

# Monitorování účinku nových orálních antikoagulancií

Mgr. Adriana Ruzsiková<sup>1</sup>, MUDr. Aleš Tomek<sup>2</sup>, MUDr. Marta Zvarová<sup>3</sup>, doc. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup>Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

<sup>3</sup>Oddělení klinické hematologie FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup>1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Klinické situace vyžadující monitoraci nových orálních antikoagulancií (NOAC) jsou: přítomnost krvácení, renální insuficience, podezření na předávkování nebo u ischemické cévní mozkové příhody, kdy se zvažuje trombolýza. Běžně dostupné koagulační testy, jako např. aPTT, TT či PT mohou, ale nemusí být pro monitoraci NOAC dostačující. Lékaři rozhodující např. o trombolýze musí znát interpretaci naměřených hodnot, která může být odlišná u pacientů užívajících dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban. Navíc, pro NOAC jsou používány speciální testy, např. Hemoclot či standardizované anti-Xa testy, u kterých je opět důležité znát správnou interpretaci. Tento článek proto přináší přehled o vhodných koagulačních testech pro jednotlivá NOAC a shrnuje přehledným způsobem ve formě tabulek dostupná data o interpretaci naměřených výsledků tak, aby měl klinik okamžitou informaci například o možnosti podat trombolýzu.

**Klíčová slova:** dabigatran, rivaroxaban, apixaban, NOAC, monitorování.

## Monitoring of the efficacy of novel oral anticoagulants

Clinical situations that require monitoring of novel oral anticoagulants (NOAC) are: presence of bleeding, renal impairment, suspicion of overdose or in case of ischemic stroke an indication of thrombolytic therapy. Conventional coagulation assays as aPTT, TT or PT may not be sufficient for NOAC monitoring. Clinicians deciding about thrombolysis have to understand the interpretation of measured values, which can be different in patients taking dabigatran, rivaroxaban or apixaban. In addition, for NOAC, new specific tests are used, for example Hemoclot or standardized Anti-Xa tests and it is again essential to correctly interpret the measured results. This article provides an overview of suitable coagulation assays for particular NOAC and summarizes in tables available data about interpretation of measured results to give immediate information for a clinician for example about the possibility of using thrombolytic therapy.

**Key words:** dabigatran, rivaroxaban, apixaban, NOAC, monitoring.

## Seznam zkratk

NOAC – nová orální antikoagulancia

CMP – cévní mozková příhoda

PCC – protrombinový komplex

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

TT – trombinový čas

PT – protrombinový čas

INR – mezinárodní normalizovaný poměr

ECT – ecarinový čas

dTT – dilutovaný trombinový čas

## Úvod

NOAC redukuje výskyt CMP a systémové embolie u pacientů po ischemické CMP v důsledku fibrilace síní. Tato redukce je zejména v důsledku redukce výskytu hemoragických a ne ischemických CMP (Ruff et al., 2014). NOAC dělíme do dvou hlavních skupin: přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Výhodou NOAC je hlavně rychlý nástup účinku, menší interakční potenciál a predikovatelná antikoagulační účinnost. To umožňuje jejich podání ve fixních dávkách bez nutnosti

běžně monitorovat antikoagulační účinnost tak, jak to bylo potřeba u warfarinu (Garcia et al., 2013). I přes zřejmé výhody NOAC existují nevýhody, jako je například absence specifického antidota, komplikovaný monitoring antikoagulační účinnosti, nedostupnost testů standardně v nemocnicích, či nejistota, jak klinicky interpretovat naměřené hladiny léčiv. V současnosti nejsou vytvořené žádné směrnice pro přesnou interpretaci naměřených dat. Není stanovené ani jak postupovat při naměřených hodnot vybočujících z referenčních hodnot pro jednotlivé metody. Chybí také data o dopadu měření hladin NOAC na stav pacienta. Motivací k sepsání tohoto článku je tedy skutečnost, že NOAC se na jedné straně dostávají velmi rychle do klinické praxe a na druhé straně existuje řada nejistot spojených s jejich užíváním. Cílem článku je vyjasnit, jak a kdy monitorovat efekt NOAC v neurologické praxi a jaká je klinická interpretace.

Článek shrnuje dosavadní informace o monitorování NOAC a pomůže s výkladem naměřených výsledků. V úvodu jsou popsány konkrétní situace, kdy je vhodné přistoupit k měření antikoagulační

aktivity. Dále jsou uvedeny testy s nejvyšší vypovídací hodnotou a míra jejich využití pro jednotlivá antikoagulancia. Popsané jsou metody jak pro kvalitativní stanovení antikoagulační aktivity, tak nové metody pro kvantitativní stanovení koncentrace NOAC v plazmě. V závěru jsou uvedené informace o monitoringu NOAC v klinické praxi.

## Klinické indikace v neurologické praxi pro měření účinku NOAC

Přestože NOAC mají menší intra- a inter-individuální variabilitu ve farmakokinetice a farmakodynamice, takže běžná monitorace není potřebná jako u warfarinu, existují v neurologii následující situace, kdy mohou být údaje o míře antikoagulace vysoce prospěšné.

- Podání tkáňového aktivátoru plazminogenu za účelem trombolýzy. Změření antikoagulační aktivity může mít signifikantní výpovědní hodnotu. Měření může prokázat přítomnost nebo nepřítomnost NOAC v krevním oběhu. Může se odhalit non-compliance pacienta a indikovat trombolýzu.

**Tabulka 1.** Souhrn různých koagulačních testů a jejich využitelnost pro kvalitativní nebo kvantitativní stanovení účinnosti dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Očekávané plazmatické koncentrace (ng/ml)	2 × 110 mg: $c_{min}$ : 65 (43–102) $c_{max}$ : 126 (85–200) 2 × 150 mg: $c_{min}$ : 91 (61–143) $c_{max}$ : 175 (117–275)	1 × 15 mg: $c_{min}$ : 57 (18–136) $c_{max}$ : 229 (178–313) 1 × 20 mg: $c_{min}$ : 44 (12–137) $c_{max}$ : 249 (184–343)	2 × 2,5 mg: $c_{min}$ : 21,0 $c_{max}$ : 62,3 2 × 5 mg: $c_{min}$ : 49,6 $c_{max}$ : 128,5
Doporučované terapeutické rozmezí (ng/ml)	$c_{min}$ : 50–200	Nebylo stanoveno	Nebylo stanoveno
aPTT	Kvalitativní stanovení. U koncentrací > 200 ng/ml závislost už není lineární.	Nízká senzitivita. Výrazné prodloužení až v supratherapeutických dávkách.	Nízká senzitivita. Výrazné prodloužení až v supratherapeutických dávkách.
TT	Kvalitativní stanovení. Příliš vysoká senzitivita, hodnoty mohou být zvýšené i u klinicky nevýznamných koncentrací.	Nesenzitivní test.	Nesenzitivní test.
PT	Nízká senzitivita. Malé změny do koncentrace 200 ng/ml.	Kvalitativní stanovení. U $c_{min}$ může být ale výsledek falešně negativní kvůli nedostatečné citlivosti.	Nízká senzitivita v terapeutických koncentracích.
dTT/Hemoclot	Kvantitativní stanovení.	Nesenzitivní test.	Nesenzitivní test.
Anti-Xa test	Nesenzitivní test.	Kvantitativní stanovení.	Kvantitativní stanovení.
Ecarin test	Kvantitativní stanovení.	Nesenzitivní test.	Nesenzitivní test.

- Přítomnost intracerebrálního krvácení nebo jiných druhů krvácení. Monitorování antikoagulace umožní vyloučení nebo potvrzení souvislosti NOAC s krvácením.
- Nutnost chirurgického výkonu u pacienta užívajícího NOAC. Výkony spojené se středním nebo vysokým rizikem krvácení si vyžadují přerušování podávání NOAC. Standardně se doporučuje pozastavit podávání NOAC na alespoň 4–6 biologických poločasů léčiva před operací s následným potvrzením nepřítomnosti reziduálního antikoagulačního efektu léčiv (Garcia et al., 2013).
- Snížená funkce ledvin. Biologický poločas dabigatranu se u renální insuficience může významně prodloužit. Na eliminaci dabigatranu se totiž ledviny podílí až z 80 %. U rivaroxabanu a apixabanu se vliv renální insuficience uplatňuje méně. Eliminace ledvinami u rivaroxabanu je asi z 33 % a u apixabanu z 25 % (Gong et al., 2013).
- Přítomnost lékových interakcí.
- Podezření na předávkování.

### Testy ke stanovení antikoagulační aktivity/hladiny NOAC

Běžné antikoagulační testy, jako jsou aPTT nebo PT, jsou buď nevhodné, nebo umožňují pouze kvalitativní stanovení přítomnosti NOAC (tzn. užívá versus neužívá NOAC). Proto byly vyvinuty nové metody a testy, které umožňují měřit plazmatické koncentrace nebo antikoagulační účinek NOAC. Souhrn nejpodstatnějších koagulačních testů a jejich aplikovatelnost na konkrétní NOAC zobrazuje tabulka 1. Interpretace naměřených výsledků u jednotlivých koagulačních testů je uvedena v tabulce 2.

### Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

Hapgood et al. ve své studii srovnávali koncentrace dabigatranu naměřené Hemoclotem (popsán níže) s prodloužením aPTT a TT. Se zvyšující se dávkou dabigatranu dochází k prodloužení aPTT, nicméně závislost aPTT na koncentraci dabigatranu není lineární. U vyšších koncentrací (> 200 ng/ml) se již aPTT dále neprodlužuje a nelze tedy použít k odhalení supratherapeutické hladiny. Měření aPTT tak může posloužit jako kvalitativní indikátor antikoagulační aktivity dabigatranu, není ale vhodné pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku (Hapgood et al., 2013). Prodloužení aPTT při chronické terapii dabigatranem 150 mg 2 × denně těsně před podáním další dávky by mělo být přibližně 1,5násobné. Ve studii, kde se dabigatran podával zdravým dobrovolníkům v supratherapeutických dávkách (400 mg 3 × denně), prodloužení aPTT bylo přibližně 2–3násobné pro minimální i vrcholové plazmatické koncentrace (> 400–500 ng/ml). Proto je u vysokých plazmatických koncentrací dabigatranu tato metoda nespolehlivá (van Ryn et al., 2010). Z klinického hlediska je měření aPTT přínosem hlavně při zjištění normálních hodnot, což indikuje nízkou nebo žádnou přítomnost dabigatranu. Naopak prodloužení aPTT na více než dvojnásobek před podáním další dávky představuje zvýšené riziko krvácení (Garcia et al., 2013).

Rivaroxaban má na aPTT slabý vliv. Ve studii na zdravých dobrovolnících, kterým se podala dávka 80 mg rivaroxabanu, bylo pozorováno pouze 1,5násobné prodloužení aPTT (Kubitza et al., 2005). Stejně slabou citlivost vykazuje měření aPTT i pro apixaban. Při podání dávky

50 mg apixabanu zdravým osobám se pozorovalo jen 1,2násobné prodloužení aPTT (Dobesh et al., 2013).

### Trombinový čas

U zdravých dobrovolníků vedlo podávání dabigatranu 100 mg 3 × denně až k 14násobnému prodloužení TT. Komerční TT testy jsou vysoce senzitivní k nízkým koncentracím dabigatranu, ale u koncentrací větších jako 600 ng/ml se často přesáhne maximální měřicí čas koagulometru (van Ryn et al., 2010). Proto z důvodu přílišné citlivosti je stanovení TT nevhodné pro kvantifikaci množství dabigatranu v plazmě. Normální hodnoty TT svědčí pro nepřítomnost nebo minimální přítomnost dabigatranu (Hapgood et al., 2013). Taky konvenční TT test postrádá standardizaci mezi reagentiemi a laboratořemi (van Ryn et al., 2010). Naopak správně kalibrovaný test pro dilutovaný trombinový čas (dTT) může přinést lineární korelaci i s plazmatickými koncentracemi dabigatranu, které přesahují terapeutické rozpětí (Garcia et al., 2013).

Přímé inhibitory faktoru Xa by neměly žádný vliv na přidání nadbytku trombinu ke vzorku. Proto nemají žádný dopad na TT ani dTT (Dobesh et al., 2013).

### dTT/Hemoclot

Hemoclot® Thrombin Inhibitor (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francie) je specifický test pro kvantitativní stanovení hladiny přímých inhibitorů trombinu. Douxfils et al. srovnávali koncentrace dabigatranu naměřené pomocí Hemoclotu s koncentracemi získanými za využití kapalinové chromatografie s tan-

**Tabulka 2.** Interpretace naměřených výsledků pro jednotlivé koagulační testy. 1 stanovení anti-Xa musí být standardizováno vyšetřující laboratoří

		Normální hodnoty	Zvýšené hodnoty	Nemožno podat trombolýzu
aPTT	Dabigatran	Nízká nebo žádná přítomnost – možnost zvážit trombolýzu.	Přítomnost dabigatranu, ale neví se, v jaké koncentraci. Prodloužení aPTT > 2násobek horní hranice normálu v čase před podáním další dávky ukazuje zvýšení rizika krvácení.	Užívání NOAC a prodloužené aPTT nad horní hranicí normy.
	Rivaroxaban, Apixaban	Není vyloučena přítomnost, kvůli nízké senzitivitě.	Možná přítomnost v supratherapeutických koncentracích.	
PT	Dabigatran	Není vyloučena přítomnost.	Možná přítomnost v supratherapeutických koncentracích.	Užívání NOAC a prodloužené PT nad horní hranicí normy.
	Rivaroxaban	Nedá se vyloučit přítomnost, kvůli nedostatečné citlivosti při nízkých koncentracích.	Přítomnost rivaroxabanu – za použití citlivých reagentů.	
	Apixaban	Není vyloučena přítomnost, kvůli nízké senzitivitě.	Možná přítomnost v supratherapeutických koncentracích – za použití citlivých reagentů.	
TT	Dabigatran	Nepřítomnost dabigatranu – indikace k trombolýze.	< 4násobek horní hranice intervalu – nízká hladina – možnost zvážit trombolýzu. > 4násobek horní hranice intervalu – klinicky významná hladina.	Užívání dabigatranu + > 4násobek horní hranice intervalu.
	Rivaroxaban, Apixaban	Není vyloučena přítomnost (nelze použít – nesignifikanční výsledek).		Z naměřených hodnot není možné rozhodnout o trombolýze.
ECT	Dabigatran	Nepřítomnost dabigatranu.	> 2násobek horní hranice intervalu – nízká hladina, možnost zvážit trombolýzu. > 2násobek horní hranice intervalu – klinicky významná hladina.	Užívání dabigatranu + > 2násobek horní hranice intervalu.
	Rivaroxaban, Apixaban	Není vyloučena přítomnost (neovlivňuje test).		Z naměřených hodnot není možné rozhodnout o trombolýze.
Hemoclot	Dabigatran	0 ng/ml – nepřítomnost dabigatranu – indikace k trombolýze. < 50 ng/ml – minimální přítomnost – možnost zvážit trombolýzu.	> 50 ng/ml – přítomnost v klinicky významných koncentracích.	Užívání dabigatranu + > 50 ng/ml.
	Rivaroxaban, Apixaban	Není vyloučena přítomnost (nelze použít – nesignifikanční výsledek).		Z naměřených hodnot není možné rozhodnout o trombolýze.
Anti-Xa <sup>1</sup>	Dabigatran	Není vyloučena přítomnost (nelze použít – nesignifikanční výsledek).		Z naměřených hodnot není možné rozhodnout o trombolýze.
	Rivaroxaban	0 ng/ml – nepřítomnost rivaroxabanu – indikace k trombolýze. < 100 ng/ml – možno zvážit trombolýzu.	Přítomnost rivaroxabanu.	Užívání rivaroxabanu + > 100 ng/ml.
	Apixaban	0 ng/ml – nepřítomnost apixabanu – indikace k trombolýze. < 10 ng/ml – možno zvážit trombolýzu.	Přítomnost apixabanu.	Užívání apixabanu + > 10 ng/ml.

demovým hmotnostním spektrofotometrem (LC-MS/MS). Byla vytvořena kalibrační křivka pro koncentrace dabigatranu v rozmezí 0–645 ng/ml. Mezi naměřenými hodnotami za použití obou testů byla vysoká korelace. Nicméně Hemoclot odpovídal hůře na koncentrace < 50 ng/ml. LC-MS/MS byl naopak vysoce senzitivní a specifický i pro nejnižší koncentrace (Douxflis et al., 2013).

### Ecarinový čas (ECT)

U pacientů léčených dabigatranem byla pozorována lineární závislost mezi koncentrací dabigatranu a prodloužením ECT. U těchto pacientů byla metoda ECT výrazně citlivější a přesnější než měření aPTT. Ve srovnání s TT, ECT vykazoval vyšší senzitivitu i pro koncentrace dabigatranu nad 600 ng/ml (Samama et Guinet, 2011).

### Protrombinový čas (PT), INR

I když dabigatran prodlužuje PT v závislosti na koncentraci, změny INR jsou minimální (0,9–1,12) do koncentrace 200 ng/ml. Jelikož jsou očekávané minimální a vrcholové koncentrace v rozmezí 50–300 ng/ml, měření INR je pro dabigatran nevhodné (Garcia et al., 2013).

Rivaroxaban prodlužuje PT lineárně v závislosti na koncentraci v plazmě, když se k měření použijí reagenty citlivé na rivaroxaban (Neoplastin Plus<sup>®</sup> atp.). V závislosti na použitém reagentu se ale výsledky mezi sebou vzájemně liší. Koncentrace rivaroxabanu nutná pro zdvojnásobení PT za použití Neoplastinu Plus je 301 µg/l. Naproti tomu za použití Innovin<sup>®</sup>-u je pro zdvojnásobení PT nutná koncentrace 700 µg/l (Samama et al., 2013).

Na rozdíl od rivaroxabanu, měření PT u apixabanu není vhodné. Douxflis et al. ve své studii

o monitoraci apixabanu zkoušeli rozličné reagenty pro měření PT. Senzitivita testu byla v závislosti na použitém reagentu v rozsahu od 154 ng/ml (Triniclot PT Excel S<sup>®</sup>) do 1 354 ng/ml (Innovin<sup>®</sup>). Z toho důvodu může mít protrombinový čas při podání terapeutických dávek apixabanu normální hodnoty (Douxflis et al., 2013).

### Inhibice aktivity faktoru Xa

Inhibice faktoru Xa a plazmatické hladiny rivaroxabanu vzájemně úzce spolu korelují. Testy, které měří míru inhibice aktivity faktoru Xa, jsou s výhodou použitelné pro kvantifikaci rivaroxabanu v plazmě, pod podmínkou, že je vytvořená referenční kalibrační křivka pro rivaroxaban. Tímto způsobem je možné měřit široké rozpětí koncentrací rivaroxabanu (20–660 µg/l). Mezi komerčně dostupné standardizova-

né „kity“ patří BIOPHEN faktor X Chromogenic (Aniara, West Chester, USA), Technochrom Anti-Xa (Technoclone GmbH, Vídeň, Rakousko) atp. Nicméně je důležité zmínit, že metoda Anti-Xa měří koncentraci léčiva, ale ne intenzitu antikoagulační účinnosti (Samama et al., 2013).

Podobně jako u rivaroxabanu, i u apixabanu je přítomná lineární korelace mezi plazmatickými koncentracemi a aktivitou Anti-Xa. Pro apixaban se v současnosti doporučuje test Rotachrom® antiFXa (Stago, Francie). Předpokládána vrcholová a minimální anti-Xa aktivita při podávání apixabanu v dávce 5 mg 2× denně u fibrilace síní je přibližně 2,55 IU/ml (5/95 percentil 1,36–4,79 IU/ml) resp. 1,54 IU/ml (5/95 percentil 0,61–3,43 IU/ml). U pacientů s fibrilací síní po snížení dávky na 2,5 mg 2× denně je vrchol a minimum anti-Xa aktivity v průměru 1,84 IU/ml (5/95 percentil 1,02–3,29 IU/ml) a 1,18 IU/ml (5/95 percentil 0,51–2,42 IU/ml).

### Klinický význam monitoringu NOAC

Významu monitoringu NOAC se věnuje velké množství publikací. Z důvodu výběru pouze relevantních informací byla provedena literární rešerše prostřednictvím PUBMED za použití následujících klíčových slov: ((rivaroxaban OR dabigatran OR apixaban) AND (monitor\* OR measure\* OR „plasma levels“ OR „plasma concentrations“ OR thrombolysis)). Bylo identifikováno 869 článků, vyloučeno 851 článků, kvůli nepřítomnosti informací s klinickým významem. Nevyloučeno 6 článků o monitoraci NOAC v klinické praxi a 12 článků s kazuistikami a doporučeními pro případy ischemické CMP u pacientů užívajících NOAC. Nalezené poznatky jsou popsány v následujícím textu.

Nebyla zatím provedena žádná studie, která by srovnávala výsledky léčby s a bez monitorace NOAC. Ve farmakokinetických studiích s NOAC byly ale pozorované výrazné inter-individuální rozdíly v plazmatických hladinách léčiv jak u zdravých dobrovolníků, tak u pacientů s jaterním nebo renálním postižením. Proto se nabízí otázka, jestli není významné procento pacientů vystaveno příliš nízké nebo naopak vysoké plazmatické hladině NOAC.

### Dabigatran

Klinický význam plazmatických koncentrací dabigatranu byl prokázán ve studii RE-LY. Pacienti s nižšími minimálními koncentracemi (< 50 ng/ml) měli podstatně vyšší pravděpodobnost ischemické CMP/systémové embolie. Podobně byla výrazná spojitost zjištěna i mezi zvýšenými minimálními koncentracemi (> 200 ng/ml) a rizikem krvácení (Gong et al., 2013).

Nedávno byla publikována nová analýza studie RE-LY. Hodnocen byl vliv plazmatických koncentrací dabigatranu a charakteristiky pacientů na četnost ischemických CMP a závažného krvácení. Hladiny léčiva byly změřeny u 9 183 pacientů, kteří užívali dabigatran v dávce 110 mg 2× denně nebo 150 mg 2× denně. U 112 pacientů byla zaznamenána ischemická CMP/systémová embolie a u 323 pacientů závažné krvácení. Osoby, u kterých se objevilo krvácení, měly vyšší minimální a vrcholové koncentrace dabigatranu než osoby bez přítomného krvácení. Taky u pacientů s hemoragickou CMP byly koncentrace vyšší než u pacientů bez hemoragické CMP. Riziko výskytu závažného krvácení se zvyšovalo s expozicí dabigatranu, věkem, současným užíváním kyseliny acetylsalicylové a s přítomností diabetu. Mediány koncentrací u pacientů s ischemickou CMP/systémovou embolií se nelišily signifikantně od hodnot u pacientů bez ischemické CMP/systémové embolie. Výsledkem analýzy je možný prospěch z přizpůsobení dávky dabigatranu vzhledem k charakteristice pacienta (Reilly et al., 2014).

Do studie provedené Kawabatta et al. bylo zahrnuto 139 pacientů s nonvalvulární fibrilací síní užívajících dabigatran. Výsledky měření aPTT vykazovaly rozmanitost hodnot mezi jednotlivci. Nebyla ale zjištěna korelace mezi hodnotami aPTT a výskytem nezávažného krvácení. K výskytu menších krvácení docházelo v některých případech i u hodnot aPTT nepřesahujících 80 s (Kawabatta et al., 2013).

### Rivaroxaban

Údaje z farmakokinetických studií poukazují na inter-individuální variabilitu plazmatických koncentrací rivaroxabanu, ale klinický význam této variability nebyl stanovený (Samama et al., 2013). Ve studii se zdravými dobrovolníky byly přibližné hodnoty variačního koeficientu pro  $c_{max}$  16%, 36% a 19% pro dávku 10 mg, 20 mg a 20 mg 2× denně (Kubitza et al., 2005). Hodnoty u pacientů po náhradě kyčelního kloubu užívajících dávku 5–20 mg byly ale vyšší: 60–93% pro  $c_{min}$  a 47–74% pro  $c_{max}$  (Mueck et al., 2008). Na posouzení významnosti této variability stále chybí klinické studie.

Suzuki et al. prováděli měření PT u pacientů s nevalvulární fibrilací síní užívajících rivaroxaban. Hodnota PT byla změřena u 94 osob. Výskyt nežádoucích účinků byl příliš malý pro analýzu jejich spojitosti s naměřenými hodnotami PT (Suzuki et al., 2014).

Z uvedeného vyplývá, že byla ve studiích pozorována výrazná inter-individuální variabilita v plazmatických koncentracích NOAC a část pa-

cientů by mohla profitovat z přizpůsobení dávky vzhledem k celkovému stavu. Na potvrzení souvislosti krvácení s vyššími hladinami NOAC nebo častějšího výskytu ischemické CMP s nízkými hladinami NOAC jsou ale potřebné další studie, kdy je zejména nutné stanovit vhodné terapeutické rozmezí a dávkovací algoritmy pro jednotlivé NOAC.

### Trombolýza a NOAC

Data o trombolýze u pacientů užívajících NOAC jsou limitovaná. Dosud nebyla publikována žádná kazuistika o trombolýze u pacienta užívajícího apixaban. Dvě kazuistiky jsou popsány u rivaroxabanu. Nejvíce informací je u pacientů na dabigatranu.

### Doporučení pro dabigatran

Když jsou hodnoty TT, ECT nebo Hemoclotu normální, svědčí to o přítomnosti irelevantních hladin dabigatranu a může se indikovat trombolýza. U lehce až středně zvýšených hodnot TT (< 4násobek horní hranice intervalu), ECT (< 2násobek horní hranice intervalu), u hladiny naměřené Hemoclotem < 50 ng/ml nebo při normálních hodnotách aPTT, se může trombolýza zvážit po posouzení všech rizik a benefitů. TT, ECT a Hemoclot jsou natolik citlivé, že reagují už i na velmi malé množství dabigatranu, které nepředstavují klinicky významné riziko krvácení. (Steiner et al., 2013; Jauch et al., 2013)

### Doporučení pro rivaroxaban a apixaban

Normální hodnota aktivity faktoru Xa svědčí o nepřítomnosti inhibitoru faktoru Xa a je možné indikovat trombolýzu (Jauch et al., 2013). Pokud je naměřená koncentrace rivaroxabanu pod 100 ng/ml a apixabanu pod 10 ng/ml, trombolýza se může zvážit ve vážných případech, kdy možné benefity převažují nad rizikem léčby (Steiner et al., 2013).

### Intracerebrální krvácení a NOAC

Jednou z nejzávažnějších krvácivých komplikací léčby NOAC je intrakraniální krvácení, které se sice vyskytuje významně méně než u pacientů léčených warfarinem, nicméně jeho individuální mortalita při léčbě NOAC je udávána jako stejná nebo dokonce vyšší než u warfarinu. V současné době není dostupné žádné specifické antidotum na ani jedno z užívaných NOAC. Základním postupem v terapii je urgentní normalizace koagulačních parametrů směřující k zastavení možné progresy intracerebrálního hematomu. Shodným a nejvíce doporučovaným postupem, i přes minimální zkušenost, je podání koncentráту faktorů protrombinového

komplexu (PCC). V ČR jsou dostupné preparáty Prothromplex Total NF a Ocplex. Podání by mělo být zahájeno již při významné klinické suspekci na užívání NOAC (věrohodná anamnéza, kartička pacienta užívajícího NOAC atp.), není nutné vyčkávat výsledků specifických testů. V případě všech NOAC zahájíme dávkou 25 U/kg, pak opět testujeme koagulační parametry – Hemoclot, Anti-Xa. Při jejich pokračující abnormitě můžeme ještě dávku 25 U/kg jednou až dvakrát zopakovat. Udávanou alternativou podání PCC je podání finančně náročnějšího aktivovaného PCC (Feiba NF) nebo rekombinantního faktoru VII (Novoseven), nicméně není žádný důkaz o jejich vyšší účinnosti proti PCC. Pro správnou funkci koagulační kaskády je dále nezbytné hradit tromboocyty, pokud poklesnou pod  $60 \times 10^9/l$ . Mražená plazma by měla být podávána pouze jako náhrada objemu, nikoliv jako korekce koagulace. Dále je v literatuře zmiňováno kombinované podání kyseliny tranexamové (Exacyl) spolu s PCC, opět spíše při pokračujícím krvácení bez zjevného efektu PCC. Dalším sporným, nicméně také doporučovaným postupem u recentního požití léku (do 2–3 h od posledního podání NOAC) je podání aktivního uhlí v dávce 30 až 50 g. Dialýza není v současnosti v akutním scénáři mimo krvácení při léčbě dabigatranem doporučována (Steiner et al., 2013; Heidbuchel et al., 2013).

## Závěr

NOAC nevyžadují rutinní monitoring, nicméně ve specifických případech je monitoring nutný. K tomuto monitorování nestačí běžné laboratorní testy, ale je potřeba použít specializované metody, jejichž interpretace se liší podle použitého NOAC. Přestože klinicko-laboratorní korelát je v současné době nastaven (např. je dané, u koho podat a nepodat trombolýzu), lze očekávat, že do budoucna se bude měnit na základě klinických zkušeností (např. ve smyslu agresivnější nebo konzervativnější indikace trombolýzy). Úkolem nyní je shromažďovat data

z klinické praxe týkající se monitorování NOAC, abychom mohli stanovit význam monitoringu u pacientů užívajících NOAC.

*Zdroje podpory formou grantů, přístrojového vybavení nebo léků: R. Mikulík a A. Ruzsíková jsou podporováni z Evropského fondu regionálního rozvoje – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).*

## Literatura

1. Dobesh PP, Terry KJ. Measuring or Monitoring of Novel Anticoagulants: Which Laboratory Test to Request? *Curr Emerg Hosp Med Reports* 2013; 1(4): 208–216.
2. Douxfils J, Dogné J-M, Mullier F, Chatelain B, Rönquist-Nii Y, Malmström RE, Hjemdahl P. Comparison of Calibrated Dilute Thrombin Time and aPTT Tests with LC-MS/MS for the Therapeutic Monitoring of Patients Treated with Dabigatran Etexilate. *Thromb Haemost* 2013; 110(3).
3. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Dogné JM, Mullier F. Impact of Apixaban on Routine and Specific Coagulation Assays: a Practical Laboratory Guide. *Thromb Haemost* 2013; 110(2): 283–294.
4. García D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Effects of the Next Generation of Oral Anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013; 11(2): 245–252.
5. Gong IY, Kim RB. Importance of Pharmacokinetic Profile and Variability as Determinants of Dose and Response to Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban. *Can J Cardio* 2013; 29(7): S24–S33.
6. Hapgood G, Butler J, Malan E, Chunilal S, Tran H. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples. *Thromb Haemost* 2013; 110(2): 308–315.
7. Heidbuchel Hein, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation. *Europace: Eur Pacing Arrhythm Card Electrophys: J Work Group Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophys Eur Soc Card* 2013; 15(5): 625–651.
8. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, Khatri P. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ* 2013; 44(3): 870–947.
9. Kawabata M, Yokoyama Y, Sasano T, Hachiya H, Tanaka Y, Yagishita A, Sugiyama K, Nakamura T, Suzuki M, Isobe M, Hirao K. Bleeding events and activated partial thromboplastin time with dabigatran in clinical practice. *J Cardio* 2013; 62(2): 121–126.
10. Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939—an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor—after Multiple Dosing in Healthy Male Subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(12): 873–880.

11. Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Fisher WD, Gent M, Haas s, Huisman MV, Kakkar AK, Kalebo P, Kwong LM, Misselwitz F, Turpie AG. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban—an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor—in Patients Undergoing Major Orthopaedic Surgery. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(3): 203–216.

12. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L, RE-LY investigators. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4): 321–328.

13. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm J, Weitz J, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *The Lancet* 2014; 383(9921): 955–962.

14. Samama MM, Guinet C. Laboratory Assessment of New Anticoagulants. *Clin Chem Lab Med. CCLM/FESCC* 2011; 49(5): 761–772.

15. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Flem LL, Guinet C, Gourmelin Y, Rohde G, Martinoli JL. Laboratory Assessment of Rivaroxaban: a Review. *Thromb J* 2013; 11(1): 11.

16. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, Diener H-C, Ell C, Endres M, Epple C, Grond M, Laufs U, Nickenig G, Riess H, Rother J, Schellinger PD, Spannagl M, Veltkamp R. Recommendations for the Emergency Management of Complications Associated with the New Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 2013; 102(6): 399–412.

17. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Kano H, Takai H, Uejima T, Oikawa I, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Rivaroxaban in Clinical Practice for Atrial Fibrillation with Special Reference to Prothrombin Time. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2014; 78(3): 763–766.

18. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran Etexilate—a Novel, Reversible, Oral Direct Thrombin Inhibitor: Interpretation of Coagulation Assays and Reversal of Anticoagulant Activity. *Thromb Haemost* 2010; 103(6): 1116–1127.

Článek je převzatý z:

*Neurol. praxi* 2014; 15(3): 131–135

**Mgr. Adriana Ruzsíková**  
Mezinárodní centrum klinického  
výzkumu FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
adriana.ruzsikova@fnusa.cz

