

# ANTIKOAGULANCIA

---

Mgr. Tomáš Hammer

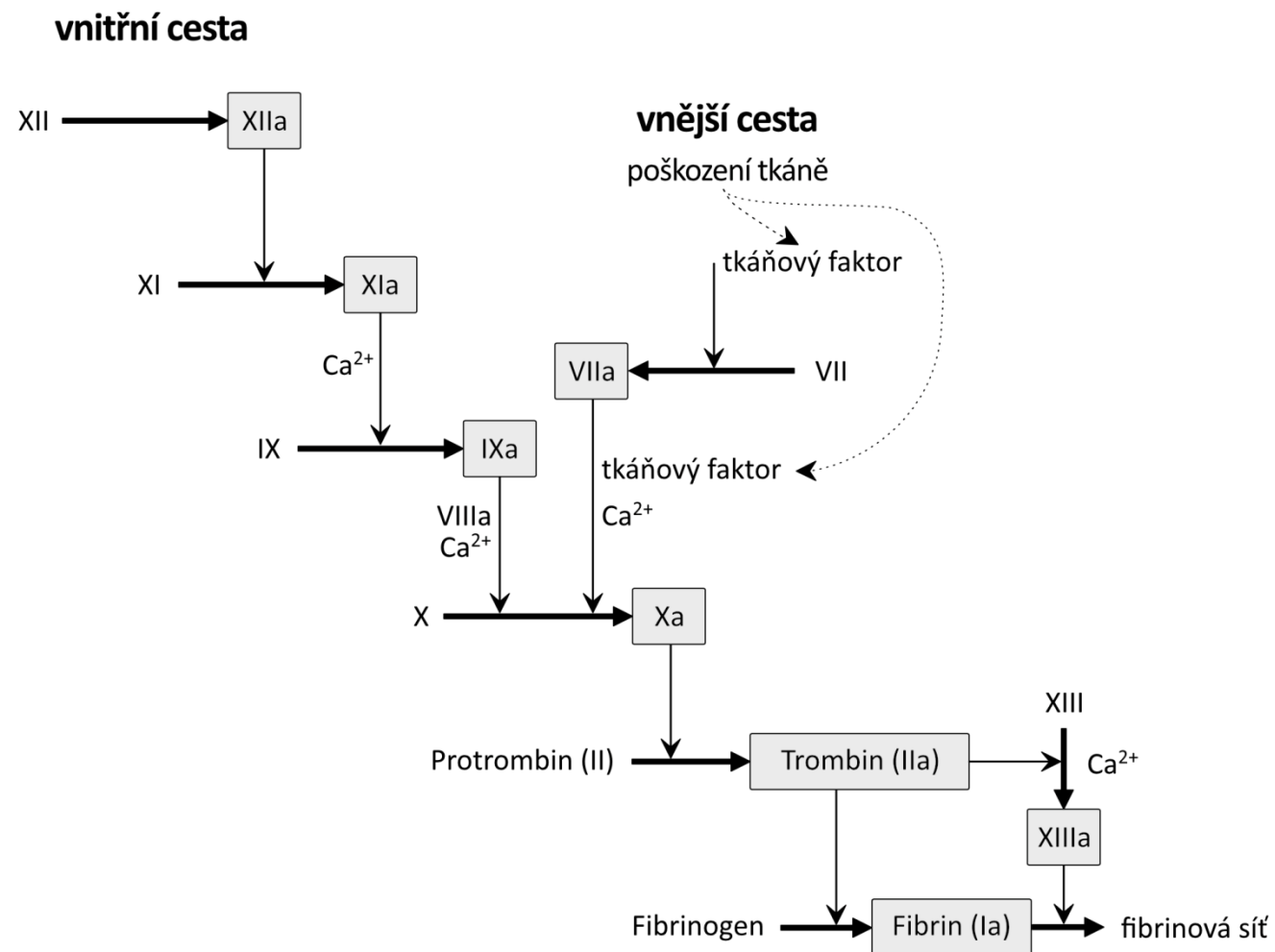
PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.

# Antikoagulancia

= léčiva **snižující srážlivost krve** (hemokoagulace) blokadou jednotlivých faktorů koagulační kaskády

- Jejich účinek je někdy **NESPRÁVNĚ** nazýván jako „ředění krve.“
- **Hemokoagulace** samotná je jen jedním z procesů **hemostázy** (zastavení krvácení).
- Na ztrátu krve způsobenou narušením cévní stěny reaguje organismus:
  1. vazokonstrikcí,
  2. aktivací a agregací trombocytů,
  3. hemokoagulací.

# Schéma koagulační kaskády



# Antikoagulancia přímá a nepřímá

## Přímá

- Účinkují v oběhovém systému na jednotlivé součásti koagulační kaskády.
- Interagují přímo s koagulačními faktory nebo jsou kofaktory přirozených inhibitorů koagulace.

## Nepřímá

- Ovlivňují (snižují) syntézu koagulačních faktorů v játrech.

# Antikoagulancia

## Přímá

- Heparin a jeho deriváty
  - Nefrakcionovaný heparin (i.v.)
  - Nízkomolekulární hepariny (s.c.)
  - Pentasacharidy (s.c.)
- Nová perorální antikoagulancia – NOAC (new oral anticoagulants)
  - Xabany (p.o.)
  - Gatrany (p.o.)

## Nepřímá

- Warfarin (p.o.)

# HEPARIN A JEHO DERIVÁTY

---

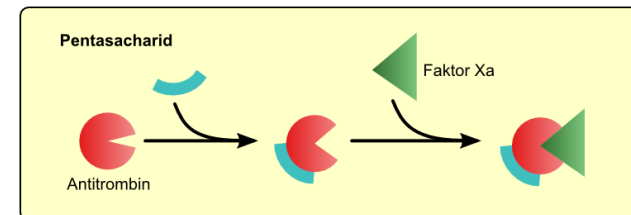
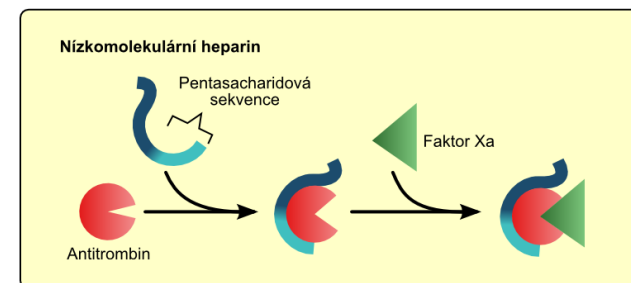
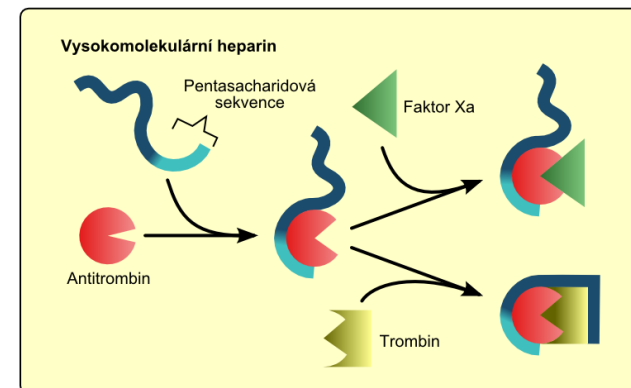
# Heparin a jeho deriváty

- Heparin (a jeho deriváty) se uplatňuje jako katalyzující kofaktor pro antitrombin III (AT III).
- AT III je přirozeným inhibítozem trombinu (faktor IIa) a dalších faktorů (IXa, Xa, XIa), se kterými vytváří ireverzibilní komplexy.
- Rozdělení:
  - Heparin (nefrakcionovaný)
  - Nízkomolekulární hepariny – LMWH (low molecular weight heparin)
  - Pentasacharidy

# Heparin

- Je v těle přirozeně vyskytujícím se mukopolysacharidem (produkují ho žírné buňky), exogenně se získává ze zvířecích sliznic.
- Aktivací ATIII inaktivuje trombin, Xa a další faktory.
- Dále snižuje adhezivitu destiček k endotelu, snižuje vyplavování destičkového růstového faktoru a vykazuje mírný antihistaminový účinek.
- Hmotnost molekuly se pohybuje mezi 5000 a 40000 Daltony.

Antikoagulancia - Nepřímé inhibitory trombinu / faktoru Xa





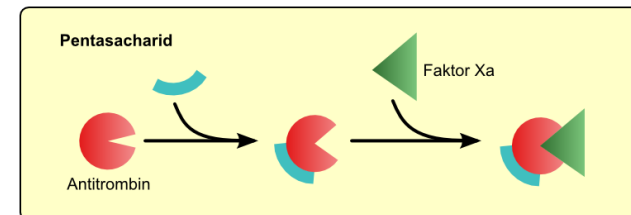
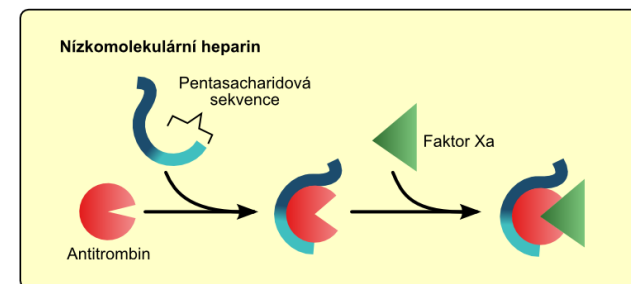
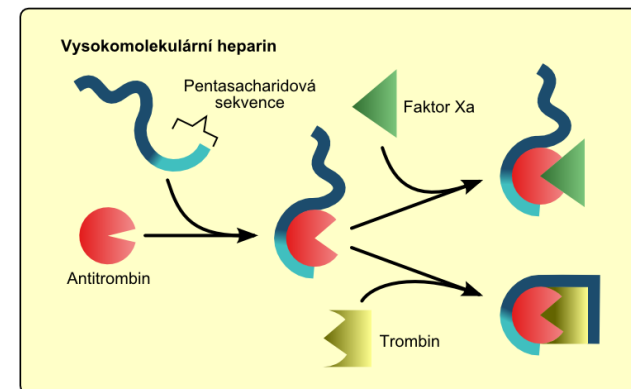
# Heparin

- Podává se i.v. (případně s.c.).
- Má krátkou dobu účinku (cca do 2 hodin), uplatňuje se tak především v akutních situacích (plicní embolie, akutní infarkt myokardu atd.).
- Riziko nežádoucích účinků:
  - krvácení,
  - trombocytopenie,
  - osteoporózy.
- Účinek lze zvrátit specifickým antidotem – protaminem.

# Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

- Tvoří je kratší řetězce (do 8000 Da) frakcionovaného heparinu.
- Mají především antiXa aktivitu - inhibují především faktor Xa, pouze v omezené míře i trombin (antiIIa aktivita).
- Oproti nefrakcionovanému heparinu mají delší poločas (3-6 h), stejnou účinnost a mnohem menší výskyt nežádoucích účinků.
- Potenciální nežádoucí účinky jsou stejné jako u heparinu – krvácení, trombocytopenie,...

Antikoagulancia - Nepřímé inhibitory trombinu / faktoru Xa



# Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

- Slouží především k léčbě a profylaxi tromboembolických potíží.
- Podávají se subkutánně, což spolu s delším poločasem umožňuje ambulantní léčbu bez hospitalizace a dávkování 1-2x denně.
- Biologická dostupnost je výborná (cca 90%).
- KI pro podání LMWH je krvácení a stavy spojené s rizikem krvácení, heparinem indukovaná trombocytopenie v anamnéze.
- Opatrnosti je třeba u pacientů s renální insuficiencí, neboť LMWH se vylučují převážně ledvinami.
- V případě potřeby je možno použít antidota protaminu, ale jeho efekt je zde oproti nefrakcionovanému heparinu pouze omezený.

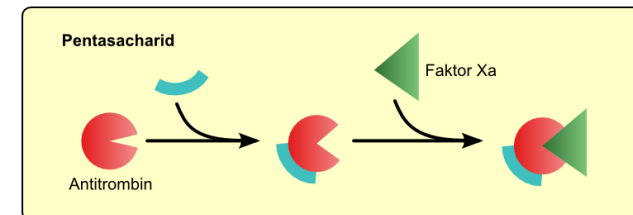
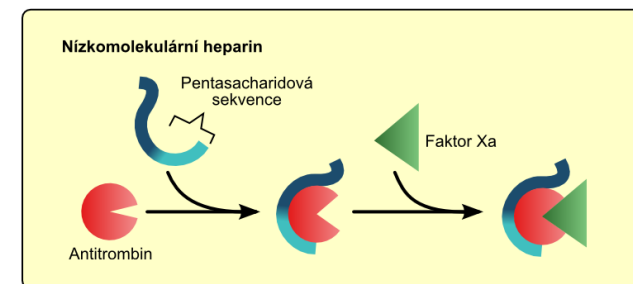
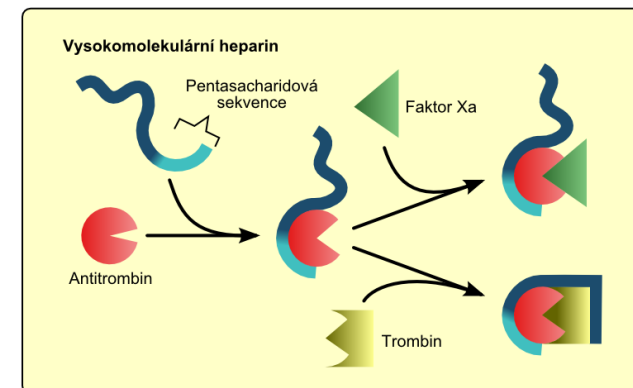
# Nízkomolekulární hepariny (LMWH) - zástupci

- Nadroparin
  - Dalteparin
  - Enoxaparin
  - Bemiparin
- 
- Jednotlivé LMWH se liší molekulovou hmotností svých heparinových fragmentů a tím je dána jejich odlišná farmakokinetika (biologický poločas) i farmakodynamika (poměr antiXa/antiIIa aktivity).
  - Z výše uvedeného plyne, že nejsou plně zaměnitelné.

# Pentasacharidy

- Jde o kofaktory ATIII s (téměř výhradně) nepřímou antiXa aktivitou.
- V současnosti je jediným v ČR registrovaným pentasacharidem fondaparinux.
- Je indikován k léčbě a profylaxi různých tromboembolických komplikací.
- Po s.c. aplikaci má biologický poločas 17 hodin, což umožňuje dávkování 1x denně.
- Je vylučován ledvinami a proto je KI při těžké renální insuficienci.
- Riziko heparinem indukované trombocytopenie je téměř nulové.
- Není k dispozici specifické antidotum.

## Antikoagulancia - Nepřímé inhibitory trombinu / faktoru Xa



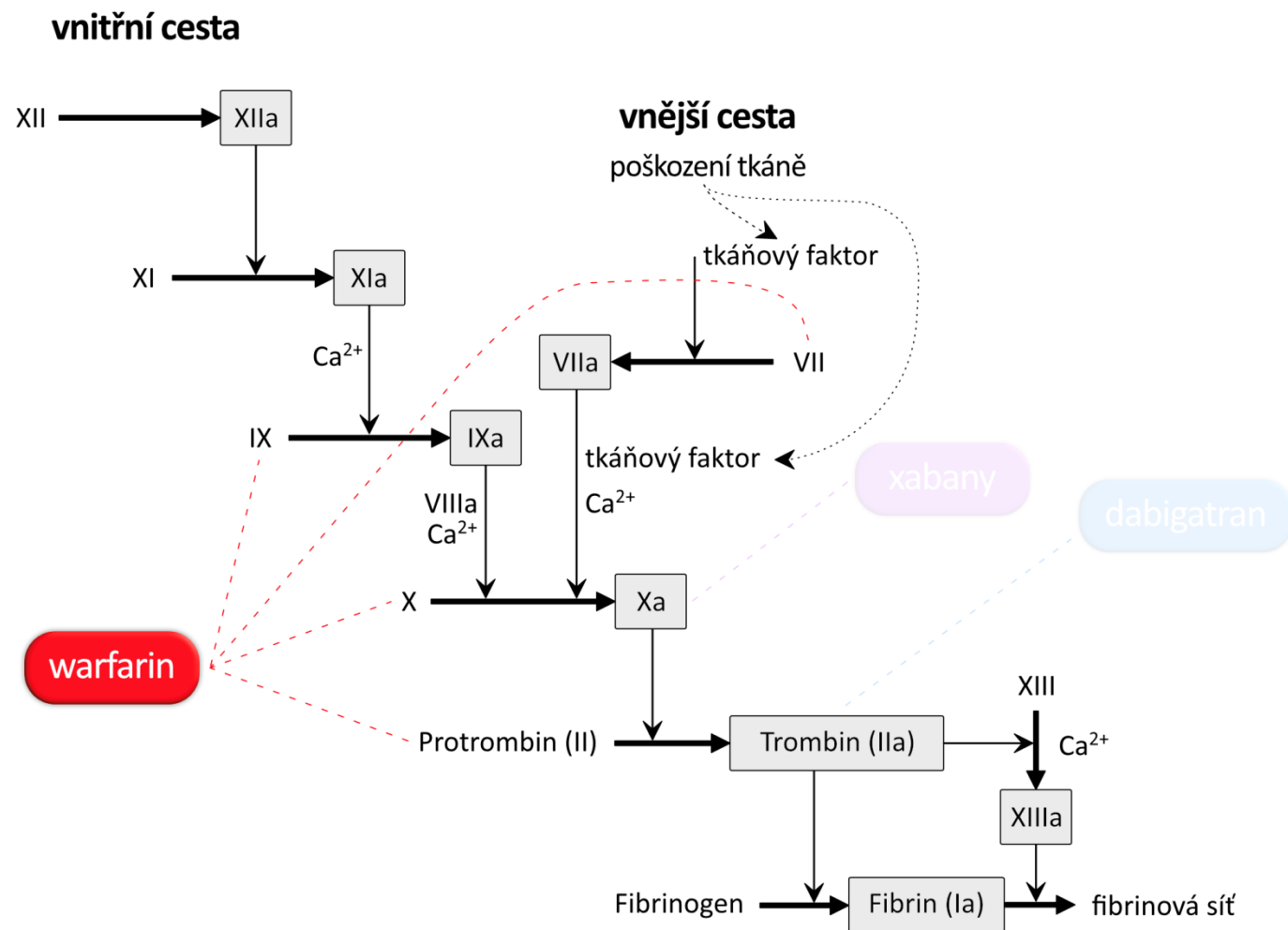
# WARFARIN

---

# Warfarin

- Je (v současnosti již jediným používaným) antikoagulanciem ze skupiny kumarinových derivátů odvozených od 4-hydroxykumarinu.
- Mechanismus účinku (MÚ):  
Kompetitivně inhibuje enzym vitamin K-epoxid reduktázu a tím přeměnu vitaminu K na jeho aktivní redukovanou formu.  
Tato aktivní forma je důležitým kofaktorem syntézy tzv. K dependentních koagulačních faktorů (II, VII, IX, X a dalších protisrážlivých látek)

# Warfarin a jeho místo v rámci koagulační kaskády





# Warfarin - indikace

- Prevence a léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie.
- Prevence tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní (srdeční arytmie).
- Prevence vzniku krevních sraženin po implantaci umělé srdeční chlopně nebo u pacientů s onemocněním srdečních chlopní.
- Prevence tromboembolie po infarktu myokardu (sekundární prevence infarktu myokardu).

# Warfarin - kontraindikace

- Těhotenství (teratogenní účinek na plod a nebezpečí porodního krvácení).
- Jaterní insuficience nebo cirhóza (narušení syntézy koagulačních faktorů).
- Vrozené či získané krvácivé stavy (von Willebrandova nemoc, hemofilie, trombocytopenie, porucha funkce krevních destiček), predispozice k intrakraniálnímu krvácení nebo ke krvácení do GIT, močových cest.
- Neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze.
- Sklon k častým kolapsům (např. vlivem neurologických onemocnění).
- Infekční endokarditida nebo krvácení do osrdečníku.
- Časné pooperační stavy, zejména CNS nebo oka.
- Nedostatečná spolupráce pacienta při léčbě (včetně alkoholismu, demence a psychiatrických onemocnění) nebo léčba bez možnosti laboratorních kontrol.
- Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku.

# Warfarin - interakce

- Warfarin má enormní potenciál k interakcím:
- k farmakodynamickým (látky, které zasahují do hemostázy a hemokoagulace),
- i farmakokinetickým (kvůli vazbě na plazmatické bílkoviny nebo metabolismus přes CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4).
  
- Účinek warfarinu kromě léčiv ovlivňuje i přijímaná potrava (např. zelenina s obsahem vit.K) a doplňky stravy (třezalka jako induktor CYP450, ginkgo jakožto vazodilatans,..).

# Warfarin - farmakokinetické parametry

	Warfarin
Mechanismus účinku	Antagonista vitamínu K
Biologická dostupnost	100%
$t_{1/2}$	47 h
$t_{max}$	1,5 h
Nástup účinku	Do 60 h
Odeznívání účinku	72 h
Možné farmakokinetické interakce	Inhibitory a induktory CYP1A2, 2D6 a 3A4, potraviny (vit. K) aj.
Vazba na plazmatické bílkoviny	>99%

# Warfarin

- Dlouhá doba nástupu účinku je dána tím, že warfarin blokuje syntézu koagulačních faktorů a jeho účinek se projeví až po „spotřebování“ již v krvi kolujících koagulačních faktorů.
- Proto bývá současně s nasazením warfarinu podáván prvních několik dnů léčby též LMWH (případně heparin).
- Kvůli dlouhému biologickému poločasu a vazbě na plazmatické bílkoviny přetrvává účinek warfarinu i několik dnů po vysazení (nutné brát v potaz při vzniklém krvácení, plánované operaci atd.).
- V případě potřeby je možné jeho účinek zmírnit infuzemi vit.K.

# Warfarin – monitoring léčby

- Protrombinový čas (někdy též Quickův test nebo tromboplastinový čas)  
= doba, za kterou ve vzorku plazmy po přidání tromboplastinu a kalcia dojde k vytvoření prvního fibrinového vlákna.
- Výsledek se často uvádí jako INR (*international normalized ratio*, mezinárodní normalizovaný poměr), což je poměr protrombinového času pacienta a kontrolního vzorku plazmy.
- **Fyziologická hodnota INR je 0,8-1,2.**
- **Cílová hodnota INR pacienta užívajícího warfarin je 2-3** (u některých diagnóz 2,5-3,5).

# NOVÁ PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA

---

# Nová perorální antikoagulancia - vývoj

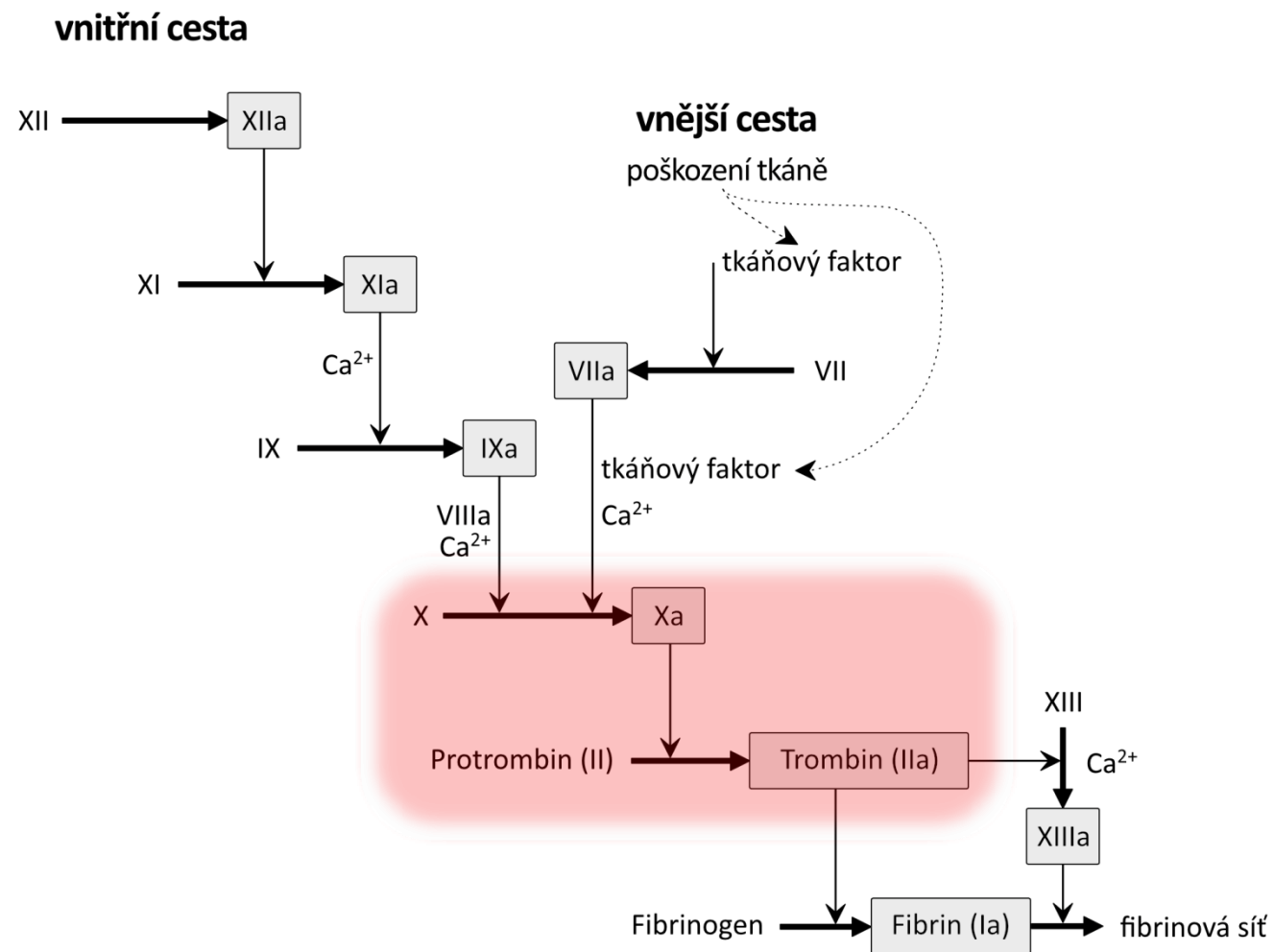
- Klasická léčba deriváty heparinu či warfarinem je účinná, přesto je zatížena řadou nevýhod.
- Při hledání nových antikoagulačních látek tak patřili mezi hlavní požadavky selektivita, pohodlná cesta podání bez nutnosti kontroly léčby a minimalizace interakcí a nežádoucích účinků.
- V tomto kontextu se jako ideální terapeutický cíl jeví **trombin**.



# Nová perorální antikoagulancia

- V současné době jsou v terapii dvě skupiny látek:
- **Přímé inhibitory faktoru Xa („xabany“)**
  - Cílí na faktor Xa, který je důležitým kofaktorem přeměny protrombinu na trombin.
- **Přímé inhibitory trombinu („gatrany“)**
  - Přímou vazbou inhibují účinek trombinu.

# Nová perorální antikoagulancia



# XABANY

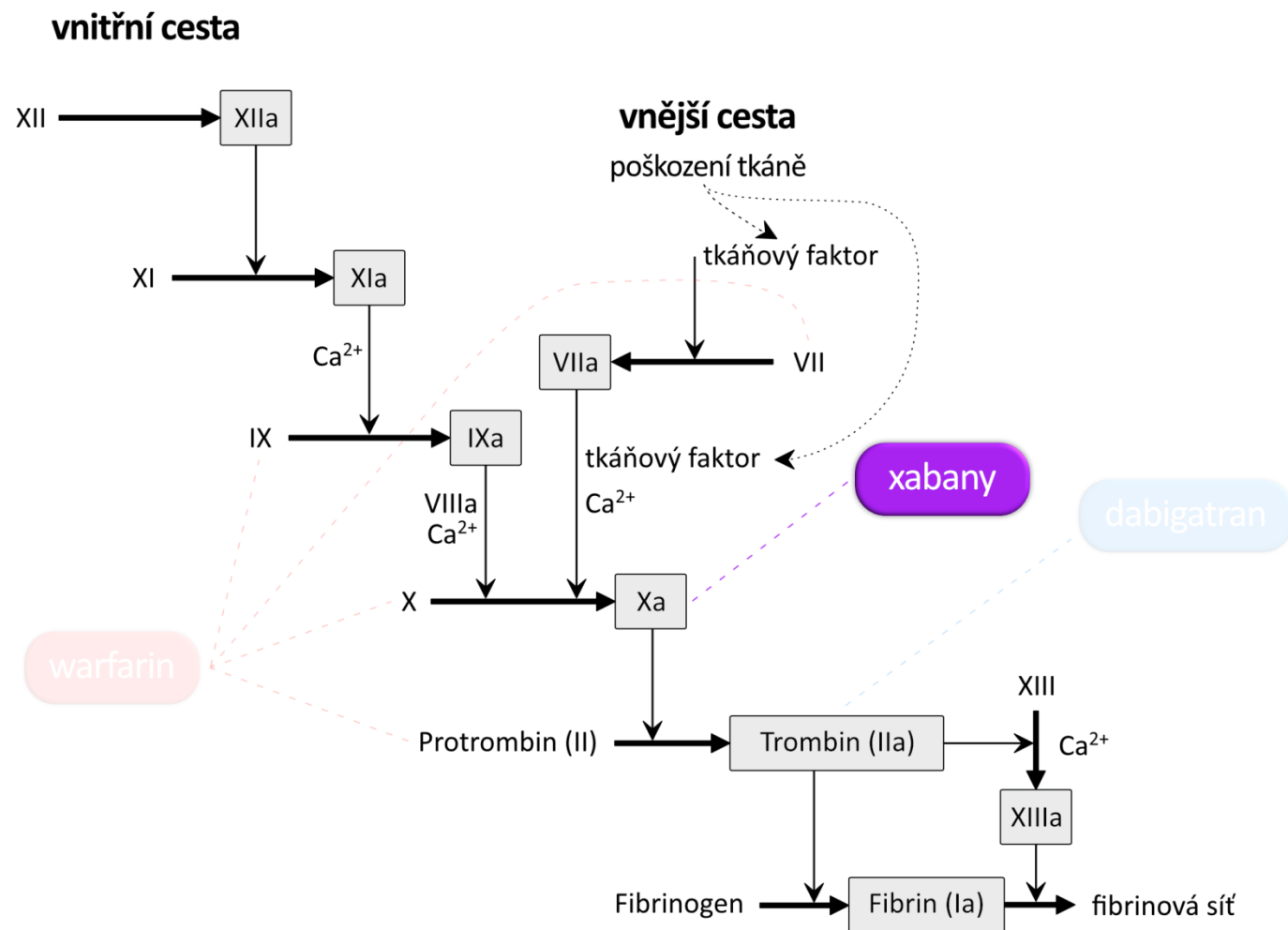
---

Přímé inhibitory faktoru Xa

# Xabany – přímé inhibitory faktoru Xa

- MÚ: Xabany selektivně inhibují funkci faktoru Xa, který v protrombinázovém komplexu (s kofaktorem Va) katalyzuje konverzi protrombinu na trombin.
- Faktor Xa je atraktivní cíl antikoagulační léčby, neboť jedna molekula Xa dokáže přeměnit až cca 1000 molekul protrombinu.
- Mezi indikace těchto látek patří profylaxe a léčba tromboembolických příhod.

# Xabany – přímé inhibitory faktoru Xa



# Xabany - kontraindikace

- Krvácivé stavy nebo stavy, které jsou považovány za rizikové faktory krvácení (např. GIT ulcerace, jícnové varixy, nedávné úrazy či operace a další),
- Současné podávání antikoagulancií (kromě převádění mezi léčivy),
- Pacienti s umělou srdeční chlopní vyžadující antikoagulační léčbu (riziko krvácení),
- Jaterní onemocnění,
- Těhotenství a kojení.

# Xabany - interakce

- Opatrnosti je třeba při souběžném podávání antitrombotik, nesteroidních antiflogistik (NSAID) a renální insuficienci.
- Xabany jsou substrátem **CYP3A4** a P-glykoproteinu (**P-gp**).
- Ke klinicky významným inhibitorům obou systémů patří antimykotika azolového typu (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol aj.), antiretrovirotika (např. ritonavir aj.) či makrolidy (především klarithromycin).

# Xabany – zástupci a jejich kinetika

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanismus účinku	Inhibitor Xa		
Biologická dostupnost	Cca 80-100%	Cca 50-85%	Cca 50-60%
$t_{1/2}$	9-13 h	Cca 12 h	10-14 h
$t_{max}$	2-4 h	3-4 h	1-2 h
Možné farmakokinetické interakce	Inhibitory a induktory CYP3A4 a P-gp		
Vazba na plazmatické bílkoviny	95%	87%	45-50%
Vylučování ledvinami	33%	27%	30-50%



# GATRANY

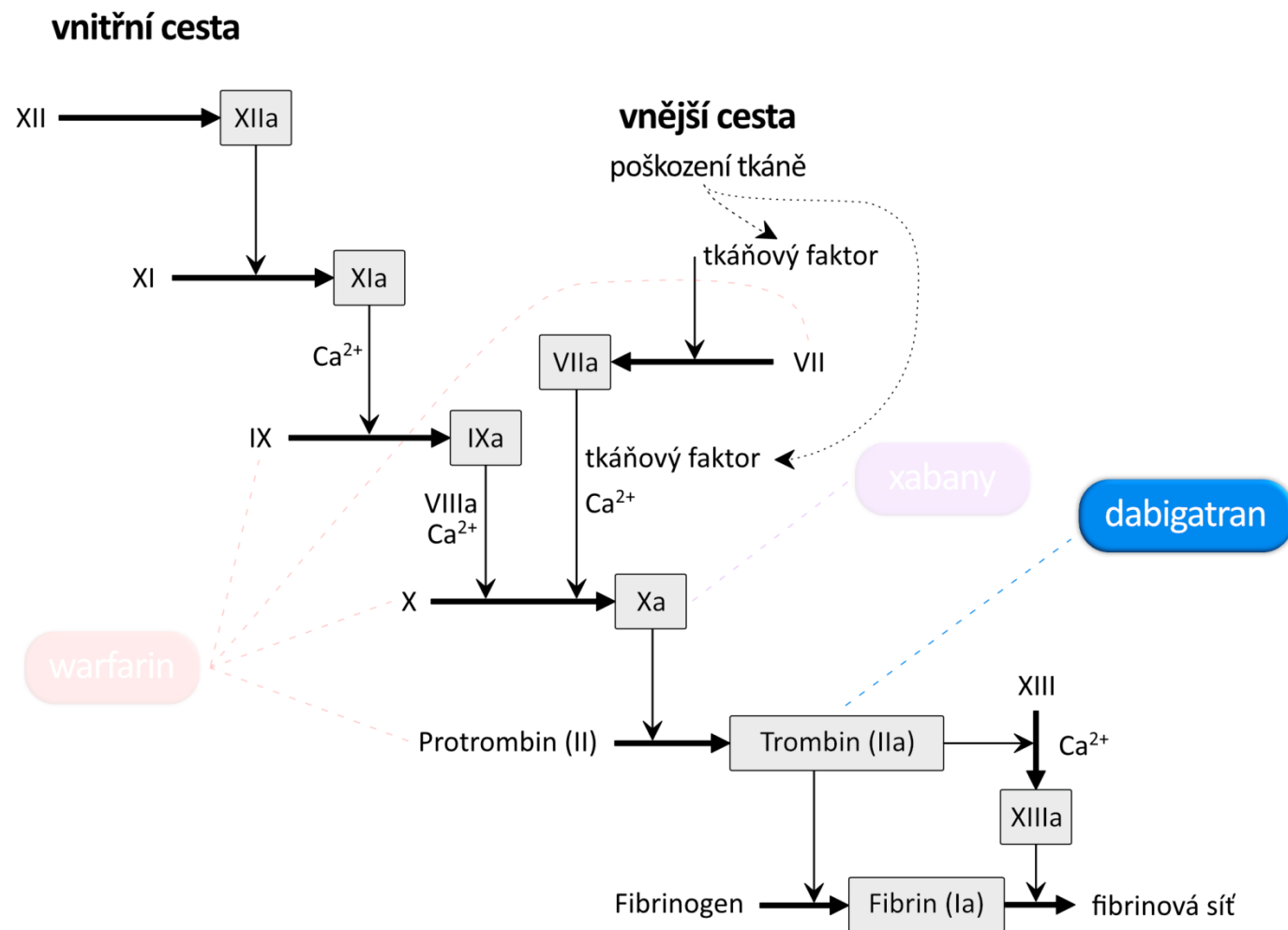
---

Přímé inhibitory trombinu

# Gatransy – přímé inhibitory trombinu

- V současné době používaný pouze **dabigatran**.
- MÚ: dabigatran kompetitivně inhibuje katalytické místo trombinu.
- Účinkuje jak na volný trombin, tak na trombin navázaný na fibrin.
- Vedle inhibice aktivity trombinu ovlivňují tato léčiva i další koagulační faktory (včetně faktorů V, VIII, IX), tato aktivita však nemá klinický význam.
- Mezi indikace patří prevence a léčba tromboembolických příhod.

# Gatransy – přímé inhibitory trombinu



# Dabigatran - kontraindikace

- Těžká porucha funkce ledvin a snížená renální clearance (dabigatran je z velké části vylučován ledvinami),
- Porucha funkce jater,
- Krvácivé stavy nebo stavy, které jsou považovány za rizikové faktory krvácení (např. GIT ulcerace, jícnové varixy, nedávné úrazy či operace a další),
- Souběžná léčba jinými antikoagulancii (kromě převádění mezi léčivy),
- Souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem a dalšími silnými inhibitory P-gp,
- Pacienti s umělou srdeční chlopní vyžadující antikoagulační léčbu (riziko krvácení),
- Těhotenství a kojení.

# Dabigatran - interakce

- Dabigatran je podáván ve formě **proléčiva** (dabigatran etexilát), které je substrátem P-glykoproteinu.
- Současné podávání s **inhibitory P-gp** (např. ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, takrolimus a dronedaron) je tak **KI**, neboť vede ke zvýšení expozice dabigatranu spojenému se zvýšením rizika krvácivých komplikací.
- Další látky, které mohou skrz P-gp potencovat účinek dabigatranu a které je tedy potřeba podávat s opatrností jsou např.: klaritromycin, verapamil, amiodaron, chinidin.

# Dabigatran - interakce

- Opatrnosti je také potřeba při současném užívání nesteroidních antiflogistik (NSAID).
- U pacientů nad 75 let či v případě středně těžké renální insuficience je vhodné zvážit snížení dávky.
- Dabigatran **není** metabolizován přes CYP450.

# Dabigatran – farmakokinetické parametry

	Dabigatran
Mechanismus účinku	Inhibitor trombinu
Biologická dostupnost	6,5%
$t_{1/2}$	12-14 h
$t_{max}$	0,5-2 h
Možné farmakokinetické interakce	Inhibitory a induktory P-gp
Vazba na plazmatické bílkoviny	Cca 35%
Vylučování ledvinami	80%

# ANTIDOTA NOVÝCH ANTIKOAGULANCIÍ

---



# NOAC - dříve

## Výhody

- Podávání fixní dávky (oproti warfarinu, kde je nutnost úpravy dávky dle INR).
- Bez nutnosti monitorace.
- Bez interakcí s potravou.
- Sporadické lékové interakce.

## Nevýhody

- Nemožnost přerušení jejich účinku v případě krvácení či operace.

# NOAC - dnes

## Výhody

- Podávání fixní dávky (oproti warfarinu, kde je nutnost úpravy dávky dle INR).
- Bez nutnosti monitorace.
- Bez interakcí s potravou.
- Sporadické lékové interakce.

## Nevýhody

- Nemožnost přerušení jejich účinku v případě krvácení či operace.

.  
. .  
. .

v současné době již vyřešeno

# Idarucizumab

- Monoklonální protilátka (resp. humanizovaný fragment protilátky)
- Idarucizumab se specificky váže na dabigatran.
- Afinity jeho vazby k dabigatranu je přibližně 300x vyšší než vazebná afinita dabigatranu na trombin.
- Jeho podání neutralizuje účinek dabigatranu bez ovlivnění dalších částí koagulační kaskády.
- Jeho účinek nastupuje v řádu minut od podání (podává se intravenózně).
- Bez závažných nežádoucích účinků.
- Od ledna 2016 dostupný v ČR.

# Andexanet alfa

- Modifikovaný rekombinantní faktor Xa zbavený prokoagulační aktivity
- Působí tak jako specifický „falešný cíl“ v cévním řečišti pro přímé i nepřímé inhibitory Xa.
- Podáván i.v. bolus a následná 2h infuze; účinnost potvrdily multicentrické studie (ANNEXA-A, ANNEXA-R).
- V současné době v registračním řízení.

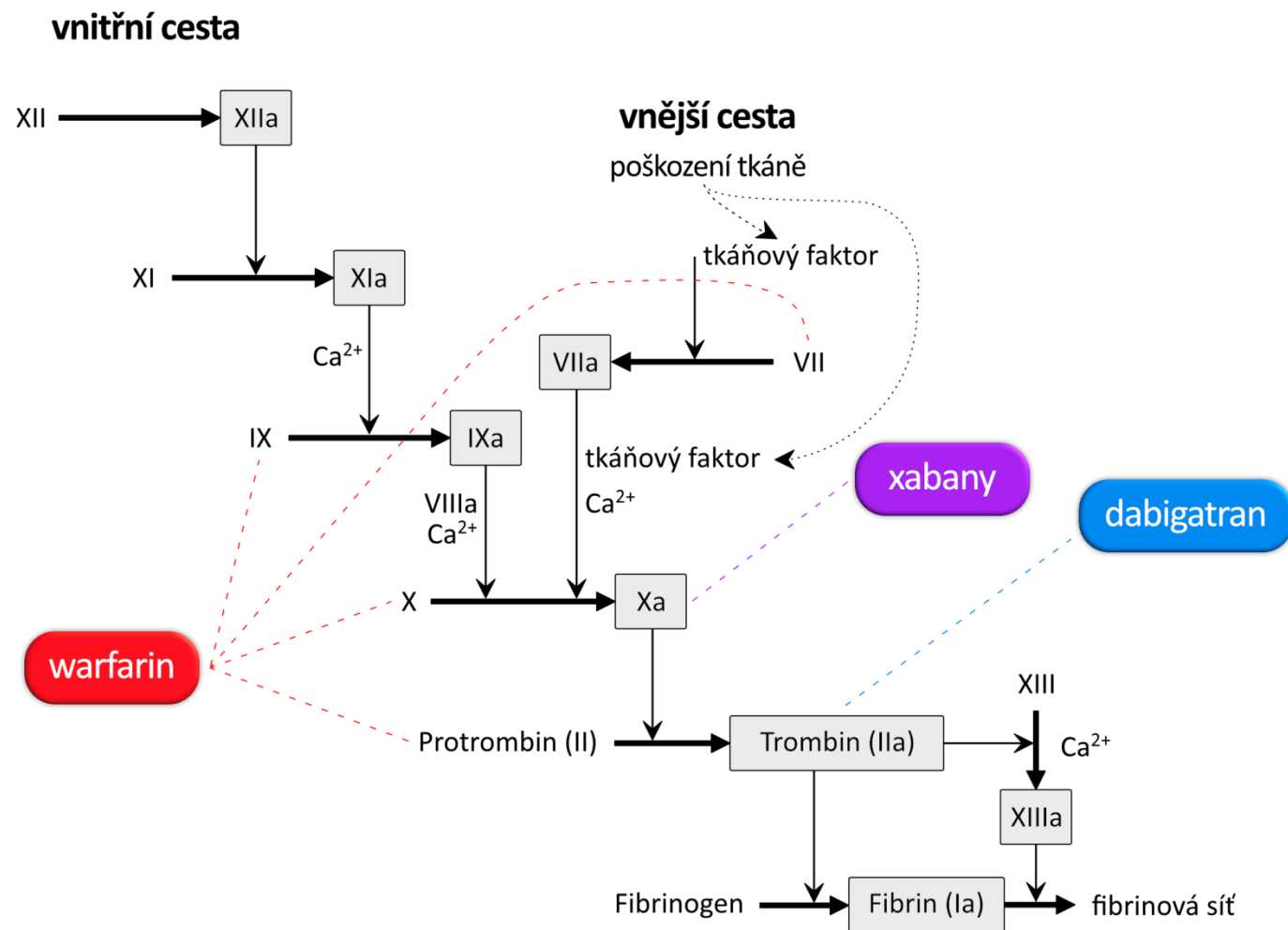
# Ciraparantag

- Někdy též pod názvy aripazine, příp.PER977.
- Jedná se o relativně malou, symetrickou molekulu, která by měla fungovat jako univerzální antidotum pro přímé inhibitory faktoru Xa, přímé inhibitory trombinu a heparinu a jeho derivátů.
- Přesný mechanismus účinku nebyl dosud popsán (vazba na jednotlivé látky by měla probíhat na několika místech molekuly pomocí iontových a nekovalentních vodíkových vazeb).
- Podle dostupných informací účinek nastupuje do 30 minut a přetrvává 24 h (jeho účinek byl testován po podání edoxabanu u zdravých dobrovolníků).
- V současné době probíhají preklinická a klinická hodnocení.

# Zdroje

- VÍTOVEC, Jiří, Jindřich ŠPINAR a Lenka ŠPINAROVÁ. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 3., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN 978-80-247-4713-2.
- KARETOVÁ, D. , BULTAS, J. Apixaban již více než dva roky dostupný v léčbě žilní trombembolické nemoci. *Klin Farmakol Farm*, 2017/07/01 2017, vol. 31, no. 2, p. 23-26.
- KARETOVÁ, D., BULTAS, J. Nová perorální antitrombotika v prevenci a léčbě trombembolizmu. *Kardiologická revue* 2012; 14: 88–92.
- HU, T. Y., VAIDYA, V. R., & ASIRVATHAM, S. J. (2016). Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vascular Health and Risk Management*, 12, 35–44. <http://doi.org/10.2147/VHRM.S89130>
- LAULICHT B, BAKHRU S, STEINER S, et al. PER977 (ciraparantag) reverses edoxaban anticoagulation at steady state and has no effect on reanticoagulation at the next scheduled dose. *Eur Heart J*. 2015;36 Abstract Supplement.
- ANSELL JE, BAKHRU SH, LAULICHT BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2141–2142.
- MAREŠ. Působení vysokomolekulárního a nízkomolekulárního heparinu. *Wikiskripta* [online]. Dostupný na WWW: <https://www.wikiskripta.eu/index.php?curid=43683>

# Místa účinku perorálních antikoagulancií



---

VYTVOŘENO V RÁMCI PROJEKTU IVA 2017FAF/3140/72