

Measurement of the anticoagulant activity and reversal of anticoagulant effect of the novel oral anticoagulants – what are the options?

Hodnotenie antikoagulačnej aktivity a zvrátenie antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulancií – aké máme možnosti?

Remková A

Centrum hemostázy a trombózy, HemoMedika Bratislava, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Remkova A. **Measurement of the anticoagulant activity and reversal of anticoagulant effect of the novel oral anticoagulants – what are the options?** Cardiology Lett. 2013;22(3):219–227

Abstract. The novel oral anticoagulant drugs (NOAC) represent a major advance for patients with atrial fibrillation. They offer the potential to substantially reduce morbidity and mortality due to cardioembolic stroke. These drugs, which currently include the direct thrombin inhibitor dabigatran and the direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban, offer a number of advantages for patients, with no need for laboratory monitoring. However, safe prescription of the NOAC requires an adequate knowledge of drug pharmacology, measurement of renal function, the knowledge of the effect of these drugs on commonly performed coagulation tests, the availability of accurate laboratory tests to measure the anticoagulant effect of the NOAC in specific clinical circumstances, and the knowledge of reversal strategies to be applied in the emergency setting (in patients with bleeding complications or requiring urgent invasive procedures). The concomitant use of dabigatran or rivaroxaban and aspirin or other antiplatelet agents is associated with an increase in bleeding risk similar to that observed with warfarin. Their co-administration must be carefully evaluated also taking into account the individual risk profile. Fig. 1, Tab. 5, Ref. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: dabigatran – rivaroxaban – laboratory monitoring – management of bleeding – reversal strategies

Remková A. **Hodnotenie antikoagulačnej aktivity a zvrátenie antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulancií – aké máme možnosti?** Cardiology Lett. 2013;22(3):219–227

Abstrakt. Nové perorálne antikoagulanciá (NOAC) predstavujú významný krok dopredu pre pacientov s fibriláciou predsiení. Poskytujú možnosť podstatne znížiť morbiditu a mortalitu v dôsledku kardioembolických mozgových príhod. Tieto lieky, ktoré v súčasnosti zahŕňajú priamy inhibítor trombínu dabigatran a priamy inhibítor faktora Xa rivaroxaban, poskytujú pacientom množstvo výhod, bez potreby laboratórneho monitorovania. Bezpečná preskripcia NOAC si však vyžaduje primerané poznatky o ich farmakológii, stanovení funkcie obličiek, vedomosti o účinku týchto liekov na bežne používané koagulačné testy, dostupnosť presných laboratórnych testov na stanovenie antikoagulačného účinku NOAC v špecifických klinických situáciách a ovládanie reverzných stratégií, ktoré možno použiť v naliehavých prípadoch (u pacientov s krvávacími komplikáciami alebo vyžadujúcich urgentný invazívny výkon). Súčasné použitie dabigatranu alebo

rivaroxabanu a kyseliny acetylsalicylovej alebo iných protidoštičkových liekov sa spája so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré je podobné riziku pozorovanému pri warfaríne. Ich súčasné používanie sa musí starostlivo posúdiť, pričom treba vziať do úvahy individuálny rizikový profil. Obr. 1, Tab. 5, Lit. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: dabigatran – rivaroxaban – laboratórne monitorovanie – manažment krvácania – reverzné stratégie

Nové perorálne antikoagulanty (NOAC) znamenajú veľký pokrok v manažmente pacientov s fibriláciou predsiení. Preukázali u nich priaznivý profil v pomere medzi rizikom a priaznivými účinkami, s potenciálom významne znížovať morbiditu a mortalitu v dôsledku kardioembolických príhod (1 – 6). Tieto lieky, ktoré v súčasnosti zahŕňajú u nás registrovaný priamy inhibítor trombínu dabigatran (dostupný ako prodrug dabigatranetexilát) a priamy inhibítor faktora Xa rivaroxaban, môžu poskytovať pacientom množstvo výhod. V „reálnom svete“ sa však môžeme stretnúť aj s nepredvídateľnými situáciami, ktoré sa nevyskytli v klinických štúdiách. Pre tieto okolnosti je naliehavou požiadavkou, aby klinici ovládali kvôli bezpečnej preskripcii základné farmakologické charakteristiky NOAC (**tabuľka 1**) (5, 6). Z týchto charakteristik treba vychádzať napríklad pri hodnotení antikoagulačnej aktivity a zvrátení antikoagulačného účinku NOAC v špecifických klinických situáciách. Z nich vyplýva aj potreba intermitentného monitorovania renálnych funkcií, aby sa predišlo predávkovaniu. S tým úzko súvisí dostupnosť a ovládanie reverzných stratégií, ktoré možno použiť v naliehavých situáciách. V súčasnosti prebieha príprava špecifických odporúčaní so zameraním na manažment pacientov nastavovaných na NOAC, na laboratórne hodnotenie ich účinnosti a použitie reverzných stratégií v manažmente pacientov s krváčovými komplikáciami alebo vyžadujúcich urgentný invazívny výkon (6).

Vyžadujú nové perorálne antikoagulanty laboratórnu kontrolu?

V klinických štúdiách s dabigatranom aj rivaroxabanom sa použili ich fixné dávky bez laboratórneho monitorovania (1, 2). Preukázalo sa, že pri sledovaných podmienkach sú účinné aj bezpečné, a preto nevyžadujú striktné laboratórne monitorovanie a úpravu dávok. Treba však poznamenať, že pacienti sa v klinických štúdiách vysoko selektujú, a teda je pravdepodobné, že nepredstavujú bežnú populáciu v reálnych klinických situáciách. Laboratórne stanovenie účinnosti antikoagulácie pri liečbe NOAC môže byť teda užitočné v špecifických situáciách (**tabuľka 2**).

1. Akútne stavy s trombotickými alebo krváčovými prejavmi (poskytnutie informácie, či ide o dôsledky predávkovania alebo poddávkovania lieku).
2. Potreba bezprostredne zrušiť antikoaguláciu (objektívne posúdenie, či sa dosiahlo, alebo nedosiahlo zrušenie antikoagulácie).
3. Podozrenie na predávkovanie.
4. Predtým nespoznané obličkové zlyhávanie. Keďže vylučovanie niektorých antikoagulantov je najmä obličkami, laboratórna kontrola môže pomôcť pri zistení akumulovania lieku v prípade obličkového zlyhávania.
5. Zlyhávanie pečene. Zatiaľ nie sú informácie o účinku týchto liekov pri chronickom zlyhávaní pečene, ktoré

Tabuľka 1 Základné farmakologické charakteristiky nových perorálnych antikoagulantov

Table 1 Main pharmacological characteristics of the novel oral anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban
C _{max}	2 h	3 h
Vrcholová hladina v plazme (Peak level in plasma)	200 – 400 ng/ml	200 – 400 ng/ml
Minimálna účinná hladina (Trough level in plasma)	50 ng/ml	50 ng/ml
T _{1/2}	14 h	9 h
Vylučovanie obličkami (Renal elimination)	80 %	30 %
Väzba na bielkoviny (Protein binding)	35 %	> 90 %

C_{max} – čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie (time to maximal concentration),
T_{1/2} – biologický polčas (plasma half-life)

Tabuľka 2 Situácie, ktoré môžu vyžadovať laboratórnu kontrolu (stanovenie antikoagulačného účinku) pri liečbe novými perorálnymi antikoagulantami

Table 2 Situations that may require laboratory control (measurement of the anticoagulation effect) in the treatment by the novel oral anticoagulants

Akútne krvácanie/vznik trombózy (Emergency presentation with haemorrhagic or thrombotic events)
Pred chirurgickým alebo invazívnym výkonom (Immediate before surgical or invasive procedure)
Podozrenie na predávkovanie lieku (Suspicion of over-dosage of the drug)
Supraterapeutické hladiny pri poruche obličkových/pečeňových funkcií (Supra-therapeutic levels in renal/liver dysfunction)
Sub- alebo supraterapeutické hladiny v dôsledku interakcie liekov (Sub- or supra-therapeutic levels due to interaction with other drugs)
Sub- alebo supraterapeutické hladiny pri extrémnej hmotnosti (Sub- or supra-therapeutic levels in extreme body weight)

bolo jedným z hlavných vylučovacích kritérií vo väčšine uskutočnených klinických štúdií.

6. Extrémna telesná hmotnosť, s možnosťou predávkovania/poddávkovania.
7. Podozrenie alebo známa interakcia s inými liekmi. Hoci sa udáva veľmi málo interakcií s liekmi, možnosť liekových interakcií nemožno dopredu vylúčiť.

V súvislosti s liečbou dabigatranom alebo rivaroxabanom treba rozlišovať medzi laboratórnym monitorovaním versus laboratórnym stanovením ich účinku. Platí pritom zásada, že rutinné laboratórne monitorovanie pri liečbe NOAC nie je potrebné! Laboratórne stanovenie hladiny (antikoagulačného účinku) dabigatranu alebo rivaroxabanu však môže byť užitočné v niektorých špecifických situáciách.

Hodnotenie antikoagulačnej aktivity nových perorálnych antikoagulancií

Na posúdenie antikoagulačného účinku NOAC možno použiť globálne a špecifické testy (tabuľka 3) (7).

a) Testy na stanovenie účinku dabigatranu

Pri hodnotení antikoagulačnej aktivity NOAC je dôležitý čas odberu krvi. Pri liečbe dabigatranom budú testy poukazovať na vyššie hodnoty antikoagulačnej aktivity vo vzorke krvi odobratej dve hodiny po užití lieku (C_{max}) než vo vzorke krvi odobratej 10–16 hodín (C_{min}) po užití rovnakej dávky lieku. Laboratórne testy majú teda výpovednú hodnotu len vtedy, ak vieme, kedy bola užitá posledná dávka dabigatranu. Odber krvi sa odporúča uskutočňovať v čase C_{min} = pred užitím ďalšej dávky lieku (8). Na laboratórne stanovenie účinku dabigatranu možno využiť v klinickej praxi kvalitatívne a kvantitatívne testy (9).

Kvalitatívne posúdenie intenzity antikoagulácie

- Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT): očakávaná antikoagulácia predstavuje 1,5-násobok normy. Hodnoty APTT > 80" (2 – 3-násobok normy) merané v čase C_{min} (pred podaním ďalšej dávky lieku) predstavujú vyššie riziko krvácania.
- Trombínový čas (TT): ide o priame stanovenie aktivity trombínu. Ide o vysoko citlivý test, ktorý slúži na kontrolu, či je dabigatran prítomný. Ak sú hodnoty TT normálne, nie je účinok dabigatranu prítomný.
- Ekarínový koagulačný čas (ECT): je najcitlivejší, ale nie je bežne dostupný ani štandardizovaný. Jeho asi 3 – 4-násobné predĺženie v porovnaní s normálnymi hodnotami pred

Tabuľka 3 Najdôležitejšie laboratórne testy na stanovenie antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulancií (7)

Table 3 Main laboratory tests to assess the anticoagulant effect of the new oral anticoagulant drugs (7)

Test	Charakteristika (Characteristics)
Dabigatran	
Protrombínový čas (PT) [Prothrombin time (PT)]	Linearita vzťahu dávka – odpoveď, odpoveď nie je veľmi primeraná zvyšovaniu dávky. (Linear dose–response, not very responsive to increasing dosage).
Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT) [Activated partial thromboplastin time (APT)]	Vzťah dávka – odpoveď nie je lineárna, s relatívne prudkým vzostupom pri nízkych koncentráciách prechádzajúc na takmer lineárne zvyšovanie od koncentrácie 200 ng/ml. (Non-linear dose–response, with relatively excessive rise in low concentrations changing to almost linear dose–response increasing from concentration 200 ng/ml).
Trombínový čas (TT) [Thrombin clotting time (TT)]	Linearita vzťahu dávka – odpoveď, ale pri zvyšovaní dávky dochádza k nadmernej odpovedi. (Linear dose–response, but excessive responsiveness to increasing dose).
Dilučný trombínový čas (dTT) [Dilute thrombin time (dTT)]	Linearita vzťahu dávka – odpoveď, s primeranou odpoveďou na zvyšujúcu sa dávku. (Linear dose–response, adequately responsive to increasing dosage).
Ekarínový koagulačný čas (ECT) [Ecarin clotting time (ECT)]	Linearita vzťahu dávka – odpoveď, s primeranou odpoveďou na zvyšovanie dávky. Problémom môže byť štandardizácia. (Linear dose–response, adequately responsive to increasing dosage. However, standardization can be a problem).
Rivaroxaban	
Protrombínový čas (Prothrombin time)	Linearita vzťahu dávka – odpoveď, s primeranou odpoveďou na zvyšovanie dávky. Závisí od typu použitého tromboplastínu, riešením by mohla byť štandardizácia pomocou medzinárodného indexu senzitivity (ISI) a ISI-rivaroxaban s konverziou pomeru PT na INR kalibrovaný pre rivaroxaban (INR-rivaroxaban). [Linear dose–response, adequately responsive to increasing dosage. Results are dependent on the type of thromboplastin used, but standardization across reagents is feasible by employing an international sensitivity index (ISI) and ISI-rivaroxaban to convert PT ratio into INR calibrated for rivaroxaban (INR-rivaroxaban)].
Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (Activated partial thromboplastin time)	Linearita vzťahu dávka – odpoveď, s nedostatočnou odpoveďou na zvyšovanie dávky. Problémy so štandardizáciou. (Linear dose–response, but poor responsive to increasing dosage. Standardization will be difficult).
Anti-faktor Xa aktivita (Anti-factor Xa activity)	Linearita vzťahu dávka – odpoveď, s primeranou odpoveďou na zvyšovanie dávky. Teoreticky by mohlo ísť o test voľby, vyžaduje však kalibráciu. (Linear dose–response, adequately responsive to increasing dosage. In theory this should be the test of choice, but calibration is required).

užitím ďalšej dávky dabigatranu (v čase C_{min}) predstavuje zvýšené riziko krvácania.

Kvantitatívne posúdenie intenzity antikoagulácie

Na kvantitatívne posúdenie intenzity antikoagulácie sa odporúčajú špecifické testy, v prípade dabigatranu dilučný trombínový čas (dTT), komerčne dostupný ako Hemoclot® Thrombin Inhibitor assay (Hyphen BioMed, Francúzsko) (9–11). Test je kalibrovaný pre priame inhibítory trombínu a schválený na testovanie dabigatranu, ale aj hirudínu a argatrobanu. Princípom je chronometrická metóda, po pridaní konštantného množstva trombínu predĺženie koagulačného času závisí od koncentrácie priameho inhibítora trombínu, lineárnej korelácie a dobrej reprodukovateľnosti. Test je kalibrovaný pre plazmatickú koncentráciu dabigatranu v rozmedzí od 50 – 500 ng/ml.

Interpretácia výsledkov laboratórnych testov na posúdenie účinku dabigatranu (9–12):

- Pri APTT vzťah dávka/odpoveď nie je lineárny, s relatívne prudkým zvýšením pri nízkych koncentráciách, s prechodom na takmer lineárne zvyšovanie od 200 ng/ml
- „Trough“ koncentrácia (C_{min}): asi 50 ng/ml (50 – 100 ng/ml pre dabigatran 2 x 150 mg)
- „Peak“ koncentrácia (C_{max}) 100 – 300 ng/ml
- Pri koncentrácii dabigatranu 100 ng/ml je APTT vždy predĺžené
- Pri koncentrácii dabigatranu 227 – 286 ng/ml je APTT dvojnásobné
- Ak je v čase C_{min} APTT > 80 – 90“ (2 – 3-násobok normy), má sa uvažovať o predávkovaní alebo akumulácii dabigatranu

- APTT je predĺžené vždy pri C_{max} a väčšinou dokonca aj pri „trough“ koncentracii (bez zreteľa na použité reagensy)
- Všetkými APTT reagenciami sa dosahujú podobné výsledky
- Koncentrácia dabigatranu v plazme nad 200 ng/ml pred užitím ďalšej dávky pri podávaní 150 mg 2 x denne (stanovenie C_{min}, t. j. 10 – 16 h po podaní predchádzajúcej dávky) predstavuje zvýšené riziko krvácania
- Ak sú hodnoty APTT a TT (prípadne ECT) v norme, nie je prítomný klinicky významný antikoagulačný účinok dabigatranu

b) Testy na stanovenie účinku rivaroxabanu

V prípade rivaroxabanu sa zatiaľ odporúča ako orientačné vyšetrenie PT s vyjadrením výsledkov ako pomer (pacient/normálna vzorka) koagulačných časov. Treba však varovať pred vyjadrením výsledkov pomocou INR platného pre pacientov liečených VKA, lebo hodnota sa dramaticky zvyšuje v dôsledku variability reagencií. Stanovenie aktivity rivaroxabanu pomocou anti-Xa vykazuje linearitu medzi dávkou a odpoveďou, s primeranou odpoveďou na zvyšovanie dávky. Teoreticky by mohlo ísť o test voľby, vyžaduje však kalibráciu.

Perioperačný manažment a manažment krvácania

Prerušenie liečby NOAC pred invazívnymi výkonmi a perioperačný manažment vychádzajú z týchto skutočností a zásad (13, 14):

- NOAC nemajú špecifické antidotum

Tabuľka 4 Dĺžka prerušenia liečby novými perorálnymi antikoagulantami pred chirurgickým alebo invazívnym výkonom (13)

Table 4 Timing of interruption of treatment by new oral anticoagulant drugs before surgery or invasive procedures (13)

Klírens kreatinínu, ml/min <i>(Creatinine clearance, mL/min)</i>	Biologický polčas (h) <i>[Half-life (h)]</i>	Štandardné riziko *	Vysoké riziko **
		Odstup (dni) od poslednej dávky pred výkonom	Odstup (dni) od poslednej dávky pred výkonom
		<i>[Standard risk of bleeding*</i>	<i>[High risk of bleeding**</i>
		<i>Timing (days) of last dose before surgery]</i>	<i>Timing (days) of last dose before surgery]</i>
Dabigatran			
> 80	13	1 (24 h)	2
50 – 80	15	1 – 2	2 – 3
30 – 50	18	2 – 3	4
< 30	27	4	6
Rivaroxaban			
> 30	12	1 (24 h)	2
< 30	Neznáme <i>(Unknown)</i>	2	4

*Napríklad katetrizácia srdca, ablačná terapia, kolonoskopia bez polypektómie, nekomplikované laparoskopické výkony ako cholecystektómia (Examples are cardiac catheterization, ablation therapy, colonoscopy without removal of polyps, and uncomplicated laparoscopic procedures, such as cholecystectomy).

**Napríklad väčšie kardiachirurgické výkony, implantácia pacemakerov alebo defibrilátorov (kvôli riziku kapsových hematôm), neurochirurgické výkony, operácia veľkých hernií, väčšie onkochirurgické, urologické a cievno-chirurgické výkony (Examples are major cardiac surgery, insertion of pacemakers or defibrillators (resulting from the risk for pocket hematoma), neurosurgery, large hernia surgery, and major cancer/urologic/vascular surgery)).

Ak je to možné, oddialiť akútny chirurgický výkon ≥ 12 h od poslednej dávky (inak je zvýšené riziko krvácania) – zväžiť riziko krvácania so zreteľom na urgenciu výkonu [(If it is possible, delay the emergent surgery until ≥ 12 hours from the last dosage (otherwise there is an increased risk of bleeding) – consider the risk of bleeding against emergency of procedure)].

- Majú rýchly nástup aj ústup účinku
- Biologický polčas je kratší (5 – 17 h) než pri warfaríne, ale predlžuje sa so znížením renálnej funkcie
- Pre odporúčanie dĺžky prerušenia liečby NOAC pred invazívnym výkonom treba zohľadniť renálne funkcie, krvácavé riziko výkonu a krvácavé riziko pacienta (**tabuľka 4**)
- V perioperačnom manažmente sa pri liečbe NOAC väčšinou nepoužíva rutinná schéma „premostujúcej“ liečby pomocou heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou
- Môžu sa po operácii nasadiť znovu, ak sa dosiahla účinná hemostáza
- Ich účinok je za niekoľko hodín po prvej dávke

V **tabuľke 5** sú ako príklad uvedené faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania pri liečbe dabigatranom (15).

Manažment krvácania pri liečbe NOAC vychádza z odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment fibrilácie predsiení (14) (**obrázok 1**). Všeobecné opatrenia zahŕňajú posúdenie stavu hemodynamiky, antikoagulačného účinku základnými koagulačnými testami (napríklad APTT pre dabigatran, PT alebo anti-Xa aktivita pre rivaroxaban), renálne funkcie atď. (14 –16). Pri malom krvácaní postačuje posunutie ďalšej dávky lieku alebo vysadenie liečby. Pri strednom až závažnom krvácaní je

potrebná aj symptomatická a suportívna liečba, mechanická kompresia, náhrada tekutín/transfúzia krvi, absorpčné uhlie pri nedávnom požití (< 2 h). Pri ťažkom (život ohrozujúcom) krvácaní možno zvážiť použitie nešpecifických hemostatických produktov – koncentrátov koagulačných faktorov (CFC), ako je rekombinovaný faktor VIIa (rFVIIa) alebo koncentrát protrombínového komplexu (PCC). V prípade dabigatranu (vzhľadom na jeho nízku väzbu na plazmatické bielkoviny) možno použiť aj filtráciu cez aktívne uhlie alebo hemodialýzu.

Zatiaľ existujú len experimentálne údaje o úlohe CFC pri reverzii antikoagulačného účinku NOAC. Význam použitia CFC v klinických situáciách sa zatiaľ nedokázal. Súčasné odporúčania sú preto založené len na obmedzených neklinických údajoch. Ako konkrétny príklad uvádzame **manažment krvácania pri liečbe dabigatranom** (15):

- Platia rovnaké opatrenia ako pri liečbe antagonistami vitamínu K, s výnimkou podávania vitamínu K
- Prerušenie liečby dabigatranom a zistenie zdroja krvácania
- Chirurgická hemostáza
- Obnovenie obličkových funkcií/udržanie adekvátnej diurézy

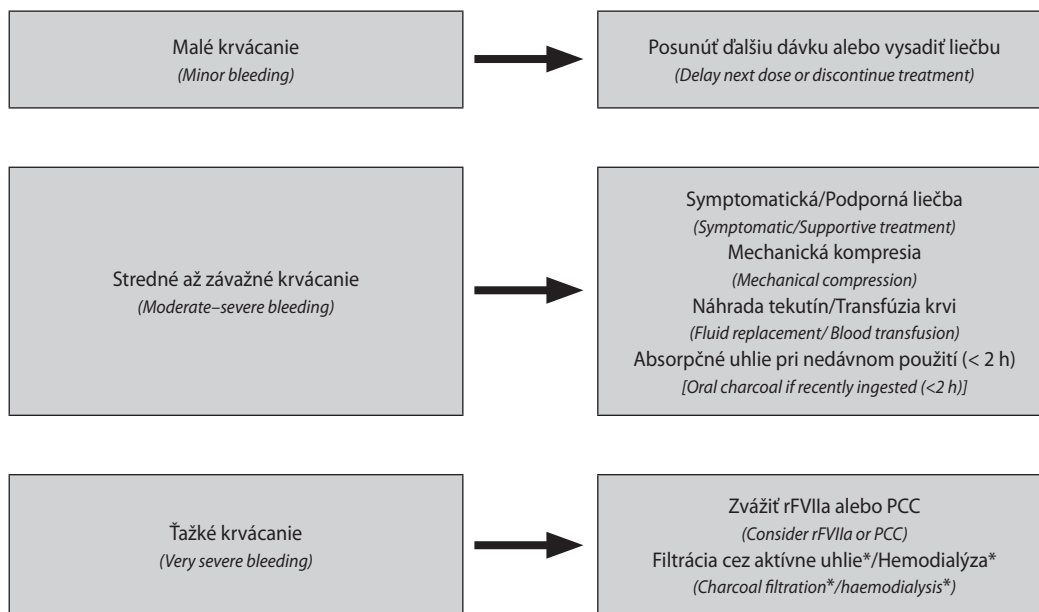
Tabuľka 5 Faktory zvyšujúce riziko krvácania pri liečbe dabigatranom (15)

Table 5 Factors increasing a risk of bleeding in dabigatran therapy (15)

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory (Pharmacodynamic and pharmacokinetic factors)	Vek ≥ 75 rokov (Age ≥ 75 years)
Faktory zvyšujúce plazmatickú hladinu dabigatranu (Factors increasing plasma level of dabigatran)	Stredne ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min, t. j. 0,5 – 0,8 ml/s) Súbežná liečba inhibítorom P-glykoproteínu (napríklad verapamil, amiodarón, chinidín, ketokonazol, klaritromycín, cyklosporín) Menej závažné: hmotnosť < 50 kg [Moderate renal dysfunction (creatinine clearance 30-50 mL/min, i.e. 0.5-0.8 mL/s) Concomitant treatment with P-glycoprotein inhibitor (e.g. Verapamil, Amiodarone, Quinidine, Ketoconazole, Clarithromycin, Cyclosporine) Less severe: body weight < 50 kg]
Farmakodynamické interakcie (Pharmacodynamic interactions)	Kyselina acetylsalicylová (Aspirin) Klopidogrel (Clopidogrel) Nesteroidné antireumatiká (Nonsteroid anti-inflammatory drugs)
Ochorenia/zákroky s osobitnými rizikami krvácania (Diseases/procedures with special risks of bleeding)	Vrodené alebo získané poruchy hemostázy Trombocytopénia/trombocytopatia Aktívne gastrointestinálne ulcerácie Nedávne gastrointestinálne krvácanie Nedávna biopsia alebo veľká trauma Chirurgický výkon na centrálnom nervovom systéme, oku Bakteriálna endokarditída (Congenital or acquired haemostasis disorders Thrombocytopaenia/ Thrombocytopathy Active gastrointestinal ulcers Recent gastrointestinal bleeding Recent biopsy or major trauma Central nervous system, eye surgery Bacterial endocarditis)

Poznámka: Na prevenciu gastrointestinálneho krvácania zvážiť nižšiu dávku 110 mg 2 x denne, inhibitory protónovej pumpy (Comment: For prevention of gastrointestinal bleeding, consider a lower dose 110 mg b.i.d., and the use of proton pump inhibitors).

Posúdiť hemodynamický status, antikoagulačný účinok základnými koagulačnými testmi (napríklad APTT pre dabigatran, PT alebo anti Xa aktivitu pre rivaroxaban), renálne funkcie atď. (Check haemodynamic status, basic coagulation tests to assess anticoagulation effect (e.g. aPTT for dabigatran, PT or anti Xa activity for rivaroxaban), renal function, etc.)



Obrázok 1 Manažment krvácania pri liečbe novými perorálnymi antikoagulanciami podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment fibrilácie predsiení (14)

Figure 1 Management of bleeding in patients taking novel oral anticoagulants according to the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation (14)

APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (activated partial thromboplastin time), PCC – koncentrát protrombínového komplexu (prothrombin complex concentrate), PT – protrombínový čas (prothrombin time), rFVIIa – aktivovaný rekombinovaný faktor (activated recombinant factor VII)

*Platí len pre dabigatran (*With dabigatran)

- Náhrada objemu krvi (napríklad čerstvá plná krv alebo čerstvo zmrazená plazma 10 – 20 ml/kg hmotnosti)
- Koncentráty koagulačných faktorov (neaktivovaný/aktivovaný PCC 10 – 20 IE/kg alebo rFVIIa 40 – 90 µg/kg)
- Zvážiť koncentrát trombocytov (pri trombocytopénii, pri protidoštičkovej liečbe s dlhším účinkom)
- Odstránenie dabigatranu hemodialýzou, hemoperfúziou

Reverzia antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulancií

V súčasnosti chýbajú dostatočné klinické skúsenosti, ako jednoznačne postupovať pri závažnom krvácaní, podozrení z predávkovania, v situáciách vyžadujúcich urgentný chirurgický alebo invazívny výkon u pacientov liečených NOAC (5).

Napríklad polčas dabigatranu naznačuje, že hladina lieku by sa mohla znížiť asi o 50 % za 12 – 18 hodín po poslednej dávke, a minimálna účinná hladina na 25 % za 24 hodín po vysadení dabigatranu, ak je klírens kreatinínu > 50 ml/min. Stredne ťažká renálna dysfunkcia (klírens kreatinínu 30 –

50 ml/min) predlžuje polčas asi na 18 hodín. Hladina pre bezpečný priebeh chirurgického alebo invazívneho výkonu nie je známa. V prípade, že by mohlo ísť o vysoké riziko kritického krvácania (napríklad pri intrakraniálnej chirurgii), je lepšie odložiť elektívne výkony za 2 – 4 dni po vysadení lieku. Pri odhade reziduálnej hladiny dabigatranu by mohli pomôcť bežné koagulačné testy ako TT alebo APTT.

Na zvrátenie antikoagulačného účinku NOAC možno ako nešpecifické hemostatické produkty použiť **koncentráty koagulačných faktorov**. Pri liečbe dabigatranom/rivaroxabanom sa majú použiť v nižšej ako bežne používanej dávke. Vyššie dávky môžu byť škodlivé, lebo vedú k zvýšenej generácii „burst“ – výbuchu trombínu. Tým vzniká problém bezpečnosti, so zvýšením trombotického rizika a výskytom trombotických nežiaducich účinkov (v závislosti od dávky). Potrebne je lepšie definovať potenciálnu minimálnu dávku vhodnú na reverziu účinku NOAC. Nižšie dávky zodpovedajú ¼ až ½ zvyčajne používanej dávky a zdá sa, že na základe teoretickej extrapolácie z *in vitro* na *in vivo* situáciu majú vhodný reverzný profil. Zvyčajne používané dávky sú uvedené ďalej.

Nešpecifické hemostatické produkty: koncentráty koagulačných faktorov

Koncentráty protrombínového komplexu (PCC)

Obsahujú koagulačné faktory (F) závislé od vitamínu K a sú dostupné v neaktivovanej a aktivovanej forme (9):

- PCC – neaktivované koncentráty:
 - 4-koncentrát (FII, VII, IX, X) – u nás dostupný Octaplex 500 IU (25 – 50 – 100 IU/kg),
 - 3-koncentrát (FII, IX, X, nižší obsah FVII) – u nás dostupný Prothromplex total TIM 4 600 IU (25 – 50 – 100 IU/kg).
- APCC – aktivovaný koncentrát: FEIBA (FVIII Inhibitor Bypassing Activity) – FII, IX, X, PC najmä v neaktivovanej forme + FVIIa (50 – 100 IU/kg).

Jeho hlavnou indikáciou je liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A, B s inhibítormi voči FVIII, IX alebo so získanými inhibítormi proti FVIII, IX, XI, s dávkovaním 80 U/kg (50 – 100 UI/kg á 12 h, podľa intenzity krvácania), maximálne do 200 UI/kg za deň. K nežiaducim účinkom patrí rozvoj diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, akútneho koronárneho syndrómu/infarktu myokardu, venózne tromboembólie.

Rekombinovaný FVIIa (rFVIIa) – eptagog alfa

Priamo aktivuje FX (nezávisle od FVIII a IX). Farmakologické dávky rFVIIa vedú k zvýšeniu koncentrácie FXa v mieste poranenia a k aktivácii zvyšku koagulačnej kaskády.

Schválenou indikáciou je prevencia a liečba krvácania súvisiaceho s chirurgickým výkonom pri vrodenej hemofilii A, B so získaným inhibítorom (alebo s predpokladom jeho vytvorenia), pri získanej hemofilii (inhibitor FVIII), vrodennom deficite FVII a Glanzmannovej trombasténii. Široko sa však používa v neschválených indikáciách „off-label“ (USA 90 %). Dávkovanie: pri hemofilii 90 ug/kg i.v. ako inj bolus, á 2 – 3 hodiny, až je krvácanie pod kontrolou, „off label“, napríklad pri liečbe dabigatranom 40 – 90 ug/kg. Vedľajším účinkom môže byť pri predávkovaní vznik venózne tromboembólie.

Nové perorálne antikoagulanciá a kombinovaná anti-trombotická liečba

Mnohí pacienti s fibriláciou predsiení majú stavy, ktoré vyžadujú súčasnú protidoštičkovú liečbu. V klinických štúdiách s NOAC pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení dostávalo 35 – 40 % pacientov súčasne protidoštičkovú liečbu (17). Ochorenie koronárnych artérií je najčastejšou indikáciou pre kombinovanú liečbu. V štúdií RE-LY (1) 17 % pacientov prekonalo infarkt myokardu, 40 % pacientov sa liečilo od začiatku kyselinou acetylsalicylovou (ASA), 38,4 % pacientov dostávalo súčasne ASA alebo klopidoogrel, pričom použitie iných protidoštičkových liekov bolo zanedbateľné. V post-

hoc analýze štúdie RE-LY (18) sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť dabigatranu (110 mg a 150 mg 2 x denne) oproti warfarínu u pacientov s/bez protidoštičkovej liečby a zistoval sa účinok súčasnej protidoštičkovej liečby na výskyt krvácania. Zistilo sa, že ročný výskyt závažného krvácania bez súčasnej protidoštičkovej liečby je pri dabigatrane 110 mg 2 x denne 2,2 %, dabigatrane 150 mg 2 x denne 2,6 % a warfaríne 2,8 %, kým pri súčasnej protidoštičkovej liečbe je pri dabigatrane 110 mg 2 x denne 3,9 %, dabigatrane 150 mg 2 x denne 4,4 % a warfaríne 4,8 % (18). Výskyt závažného krvácania sa zvýšil pri súčasnej protidoštičkovej liečbe vo všetkých liečebných ramenách. Výsledky nie sú ovplyvnené trvaním protidoštičkovej liečby (< 50 % alebo ≥ 50 % trvania štúdie) ani počtom použitých protidoštičkových liekov (samotná ASA, klopidoogrel alebo obidva lieky v kombinácii).

Aj keď klopidoogrel nebol v štúdií RE-LY kontraindikovaný, údaje o tripletnnej liečbe s NOAC sú obmedzené. Výsledky analýzy podskupiny pacientov so súčasnou duálnou protidoštičkovou liečbou ASA + klopidoogrel ukázali, že ročný výskyt závažného krvácania bez ASA a bez klopidoogrelu je pri dabigatrane 110 mg 2 x denne 2,77 %, dabigatrane 150 mg 2 x denne 3,24 % a warfaríne 3,48 %, kým pri súčasnej duálnej protidoštičkovej liečbe je pri dabigatrane 110 mg 2 x denne 4,72 %, dabigatrane 150 mg 2 x denne 4,66 % a warfaríne 5,21 % (19). Súčasné použitie protidoštičkovej liečby pri NOAC zvyšuje riziko závažného krvácania. Tento účinok je podobný pre dabigatran 110 mg 2 x denne, 150 mg 2 x denne aj warfarín.

Z analýzy podskupiny štúdie RE-LY so súčasnou protidoštičkovou liečbou teda vyplýva, že súčasná protidoštičková liečba neovplyvňuje účinnosť a bezpečnosť dabigatranu (18, 19). Benefit dabigatranu oproti warfarínu na vznik ischémie a krvácania pri protidoštičkovej liečbe pretrváva. Dabigatran 150 mg 2 x denne je „superior“ oproti warfarínu v prevencii cievnej mozgovej príhody (CMP)/systémovej embolizácie (SE) a je porovnateľný s warfarínom v rizikosti závažného krvácania. Dabigatran 110 mg 2 x denne je „non-inferior“ oproti warfarínu v prevencii CMP/SE a je „superior“ oproti warfarínu v redukcii rizika závažného krvácania. Súčasná protidoštičková liečba zvyšuje riziko závažného krvácania 1,6-krát vo všetkých liečených skupinách, pričom absolútne riziko je najnižšie pri dabigatrane 110 mg 2 x denne. Najnižší výskyt intrakraniálneho krvácania sa v tejto štúdií pozoroval pri dabigatrane 110 mg 2 x denne, pričom je dokonca nižší než pri warfaríne bez protidoštičkovej liečby. Dabigatran v nižšej dávke 110 mg 2 x denne sa ukazuje ako vhodný kandidát u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí potrebujú protidoštičkovú liečbu (napríklad pri akútnom koronárnom syndróme ± implantácii stentu), avšak toto treba potvrdiť v nových randomizovaných klinických štúdiách oproti warfarínu. Je ale málo pravdepodobné, že sa taká štúdia uskutoční.

Nové perorálne antikoagulantia predstavujú sľubnú liečebnú možnosť pri akútnych koronárnych syndrómoch (AKS), avšak za cenu rizika krvácania (14, 20). Riziko a priaznivé účinky NOAC sa musia starostlivo zvažovať a môžu závisieť tak od rizikovosti pacienta, ako aj od súbežnej liečby a dávky antitrombotík. Ako používať NOAC u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí majú zároveň AKS a/alebo koronárny stent, je stále oblasťou, ktorá vyžaduje ďalší výskum. Pri nedostatku robustných údajov by mal vzniknúť konsenzus odborníkov, ako manažovať týchto pacientov.

Podľa odporúčaní ESC pre fibriláciu predsiení (14) je u pacientov s AKS ± implantácii stentu potrebné obdobie (obyčajne 1 mesiac pri čisto kovovom stente, 3 – 6 mesiacov pri stente potiahnutom liečivom) „tripleťnej“ antitrombotickej liečby (perorálna antikoagulačná liečba + aspirín + klopidoogrel), následne kombinácia s jedným protidoštičkovým liekom, a po roku u stabilných pacientov len samotná perorálna antikoagulačná (liečba antagonistom vitamínu K alebo možno NOAC). U pacientov liečených NOAC môže vzniknúť aj akútna ischemická CMP. Ak takáto situácia nastane a u pacienta liečeného dabigatranom je APTT predĺžené (alebo PT pri rivaroxabane), je prítomný antikoagulačný účinok a trombolytická liečba by sa nemala podať. Keďže dabigatran 150 mg 2 x denne vedie k signifikantnej redukcii ischemických aj hemoragických mozgových príhod, ak by vznikla akútna ischemická mozgová príhoda u pacienta užívajúceho rivaroxaban (ktorý v porovnaní s warfarínom nevedie k redukcii týchto príhod), môže sa namiesto neho zvážiť použitie dabigatranu (14).

Záver

Preskripciu NOAC má predchádzať dôkladné zhodnotenie charakteristík pacienta, ako je vek, hmotnosť, renálne a hepatálne ochorenie, anamnéza krvácania, iné komorbidity, súčasné užívanie iných liekov, ale aj zhodnotenie výsledkov laboratórnych testov vrátane krvného obrazu, PT a APTT, kreatinínu, transamináz a bilirubínu v sére (6). Niektoré lieky (napríklad ASA) môžu zvyšovať riziko krvácania a potreba ich súčasného používania s NOAC sa má dôkladne posúdiť, pričom treba vziať do úvahy individuálny rizikový profil pacienta. Primerané klinické a laboratórne sledovanie je rozhodujúce pre zaistenie bezpečnosti liečby NOAC. Ak sa po nastavení na liečbu vyskytne akýkoľvek stav, ktorý môže potenciálne interferovať s biologickou dostupnosťou NOAC (napríklad zhoršenie renálnych funkcií, kombinovaná liečba, akútne komorbidity), má viesť k prehodnoteniu dávkovania. Pri tomto rozhodovaní môže byť užitočné vhodné hemokoagulačné vyšetrenie. Tým, že NOAC nevyžadujú pravidelné laboratórne monitorovanie, poskytujú pacientom väčšie pohodlie. Na druhej strane, významnú úlohu u každého pacienta zohráva primeraná edukácia (6).

Pri správnom indikovaní liečby NOAC je potrebná selekcia rizikových pacientov profitujúcich z liečby NOAC, ale bez

zbytočného vystavenia riziku závažného krvácania. V záujme dodržiavania štandardných postupov podľa medzinárodných odporúčaní, u nás platných indikačných obmedzení v preskripcii NOAC, ako aj individualizovaného prístupu (napríklad podľa konkrétneho rizikového profilu pacienta), je dôležitá interdisciplinárna spolupráca, pri ktorej môže byť užitočná napríklad konzultácia s hematológom skúseným v riešení problémov porúch hemostázy.

Literatúra

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Polini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891.
- Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M. Randomized controlled trials of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2012;27: 331–339.
- Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Moia M, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Siragusa S, Manotti C. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost* 2012;10:1979–1987.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e44S–88S.
- Agno W, Crowther M, Baglin T, Falanga A, Buller H, Palareti G. Selection and assessment of patients treated with the novel oral anticoagulant drugs: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*, 2013;11:177–179, doi: 10.1111/jth.12038.
- Tripodi A, Palareti G. New anticoagulant drugs for treatment of venous thromboembolism and stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2012;271:554–565.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(3):292–303.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, 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;103:1116–1127.

10. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(2):138-143.
11. Douchfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107(5):985-997.
12. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, Strandberg K, Hillarp A and from the expert group on coagulation of the External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011;105(2):371-378.
13. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119(13):3016-3023.
14. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2719-2747.
15. European Medicines Agency. Pradaxa. Summary of Product Characteristics. Dostupné na: <http://www.ema.europa.eu/docs>.
16. European Medicines Agency. Rivaroxaban. Summary of Product Characteristics. Available at: <http://www.ema.europa.eu/docs>.
17. Douketis JD. Combination warfarin-ASA therapy: which patients should receive it, which patients should not, and why? *Thromb Res* 2011;127(6):513-517.
18. Dans AL, Connolly S, Brückmann M, Ezekowitz M, Wallentin L, Yang S, Reilly P, Yusuf S. RE-LY: Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. 33rd Congress of ESC, Paris, 27 - 31 Aug 2011; Session 709009-709010.
19. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-2372.
20. Wiggins NB, Granger CB, Alexander JH. Novel oral anticoagulants after acute coronary syndromes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:265-271.