

# Laboratórne monitorovanie liečby novými perorálnymi antikoagulanciami – spoločné odporúčania odborných spoločností

Remková A<sup>1</sup>, Hulíková M<sup>2</sup>, Kubisz P<sup>3</sup>, Šimková I<sup>4</sup>, Kamenský G<sup>5</sup>,  
Lazúrová I<sup>6</sup>, Payer J<sup>7</sup>, Štvrtinová V<sup>8</sup>, Turčáni P<sup>9</sup>

## **Odborné spoločnosti Slovenskej lekárskej spoločnosti**

Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu

Slovenská kardiologická spoločnosť

Slovenská internistická spoločnosť

Slovenská angiologická spoločnosť

Slovenská neurologická spoločnosť

## **Autorský kolektív**

<sup>1</sup>prof. MUDr. Anna Remková, PhD., DrSc., členka výboru Slovenskej internistickej spoločnosti a Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

<sup>2</sup>doc. MUDr. Mária Hulíková, CSc., členka výboru Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

<sup>3</sup>prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc., predseda Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

<sup>4</sup>prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., predsedníčka Slovenskej kardiologickej spoločnosti

<sup>5</sup>doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc., člen výboru Slovenskej kardiologickej spoločnosti a hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva SR pre kardiológiu

<sup>6</sup>prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc., predsedníčka Slovenskej internistickej spoločnosti

<sup>7</sup>prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., podpredseda Slovenskej internistickej spoločnosti a hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva SR pre vnútorné lekárstvo

<sup>8</sup>prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc., predsedníčka Slovenskej angiologickej spoločnosti

<sup>9</sup>prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD., člen výboru Slovenskej neurologickej spoločnosti a hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva SR pre neurológiu

## Indikácie na stanovenie antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulancií

Nové perorálne antikoagulanty (NOAC) pôsobia špecificky buď na trombín (dabigatran, resp. jeho predliek dabigatranetexilát) alebo na faktor Xa (rivaroxaban, apixaban).

Dabigatran a rivaroxaban sú v súčasnosti na Slovensku schválené na tromboprolaxiu v ortopedickej chirurgii (po náhrade bedrového alebo kolenného kĺbu), ďalej na prevenciu mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení a v prípade rivaroxabanu aj na liečbu hlbokej venózne trombozy. Na rozdiel od antagonistov vitamínu K (warfarínu) NOAC nevyžadujú pravidelné laboratórne monitorovanie hemokoagulačných parametrov.

Existujú však určité situácie, pri ktorých je užitočné stanovenie antikoagulačného účinku v rozhodovaní o ďalšom postupe – **tabuľka 1** (1). Jednou z týchto situácií môže byť napr. príprava na chirurgický alebo iný invazívny výkon. Ak je pritom vysoké riziko krvácania, alebo ak sa plánuje neuraxiálna anestézia, je vhodné pred týmto výkonom potvrdiť, že nie je prítomný ani reziduálny

**Tabuľka 1.** Stanovenie antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulanty v špecifických situáciách (1):

Krvácanie/vznik trombozy
Pred chirurgickým alebo invazívnym výkonom
Podozrenie na predávkovanie
Sub- alebo supra-terapeutické hladiny v dôsledku interakcie liekov
Sub- alebo supra-terapeutické hladiny pri extrémnej hmotnosti
Supra-terapeutické hladiny pri poruche obličkových funkcií/pečene
Overenie spolupráce (kompliance) pacienta

antikoagulačný účinok (2). Ak pacient vyžaduje semiurgentný invazívny výkon, pomocou kvantitatívneho stanovenia koncentrácie lieku možno lepšie posúdiť pomer medzi rizikom krvácania oproti riziku odkladu výkonu. Rovnako môže byť užitočné stanovenie antikoagulačnej aktivity aj u pacientov liečených NOAC pri závažnom úraze.

Klinici môžu využiť stanovenie antikoagulačného účinku NOAC u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 30 – 49 alebo 15 – 30 ml/min), ako aj u pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg alebo > 120 kg.

Stanovenie antikoagulačného účinku NOAC je vhodné u pacientov s náhlou ischemickou mozgovou príhodou, ak sa uvažuje o podaní tkanivového aktívatora plazminogénu, alebo na stanovenie, či je vznik mozgovej príhody dôsledkom non-adherencie k liečbe. Podobne aj u pacientov so závažným krvácaním stanovenie antikoagulačného účinku NOAC napomáha identifikovať mechanizmus zodpovedný za krvácanie.

## Možnosti stanovenia antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulanty

Globálne koagulačné testy typu tzv. protrombínového času (PT, štandardizovaný ako medzinárodný normalizovaný pomer – INR) a aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (APTT), používané rutinne na monitorovanie konvenčných antikoagulanty – antagonistov vitamínu K alebo derivátov heparínu, nemusia vždy spoľahlivo odrážať antikoagulačnú aktivitu NOAC. Podľa medzinárodných odporúčaní (1) možno pri liečbe NOAC využiť dva typy koagulačných testov.

Prvým typom sú testy semikvantitatívneho charakteru, ktoré sú nenáročné a ľahko dostupné

**Tabuľka 2.** Najdôležitejšie laboratórne testy na stanovenie antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulantov (3). Odber krvi v dobe minimálnej koncentrácie = pred užitím nasledujúcej dávky lieku

Test	Charakteristika
<b>Dabigatran</b>	
Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT)	Vzťah dávka – odpoveď nie je lineárna, s relatívne prudkým vzostupom pri nízkych koncentráciách prechádzajú na takmer lineárne zvyšovanie od koncentrácie 200 ng/ml.
Trombínový čas (TT)	Linearita dávka – odpoveď, ale pri zvyšovaní dávky dochádza k nadmernej odpovedi.
Dilučný trombínový čas (dTT)	Linearita dávka – odpoveď, s primeranou odpoveďou na zvyšujúcu sa dávku.
<b>Rivaroxaban</b>	
Protrombínový čas (PT)	Linearita dávka – odpoveď, s primeranou odpoveďou na zvyšovanie dávky. Závisí od typu použitého tromboplastínu (vhodný Neoplastín), riešením by mohla byť štandardizácia pomocou medzinárodného indexu senzitivity (ISI) a ISI-rivaroxaban s konverziou pomeru PT na INR kalibrovanej pre rivaroxaban (INR-rivaroxaban).
Anti-Xa aktivita	Linearita dávka – odpoveď, s primeranou odpoveďou na zvyšovanie dávky.

vo väčšine laboratórií, najmä v urgentných klinických situáciách. Výsledky týchto testov by mali poukazovať na supratherapeutickú, terapeutickú alebo subtherapeutickú antikoaguláciu. Nemajú sa používať na stanovenie plazmatickej koncentrácie lieku.

Druhý typ testov dáva kvantitatívne výsledky s presným stanovením hladiny lieku. Výsledky závisia na tom, kedy pacient užil poslednú dávku lieku a vyžadujú interpretáciu aj vo vzťahu k dávke, príslušnému biologickému polčasu a potenciálnym faktorom ovplyvňujúcim farmakokinetiku. Prehľad vhodných testov pre dabigatran a rivaroxaban je uvedený v **tabuľke 2** (3).

### 1. Posúdenie antikoagulačného účinku dabigatranu

Hladina dabigatranu v plazme dosahuje vrchol ( $C_{max}$ ) asi 2 hodiny po požití lieku, keď je jeho priemerná koncentrácia 175 ng/ml, vo vyváženom režime pri dávkovaní dabigatranetexilátu 150 mg 2-krát denne. V čase najnižšej účinnosti, t. j. na konci dávkovacieho intervalu (12 hodín po užití poslednej dávky) je jeho

koncentrácia v plazme ( $C_{min}$ ) v priemere 91,0 ng/ml. Biologický polčas dabigatranu sa predlžuje pri poruche obličkových funkcií. Pri klírense kreatinínu 80 ml/min je jeho polčas 13 hodín a zvyšuje sa na 27 hodín pri poklese pod 30 ml/min. Účinok dabigatranu na laboratórne koagulačné testy je závislý od dávky (1, 2, 4, 5).

APTT je citlivý pre dabigatran a vykazuje 2-fázovú koreláciu, so strmým vzostupom pri nízkych koncentráciách a s lineárnym vzostupom pri koncentracii dabigatranu nad 200 ng/ml. Pri dávkovaní 150 mg 2-krát denne je pomer APTT v čase vrcholu asi 2-násobkom kontrolnej hodnoty a v čase minimálnej účinnej koncentrácie je pomer APTT približne 1,5-násobkom kontrolnej hodnoty. APTT (a TT) sa stáva významne nemerateľným pri vyšších koncentráciách dabigatranu, a najmä pri predávkovaní dabigatranom. Preto by výrazné predĺženie APTT pri liečbe dabigatranom malo byť doplnené inými špecifickejšími testami – ekarínovým koagulačným časom (ECT) alebo dilučným TT (dTT).

PT nie je vhodným testom na stanovenie antikoagulačného účinku dabigatranu.

Trombínový čas (TT) je citlivý na antitrombínový účinok dabigatranu a vykazuje lineárnu koreláciu s koncentráciou dabigatranu, ale výrazne sa predlžuje už pri nízkych hladinách lieku. Je užitočným testom na stanovenie minimálnej hladiny dabigatranu (5). Ak je TT normálny, možno bezpečne konštatovať, že hladina dabigatranu je veľmi nízka a riziko krvácania u pacienta je podobné ako u iných pacientov, ktorí sa podrobujú invazívnemu výkonu.

Dilučný TT (dTTT) je citlivý koagulačný test presne kalibrovaný na dabigatran, komerčne dostupný ako Hemoclot® test. Vykazuje lineárnu koreláciu s hladinou dabigatranu v plazme. Tento test predstavuje rýchlu metódu na kvantitatívne stanovenie terapeutickej a supratherapeutickej koncentrácie dabigatranu (5).

## 2. Posúdenie antikoagulačného účinku rivaroxabanu

Hladina rivaroxabanu dosahuje vrchol v plazme za 2 až 4 hodiny po požití lieku. Pri liečbe hlbokkej venóznej trombózy s dávkovaním rivaroxabanu 20 mg 1-krát denne je jeho najvyššia koncentrácia (za 2 až 4 hodiny) v priemere 215 µg/l a najnižšia koncentrácia (asi za 24 h po poslednej dávke) v priemere 32 µg/l. Biologický polčas rivaroxabanu závisí od funkcie obličiek. Účinok rivaroxabanu na koagulačné testy je závislý od dávky (1, 2, 4).

PT vykazuje pri rivaroxabane linearitu medzi dávkou a odpoveďou a predlžuje sa v rovnakej miere so stupňom inhibície faktora Xa. PT je užitočným testom na kvalitatívne určenie prítomnosti alebo neprítomnosti rivaroxabanu. Normálny PT vylučuje klinicky významnú intenzitu antikoagulácie rivaroxabanom. PT môže pomôcť aj pri potvrdení predávkovania rivaroxabanom. Výsledok PT pri liečbe rivaroxabanom však závisí od použitého testu (druhu trombolastínu). Preto by sa mali používať testy

špecificky kalibrované pre rivaroxaban (Neoplastín). Vhodná štandardizácia a kalibrácia trombolastínových reagensí môže zlepšiť interpretovateľnosť PT pre inhibitory faktora Xa. Metodológia tzv. INR používaná pre antagonisty vitamínu K (warfarín) nie je vhodná na stanovenie rivaroxabanu, pretože dochádza k dramatickému zvyšovaniu a variabilite odpovede na liek v závislosti od použitého druhu trombolastínu. Preto sa preferuje vyjadrenie výsledkov v sekundách alebo pomerom PT oproti vyjadreniu pomocou INR. Nevhodnými testami pre monitorovanie rivaroxanu sú APTT a TT. APTT je síce citlivý na rivaroxaban, avšak pri jeho nízkej koncentrácii je jeho citlivosť nedostatočná, s výraznou variabilitou v závislosti od použitých reagensí.

Testy na stanovenie anti-Xa aktivity sú citlivé na rivaroxaban. Špecifické testy anti-Xa aktivity s kalibráciou na rivaroxaban (BIOPHEN DiXal®) v súčasnosti predstavujú optimálnu metódu na stanovenie rivaroxabanu v plazme.

Hoci APTT pri dabigatrane alebo PT pri rivaroxabane nemôžu poskytnúť presnú informáciu o ich hladine, a teda ani o ich antikoagulačnom účinku, sú pravdepodobne užitočné ako kvalitatívne ukazovatele prítomnosti lieku. Teda normálny APTT pri dabigatrane alebo PT pri rivaroxabane by mohli poukazovať na to, že hemostatická funkcia nie je liekom porušená. Rutinné vyšetrowanie hemokoagulačných testov sa u pacientov liečených NOAC neodporúča (1, 2, 3, 4).

## Význam posúdenia časového intervalu pri stanovení antikoagulačnej aktivity nových perorálnych antikoagulancií

Priama antikoagulačná aktivita a následne rýchly nástup/odznenie antikoagulačného účinku a relatívne krátky biologický polčas NOAC súvisia s tým, že

pri posudzovaní výsledkov koagulačných testov je kľúčovým údajom, kedy pacient užil poslednú dávku lieku (2). Pri dávkovaní raz denne existuje 10 až 20-násobný rozdiel medzi jeho najvyššou („peak“) a najnižšou („trough“) koncentráciou. Preto bez znalosti presného časového intervalu medzi odberom vzorky krvi a podaním poslednej dávky lieku sa dajú výsledky laboratórných testov, ako je dTT alebo anti-Xa aktivita, len ťažko interpretovať. Na stanovenie antikoagulačnej aktivity u pacientov so stredne ťažkým alebo závažným renálnym poškodením alebo pri extrémnej telesnej hmotnosti sú najvypovednejšie „trough“ hodnoty získané pri odbere krvi bezprostredne pred ďalšou naplánovanou dávkou.

### **Spoločné odporúčania odborných spoločností pre laboratórne monitorovanie liečby novými perorálnymi antikoagulantami:**

- Rutinné vyšetrowanie hemokoagulačných testov sa u pacientov liečených NOAC neodporúča!
- Laboratórne stanovenie antikoagulačného účinku NOAC je vhodné len v odôvodnených, špecifických situáciách (pozri tabuľku 1).
- Na stanovenie relatívnej intenzity antikoagulácie pri liečbe dabigatranom (napr. v naliehavých klinických situáciách) možno použiť APTT. APTT by sa nemal používať na kvantitatívne stanovenie koncentrácie lieku v plazme.
- Normálny TT poukazuje na veľmi nízku alebo nedetegovateľnú hladinu dabigatranu.
- Na presné stanovenie koncentrácie dabigatranu v plazme možno použiť kalibrovaný dTT (Hemoclot®, Hyphen BioMed, Francúzsko).
- Na stanovenie relatívnej intenzity antikoagulácie pri rivaroxabane (napr. v naliehavých

klinických situáciách) možno použiť PT s obyčajným tromboplastínom. Kvôli presnejšiemu stanoveniu je potrebná kalibrácia PT na rivaroxaban (vhodný Neoplastín).

- Na presné kvantitatívne stanovenie koncentrácie rivaroxabanu v plazme možno použiť špecifické anti-Xa testy (BIOPHEN DiXal®, Hyphen BioMed, Francúzsko), kalibrované a optimalizované pre rivaroxaban.
- V problémových situáciách (napr. pri podozrení na inú poruchu hemostázy) by mal potrebu hemokoagulačného vyšetrenia a jeho rozsah posúdiť a výsledky interpretovať hematológ.
- Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy odporúča, aby sa vzorky plazmy pre potreby praxe vyšetrovali vždy bezprostredne po odbere krvi (bez ich zmrazovania)!

### **Literatúra**

1. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: 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: doi: 10.1111/jth.12149. [Epub ahead of print]
2. Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 245–252.
3. 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.
4. 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.
5. Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret Ch, Cook AM, Taylor JM, Whinna HC, Winkler AM, Moll S. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemostas* 2013. Accepted Article, doi: 10.1111/jth.12308.