

Perioperační riziko v éře nových antikoagulancií

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D., doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA, MUDr. František Kováčík, MUDr. Marie Lazárová, MUDr. Jan Přeček

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Od roku 2012 jsou preferována nová antikoagulancia v prevenci cévních mozkových příhod a systémových tromboembolizací u pacientů s fibrilací síní. Tato velká kohorta nemocných vytváří novou specifickou problematiku optimální hemostázy v perioperačním období. V současné praxi užívaná nová antikoagulancia – *dabigatran* (Pradaxa) a *rivaroxaban* (Xarelto) – nevyžadují laboratorní monitoraci antikoagulace, ale zatím také nemají žádné specifické antidotum v případě krvácivých komplikací. Uvedená charakteristika a management nové antikoagulační léčby by měl přispět ke snížení celkového perioperačního rizika.

Klíčová slova: perioperační riziko, charakteristika dabigatranu a rivaroxabanu, rizika krvácení.

Perioperative risk in the era of novel oral anticoagulants

Novel oral anticoagulants in prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation are preferred since 2012. This large cohort of patients creates specific problems of optimal hemostasis in the perioperative period. In current practice used new anticoagulants – *dabigatran* (Pradaxa) and *rivaroxaban* (Xarelto) – do not require laboratory monitoring of anticoagulation, but we also have no specific antidote for bleeding complications. The characteristics and management of the new anticoagulant therapy should help to reduce the overall perioperative risk.

Key words: perioperative risk, properties of dabigatran and rivaroxaban, bleeding risk.

Urol. praxi, 2013; 14(2): 77–80

Úvod

Prevalence fibrilace síní (FS) je nejčastější supraventrikulární arytmií a v rozvinutých zemích se její výskyt odhaduje na 1,5–2%. FS je spojena s vyšší mortalitou, zejména díky tromboembolickým (TE) komplikacím, z nichž nejčastější jsou cévní mozkové příhody (CMP). Pacienti s FS jsou častěji hospitalizováni, mají sníženou zátěžovou kapacitu a relativně úzký vztah k srdečnímu selhání (1). Tato negativa se násobí v okamžiku, kdy daný pacient má podstoupit operační řešení z jakékoli příčiny. Předpokládá se, že přibližně 10% nemocných, podstupujících jakoukoli operaci, je na antikoagulační léčbě indikované z důvodu TE rizika při FS. Je předpoklad, že toto relativně velké množství pacientů bude narůstat a bude třeba, aby i operátor ovládal optimální antitrombotickou léčbu v perioperačním období. Vzhledem k tomu, že nejvyšší riziko hrozí z TE komplikací a přitom řada nemocných již užívá nová antikoagulancia místo Warfarinu, zaměříme se na antikoagulační problematiku v rámci komplexní léčby těchto nemocných v perioperačním období.

Po 50 letech uniformní antikoagulační léčby Warfarinem byla v posledním desetiletí vyvinuta řada nových antitrombotik. V roce 2012 byly v naší republice schváleny a zavedeny do klinické praxe 2 nové molekuly určené k antikoagulační léčbě nemocných s FS bez přítomnosti chlopenní vady. Jedná se o *dabigatran* (Pradaxa) a *rivaroxaban* (Xarelto). I přes existenci nových antikoagulancií však stále platí, že ke každému pacientovi je třeba

přistupovat individuálně a je třeba zohlednit poměr rizika TE komplikací a krvácivých komplikací. Toto není úkolem operátora, ale internisty/kardiologa, který volí způsob antikoagulační léčby na počátku, nicméně i operátor by měl znát, jak byla stanovena TE rizika a krvácivá rizika daného pacienta. TE riziko je dáno tzv. CHA2DS2Vasc skórovacím systémem (tabulka 1) a riziko krvácivých komplikací je dáno tzv. HAS-BLED skórovacím systémem (tabulka 2). Na základě rizika tromboembolizace je individuálně nastavena antitrombotická léčba (tabulka 3). Na operátorovi však zůstává stratifikace rizika krvácení u jednotlivých plánovaných chirurgických a intervenčních výkonů (tabulka 4). Nově aktualizované doporučené postupy pro léčbu fibrilace síní Evropské kardiologické společnosti

upřednostňují tato nová antikoagulancia před Warfarinem (2). V naší republice platí určité, specifické omezení Státního ústavu pro kontrolu léčiv, které je dáno stanovením úhradového mechanismu nových antikoagulancií, což de facto znamená, že před nasazením nových antikoagulancií je třeba prokázat nedostatečný efekt Warfarinu (tabulka 5).

Základní výsledky průlomových studií s novými perorálními antikoagulanciemi

Studie RE-LY (3) byla dvojité zaslepená, randomizovaná studie, která porovnávala dabigatran s Warfarinem v prevenci tromboembolických příhod u nemocných s FS a nejméně jedním rizikovým faktorem pro vznik CMP na více jak 18 000

Tabulka 1. Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopenní vady pro stanovení antitrombotické léčby dle CHA2DS2Vasc skórovací stratifikace

Rizikové faktory dle CHA2DS2Vasc stratifikace	Body – skóre
Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk > 75 let	2
Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Srdeční selhání/ levokomorová dysfunkce	1
Věk 65–74 let	1
Ženské pohlaví	1
Cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát	1
Maximum	9
CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka	

Tabulka 2. Stanovení rizika krvácení dle rizikové stratifikace HAS-BLED

1. písmeno rizikového faktoru	Rizikový faktor krvácení	Body – skóre
H Hypertenze	Hypertenze	1
A Abnormal	Porucha ledvinových či jaterních funkcí (1 bod za každou)	1 nebo 2
S Stroke	Cévní mozková příhoda	1
B Bleeding	Krvácení	1
L Labile	Kolísavá INR hodnota	1
E Elderly	Věk > 65 let	1
D Drugs	Léky nebo alkohol (1 bod za každý)	1 nebo 2
Maximum		9

INR – mezinárodní normalizovaný poměr. Hypertenze je definována jako systolický tlak krve > 160 mmHg. Abnormální funkce ledvin je definována jako přítomnost chronické dialýzy, nebo stav po transplantaci ledviny, nebo hladina kreatininu v séru $\geq 200 \mu\text{mol/l}$. Abnormální funkce jater jsou definovány jako chronické onemocnění jater (např. cirhóza), nebo biochemické poškození jater ve smyslu signifikantně zvýšeného bilirubinu (dvojnásobek horního limitu normy ve spojení s trojnásobkem horního limitu normy u transamináz – AST/ALT/alkalická fosfatáza). Krvácení znamená krvácení v anamnéze, nebo přítomnost predispozice ke krvácení (krvácivá diatéza, anémie aj.). Jako kolísavá INR hodnota jsou nestabilní/vysoké hodnoty INR nebo časté hodnoty mimo terapeutické rozmezí (např. 60 %). Léky nebo alkoholem je míněna doprovodná léčba např. antiagregancií, nesteroidními antiflogistiky nebo nadměrné pití alkoholu

Tabulka 3. Doporučení pro prevenci tromboembolie dle rizikových faktorů CHA2DS2Vasc stratifikace

Rizikové faktory dle tabulky 1	Doporučená antitrombotická léčba
Žádný rizikový faktor	
Minimální riziko CMP/TE	Žádná antitrombotická léčba
Počet rizikových faktorů = 1*	
Střední riziko CMP/TE	Možná volba mezi antikoagulací a antiagregací (ASA) – preference antikoagulace: Warfarin (INR = 2,0–3,0), nebo dabigatran nebo rivaroxaban s limitací**
Počet rizikových faktorů > 1	
Vysoké riziko CMP/TE	Warfarin (INR = 2,0–3,0), nebo dabigatran, nebo rivaroxaban s limitací**

* – pokud jediným rizikovým faktorem není ženské pohlaví; ** – limitace u nás jsou dány Souhrnem údajů o léku (SPC) a Rozhodnutím Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL); INR – mezinárodní normalizovaný poměr; CMP – cévní mozková příhoda; TE – tromboembolizmus; ASA – kyselina acetylsalicylová

Tabulka 4. Stratifikace rizika krvácení chirurgických a intervenčních výkonů

Vysoké riziko krvácení	Střední riziko krvácení	Nízké riziko krvácení
Neurochirurgické operace	Břišní operace	Stomatologické výkony
Srdeční operace v mimotělním oběhu	Urologické operace	Katetrizační ablace
Resekce aneuryzmatu abdominální aorty	Torakotomie	Elektivní srdeční katetrizace
Velké cévní rekonstrukční operace (např. totální endoprotézy kyčelního či kolenního kloubu)	Plastická chirurgie	Endoskopické výkony: ■ gastrokopie, kolonoskopie (s i bez diagnostické biopsie) ■ implantace biliárního stentu ■ endosonografie (bez biopsie)
Velké ortopedické operace		Odběr periferní krve Zavedení centrálního žilního katétru (via v. jugularis, v. femoralis)
Biopsie solidních orgánů (např. jater, ledvin)		Dermatologické výkony
		Oční operace

Weltermann A, et al.: Wien Klin Wochenschr 2012; 124: 340–347. Upraveno dle Hradec J.: Medical Tribune, Kapitoly z kardiologie 4/2009

nemocných. Z výsledků vyplynulo, že dabigatran v dávce $2 \times 110 \text{ mg}$ nebyl horší jak Warfarin v prevenci CMP a TE komplikací ($P < 0,001$) a dabigatran v dávce $2 \times 150 \text{ mg}$ byl účinnější než Warfarin v prevenci CMP a TE komplikací ($P < 0,001$). Výskyt velkých krvácivých komplikací bylo proti Warfarinu signifikantně méně ve skupině léčené dabigatranem v dávce $2 \times 110 \text{ mg}$ ($P < 0,003$) a nesignifikant-

ně méně ve skupině léčené dabigatranem v dávce $2 \times 150 \text{ mg}$ ($P = 0,31$), přitom výskyt krvácivých CMP byl proti Warfarinu signifikantně nižší v obou skupinách léčených dabigatranem ($P < 0,001$).

Studie ROCKET-AF (4) byla dvojité zaslepená, randomizovaná studie, která porovnávala rivaroxaban v dávce $20 \text{ mg } 1 \times \text{ denně}$ s Warfarinem v prevenci CMP a TE příhod u nemocných s FS

ve zvýšeném riziku vzniku CMP na více jak 14 000 nemocných. Z výsledků vyplynulo, že rivaroxaban nebyl horší jak Warfarin v prevenci CMP a tromboembolizace ($P < 0,001$) a výskyt velkých i menších krvácivých komplikací byl v obou skupinách srovnatelný, nicméně výskyt krvácivých CMP byl proti Warfarinu signifikantně nižší ve skupině léčené rivaroxabanem ($P < 0,02$) a výskyt fatálních krvácivých komplikací byl rovněž signifikantně nižší ve skupině léčené rivaroxabanem ($P < 0,003$).

Společné specifické vlastnosti nových antikoagulancií

Na základě uvedených klinických studií mají být tato nová antikoagulantia upřednostňována před Warfarinem u většiny pacientů s výjimkou těch, kde se velmi dobře daří kontrolovat účinné INR Warfarinem (INR = 2,0–3,0). Obě nová antikoagulantia mají proti Warfarinu relativně krátký poločas (5–17 hodin) a nevyžadují laboratorní monitoraci antikoagulace především proto, že mají proti Warfarinu diametrálně méně lékových či potravinových interakcí. Žádné z nových antikoagulancií nemá specifický koagulační test pro kontrolu dávkování (5, 6) a také žádné z nich zatím nemá specifické antidotum.

Abychom dobře porozuměli dávkování a časování antikoagulační léčby i krvácivým komplikacím, je třeba se podívat na základní charakteristiku těchto nových molekul.

Dabigatran-etexilát (Pradaxa) – základní vlastnosti

Jedná se o perorální přímý inhibitor trombinu a jde o prolečivo, které je v játrech konvertováno na účinný dabigatran. Dabigatran inhibuje jak volný trombin, tak trombin vázaný na fibrin.

Charakteristika: Absolutní biologická dostupnost je přibližně 6,5 % a maximální koncentrace je dosaženo za 0,5–6,0 hodin po perorálním podání. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (34–35 %) a dabigatran je dominantně vylučován ledvinami v nezměněné formě. Průměrný terminální poločas je 12–17 hodin. Při renální insuficienci a u starších pacientů je expozice dabigatranem zvýšena.

Interakce: Kontraindikováno je současné podávání systémového ketokonazolu, cyklosporinu, itra-konazolu, takrolimu a dronedaronu. Nedoporučuje se současné podávání rifampicinu nebo třezalky tečkované. Současná medikace amiodaronu, klaritromycinu a nesteroidních antirevmatik zvyšuje plazmatickou koncentraci dabigatranu až o 50 % a medikace verapamilu až o více než 100 %.

Dávkování v indikaci prevence CMP a TE u nemocných s nonvalvulární FS: Doporučená dávka dabigatranu je $150 \text{ mg } 2 \times \text{ denně}$. Pro pa-

Tabulka 5. Limitace léčby dabigatranem nebo rivaroxabanem stanovené SÚKL (primární nedostatečná prevence Warfarinem)

Limitace SÚKL

- nemožnost pravidelných kontrol INR
- nežádoucí účinky při léčbě Warfarinem
- nemožnost udržet INR v rozmezí 2,0–3,0*
- rezistence na Warfarin = >10 mg/den

INR – mezinárodní normalizovaný poměr; * – 2 ze 6 měření nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí; SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

ciency ve věku 80 let a vyšším a pro pacienty, kteří současně užívají verapamil, je doporučena dávka 110 mg 2 × denně, u ostatních je voleno mezi těmito dávkami dle funkce ledvin a rizika krvácení.

Přechod z dabigatranu na parenterální antikoagulaci

První dávka parenterálního antikoagulačního přípravku by měla být podána v době, kdy by měla být užita další dávka dabigatranu, což je 12 hodin po podání poslední dávky dabigatranu, ať se jedná o kontinuální infuzní léčbu, nebo o aplikaci LMWH.

Převod z parenterální antikoagulace na dabigatran

U nemocných s renální insuficiencí je při přechodu z kontinuální intravenózní léčby nefrakcionovaným heparinem vhodná monitorace aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT). Pokles aPTT na hodnoty blízké se normě indikuje možnost podání první dávky dabigatranu (8). U nemocných s normální funkcí ledvin je léčba dabigatranem zahájena v okamžiku vysazení parenterální infuze. U pacientů, kterým je parenterální antikoagulační léčba LMWH podávána s pevným dávkovacím schématem, měla by být léčba dabigatranem zahájena do 2 hodin před další plánovanou dávkou LMWH.

Přechod z Warfarinu na dabigatran

Warfarin by měl být vysazen a léčba dabigatranem by měla být zahájena dle standardního schématu, pokud hladina INR poklesne pod 2,0.

Přechod z dabigatranu na Warfarin

Při přechodu z dabigatranu na Warfarin je nutno vzít v úvahu renální funkci pacienta. Renální insuficience prodlužuje antikoagulační efekt dabigatranu. Proto při clearanci kreatininu $\geq 0,83$ ml/s zahájíme léčbu Warfarinem 3 dny před vysazením dabigatranu a při clearanci kreatininu $\geq 0,5$ až $< 0,83$ ml/s 2 dny před vysazením dabigatranu.

Monitorace léčby dabigatranem

Během medikace dabigatranem se parametry antikoagulace nemonitorují. Při nutnosti akutního

chirurgického výkonu, při podezření na předávkování dabigatranem, či při závažném krvácení, je možno zjistit aktuální stav hemostázy, resp. účinnosti antikoagulace stanovením aPTT. Jeho prodloužení na > 80 s, nebo prodloužení aPTT na dvojnásobek horní hranice normálních hodnot, je marker účinné antikoagulace, resp. marker zvýšeného rizika krvácení (8). Na většině pracovišť je již dostupné také měření dilutovaného trombinového času (Hemoclot®, HYPHEN BioMed, Neuville-sur-Oise, Francie) se stanovením kvantitativní hladiny dabigatranu v plazmě. Koncentrace dabigatranu v plazmě nad 200 ng/ml (cca 65 s) je spojena se zvýšeným rizikem krvácení (9). Pokud by tato vyšetření měla sloužit jako marker účinnosti antikoagulace, pak by tato vyšetření měla být zásadně prováděna ráno před podáním další dávky, tedy v době předpokládané minimální koncentrace dabigatranu. Naopak normální hodnoty aPTT a dilutovaného trombinového času znamenají, že není klinicky významný antikoagulační efekt dabigatranu. Dalšími možnými markery jsou pro kvalitativní hodnocení antikoagulačního účinku dabigatranu ještě také ekarinový čas (ECT) a trombinový čas (TT), ale výsledky TT jsou závislé na použitém koagulometru, proto všeobecně nelze poskytnout referenční hodnoty. Pouze v případě normálních hodnot TT lze opět konstatovat, že není přítomen klinicky významný účinek dabigatranu. PT a INR mohou být falešně pozitivní a neměly by být vůbec prováděny.

Rivaroxaban (Xarelto) – základní vlastnosti

Jde o látku ze skupiny tzv. xabanů a působí jako přímý, perorálně účinný inhibitor koagulačního faktoru Xa. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní i vnější metabolické cesty koagulační kaskády tím, že inhibuje vznik trombinu i vytváření trombu, ale neinhibuje vlastní trombin a nemá žádný vliv na trombocyty.

Charakteristika: Absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu při podání dávky 20 mg je 66 % při podání nalačno a 81 % při podání s jídlem. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 2–4 hodiny po podání. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 92–95 % a z podané dávky se přibližně 2/3 metabolicky degradují. Polovina je vylučována ledvinami a druhá polovina stolicí. Po podání dávky 10 mg per os je eliminační poločas 7–11 hodin. Při snížené funkci ledvin je expozice rivaroxabanem zvýšena.

Interakce: Současné podávání se systémovými azolovými antimykotiky (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo s ritonaviry se nedoporučuje. Při současném

podávání s fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem či s třezalkou je třeba opatrnosti.

Dávkování v indikaci prevence CMP a TE u nemocných s nonvalvulární FS: Doporučená dávka rivaroxabanu je 20 mg jednou denně s jídlem. U pacientů s mírnou až středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 0,5–0,83 ml/s) není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou renální nedostatečností s clearancí kreatininu 0,25–0,49 ml/s je nutná velká opatrnost a lze také zvážit dávku 15 mg 1 × denně. U pacientů s clearancí kreatininu $< 0,25$ ml/s se podávání rivaroxabanu nedoporučuje.

Přechod z rivaroxabanu na parenterální antikoagulaci

První dávka parenterálního antikoagulačního přípravku by měla být podána v době, kdy by měla být užita další dávka rivaroxabanu (při medikaci 1 × denně – za 24 hodin od poslední dávky rivaroxabanu).

Přechod z parenterální antikoagulace na rivaroxaban

U nemocných na kontinuální intravenózní léčbě nefrakcionovaným heparinem musí být léčba rivaroxabanem zahájena v okamžiku vysazení parenterální infuze. U pacientů, kterým je parenterální antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem (LMWH) podávána s pevným dávkovacím schématem, měla by být léčba rivaroxabanem zahájena 0 až 2 hodiny před další plánovanou dávkou LMWH.

Přechod z Warfarinu na rivaroxaban

Warfarin by měl být vysazen a léčba rivaroxabanem by měla být zahájena, pokud je hladina INR $\leq 3,0$. Rivaroxaban nevyžaduje rutinní sledování koagulace a INR není pro měření jeho antikoagulační aktivity validní, proto by neměl být k tomuto účelu používán.

Přechod z rivaroxabanu na Warfarin

Warfarin by měl být podáván současně s rivaroxabanem tak dlouho, dokud není hladina INR $\geq 2,0$ (většinou 2–3 dny). Po dobu prvních dvou dnů by mělo být použito standardní úvodní dávkování Warfarinu (10 mg/den) s následným dávkováním na základě výsledků INR, přitom INR by mělo být provedeno až po 24 hodinách po poslední společné medikaci a přitom před podáním další dávky rivaroxabanu.

Monitorace léčby rivaroxabanem

Během medikace rivaroxabanu se parametry antikoagulace nemonitorují. Zvýšený je protrom-

Tabulka 6. Dočasné přerušení léčby dabigatranem dle renálních funkcí a dle závažnosti plánovaného chirurgického nebo invazivního výkonu

Renální funkce (Clearance kreatininu)	Běžné riziko	Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý výkon
≥ 80 ml/min. tj. ≥ 1,33 ml/s	24 hod. před	2 dny před
≥ 50–< 80 ml/min tj. ≥ 0,83–< 1,33 ml/s	1–2 dny před	2–3 dny před
≥ 30–< 50 ml/min tj. ≥ 0,5–< 0,83 ml/s	2–3 dny před (> 48 hod.)	4 dny před

binový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a vypočtený mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Pokud je to klinicky indikováno, aktuální stav hemostázy, resp. účinnost antikoagulace, může být hodnocena stanovením hodnoty PT. Hodnota PT v tom případě slouží jen jako kvantitativní marker účinnosti antikoagulace, resp. marker zvýšeného rizika krvácení a nemůže sloužit ke kvalitativnímu hodnocení antikoagulace pro dávkování rivaroxabanu, na rozdíl od hodnocení INR při medikaci Warfarinu (7).

Management pacientů léčených novými antikoagulanty v případě chirurgického výkonu

Základním hlediskem, jak dlouho před výkonem je nutno antikoagulační léčbu přerušit, je urgentnost zákroku, riziko krvácení spojené s konkrétním výkonem a aktuální renální funkce pacienta. U plánovaných chirurgických výkonů vycházíme z rizika krvácení při konkrétních operacích a invazivních výkonech (tabulka 4). V případě dabigatranu se potřebná doba přerušení antikoagulační léčby řídí renálními funkcemi pacienta (tabulka 6). Rivaroxaban by měl být vysazen minimálně 24 hodin před výkonem, při významné renální insuficienci adekvátně déle.

V případě urgentních výkonů je vždy nutno pečlivě zvažovat riziko krvácení proti benefitu chirurgického výkonu a dle tohoto poměru se pokusit odložit operaci o několik hodin od poslední dávky antikoagulancia, ev. dle monitorace aPTT u dabigatranu a PT u rivaroxabanu. U výkonů z vitální indikace, které musí být realizovány bezprostředně, je předpoklad krvácivých komplikací, které se řeší individuálně – viz dále.

Reinicializace léčby novými antikoagulanty po chirurgickém výkonu závisí na typu výkonu, stavu hemostázy pacienta a riziku tromboembolických komplikací daného pacienta. Vzhledem k rychlému nástupu antikoagulačního účinku nových antikoagulantů, hlavním kritériem zůstává stabilita hemostázy. Pokud není jistota stability hemostázy, lze jako první dávku prevence tromboembolizace podat empiricky adekvátní dávku LMWH a za 12 hod. po první dávce LMWH lze

podat původní dávku nového antikoagulancia. Pokud je hemostáza po operaci dostatečná, zahajujeme terapii původní dávkou antikoagulancia 4–6 hodin po výkonu (u dabigatranu 4 hodiny po výkonu, u rivaroxabanu 6–10 hod. po výkonu) a v následném období již dáváme standardně jak před operací. Je třeba sledovat renální funkce, kde náhlé snížení funkce může vést k výraznému zvýšení plazmatické hladiny antikoagulantů. Proto se doporučuje pečlivé sledování clearance kreatininu v pooperačním období a individualizace dávkování dle aktuálních výsledků.

Krvácivé komplikace

Krvácivé komplikace řešíme individuálně mechanickou kompresí, chirurgickou intervencí, náhradou tekutin, transfuzí krevních derivátů nebo komponent. Při život ohrožujícím krvácení, které nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu, aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (např. FEIBA) nebo rekombinantní faktor VIIa. Zatím však jsou s těmito látkami velmi omezené klinické zkušenosti. Jedna malá studie našla normalizaci koagulačních testů koncentrátem neaktivovaného protrombinového komplexu u nemocných antikoagulovaných rivaroxabanem, ale tento efekt nebyl pozorován u dabigatranu (10). V jiné studii dokázala nízkodávkovaná FEIBA zrušit antikoagulační aktivitu rivaroxabanu i dabigatranu, nicméně na standardizaci klinického efektu se stále čeká (11). Protamin sulfát a vitamin K antikoagulační aktivitu nových antikoagulantů neovlivňují. Neexistují ani žádné zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyselina tranexamová, kyselina aminokaproová). V případě rivaroxabanu nelze očekávat jeho odstranění ani dialýzou. V případě dabigatranu lze indikovat hemodialýzu nebo hemoperfuzi přes aktivní uhlí ke snížení plazmatické koncentrace dabigatranu (12).

Závěr

Od roku 2012 jsou preferována nová antikoagulancia v prevenci cévních mozkových příhod a systémových tromboembolizací u pacientů s fibrilací síní. Tato velká kohorta nemocných vy-

tváří novou specifickou problematiku optimální hemostázy v perioperačním období. V současné praxi preferovaná, nová antikoagulancia – dabigatran (Pradaxa) a rivaroxaban (Xarelto) – nevyžadují laboratorní monitoraci antikoagulace, ale zatím také nemají žádné specifické antidotum v případě krvácivých komplikací. Uvedený management nové antikoagulační léčby by měl přispět ke snížení celkového perioperačního rizika.

Literatura

1. Dewilde S, Carey IM, Emmas C, et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart* 2006; 92: 1064–1070.
2. Camm AJ, Lip GHY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–2747.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
5. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1413–1425.
6. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107: 985–997.
7. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost* 2011; 105: 735–736.
8. Huisman MV, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107(5): 838–847.
9. Eikelboom J, 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): 2363–2672.
10. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–1579.
11. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217–224.
12. van Ryn J, Neubauer M, Flieg R, et al. Successful removal of dabigatran in flowing blood with an activated charcoal hemoperfusion column in an in vitro test system (abstract P485). *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010; 57(Suppl 1): A94.

Článek přijat redakcí: 7. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 14. 1. 2013

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

petr.heinc@fnol.cz

**Komentář k článku Heince P. „Perioperační riziko v éře nových antikoagulancií“
Urol. praxi, 2013; 14(2): 77–80.**

Urol. praxi, 2013; 14(2): 81

Díky vysoké incidenci onemocnění vyžadujících trvalou nebo dlouhodobou antikoagulační léčbu je nutné, aby lékaři chirurgických oborů znali její rámcové indikace, kontraindikace, možné kombinace používaných léků a jejich interakce. Znalost těchto informací umožní bezpečně provést invazivní výkony či operace a zvládnout případné komplikace související s uvedenou léčbou. Článek uvádí velmi důležité informace o lécích ze dvou skupin zavedených v posledních letech. Jedná se o přímé inhibitory trombinu (skupina gatrany, látka dabigatran, Pradaxa®) a inhibitory aktivovaného koagulačního faktoru X (skupina xabany, látka rivaroxaban, Xarelto®). Uvedené látky se již v současnosti používají k prevenci žilní trombembolické nemoci po náhradách velkých kloubů dolních končetin, prevenci ischemické mozkové příhody a embolizace u nechlopenní fibrilace síní a prevenci a léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Vzhledem k dosavadnímu vývoji lze předpokládat jejich širší použití, jemuž zatím brání vysoká cena a určitá indikační omezení. Pro urology jsou důležité i díky možnému odhadu rizika vzniku trombembolické nemoci a krvácení pomocí skórovacích systémů uvedených v článku, nutnosti změny dávkování při renální insuficienci, možnosti sekvenčního použití s warfarinem a nízkomolekulárními hepariny, ale i omezeným možností monitorace účinku a nedostupností antidot. Kromě uvedených léků se to týká i dalších látek (edoxaban, apixaban, Eliquis®; ticagrelor, Brilique® apod.), se kterými se budeme setkávat stále častěji. O jejich významu svědčí i samostatné číslo Lékařských listů (01/2013) věnované této problematice, které doporučují pro detailnější studium.

MUDr. Kamil Belej, Ph.D.

Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice
U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6
belejkam@uvn.cz