

Co lze očekávat od monitoringu DOACs

Miroslav Penka, Jan Novotný

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

Po cestě za ideálním antitrombotikem s terapeutickou účinností při dobrém bezpečnostním profilu s možností parenterálního podávání, rychlým nástupem účinku, bez nutnosti rutinní laboratorní kontroly, minimem lékových a potravinových interakcí a ekonomickou dostupností jsme dospěli k přímým perorální antikoagulanciím (Direct Oral Anticoagulans – DOAC), která se těmto požadavkům opět o něco více přibližují. Laboratorní monitorování účinku DOACs, které není nezbytné, však může být vhodné při krvácení, předávkování, léčebném selhání, před akutními intervenciemi výkony a operacemi, při renální insuficienci, v rámci lékových interakcí, v případě extrémních hmotností (pod 50 kg a nad 100 kg) a konečně při posouzení „compliance“ pacienta.

Klíčová slova: přímé inhibitory trombinu a faktoru Xa, DOACs, indikace a monitorování.

What to expect from direct oral anticoagulant monitoring

In our quest for an ideal antithrombotic drug with therapeutic efficacy and a good safety profile with a possibility of parenteral administration, rapid onset of action, no need for routine laboratory checks, few or no drug-drug and drug-food interactions, and economic availability, we have arrived at direct oral anticoagulants (DOACs) which get us a step closer to meet these requirements. Although not necessary, laboratory monitoring of the effect of DOACs can be appropriate in the setting of bleeding, overdose, treatment failure, before acute interventional procedures and operations, in renal insufficiency, in drug interactions, in the case of extreme weight (below 50 kg and above 100 kg) and, finally, in assessing patient compliance.

Key words: direct thrombin and factor Xa inhibitors, direct oral anticoagulants, indications and monitoring.

Přímé inhibitory trombinu

Zasahují na úrovni klíčového místa koagulace, kdy brání blokádou trombinu přeměně fibrinogenu na fibrin, ale také aktivaci krevních destiček či inaktivaci fibrinolýzy.

Jejich jediným zástupcem je dabigatran-etexilát, který představuje „proléčivo“, jež metabolicky přechází v aktivní léčivo dabigatran.

Přímé inhibitory faktoru Xa

Ukazuje se, že blokáda F Xa, tj. blokáda koagulace v místě, kde konverguje vnitřní a zevní systém koagulační kaskády, představuje velmi účinný zásah jak v prevenci, tak i v léčbě hyperkoagulačních stavů. Zablokováním aktivity faktoru Xa zabráníme řádově několikanásobné generaci molekul aktivního trombinu.

Dostupné preparáty jsou v ČR **rivaroxaban** (**Xarelto**), **apixaban** (**Eliquis**) a **edoxaban** (**Lixiana**).

Přímé inhibitory FXa navíc vykazují profibrinolytickou aktivitu indukcí FXa potencované tPA fibrinolýzy (1).

Výchozí klinické studie (2, 3, 4)

Dabigatran

Ve studiích **RE-MODEL** a **RE-NOVATE** byl hodnocen účinek dabigatran-etexilátu v prevenci tromboembolismu u pacientů po elektivním srdcovo-krevním bypassu.

Tab. 1. Základní charakteristiky DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanismus účinku	Přímý inhibitor trombinu	Přímý inhibitor FXa	Přímý inhibitor FXa	Přímý inhibitor FXa
Proléčivo	ano	ne	ne	ne
Maximální hladiny	0,5–2 h	2–4 h	3–4 h	1–2 h
Poločas	12–24 h	5–9 h mladší pac. 11–13 h starší pac.	cca 12 h	10–14 h
Lékové interakce	Silné inhibitory P-gp	Silné inhibitory CYP3A4 a P-gp	Silné inhibitory CYP3A4 a P-gp	Silné inhibitory CYP3A4 a P-gp
Vazba na bílkoviny	35 %	93 %	87 %	55 %
Eliminace	80 % renálně	33 % renálně	25 % renálně	50 % renálně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc., penka.miroslav@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(4): 215–221

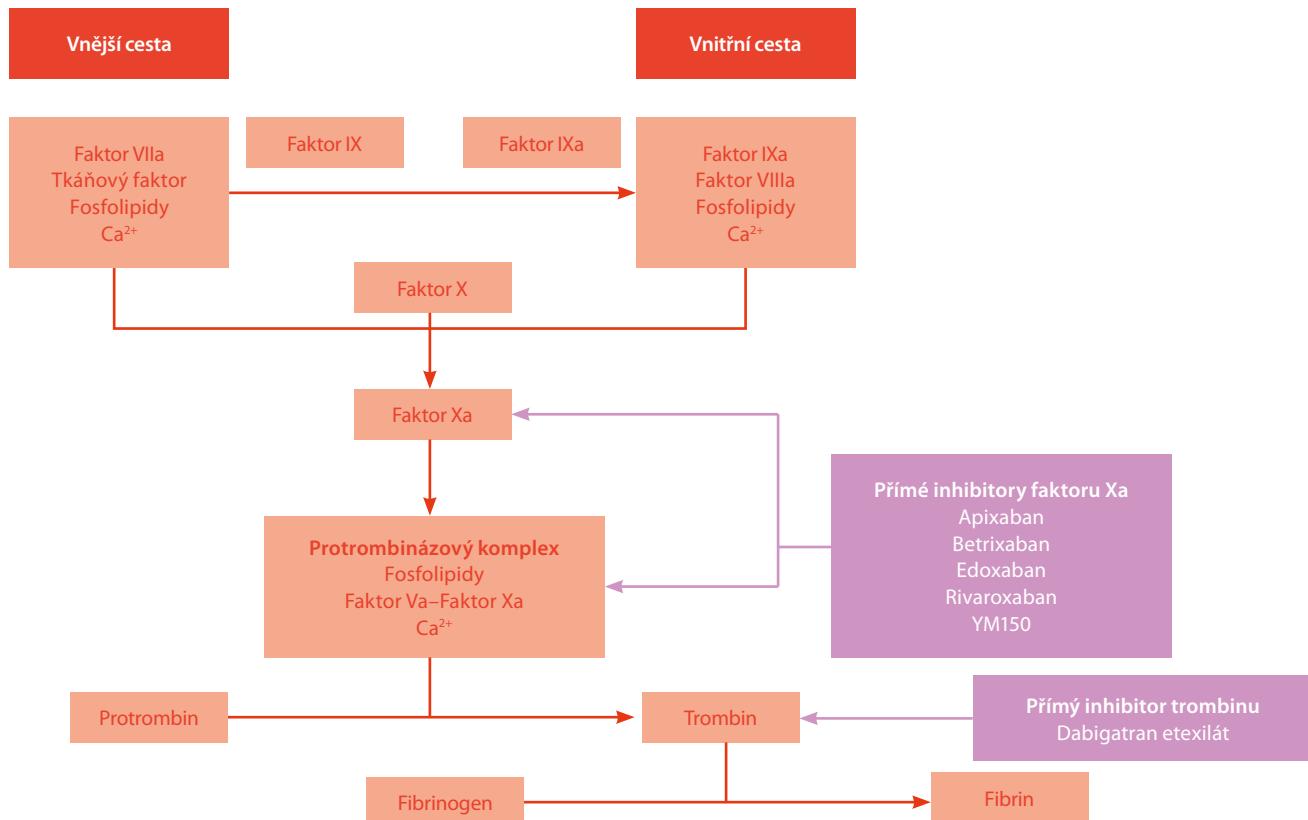
Článek přijat redakcí: 21. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2020

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

CO LZE OČEKÁVAT OD MONITORINGU DOACS

Obr. 1. Schematické znázornění koagulační kaskády označující místa působení antikoagulantů ve vývoji



tivní náhradě kolenního nebo kyčelního kloubu. V obou studiích byla prokázána non-inferiorita antitrombotického účinku vůči enoxaparinu. Studie **RE-LY** byla zaměřena na prevenci tromboembolie u pacientů s fibrilací síní. Pro dabigatran-etexilát v dávkování 2× denně 110 mg byla potvrzena non-inferiorita účinku ve srovnání s warfarinem se snížením rizika závažného krvácení.

Při podávání dabigatranu v dávce 2× denně 150 mg došlo k významné redukci ischemických a hemoragických CMP při současném snížení závažných krvácení. Studie **RELY-ABLE** byla pokračováním této studie po dobu dalších až 43 měsíců, jejím výsledkem bylo potvrzení dlouhodobého bezpečnostního profilu dabigatran-etexilátu. Léčba hluboké žilní trombózy a plícní embolie byla hodnocena ve studiích **RE-COVER** a **RE-COVER II**, kde dabigatran prokázal non-inferioritu vůči warfarinu. V navazující studii **RE-MEDY** byla potvrzena non-inferiorita dabigatranu vůči warfarinu v dlouhodobé léčbě a prevenci rekurence DVT (Deep Vein Thrombosis) a PE (Pulmonary Embolism). Do studie **RE-SONATE** byli zahrnuti pacienti již léčení pomocí kumarinů pro DVT či PE. Po zařazení do studie byla srovnávána pokračovací léčba

dabigatranem oproti placebo, kdy byla prokázána superiorita.

Rivaroxaban (2, 3)

Primární prevenci VTE (Venous ThromboEmbolism) v ortopedii po elektivní náhradě kolenního či kyčelního kloubu řešily studie programu **RECORD**. Rivaroxaban zde prokázal superioritu vůči enoxaparinu při srovnatelném výskytu závažného krvácení. Studie **ROCKET-AF** hodnotila léčbu rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem v prevenci CMP a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Byla zde zjištěna non-inferiorita rivaroxabanu při podobné bezpečnosti obou přípravků. Léčba DVT byla hodnocena ve studii **EINSTEIN DVT**. Rivaroxaban zde ukázal non-inferioritu v účinnosti ve srovnání s warfarinem při podobném výskytu závažných krvácení. Do studie **EINSTEIN PE** byli zařazeni nemocní s PE, i zde byla prokázána non-inferiorita účinnosti rivaroxabanu oproti warfarinu, avšak výskyt závažných krvácení byl u rivaroxabanu nižší. Navazující studie **EINSTEIN EXTENSION** srovnávala prodlouženou léčbu rivaroxabanem vůči placebo. Byla prokázána superiorita rivaroxabanu. Studie **ATLAS ACS 2 TIMI 51** porovnávala léčbu rivaroxabanem v dáv-

kování 2× denně 2,5 mg či 2× denně 5 mg oproti placebo v sekundární prevenci u pacientů po akutním koronárním syndromu. Ve všech třech skupinách pacienti současně užívali i protidiťkovou léčbu. Při dávce rivaroxabanu 2× denně 2,5 mg byla potvrzena nižší mortalita a zároveň i nižší incidence krvácení oproti dávce 2× 5 mg.

Apixaban (2, 3)

Studie **ADVANCE-2** a **ADVANCE-3** srovnávaly apixaban s enoxaparinem v prevenci VTE při elektivní náhradě velkých kloubů. Byla konstatována superiorita účinnosti apixabanu při srovnatelné bezpečnosti. Hodnocením léčby apixabanem oproti warfarinu v prevenci embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní se zabývala studie **ARISTOTLE**. Byla zde prokázána superiorita apixabanu při současném snížení výskytu závažných krvácení i celkové mortality. Studie **AMPLIFY** měla za cíl srovnání léčby apixabanem oproti warfarinu v léčbě DVT a PE. Výsledkem byla non-inferiorita apixabanu při nižší incidenti krvácení. Do navazující studie **AMPLIFY-EXT** byli zařazeni nemocní po předcházející léčbě DVT či PE. Apixaban zde potvrdil superioritu ve srovnání s placebem ve snížení frekvence symptomatické VTE i celkové mortality.

Edoxaban (4)

ENGAGE – TIMI 48 srovnávala edoxaban v dávce 60 mg (30 mg v případě závažnější renální insuficience, podávání silných inhibitorů P-gp, váhy pod 60 kg) v prevenci CMP, TIA a systémové embolizace u nevalvulární fibrilace síní s klasickým podáváním VKA. Byla prokázána non-inferiorita edoxabanu se sníženou frekvencí závažných krvácivých projevů.

Studie **HOKUSAI** sledovala účinek léčby edoxabanem 60 mg denně oproti warfarinu u VTE, podání edoxabanu bylo realizováno po nejméně pětidenním podávání parenterální antikoagulační léčby (nejčastěji LMWH). Byla opět prokázána non-inferiorita edoxabanu se statisticky významnou redukcí závažných krvácení ve skupině s léčbou edoxabanem. Redukce dávky edoxabanu na 30 mg denně byla realizována při přítomnosti rizikových faktorů obdobně jako ve studii ENGAGE.

Studie **ENSURE-AF** sledovala medikaci edoxabanem při indikaci **kardioverze fibrilace síní** a prokázala non-inferioritu oproti ramenu enoxaparin/VKA.

Objevují se zprávy o užití DOACs u antifosfolipidového syndromu (5).

Subgroup analýza MAGELLAN studie prokázala účinnost rivaroxabanu u akutních infekcí, zvláště plicních (6).

V prevenci VTE v ortopedii se jeví jako výhodné **inhibitory FXa**, které prokázaly superioritu oproti LMWH.

U rivaroxabanu prokazujeme srovnatelnou účinnost s enoxaparinem v prevenci rekurentních VTE u pacientů s malignitami (7), podobně jako u apixabanu (8, 9).

Indikace DOAC (2, 10)

DOAC jsou v ČR registrována pro následující indikace:

- prevence VTE u pacientů podstupujících elektivní nahradu kyčelního či kolenního kloubu (zatím mimo edoxaban),
- prevence CMP a systémové embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní s přítomností jednoho nebo více rizikových faktorů (kongestivní srdeční selhávání, věk >75 let, hypertenze, diabetes, anamnéza CMP či TIA),
- léčba DVT a PE a prevence jejich recidivy; toto doporučení se netýká pacientů s VTE spojené s malignitou,

■ rivaroxaban je navíc schválen pro preventci aterotrombotických příhod po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů v kombinaci s protidištěckou (i duální) léčbou; platí pouze pro clopidogrel a pouze v Evropě, v USA nebyla tato indikace schválena.

Dávkování (2, 10)

Dabigatran-etexilát

Při elektivní nahradě velkých kloubů v **ortopedii** jsou doporučené dávky 1x denně 220 mg. Redukce dávek na 1x denně 150 mg se doporučuje u pacientů starších 75 let, při středně těžké renální insuficienci (CrCl – kreatininová klíreng 30–50 ml/min) a u pacientů užívajících verapamil, amiodaron či chinidin. Pokud je přítomna středně těžká renální insuficience a pacient užívá verapamil, pak je třeba zvážit snížení až na 1x denně 75 mg. U pacientů po nahradě kolenního kloubu je doporučena profylaxe po dobu 10 dní, po nahradě kyčle 28–35 dní.

U pacientů s **nevalvulární fibrilací síní** se v případě indikace antitrombotické profylaxe – tedy při vyšším CHA2DS2 VASc skóre podává 2x denně 150 mg. Stejně dávkování se používá v **léčbě VTE**, v této indikaci se však léčba zahajuje minimálně pětidenním podáváním parenterálního antitrombotika. V obou indikacích je v některých případech nutná redukce dávek na 2x denně 110 mg – starší 80 let, středně těžká renální insuficience, medikace verapamilem, zvýšené riziko krvácení (např. onemocnění horní části GIT).

Rivaroxaban

U **ortopedických pacientů** podáváme 1x denně 10 mg. Při nahradě kolenního kloubu se doporučuje tromboprofylaxe po dobu dvou týdnů, v případě kyčelního kloubu na pět týdnů.

Pacientům s **nevalvulární fibrilací síní** se podává 1x denně 20 mg. Snížení dávek na 15 mg je nutné v případě renální insuficience.

Pokud jde o **léčbu VTE**, je dávkovací schéma 2x denně 15 mg po dobu 21 dní, pak se pokračuje 1x denně 20 mg. Od 22. dne léčby lze dle posouzení rizika krvácivých versus trombotických komplikací zvolit snížení na 1x denně 15 mg.

Pacientům po **akutním koronárním syndromu** se zvýšenou hladinou srdečních biomarkerů se podává 2x denně 2,5 mg vždy

v kombinaci s ASA, případně se do kombinace přidává klopidogrel. V USA nebyla tato indikace schválena.

Apixaban

V primární prevenci v **ortopedii** jsou doporučované dávky 2x denně 2,5 mg. V případě nahradě kolenního kloubu se apixaban podává 10–14 dní, po nahradě kyčle 32–38 dní.

U pacientů s **nevalvulární fibrilací síní** se podává 2x denně 5 mg. Dávku je nutno redukovat na 2x denně 2,5 mg, jsou-li splněna alespoň dvě z těchto kritérií: věk > 80 let, hmotnost < 60 kg, kreatinin > 133 µmol/l.

Léčba VTE probíhá prvních sedm dní dávka 2x denně 10 mg, pak se přejde na 2x denně 5 mg. Pokud je po šesti měsících indikováno další pokračování léčby, přechází se na dávkovací schéma 2x denně 2,5 mg.

Edoxaban

V prevenci trombotických komplikací při **nevalvulární fibrilaci síní** se podává 1x denně 60 mg. V případě závažné renální insuficience (CrCl 15–50 ml/min), při medikaci silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol), váže pod 60 kg se dávka snižuje na 30 mg/den.

V léčbě a prevenci recidivy **VTE** indikujeme dávku 60 mg/den, se snížením na 30 mg při přítomnosti výše uvedených rizikových faktorů.

Kontraindikace (KI) (2)

Mezi **obecné KI** všech DOAC patří přecitlivělost na léčivou či pomocnou látku, významné aktivní krvácení, stav v souvisu s rizikem závažného krvácení (jaterní onemocnění s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, jícnové varixy, neoplazie s rizikem krvácení, operace a/nebo úrazy CNS a míchy, arteriovenózní malformace CNS, nekontrolovaná závažná hypertenze, současná léčba jinými antitrombotiky).

Dabigatran-etexilát je dále KI při středně těžké renální insuficienci (CrCl < 30 ml/min), při jaterním postižení s očekávaným dopadem na přežití, u pacientů s umělými srdečními chlopněmi a při současném podávání interagujících leků, tedy ketokonazolu, cyklosporinu, itrakonazolu či dronedaronu. V těhotenství nemá být přípravek podáván, pokud to není nezbytně nutné, kojení se nedoporučuje.

Rivaroxaban je KI u jaterního postižení s koagulopatií a klinicky významným rizikem kr-

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

CO LZE OČEKÁVAT OD MONITORINGU DOACS

Tab. 2. Laboratorní zhodnocení koagulace u DOAC (upraveno dle 10, 11)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Specifická metoda (kvantitativní)	dTT, ECT	Anti-Xa s kalibrací	Anti-Xa s kalibrací	Anti-Xa s kalibrací
aPTT	Orientační zhodnocení, nutná lokální kalibrace	ne	ne	ne
PT	Ne	Orientační zhodnocení, nutná lokální kalibrace	ne	ne
INR	Ne	ne	ne	ne
TT	Normální hodnota vylučuje klin. významný účinek	ne	ne	ne

dTT – dilutovaný trombinový čas (Hemoclot); ECT – Ecarin Clotting Time; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; INR – International Normalized Ratio; TT – trombinový čas

vácení (včetně jaterní cirhózy Child-Pugh B a C), u těhotných a kojících žen. Podávání se rovněž nedoporučuje u pacientů s umělými srdečními chlopněmi či renální insuficiencí s CrCl < 15 ml/min. V indikaci po akutním koronárním syndromu je KI u pacientů s anamnézou CMP nebo TIA.

Apixaban je KI u pacientů s jaterním onemocněním s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Dále se nedoporučuje u pacientů s CrCl pod 15 ml/min, u dialyzovaných, v případě umělých srdečních chlopní, u těhotných a kojících žen.

Edoxaban je KI při přecitlivlosti na účinnou látku nebo pomocné látky, závažné jaterní a renální insuficienci, u stavů spojených s klinicky relevantním rizikem krvácení, dále v graviditě a při kojení.

DOAC se nemají podávat u **hemodynamicky nestabilní PE**, při indikaci k **trombolytické léčbě** nebo **embolektomii**.

Interakce (2)

Farmakodynamické interakce

Pokud jsou DOAC podávaná současně s jinými antitrombotiky či nesteroidními antiflogistiky, dochází ke zvýšení rizika krvácení. Je nutno postupovat individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika léčby.

Dabigatran-etexilát (2)

Dabigatran-etexilát je po podání hydrolyzován na účinnou látku dabigatran. Zatímco prolečivo je substrátem **P-glykoproteinu (P-gp)**, jeho aktivní metabolit dabigatran již substrátem není. Interakce s inhibitory či induktory P-gp zde proto probíhají pouze při vstřebávání. Při léčbě dabigatranem je KI podávání **silných inhibitorů P-gp**, jako jsou systémově podávaný ketokonazol, cyklosporin, itrakonazol nebo dronedaron či tacrolimus. V případě slabých středně silných inhibitorů P-gp je nutná opatrnost (např. amiodaron, posaconazol, chinidin, verapamil

a tikagrelor). **Induktory P-gp** (rifampicin, třezalka tečkovaná, carbamazepin nebo fenytoin) expozici dabigatranu snižují.

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Tyto látky jsou substráty jak P-gp, tak i oxidázy CYP3A4. Lékové interakce lze tedy očekávat při vstřebávání, distribuci i eliminaci. Nedoporučuje se jejich podávání současně se silnými inhibitory P-gp i CYP3A4 – do této skupiny se řadí azolová antimykotika a inhibitory HIV. Je vhodné se vyhnout současnemu podávání induktoru CYP3A4 i P-gp (např. rifampicin, fenytoin, třezalka tečkovaná, carbamazepin, fenobarbital), kdy může dojít k významnému snížení antitrombotického účinku.

Ze všech předchozích kapitol vyplývá vhodnost možnosti monitoringu či laboratorního stanovení účinnosti léčby.

Laboratorní vyšetření při léčbě DOAC (2, 10, 11)

Jednou z hlavních předností DOAC oproti warfarinu je fakt, že nemí třeba rutinní laboratorní monitorace. V určitých situacích je však laboratorní vyšetření zapotřebí, jedná se např. o krvácení, předávkování, léčebné selhání, akutní invazivní výkony a operace, renální insuficienci, lékové interakce, extrémní hmotnost či k ověření compliance pacienta.

Vzhledem k relativně krátkému poločasu DOAC je třeba zohlednit čas od užití poslední

Tab. 3. Terapeutické koncentrace dabigatranu (10)

Indikace a dávka	Vrcholová koncentrace ($\mu\text{g/l}$) za 2–4 h Geometrický průměr (25–75 percentil)	Minimální koncentrace ($\mu\text{g/l}$) 10–16 h po požití Geometrický průměr (25–75 percentil)
Ortopedie 220 mg 1x denně	71 (35–162)	22 (13–36)
FiSi 150 mg 2x denně	175 (117–275)	91 (61–143)
FiSi 110 mg 2x denně	126 (85–200)	65 (43–102)
Léčba a prevence rekurence VTE 150 mg 2x denně	Nejsou data, vs. jako FiSi	60 (39–94)

FiSi – nevalvulární fibrilace síní

dávky preparátu. Při podezření na předávkování je nutno odběr krve směřovat do doby minimálního účinku (před podáním další dávky přípravku); k ověření compliance nemocného v době maximální koncentrace.

Dabigatran-etexilát (2, 10, 11)

Dilutovaný trombinový čas dTT – diluted Thrombin Time, např. **Hemoclot Thrombin Inhibitors**, Hyphen Biomed, France – jedná se o trombinový test ředěný normální plazmou. Kalibrovaný test lze využít k vyšetření **plazmatické hladiny dabigatranu**.

ECT – Ecarin Clotting Time představuje další možnost stanovení hladiny dabigatranu.

aPTT – lze využít k **orientačnímu zhodnocení** antikoagulačního účinku. Normální aPTT pravděpodobně vylučuje terapeutickou hladinu, prodloužení aPTT v době minimálního účinku upozorňuje na zvýšené riziko krvácení.

PT – nedoporučuje se.

TT – trombinový čas – pokud je TT v normě, je klinicky relevantní antikoagulační účinek prakticky vyloučen.

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban (10, 11)

Speciálně **kalibrovaná vyšetření anti-Xa aktivity** lze využít ke stanovení **plazmatické hladiny** přímých inhibitorů FXa.

PT lze využít k **orientačnímu posouzení antikoagulace rivaroxabanem**. Za nejvhodnější je považován test s tromboplastinem **Neoplastin** Diagnostics Stago, France. PT se u apixabanu nedoporučuje.

aPTT není u inhibitorů FXa vhodným vyšetřením.

DRVVT lze použít jako orientační stanovení klinicky významných koncentrací DOACs (12).

Ke zmíněným hodnotám laboratorní kontroly lze říci, že se nejedná o požadovanou úroveň nastavení léčby, jak je možno se jimi řídit při vedení léčby warfarinem či nakonec i nízkomo-

Tab. 4. Terapeutické koncentrace rivaroxabanu (10)

Indikace a dávka	Vrcholová koncentrace za 2–4 h Geometrický průměr (rozmezí min–max) µg/l	Minimální koncentrace před další dávkou Geometrický průměr (rozmezí min–max) µg/l
TEP 10 mg 1x denně	101 (7–273)	14 (4–51)
FiSi a VTE 20 mg 1x denně	215 (22–535)	32 (6–239)
2,5 mg 2x denně	47 (13–123)	9,2 (4,4–18)

TEP – totální endoprotéza kolenního a kyčelního kloubu; FiSi – fibrilace síní; VTE – venózní tromboembolismus

Tab. 5. Terapeutické koncentrace apixabanu (10)

Indikace a dávka	Vrcholová koncentrace za 2–4 h Medián (5–95 percentil) µg/l	Minimální koncentrace před další dávkou Medián (45–95 percentil) µg/l
TEP 2,5 mg 2x denně	77 (41–176)	51 (23–109)
FiSi 5 mg 2x denně	171 (91–321)	103 (41–230)
2,5 mg 2x denně (redukce FiSi)	123 (69–221)	79 (34–162)
2,5 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence VTE)	67 (30–153)	32 (11–90)
5 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence VTE)	132 (59–302)	63 (22–177)
10 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence VTE)	251 (111–572)	120 (41–335)

Tab. 6. Anti-Xa aktivita edoxabanu dle CrCl

Edoxaban dávka	CrCl (ml (min))	Anti-FXa aktivita po podání dávky Medián (rozmezí 2,5–97,5%) C_{max}	Anti-FXa aktivita před podáním dávky Medián (rozmezí 2,5–97,5%) C_{min}
Prevence CMP a systémové embolie při NVAF			
30 mg 1x denně	≥ 30–50	2,92 (0,33–5,88)	0,53 (0,11–2,06)
60 mg 1x denně	> 50–70	4,52 (0,38–7,64)	0,83 (0,16–2,61)
"	> 70–90	4,12 (0,19–7,55)	0,68 (0,05–2,33)
"	> 90–110	3,82 (0,36–7,93)	0,60 (0,14–3,57)
"	> 110–130	3,16 (0,28–7,39)	0,41 (0,15–1,51)
"	> 130	2,76 (0,12–6,10)	0,45 (0,00–3,10)
Léčba a prevence VTE			
30 mg 1x denně	≥ 30–50	2,21 (0,14–4,77)	0,22 (0,00–1,09)
60 mg 1x denně	> 50–70	3,42 (0,19–6,13)	0,34 (0,00–3,10)
"	> 70–90	2,97 (0,24–5,82)	0,24 (0,00–1,77)
"	> 90–110	2,82 (0,14–5,31)	0,20 (0,00–2,52)
"	> 110–130	2,64 (0,13–5,57)	0,17 (0,00–1,86)
"	> 130	2,39 (0,10–4,92)	0,13 (0,00–2,43)

Tab. 7. Anti-FXa aktivita edoxabanu dle CrCl
NVAF-non-valvulární atriál.fib. SPC edoxabanu;
k posouzení renální funkce se používá stanovení
kreatininové klírens (CrCl) dle Cockcrofta-Gaulta (10)

*pro kreatinin v µmol/l 1,23× (140 – věk × tělesná hmotnost) (×0,85 u žen)
Sérový kreatinin µmol/l
*pro kreatinin v mg/dl (140 – věk × tělesná hmotnost) (× 0,85 u žen)
72× sérový kreatinin mg/dl

lekulárními hepariny, jedná se ale o publikované hodnoty běžně dosahované při tom kterém léčebném režimu. Výhodné je, má-li laboratoř nastaveny „svoje“ hodnoty.

Zmiňované hodnoty nám umožňují posoudit, zda dosahujeme laboratorní odpovědi, zda je pří-

tomna a jaká biologická aktivita podávané léčby, zda tato aktivita má vývoj při opakovém vyšetření, případně, zda nedochází k interakci s jinou léčbou.

V souvislosti s testováním je nutno přihlížet k rozdílnostem výsledků dle použité testovací soupravy (viz obr. č. 2).

Při laboratorním vyšetření je nutno mít na paměti, že v době užívání DOAC mohou být zkresleny dabigatran a přímé inhibitory faktoru Xa, které velmi pravděpodobně v budoucnosti postupně vytlačí klasická antitrombotika (heparin a kumarinové deriváty) jak v prevenci, tak i v léčbě především venózních trombotických příhod pro své příznivé vlastnosti v podobě relativně širokého terapeutického „okna“, odhadnutelných farmakologických vlastností a nakonec

- *Laboratorně zjistíme již odeznělý nebo **minimální účinek DOAC** – lze přistoupit ihned k provedení výkonu.
- *Laboratorně je prokázán **antikoagulační účinek DOAC**. Jestliže to klinický stav pacienta dovolí, snažíme se výkon odložit a vyčkat tak spontánního odeznění nebo aspoň snížení míry antikoagulace. Pokud výkon nesnese odkladu, postupujeme obdobně jako při léčbě krvácení (Praxbind, PCC, ev. aPCC, rFVIIa). Po výkonu, jakmile je zajistěna adekvátní hemostáza, je důležité pokračovat v antikoagulační terapii, abychom se **vyhnuli tromboembolickým komplikacím**. Lze využít dočasné „přemostovací léčby“ LMWH a po stabilizaci převést pacienta zpět na DOAC (2). Tohoto způsobu se využívá stále méně.

Stanovení aktivity DOACs u vysoce rizikových nemocných s fibrilací síní prokázalo nízkou výpovědní hodnotu u pacientů s trombotickými komplikacemi (13).

Dosud jednou z mála studií využívající výsledků laboratorního stanovení účinnosti DOAC ve vztahu k jejich klinickému efektu zpracovává MAS Study (14), která by měla být publikována 2022.

- Observační, multicentrická, prospektivní, kohortová studie.
- Centra: antikoagulační kliniky v Itálii.
- Předpokládané ukončení 8/2021.
- Pacienti s nevalvulární fibrilací síní na DOAC.
- Primární cíl: zhodnocení možného vztahu mezi hladinami DOAC v době minimálního účinku (měření v ustáleném stavu během prvních 2–4 týdnů po zahájení léčby) a výskytem krvácení a tromboembolických příhod během následujícího roku sledování.

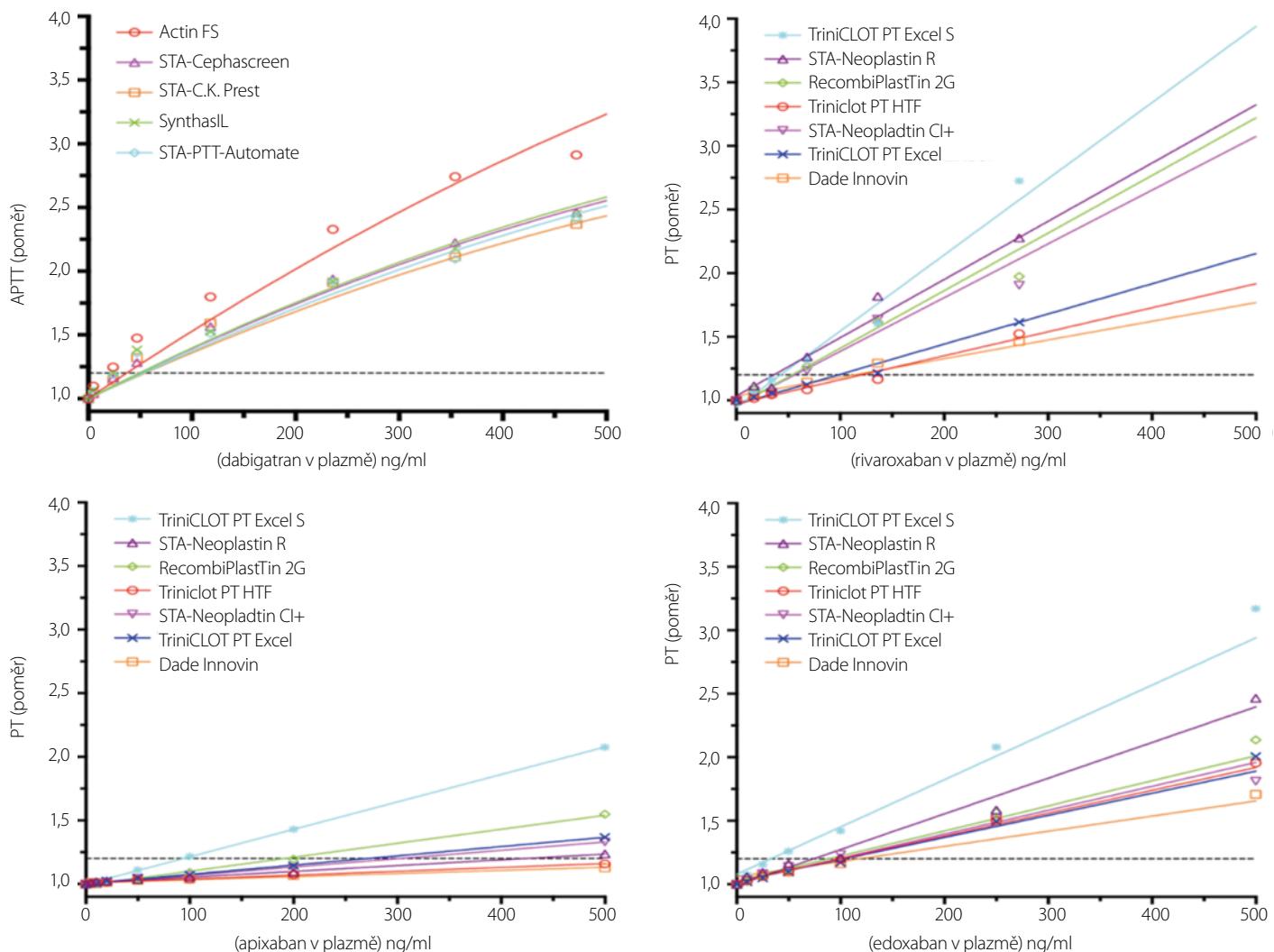
Závěr

Rychlý rozvoj poznatků v oblasti hemostázy nám dává do rukou novou generaci účinných a relativně bezpečných antitrombotik, která jsou studována v preklinických i klinických podmínkách. V současnosti si velkou pozornost zasluhují dabigatran a přímé inhibitory faktoru Xa, které velmi pravděpodobně v budoucnosti postupně vytlačí klasická antitrombotika (heparin a kumarinové deriváty) jak v prevenci, tak i v léčbě především venózních trombotických příhod pro své příznivé vlastnosti v podobě relativně širokého terapeutického „okna“, odhadnutelných farmakologických vlastností a nakonec

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

CO LZE OČEKÁVAT OD MONITORINGU DOACS

Obr. 2. Kalibrace na základě použití rozdílných testovacích souprav



Tab. 8. Vliv DOAC na další vyšetření

Metoda	Přímé inhibitory trombinu	Přímé inhibitory faktoru Xa
APCR – metoda založená na aPTT	falešně ↑	falešně ↑
Koagulační faktory – založené na aPTT	falešně ↓ FVIII, IX, XI, XII	falešně ↓ FVIII, IX, XI, XII
Koagulační faktory – založené na PT	falešně ↓ FII, V, VII, X	falešně ↓ FII, V, VII, X
Chromogenní vyš. FVIII	0	falešně ↓
Chromogenní vyš. FXIII	?	0
Korekční testy	neúplná korekce aPTT/PT	neúplná korekce aPTT/PT
LA	možná falešná pozitivita	možná falešná pozitivita
TGA	↑ LT a TTP, ↓ peak a ETP	↑ LT a TTP, ↓ peak a ETP
APCR – metoda založená na aPTT	falešně ↑	falešně ↑
Koagulační faktory – založené na aPTT	falešně ↓ FVIII, IX, XI, XII	falešně ↓ FVIII, IX, XI, XII
Koagulační faktory – založené na PT	falešně ↓ FII, V, VII, X	falešně ↓ FII, V, VII, X
Chromogenní vyš. FVIII	0	falešně ↓
Chromogenní vyš. FXIII	?	0
Korekční testy	neúplná korekce aPTT/PT	neúplná korekce aPTT/PT
LA	možná falešná pozitivita	možná falešná pozitivita
TGA	↑ LT a TTP, ↓ peak a ETP	↑ LT a TTP, ↓ peak a ETP

LITERATURA

- Carter RLR, Talbot K, Hur WS, et al. Rivaroxaban and apixaban induce clotting FXa fibrinolytic activity. *J Thrombos Haemost* 2018; 16: 2276–2288.
- Michalcová J, Penka M, Bulíková A, et al. Nová – přímá perorální antikoagulancia: Aktuální přehled. *Vnitř Lék* 2016; 62(10): 805–813.
- Ghanny S, Crowther M. Treatment with NOACs: indications, efficacy and risks. *Curr Opin Hematol* 2013; 20:430–36
- Špinar J, Vítovc J. Edoxaban v klinických studiích a klinické praxi. *Remedia* 2016; 26(4): 345–348.
- Schofield JR, Hassel K. Dosing consideration in the use of the DOACs in APS. *J Clin Pharm Therap* 2018; 43: 104–106.

i bezpečnějšího profilu vč. možnosti laboratorní kontroly jejich účinku.

Přímé inhibitory trombinu a faktoru Xa není třeba ve standardních podmínkách laboratorně monitorovat. Dosud existuje velmi málo studií zkoumajících vztah mezi plazmatickou hladinou DOACs a výskytem krvácivých či trombotických komplikací ve standardních podmínkách medikace. Laboratorní monitorování účinku DOACs je však žádoucí v případech krvácivých komplikací, při předávkování, při selhání terapie, před akutními intervenčními výkony a operacemi, v případech závažné renální insuficience, při lékových interakcích, při existenci extrémních hmotností (pod 50 kg a nad 100 kg) a konečně při stanovení compliance nemocného.

Podpořeno: MZ ČR – RVO/FN-Br 65269705.

- 6.** Cohoon KP, De Sanctis Y, Haskell L, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELLAN study. *J thrombos Haemost* 2018; 16: 1278–1287.
- 7.** Xing J, Yin X, Chen D. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of recurrent VTE in patients with cancer. A meta-analysis. *Medicine* 2018; 97: e1 1384.
- 8.** McBane Ii R, Loprinzi CL, Ashrani A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2017; 117(10): 1952–1961. doi: 10.1160/th17-03-0193.
- 9.** Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner R, Campanini M, Cohen A, Connors JM, Fontanella A, Gussoni G, Huisman MV, Lambert C, Meyer G, Muñoz A, de Sousa JA, Torbicki A, Verso M, Vescovo G. For the Caravaggio Study Investigators Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2018; 118(09): 1668–1678. doi: 10.1055/s-0038-1668523.
- 10.** Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulantii (NOAC) – dabigatran etexilátem, aspixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř Lék* 2015; 61(6): 537–546.
- 11.** 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(4): 427–429.
- 12.** Pratt J, Crispin P. Screening test for DOACs with the dRVVT. *Eur J Haematol* 2018; 100: 567–574.
- 13.** Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with DOACs. *J Thrombos Haemost* 2018; 16: 842–848.
- 14.** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03803579>.