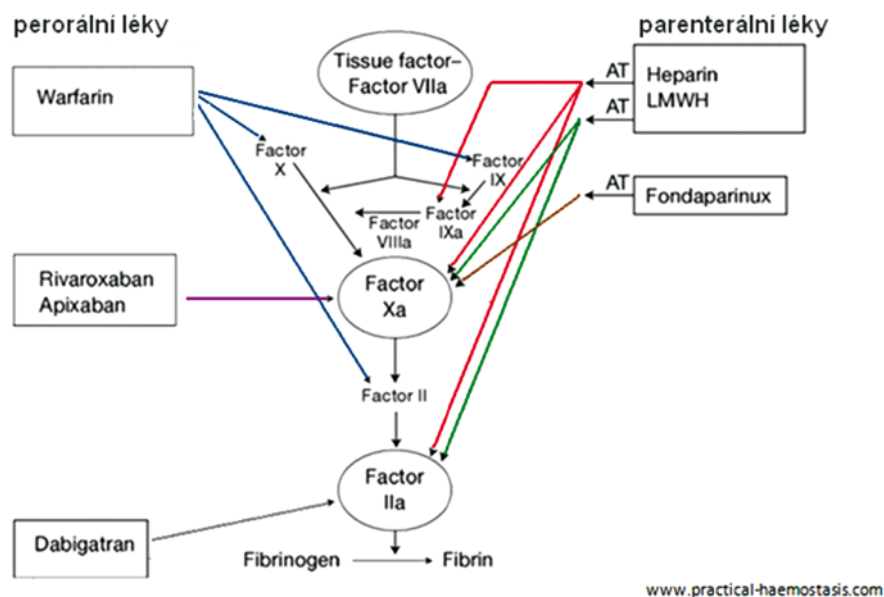
Ovlivnění koagulačních testů při léčbě NOAC

Rutiní hemokoagulační testy jsou novými léky ovlivněny velmi individuálně a pro posuzování účinnosti a bezpečnosti léčby rozhodně nejsou použitelné. Důvodem jsou mimo jiné významné interindividuální rozdíly v plazmatických koncentracích NOAC a rozdílné reagentie používané v jednotlivých laboratořích s různou citlivostí k novým lékům. Vliv stejných dávek léků na koagulační testy se tak může značně lišit. Screeningové koagulační testy nás mohou informovat pouze o tom, jaký druh NOAC pacient užívá a v některých případech o možnosti předávkování. Mechanismus cíleného působení nových léků a tradičních antikoagulancí je uveden na obrázku 1.

Protrombinový čas (PT, Quickův) ovlivňují v závislosti na plazmatické koncentraci jak dabigatran, tak xabany. PT ani index INR se k posuzování účinku používat nesmí. Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) významně prodlužuje dabigatran, méně jej ovlivňují rivaroxaban a apixaban. Orientační informaci o zvýšeném riziku krvácení při medikaci dabigatranu přináší prodloužení hodnoty aPTT nad 80 sekund, u xabanů nelze výsledek žádným způsobem klinicky interpretovat (2). Trombinový čas (TT) je velmi citlivý k dabigatranu, výsledek je přímo závislý na jeho plazmatické koncentraci. Nicméně vysoká citlivost je nevýhodou při stanovení dávek nad 100–150 ng/ml, kdy nemůžeme detekovat TT. Inhibitory FXa rivaroxaban a apixaban TT neovlivňují. Standardní stanovení hladiny fibrinogenu (Fib) metodou podle Clausse v závislosti na použité reagentii může být ovlivněno ve smyslu snížení při léčbě dabigatranem. Rivaroxaban ani apixaban koncentraci Fbg neovlivňují (3). Výsledek vyšetření D-dimerů není ovlivněn žádným z diskutovaných léků. Ovlivnění základních koagulačních testů NOAC a porovnání s vlivem LMWH shrnuje tabulka 2.

Nové léky mohou též ovlivňovat výsledky speciálních koagulačních testů včetně vyšetření trombofilních markerů koagulačními metodami.

Schéma 1. Schéma působení antikoagulačních léků v hemostatickém systému



Tabulka 2. Ovlivnění základních koagulačních testů NOAC, srovnání s LMWH

vliv NOAC na základní koagulační testy

	Přímé inhibitory FIIa dabigatran	Přímé inhibitory FXa rivaroxaban, apixaban	Nepřímé inhibitory FXa - LMWH
PT	↑	↑	No
aPTT	↑	↑	No
TT	↑↑	No	No
Fibrinogen	No/↓	No	No
D-dimery	No	No	No

V závislosti na používaných reagentiích mohou být falešně vyšší hodnoty inhibitorů – antitrombinu, proteinu C, proteinu S. Podobně mohou být falešně pozitivní testy na přítomnost lupus antikoagulans či APC-rezistence (4). Odběr ke stanovení trombofilních markerů je nutno provádět mimo užívání antikoagulační terapie. To samozřejmě neplatí pro genetické testování na přítomnost trombofilních mutací.

Monitorace terapie novými antikoagulačními léky

Léčba novými antikoagulanty nevyžaduje pro dávkování laboratorní monitoraci jejich účinku. To je samozřejmě jejich hlavní výhodou ve srovnání s warfarinem. Reálná klinická praxe ale přináší situace, kdy je laboratorní posouzení léčby vysoce žádoucí. Jde hlavně o komplikace při terapii NOAC, zvláště závažná krvácení, příp. trombotické příhody. Laboratorní vyšetření může být přínosné i v přítomnosti renální insuficience, závažné jaterní nedostatečnosti, podezření na

předávkování, potřebě realizace akutního invazivního zákroku nebo v situacích, kdy je zvažována trombolytická terapie nebo je předpokládána významná léková interakce.

Screeningové testy jako Quickův čas (PT), aPTT či TT, byť jsou při užívání NOAC ovlivněny, k monitorování léčby nesmí být užívány. Pro případy klinické potřeby posouzení efektu NOAC jsou v dnešní době již k dispozici speciální testy, které efekt NOAC posuzují kvantitativně. Při indikaci těchto vyšetření je velmi důležitá znalost času odběru ve vztahu k poslední užití dávky léků (stanovení v období minimální nebo maximální plazmatické hladiny). V případě posuzování předávkování či rizika krvácení je nejdůležitější odběr ve fázi minimální plazmatické koncentrace léku, tj. v době před užitím další dávky (5).

Pro laboratorní hodnocení účinku dabigatranu jsou k dispozici dva testy: dTT (dilutovaný trombinový test, Hemoclot), odvozený od trombinového času, který umožňuje po kalibraci přímo kvantitativní stanovení plazmatické hladiny

Tabulka 3. Hodnoty testů při monitoraci dabigatranu spojené se zvýšeným rizikem krvácení

Test (hodnota při minimální koncentraci)	
dTT – Hemoclot (ng/ml)	> 200
ECT – ekarinový test (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 3
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 2

Tabulka 4. HAS-BLED score

HAS-BLED score		
Hypertension	hypertenze (TKs ≥ 160 mmHg)	1
Abnormal	abnormální jaterní/renální funkce*	1-2
Stroke	předchozí CMP	1
Bleeding	krvácivé projevy	1
Labile INR	kolísající INR	1
Elderly	věk ≥ 65 let	1
Drugs	léky a alkohol**	1-2

* abnormální jaterní funkce - ALT/AST $> 3 \times$ norma, bili $> 2 \times$ norma
 abnormální ledvinová funkce - hemodialýza nebo Cr > 200 μ mol/l
 ** antiagregace, nesteroidní antiflogistika

Tabulka 5. Kritéria pro hodnocení život ohrožujícího krvácení

Život ohrožující krvácení (ŽOK) u dospělých pacientů (konsenzuální multioborové stanovisko, 2011)
- ztráta objemu krve v průběhu 24 hodin (ekvivalent cca 10 transfuzních jednotek erytrocytů) - ztráta 50 % objemu krve během 3 hodin - pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/min - krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do CNS) - přítomnost klinických a laboratorních známek tkáňové hypoperfuze v průběhu krvácení - přítomnost klinických a laboratorních známek poruchy orgánových funkcí v průběhu krvácení

dabigatranu (využívá lineárního vztahu mezi koncentrací dabigatranu a časem srážení, kalibrovány pro hladiny 50–500 ng/ml) (6, 7).

Druhou možností je provedení ekarinového testu (ECT), založeném na indukcii generace trombinu extraktem jedu zmije *Echis Carinatus* (8). Uvedené speciální metody nejsou ve všech laboratořích zavedeny. Orientační posouzení zvýšeného rizika poskytně i výsledek aPTT (9). Tab. 3 uvádí parametry jednotlivých testů, při kterých je riziko krvácení při léčbě dabigatranem významně zvýšené.

K posouzení účinnosti léčby rivaroxabanem a apixabanem se využívá stanovení anti-Xa aktivity, kalibrované na příslušnou látku (10, 11). Aktivita může být vyjádřena v mezinárodních jednotkách IU/ml nebo přímo v ng/ml příslušného xabanu. Stanovují se hodnoty v době maxima nebo minima plazmatické koncentrace léku, ze kterých lze odhadovat zvýšené riziko krvácení případně TEN komplikace. V závislosti na použitých reagenciích či komerčních kitech ale existuje nezanedbatelná mezilaboratorní variabilita. V současnosti nejsou známy údaje o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombózu. V případě souběžného užívání

xabanů a LMWH je interpretace stanovení anti-Xa aktivity nespolehlivá vůči hladině daného léku.

Laboratorní vyšetření účinnosti NOAC musí provádět specializovaná laboratoř se zkušeností s jejich testováním a interpretací výsledků je třeba provádět ve spolupráci s klinikem a s přesnou znalostí doby laboratorního odběru a předchozího užití léku.

Možnosti řešení krvácivých komplikací při léčbě NOAC

Možnosti zástavy krvácení způsobené novými antikoagulačními léky jsou omezené. V současnosti není ani pro jeden preparát dostupné antidotum. Důležitá je prevence, jejímž základem je dodržení kontraindikací léčby (dabigatran GF < 30 ml/min, u rivaroxabanu a apixabanu při GF < 15 ml/min), zhodnocení případných lékových interakcí, zohlednění věku pacienta a přítomnosti rizikových faktorů pro krvácení. Důraz je kladen zvláště na posouzení přítomnosti chronického renálního onemocnění. Dalším důležitým bodem v prevenci je posouzení rizika krvácení a léčbu NOAC neindikovat v případech klinicky významného aktivního krvácení, závažné recentní he-

moragické příhody (nitrolební, GIT), významné koagulopatie, trombocytopenie či trombocytopenie. Opatrnosti je třeba u pacientů ve vysokém riziku krvácení (např. recentní úraz nebo operace, dekompenzovaná hypertenze atd.). K posouzení rizika krvácení jsou k dispozici skórovací systémy, které riziko krvácení pomohou účinně stratifikovat, např. použitím HAS-BLED score (tabulka 4) (12). V případě 3 a více rizikových faktorů je doporučena opatrnost při indikaci antikoagulační terapie, příp. častější kontrolování pacienta. U rizika 5 se roční incidence intrakraniálního krvácení pohybuje kolem 10 %.

Pokud se při terapii NOAC krvácivé projevy vyskytnou, je důležité rozlišit, zda jde o krvácení při „bezpečné“ plazmatické koncentraci NOAC (obvykle dosahované při správném dávkování) nebo při předávkování (např. chybné užití léku pacientem, lékové interakce, renální insuficience). K tomu lze využít výše uvedené speciální laboratorní testy, které pomohou určit stupeň předávkování a míru rizika krvácení. V případě podezření na předávkování bez krvácivých projevů se volí ve většině případů vyčkávací strategie, čas je při krátkém biologickém poločasu NOAC v tomto případě nejspolehlivějším antidotem. Zjištění doby, schématu podání a dávky naposled užitého léku, jakož i zjištění dalších faktorů ovlivňujících plazmatické koncentrace (léky, renální a jaterní funkční parametry) je v těchto situacích velmi důležité. Obnovu hemostázy lze při normálních renálních funkcích po skončení terapie očekávat do 12–24 hodin.

Projevy manifestního krvácení je třeba důsledně klinicky zhodnotit a posoudit, zda jde o krvácení nezávažné, nebo jde o krvácení těžkého stupně či život ohrožující – ŽOK (tabulka 5). Pokud byla poslední dávka léku užitá v nedávné době (cca do 4 h), lze u všech NOAC omezit vstřebávání podáním živočišného uhlí (carbo medicinalis 30–50 g u dospělých).

Obecné principy při zvládání krvácivých projevů při NOAC:

- přerušení léčby
- zhodnocení základních hemostatických parametrů a KO
- vyšetření renálních funkcí, clearance kreatininu
- pátrání po zdroji krvácení
- lokální zástava krvácení, pokud je aplikovatelná (mechanická komprese, endoskopické metody, radiologická intervence, chirurgická intervence)
- omezit absorpci léku z GIT podáním aktivního uhlí (užití před < 2 –4 hod.)

- dostatečná hydratace, podpora diurézy (zvláště u dabigatranu)
- posouzení možnosti eliminace léku (dialyzovatelný pouze dabigatran)
- obnova koagulace podáním ČZP
- substituční léčba (dle hodnot KO transfúze erytrocytů, trombocytů)
- při život ohrožujícím krvácení zvážit podání PCC, aPCC, rVIIa

Při krvácení je iniciálně nutné i posouzení renálních parametrů, ze kterých lze při léčbě dabigatranem na základě clearance odhadovat čas do normalizace hemostázy (CrCl 50–80 ml/min 24–36 h, CrCl 30–50 ml/min 36–48 h, CrCl < 30 ml/min nad 48 h). Urychlení eliminace je možné pouze u dabigatranu, který je dialyzovatelný. Dialýza by měla být zvláště zvažována při klinicky významném krvácení a aPTT > 80 s nebo dTT > 500 ng/ml. Pro xabany není spolehlivá metoda eliminace t.č. dostupná. Náhrada tekutin (v případě potřeby i koloidy) a udržení diurézy patří ke standardním podpůrným postupům. ČZP se nepoužívá k regresi NOAC, ale spíše jako plazmaexpander. Významné krvácení předpokládá důslednou klinickou i laboratorní monitoraci. Substituce ERY vychází z hodnot Hb či projevů anemického syndromu. Trombocyty je doporučeno substituovat při poklesu pod 60x10⁹/l nebo při trombocytopenii. Jako doplňkové postupy lze využít podání antifibrinolytik (Exacyl, PAMBA) a obecných hemosyptik (Dicynone).

Pokud jsou uvedené standardní postupy neúčinné, je v případech s život ohrožujícím krvácením a nutností bezprostřední hemostatické podpory doporučeno zvážit podání koncentráty protrombinového komplexu (PCC) v dávce 25 U/kg, přičemž dávku lze jednou opakovat. Při nedostupnosti PCC lze zvažovat použití aktivovaného koncentráty protrombinového komplexu (aPCC – FEIBA) v dávce 50 IU/kg, max. 200 IU/kg a den.

Přínos velmi nákladného podání aktivovaného rekombinantního faktoru VII (rVIIa – NovoSeven) bude nutno teprve zhodnotit. Je třeba zdůraznit, že uvedená doporučení pro podání PCC, APCC či rVIIa nejsou dosud dostatečně klinicky ověřena a chybí širší klinické zkušenosti (13, 14).

V budoucnosti lze očekávat dostupnost specifických antidot k NOAC. V současnosti jsou v pokročilejší fázi klinického hodnocení dvě látky, idarucizumab pro dabigatran a andexanet-alpha pro xabany.

Závěr

Trendy v antikoagulační léčbě směřují k cílené reverzibilní inhibici hemostázy. NOAC mají ve srovnání s dosud nejčastěji užívanou terapií warfarinem méně interakcí a lépe předvídatelnou farmakokinetiku, což umožňuje jednoduché dávkování bez nutnosti rutinní laboratorní monitorace léčby. I přes uvedené výhody klinická praxe přináší situace, kdy je znalost možností laboratorního posouzení terapie NOAC potřebná. V těchto případech může být hematolog nápomocen, stejně jako při zvládání případných krvácivých komplikací spojených s antikoagulační léčbou.

*Podpořeno grantem Univerzity Palackého
IGA_LF_2015_001.*

Literatura

1. <http://www.sukl.cz/medication>.
2. van Ryn 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. *Thromb Haemost.* 2010; 103(6): 1116–1127.
3. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 756–760.
4. Mani H, Hesse C, Stratmann G, et al. Ex vivo effects of low dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagu-

lation factor activities in patients under real life conditions. *Thromb Haemost* 2013; 109: 127–136.

5. Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2012; 159: 427–429.

6. Garcia D, Barrett YC, Ramacioti E, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Effects of the Next Generation of Oral Anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013; 11(2): 245–252.

7. Hapgood G, Butler J, Malan E, et al. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples. *Thromb Haemost* 2013; 110(2): 308–315.

8. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107: 985–997.

9. Kawabata M, Yokoyama Y, Sasano T, et al. Bleeding events and activated partial thromboplastin time with dabigatran in clinical practice. *J Cardio* 2013; 62(2): 121–126.

10. Mani H, Rohde G, Stratmann G, et al. Accurate determination of rivaroxaban levels requires different calibrator sets but not addition of antithrombin. *Thromb Haemost* 2012; 108: 191–198.

11. Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Laboratory Assessment of Rivaroxaban: a Review. *Thromb J* 2013; 11(1): 11.

12. Pisters R, Lane DA, Nieuwelaat R, et al. A novel, user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.

13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal* 2013; 34(27): 2094–2106.

14. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the Emergency Management of Complications Associated with the New Direct Oral Anticoagulants (DOACs), Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 2013; 102(6): 399–412.

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2015

MUDr. Antonín Hluší, Ph.D.

*Hemato-onkologická klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
antonin.hlusi@fnol.cz*