

ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE

Knih vyšla za laskavé podpory společností:



GENERÁLNÍ PARTNER



HLAVNÍ PARTNER

sanofi



PharmDr. Jana Gregorová, Ph.D.,
PharmDr. Ivana Tašková
a kolektiv

ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE

MAXDORF
JESSENIUS

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorky i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jana Gregorová, Ivana Tašková a kolektiv, ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE

© Jana Gregorová, Ivana Tašková, 2022

© Maxdorf, 2022

Illustrations © Maxdorf, 2022

Cover layout © Maxdorf, 2022

Cover photo © IS6088 / Image Source (CD Pills)

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Jazyková redakce: **PharmDr. Aleš Dvořák, MBA, Mgr. Irena Kratochvílová**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., Mgr. Veronika Mrázová**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-728-0

HLAVNÍ AUTORKY

- **PharmDr. Jana Gregorová, Ph.D.**, Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha
- **PharmDr. Ivana Tašková**, Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha; Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

SPOLUAUTORKY

- **PharmDr. Lenka Dundelová**, Oddělení klinické farmacie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
- **PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.**, Pracoviště klinického farmaceuta, Nemocnice Na Františku, Praha
- **Mgr. Jitka Gambacorta**, Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha
- **Mgr. et MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA**, Ústav radiční onkologie, 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha
- **Ing. Martina Kavanová**, Oddělení klinické hematologie, IKEM, Praha
- **PharmDr. Kateřina Langmaierová**, Oddělení klinické farmacie – pracoviště Teplice, Krajská zdravotní a.s. Ústí nad Labem
- **PharmDr. Alena Linhartová**, Oddělení klinické farmacie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
- **MUDr. Pavlína Malíková**, Oddělení klinické hematologie, IKEM, Praha
- **PharmDr. Irena Murínová**, Oddělení klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha; Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno
- **PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS**, Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno
- **PharmDr. Lucie Schrabalová**, Oddělení klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

RECENZENTI

- **MUDr. Jaromír Gumulec, Ph.D.**, Klinika hematooonkologie, LF OU a Fakultní nemocnice Ostrava
- **PharmDr. Simona Katrnošková**, Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

OBSAH

PODĚKOVÁNÍ	7
-------------------------	---

PŘEDMLUVA	8
------------------------	---

ÚVOD

1 ZÁKLADNÍ INFORMACE	15
-----------------------------------	----

2 ANTIKOAGULAČNÍ TESTY	23
-------------------------------------	----

2.1 Warfarin	23
--------------------	----

2.2 Hepariny a pentasacharidy	24
-------------------------------------	----

2.3 Přímá perorální antikoagulancia	25
---	----

3 ANTIDOTA	37
-------------------------	----

3.1 Warfarin a antidota	37
-------------------------------	----

3.2 Nefrakcionovaný heparin a antidotum	47
---	----

3.3 Nízkomolekulární hepariny a antidotum	49
---	----

3.4 Fondaparinux a antidota	50
-----------------------------------	----

3.5 Přímá antikoagulancia a antidota	51
--	----

4 HEPARINEM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPENIE A POSTAVENÍ FONDAPARINUXU	56
---	----

4.1 Heparinem indukovaná trombocytopenie	56
--	----

4.2 Fondaparinux	63
------------------------	----

ANTIAGOAGULAČNÍ PROFYLAXE

5 PROFYLAXE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI V CHIRURGII	71
---	----

5.1 Určení míry rizika tromboembolické nemoci	71
---	----

5.2 Způsoby profylaxe tromboembolické nemoci	77
--	----

5.3 Postup provádění profylaxe tromboembolické nemoci na chirurgickém pracovišti	85
--	----

6 PROFYLAXE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI V ORTOPEDII	89
---	----

6.1 Tromboembolická nemoc v ortopedii a traumatologii	89
---	----

6.2 Doporučení odborných společností	91
--	----

6.3 Metody prevence tromboembolické nemoci v ortopedii	92
--	----

6.4 Profylaxe tromboembolické nemoci u velkých ortopedických operací	105
--	-----

6.5	Artroskopie kolenního kloubu	108
6.6	Poranění dolní končetiny distálně od proximálního femuru	110
6.7	Ostatní ortopedické operace	110
6.8	Stratifikace rizika tromboembolické nemoci	111
7	PROFLAXE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI U INTERNĚ NEMOCNÝCH PACIENTŮ	120
7.1	Výskyt a preventabilita žilního tromboembolismu u interně nemocných	120
7.2	Indikace – výběr vhodných pacientů	120
7.3	Terapeutické přístupy	125
7.4	Délka profylaxe	127

ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE

8	TERAPIE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI	133
8.1	Tromboembolická nemoc	133
8.2	Léčba hluboké žilní trombózy	142
8.3	Léčba plicní embolie	152
9	PRÁVIDLA PERIOPERAČNÍHO MANAGEMENTU ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE	159
9.1	Rovnováha mezi rizikem krvácení a rizikem tromboembolismu	160
9.2	Postup při vysazování perorální antikoagulace před plánovaným operačním či intervenčním výkonem	171
9.3	Přemostění	173
9.4	Postup při nasazování perorální antikoagulace po operačním či intervenčním výkonu	176
9.5	Akutní výkony	178
9.6	Závěr	178
9.7	Příklady	179
10	ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE – FIBRILACE SÍNÍ	188
10.1	Incidence a charakteristika	188
10.2	Typy	189
10.3	Symptomy	190
10.4	Terapie	190
10.5	Pooperační fibrilace síní	203
11	SPECIFIKA ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE V ONKOLOGII	206
11.1	Riziko tromboembolické nemoci u onkologického pacienta	206
11.2	Tromboembolické komplikace u pacienta s nádorem	210
11.3	Patofyziologie trombózy u pacientů s maligním onemocněním	213
11.4	Profylaxe tromboembolické nemoci v onkologii	224
11.5	Léčba tromboembolické nemoci v onkologii	229
11.6	Problematické situace	234

12	ANTIKOAGULACE V NEFROLOGII	245
12.1	Vliv renální insuficience na eliminaci parenterálních antikoagulancií	245
12.2	Vliv renální insuficience na eliminaci a bezpečnost perorálních antikoagulancií	250
12.3	Antikoagulace u pacientů s renální insuficiencí v konkrétních klinických situacích	254
13	RIZIKO TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI A KRVÁCENÍ U PSYCHIATRICKÝCH PACIENTŮ	268
13.1	Incidence a rizikové faktory tromboembolické nemoci v psychiatrii	268
13.2	Antipsychotika a tromboembolická nemoc	271
13.3	Klinické stavy a opatření v psychiatrii mající spojitost s výskytem tromboembolické nemoci	280
13.4	Těhotenství a šestinedělí u psychiatricky nemocných pacientek a zvýšené riziko tromboembolické nemoci	289
13.5	Zvýšené riziko krvácení u psychiatricky nemocných	289
13.6	Doporučení <i>versus</i> praxe	290
14	SPRÁVNÉ VEDENÍ WARFARINIZACE	296
14.1	Farmakologie warfarinu	296
14.2	Zahájení warfarinizace	297
14.3	Monitorování účinku	299
14.4	Řešení elevace INR a krvácivých komplikací	302
14.5	Lékové interakce	303
14.6	Perioperační management	307
14.7	Ukončení warfarinizace	307
14.8	Nízkomolekulární hepariny – převodní postupy	307
14.9	Přímá perorální antikoagulancia – převodní postupy	307
14.10	Jiný přípravek s obsahem warfarinu – převodní postupy	309
15	STAVY VYŽADUJÍCÍ KOMBINACI ANTIKOAGULAČNÍ A ANTIAGREGAČNÍ TERAPIE	311
	PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK	322
	SEZNAM OBRÁZKŮ	326
	MEDAILONKY AUTOREK	328
	REJSTŘÍK	336

1 ZÁKLADNÍ INFORMACE

Kateřina Langmaierová

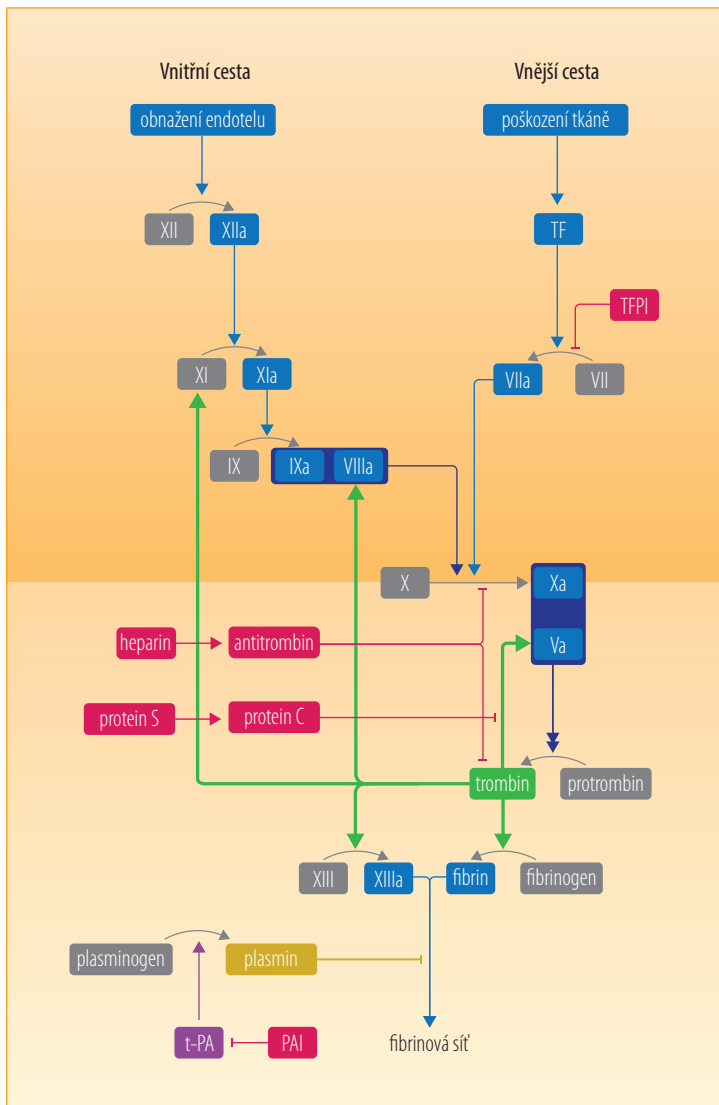
V této kapitole je uvedeno schéma koagulační kaskády, které poukazuje na významnou roli trombinu (obr. 1.1). Ta spočívá nejen v dokončení koagulační kaskády, tedy v přeměně fibrinogenu na fibrin, ale také v aktivaci dalších koagulačních i antikoagulačních faktorů, v aktivaci trombocytů prostřednictvím receptorů PAR-1 a PAR-4 (proteázami aktivované receptory, protease-activated receptors) a v ovlivnění endotelových buněk. Výčet koagulačních faktorů s jejich obecnými charakteristikami je obsažen v tab. 1.1.

Farmakologické vlastnosti antikoagulancií budou podrobněji rozebírány vždy v kontextu témat jednotlivých kapitol. Na tomto místě je proto uvedeno jen jejich rozdělení podle mechanismu účinku se základními farmakokinetickými charakteristikami, nicméně i ty poukazují na situace, kdy je třeba zvýšit pozornost. Jedná se např. o potenciál perorálních antikoagulancií ke klinicky významným lékovým interakcím, o změny biologického poločasu antikoagulancií u pacientů s postižením jednoho nebo obou eliminačních orgánů či o ovlivnění biologické dostupnosti u pacientů se syndromem krátkého střeva nebo při podávání léčiv sondou.

1. Antikoagulancia – nepřímá blokáda koagulačních faktorů

Tato léčiva inhibují prostřednictvím aktivace antitrombinu koagulační faktory (tab. 1.2):

- trombin a aktivovaný faktor Xa – nefrakcionovaný heparin (UFH – unfractionated heparin)
- hlavně aktivovaný faktor Xa (afinita k Xa je o řád vyšší než k trombinu) – nízkomolekulární hepariny (LMWH – low molecular weight heparin): např. enoxaparin, nadroparin, bemiparin
- aktivovaný faktor Xa – fondaparinux



Obr. 1.1 Koagulační kaskáda; PAI – inhibitor aktivátoru plasminogenu TF – tkáňový faktor, TFPI – inhibitor tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor), t-Pa – tkáňový aktivátor plasminogenu (upraveno podle Salaj 2017)

■ **Tabulka 1.1** Výčet koagulačních faktorů s jejich obecnými charakteristikami (podle Periyah 2017)

Faktor	Název	Zdroj	Biologický poločas (h)	Popis faktoru a funkce; molekulová hmotnost	Cesta koagulace
I	fibrinogen	játra	120–144	plazmatický adhezivní glykoprotein účastnící se tvorby fibrinové sraženiny; 340 kDa	společná
II	protrombin	játra	48	vitamin K-dependентní serinová proteáza; jeho aktivní forma – trombin je klíčový enzym koagulace; 72 kDa	společná
III	tkáňový faktor	poškozené buňky, trombocyty	velmi krátký	známý jako tromboplastin; lipoprotein iniciující vnější cestu; 37 kDa	vnější a vnitřní
IV	ionty vápníku	kosti, střevo	–	nezbytné pro správnou funkci koagulační kaskády	celý proces
V	proakcelerin/labilní faktor (kofaktor)	játra a trombocyty	12–15	kofaktor pro aktivaci protrombinu na trombin (komplex protrombináza); 330 kDa	vnitřní a vnější
VII	prokonvertin/stabilní faktor	játra	2–5	vitamin K-dependентní serinová proteáza, s tkáňovým faktorem iniciuje vnější cestu (faktor IX a X); 50 kDa	vnější
VIII	antihemofilický faktor A (kofaktor)	trombocyty a endotelální buňky	5–12	kofaktor vnitřního tenázového komplexu (aktivuje faktor X); 330 kDa	vnitřní

■ Tabulka 1.1 Pokračování

Faktor	Název	Zdroj	Biologický poločas (h)	Popis faktoru a funkce; molekulová hmotnost	Cesta koagulace
IX	antihemofilický faktor B (Christmasův faktor)	játra	12–30	vitamin K-dependentní serinová proteáza; aktivovaná forma je enzym, který je součástí vnitřního tenázového komplexu (aktivuje faktor X); 50 kDa	vnitřní
X	faktor Stuartův-Prowerové (enzym)	játra	32	vitamin K-dependentní serinová proteáza; aktivovaná forma je enzym; finální aktivace protrombinu společnou cestou (komplex protrombináza); 58,9 kDa	vnitřní a vnější
XI	antihemofilický faktor C	játra	N	serinová proteáza; aktivuje aktivátor faktoru IX; 160 kDa	vnitřní
XII	Hagemanův faktor	játra	N	serinová proteáza; aktivuje mj. plasmin; důležitá role při aktivaci fibrinolýzy; 80 kDa	vnitřní
XIII	fibrin stabilizující faktor	játra	N	transamidáza; aktivován trombinem; zesíťování molekul fibrinu, což vede k tvorbě nerozpustné sraženiny; 320 kDa	zpomaluje fibrinolýzu

N – přesně neznámo

■ **Tabulka 1.2** Základní farmakokinetické charakteristiky aktivátorů antitrombinu

Aktivátory antitrombinu	UFH	LMWH	Fondaparinux
Cesta podání	intravenózní	subkutánní	subkutánní
Biologická dostupnost (%)	100	> 90	100
Průměrná molekulová hmotnost (Da)	3 000–30 000	4000–5000*	1 750
Vazba na bílkoviny (%)	> 90	> 90	> 97
Distribuční objem (l/kg)	0,07	0,04–0,06	0,1–0,2
T _{max} (h)	minuty	4–6	2–4
Biologický poločas (h)	0,5–1,5	3–6	17–21
Renální eliminace účinná forma (%)	význam až u vysokých dávek	významná **	> 80
CYP metabolismus	ne	ne	ne
Substrát P-gp	ne	ne	ne

CYP – cytochromy P450, LMWH – nízkomolekulární hepariny, P-gp – P-glykoprotein, T_{max} – čas, kdy dosáhne koncentrace léčiva po podání maximální plazmatické koncentrace, UFH – nefrakcionovaný heparin

*S rozložením molekulové hmotnosti 1000 až 10 000 Da. ** Významná renální eliminace v neaktivní i aktivní formě, v literatuře nejsou uváděna přesná data, např. u enoxaparínu je renálně eliminováno 40 % podané dávky, v aktivní formě je to kolem 10 %, což je klinicky významné množství vzhledem k úzkému terapeutickému indexu LMWH.

2. Antikoagulancia – blokáda syntézy koagulačních faktorů

Warfarin – antagonist vitamínu K působí snížením množství a tedy aktivity vitamín K dependentních koagulačních faktorů: II, VII, IX, X (tab. 1.3).

3. Antikoagulancia – přímá blokáda koagulačních faktorů

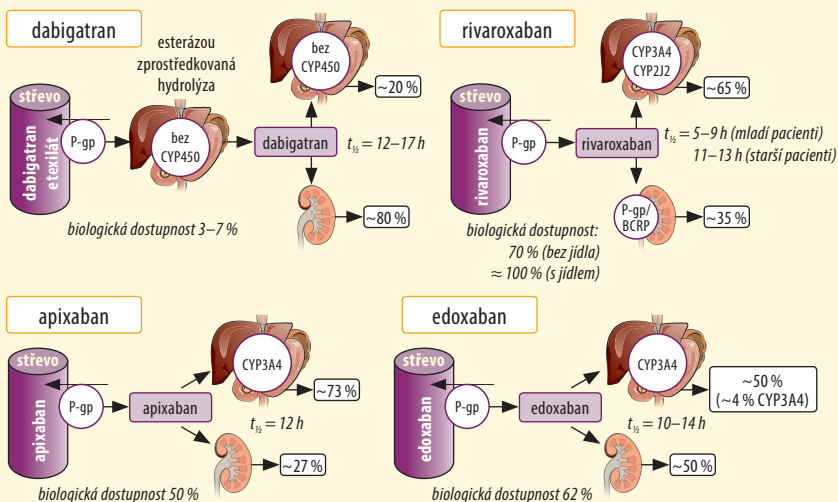
Přímá perorální antikoagulancia (DOAC – direct oral anticoagulant) jsou rozdělena na dvě skupiny (obr. 1.2 a tab. 1.4):

- blokátory faktoru X: apixaban, edoxaban, rivaroxaban
- blokátory faktoru II: dabigatran

■ **Tabulka 1.3** Základní farmakokinetické charakteristiky warfarinu

Blokátor syntézy koagulačních faktorů – warfarin	
Cesta podání	perorální
Biologická dostupnost (%)	90
Molekulová hmotnost (Da)	310
Vazba na bílkoviny (%)	99
Disociační konstanta pK_a	5,08
Distribuční objem (l/kg)	0,14
T_{max} (h)	4
Biologický poločas (h)	S-warfarin: 18–43, R-warfarin: 37–89
Renální eliminace	ne
CYP metabolismus	S-forma: CYP2C9, R-forma: CYP3A4 i CYP1A2
Substrát P-gp	ne

CYP – cytochromy P450, P-gp – P-glykoprotein, pK_a léčiva je pH, při kterém je léčivo ve formě ionizované a neionizované: 1/1, T_{max} – čas, kdy dosáhne koncentrace léčiva po podání maximální plazmatické koncentrace



Obr. 1.2 Porovnání biologické dostupnosti, renální a hepatální eliminace u zástupců přímých perorálních antikoagulancií (podle Heidbuchel 2013)

■ **Tabulka 1.4** Základní farmakokinetické charakteristiky přímých perorálních antikoagulantů

Přímé blokátory koagulačních faktorů	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran etexilát (proléčivo)	Dabigatran (účinná látka)
Biologická dostupnost (%)	50	62	70 (bez jídla) 100 (s jídlem)	0, vysoký first-pass efekt	6,5
Molekulová hmotnost (Da)	459	548	435	627	472
Vazba na bílkoviny (%)	87	55	92–98	–	35
Disociační konstanta pK_s	13,2	6,7	1,6	–	3,78
Distribuční objem (l/kg)	0,3	0,77	0,71	–	0,8–1
Distribuční objem (l)	23	107	50	–	50–70
T_{max} (h)	3–4	1–2	2–4	–	0,5–2
Biologický poločas (h)	12	10–14	5–9	–	12–14
Renální eliminace účinná forma (%)	27	50	35	–	80
Metabolismus (%)	73	50	65	extenzivní metabolismus ve střevě a játrech	minoritně
CYP metabolizace	CYP 3A4	minoritně	CYP3A4	ne	ne
Substrát P-gp	ano	ano	ano	ano	ne

CYP – cytochromy P450, P-gp – P-glykoprotein, pK_s – pK_s léčiva je pH , při kterém je léčivo ve formě ionizované a neionizované a neionizované: $1/t_1$, T_{max} – čas, kdy dosáhne koncentrace léčiva po podání maximální plazmatické koncentrace

2 ANTIKOAGULAČNÍ TESTY

Lenka Dundelová

Monitoring antikoagulancií

Antikoagulancia obecně jsou léčiva s úzkým terapeutickým oknem, kde na jedné straně hrozí riziko selhání efektu s možnými fatálními následky ve smyslu tromboembolických komplikací, na straně druhé pak život ohrožující krvácení. Proto je v klinické praxi k bezpečnému řízení léčby potřeba monitorovat jejich účinek. Zároveň je vývoj nových léčiv směřován tak, aby rutinní monitorace efektu nebyla nutná.

Zatímco u dlouho používaných látek, jako je warfarin či UFH, si terapii bez monitorace efektu nedokážeme představit, novější látky byly na trh uvedeny právě pro lepší bezpečnostní profil a rutinní monitorace není vyžadována. Ve specifických případech, kdy se pacienti výrazně liší od studijní populace např. distribučním objemem či kapacitou eliminačních orgánů, nebo ve zvláštních klinických situacích (úrazy) pak však nastává problém, jaké testy použít. Mnohdy relevantní testy nejsou dostupné, popřípadě není dostatek dat pro jejich použití a vyhodnocení získaných výsledků.

2.1 WARFARIN

K monitoraci se využívá INR, standardizovaný poměr protrombinového času vzorku pacienta ke kontrole. Standardizace se provádí umocněním výsledku faktorem specifickým pro použitou reagenční soupravu.

Při interpretaci výsledku je nutno brát v úvahu dlouhý eliminační poločas warfarinu (S-warfarin 18–35 h a R-warfarin 20–70 h) a dlouhý čas do nástupu účinku (při zahajování terapie až sedm dní). Této problematice se podrobněji věnuje kap. 14.

2.2 HEPARINY A PENTASACHARIDY

Nefrakcionovaný heparin

Efekt UFH je sledován pomocí aPTT, kdy je požadováno v profylaxi TEN dosažení 1,2–1,3násobku normy a v terapii TEN 1,5–2,5násobku normy. Nefrakcionovaný heparin je podáván dnes výlučně kontinuální infuzí, pokud by byl podáván bolusem, pak by doba odběru měla být uprostřed dávkovacího intervalu.

Nízkomolekulární hepariny

K monitoringu se využívá test anti-Xa LMWH. Ač se tento způsob monitorace u LMWH dnes již běžně v klinické praxi používá, stále nejsou dostatečně „tvrdé“ důkazy o přínosech. Proto není stanovení anti-Xa součástí oficiálních dokumentů, jako jsou SPC a doporučené postupy pro terapii a profylaxi různých forem TEN.

Nízkomolekulární heparin v profylaxi TEN: hodnoty hladin anti-Xa jsou přibližně 0,2–0,4 kIU/l, a to 3–4 hodiny po subkutánním podání. V některých zdrojích se rozmezí mírně liší: 0,3–0,5 kIU/l při podání LMWH 1× denně a 0,2–0,4 kIU/l při podávání 2× denně. Minimální hladina neboli údolní by se při obou způsobech podání měla pohybovat v rozmezí 0,1–0,2 kIU/l. Hodnocení a interpretaci je vždy třeba vztáhnout ke konkrétní klinické situaci.

Nízkomolekulární heparin v terapii TEN: za terapeutickou hodnotu anti-Xa je považována hladina 0,5 kIU/l. Peakových koncentrací a hodnot anti-Xa v terapii TEN je dosahováno při subkutánním podání za 3–4 hodiny, při intravenózním zhruba za 10 minut. Hodnoty anti-Xa v peaku budou záviset na tom, zda je denní dávka podána najednou (aplikace 1× za 24 hodin) nebo je rozdělena do dvou dávek (podání po 12 hodinách). U pacientů s normálními renálními funkcemi se v prvním případě peaky anti-Xa aktivity pohybují kolem 1,5 kIU/l, v druhém dosahují nižších hodnot cca 1 (1,2) kIU/l. U pacientů s renální insuficiencí, u kterých je upravena dávka LMWH (snížena o 50 %) a je podávána 1× denně, se peaky anti-Xa aktivity pohybují kolem 1 (1,2) kIU/l. Ustáleného stavu je dosahováno při podávání 1× denně druhý den, při aplikaci 2× denně třetí až čtvrtý den. U pacientů s renální insuficiencí bude ustáleného stavu dosaženo vzhledem k prodlouženému poločasu eliminace později.

Fondaparinux

K monitoringu se využívá test anti-Xa kalibrovaný na fondaparinux, maximální koncentrace je dosaženo cca za 2–3 hodiny po podání. Dle registračních studií byly průměrné peakové koncentrace v různých indikacích při podávání profylaktických dávek 0,34–0,5 mg/ml a při terapii TEN 1,41 mg/ml.

2.3 PŘÍMÁ PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA

Jedná se o léčiva, u nichž nebyl prokázán přínos rutinního monitorování antikoagulačního efektu. Po vysazení léčiva dochází k rychlému poklesu efektu, pokud nejsou kompromitovány eliminační funkce pacienta. Často tedy v případě potřeby zrušení efektu léčiva stačí přerušit podávání a vyčkat do vymizení léčebného efektu. Dosud také nejsou přesvědčivá data o přínosu rutinní úpravy dávky léčiva dle naměřené koncentrace. Navíc je málo dostupných sil tablet a případná úprava dávky by nejspíše nebyla klinicky možná. Monitorování antikoagulačního efektu má smysl ve specifických situacích (tab. 2.1).

Farmakokinetické parametry, které lze využít při hodnocení koncentrací přímých perorálních antikoagulancií (DOAC), ukazuje tab. 2.2.

V klinických studiích byla prokázána souvislost mezi koncentrací léčiva v plazmě a terapeutickým, respektive toxickým efektem.

■ **Tabulka 2.1** Důvody k monitorování přímých perorálních antikoagulancií

Suspektně nízké koncentrace	selhání léčby, obezita, renální hyperfunkce, GIT malabsorpce, lékové interakce, non-compliance
Suspektně vysoké koncentrace	krvácení, předávkování, renální insuficience, nízká tělesná hmotnost, vyšší věk, lékové interakce
Další	trauma, potřeba urgentního chirurgického výkonu, potřeba trombolytické terapie (CMP na terapii)

GIT – gastrointestinální trakt, CMP – cévní mozková příhoda

■ Tabulka 2.2 Vybrané farmakokinetické parametry DOAC

Farmakokinetické parametry	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Biologická dostupnost (%)	50	62	70 (bez jídla) 100 (s jídlem)	3–7
T_{\max} (h)	3–4	1–2	2–4	0,5–2
Biologický poločas (h)	12	10–14	5–9 11–13 (senioři)	12–14

T_{\max} – čas, kdy dosáhne koncentrace léčiva po podání maximální plazmatické koncentrace

Pro kvantitativní hodnocení je zlatým standardem kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS). Byly však vyvinuty i méně nákladné kvantitativní testy, ty však nejsou dostupné na všech pracovištích a obvykle nebývají ve statimovém režimu. Pro rychlou orientaci ve smyslu kvalitativního hodnocení lze s určitou mírou jistoty použít některé běžně dostupné konvenční koagulační testy, u nichž byl prokázán vztah mezi prodloužením koagulačního času a koncentrací léčiv. Jejich možnosti i limity jsou uvedeny v tab. 2.3.

Vzhledem ke krátkému poločasu těchto léčiv je nezbytné odběr vzorku správně časovat vůči času podávání léčiva, neboť výsledky testů se dramaticky mění v závislosti na tom, zda jde o maximum (odběr v období maximální koncentrace), či minimum (odběr na konci dávkovacího intervalu).

V klinických studiích byly též testovány TEG test (tromboelastografie) a ROTEM (rotační tromboelastografie), které by byly rychlé a snadno dostupné, nadějně výsledky však poskytovaly jen při testování dabigatranu. Také jsou vyvíjeny speciální kvalitativní testy z moči, které by bylo možno použít pro rychlou informaci o tom, zda je léčivo v organismu přítomno.

Specifické testy k monitoraci DOAC ukazuje tab. 2.4.

■ **Tabulka 2.3** Konvenční testy k monitoraci DOAC – kvalitativní hodnocení

Dabigatran (obr. 2.1)	
aPTT	<p>prodloužen v závislosti na koncentraci, lineárně roste do 200–300 µg/l a pak plateau → nepozná předávkování nevhodný ke kvantitativní analýze – především u vysokých koncentrací (200–300 µg/l) různá senzitivita testů dle reagens</p> <p>při normálním aPTT je nepravděpodobné, že by dabigatran způsobil krvácení aPTT prodloužený 2× a více v minimu (při 150 mg 2× denně) odpovídá vysokému riziku krvácení aPTT prodloužený 1,3× a více v minimu (při 220 mg 1× denně) odpovídá vysokému riziku krvácení v peaku bývá prodloužený 2–3×</p>
PT	<p>prodloužen v závislosti na koncentraci méně senzitivní než aPTT (INR 1,2 u koncentrace > 400 µg/l) různá senzitivita (Quickův test je citlivější než Owrenův) nevhodný k monitorování dabigatranu</p> <p>zvýšený až při vyšších a toxických koncentracích</p>
TT	<p>extrémně senzitivní zachytí i velmi nízké koncentrace (25 µg/l) prodloužen i týdný po vysazení nedetekuje xabany ani warfarin</p> <p>normální hodnota vylučuje přítomnost léčiva v plazmě velmi senzitivní</p>

normální – nepřítomný nebo v terapeutických koncentracích
 prodloužený – v terapeutických koncentracích nebo nad nimi

zvýšený až při vyšších a toxických koncentracích

normální hodnota vylučuje přítomnost léčiva v plazmě
 velmi senzitivní