

Přednáška:

Rizika podávání léčiv kardiovaskulárního systému: antikoagulancia

F1PI1 Psychosociální interakce farmaceut-lékař-pacient

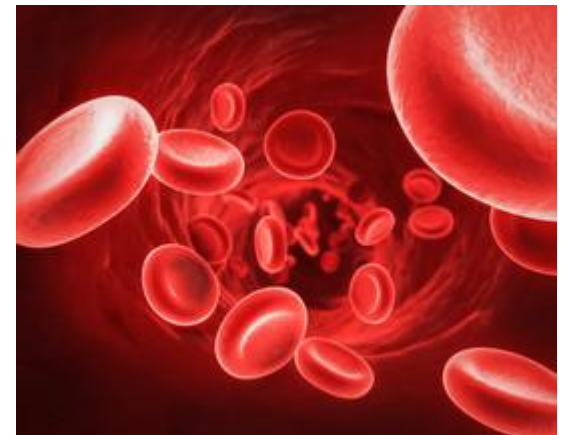
16. 3. 2020

PharmDr. Bc. Dana Mazánková, Ph.D.

mazankovad@vfu.cz

Antikoagulační léčba

- **Warfarin**
- **Nízkomolekulární hepariny (LMWH)**
- **Nová perorální antikoagulancia (NOAC)**
 - **Dabigatran**
 - **Rivaroxaban**
 - **Apixaban**



Warfarin

- antagonist vitamínu K
- působí antikoagulačně snížením aktivity protrombinu, faktorů VII, IX, X
- směs dvou enantiomerů: **S-warfarin** je 2-5x účinnější než **R-warfarin**

Farmakokinetické parametry warfarinu:

- vstřebání okamžité
- vazba na albumin vysoká: 99 %
- nejvyšší plazmatická hladina: do 90 min
- T_{1/2}: 34 - 45 hodin
- nástup účinku: do 60 hodin → latence nástupu účinku 2-3 dny
- doznívání účinku: 72 hodin → dlouhé odeznívání účinku po vysazení léčiva(4-5 dnů)
- odbourávání v játrech (závislé na dávce): až do 120 hodin
- dvě izomerické formy (S a R) s odlišným metabolismem → velké riziko výskytu LI

Indikace warfarinu

Sekundární prevence IM

Transitorní ischemické ataky (TIA), iktus (CMP)

Prevence CMP u fibrilace síní

- riziko embolie (CMP) při fibrilaci síní

Prevence a léčba venózních tromboembolických nemocí (VTE):

- hluboká žilní trombóza
- plicní embolie
- náhrada srdečních chlopní
- recidivující povrchové tromboflebitidy

Nežádoucí účinky warfarinu

- na dávce závislé krvácivé komplikace

Riziko krvácení se zvyšuje se zvyšující se hodnotou INR

- krvácení z nosu (epistaxe) – déle než 10 minut
- krvácení do očí
- nadměrná tvorba modřin bez zjevné příčiny, změny na kůži
- krvácení z dásní
- krvácení do močového ústrojí (tmavě zbarvená moč)
- vzácněji - krvácení do trávicího ústrojí (tmavě zbarvené stolice, vykašlávání či zvracení krve: kávová sedlina)
- abnormálně silné menstruační krvácení nebo vaginální krvácení mimo cyklus
- vzácněji - krvácení do kloubů, nadledvin, očí, retroperitonea, perikardu nebo CNS (fatální nitrolební krvácení !!)



- méně časté NÚ
 - nauzea, zvracení, průjem, nechutenství
 - leukopenie
 - alergické kožní reakce
- vzácné NÚ
 - zhoršená tolerance chladu
 - zvýšení hodnot jaterních transamináz až hepatitida
 - riziko nefrotoxicity
 - alopecie
- velmi vzácné NÚ
 - nekróza či gangréna kůže nebo některých jiných tkání
- **teratogenita warfarinu**
 - těhotné pacientky převáděny na LMWH !!!

Dávkování warfarinu

- podání v jedné denní dávce (viz. $T_{1/2}$), vždy ve **stejnou dobu**
- dávka v jednotlivých dnech nemusí být stejná
 - přípustné rozdíly **do 2,5 mg** mezi jednotlivými dny

Případ zapomenutí vzít dávku:

- **do 12 hodin** - vzít zapomenutou dávku ihned
 - další dávku užít v obvyklém čase
- **nad 12 hod** - nebrat zapomenutou dávku
- poznamenat si zapomenutou dávku do své průkazky o sledování léčby
- zapomene-li se užít více než jedna dávka
 - kontaktovat lékaře na určení dalšího dávkování
- nikdy neužívat zdvojenou dávku nebo dvě dávky krátce po sobě
 - kontaktovat lékaře na určení dalšího dávkování

Potřeba denní dávky individuálně kolísá:

- od cca **1,5 mg obden** až po **17,5 mg / den**

Dávky potřebné k udržení terapeutického rozmezí u pacientů nad věk 60 let se s věkem snižují

Předávkování warfarinu

- okamžité **vysazení warfarinu**
- opakované podání **carbo medicinalis**

- účinek warfarinu lze eliminovat podáním:
 - **koncentrát protrombinového komplexu** – výhoda: plný účinek nastupuje velmi rychle

- antidotum warfarinu: **vitamín K (phytomenadiol)**
 - **i. v. podání**
 - nevýhoda: plný účinek nastupuje poměrně pozdě, až cca za 24 hod

Monitorování účinku warfarinu

- předvídatelnost antikoagulačního účinku je špatná (x LMWH, dabigatran aspol.)
- **účinek léčby warfarinem je třeba pravidelně monitorovat !!!**

Stanovení protrombinového času – tzv. Quickův test

- test udává rychlost přeměny protrombinu na trombin v důsledku působení tkáňového tromboplastinu
- měří se čas od smíchání všech komponent k vytvoření prvních fibrinových vláken
- dle WHO: výsledek udáván jako **INR (International Normalized Ratio)**
 - mezinárodní normalizovaný poměr
- INR vyjadřuje poměr:
 - tromboplastinový čas pacienta / čas směsné kontrolní plasmy
 - fyziologická hodnota se pohybuje v rozmezí **0,8 - 1,2**
- projev účinku warfarinu na INR: po 2 - 3 dnech
- projev antitrombotického účinku: až během několika dalších dnů
- terapeutické rozmezí INR: individuálně dle rizika, většina indikací: **2 - 3**
 - horní hranice léčebného INR nikdy nesmí přesáhnout hodnotu 3,5

Rizika antikoagulační léčby

Faktory, ovlivňující stabilitu antikoagulační léčby

I. Compliance pacienta s antikoagulační léčbou

II. Interakce warfarinu s jinými léky či potravou

III. Nefarmakologické ovlivnění účinnosti antikoagulační léčby

I. Compliance pacienta s antikoagulační léčbou

- řádné užívání předepsané dávky
 - vystavení průkazky léčby warfarinem (lékařem)
 - jednoduché a jasné instrukce o užívání léku od lékaře i lékárníka
 - při expedici vždy zkontrolovat, zda vydáváme správnou dávku warfarinu
- dodržování termínů kontrol INR
 - při nasazení léčby warfarinem : 2 – 3x týdně
 - u zavedené léčby warfarinem: jednou za 4 -6 týdnů
 - dlouhodobě zavedená léčba: jednou za 12 týdnů
- dodržování dietních doporučení
- nutno informovat ostatní ošetřující lékaře o faktu, že pacient užívá warfarin
- POZOR: nepravidelné užívání jiných léků
- POZOR: excesy v požívání alkoholu

Riziko krvácení při užívání warfarinu a vliv na souběžné zákroky pacienta

Ošetření u zubního lékaře

- ve většině případů ošetření proběhne normálně, bez zásahu do antikoagulační léčby
- před plánovanou kontrolou či stomatologickým zákrokem je ale vždy vhodné kontaktovat zubního lékaře, aby mohl případně včas nechat provést vyšetření srážlivosti krve

Plánované operace

- informovat před plánovanými operacemi nebo jinými léčebnými zákroky o léčbě warfarinem
- úprava dávkování či převod na LMWH

Vyvarování se rizikových aktivit

- vyhýbat se aktivitám, u kterých by mohlo dojít k odřeninám, modřinám nebo řezným poraněním
 - např. kontaktní sporty, zahradničení, šití
 - nosit ochranné pomůcky
- používat měkký zubní kartáček, voskovanou zubní nit
- dbát na zvýšenou opatrnost při holení - používat elektrický holicí strojek
- nechodit naboso
- nestříhat si mozoly či kuří oka, manikúru a pedikúru provádět velmi opatrně
- vyvarovat se pokousání hmyzem, používat ochranné repelenty
- postup při pořezání:
 - přiložit na místo poranění suchý obvaz a pevně tisknout minimálně 5 minut
 - když se přesto krvácení nedaří zastavit, vyhledat lékařskou pomoc
- při silném uhození do hlavy, autonehodě nebo jiném vážném zranění
 - vyhledat okamžitě lékaře (z důvodu vnitřního krvácení)

II. Farmakologické ovlivnění účinnosti antikoagulační léčby – lékové interakce warfarinu

- lékové interakce s warfarinem velmi časté
 - při nasazení nového léčiva vždy zkontrolovat interakční potenciál s SPC daného léčiva
- nutná **kontrola antikoagulační účinnosti pomocí INR** - s týdenním odstupem od změny v léčbě:
 - nasazení nového léku
 - změna dávkování léku
 - vysazení léku
- **S-warfarin** (účinnější) metabolizace přes **CYP 2C9**
- **R-warfarin** metabolizace přes **CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2C19**
- hledisko účinnosti izomerů: riziková jsou léčiva ze skupiny inhibitorů **CYP 2C9**
- hledisko výše plazm. hladin: vyšší plazmatické hladiny **R-warfarinu** než S-warfarinu
 - pozor i na léčiva ze skupiny inhibitorů CYP 3A4 a CYP 1A2

Farmakokinetické lékové interakce pramenící z metabolisme léčiv přes cytochrom P450 a jeho izoenzymy - substráty

<p>Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 3A4</u></p> <p>současné užívání dvou substrátů c. P450 vede ke zpomalení metabolisme warfarinu a <u>zvýšení rizika krvácení</u></p>	<p>R-warfarin</p> <p>verapamil, diltiazem</p> <p>statiny (simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin) - změny INR hlavně na počátku léčby statiny → při nasazení, změně či ukončení terapie častěji monitorovat INR, příp. upravit dávku w.</p> <p>dextrometorfan</p> <p>tamoxifen</p> <p>testosteron</p> <p>BZD – diazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, midazolam, clonazepam</p>
<p>Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 2D6</u></p>	<p>beta blokátory</p> <p>TCA – amitriptylin, nortyptylin, imipramin, klomipramin</p> <p>SSRI – fluoxetin, paroxetin, venlafaxin</p> <p>neuroleptika – haloperidol, klozapin, risperidon, perfenazin, thioridazin</p> <p>dextrometorfan</p> <p>tramadol</p> <p>loratadin</p> <p>ondansetron</p> <p>kortikoidy</p>
<p>Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 2C9</u></p>	<p>S-warfarin</p>
<p>Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 2C19</u></p>	<p>BZD - diazepam, bromazepam</p>
<p>Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 1A2</u></p>	<p>R-warfarin</p> <p>kofein</p> <p>paracetamol</p> <p>xantiny (theofylin)</p>

Farmakokinetické lékové interakce pramenící z metabolizace léčiv přes cytochrom P450 a jeho izoenzymy - inhibitory

<p>Inhibitory <u>CYP 3A4</u></p> <p>současné užívání inhibitorů c. P450 vede ke zpomalení metabolizace warfarinu a <u>zvýšení rizika krvácení</u></p>	<p>ketokonazol, flukonazol, itraconazol</p> <p>claritromycin</p> <p>cimetidin (obs.)</p> <p>ethinylestradiol</p> <p>ritonavir, nelfinavir (inhibitory HIV proteáz)</p> <p>fluvoxamin</p> <p>amiodaron</p> <p>greppfruitová šťáva (dihydroxybergamotin, naringin)</p>	<p>v rámci antimykotická terapie lze použít např. <i>terbinafin</i></p> <p>nižší inhibiční potenciál má <i>erytromycin</i>, <i>azitromycin</i> není inhibitorem CYP 3A4</p> <p>pozn.: antibiotická terapie warfarinizovaných pacientů – pozor na vybití fyziologické střevní mikroflóry antibiotiky (produkce vit. K) – předpoklad, že produkce vit. K bude snížena</p> <p>ve větší míře inhibuje CYP 2C9</p> <p>inhibice presystémového metabolismu CYP 3A4 v enterocytech tenkého střeva</p>
<p>Inhibitory <u>CYP 2D6</u></p>	<p>ketokonazol</p> <p>SSRI – fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin</p> <p>neuroleptika – haloperidol, perfenazin, thioridazin</p>	
<p>Inhibitory <u>CYP 2C9</u></p>	<p>amiodaron</p> <p>sulfametoxazol</p>	<p>↑ INR pozorováno již v průběhu 1. týdne současného užívání a přetrvává až 3 měsíce po přerušení léčby → ↑ riziko krvácení; v úvodu léčby amiodaronem doporučeno profylakticky redukovat dávku warfarinu o 25 % při pečlivém sledování INR</p> <p>po dobu podávání sulfamethoxazolu snížit dávku warfarinu o 10 – 20 % zavedené dávky (dle hodnot INR)</p>
<p>Inhibitory <u>CYP 2C19</u></p>	<p>omeprazol</p> <p>sulfamethoxazol</p>	<p>omeprazol a esomeprazol jsou nejsilnější inhibitory CYP 2C19, menší inhibice: <i>lansoprazol</i>, <i>pantoprazol</i>, <i>rabeprazol</i></p>
<p>Inhibitory <u>CYP 1A2</u></p>	<p>erytromycin</p> <p>estrogeny</p> <p>fluvoxamin</p> <p>cimetidin (obs.)</p>	

Farmakokinetické lékové interakce pramenící z metabolizace léčiv přes cytochrom P450 a jeho izoenzymy - induktory

Induktory <u>CYP 3A4</u>	fenytoin, fenobarbital, karbamazepin rifampicin dexametazon omeprazol třezalka tečkovaná (hyperforin)	
Induktory <u>CYP 2D6</u>	rifampicin	
Induktory <u>CYP 1A2</u>	fenytoin, fenobarbital rifampicin omeprazol tělesná námaha cigaretový kouř ethanol silice	omeprazol a esomeprazol - inhibitory CYP 2C19 a zároveň induktor CYP 1A2 !! alkoholový exces již účinek warfarinu nesnižuje, ale zvyšuje!

Farmakokinetické lékové interakce pramenící z kompetice léčiv o plazmatickou vazebnost na bílkoviny krevní plazmy

warfarin	vazba na albumin 99 %
phenylbutazon	
fibráty - fenofibrát	
glipizid	dochází k pouze prohloubení hypoglykemizujícího účinku glipizidu, efekt warfarinu není ovlivněn

Farmakodynamické lékové interakce warfarinu

Účinek warfarinu zvyšují :

potenciace farmakodynamického účinku warfarinu

kortikosteroidy, ASA, NSAID

levothyroxin

tetracykliny

vit.- E (nad 300 mg denně)
vit A (nad 25 000 I.U. denně)

gingo biloba, papája, česnek, šalvěj,
brusinky, andělíka čínská

ženšen

ze skupiny NSA jsou nejméně nebezpečné:
diklofenak, ibuprofen, naproxen

levothyroxin zvyšuje katabolismus na vitamínu K závislých koagulačních faktorů (redukce syntézy koagulačních faktorů závislých na vitamínu K)

ginsenosidy působí jako antiagregancia

Účinek warfarinu snižují:

inhibice farmakodynamického účinku warfarinu

diuretika (amilorid, spironolakton)

cholestyramin

zelený čaj (zejména lístky čaje)
bylinné čaje

ženšen

deplecí tekutin způsobené v důsledku podání diuretik dochází ke zvýšení koagulační aktivity krve

zabránění resorpce warfarinu v GIT

zvýšený obsah vit. K v rostlinných drogách

Specifika farmakologické léčby u warfarinizovaného pacienta

Analgetická a antipyretická léčba

Analgetická léčba - nepodávat: salicyláty, NSAID (zásadně je třeba se vyhnout léčivům s vysokým ulcerogenním potenciálem: ketoprofen, piroxicam, indometacin), koxiby, analgetické směsi s barbituráty

- lze podat:

- **metamizol** (Novalgin)
- **paracetamol** – do dávky 2 x 500 mg /den
 - ↑ INR při dlouhodobém pravidelném užívání dávek nad 2g / den → pečlivě monitorovat, příp. upravit dávku warfarinu
- analgetický účinek lze potencovat: **kodein**
- **opiáty**
- **tramadol** – s opatrností (substrát CYP 2D6)
- v případě nutnosti podání NSA: **diclofenac** (v co nejnižší dávce...)
 - současně doporučeno podání inhibitorů H-pumpy (**pantoprazol**)

Antipyretická léčba - nepodávat: salicyláty, NSAID

- lze podat:

- **metamizol** (Novalgin)
- **paracetamol** – do dávky 2 x 500 mg /den
- pozor na ↑ antikoagulačního účinku vlivem horečky

Antibiotická léčba

- lze podat:

- **azitromycin, spiramycin**
- **penicilinová ATB, cefalosoriny**
- **ciprofloxacin, ofloxacin**
- **nitrofurantoin**

- pozor obecně u antibiotické léčby:

- pacienti s příliš nízkým příjmem potravin s obsahem vit. K, kteří jsou závislí na vitamínu K2 produkovaném střevními bakteriemi, mohou ATB/chemoterapeutika ↓ syntézu tohoto vitamínu → může vést ke ↑ účinku warfarinu

Inhibitory protonové pumpy

– lze podat:

- **pantoprazol**

III. Specifika nefarmakologické léčby u warfarinizovaného pacienta

Zvýšení účinku warfarinu → zvýšení krvácivosti:

- **Alkoholové excesy**
- **koenzym Q10** (v dávkách nad 30mg)
- **glukosamin, chondroitin**
- některé enzymy
 - **bromelain, papain, pankreatin, trypsin**
- **papája**
- **rostlinné drogy:**
 - **Chamomilla recutita**
 - **Allium sativum**
 - **Ginkgo biloba**
 - **Panax ginseng** - ginsenosidy působí jako antiagregancia
 - **Salvia officinalis**
 - **Brusinky**
 - **Chinin (tonic)**
- **Horečka**
- **Nechutenství, malnutice**
 - snížení příjmu vit. K potravou
- **Průjem**
 - snížení produkce vit. K nedostatečnou střevní mikroflórou
- **Jaterní insuficience**
- **Hypertyreóza**

Snížení účinku warfarinu:

- Potrava s vysokým obsahem vit. K
- Kouření
- rostlinné drogy:
 - **Hypericum perforatum**
 - indukuje metabolizaci warfarinu, efekt může přetrvávat až 2 týdny po jejím vysazení
 - **Thea sinensis**
 - vysoký obsah vit. K v čajových lístcích (nikoliv v čaji!)
 - **Panax ginseng**
 - kazuistika popisující účinek pokles antikoagulační aktivity – pokles INR na 1,5
 - závěr: ženšen je nevhodný pro warfarinizované pacienty!!!
- Hypotyreóza

Závěr warfarin

- perorální antikoagulancia představují důležitý terapeutický prostředek v léčbě a prevenci trombotických onemocnění
- vztah dávky a terapeutické odpovědi je u nich obtížně předvídatelný a často jejich podávání komplikují závažná krvácení
- riziko zvýšeného krvácení je možno snížit:
 - **pravidelným monitorováním hladin warfarinu pomocí INR**
 - **vyloučením závažných interakcí s léky nebo potravou – role lékárníka**
 - **dodržováním zásad příjmu vit. K stravou**

Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

- dobrý poměr účinnost / bezpečnost
- dobře předvídatelná antikoagulační odpověď
- není nutno monitorovat koagulační parametry
 - s výjimkou rizikových stavů – nutný monitoring léčby:
 - **renální insuficience** – riziko kumulace LMWH
 - **gravidita** – zrychlená eliminace LMWH
 - **terapie dětí** – odlišná metabolizace LMWH od dospělých
 - monitoring: stanovení hladiny anti Xa

Molekula LMWH	Firemní název	T 1/2
dalteparin	Fragmin	3,5 hod
nadroparin	Fraxiparine	3,5 hod
enoxaparin	Clexane	4 hod
bemipramin	Zibor	5 - 6 hod

Indikace LMWH

- Léčba **žilní tromboembolické nemoci**
- **Profylaxe žilní tromboembolické nemoci** v perioperačním období
 - zejména ortopedické operace, všeobecná chirurgie
- Přemostění **období vysazení warfarinu** v souvislosti s invazivním výkonem
- **Antitrombotická léčba v graviditě**
- Léčba nestabilní anginy pectoris
- Prevence krevního srážení během hemodialýzy

Významná role LMWH v primární profylaxi žilních trombóz

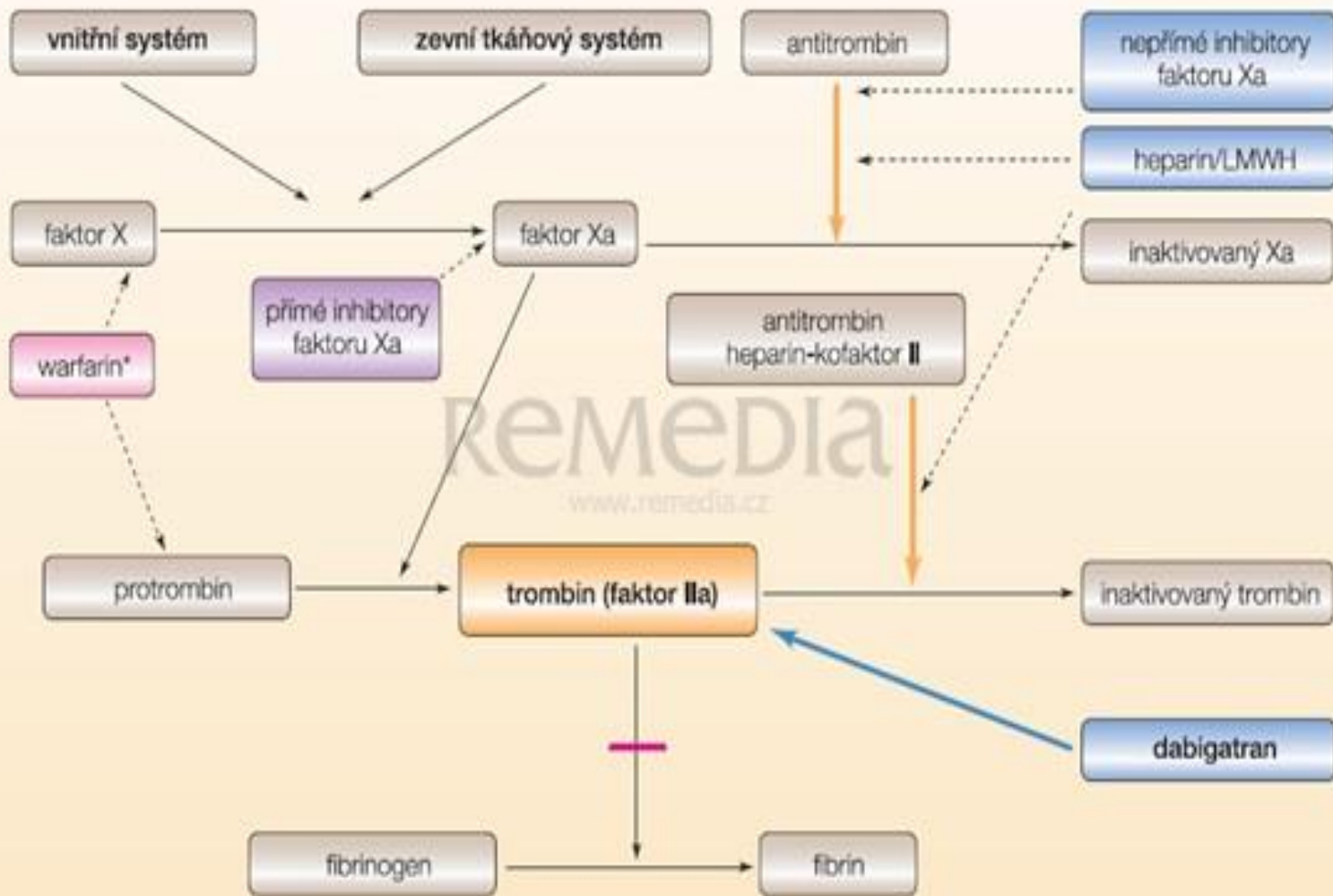
- dobře indikováno v **chirurgických oborech**
- v současné době: nedostatečně indikováno v **primární profylaxi žilních trombóz v oborech interního lékařství** (oblast tzv. nechirurgických oborů)
 - onkologie, neurologie, infekce, intenzivní péče
 - 2/3 symptomatických žilních trombóz a 3/4 letálních plicních embolií, které se vyskytly u hospitalizovaných nemocných
 - účinnou profylaxí LMWH by se jim dalo zabránit !!!

Nežádoucí účinky LMWH

- **Zvýšené krvácení po LMWH** – antidotum:
 - Protamin
 - Rekombinantní faktor VII a
- **Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)**
 - pokles počtu trombocytů (nejčastěji mezi 5. a 10. dnem od zahájení léčby)
 - autoimunitní reakce proti komplexům heparinu destičkovým faktorem 4 – rozvoj prokoagulačního stavu
 - proto po zahájení léčby LMWH vždy nutná kontrola krevního obrazu !

Subkutánní aplikace LMWH pacientem





Nová perorální antikoagulancia

Non-vitamin K Oral AntiCoagulants

New Oral AntiCoagulants - NOAC

- racionální výběr léčiva musí zohlednit reálný přínos léčby ve vztahu k riziku
- nutno zohlednit danou indikaci i daného nemocného

Obrázek 1. Srovnání indikačního spektra nových antikoagulancií a warfarinu

indikace	<i>dabigatran</i>	<i>rivaroxaban</i>	<i>apixaban</i>	<i>warfarin</i>
prevence TEN (v ortopedických indikacích)	✓	✓	✓	✓
léčba TEN (flebotrombóza a plicní embolizace)	✓	✓	✓	✓
prevence rekurence TEN	✓	✓	✓	✓
prevence CMP a syst. embolizace u FiS	✓	✓	✓	✓
sekundární prevence AKS		✓		✓
prevence trombózy u chlopenních náhrad				✓
antikoagulační léčba v graviditě				

Kterékoliv antikoagulans:

- profylaxe tromboembolických příhod u operací nosných kloubů
(první schválená indikace NOAC)

Kterékoliv antikoagulans:

- profylaxe i léčba tromboembolických příhod

Kterékoliv antikoagulans:

- prevence iktu u jinak nekompromitovaného nemocného

Nelze užít dabigatran a nutno volit z xabanů:

- středně těžké až těžké snížení GF

Warfarin:

- terminální renální selhání

Rivaroxaban, warfarin:

- sek. prevence akutního koronárního sy (AKS) - nestabilní angina pectoris a akutní IM

Warfarin

- prevence trombózy u chlopenních náhrad

Přímé inhibitory trombinu (gatrany)

dabigatran (Pradaxa tbl)

- nejčastěji užívaný z nových p.o. antikoagulancií

Indikace dabigatranu:

- **prevence žilní tromboembolie** u dospělých pacientů podstupujících náhradu kyčelního a kolenního kloubu
- **prevence CMP a systémové embolie** u dospělých pacientů s **fibrilací síní** za přítomnosti 1 nebo více rizik:
 - CMP
 - Transitorní ischemická ataka
 - Systémová embolie v anamnéze
 - Věk 75 let a více
 - Věk nad 65 let a více spojený s jedním z uvedených rizik: DM, ICHS, hypertenze
- není nutný monitoring koagulace

- nástup antikoagulačního účinku do 2 hod
- T1/2: 14 – 17 hod
- podání v 1 – 2 denních dávkách dle indikace
- z 80 % eliminace ledvinami – před nasazením nutné vyšetření fce ledvin
- nízká vazba na plazmat. proteiny (dabigatran lze dialyzovat)
- není účast izoenzymů CYP na biotransformaci

- kontraindikace dabigatranu:
 - těhotenství a laktace
(těhotenství – LMWH, laktace – LMWH, warfarin)
 - středně těžké až těžké snížení glomerulární filtrace:
 - renální clearance creatininu < 15 ml /min
 - nutno volit z **xabanů**
 - terminální renální selhání: jedinou možností **warfarin**

- výhoda: **nulový potenciál lékových interakcí**

- specifické antidotum dabigatranu při krvácivých komplikacích:
 - **idarucizumab** (Praxbind)
 - fragment humanizované monoklonální protilátky (Fab), který se velmi vysokou afinitou váže na dabigatran
 - i. v. aplikace
 - cena za dávku: cca 45 000,- Kč

Inhibitory aktivovaného hemokoagulačního faktoru X (xabany)

rivaroxaban (Xarelto tbl)

- přímý perorálně účinný inhibitor koagulačního faktoru Xa
- indikace – viz. dabigatran

- nástup antikoagulačního účinku do 2-4 hod
- T_{1/2}: 7 – 11 hod
- podání v 1 denní dávce dle indikace
- eliminace ze 2/3 játry, z 1/3 eliminace ledvinami
- vysoká vazba na plazmat. proteiny (r. nelze dialyzovat)
- účast izoenzymů CYP na biotransformaci: CYP3A4 (z 25 %)

- kontraindikace rivaroxabanu – viz. dabigatran

- není nutný monitoring koagulace

- výhoda: **minimální potenciál lékových interakcí**

- nevýhoda: absence specifického antidota rivaroxabanu při krvácivých komplikacích
 - přerušlení léčby, zjištění zdroje krvácení
 - podání aktivního uhlí ke snížení absorpce rivaroxabanu
 - rivaroxaban nelze dialyzovat

apixaban (Eliquis tbl), **edoxaban** (Lixiana tbl)

- přímý perorálně účinný inhibitor koagulačního faktoru Xa
- indikace:
 - **Prevence žilní tromboembolie** u dospělých pacientů podstupujících náhradu kyčelního a kolenního kloubu
- nástup antikoagulačního účinku do 2-4 hod
- T_{1/2}: 7 – 12 hod
- podání ve 2 denních dávkách dle indikace
- eliminace ze 3/4 játry, z 1/4 eliminace ledvinami
- vysoká vazba na plazmat. proteiny (a. nelze dialyzovat)
- účast izoenzymů CYP na biotransformaci: CYP3A4 (z 66 %)
- kontraindikace apixabanu – viz. dabigatran
- není nutný monitoring koagulace
- nevýhoda: **potenciál lékových interakcí**
 - inhibitory a induktory cytochromu P 450
- nevýhoda: absence specifického antidota apixabanu při krvácivých komplikacích
 - přerušení léčby, zjištění zdroje krvácení
 - podání aktivního uhlí ke snížení absorpce apixabanu
 - apixaban nelze dialyzovat

Nová perorální antikoagulancia - závěr

Výhody:

- vhodné podání u velkých ortopedických operací
- podání ve fixní denní dávce (x warfarin)
- rychlý nástup účinku, krátký T1/2
- absence interakčního potenciálu (x apixaban)
- není vyžadováno laboratorních kontrol

Nevýhody:

- vysoká cena
- neexistence specifického antidota
 - x gatrany – dabigatran - idarucizumab
 - vývoj antidota proti inhibitorům faktoru Xa (xabanům)
 - rekombinantní monoklonální protilátka
- nevyžadován laboratorní monitoring účinku
 - pokud pacient neužívá, lékař to nezjistí, navíc krátký T1/2 – rychlé vymizení antikoagulačního účinku
- KARTA PACIENTA

Co je třeba vědět o přípravku Xarelto®?

- ◆ Přípravek Xarelto® ovlivňuje srážlivost krve a brání tak tvorbě nebezpečných krevních sraženin.
- ◆ Přípravek Xarelto® se musí vždy užívat přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Aby byla zajištěna optimální prevence tvorby krevních sraženin, nikdy nevynechávejte žádnou dávku.
- ◆ Bez předchozí konzultace se svým lékařem nikdy nepřestávejte užívat přípravek Xarelto®, neboť by se mohlo zvýšit riziko tvorby krevních sraženin ve Vašem těle.
- ◆ Před užitím jakéhokoli jiného léku nejprve informujte svého lékaře.

- ◆ Informujte svého lékaře o tom, že užíváte přípravek Xarelto® před každým chirurgickým nebo jiným invazivním zákrokem.

Kdy svého lékaře žádat o radu?

Jestliže užíváte přípravek ovlivňující srážlivost krve, jako je Xarelto®, je důležité, abyste si byl(a) vědom(a) jeho možných nepříznivých účinků. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je krvácení. Jestliže Vám hrozí riziko abnormálního krvácení, bez porady s lékařem nezačínajte přípravek Xarelto® užívat.

Svého ošetřujícího lékaře ihned informujte, jestliže se u Vás objeví příznaky nebo známky krvácení, jako například:

- ◆ bolest
- ◆ otok nebo nepříjemný pocit
- ◆ bolest hlavy, závrať nebo slabost

- ◆ neobvyklé modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, krvácení z ran, které nejde dlouho zastavit
- ◆ menstruační nebo vaginální krvácení silnější než obvykle
- ◆ růžově nebo hnědě zbarvená moč, červená nebo černá stolice
- ◆ vykašlávání krve, zvracení krve, nebo zvratky, které vypadají jako kávová sedlina

Jak se přípravek Xarelto® užívá?

- ◆ Aby byla zajištěna optimální ochrana, musí se přípravek, Xarelto® 15 mg a 20 mg užívat s jídlem.



Karta pacienta

Xarelto® 15mg
Xarelto® 20mg



- ◆ Tuto kartu noste vždy u sebe.
- ◆ Kartu ukažte každému lékaři nebo zubnímu lékaři ještě před ošetřením.



Užívám antikoagulační léčbu přípravkem Xarelto® (rivaroxaban).

Jméno

Adresa

Datum narození

Hmotnost

Krevní skupina

Jiná medicace/onemocnění

V naléhavém případě prosím informujte:

Jméno lékaře

Telefonní číslo lékaře

Razítko lékaře

Informujte rovněž:

Jméno

Telefonní číslo

Příbuzenský vztah

Informace pro ošetřujícího lékaře:

- ◆ Hodnoty INR by neměly být používány, neboť nejsou spolehlivým ukazatelem antikoagulační aktivity přípravku Xarelto®