

Obsah:

Nízkomolekulární hepariny, jejich význam pro ambulantní praxi 1

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY, JEJICH VÝZNAM PRO AMBULANTNÍ PRAXI

V průmyslově vyspělých zemích jsou trombotické a tromboembolické komplikace cévních onemocnění nejčastější příčinou úmrtí. Vlastní ateroskleróza by bez komplikující trombózy byla relativně benigní chorobou, která vede k ischemii tkání, nikoli však k akutním, potenciálně smrtícím příhodám. Zásadně tedy čelíme akutnímu trombotickému uzávěru ústícímu v náhlou koronární smrt, akutní infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu či kritickou končetinovou ischemii. Podobně aktivace hemokoagulace v žilní části řečiště (například při aktivaci koagulace navozené imobilitou nebo operačním zásahem) či v srdci (při fibrilaci síní), provázené rizikem tromboembolizace, zásadním způsobem ovlivňují nejen morbiditu, ale zejména mortalitu. Problematika se tak stává aktuální nejen pro internistické obory, ale stejně tak pro obory chirurgické nebo onkologické. Dobrá orientace v oblasti profylaxe a léčby těchto stavů musí proto patřit k základní erudici každého lékaře.

a) Sekundární hemostáza a místo působení heparinů

Hemostáza je kontrolována souhrou čtyř faktorů: *správnou funkcí endoteliální bariéry, destičkovou*, neboli primární hemostázou, *hemokoagulační kaskádou*, neboli sekundární hemostázou a *fibrinolýzou*. Sekundární hemostáza je zajištěna činností soustavy proteáz, přičemž na jejím cíli je tvorba trombinu, který polymerizuje rozpustný fibrinogen na nerozpustnou fibrinovou síť.

Podíváme-li se na sekundární hemostázu z pohledu biochemického, jedná se o komplex plazmatických enzymů - serinových proteáz, většinou závislých aktivitou na vitamínu K a na neenzymatických kofaktorech vázaných na povrchu membrán, potřebujících k aktivitě ionty kalcia. Spojení těchto serinových proteáz (trombinu, či aktivovaných faktorů VII, IX, X) se svým kofaktorem (fosfolipidy membrán, tkáňovým faktorem, faktory Va a VIIa či ionty kalcia) výrazně aktivuje celý komplex a potencuje hemokoagulaci. Koagulace je zpravidla iniciována kontaktem *tkáňového faktoru* (TF) s aktivovaným faktorem VII (f.VIIa). Jejich komplex pak aktivuje neaktivní kofaktory (prokofaktory - f.IX a f.X) na jejich aktivní formu. Aktivovaný faktor X spolu s aktivovaným faktorem V tvoří na povrchu buněk tzv. *protrombinázový komplex*, konvertující inaktivní *protrombin* na *trombin*. Tato velmi účinná proteáza, jak bylo řečeno, konvertuje *fibrinogen* na polymer *fibrinu*. Stabilizace vznikajícího trombu je dosaženo vzájemným propojením vláken fibrinu do sítě působením faktoru XIIIa^{1,2/}.

K zajištění rovnováhy pro- a antikoagulačních působků je aktivita trombinu hlídána účinným regulačním systémem - *antitrombinem*, který ireverzibilní vazbou trombinu inaktivuje. Afinity samotného antitrombinu k vazebnému místu trombinu je malá. V komplexu s heparanem (endoteliálním povrchovým glykosaminoglykanem) nebo s heparinem se teprve celá reakce rozbíhá. Farmakologicky lze nahradit heparan sulfát heparinem (nefrakcionovaným či nízkomolekulárním) a aktivitu trombinu tak

inhibovat. Vzhledem k tomu, že aktivita heparinů je zprostředkována aktivací antitrombinu, mluvíme o *nepřímé inhibici trombinu*. Nevýhodou je, že *komplex antitrombin/heparin není schopen inaktivovat trombin navázaný na fibrinovou síť*. Proto při fibrinolýze, kdy se navázaný trombin uvolní, může dojít k „druhotné“ aktivaci hemostázy.

b) Postavení nízkomolekulárních heparinů mezi antikoagulanty

Podle mechanismu účinku je možno rozdělit antikoagulanty do několika skupin (Tab. 1). Jak je patrné, čelní místo mají hepariny a jejich analoga, které působí na více úrovních. Inhibují aktivitu *trombinu* (faktor IIa) i *faktoru Xa* a nezanedbatelná je i aktivace *inhibitoru komplexu tkáňového faktoru* (TFPI). Z pohledu farmakologického je výhodné, že ovlivňují časnou fázi hemokoagulace (inhibice faktoru Xa a tkáňového faktoru) i terminální klíčový moment, tj. efekt trombinu.

Celá skupina heparinů se řadí mezi tzv. nepřímé trombinové inhibitory, což znamená, že jejich účinek je zprostředkovaný *vazbou na antitrombin*, případně *heparinový kofaktor II*. Hladina antitrombinu je tedy klíčová pro jejich působení, neboť jak nefrakcionovaný heparin, tak nízkomolekulární hepariny (LMWH) v kombinaci s antitrombinem neutralizují aktivované koagulační faktory - zejména faktor IIa (trombin) a Xa.

Nízkomolekulární hepariny vyrobené chemickou nebo enzymatickou depolymerizací heparinu jsou složené z menších řetězců (průměrná délka řetězce je 15 sacharidových jednotek, molekulární hmotnost kolem 5 000 daltonů). Mají *větší schopnost vazby na aktivovaný X. faktor*, ale *méně ovlivňují trombin*. Interakce s trombinem je více vyjádřena u nízkomolekulárních heparinů s molekulární hmotností větší než 5 000 daltonů, neboť teprve tato délka řetězce umožňuje kontakt jak s antitrombinem, tak s trombinem. Nověji se zdá, že účinek LMWH je dán i uvolněním endoteliálních působků s přirozeně antitrombotickým působením (prostanoidů, endoteliálního relaxačního faktoru - EDRF/NO či inhibitoru komplexu tkáňového faktoru - TFPI), a vedle sekundární hemostázy tak může být ovlivněna i hemostáza primární, destičková.

Významnou nevýhodou nepřímých inhibitorů trombinu je, že *nejsou schopny inaktivovat trombin vázaný ve fibrinové síti*. Proto při spontánní či farmakologicky navozené fibrinolýze dochází po uvolnění trombinu ze sítě k druhotné aktivaci koagulace. Z těchto důvodů jsou vyvíjena antitrombotika inhibující trombin přímo, tj. bez potřeby antitrombinu, která jsou schopna inhibovat i trombin vázaný, označovaná jako *přímé trombinové inhibitory*^{3/}.

c) Přednosti nízkomolekulárních heparinů

K myšlence fragmentace standardního heparinu vedl poznatek, že důležitá inhibice X. koagulačního faktoru je způsobena pouze částí jeho molekuly o nízké molekulové hmotnosti. Hlavním cílem bylo nejen zajistit co největší efekt, ale i eliminovat nevýhodné biologické a farmakologické

Tabulka 1. Rozdělení antikoagulantů

1) inhibitory trombinu	- <i>přímé</i> (hirudiny, agatroban, ximelagatran, efegatran aj.) - <i>nepřímé</i> (heparin, LMWH aj.)
2) inhibitory faktoru Xa	- <i>přímé</i> (DX-9065, YM 754466 aj.) - <i>nepřímé</i> (heparin, LMWH, pentasacharidy - fondaparinux aj.)
3) inhibitory komplexu tkáňového faktoru a f.VIIa	(hepariny, inaktivní analoga TF, rTFPI aj.)
4) inhibitory faktoru XIIIa	(tridegrin aj.)
5) inhibitory faktorů závislých na vitamínu K	(antagonisté vitamínu K)
6) stimulace antikoagulačních a fibrinolytických mechanismů	(aktivovaný protein C aj.)

vlastnosti nefrakcionovaného heparinu. K biologickým patří vazba na trombocyty s rizikem indukce protilátek proti tomuto komplexu, farmakologické jsou prezentovány především nestandardností farmakokinetických vlastností vyplývajících z variabilní vazby na bílkoviny plazmy a krevní elementy i neprediktabilní eliminace. Hlavní předností nízkomolekulárních heparinů je *delší účinek, lepší subkutánní resorpce, snížená incidence trombocytopenie indukované heparinem (HIT), dobrá předpověditelnost účinku*, takže léčba nevyžaduje monitoraci (Tab. 2). Nevýhodou je, že u nízkomolekulárních heparinů *zůstává neschopnost inaktivovat trombin vázaný na fibrinovou síť^{4/}*.

Tabulka 2. Výhody nízkomolekulárních heparinů

farmakologická charakteristika	klinická výhoda
snížená vazba na bílkoviny	dobrá biologická dostupnost předvídatelná odpověď na dávku rezistence nepozorována
předpověditelná reakce na dávku	dávkování dle tělesné hmotnosti monitorace není nutná
delší plazmatický poločas	dávkování 1-2x denně
malá molekulová hmotnost	dobrá absorpce po s.c. aplikaci
menší negativní vliv na trombocyty	snížené riziko vzniku trombocytopenie a krvácení či rozsáhlých trombóz

d) Rozdíly mezi jednotlivými nízkomolekulárními hepariny

Jednotlivé LMWH se liší ve svých farmakokinetických i farma-kodynamických vlastnostech. Důvodem jsou rozdíly v poměru inaktivace f.Xa k inaktivaci trombinu, tj. poměr anti-Xa/anti-IIa.

Jsou-li přítomny rozdíly v mechanismu účinku (různá inaktivace faktoru Xa a trombinu), pak se nabízí otázka: „*Jsou tyto rozdíly mezi LMWH klinicky významné?*“ Bohužel odpověď není jednoduchá. Chybí srovnávací studie „head to head“ mezi jednotlivými představiteli. Máme k dispozici pouze srovnání účinku jednotlivých LMWH v různých indikacích k heparinu nefrakcionovanému (UFH, unfractionated heparin). V *indikaci léčby nestabilní anginy pectoris* máme srovnání UFH k dalteparinu, k nadroparinu a k enoxaparinu. Zatímco *dalteparin* (studie FRISC) a *nadroparin* (FRAXIS) neukázaly výhodu proti léčbě nefrakcionovaným heparinem, léčba *enoxaparinem* byla *jednoznačně přínosnější* (ESSENCE a TIMI 11B). Zajímavé jsou i závěry metaanalýzy Kuijerové a spol., kde v indikaci léčby hluboké žilní trombózy (flebotrombózy) se ukázal *enoxaparin* a *nadroparin* v porovnání s UFH účinnější, zatímco ostatní LMWH byly s UFH srovnatelné. Zdá se tedy pravděpodobné, že výraznější efekt na inhibici faktoru Xa u enoxaparinu a nadroparinu má klinický význam^{5,6,7/}. Nelze tedy předpokládat „class effect“ a LMWH vzájemně zaměňovat.

e) Klinické využití nízkomolekulárních heparinů

Klinické indikace LMWH jsou široké: užívány jsou v *léčbě akutních forem ICHS* (nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu), v *prevenci a léčbě žilní tromboembolické nemoci (TEN)* či v *prevenci iniciace koagulace při mimotělním oběhu a během hemodialýzy*.

1) Léčba akutních koronárních syndromů (AKS)

V této indikaci je dokumentován optimální efekt enoxaparinu, indikace je schválena též pro dalteparin a nadroparin. U nemocných s nestabilní anginou pectoris je dokumentována stabilizace anginy, pokles výskytu infarktu myokardu i snížení mortality. Při srovnání s UFH byl enoxaparin (ESSENCE, TIMI 11B, NICE) výhodnější, nadroparin a dalteparin srovnatelné. Podobně byl pozorován pokles kardiovaskulárních příhod a reokluzí u nemocných s myokardiálním infarktem provázeným elevací ST léčených trombolýzou (HART II, ASSENT III) nebo primární angioplastikou (NICE) při souběžné léčbě enoxaparinem. Důvodem většího efektu enoxaparinu u AKS se zdá být enoxaparin-specifický efekt tlumící vzestup von Willebrandova faktoru (vWF), pozorovaný u akutních stavů. Doložen je přímý vztah mezi hladinou vWF a nepříznivou prognózou nemocných s AKS, snížení hladiny vWF by proto mohlo mít příznivý prognostický dopad. Není-li kontraindikace, pak u AKS léčbu LMWH kombinujeme s protidestičkovou léčbou acetylsalicylovou kyselinou nebo klopido-grelem.

2) Léčba žilní trombózy

Významné místo mají LMWH i v *léčbě žilní trombózy*, zejména trombózy hlubokého žilního systému. V této indikaci je schváleno užití enoxaparinu, dalteparinu, nadroparinu a parnaparinu. Cílem léčby flebotrombózy je prevence extenze trombu, jeho embolizace a rekurence stavu. Současně se snažíme předejít vzniku posttrombotického syndromu (u nedostatečně rekanalizovaných trombóz a současně devastace chlopní). Léčba LMWH je indikována v akutní fázi, u většiny trombóz dnes souběžně zahajujeme perorální antikoagulační léčbu antagonisty vitamínu K (warfarinem). Do dosažení účinného rozmezí INR léčbu LMWH ponecháváme, v antikoagulační léčbě warfarinem pak pokračujeme u nemocných po flebotrombóze zpravidla po dobu 3-12 měsíců, event. může být léčba doživotní. O vlastní délce antikoagulační léčby rozhoduje přítomnost trombofilních faktorů, resp. přetrvávání vyvolávající příčiny.

3) Profylaxe tromboembolické nemoci a prevence koagulace v průběhu extrakorporálního oběhu

V indikaci profylaxe je možno užit všechny registrované nízkomolekulární hepariny. Ty redukují riziko tromboembolické nemoci (TEN) o 60-70 %, snížena byla i celková mortalita u chirurgických a ortopedických nemocných. Stejně tak se osvědčily v prevenci TEN u pacientů hospitalizovaných z interních příčin (snížení hospitalizační mortality o více než 30 %). Veškeré tyto vlastnosti byly doloženy v mnoha klinických studiích zkoumajících efektivitu a bezpečnost aplikace^{10,11/}. Stejná či dokonce větší účinnost v léčbě tromboembolické nemoci proti nefrakcionovanému heparinu byla provázena dobrým bezpečnostním profilem. Též v profylaxi iniciace koagulace v rámci lokální mimotělní cirkulace (např. při hemodialýze, hemofiltraci apod.) je možno s výhodou použít LMWH.

f) Možnosti využití nízkomolekulárních heparinů v ambulantní praxi

Hlavní těžiště současné aplikace nízkomolekulárních heparinů v ambulantní praxi spočívá v možnosti léčby velké části (až 60 %) *nemocných s končetinovou flebotrombózou v domácím režimu*. Ambulantní léčbou došlo v řadě zemí, kde byly porovnávány náklady na ambulantní a hospitalizační léčbu, k podstatné redukci nákladů. Stavby komplikované plicní embolizací zůstávají nadále určeny k léčbě za hospitalizace.

Bezpečností a účinností léčby v domácím prostředí se zabývalo několik studií. Studie Levina^{8/} (porovnávající ambulantní léčbu enoxaparinem proti nitrožilní aplikaci nefrakcionovaného heparinu za hospitalizace) a Koopmana^{9/} (srovnání nadroparinu s UFH ve stejném uspořádání) na velkých souborech ukázaly, že rekurence tromboembolismu v obou režimech je srovnatelná, stejně tak množství hemoragických komplikací. Studie se nezabývaly účinkem na disoluci trombu, ale z jiných studií víme, že efektivita nízkomolekulárních heparinů a nefrakcionovaného heparinu na rekanalizaci uzávěru je obdobná.

Další oblastí, kde nízkomolekulární hepariny využíváme, je *prevence rekurence tromboembolické nemoci u určitých skupin nemocných* (například u gravidních žen s pozitivní anamnézou již prodělané žilní trombózy). Dále předepisujeme nízkomolekulární hepariny na přechodnou dobu za účelem *prevence žilního nebo tepenného tromboembolismu v situacích, kdy nemocný indikovaný k trvalé antikoagulační léčbě má podstoupit chirurgický nebo jiný instrumentální výkon*. Jde například o nemocné s fibrilací síní, s mechanickými náhradami chlopní, rekurentními žilními trombózami apod., kteří musí přechodně vysadit perorální antikoagulační medikaci a nemohou zůstat neléčení. Ukončení antikoagulační léčby warfarinem musí být provedeno pod clonou LMWH a na rozdíl od ukončení bez tohoto krytí může být provedeno náhle. Zpětné navedení na perorální antikoagulans musíme opět překlenout souběžným podáváním LMWH i warfarinu do doby dosažení účinného poklesu hladiny antikoagulačních faktorů (tj. INR nejméně 2,0).

g) Praktické aspekty ambulantní léčby flebotrombózy

Základem správné léčby je dobře stanovená diagnóza. V případě trombózy hlubokého žilního řečiště to platí zvláště, protože falešně negativní diagnóza nese riziko potenciálně fatální plicní embolizace a falešně pozitivní diagnóza riziko dlouhodobé antikoagulační léčby, s možnými hemoragickými komplikacemi. Dnes již víme, že v diagnostickém procesu nelze spoléhat na klinické vyšetření. Základem moderní diagnostiky je duplexní sonografie, případně flebografie. Při prvotním rozhodování, zda nemocného s bolestí a případně otokem končetiny na tato vyšetření

odeslat, je nám vodítkem spíše než vlastní klinický nález rozbor rizikových (disponujících) faktorů vzniku tromboembolické nemoci. Při známém predisponujícím stavu hovoříme o *sekundární* flebotrombóze, kde vyvolávající faktor může působit pouze dočasně (například sádrová fixace končetiny, těhotenství) nebo je dlouhodobého rázu (např. aktivní maligní proces), případně se jedná o trvalý stav (prokázaný trombofilní stav). Pokud není vyvolávající příčina zřejmá (a ani dodatečně nezjistíme laboratorně trombofilní terén), hovoříme o *idiopatické* trombóze (cca 25 % všech trombóz). Zde je důležitý základní anamnestický a klinický screening k odhalení event. časných známek maligního procesu. I při minimálním podezření je výhodnější takového pacienta hospitalizovat a doplnit další nutná vyšetření (sonografická, endoskopická, atd.). Rozhodující v úvaze o možnosti ambulantní léčby trombózy je *lokalizace trombu*: v případě ileofemorální trombózy ponecháváme nemocného v nemocnici a zvažujeme trombolytickou léčbu. Pro trombolytickou léčbu (kromě jasné indikace hemodynamicky destabilizující plicní embolizace) jsou vhodní mladší nemocní, bez známého rizika krvácení. U femorálních, femoropopliteálních nebo krurálních trombóz můžeme léčit ambulantně. Druhým momentem v rozhodování je *faktor pacienta* jako takového, možnost jeho edukace a zabezpečení aplikace LMWH ambulantně. Součástí léčby flebotrombóz stále zůstává kompresivní bandáž. Již *netrváme na klidovém režimu* (stáza může negativně ovlivnit průběh disoluce trombu). I tento poznatek umožnil přesun léčby trombóz do ambulantní sféry.

V případě, že se rozhodneme ponechat nemocného s flebotrombózou v ambulantní péči, musí být poučen o podstatě nemoci, musí zvládnout podkožní aplikaci LMWH nebo mít aplikaci zabezpečenu. Měl by vědět, jaká jsou základní rizika choroby a antikoagulační léčby (znát typické příznaky plicní embolizace a vědět o možnosti navození hemoragických komplikací). Pacient musí být rámcově seznámen, co přináší interakce léků a vědět, že každou změnu medikace musí lékaři hlásit. Samozřejmostí je poučení o životosprávě během antikoagulační léčby s ohledem na sportovní aktivity, stravu (důležité je upozornění na rovnoměrný přísun zeleniny). S nemocným zůstáváme v telefonickém kontaktu v dny, kdy nepřichází na odběr krve. Ještě před podáním první dávky LMWH bychom měli znát krevní obraz nemocného (pozor na trombocytopenii, případně anémii), stanovit výchozí protrombinový čas (INR) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), znát renální a jaterní funkce. Vzhledem k tomu, že od začátku podáváme nízkomolekulární heparin a warfarin současně, je nutné od 3.-4. dne léčby monitorovat INR a teprve jeho vzestup nad hodnoty 2,0 ve dvou po sobě jdoucích dnech umožňuje

ukončit aplikaci LMWH (po minimálně 5 dnech jeho podávání). Nízkomolekulární heparin podáváme v dávce 1 mg/kg hmotnosti 2x denně (resp. 0,1 ml na 10 kg) nebo 1,5 mg/kg (0,15 ml na 10 kg hmotnosti) jedenkrát denně. Warfarin podáváme od začátku v dávce, kterou považujeme s ohledem na věk nemocného a jeho hmotnost za dávku cílovou, tj. maximálně 5 mg denně. Vysoké iniciační dávky warfarinu (např. v minulosti užívaných 10-15 mg denně) mohou vést ke „spotřebování“ antikoagulačních proteinů C a S, tedy paradoxně k prokoagulačnímu stavu. Pouze u některých nemocných je žádoucí monitorovat efekt LMWH pomocí stanovení anti-Xa aktivity. Jde zejména o novorozence a děti, pacienty s těžší renální insuficiencí nebo renálním selháním, nemocné s extrémní hmotností (< 40 kg nebo > 100 kg) a pravděpodobně i gravidní. Tyto nemocné je tedy výhodnější léčit v nemocnici.

V některých případech velmi obtížně dosahujeme vzestupu INR na terapeutickou úroveň. Příčin může být několik: nemocní mohou být tzv. rychlí metabolizátoři warfarinu, mohou dokonce jevit jistý stupeň vrozené rezistence, často jde o problém nedostatečné spolupráce nemocného, případně přísunu stravy bohaté na vitamin K. Význam mají také lékové interakce (perorální kontraceptiva, nesteroidní antirevmatika, barbituráty, antihistaminika, antibiotika, amiodaron aj.). Při chronické medikaci warfarinem spíše čelíme problému občasných rizikových vzestupů INR, jejichž příčinou může být dávka neadekvátní vyššímu věku, hepatopatie, alkoholické excesy, hypermetabolické stavy (febrilie, tyreotoxikóza) nebo opět lékové interakce.

Důležitým praktickým aspektem je riziko krvácení. U nemocných léčených LMWH jsou známy faktory, které riziko zvyšují: ženy, vyšší věk, komorbidita (např. chirurgický zákrok, trauma, renální selhání), souběžná medikace (zejm. protidestičková léčba) a užití vyšších dávek antikoagulantia. Pravděpodobnost krvácení můžeme snížit vysazením protidestičkové léčby, provedením chirurgického zákroku až po odeznění účinku LMWH a úpravě aPTT či užitím dávky nízkomolekulárního heparinu adekvátní riziku i váze nemocného. Obecně není nutno riziko hemoragie přeceňovat, ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem je riziko téměř poloviční (metaanalýza více než 20 tisíc nemocných). V indikaci léčby flebotrombózy se pohybovalo riziko významného krvácení kolem 1 %, fatálního krvácení kolem 0,3 %, v indikaci léčby akutních koronárních syndromů bylo nefatální krvácení pozorováno v 1-2 %, fatální krvácení se v naprosté většině studií nevyskytlo či bylo ojedinělé^{12/}.

b) Způsob aplikace a dávkování

Hlavní výhody nízkomolekulárních heparinů jsou *intermitentní subkutánní*

Tabulka 3. Přehled dávkování nízkomolekulárních heparinů

	dávky užívané v prevenci	dávky užívané v léčbě
LEXANE (enoxaparin)	chirurgie - nízké riziko: 0,2 ml 1x denně s.c. - vyšší riziko: 0,4 ml 1x denně s.c. interna: 0,4 ml 1x denně s.c.	flebotrombóza/plicní embolizace 1 mg (0,1 ml)/10 kg hmotn. 2x denně s.c. nebo 1,5 mg (0,15 ml)/10 kg hmotn. 1x denně s.c. nestabilní AP/non-Q IM 1 mg/10 kg hmotn. 2x denně s.c. (+ ASA)
FRAXIPARIN (nadroparin)	chirurgie: 0,3 ml 1x denně s.c. ortopedie: 0,2–0,6 ml 1x denně s.c.	flebotrombóza/plicní embolizace 0,1 ml na 10 kg hmotn. 2x denně s.c. nestabilní AP/non-Q IM 0,4–0,7 ml 2x denně s.c. dle hmotn. (+ ASA)
FRAGMIN (dalteparin)	chirurgie - nízké riziko: 2 500 IU/den s.c. - vysoké riziko: 5 000 IU/den s.c.	flebotrombóza/plicní embolizace 200 IU/kg 1x denně s.c. nebo 100 IU/kg 2x denně s.c. nestabilní AP/non-Q IM 120 IU/kg 2x denně s.c. (+ ASA)
FLUXUM (parnaparin)	chirurgie - nízké riziko: 0,3 ml 1x denně s.c. - vyšší riziko: 0,4–0,6 ml 1x denně s.c. ortopedie: 0,4–0,6 ml 1x denně s.c.	flebotrombóza/plicní embolizace 0,6 ml 2x denně s.c.
CLIVARIN (reviparin)	chirurgie: 0,6 ml 1x denně s.c.	flebotrombóza/plicní embolizace 0,5 – 0,9 ml dle hmotn. 2x denně s.c.
TROPARIN (certoparin)	chirurgie: 3 000 IU 1x denně s.c.	není registrován v indikaci léčby

aplikace (1-2x denně), fixní dávkování dle tělesné hmotnosti, bez nutnosti monitorace antikoagulačního působení. Za těchto podmínek vedou k možnosti bezpečné léčby některých forem tromboembolické nemoci v domácím prostředí bez nutnosti hospitalizace. Nízkomolekulární hepariny jsou v současnosti lékem volby u hlubokých žilních trombóz, ať již komplikovaných plicní embolizací nebo bez ní. Podáváme podkožně 0,1 ml přípravku na 10 kg hmotnosti nemocného, efektivnější se ukázalo dávkování 2x denně po dobu alespoň 5 dnů, ve kterých již současně aplikujeme perorální antagonisty vitamínu K a LMWH vysazujeme ve chvíli, kdy INR dosáhne hodnoty nad 2,0 ve 2 po sobě jdoucích dnech. Obvyklá doba aplikace LMWH je 7-10 dnů.

i) Snášenlivost

Sledovány a porovnávány s nefrakcionovaným heparinem byly dalteparin, enoxaparin, nadroparin, reviparin a tinzaparin. Výsledky ukázaly, že četnost krvácení a rekurence TEN je obdobná, ale nízkomolekulární hepariny snižují významněji mortalitu během 3-6ti měsíčního sledování. Redukce relativního rizika úmrtí činila u LMWH 29 %. Tento přínos je více vyjádřen u nemocných s maligním onemocněním.

j) Perspektivní analoga heparinu

Ve skupině heparinů však nízkomolekulární hepariny zdaleka nejsou posledním krokem. Byly navrženy a jsou testovány systémy pro *perorální podávání heparinů*. Příkladem je aplikační systém na bázi vazby heparinu s N-(8,2-hydroxybenzoyl-amino) kaprylátem (SNAC) či s jinými N-acetylovanými aminokyselinami, které facilitují intestinální transport heparinu. Studie III. fáze *SNAC-heparinů* probíhají u flebotrombóz. Další novinkou jsou modifikace účinku nízkomolekulárního heparinu (například sulfatací) s cílem zvýšit efekt na inhibici faktoru Xa a naopak potlačit účinek na trombin. Tyto hepariny s nízkou afinitou k antitrombinu (LA-LMWH), které jsou zatím v preklinické fázi testování, tak mohou být řazeny spíše mezi inhibitory faktoru Xa.

Vyšší aktivitu anti-Xa mají tzv. *rationaly-designed LMWH* (rdLMWH). U nich je část molekuly odštěpena heparinázou a tento krok zvýší inhibici faktoru Xa několikanásobně. Výhodou je též fakt, že tyto rdLMWH jsou plně neutralizovatelné protaminem, zatímco klasické LMWH jen částečně. I tyto hepariny jsou zatím v preklinické fázi vývoje.

Literatura

- Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al. Hemostasis and thrombosis, Lippincott Williams Wilkins, 2001.
- Norris JA. Blood coagulation, Best Practice, 2003, 17, 3, 369-383.
- Mousa SA. Highlights of latest advances in antitrombotics, in Anticoagulants, antiplatelets and thrombolytics, Humana Press, New Jersey 2004, 1-7.
- Weitz JJ, Crowther MA. New anticoagulants, Am J Cardiovasc Drugs 2003, 3, 201-209.
- Mousa SA. Heparin and low molecular weight heparin in thrombosis, in Anticoagulants, antiplatelets and thrombolytics, Humana Press, New Jersey 2004, 35-48.
- Mousa SA. Are low molecular weight heparins the same? in Anticoagulants, antiplatelets and thrombolytics, Humana Press, New Jersey 2004, 49-61.
- Verstraete M, Fuster V, Topol EJ. Cardiovascular Thrombosis, Lippincott-Raven, NY, 1998.
- Levine M, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. NEJM 1996, 334: 677-681.
- Koopman MW, Prodoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. NEJM 1996, 334: 682-687.
- Kearon C, Salzman EW, Hirsh J. Epidemiology, Pathogenesis and Natural History of Venous Thrombosis, in Hemostasis and Thrombosis (ed. Colman RW), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, USA, 1152-1178.
- Browd SR, Ragel BT, Dawis GE et al. Prophylaxis for deep venous thrombosis in surgery: a review of the literature. Neurosurg Focus. 2004 Oct 15; 17(4): E1.
- Levine MN, Raskob G, Kearon C et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment, in Hemostasis and Thrombosis (ed. Colman RW), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, USA, 1356-1369.

POZNÁMKA

Vážení kolegové,

zvolené téma je nesmírně aktuální a stále nám předkládá svá úskalí. Proto na návrh autora otevíráme prostor pro Vaše dotazy či připomínky k celé oblasti antikoagulační léčby, převádění pacientů z parenterální aplikace na perorální a naopak, interakce atp. Přivítáme Vaše reakce, které i s odpovědí zveřejníme, autory ponecháme v anonymitě.

Redakční rada

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyrer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; Doc. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Votáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské adrese SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101