

Nová antikoagulantia

New anticoagulants

Anna Zatloukalová^{1,2}, Jana Janoutová³, Miroslav Homza⁴, Vladimír Janout³¹Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česká republika²Centrum epidemiologického výzkumu, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česká republika³Centrum vědy a výzkumu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého, Olomouc, Česká republika⁴Kardiovaskulární oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

ABSTRAKT

Východiska: Až donedávna byl warfarin jediné perorálně užívané antikoagulancium. Kvůli jeho četným nežádoucím účinkům, byla vyvíjena nová orální antikoagulantia se stejnou, nebo lepší účinností a bezpečností. Pacienti užívající nová antikoagulantia je možné potkat téměř ve všech zdravotnických specializacích a ve všech stupních zdravotnické péče. Proto je vhodné znát alespoň základní informace o této problematice, které nabízí tento stručný text.

Cíl: Cílem tohoto sdělení je stručně seznámit s tímto tématem zdravotníky ve všech stupních vzdělání, napříč odbornostmi a doplnit jejich znalosti v této problematice.

Metodika: Data byla čerpána z aktuálních publikací, zejména z databáze PubMed, webových zdrojů Státního úřadu pro kontrolu léčiv a konkrétních souhrnných údajů o léčivém prostředku. Dále byly využity další české i zahraniční databáze, manuály a výsledky klinických pokusů.

Výsledky: Velké klinické studie prokázaly, že všechna nová antikoagulantia se ukázala být v prevenci cévní mozkové příhody a systémových embolií srovnatelně účinná, nebo účinnější ve srovnání s warfarinem. Velkým krokem kupředu bylo schválení idarucizumabu jako specifického antidota pro dabigatran. Ostatní antikoagulantia své antidotum stále postrádají.

Závěr: Je třeba se v této oblasti nadále vzdělávat a sledovat nová antikoagulantia v dlouhodobém horizontu pro lepší specifikace jejich působení, nežádoucích účinků, vývoj dalších specifických antidot a optimální možnosti jejich monitorace během léčby.

ABSTRACT

Background: Until recently, warfarin was the only peroral anticoagulant. Due to its numerous side effects, especially of various types of bleeding, a new oral anticoagulant with the same or better safety was developed. Patients using the new anticoagulant may be able to target all medical and non-medical specializations and at all stages of health care. Therefore, it is appropriate to know at least the basic information on this issue offered by this text.

Aim: The aim of this article is therefore to briefly introduce new oral anticoagulants to health professionals at all levels of education and across disciplines.

Methods: The article summarizes findings from clinical trials. The data has been drawn from current publications. Data was also drawn from the database in particular from the PubMed database, the web resources of the State Drug Control Authority and specific summary of products characteristics for individual preparations. Further Czech and foreign databases, manuals and results of clinical trials were used.

Results: Large clinical studies have shown that all of these new oral anticoagulants have proven to be as effective or more effective in preventing cerebral stroke and systemic emboli as compared to warfarin. It also proved to be relatively safe or even safer compared to warfarin in terms of the risk of serious bleeding complications. A big step forward was the approval of idarucizumab as a specific antidote for dabigatran. Other anticoagulants still lack specific antidotes.

Conclusion: This drug group should be monitored over the longer term to better characterize its effects, side effects, develop other specific antidotes, and optimize their monitoring during treatment. It is necessary to continue to continue educating in this area.

KLÍČOVÁ SLOVA

NOAC, nová perorální antikoagulancia, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, idarucizumab

KEY WORDS

NOAC, new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, idarucizumab

PROBLÉM LITERÁRNÍHO PŘEHLEDU

Jelikož skupina pacientů užívajících NOAC (dále NOAC – NOvel AntiCoagulants) je poměrně rozmanitá, lze se s těmito pacienty setkat na většině pracovištích různé odbornosti a stupních zdravotnické péče. Proto byl vytvořen tento stručný úvod do problematiky pro seznámení s tématem nových antikoagulancií pro všechny stupně zdravotnického vzdělání a uvedení těchto základních znalostí do denní, například ošetrovatelské praxe.

ÚVOD

V posledních 60 letech byl warfarin jediným perorálně podávaným antikoagulanciem. Přes svoji nepochybnou klinickou účinnost, zejména v prevenci CMP (cévní mozkové příhody) a rizika úmrtí u pacientů s fibrilací síní, má ale warfarin řadu nežádoucích účinků. Nejen z důvodu nežádoucích účinků byla vyvíjena a nakonec i vyvinuta nová perorální antikoagulancia, která jsou srovnatelně účinná a bezpečná jako warfarin a přitom je jejich užívání jednodušší. Máme dnes k dispozici dvě skupiny látek, a to perorální přímé inhibitory trombinu (tzv. gatrany) a perorální přímé faktory inhibovaného hemokoagulačního faktoru Xa (tzv. xabany). K prevenci CMP a jiných systémových embolizačních příhod u nemocných s fibrilací síní byly na základě velkých klinických studií zatím zaregistrovány následující látky (v pořadí, v němž jsou uvedeny): dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) apixaban (Eliquis®) a edoxaban (Lixiana®) (1, 2, 3, 4).

POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE

Data byla čerpána z aktuálních publikací, zejména z databáze PubMed, webových zdrojů Státního úřadu pro kontrolu léčiv a konkrétních SPC (summary of products characteristic – souhrn údajů o léčivém přípravku) k jednotlivým preparátům. Dále byly využity další české i zahraniční databáze, manuály a výsledky klinických pokusů. Klíčová slova byla zadávána v českém i anglickém jazyce, nejčastěji pak: nová antikoagulancia, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, idarucizumab, a také názvy jednotlivých studií tedy: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-

Term Anticoagulation Therapy trial), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Trial) a ENGAGE AF-TIMI 48 (The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). Nejvíce byl publikačně zastoupen dabigatran, poté rivaroxaban, apixaban a nakonec nejnovější edoxaban. Nejstarší použité zdroje byly výsledky velkých klinických studií z roku 2011.

Tabulka 1 Přehled studií k jednotlivým NOACs

Název substance	Indikace	Akronym názvu studie
Dabigatran	fibrilace síní	RE-LY
	primární prevence TEN	RE-NOVATE I, II RE-MOBILIZE RE-MODEL
	akutní léčba TEN	RECOVER RECOVER II
	sekundární prevence TEN	RE-MEDY RE-SONATE
Rivaroxaban	fibrilace síní	ROCKET-AF
	primární prevence TEN v ortopedii, Interní lékařství	RECORD 1-4 MAGELLAN
	akutní léčba TEN	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE
	sekundární prevence TEN	EINSTEIN EXT
Apixaban	akutní koronární syndrom	ATLAS ACS TIMI 51
	fibrilace síní	ARISTOTLE AVERROES
	primární prevence TEN ortopedie, interní lékařství	ADVANCE 1-3 ADOPT
	akutní léčba TEN	AMPLIFY
	sekundární prevence TEN	AMPLIFY EXT
	akutní koronární syndrom	APPRAISE-2

TEXT LITERÁRNÍHO PŘEHLEDU

Registrace všech NOACs byly založeny na výsledcích velkých klinických studií fáze III, ve kterých byla NOACs porovnávána co do účinnosti a bezpečnosti proti warfarinu u velkých souborů nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Byly to studie RE-LY s dabigatranem, ROCKET-AF s rivaroxabanem, ARISTOTLE s apixabanem a ENGAGE AF-TIMI 48 s edoxabanem. Klinická studie AVERROSES se jako jediná zaměřovala na apixaban jako jediné NOACs u nemocných s fibrilací síní, kteří z nejrůznějších důvodů nemohli užívat warfarin, s kyselinou acetylsalicylovou. Souhrn studií (1, 2, 3, 4) k jednotlivým NOACs je znázorněn v tabulce 1.

V roce 2016 se na trhu nově objevil další zástupce xabanů – edoxaban (Lixiana®). Velkými klinickými studiemi ENGAGE AF-TIMI 48 a ENSURE-AF byla zjišťována účinnost a bezpečnost v porovnání s warfarinem a enoxaparinem. Edoxaban se užívá při prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní a přítomností jednoho nebo více rizikových faktorů, jako je kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk

≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka. Další indikací podání edoxabanu je léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence rekurentních žilních trombóz a plicních embolií (17, 18).

Dabigatran, rivaroxaban a apixaban je indikován: k prevenci pooperačních tromboembolických komplikací po ortopedických operacích, elektivní náhradě kolenního, nebo kyčelního kloubu, v prevenci ischemického iktu nebo systémové embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní, k léčbě HŽT (hluboké žilní trombózy) a hemodynamicky stabilní PE (plicní embolie) a k prevenci rekurentní HŽT a PE u dospělých. Rivaroxaban podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou, nebo s kombinací ASA (acetylsalicyl acid – kyselina acetylsalicylová) plus klopidoogrel nebo tiklopidin je dále ještě schválen k prevenci aterosklerotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (6, 7, 8, 9). V tabulce 2 je souhrn základních srovnávacích charakteristik průkazných studií s NOACs.

Tabulka 2 Souhrn základních srovnávacích charakteristik průkazných studií s NOACs

Charakteristika studií	RE-LY	ARISTOTLE	ROCKET-AF
	dabigatran	apixaban	rivaroxaban
Mechanismus účinku	Faktor IIa	Faktor Xa	Faktor Xa
Počet pacientů	18113	18201	14264
Dávkování	150 mg 2× denně	5 mg 2× denně	20 mg 1× denně
	110 mg 2× denně	(2,5 mg 2× denně)	(15 mg 1× denně)
Průměr skóre CHADS ₂	2,1	2,1	3,5
Průměr TTR	64 %	62 %	55 %
Medián TTR	67 %	66 %	58 %
Přerušení léčby – studijní lék/warfarin	21,2%/16,6%	25,3%/27,5%	23,9%/22,4%

Legenda: CHADS₂ skóre – riziko tromboembolizace; TTR – doba v terapeutickém rozmezí

Tato nová perorální antikoagulancia se ukázala být v prevenci CMP a systémových embolií srovnatelně účinná, nebo účinnější ve srovnání s warfarinem. Také se ukázala být srovnatelně bezpečná, nebo o něco bezpečnější ve srovnání s warfarinem co do rizika závažných krvácivých komplikací. Dále se ve srovnání s warfarinem dramaticky snížil výskyt obávaných hemoragických cévních mozkových příhod. Fixní dávkování je bez nutnosti monitorace účinku, což je pro pacienty nepochybná výhoda a je to pro ně i pohodlné. Dále mají jen málo lékových interakcí.

Další nespornou výhodou je rovněž jejich výhodnější farmakokinetika, než jakou má warfarin. Jejich účinek totiž nastupuje během několika málo hodin po první dávce a také po poslední dávce odeznívá daleko rychleji než u warfarinu. Jako výhodu lze počítat i fakt, že lékaři i čím dál informovanější pacienti si jsou vědomi předností nových perorálních antikoagulancií a srovnávají je s četnými limitacemi warfarinu (1, 5). Tabulka 3 přehledně ukazuje farmakologické charakteristiky dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu a jejich dávky užívané v jednotlivých indikacích.

Tabulka 3 Farmakologické charakteristiky a dávkování jednotlivých NOACs.

	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Mechanismus účinku	kompetitivní inhibice trombinu	kompetitivní inhibice faktoru Xa	kompetitivní inhibice faktoru Xa
Nástup účinku	30–60 min	30–60 min	30–60 min
Dosažení max. efektu	2–3 hod	2–4 hod	2–4 hod
Poločas	12–14 hod	7–11 hod	12 h
Dávka	Prevence TEN v Ortopedii: 220 mg 1× denně nebo 150 mg 1× denně	Prevence TEN v Ortopedii: 10 mg 1× denně	PREVENCE TEN v Ortopedii: 2,5 mg 2× denně
	Prevence embolizace u FS: 150 mg 2× denně nebo 110 mg 2× denně	Prevence embolizace u FS: 10mg 1× denně nebo 15 mg 1× denně	Prevence embolizace u FS: 5 mg 2× denně nebo 2,5 mg 2× denně
		Léčba akutní žilní trombózy: 2×15 mg denně první 3 týdny dále 10 mg 1× denně	
Renální vylučování	80 %	66 %	25 %
Interakce	inhibitory/induktory P-gp	inhibitory/induktory CYP3A4 a P-pg	inhibitory/induktory CYP3A4 a P-pg

Legenda: TEN – tromboembolická nemoc

Představení a indikace jednotlivých NOACs

Dabigatran-etexilát je proléčivo o malé molekule, které nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou hydrolýzy katalyzované esterázou. Dabigatran je silným kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu, a je hlavní účinnou složkou v plazmě. Protože trombin (serinová proteáza) umožňuje v koagulační kaskádě přeměnu fibrinogenu na fibrin, jeho inhibice brání vzniku trombu. Dabigatran inhibuje také volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci krevních destiček (7). V tabulce 3 je uvedeno dávkování u jednotlivých indikací.

Mezi indikace dabigatranu (Pradaxa®) patří:

- Primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (75 mg, 110 mg).
- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS), s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze; věk 75 let; srdeční selhání (NYHA třída II); diabetes mellitus; hypertenze (110 mg, 150 mg).
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů (110 mg, 150mg).

K nejčastějším nežádoucím účinkům dabigatranu patří dyspeptické obtíže, které se vyskytují u 5–10 % pacientů. Jsou charakterizovány jako bolesti žaludku, břicha, dyspepsie či břišní diskomfort. Vyskytují se typicky více u žen než u mužů. Taktéž se objevuje i rektální krvácení a epistaxe (7).

Při léčbě dabigatran etexilátem je kontraindikováno podávání silných inhibitorů P-gp, jako jsou systémově podávané ketokonazol, cyklosporin, itrakonazol nebo dronedaron, dále se nedoporučuje současně užívat takrolimus. V případě slabých a středně silných inhibitorů P-gp je nutná opatrnost (např. amiodaron, posakonazol, chinidin, verapamil a tikagrelor). Induktory P-gp (rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin nebo fenytoin) expozici dabigatranu snižují, takže je třeba se jejich podávání u pacientů léčených dabigatran etexilátem vyhnout.

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější cestu koagulační kaskády a inhibuje vznik trombinu i vytváření trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty. V tabulce 3 je uvedeno dávkování u jednotlivých indikací.

Mezi indikace rivaroxabanu (Xarelto®) patří:

- Podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů

po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (2,5 mg).

- Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (10 mg).
- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk 75 let a vyšší, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (15 mg, 20 mg).
- Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE) (15 mg, 20 mg) (8).

Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem rivaroxabanu je krvácení, případně anemie. Jako časté bylo identifikováno krvácení do gastrointestinálního traktu (včetně gingiválního a rektálního), do urogenitálního traktu (včetně hematurie a menoragie), děle epistaxe, oční krvácení (včetně spojivkového) a pooperační krvácení. Dále jsou mezi častými nežádoucími účinky uváděny nespecifické příznaky, jejichž výskyt není vyšší než u jiných běžných léků kardiovaskulárního systému: zvýšení sérových hladin jaterních enzymů, závratě, bolesti hlavy, hypotenze a případné synkopy. Méně časté jsou intracerebrální a intrakraniální krvácení, hemoptýza a hemartróza, kožní a podkožní krvácení. Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny studií ROCKET-AF. Je třeba brát ale v úvahu fakt, že kohorta pacientů zařazených do této studie se vyznačovala nadprůměrným výskytem rizikových faktorů krvácení, v méně rizikových populacích byl výskyt krvácení nižší (5, 8). V tabulce číslo 3 je uvedeno dávkování u jednotlivých indikací.

Při užívání rivaroxabanu a apixabanu se nedoporučuje jejich podávání současně se silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp – do této skupiny se řadí systémově podávaná azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir). Je vhodné se vyhnout současnému podávání s induktory CYP3A4 i P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná), protože může dojít k významnému snížení antitrombotického účinku.

Apixaban je silný, perorální, reverzibilní, přímý a vysoce selektivní inhibitor aktivního místa faktoru Xa. Pro antitrombotické působení nevyžaduje antitrombin III. Apixaban inhibuje volný a v koagulu váza-

ný faktor Xa a protrombinázovou aktivitu. Apixaban nemá přímé účinky na agregaci destiček, ale nepřímo inhibuje agregaci destiček indukovanou trombinem. Inhibicí faktoru Xa zabraňuje apixaban tvorbě trombinu a vzniku trombu. V preklinických studiích apixabanu na zvířecích modelech byla prokázána antitrombotická účinnost v prevenci arteriální a venózní trombózy v dávkách, při kterých byla zachována hemostáza. V tabulce 3 je uvedeno dávkování u jednotlivých indikací.

Mezi indikace apixabanu (Eliquis®) patří:

- Prevence žilních tromboembolických příhod (venous thromboembolic events – VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (2,5 mg).
- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk ³ 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA ³ II)(2,5 mg, 5 mg).
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých (pro hemodynamicky nestabilní pacienty s PE (2,5 mg, 5 mg) (9).

Nejčastější nežádoucí účinek **apixabanu** (krvácení) vychází z farmakodynamického profilu účinku. Klinicky významné a velké krvácení se v perioperačním a postoperačním období (10–35 dnů po zákroku) objevilo asi u 3–5 % nemocných při dávce 5 mg apixabanu denně (studie ADVANCE). Při dlouhodobé léčbě nemocných s FS dávkou 10 mg apixabanu denně ve studii AVERROES se objevilo klinicky významné a velké krvácení ve 4–5 % ročně (z toho 0,5 % intrakraniální krvácení). Výskyt všech typů krvácení byl srovnatelný s incidencí krvácení při léčbě ASA. Krvácení mělo nejčastěji charakter epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie, krvácení v místě chirurgického zákroku, punkce, eventuálně v oblasti instalovaného katétru. Ve více než 1 % se setkáváme s anemií, často jako následkem krvácení. Obdobná je incidence zažívacích potíží. Méně časté jsou elevace jaterních enzymů, vzácněji epizody mírné tranzitorní trombocytopenie. Ostatní nežádoucí účinky – jako například hypersenzitivita – byly málo významné a velmi vzácné (5, 9).

Edoxaban (Lixiana®) je vysoce selektivní, přímý a reverzibilní inhibitor faktoru Xa serinové proteázy nacházející se v závěrečné společné části koagulační kaskády. Edoxaban inhibuje volný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Inhibice faktoru Xa snižuje tvorbu

trombinu, prodlužuje koagulační čas a snižuje riziko vzniku trombu. Jak už bylo zmíněno v úvodu, mezi indikace edoxabanu patří:

- prevence CMP a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS) s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je kongestivní srdeční selhání (SS), hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí CMP nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA).
- léčba hluboké žilní trombózy (deep vein thrombosis – DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentní DVT a PE

Mezi nežádoucí účinky patří zejména různé typy krvácení, jako je například krvácení pod kůží, z nosu, ze sliznic, po poranění a podobně. Dále se může objevit vyrážka, nevolnost, svědění a abnormální jaterní testy (17, 18).

Dále je třeba dodat u všech zmíněných antikoagulancií, že je nutno upravit dávkování při renální insuficienci a je vhodné řádně nastudovat z dostupných údajů o léčivých přípravcích (SPC) veškeré možné interakce a kontraindikace.

Antidota nových antikoagulancií

Idarucizumab – první schválené specifické antidotum dabigatranu

Do praxe se dostává první antidotum nových (non-warfarinových) perorálních antikoagulancií (NOAC).

Antidotum dabigatranu – idarucizumab (Praxbind®, Boehringer Ingelheim) – bylo ke konci roku 2015 schváleno regulačními úřady k použití v Evropské unii i v USA a od ledna 2016 je dostupný také v České republice. Idarucizumab je humanizovaný fragment protilátky, který se váže specificky k molekulám dabigatranu. Vazebná afinita idarucizumabu k dabigatranu je zhruba 300násobně vyšší než afinita dabigatranu k trombinu. Jeho podání neutralizuje antikoagulační účinek dabigatranu, aniž by ovlivňovalo jakékoliv jiné části koagulační kaskády. Ve studiích dokázal idarucizumab zvrátit účinek dabigatranu okamžitě, během několika minut od podání dávky 5 g. Reverze účinku byla úplná a trvalá u téměř všech pacientů. Žádné závažné nežádoucí účinky související s idarucizumabem nebyly zjištěny, navíc po podání idarucizumabu nebyl pozorován ani žádný prokoagulační účinek. Idarucizumab je v současnosti k dispozici v 74 nemocnicích v České republice. Jeho podání je indikováno u dospělých pacientů léčených dabigatran-etexilátem (Pradaxa) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky, a to při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech nebo při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení. Doporučená dávka je 5 g ($2 \times 2,5$ g/50 ml). Neexistují žádné kontraindikace podání, dávku není třeba upravovat ani u starších pacientů, ani u pacientů s poruchami funkce ledvin nebo jater. Plazmatický poločas idarucizumabu je krátký – kolem deseti hodin. Schválením a zavedením

Tabulka 4 Interpretace a výsledky koagulačních testů u pacientů léčených různými NOAC

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Vrcholová koncentrace v plasmě	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání
Minimální koncentrace v plasmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
PT	nevhodný	nevhodný	prodloužen může indikovat zvýšené riziko krvácení, nutná lokální kalibrace
INR	nevhodný	nevhodný	nevhodný
aPTT	$>2 \times$ ULN při min. koncentraci může ukazovat vyšší riziko krvácení	nevhodný	nevhodný
dTT (Hemoclot)	v minimu: > 200 ng/ml nebo >65 s: zvýšené riziko krvácení	nevhodný	nevhodný
Chromogenní metody stanovení anti-Xa	nevhodné	kvantitativní, nejsou data o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombózu	kvantitativní, nález porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu
ECT	$>3 \times$ ULN při minimální koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	nevhodný	nevhodný

Legenda: PT – protrombinový čas, INR – International Normalization Ratio – slouží k vyjádření hodnoty Quickova testu, aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, ECT – ecarin clotting time, ULN – upper limit of normal

idarucizumabu do praxe se mění stávající schémata postupů při řešení krvácení a dalších akutních situací u pacientů užívajících NOAC.

Následující dva preparáty jsou zatím ve stadiu klinických hodnocení. První preparát, **Andexanet alfa**, je rekombinantní faktor Xa bez vlastní katalytické aktivity, který se váže na přímé i nepřímé inhibitory faktoru Xa. U LMWH (low molecular weight heparin) se předpokládá jen částečný efekt, protože tyto preparáty působí kromě inhibice faktoru Xa v různé míře i proti trombinu. Vzhledem ke kratšímu poločasů se předpokládá podání ve formě bolusu s následnou kontinuální infuzí. V současnosti probíhá klinické hodnocení fáze III. Druhý preparát, **Ciraparantag (Aripazine)**, je malá syntetická molekula, která se nekovalentně váže na nefrakcionovaný heparin (UFH), LMWH, fondaparinux, dabigatran i xabany. Jedná se tedy o univerzální antidotum. Přípravek se nachází ve II. fázi klinického hodnocení (11, 12, 13).

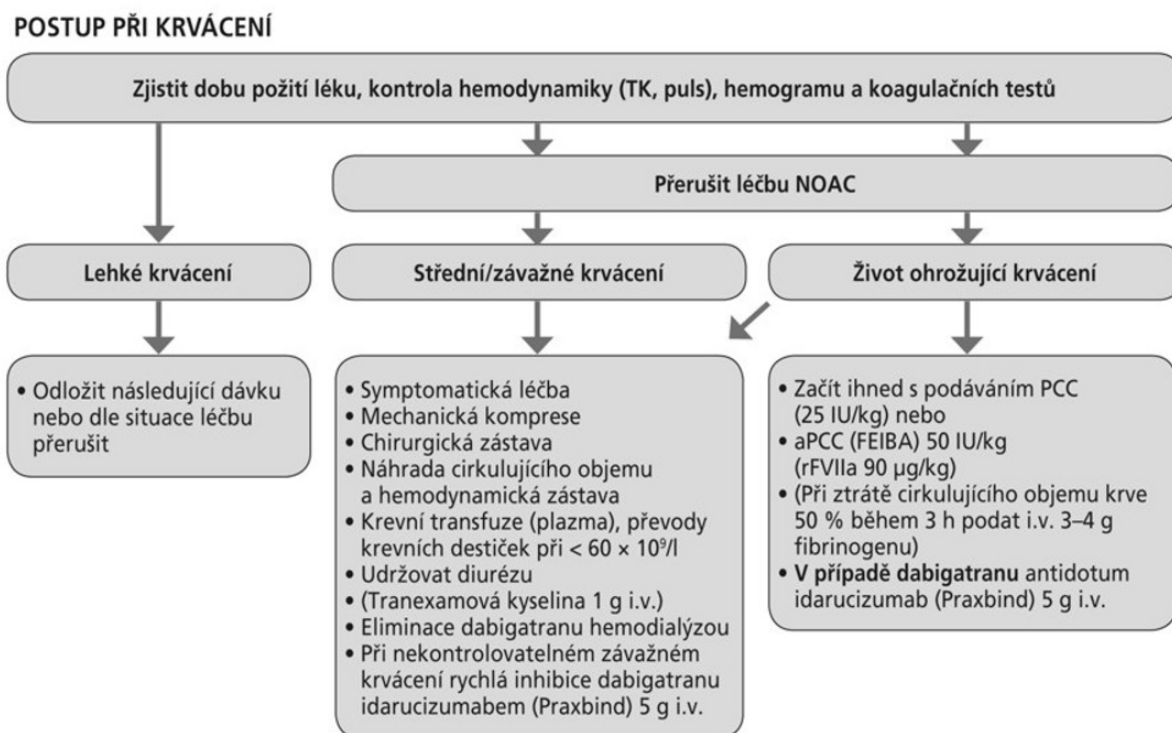
Monitorování účinku NOACs

V tabulce 4 je uveden souhrnný přehled testů, které jsou dnes doporučovány pro kontrolu léčby v patrně nejrozšířenější dlouhodobé aplikaci NOAC, to je

při prevenci ischemického iktu a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Hodí se však k monitorování NOAC i v jiných indikacích. V každém případě je však při hodnocení ovlivnění hemostázy NOAC nutné znát údaj, kdy a v jaké dávce pacient naposledy NOAC použil. I z toho se již dá vzhledem k poměrně krátkému plazmatickému poločasu účinku NOAC odvodit, jaká asi bude jejich aktuální koncentrace v dané době a jak asi budou ovlivňovat koagulaci. U pacienta léčeného NOAC je pak doporučováno počkat s operací nejméně po dobu dvojnásobku jejich poločasu. To je asi 14–26 hodin u pacienta léčeného rivaroxabanem, 20–30 hodin u pacienta léčeného apixabanem a až 34 hodin u pacienta léčeného dabigatranem. Řídíme se přitom také stavem funkce jeho ledvin a hodnotou globální clearance, popř. dalšími riziky krvácení plynoucí z operace apod. (14). Antikoagulační účinek edoxabanu nelze spolehlivě monitorovat standardními laboratorními testy. Specifická látka na zvrácení antikoagulačního účinku edoxabanu bohužel pro zatím není dostupná.

Postupu při krvácení znázorňuje schéma 1. V aktualizovaných guidelineech České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP je nově doporučováno podat pacientům léčeným dabigatranem specifické

Schéma 1 Postup při krvácení u nemocných léčených NOAC dle doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP



Legenda: aPCC – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu, PCC – koncentrát protrombinového komplexu, rFVIIa – rekombinantní koagulační faktor VIIa

antidotum idarucizumab (Praxbind®) při nekontrolovaném závažném nebo život ohrožujícím krvácení, nebo v případě nutnosti akutního výkonu (15, 16).

VÝSTUPY

NOAC jsou používána zatím jen několik let. Zkušenosti s nimi tedy budou teprve postupně narůstat. Každopádně rozšíření možností antikoagulační léčby o NOAC je nesporným přínosem co se týče bezpečnosti i účinnosti léčby a v neposlední řadě i většího komfortu pro pacienty. Na druhé straně se objevují některé otázky, na které teprve s přibývajícím klinickými zkušenostmi s touto léčbou hledáme odpovědi. Jedná se především o řešení urgentních situací (krvácení, operace), možnosti laboratorního zhodnocení antikoagulace v určitých situacích a v neposlední řadě o problematiku specifických antidot (11, 14). Jak již bylo nastíněno, s pacienty užívající NOAC se lze setkat pro jejich četné komorbidity a vyšší věk na mnoha pracovištích většiny specializací a všech stupních zdravotní péče. Od ordinace praktického lékaře, přes specializovaná pracoviště jako je například kardiologie, diabetologie či gerontologie. Proto je vhodné mít o této problematice základní přehledné informace, které lze dále využít v běžné praxi lékaře i nelékařského pracovníka ve zdravotnictví.

REFERENČNÍ SEZNAM

1. Pohlídalová A, Janoutová J, Homza M, Janout V. Nová antikoagulancia. *Praktický lékař*. 2016;96(3):114-121.
2. Conolly SJ, Eikelboom J, Joyner C. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-817.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-891.
4. Granger CHB, Alexander JH, McMurray JV, et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
5. Táborský M. Fibrilace síní: novinky v léčbě 2013. Praha: Axonite CZ; 2013.
6. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, a kol. Doporučení české společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran mexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitřní lékařství*. 2015;61(6):537-546.
7. Souhrn údajů o přípravku ELIQUIS. The European medicines agency: Science medicines health [online]. EU: An agency of the European Union, 2015 [cit. 2017-05-31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
8. Souhrn údajů o přípravku PRADAXA. The European medicines agency: Science medicines health [online]. EU: An agency of the European Union, 2015 [cit. 2017-05-31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
9. Souhrn údajů o přípravku XARELTO. The European medicines agency: Science medicines health [online]. EU: An agency of the European Union, 2015 [cit. 2017-05-31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
10. Čihák R, Heinc P, Haman L, a kol. Fibrilace síní: Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmií. *Vnitřní lékařství*. 2012;58(Suppl 1):41-69.
11. Michalčová J, Penka M, Buliková A, Zavřelová J, Štěpařová A. Nová – přímá perorální antikoagulancia: aktuální přehled. *Vnitřní lékařství*. 2016;62(10):805-813.
12. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(2):273-278.
13. Mo Y, Yam FK. Recent Advances in the Development of Specific Antidotes for Target-Specific Oral Anticoagulants. *Pharmacotherapy*. 2015;35(2):198-207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/phar.1532>>.
14. Kvasnička J, Malíková I. Nová perorální přímá antikoagulancia (NOAC) – jak řešit možné problémy s vyšetřením koagulace. *Anest. intenziv. Med*. 2014;25(5):367-372.
15. Václavík J. Dabigatran antidote idarucizumab has come to clinical practice, *Cor et Vasa* 58 (2016) e1–e3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016000175>
16. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu 2015: Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními antikoagulancii (NOACs): dabigatran-etezilát (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™). Available from: <http://www.csth.cz/soubory/csth-postup-pri-krvaceni.pdf>

17. Kábrová R, Kábr K. Edoxaban – farmakologický profil. Kardiol Rev Int Med. 2017;19(1):45-50.
18. Souhrn údajů o přípravku LIXIANA. The European medicines agency: Science medicines health [online]. EU: An agency of the European Union, 2016 [cit. 2017-05-31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
19. Giugliano, RP, CHT. Ruff, E Braunwald, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2013;369(22):2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1310907>

KONTAKT NA HLAVNÍHO AUTORA

Mgr. Anna Zatloukalová

Ostravská univerzita

Lékařská fakulta

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví

Syllabova 19, 703 00 Ostrava Zábřeh

anna.zatloukalova@osu.cz, tel. 553 46 1790

Spoluautoři

doc., MUDr. Jana Janoutová, Ph.D.

jana.janoutova@osu.cz

MUDr. Miroslav Homza, MBA

miroslav.homza@fno.cz

prof., MUDr. Vladimír Janout, CSc.

vladimir.janout@osu.cz