

Antikoagulační léčba a její kontrola

Doplňkový text pro samostudium

Převládá-li v klinické praxi riziko nechtěné aktivace koagulace, je potřeba ji **farmakologicky tlumit**.

Příklady takových stavů jsou: trombóza hlubokých žil dolních končetin s embolisací do plicnice i bez, stagnace krve v srdečních předsíních při fibrilaci síní (stav, kdy se síně depolarisují s takovou frekvencí, že nedochází k jejich spolehlivému vyprazdňování), prevence trombózy DK po větších operacích (rizikové faktory: stáza krve při imobilizaci, expozice koagulačních faktorů tkáňovému faktoru při operačním poranění) atd.

Ruku v ruce musí jít **laboratorní kontrola** koagulačních časů, abychom srážení krve neomezili příliš. Pro případ, že je pacient z důvodu antikoagulační terapie ohrožen krvácením musí být k dispozici **postup** (např. anti-dotum podávaného antikoagulantia), **který koagulační poměry upraví**.

Antikoagulační léčba musí být vždy účinná (INR 2-3), protože vznik trombu nebo jeho embolizace do kritického místa řečiště ukončí život pacienta nebo podstatně zhorší jeho kvalitu velmi rychle.

Možné postupy:

Heparin, vysoko a nízkomolekulární

Princip:

Vysokomolekulární heparin je směs různě dlouhých řetězců polysacharidů o velikosti 3000 – 30 000 Da. V organismu se vyskytuje přirozeně. Produkují ho žírné buňky, bazofily, nejvíce ho obsahuje sliznice zažívacího, respiračního traktu a játra.

Působí jako kofaktor antitrombinu III, inhibuje tedy faktory II, IX, X a XII, řádově (1000X) zvyšuje jeho účinnost.

Nízkomolekulární hepariny (LMWH: low molecular weight heparin) vzniknou separací kratších řetězců. Čím je řetězec kratší, tím je nižší jeho afinita k faktoru II (trombinu) a relativně vyšší afinita k faktoru X. Proto u nemocných užívajících nízkomolekulární heparin nenaměříme prodloužení APTT, i když je pohotovost k hemokoagulaci redukována.

S klesající délkou řetězce stoupá vylučování ledvinami a klesá vychytávání makrofágy. Tím může narůstat jeho poločas v organismu. Efekt je však předvídatelnější než u vysokomolekulárního heparinu.

Oba hepariny je nutné podávat parenterálně, protože v zažívacím traktu by byly rozštěpeny. Vysokomolekulární heparin se podává intravenózně, nízkomolekulární subkutánně.

Stále více se používají nízkomolekulární hepariny, které mají dlouhý poločas účinku a pacienti si je mohou aplikovat i sami doma, bez nutnosti hospitalizace.

Dlouhý poločas účinku LMWH v organismu je zároveň v některých situacích významnou nevýhodou oproti vysokomolekulárnímu heparinu. Jedná se o situace, kdy je potřeba antikoagulační efekt rychle ukončit například při úrazu antikoagulovaného pacienta.

Laboratorní kontrola:

Vysokomolekulární heparin: APTT, k dostatečnému a zároveň bezpečnému antikoagulačnímu efektu je potřeba dosáhnout hodnot 60-90 s

LMWH: nepromítá se do prodloužení APTT. Kontroluje se měřením anti Xa aktivity.

Antidotum: protamin sulfát.

Antagonizuje účinek vysokomolekulárního heparinu, nízkomolekulárního jen z 50-80%, tudíž nedostatečně

Kumariny (Warfarin)

Princip:

Jedná se o inhibitory vitamínu K nutné pro karboxylaci koagulačních faktorů II, VII, IX, X, proteinu C a S v játrech. Při podávání kumarinů se koagulační faktory sice syntetizují, ale nejsou funkční.

Všimněte si, že většina ovlivněných faktorů je **pro**-koagulačních. Protein C a S jsou však velmi významné **anti**-koagulační faktory.

Otázka:

Víme, že faktor VII má v plazmě poločas 4-6 hodin, protein C 5-6 hodin, faktor II 60 – 96 hodin, faktor IX 18-36 hodin a faktor X 40-45 hodin.

Co se stane s koagulačními časy, během prvního dne podávání kumarinů, například za 12 hodin od první dávky? Prodlouží se nebo zkrátí?

Jak bude situace vypadat po 5 dnech podávání kumarinů, kdy všechny zmíněné faktory poklesnou v plazmě stejnou měrou? Jak budou vypadat koagulační časy oproti normě?

Pokud jste uvažovali správně, pochopili jste, že kumariny, navodí během prvních 2 dnů podávání přechodný pro-koagulační stav úbytkem proteinu C při přetrvávající hladině faktorů II, IX a X. Proto je potřeba v úvodu antikoagulační terapie kumarin vždy kombinovat s heparinem až do doby, kdy jsou odbourány funkční koagulační faktory syntetizované před podáním kumarinu, a protrombinový čas se prodlouží, viz dále.

Laboratorní kontrola:

Terapii kumarinem a heparinem kontrolujeme pomocí APTT a protrombinového času (resp. INR). Po dosažení 2-násobného prodloužení protrombinového času můžeme heparin vysadit a pokračovat samotným kumarinem. Jeho účinky se kontrolují pomocí INR, i když APTT je pochopitelně prodlouženo rovněž.

Úkol: vysvětlete proč.

Nevýhody kumarinů: dávkování warfarinu je značně individuální. V úvodu je potřeba upravit dávku podle koagulačních časů konkrétního pacienta, což může trvat 3 týdny i déle. Další laboratorní kontrolu stačí provádět méně často, ale je opravdu nutná. Účinně antikoagulovaný pacient by měl mít protrombinový čas (nebo INR) prodloužený 2-3 krát. Pokud klesá pod 2, hrozí vznik trombu, pokud přesahuje 4, hrozí krvácení, při extrémních hodnotách INR (8-10) pacienti krváčí ze sliznic a do tělních dutin a stav může skončit fatálně.

Antidotum: Vitamin K k normalizaci karboxylace koagulačních faktorů, účinek není okamžitý.

K okamžité normalizaci koagulačních poměrů je nejlépe podat plazmu zdravého jedince.

Inhibitory koagulačních faktorů NOAC (New Oral Anti-Coagulans)

Princip:

Jedná se o látky schopné přímé vazby na koagulační faktory. Nejrozšířenější jsou antagonisté faktoru X a II. Výhodou těchto látek je jednoduché dávkování, méně krvácivých komplikací než u warfarinovaných nemocných a ukončení efektu léku následující den po jeho vysazení. (U warfarinu přetrvává antikoagulační efekt 3-5 dnů po vysazení léku). Laboratorní kontrola v průběhu terapie NOAC není nutná.

Nevýhodou může být méně robustní antikoagulační efekt ve srovnání s warfarinem, který postihuje více koagulačních faktorů (II, VII, IX, X, prot. C, S) a jehož efekt trvá i při výjimečném opomenutí lék užít.

Laboratorní kontrola NOAC : dosud ve vývoji

Antidotum: jsou k dispozici první preparáty