

Antikoagulancia

Antikoagulancia jsou léčiva snižující srážlivost krve. Svým působením blokují koagulační faktory, a tím i vlastní koagulaci (laicky se hovoří o „ředění krve“). Používají se především k profylaxi žilní a nitrosrdeční trombózy a následné embolie. Laboratorně se využívají jako protisrážlivá činidla.

Ideální antikoagulans by mělo:

- být aplikovatelné p.o. i parenterálně;
- mít rychlý nástup účinku;
- mít predikovatelné vlastnosti, a proto fixní dávkování;
- být bezpečné;
- mít dostupné antidotum;
- být bez interakcí s jinými léky nebo potravinami.

Obecně má v koagulační kaskádě klíčovou úlohu **faktor IIa (trombin)**, který má **prokoagulační** i **regulační** účinky. Např. navázáním na trombomodulin dochází ke změně substrátové specifity trombinu, který pak nepolymerizuje fibrin, ale aktivuje protein C/S. Zároveň komplex trombin/trombomodulin aktivuje i inhibitor fibrinolýzy TAFI brzdící spontánní fibrinolýzu.

Jak bude rozvedeno dále, současná antikoagulační terapie ovlivňuje krevní srážlivost v zásadě třemi způsoby – **inhibicí aktivace trombinu** (hirudiny a gatrany), **inhibicí aktivace Xa** (pentasacharidy, hepariny, xabany) či **inhibicí více koagulačních faktorů** najednou (warfarin) a to přímými i nepřímými mechanismy.

Je dobré mít na paměti, že inhibice trombinu a faktoru Xa má sice srovnatelný účinek na výsledné ovlivnění koagulační kaskády, nicméně není vždy srovnatelný účinek na fibrinolýzu a tvorbu proteinu C/S. Z toho vyplývá např. rozdíl v profylaxi infarktu myokardu, kdy je např. efekt gatránů menší než xabanů.

Klasifikace

Antikoagulancia lze rozdělit na látky používané *in vivo* (pacient) a látky používané *in vitro* (laboratoř).

Antikoagulanci používaná <i>in vivo</i>	Antikoagulancia používaná <i>in vitro</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ heparin a jeho deriváty▪ warfarin▪ NOAC (novel oral anticoagulants) – nová perorální antikoagulancia	<ul style="list-style-type: none">▪ heparin▪ oxalát sodný▪ citrát sodný▪ EDTA

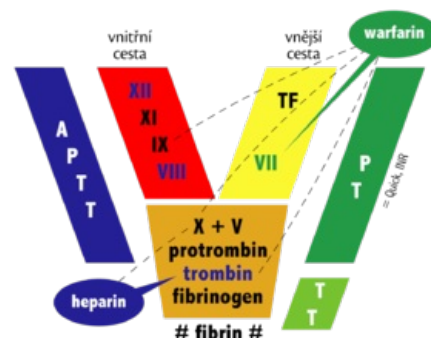


Schéma koagulace

Dále lze antikoagulancia rozdělit podle jejich mechanismu účinku na přímá a nepřímá. **Přímá antikoagulancia** inaktivují samotné koagulační faktory přítomné v plazmě, zatímco **nepřímá antikoagulancia** ovlivňují koagulační faktory snížením jejich tvorby v játrech.

Přímá antikoagulancia		Nepřímá antikoagulancia
Přímé inhibitory trombinu / faktoru Xa	Nepřímé inhibitory trombinu / faktoru Xa	
<ul style="list-style-type: none">▪ hirudin▪ gatrany (p.o.)▪ xabany (p.o.)	<ul style="list-style-type: none">▪ heparin (i.v.)▪ nízkomolekulární hepariny (s.c.)▪ pentasacharidy (s.c.)	<ul style="list-style-type: none">▪ warfarin (p.o.)▪ ethylbiskumacetát (Pelentan)

Přímá antikoagulancia

Přímá antikoagulancia blokují především trombin a/nebo faktor Xa. Trombin je klíčový protein koagulační kaskády, který aktivuje řadu koagulačních faktorů, a zejména katalyzuje přeměnu fibrinogenu na nerozpustný fibrin. Dělíme je na přímé a nepřímé inhibitory trombinu/faktoru Xa.

Nepřímé inhibitory trombinu/faktoru Xa

Působí prostřednictvím aktivace přirozeného inhibitoru trombinu – **antitrombinu** (AT III). Jsou tudíž závislé na přítomnosti endogenních inhibitorů. Tak fungují např. hepariny. Mohou aktivovat i další regulační proteiny, např. heparinový faktor II. Molekula nepřímého inhibitoru se **opakovaně uvolňuje a váže** na další molekuly AT III (1 molekula heparinu aktivuje až 1000 molekul AT III).

Chemicky jde o glykosaminoglykany tvořené řetězcem hexóz/pentóz s opakujícími se sekvencemi modifikovaných disacharidových jednotek lineárně spojených. Všechny mají silný negativní náboj, kdy po navázání na proteiny s pozitivním nábojem dojde ke konformační změně a aktivaci příslušných molekul. Zároveň se **aktivují i reparační pochody** (jedna z fyziologických funkcí heparinu a dalších působků).

Vhodné je myslet na možnost **deficience AT III** (1 % populace) či stavu **zvýšené resorpce AT III** (při dlouhodobém napojení na mimotělní oběh, DIC), což vede k selhání léčby. Hepariny taktéž účinkují pouze na trombin volně dostupný v krvi. Trombin, který už je součástí fibrinové zátky, není léčbou ovlivněn.

Základními **indikacemi** jsou krátkodobá antikoagulační léčba u akutních stavů (akutní koronární syndrom, plicní embolie), prevence tromboembolismu při hemodialýze a krátkodobá prevence tromboembolické nemoci (např. po operaci).

Farmakokinetika

Farmakokinetické vlastnosti, včetně biologické dostupnosti a renální clearance, ovlivňuje **délka řetězce**. Aplikují se pouze **i.v.** (heparin) nebo **s.c.** (frakcionované hepariny). Nejdelší řetězec má heparin, kratší nízkomolekulární hepariny, nejkratší řetězec mají pentasacharidy. Platí přitom, že čím kratší je řetězec léčiva, tím více je inhibován faktor Xa, a tím méně je inhibován trombin. Zároveň **čím menší je molekula léčiva, tím větší je závislost na eliminaci ledvinami**, což je důležité u pacientů s renální insuficiencí.

Nežádoucí účinky

Na předním místě nežádoucích účinků najdeme zvýšenou **krvácivost** (místa vpichu, rány, epistaxe, hematurie, metroragie). Kontraindikací jsou tedy krvácivé stavy. **Zvýšená pozornost** je kvůli zvýšenému riziku krvácení nutná při **současném podávání antiagregancií a nesteroidních antiflogistik**. Nevhodné je i.m. podání kvůli riziku krvácení do svalů. Možnou komplikací je heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). Rozlišujeme málo závažnou HIT I, typu rozvíjející se 2. až 4. den aplikace a vzácnější, ovšem závažnou autoimunitní HIT II. typu. Ta se rozvíjí spíše 5. až 10. den aplikace na podkladě imunitní reakce na komplex heparin/destičkový faktor 4. To působí buď protrombotický, nebo prokoagulační stav. Základem léčby jsou kortikoidy. Mezi další možné nežádoucí účinky patří hypersenzitivita, u nefrakcionovaného heparinu při dlouhodobém užívání osteoporóza.

Heparin a jeho deriváty

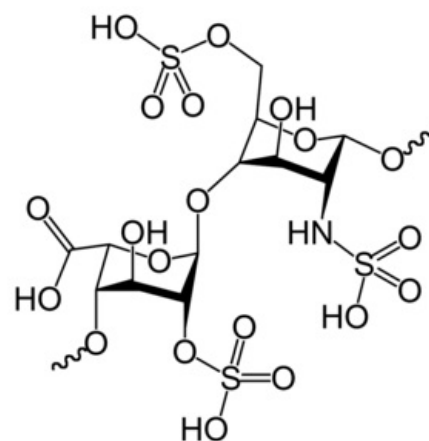
Heparin je směs kyselých mukopolysacharidů, běžně se vyskytujících v organismu. Terapeuticky se využívá heparin *nefrakcionovaný*, *nízkomolekulární* a *pentasacharidy*.

Nefrakcionovaný heparin (UFH)

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Heparin.*

Nefrakcionovaný (přírozený) heparin (UFH z anglického *Unfractionated Heparin*) aktivuje AT III, který inaktivuje trombin a některé další koagulační faktory (např. faktor Xa). Jde o směs různých dlouhých řetězců s alespoň 18 podjednotkami. Má následující vlastnosti:

- neprochází placentou, a proto je vhodný pro použití v těhotenství;
- má specifické antidotum – **protamin sulfát**;
- má non-antitrombotický efekt (podpora reparace, inhibice osteogeneze, inhibice nádorové diseminace aj.)
- váže se na plazmatické bílkoviny,
- špatně se vstřebává, podává se i. v., kdy je účinek téměř okamžitý (při s.c. aplikaci nastupuje účinek cca po 2 hodinách^[1]);
- působí krátkodobě a má variabilní biodegradaci (v závislosti na depolymerační kapacitě makrofágů), proto **je třeba pravidelně po 6 hodinách kontrolovat APTT a nutně monitorovat i počet trombocytů (riziko HIT)**.



Chemický vzorec části řetězce heparinu

Nízkomolekulární hepariny

Nízkomolekulární, frakcionované, hepariny (LMWH, *low molecular weight heparin*) mají kratší řetězce vzniklé rozštěpením heparinu (o délce 5 až 17 podjednotek). Působí podobně jako nefrakcionovaný heparin (inaktivují však především faktor Xa), ale jsou bezpečnější, mají lepší antikoagulační účinek, méně nežádoucích účinků a výhodnější farmakokinetiku. Nízkomolekulární hepariny:

- se lépe vstřebávají, aplikují se s.c. (většinou do břicha);
- mají delší účinek a poločas (aplikují se 1 až 2x denně);
- mají nižší riziko indukované trombocytopenie;
- nemusí se kontrolovat APTT, pokud nutná monitorace účinku, monitoruje se **Anti-Xa**;
- jsou omezeně neutralizovatelné protaminem (antidotem je **andexanet alfa**);
- mají preskripční omezení při renální insuficienci (při GFR < 30 ml/min redukce dávky na polovinu).

V praxi se používá zejména **enoxaparin** , **nadroparin** , **dalteparin** .

Pentasacharidy

Pentasacharidy jsou synteticky připravené řetězce pěti sacharidových jednotek, odvozené od heparinu. Prostřednictvím AT III inaktivují faktor Xa. Pentasacharidy:

- mají širší terapeutické okno – jsou bezpečnější a mají jednoduché dávkování;
- mají dlouhý a předvídatelný efekt,
- jsou nákladné (cca 2× dražší proti nízkomolekulárním heparinům);
- nemají specifické antidotum.

Příkladem používané látky je **fondaparinux**, **idraparinux** je ve vývoji.

Přímé inhibitory trombinu/faktoru Xa

Váží se na trombin nebo faktor Xa a tím **selektivně (a kompetitivně) blokuji** jejich funkci. Patří k nim xabany, gatraný a hirudiny. Indikovány jsou jakožto **profylaxe tromboembolických příhod**, léčba akutní žilní trombózy a jako léčba plicní embolie. Dle nových doporučení jsou také antikoagulancii první volby u pacientů s **fibrilací síní** (pokud nemají mechanickou náhradu srdeční chlopně nebo porematickou chlopenní vadu). Nejčastějším nežádoucím účinkem je stejně jako u heparinu a jeho derivátů **krvácivost**. U gatranů pozorujeme menší krvácení až v 10 %. Krvácení do GIT je u NOAC obecně o něco častější než u warfarinu, ale mají mnohem nižší výskyt intrakraniálních krvácení. Opěr je nutná opatrnost při současném užívání antiagregancií, NSAID nebo glukokortikoidů kvůli vyššímu riziku krvácivých komplikací.

Hirudiny

Hirudin je přírodní antikoagulační peptid produkovaný pijavicemi (*Hirudo medicinalis*). Má dobré vlastnosti, ale je drahý. V současné době několik výrobců dodává rekombinantně vyrobené deriváty hirudinu, které na rozdíl od přirozené se vyskytujícího peptidu postrádají sulfátovou skupinu – desirudin^[2]

NOAC (novel oral anticoagulants) – nová perorální antikoagulancia

Gatraný

Gatraný přímo inhibují trombin. U nás je registrovaný **dabigatran**. Podává se p.o., má rychlý nástup účinku a dlouhodobé působení. Dá se použít v profylaxi tromboembolické nemoci (srovnatelný s enoxaparinem) a fibrilace síní (lepší než warfarin). Používá se v ortopedických indikacích a při prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

Z důvodu lepší absorpce podáván jako prolečivo, které je **substrátem eliminační pumpy glykoprotein P**. V závislosti na polymorfismu pumpy a užívání aktivátorů či inhibitorů pumpy (např. makrolidy, amiodaron, verapamil, grapefruit) může kolísat biologická dostupnost gatranů. Eliminace probíhá hlavně přes **ledviny**. Při renálním selhání (GFR<30 ml/min), užívání silných inhibitorů glykoproteinu P, graviditě a laktaci jsou kontraindikovány. Někdy je nutná úprava dávky také dle hmotnosti, věku a pohlaví. Gatraný mají ovšem výhodu v podobě absence interakcí na úrovni CYP3A4. Pokud musíme monitorovat jejich účinek, hodnotíme aPTT a diluční trombinový čas.

Nadějně vypadající předchůdce dabigatranu **ximelagatran** byl pro hepatotoxicitu v roce 2006 stažen z klinické praxe^[3].

Xabany

Xabany přímo inhibují faktor Xa. Od roku 2009 je u nás registrovaný **rivaroxaban**. Podává se p. o., je prediktabilní, indikace jsou obdobné jako u dabigatranu. Nověji je pak registrovaný **apixaban** a **edoxaban**.

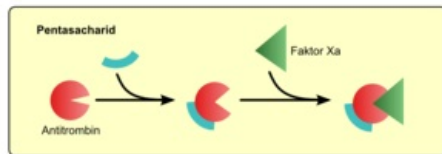
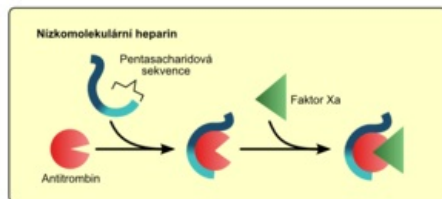
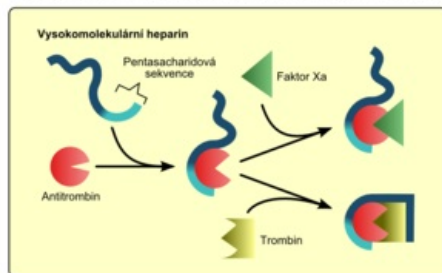
Nástup účinku již za 30 minut. Oproti gatranům je výhodná nízká afinita k eliminačnímu glykoproteinu P. Hlavně rivaroxaban a apixaban jsou z většiny vázány na transportní bílkoviny. Poločas je u jednotlivých zástupců rozdílný, pohybuje se od 5 do 14 hodin v závislosti na věku a přípravku. Eliminace není tak závislá na ledvinách jako u gatranů (apixaban a rivaroxabanu **eliminace převážně játry**, u edoxabanu 50:50 s ledvinami),

Stejně jako u gatranů jsou **kontraindikovány u těžkého renálního selhání**, léčbě silnými inhibitory transportních a metabolických systémů (makrolidy, azolová antimykotika, antiretrovirotika) a aktivním krvácením. Při nutnosti monitorace stanovujeme anti-Xa.

Nepřímá antikoagulancia

Nepřímá antikoagulancia jsou **kompetitivní antagonisté vitamínu K** (mají podobnou strukturu). Výsledkem jejich působení je **snížení tvorby vitamin K-dependentních koagulačních faktorů**.

Antikoagulancia - Nepřímé inhibitory trombinu / faktoru Xa



Působení vysokomolekulárního a nízkomolekulárního heparinu

Redukovaný vitamin K je oxidován během syntézy faktorů **II, VII, IX, X** a antikoagulačních **proteinů C a S**. Oxidovanou formu pak musí zregenerovat *vitamin K reductáza* – enzym, jenž je cílovou strukturou, kterou nepřímá antikoagulancia blokují. Z výše uvedeného je zřejmé, že tyto látky jsou účinné výhradně *in vivo*. Vrchol antikoagulačního účinku nastupuje asi za 3 dny.

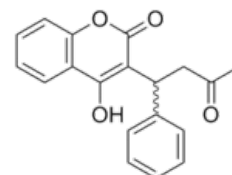
Účinnost antikoagulační terapie může být ovlivněna množstvím vitaminu K v potravě nebo jeho vstřebáváním. Mimo potravinových interakcí existuje i celá řada interakcí lékových, založených na ovlivnění biotransformace léčiva, syntézy a degradace koagulačních faktorů nebo vytěsnění léčiva z vazby na albumin.

Nežádoucím účinkem nepřímých antikoagulancií je krvácení. Objeví-li se, je třeba lék vysadit; je možné podat vitamin K, plazmu nebo koncentrát koagulačních faktorů.

Warfarin

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Warfarin.*

Warfarin je kumarinový derivát. Byl dlouhou dobu víceméně jediným použitelným perorálním antikoagulanciem. Zpočátku se používal jako jed na krysy, ale možnosti jeho potenciálního využití odhalil sebevražedný pokus, jenž byl sledován poruchou krevní srážlivosti.



Chemický vzorec warfarinu

Variabilita

Ve farmakokinetice warfarinu jsou velké interindividuální rozdíly, proto je třeba dávku přísně individualizovat. Uplatňuje se polymorfismus *vitamin K reductázy* a systému *CYP2C9*. Interagují léčiva (zejm. *amiodaron*, *fluvastatin*, *klopidogrel*, nesteroidní antirevmatika, ...) a potraviny s obsahem vitaminu K (listová zelenina, maso dobytka přikrmovaného vitaminem K). V dietě by proto mělo být zastoupení těchto potravin pokud možno konstantní.

Polymorfismus CYP2C9 lze dnes rutinně laboratorně stanovit.

Vedení léčby

Na začátku léčby dochází ke krátkodobému prokoagulačnímu účinku warfarinu, protože se poněkud **sníží syntéza proteinu C a S**. Tuto periodu je proto třeba **krýt aplikací nízkomolekulárního heparinu**. Začíná se dávkou 5 mg/den (s překrytím LMWH). Dávkování se pak upravuje dle výsledků INR (Quick).

Jak již bylo řečeno, účinek warfarinu kolísá. Proto je nutné pravidelně kontrolovat INR, které by se mělo pohybovat v rozmezí 2–3,5. Měření by se mělo provádět jednou za 3–5 dní, u stabilních pacientů (tj. 2× po sobě v normě) jednou za 4 týdny. Aktuálním trendem je domácí monitorování jednou týdně.

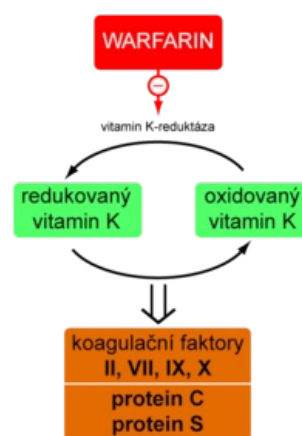


Schéma funkce warfarinu

Indikace: profylaxe trombózy a embolie u fibrilace síní, po implantaci mechanických chlopenních protéz a u flebotrombózy.

Kontraindikace: krvácivé stavy, gravidita (při dávkách nad 5 mg/den převedení na LMWH).

Při krvácení je nutné přerušit léčbu, případně podat čerstvou mraženou plasmu, vitamin K či komplex koagulačních faktorů.

Ethylbiscumacetát (Pelentan®) je původní československý přípravek. Je velmi nestabilní a již není v ČR registrován^[1].

Odkazy

Související články

- Prothromplex
- Heparin
- Warfarin
- Fibrinolytika
- Hemokoagulace
- Cirkulující antikoagulancia
- Trombóza
- Vyšetření krvácivosti
- Vyšetření krevní srážlivosti
- HAS-BLED skóre

Zdroj

- BULTAS, Jan. Kurz *Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob*. 3. LF UK, 2010.

Reference

1. LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2.. vydání. Praha : Galén, 2007. 672 s. s. 272–277. ISBN 978-80-7262-373-0.
2. MAREK, Josef, et al. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 3.. vydání. Praha : Grada Publishing, 2005. 773 s. s. 302-303. ISBN 80-247-0839-6.
3. NOVOTNÝ, Jan. Nové antitrombotické léky. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2006, roč. 8, no. 7–8, s. 327–329, dostupné také z <<http://www.solen.cz/pdfs/int/2006/07/04.pdf>>. ISSN 1212-7299.

Použitá literatura

- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2.. vydání. Praha : Galén, 2007. 672 s. s. 272–277. ISBN 978-80-7262-373-0.
- TROJAN, Stanislav, et al. *Lékařská fyziologie*. 4. vydání. Praha : Grada, 2004. 772 s. ISBN 80-247-0512-5.
- HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2000. 520 s. ISBN 80-7254-181-1.