



Naše skúsenosti s použitím fondaparínu ako premostujúceho antikoagulancia u pacientky po náhrade mitrálnej chlopne mechanickou protézou

MUDr. Jakub Jurica, PhD.¹, MUDr. Martin Jozef Péc, PhD.¹, doc. MUDr. Tomáš Bolek, PhD.¹, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.², prof. MUDr. Peter Galajda, PhD.¹, doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD.², doc. Ing. Ingrid Škorňová, PhD.³, prof. MUDr. Matej Samoš, PhD.¹, prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc. FRCP Edin¹

¹I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Martin

²Klinika hematológie a transfúziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Martin

³Ústav klinickej biochémie, Univerzitná nemocnica Martin, Martin

Úvod: Optimálna premostujúca antikoagulačná liečba u pacientov s mechanickou chlopňovou náhradou (MVP), ktorí musia prerušiť liečbu antagonistami vitamínu K (VKA), zostáva problematická, najmä v prítomnosti kontraindikácie podania heparínu. Predkladaný článok prezentuje prípad pacientky s MVP, u ktorej bol na premostenie využitý fondaparín pre pozitívnu alergickú anamnézu na všetky dostupné nízkomolekulárne heparíny (LMWH) aj nefrakcionovaný heparín (UFH).

Prípad: 70-ročná pacientka s anamnézou náhrady mitrálnej chlopne mechanickou protézou a dlhodobou liečbou VKA bola prijatá pre symptomatickú anémiu a epizódu gastrointestinálneho krvácania. Laboratórne boli renálne parametre v norme a nedošlo ani k žiadnej alterácii obličkových funkcií v priebehu hospitalizácie. Pacientka mala hypersenzitívnu reakciu na všetky dostupné LMWH aj UFH. Pre potrebu opakovaných endoskopických vyšetrení a možný rozsiahly nekardiálny chirurgický výkon bol použitý fondaparín v dávke 5 mg subkutánne dvakrát denne s monitorovaním anti-Xa aktivity. Vstupná telesná hmotnosť pacientky bola 82 kilogramov. Počas 23-dňovej liečby sa neobjavilo žiadne krvácanie ani tromboembolická príhoda.

Záver: Ide o unikátny prípad účinnej a bezpečnej viactýždňovej premostujúcej liečby fondaparínom riadenej anti-Xa aktivitou u pacientky s MVP. „Off-label“ použitie fondaparínu s monitorovaním anti-Xa aktivity by mohlo predstavovať bezpečnú alternatívu u pacientov, ktorí nemôžu dostať UFH alebo LMWH.

Kľúčové slová: fondaparín, premostujúca liečba VKA, mechanická chlopňová náhrada, hypersenzitivita na UFH a LMWH

Our experience with the use of fondaparinux as bridging anticoagulation in a patient after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis

Introduction: Determining the optimal bridging strategy for patients with mechanical valve prostheses (MVP) who must temporarily discontinue vitamin K antagonists (VKA) remains challenging, particularly when heparin use is contraindicated. We describe a case involving a patient with MVP in whom fondaparinux was employed as a bridging agent due to hypersensitivity to all available low-molecular-weight heparins (LMWHs) as well as unfractionated heparin (UFH).

Case: A 70-year-old woman with a history of mitral valve replacement with MVP, maintained on long-term VKA therapy, was admitted with symptomatic anaemia and gastrointestinal bleeding. Baseline renal parameters were in the physiological range, and the kidney functions did not change significantly throughout the hospital stay. She had documented hypersensitive reactions to both LMWHs and UFH. Owing to the necessity for multiple endoscopic interventions and the potential need for major non-cardiac surgery, fondaparinux was administered as bridging therapy at a dose of 5 mg subcutaneously twice daily, with monitoring of anti-Xa activity. The patient's baseline body weight was 82 kilograms. Over a 23-day bridging period, no bleeding complications or thromboembolic events were observed.

Conclusion: This case demonstrates the safe and effective use of prolonged fondaparinux bridging guided by anti-Xa activity in a patient with MVP. Off-label use of fondaparinux with anti-Xa monitoring may therefore represent a viable alternative for VKA bridging in patients with MVP who are unable to receive UFH or LMWH therapy.

Key words: fondaparinux, VKA bridging therapy, mechanical prosthetic heart valve, UFH and LMWH hypersensitivity

Vask. med., 2026,18(1):51-53

ÚVOD

Optimálna antikoagulačná liečba u pacientov s mechanickou chlopňovou náhradou (MVP), ktorí musia z určitého dôvodu prerušiť liečbu VKA, predstavuje výzvu v rámci klinického manažmentu týchto pacientov, pričom viaceré antikoagulanty nedokázali zabrániť tromboembolickým príhodám v danom kontexte (1). Nefrakcionovaný heparín (UFH) alebo nízkomolekulárne heparíny (LMWH) sú odporúčané ako premostujúca liečba (z angl. slova „bridging therapy“) u pacientov s MVP, avšak tieto odporúčania sú založené najmä na konsenze expertov, pretože absentujú dáta z randomizovaných klinických štúdií (2). Uvedená klinická situácia sa stáva ešte komplikovanejšou, ak u pacienta existuje kontraindikácia na liečbu UFH alebo LMWH, napríklad pri anamnéze heparínom indukovanej trombocytopenie (HIT) alebo hypersenzitivite na heparíny. Táto práca prezentuje unikátny prípad 70-ročnej pacientky prijatej pre symptomatickú anémiu ťažkého stupňa a epizódu hemodynamicky nevýznamného gastrointestinálneho (GI) krvácania, u ktorej bol použitý fondaparín s monitorovaním anti-Xa aktivity ako premostujúca antikoagulačná liečba pre VKA pre dokumentovanú alergickú anamnézu na všetky dostupné LMWH aj UFH.

KAZUISTIKA

Predstavujeme prípad 70-ročnej pacientky s chronickým srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou,



diabetes mellitus 2. typu, arteriálnou hypertenziou, so stavom po (st.p.) náhrade mitrálnej chlopne pomocou MVP a st.p. implantácii kardiostimulátora pre fibriláciu predsiení s pomalým prevodom na komory prijatej na I. internú kliniku JLF UK a UNM pre zhoršujúcu sa námaťovú dýchavicu v priebehu uplynulých troch týždňov a epizódu krvácania z dolného GIT-u. Navyše, pacientka udávala aj hmotnostný úbytok 15 kilogramov v priebehu posledných 6 mesiacov a chronické dyspeptické ťažkosti, jej telesná hmotnosť pri prijatí bola 82 kilogramov. Vstupné laboratórne výsledky krvných testov preukázali mikrocytovú hypochrómnu anémiu ťažkého stupňa, zatiaľ čo parameter INR („*International normalised ratio*“) bol 2,69, teda v terapeutickom rozmedzí na chronickej liečbe VKA v dávke 3 mg jedenkrát denne. Sérová koncentrácia kreatinínu a rovnako aj odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie boli vo fyziologickom rozmedzí (69 $\mu\text{mol/l}$, respektíve 77 ml/min.), pričom pacientka bola doposiaľ bez anamnézy chronickej choroby obličiek a neliečila sa na žiadne iné chronické renálne ochorenie. Vzhľadom na potrebu zabezpečiť účinnú antikoaguláciu v priebehu hospitalizácie a rovnako aj minimalizovať riziko krvácaných/tromboembolických komplikácií pri realizovaní potenciálnych diagnostických testov či terapeutických intervencií a s prihliadnutím aj na pacientkine známe hypersenzitívne reakcie na enoxaparín, nadroparín, dalteparín aj UFH, bola iniciovaná premostujúca antikoagulačná liečba fondaparínom v dávke 5 mg subkutánne (s.c.) dvakrát denne (b.i.d.). VKA bol prechodne vysadený pri INR 2,19. Anti-Xa aktivita bola stanovená na tretí deň liečby fondaparínom pomocou komerčne dostupného testu anti-Xa (*STA®-liquid Anti-Xa assay, Diagnostica Stago S.A.S., Asnières sur Seine Cedex, France*) štyri hodiny po podaní fondaparínu s výslednou koncentráciou 0,94 $\mu\text{g/ml}$, ktorá bola v terapeutickom rozmedzí (0,80 – 1,20 $\mu\text{g/ml}$). Súbežne bola započatá diferenciálna diagnostika vrátane viacnásobných zobrazovacích a endoskopických vyšetrení s odberom biopsií. Napokon komplexné vyšetrenia preukázali ovariálnu cystickú léziu a myometriálny tumor. Konzultujúci gynekológ odporučil operačnú liečbu, ktorá predstavovala radikálny nekardiálny chirurgický zákrok. Fondaparín bol podávaný celkovo 23 dní. Na tretí pooperačný deň bol do liečby znovu nasadený VKA v dávke 7,5 mg jedenkrát denne pri INR 1,59 a pokračovalo sa v súbežnom podávaní VKA a fondaparínu počas nasledujúcich troch dní, po ktorých bolo dosiahnuté terapeutické rozmedzie INR (2,79) a terapia fondaparínom bola ukončená. Ďalšia liečba a titrácia dávky VKA bola vedená konziliárnym a následne spádovým hematológom. Liečba bola dobre tolerovaná a v jej priebehu nedošlo k žiadnej epizóde krvácania alebo tromboembolickej príhody.

DISKUSIA

Fondaparín je selektívny nepriamy inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment antitrombotickej liečby pri mechanických náhradách srdcových chlopní z roku 2025 zostáva celoživotná liečba VKA zlatým štandardom u pacientov s MVP, zatiaľ čo priame orálne antikoagulanciá (DOAK) nie sú odporúčané v tejto skupine pacientov (1). Pred rozsiahlymi nekardiálnymi chirurgickými operáciami je odporúčané

predoperačne vysadiť VKA na prechodné obdobie, počas ktorého sa má antikoagulačná liečba premostiť buď intravenózne podávaným UFH alebo LMWH s.c. v terapeutických dávkach. UFH je však doposiaľ jediný zástupca tejto skupiny so schváleným použitím u pacientov s MVP, pričom LMWH sú schválené iba „off-label“ ako validná alternatíva (2). Fondaparín by sa rutinne nemal podávať ako premostujúca liečba u pacientov s MVP, aj keď bol preukázaný jeho benefit u pacientov s anamnézou HIT (3). Napriek uvedenému, v predkladanej kazuistike čelil klinický manažment pacientky špecifickému a raritnému problému, pretože pacientka vyžadovala antikoagulačnú liečbu, avšak súčasne bolo potrebné rešpektovať jej alergickú anamnézu, a preto nebolo možné zvoliť liečbu v súlade s odporúčaniami od ESC. Následne bol v tomto prípade indikovaný fondaparín v „off-label“ indikácii v nekonvenčne vyššej dávke, a to 5 mg s.c. b.i.d. za dôkladného monitoringu pacientky pre výskyt krvácaných prejavov a testovania anti-Xa aktivity na potvrdenie, že plazmatická koncentrácia fondaparínu je v terapeutickom rozmedzí, a teda pacientka dostáva účinnú terapeutickú antikoagulačnú liečbu. Dodatočne, fondaparín bol v určitých štúdiách preukázaný ako bezpečná alternatíva pre pacientov s anamnézou hypersenzitívnych reakcií na LMWH, čo podporovalo jeho indikáciu aj v tomto unikátnom prípade (4). Predkladaná kazuistika predstavuje ďalšiu možnú indikáciu na využitie fondaparínu rozširujúc tak spektrum terapeutických odporúčaní, ktoré zahŕňajú prevenciu venózneho tromboembolizmu (VTE) u pacientov podstupujúcich ortopedické operácie dolných končatín, brušné operácie a taktiež u hospitalizovaných pacientov, ktorí sú vo vysokom riziku VTE; liečbu tromboflebitídy povrchových žíl dolných končatín; a napokon liečbu VTE či akútnych koronárnych syndrómov – bez ST elevácií v rámci „triple“ terapie u pacientov bez indikácie na dlhodobú antikoagulačnú liečbu (5). V literatúre existuje len obmedzené množstvo informácií zaoberajúcich sa využitím fondaparínu na predoperačnú premostujúcu liečbu u pacientov s MVP s malým počtom kazuistík, ktoré pojednávajú o úspešnej perioperačnej „bridging“ terapii u pacientov podstupujúcich kardiochirurgické zákroky a rovnako aj nekardiálne chirurgické operácie s anamnézou HIT (6 – 7). Pri spracovaní všetkých dostupných a relevantných literárnych zdrojov predstavuje táto kazuistika prvý dokumentovaný prípad úspešného viactýždňového (celkovo 23 dní) premostenia VKA fondaparínom s anti-Xa monitoringom. Liečba bola dobre tolerovaná, efektívna a bezpečná. Fondaparín bol podávaný z dôvodu anamnézy hypersenzitívnych reakcií na UFH a LMWH na rozdiel od prípadov publikovaných v literatúre, kde bola HIT kontraindikáciou na liečbu UFH a LMWH.

ZÁVER

Táto kazuistika poskytuje dodatočný dôkaz, že liečba fondaparínom za kontroly anti-Xa aktivity môže ponúknuť alternatívnu možnosť pre premostujúcu antikoagulačnú liečbu VKA v prípade, že je liečba UFH a LMWH kontraindikovaná. Je však potrebný ďalší výskum v tejto oblasti vrátane stanovenia optimálnej dávkovacej schémy a načasovania testu anti-Xa aktivity fondaparínu predtým, než budú zverejnené akékoľvek zaväzujúce odporúčania.



Štúdia bola vykonaná v súlade s etickými štandardmi. Nevyžaduje schválenie etickou komisiou. Pacientka podpísala informovaný súhlas.

Dostupnosť dát je na požiadanie u korešpondujúceho autora.

Autori neuvádzajú žiadny konflikt záujmov.

MUDr. Jakub Jurica, PhD.

I. interná klinika, JLF UK, UNM

Kollárova 2, 036 59 Martin

jurica10@uniba.sk

Literatúra

1. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-1214.
2. Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2025;46(44):4635-4736.
3. Gellatly RM, Leet A, Brown KE. Fondaparinux: an effective bridging strategy in heparin-induced thrombocytopenia and mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(1):118.
4. Porras WV, Moreno AG, Nieto AM. Hypersensitivity Reactions To Low Molecular Weight Heparins: A Case Series. *The Journal of Allergy and clinical immunology*. 2018;141:AB35.
5. European medicines agency. Overview of Arixtra [online]. 2008. Last updated 8/10/2010. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arixtra>
6. Corbett TL, Elher KS, Garwood GL. Successful use of fondaparinux in a patient with a mechanical heart valve replacement and a history of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; Oct; 30(3):375-377.
7. Wei M, Wang CT, Li DM. Prolonged use of fondaparinux for perioperative bridging: a case report of a patient with mechanical heart valve and heparin-induced thrombocytopenia. *Case Reports J Clin Pharm Ther*. 2015;40(6):702-705.