

Krvácivé komplikace a předávkování antikoagulační léčby

Jaromír Gumulec

Ústav klinické hematologie FN Ostrava

Antikoagulační léčba je jedna z nejužívanějších terapeutických modalit. Je základem prevence a léčby trombotických příhod. Neodůvodněné vynechání adekvátní antikoagulační profylaxe je dnes vnímáno jako medicínské pochybení. Krvácení je nejobávanější komplikace antikoagulační léčby. Určitou výhodou heparinů a warfarinu je zkušenost s těmito antitrombotiky u široké medicínské veřejnosti a existence specifického antidota, které v případě potřeby umožní rychlé zrušení antikoagulačního účinku. Nová antikoagulantia (přímé i nepřímé inhibitory koagulačních faktorů Xa a/nebo IIa) mají výhodu v cílenějším antikoagulačním účinku, v menším riziku lékových a potravinových interakcí a určitou nevýhodu v omezených možnostech laboratorního monitorování a v neexistenci specifického antidota. V tomto přehledném článku prezentují riziko předávkování a krvácivých komplikací dostupných antikoagulantů a aktuální možnosti řešení těchto komplikací.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, krvácení, warfarin, heparin, low molecular weight heparin, fondaparinux, refludan, dabigatran, rivaroxaban.

Bleeding complications and anticoagulant overdose

Anticoagulant therapy is one of the most widely used treatment modalities. It is the mainstay of prevention and treatment of thrombotic events. Unjustified omission of adequate anticoagulant prophylaxis is currently seen as a medical error. Bleeding is the most feared complication of anticoagulant therapy. A certain advantage of heparins and warfarin is the experience with these antithrombotic drugs in a broad medical population and the existence of a specific antidote that, when needed, allows a rapid reversal of the anticoagulant effect. Advantages of novel anticoagulant agents (direct and indirect inhibitors of coagulation factors Xa and/or IIa) include a more targeted anticoagulant effect and a lower risk of drug and food interactions; there are certain drawbacks such as limited options for laboratory monitoring and the non-existence of a specific antidote. The review article presents the risk of overdose and bleeding complications with available anticoagulant agents and the current options for the management of these complications.

Key words: anticoagulant therapy, bleeding, warfarin, heparin, low molecular weight heparin, fondaparinux, refludan, dabigatran, rivaroxaban.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(2): 84–89

Úvod

Hemostázu lze definovat jako fyziologickou odpověď organismu bránící ztrátám krve po poranění. Dysharmonie v tomto systému může vést ke krvácení nebo naopak k trombotickým projevům (žilní tromboembolizmus, aterosklerotické okluze tepen nebo kardioembolické příhody).

Poranění cévní stěny je velmi rychle následováno vazokonstrikcí, která omezuje proud krve směřovaný do místa poranění. Cirkulující krevní destičky adherují k poškozeným místům cévní stěny, dochází k jejich aktivaci, agregaci a k jejich zapojení do poměrně složitého systému enzymatických reakcí zahrnujících koagulační faktory a přirozené inhibitory. Cílem je vytvořit fibrinovou síť stabilizující hemostatickou zátku v místě poranění cévní stěny.

Buněčný model hemostázy

Donedávna byla všeobecně přijímána koncepce hemokoagulační kaskády se dvěma místy nastartování procesu hemostázy označovanými jako zevní a vnitřní cesta. Konečný výsledek obou aktivačních cest byla reakce přeměňující

rozpuštěný fibrinogen na nerozpustná vlákna fibrinu, která společně s destičkami (a ostatními buněčnými elementy krve) vytvářejí stabilní krevní sraženinu. Bylo však prokázáno, že obě dráhy v organismu nefungují nezávisle, že jsou funkčně propojeny a že zásadní roli hraje tkáňový faktor (TF) z buněčné membrány různých buněk a krevních destiček. Tento model rozděluje hemostázu do fází – iniciace, amplifikace a vytvoření fibrinového koagula působením velkého množství trombinu.

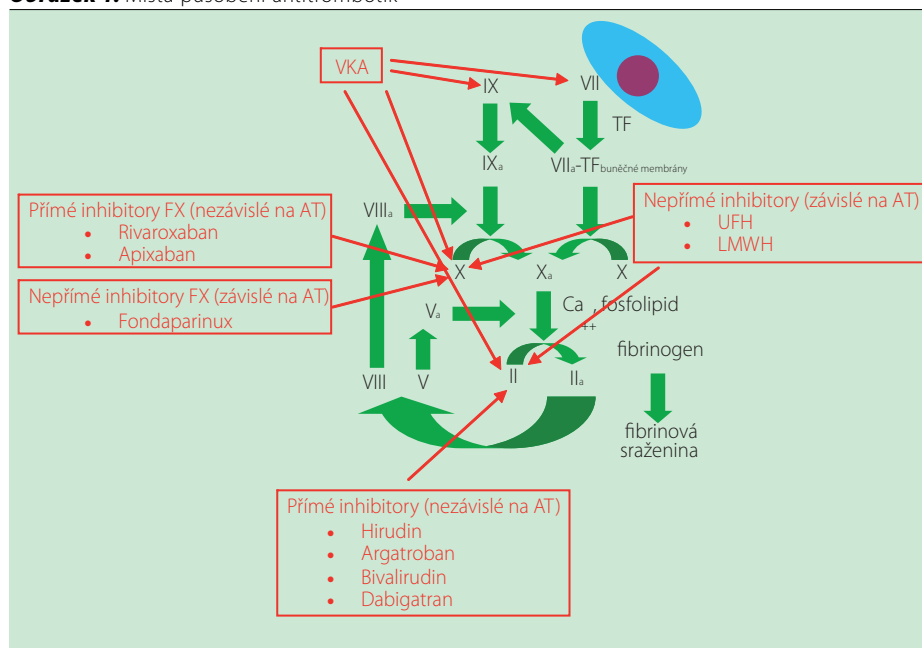
Iničiační fáze hemostázy: Fáze iniciace začíná poškozením cévní stěny a zpřístupněním buněk nesoucích na své membráně TF, který se váže a zároveň aktivuje koagulační faktor VII (FVII). Komplex TF-FVIIa velmi rychle aktivuje FX na FXa a FIX na FIXa. FXa pak vede k vytvoření malého množství trombinu (FIIa), které nedokáže vytvořit dostatečné množství vláknitého fibrinu, umožní ale lokální aktivaci krevních destiček, FV na FVa a FVIII a FVIIIa a tím lokální amplifikaci celého procesu.

Amplifikační nebo propagační fáze hemostázy: V amplifikační fázi dochází na povrchu aktivovaných destiček bohatých na fosfolipidy

k další aktivaci FIX na FIXa účinkem FXIa. Díky tomu může vzniknout komplex FXIa/FVIIIa (tzv. tenáza), který vede k další aktivaci FX na FXa. FXa má po tomto kroku dostatečný potenciál vytvořit komplex s FVa s fosfolipidy a s Ca^{++} (tzv. protrombináza) a generovat obrovské množství trombinu (FIIa). Trombin v této fázi pozitivní zpětnou vazbou podporuje další aktivaci FXI na FXIa a amplifikuje tak dále celý proces svého vzniku.

Fáze tvorby fibrinového koagula: Ve fázi tvorby fibrinového koagula trombin (FIIa) přeměňuje rozpuštěný fibrinogen na nerozpustná fibrinová vlákna a současně aktivuje FXIII na FXIIIa, který vytváří příčné vazby mezi fibrinovými vlákny a stabilizuje tak fibrinovou síť. Kromě toho trombin stále aktivuje krevní destičky a další koagulační faktory s cílem zajistit dokonale uzavřené poranění cévní stěny.

Regulace hemostázy: Takřka současně dochází k uplatnění přirozených inhibitorů koagulace – antitrombinu (AT, tlumí FIIa, FIXa, FXa, FXIa a FXIIa), systému proteinu C (protein C, protein S – tlumí FVa a FVIIIa) a inhibitoru dráhy tkáňového faktoru (TFPI – tlumí prokoagulační

Obrázek 1. Místa působení antitrombotik

aktivity komplexu TF/FVIIa). Cílem je kontrola generace trombinu a šíření procesu koagulace mimo místo poranění cévní stěny. Selhání tohoto systému vede k narušení rovnováhy s trombotickými projevy.

Proces, který vede k rozpuštění vzniklé krevní sraženiny, se nazývá fibrinolýza a hlavní enzym tohoto procesu je plazmin. Prekurzorem plazminu je plazminogen. K aktivaci plazminogenu dochází s určitým odstupem po ukončení procesu koagulace, v okamžiku, kdy dojde k uvolňování tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) z endotelových buněk, který proces fibrinolýzy nastartuje.

Trombotické důsledky poruch hemostázy a místa zásahu jednotlivých antitrombotik

Nekontrolovaná koagulace vede k tvorbě trombů, které brání normálnímu krevnímu průtoku a které mohou vést k poškození tkání, orgánů a celého organismu v závislosti na typu a lokalizaci trombem nebo embólem postižené cévy. Přestože tzv. Virchowova triáda faktorů podílejících se na vzniku trombu, tj. 1. protrombotické změny krevního proudu, 2. protrombotické změny krve – tzv. trombofilní změny hemostázy a 3. protrombotické změny cévní stěny platí obecně, mechanismus vzniku trombózy v žilní části řečiště se liší od mechanismu vzniku arteriálního trombotického postižení tepen.

Hlavní možností léčby nebo prevence trombóz jsou antitrombotika, která různým mechanismem působí na různých místech systému hemostázy (viz obrázek 1). Volba správného antitrombotika nebo antitrombotické kombinace musí mimo jiné respektovat skutečnost různého

mechanismu vzniku a složení trombu v žilní a tepenné části řečiště, případně v mikrocirkulaci. V žilní části řečiště hrají při vzniku trombózy dominantní roli obnovení krevního proudu a protrombotické změny systému hemostázy, a proto je hlavním cílem ovlivnění koagulačních faktorů. V tepenné části řečiště se na etiopatogenezi trombózy podílejí hlavně protrombotické změny cévní stěny (arterioskleróza) a krevní destičky, a proto je hlavním cílem farmakologické intervence ovlivnění funkce destiček.

Antikoagulační léčba je jedna z nejužívanějších terapeutických modalit. Je základem prevence a léčby trombotických příhod. Neodůvodněné vynechání adekvátní antikoagulační profylaxe představuje medicínské pochybení (1–9). Každé antitrombotikum má své výhody i nevýhody a v klinické praxi je třeba o nich vědět. Určitou výhodou heparinů a warfarinu je zkušenost s těmito antitrombotiky u široké medicínské veřejnosti a existence specifického antidota, které v případě potřeby umožní rychlé zrušení antikoagulačního účinku. Nová antikoagulantia (přímé i nepřímé inhibitory koagulačních faktorů Xa a/nebo IIa) mají výhodu v cílenějším antikoagulačním účinku, v menším riziku lékových a potravinových interakcí a určitou nevýhodu v omezených možnostech laboratorního monitorování a v neexistenci specifického antidota (1–3, 7).

Závažnost krvácení

Krvácení je jedna z nejobávanějších komplikací antikoagulační léčby. V klinické praxi antitrombotické profylaxe nebo léčby je třeba zajistit co možná nejlepší ochranu před vzni-

kem nebo opakováním trombózy při maximální bezpečnosti s ohledem na riziko krvácení. Zvláště v emergentních situacích je třeba u pacienta s antitrombotickou léčbou velmi pečlivě hodnotit aktuální riziko vzniku/opakování trombózy a vzniku krvácení. Závažnost krvácení je vhodné posuzovat podle zavedených stratifikačních schémat Světové zdravotnické organizace (WHO), resp. NCI CTCAE (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events) (viz tabulky 1 a 2) (10, 11).

Laboratorní monitorování

Adekvátní přístup k pacientovi s hemoragickými komplikacemi antikoagulační léčby a/nebo s významným asymptomatickým předávkováním antikoagulantia vyžaduje přesné laboratorní monitorování aktuálního účinku léku, resp. aktuálního stavu koagulačního systému. Základní testy slouží k rychlé orientaci o stavu systému hemostázy, patří sem krevní obraz, protrombinový test (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT) a fibrinogen (Fbg). Výsledky základních koagulačních testů v referenčním rozmezí nevylučují závažnou klinickou poruchu koagulace, na kterou nejsou skupinové testy citlivé nebo která se v případě prudkých změn koagulace vyvinula v době mezi odběrem vzorku a předáním výsledku z laboratoře na klinické pracoviště. Další testy slouží k cílenějšímu monitorování v určitých, specifických situacích – anti-Xa pro monitorování léčby nízkomolekulárními hepariny (LMWH), fondaparinuxem (nutné využít metody s kalibračním standardem pro fondaparinux), event. rivaroxabanem (specifický kalibrační standard zatím rutinně zavedený není), test s ředěným trombinovým časem nebo ekarinový test pro monitorování léčby lepirudinem nebo dabigatranem, antitrombin a d-dimery v situacích s rozvíjející se trombotickou mikroangiopatií, například diseminovanou konzumpční koagulopatií.

Hemoragické komplikace a/nebo významné asymptomatické předávkování nefrakcionovaného heparinu

Těžké krvácení a/nebo významné předávkování je důvodem pro bezprostřední ukončení aplikace nefrakcionovaného heparinu (UFH) a podání protamin hydrochloridu (PH) (viz tabulka 3) (2). Obecně platí, že 1 mg protamin hydrochloridu neutralizuje nejméně 100 jednotek UFH. Při výpočtu dávky je nutné respektovat jeho krátký biologický poločas (asi 7 minut) a podstatně delší biologický poločas UFH

Tabulka 1. Klasifikace tíže krvácení podle WHO a NCI CTCAE (10, 11)

WHO	CTCAE v4.0
0	Žádné krvácivé projevy
1	Petechie Drobné hematomy, ekchymózy (< 10 cm) Slizniční krvácení (dutina ústní, nos) Epistaxe (trvajících do 1 hodiny bez nutné lékařské intervence) Subkonjunktivální krvácení Abnormální vaginální krvácení (ne normální menstruace), ne více než 2 vložky denně
2 krvácení bez potřeby transfuze	Hematomy, ekchymózy (> 10 cm) Epistaxe (trvajících déle než 1 hodinu nebo s nutnou tamponádou) Retinální krvácení neovlivňující zrak Abnormální vaginální krvácení (ne normální menstruace), více než 2 vložky denně Melena, hemateméza, hemoptýza, hematurie, hematochezie Krvácení z míst provedených punkcí a jiných intervencí Nitrosvalové nebo nitrokloubní krvácení
3 krvácení vyžadující transfuzi	Epistaxe Slizniční krvácení (dutina ústní, nos) Abnormální vaginální krvácení Melena, hemateméza, hemoptýza, hematurie, hematochezie Krvácení z míst provedených punkcí a jiných intervencí Nitrosvalové nebo nitrokloubní krvácení
4 neřešitelné transfuzemi	Retinální krvácení se snížením vizu Krvácení do CNS Krvácení do jiných orgánů (klouby, svaly, ledviny, plíce ...) ohrožujících jejich funkci Letální krvácení (dle NCI CTCAE označováno gr 5)

Tabulka 2. Definice těžkého, život nebo orgán ohrožujícího a neztišitelného krvácení

Těžké krvácení	■ Fatální krvácení ■ Symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu (intrakraniální, intraspinalní, intraokulární, retroperitoneální, intraartikulární nebo perikardiální nebo intramuskulární s kompartmentovým syndromem) ■ Krvácení vedoucí k poklesu koncentrace hemoglobinu o 20 g/l nebo více nebo vyžadující podání transfuze 2 a více transfuzních jednotek plné krve nebo erytrocytů
Život ohrožující krvácení	■ Ztráta 1 objemu krve v průběhu 24 hodin (ekvivalent 10 transfuzních jednotek erytrocytů) ■ Ztráta 50 % objemu krve během 3 hodin ■ Pokračující krevní ztráta delší než 20 minut ■ Krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do centrální nervové soustavy)
Neztišitelné život ohrožující krvácení	■ Život ohrožující krvácení s klinickými a laboratorními projevy tkáňové hypoperfúze se selháním tzv. standardních postupů (kontrola zdroje krvácení, transfuze plazmy, koncentráty destiček a fibrinogenu)

(v i.v. infuzi 60–90 minut) (12). Během 10 minut nemá být podáno více než 50 mg PH a lék má být podáván formou pomalé i.v. injekce rychlostí 5 mg/minutu (2, 12, 13).

Laboratorní monitorování neutralizace UFH protaminem je možné testem titrace heparinu protaminem nebo trombinovým časem, někteří autoři doporučují monitorování pomocí APTT. První odběr 5 až 15 minut po podání PH, kontrolní vzorek v intervalu 2 až 8 hodin pro zachycení rebound fenoménu (popisováno především v kardiokirurgii) (12, 13).

V případě mírného krvácení a/nebo předávkování UFH stačí přerušit léčbu a častější laboratorní monitorování. V případě život ohrožujícího krvácení (ŽOK) je indikována komplexní péče. Podání i.v. injekce rFVIIa (Novoseven®) v úvodní dávce 100–140 µg/kg je doporučeno co nejdříve při selhání standardních postupů ne-

bo předpokladu jejich nedostatečné účinnosti s ohledem na povahu krvácení.

Hemoragické komplikace a/nebo významné předávkování nízkomolekulárních heparinů

Těžké krvácení nebo významné předávkování je opět důvodem pro bezprostřední ukončení aplikace nízkomolekulárních heparinů. Kromě základních koagulačních testů se vyplatí posoudit aktuální míru inhibice anti-Xa a stav funkce ledvin (při renální insuficienci lze čekat prodloužené vylučování LMWH). PH není schopen plně neutralizovat antikoagulační efekt nízkomolekulárních heparinů (LMWH), ruší pouze jejich anti-IIa aktivitu a převažující anti-Xa aktivita zůstává nedotčená – doporučované dávkovací schéma je uvedeno v tabulce 4 (2, 12, 14, 15). V případě ŽOK je indikována komplexní péče.

Hemoragické komplikace a/nebo významné předávkování fondaparinuxu

Těžké krvácení/významné předávkování je důvodem pro bezprostřední ukončení aplikace fondaparinuxu. Podobně jako v případě LMWH se vyplatí kromě základních testů indikovat vyšetření anti-Xa a testy funkce ledvin (urea, kreatinin). Fondaparinux je nepřímý inhibitor FXa – nemá žádný anti-IIa efekt, a proto nelze jeho antikoagulační efekt neutralizovat protaminem vůbec. Žádné specifické antidotum neexistuje. V případě ŽOK je indikována komplexní péče (1, 14, 16).

Hemoragické komplikace a/nebo předávkování warfarinu

Pro hodnocení rizika krvácení a prospěchu z antikoagulačního efektu warfarinu bylo navrženo několik stratifikačních schémat. V klinické praxi může velmi jednoduché schéma dle Beythové pomáhat při stanovení optimální strategie péče, frekvence kontrol, délky antikoagulační terapie nebo odhadu rizika lékových interakcí warfarinu (viz tabulka 5) (1, 17, 18).

Obecně máme následující možnosti řešení situace s INR mimo terapeutické rozmezí: 1) častější monitorování pacienta bez změny dávky warfarinu až do doby stabilizace stavu, 2) úpravu udržovací dávky warfarinu o 5–20 % s častějším laboratorním monitorováním do stabilizace stavu (výhodné je počítat tzv. kumulativní týdenní dávku, tu redukovat a výsledek rozdělit do dílčích dávek podávaných v jednotlivých dnech, dlouhý biologický poločas warfarinu umožňuje podávat ob den různou dávkou, rozdíl by ale neměl být větší než jedna polovina tablety) a 3) vynechání jedné nebo dvou dávek warfarinu s následným snížením kumulativní týdenní dávky a častějším laboratorním monitorováním do stabilizace stavu (1, 16).

Aktivně a tedy rychleji můžeme zvýšené INR snížit 1) aplikací vitamínu K – perorální aplikace je bezpečná a dobře předvídatelná s účinkem za 24–48 hodin, pomalá i.v. infuze je indikována při nutnosti rychlejší úpravy zvýšeného INR, účinek se dostavuje po 6 hodinách, dávka vitamínu K nad 10 mg může vést k subterapeutickému snížení INR a/nebo k rezistenci na léčbu trvající týden i déle (1, 19), 2) aplikací koncentráty faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF®, Ocplex®) nebo čerstvě zmrazené plazmy (viz tabulka 6) (1, 13, 16, 20–24) a 3) v případě ŽOK podáním rFVIIa (Novoseven®) v rámci komplexní péče.

V následujícím textu jsou shrnuty modelové klinické situace s INR mimo terapeutické rozmezí bez známek krvácení. Obecně platí, že

Tabulka 3. Dávkování protamin hydrochloridu v případě významného předávkování UFH nebo těžkého krvácení při léčbě UFH

Cesta aplikace UFH	Dávka protamin hydrochloridu podle doby od poslední aplikace UFH		
i.v. injekce	UFH podán před několika minutami 1,0–1,5 mg *	UFH podán před 30 minutami 0,5 mg *	UFH podán před více než 2 hodinami 0,25–0,375 mg *
i.v. infuze	25–50 mg protamin hydrochloridu po ukončení infuze UFH †		
s.c. injekce	Celková dávka 1,0–1,5 * Iniciálně pomalá i.v. injekce dávky 25–50 mg		
Neutralizace UFH podaného během mimotělního oběhu	Obvykle 1,5 mg * Dávkování protamin hydrochloridu podle opakovaně prováděného aktivovaného koagulačního času (ACT): alternativa reagující na množství UFH přetrvávající v organizmu po předchozí dávce PH		

* Dávka protamin hydrochloridu vypočtená na každých 100 jednotek podaného nefrakcionovaného heparinu podaná rychlostí pod 5 mg/minutu

† Někteří klinici preferují před paušálním podáním fixní dávky PH přístup s výpočtem dávky PH přesně podle množství UFH podaného v několika v posledních hodinách (poločas UFH při aplikaci i.v. infuzí je 60–90 minut)

je třeba zasahovat podle aktuální hodnoty INR, rizika krvácení u konkrétního pacienta (index dle Beythové) a podle naléhavosti situace. Je třeba si uvědomit, že **v běžné klinické praxi není cílem zrušení antikoagulačního efektu warfarinu, ale co možná nejrychlejší návrat do bezpečného terapeutického rozmezí.**

INR nad terapeutickým rozmezím, ale pod 5,0 bez známek krvácení

Optimální je častější laboratorní monitorování bez změny dávky warfarinu (při nepatrném zvýšení INR způsobeném faktorem, který odezněl) nebo snížení udržovací dávky warfarinu o 5–20 % s častějším laboratorním monitorováním nebo vynechání jedné dávky s následným snížením udržovací dávky warfarinu o 5–20 % a častějším laboratorním monitorováním do stabilizace stavu. Úpravu lze čekat během několika dní (1, 16, 25–28).

INR mezi 5,0–9,0 bez známek krvácení

U pacientů v **nízkém riziku krvácení (žádný rizikový faktor dle Beythové)** stačí vynechání jedné nebo dvou dávek s následným snížením udržovací dávky warfarinu o 5–20 % a častějším laboratorním monitorováním do stabilizace stavu. Úpravu lze čekat během několika dní.

U pacientů se **zvýšeným rizikem krvácení (střední nebo vysoké riziko dle Beythové)** je třeba rychleji snížit intenzitu antikoagulace aktivním zásahem do hemostázy. Indikované je podání 1–3 mg vitamínu K **per os** (1 až 3 kapky KANAVIT gtt), vynechání dávky warfarinu a po dosažení terapeutického rozmezí INR snížení udržovací dávky warfarinu o 5–20 %. Častější laboratorní monitorování po dobu destabilizace je pochopitelnou součástí péče.

V situacích, kdy je **nutné rychlejší snížení zvýšeného INR** lze podat 5 mg vitamínu K **per**

os (5 kapek KANAVIT gtt) a trvá-li zvýšené INR další den opakovat podání 1 až 2 mg vitamínu K **per os** (1 až 2 kapky KANAVIT gtt). Po perorálně podaném vitamínu K lze úpravu čekat během 24 hodin (1, 16, 25–28).

INR nad 9,0 bez známek krvácení

U pacientů v **nízkém riziku krvácení** je třeba přerušit léčbu warfarinem, podat 3 až 5 mg vitamínu K **per os** (3 až 5 kapek KANAVIT gtt) a trvá-li zvýšené INR další den je vhodné opakovat perorální aplikaci vitamínu K. Laboratorní kontrolu je tedy nutné provést nejpozději za 24 hodin. Po návratu INR do terapeutického rozmezí pokračovat v léčbě warfarinem v udržovací dávce snížené o 5–20 %. Úpravu lze čekat během 24–48 hodin (1, 16, 25–28).

Jde-li o pacienty se **zvýšeným rizikem krvácení**, je kromě přerušení léčby warfarinem nutné podání 5 až 10 mg vitamínu K **per os** (5 až 10 kapek KANAVIT gtt) a je-li oprávněná obava z rozvoje hemoragických komplikací formou pomalé i.v. infuze 5 až 10 mg vitamínu K podané během 20 až 30 minut, laboratorní kontroly je třeba provádět častěji – v intervalu 6–24 hodin. Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR, lze nízkou dávku vitamínu K opakovat. Po návratu INR do terapeutického rozmezí je třeba pokračovat v léčbě warfarinem v udržovací dávce snížené o 5–20 %. Úpravu lze po parenterálně podaném vitamínu K čekat za 4–6 hodin (1, 16, 25–28).

Úplně a pochopitelně podstatně razantněji je třeba zrušit antikoagulační efekt warfarinu u pacientů s **těžkým krvácením se zvýšením INR bez ohledu na míru jeho zvýšení**. Pouhé přerušení léčby warfarinem nestačí (snížení lze čekat za několik dní) a aplikace pomalé i.v. infuze 10 mg vitamínu K podané během 20 až 30 minut je investicí do budoucna (projev se nejdříve za 4–6 hodin). Rychlého zrušení účinku warfarinu lze dosáhnout jedině substituční léčbou a podle

Tabulka 4. Doporučený postup pro neutralizaci antikoagulačního účinku LMWH

Podání poslední s. c. injekce LMWH	Dávka protamin hydrochloridu	
Během posledních 8 hodin	Iniciálně pomalá i.v. injekce dávky 1,0 mg *	Při trvajícím krvácení další pomalá i.v. injekce 0,5 mg *
Více než před 8 hodinami	Aplikace menší dávky protamin hydrochloridu	

* Dávka protamin hydrochloridu vypočtená na každých 100 anti-Xa jednotek použitého LMWH podaná rychlostí pod 5 mg/minutu

Tabulka 5. Index rizika krvácivých komplikací antikoagulační léčby warfarinem u ambulantních pacientů (18)

Rizikové faktory krvácení		Přídavná rizika
Věk nad 65 let		Nedávný infarkt myokardu
Anamnéza krvácení ze zažívacího traktu		Renální insuficience (kreatinin nad 133 µmol/l)
Anamnéza iktu		Těžká anémie (hematokrit pod 0,30)
		Diabetes mellitus
Stupně rizika		
Nízké	Střední	Vysoké
Žádný rizikový faktor	1 nebo 2 rizikové faktory	3 nebo 4 rizikové faktory
3 % *	12 % *	53 % *
* Incidence těžkého krvácení během 48 měsíců sledování		

* Incidence těžkého krvácení během 48 měsíců sledování

Tabulka 6. Dávkování plazmy a koncentrátů faktorů protrombinového komplexu při stavění krvácení spojeném s antikoagulací warfarinem (1, 13, 16, 20–22)

Čerstvě zmražená plazma		
Obvyklá dávka		15 ml/kg
Redukovaná dávka*		5 až 8 ml/kg
Koncentráty faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF®, Ocplex®)		
Dávkování podle aktuálního INR †	2,0 až 3,9 INR	25 j/kg
	4,0 až 5,9 INR	35 j/kg
	nad 6,0 INR	50 j/kg
Paušální dávka bez ohledu na aktuální INR ‡	30 j/kg	
* Jen při krvácení a INR v terapeutickém rozmezí (spíše než v supratherapeutickém rozmezí)		
† Kompletní úpravy bylo dosaženo u 30 z 36 pacientů		
‡ Kompletní úpravy INR (pokles z 20 na 1,1 INR, (průměrné hodnoty)) a zastavení krvácení bylo dosaženo u všech 10 pacientů s těžkým krvácením		

aktuální klinické situace volíme podání plazmy (zpravidla je třeba podat dávku 10–15 ml/kg, což je poměrně velký objem, který může oběhově pacienta přetížit a ne vždy může být podán dostatečně rychle) nebo koncentrát faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF®, Ocplex®) – vzhledem k vysoké koncentraci K vitamin dependentních koagulačních faktorů, které jsou při „warfarinové koagulopatii“ nedostatečně funkční, umožní rychlejší a úplnější zrušení efektu warfarinu podstatně rychleji než podání plazmy. Frekvence laboratorního monitorování do stabilizace stavu pacienta musí odpovídat naléhavosti situace a zvolené variantě substituční léčby (první kontrola může bezprostředně navazovat na podání plazmy nebo koncentráty faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF®, Ocplex®)). Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR postupujeme podle aktuální situace – opakování substituce a po 12 hodinách, event. i podání vitaminu K. Návrat k antikoagulaci warfarinem je možný po stabilizaci stavu a vyřešení příčiny krvácení a/nebo předávkování warfarinu. Podle rizika trombózy je na zvážení přechodné zajištění pacienta antitrombotiky s rychle nastupujícím účinkem (LMWH, fondaparinux...) (1, 16, 25–31).

Život ohrožující nebo neztišitelné krvácení u pacienta se zvýšením INR bez ohledu na míru jeho zvýšení vyžaduje vedle komplexní péče přerušení léčby warfarinem a aplikace pomalé i.v. infuze 10 mg vitaminu K podané během 20 až 30 minut především adekvátní substituční léčbu koncentrátem faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF®, Ocplex®) nebo plazmou a/nebo i.v. injekcí rFVIIa (Novoseven®) v dávce 100–140 µg/kg (1, 16, 25–31).

Před urgentní operací lze antikoagulaci warfarinem rychle zrušit jedině substituční léčbou podle naléhavosti [koncentrát faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF®, Ocplex®) nebo plazma a/nebo v případě

ŽOK i.v. injekce rFVIIa (Novoseven®)]. Přerušení léčby warfarinem a aplikace pomalé i.v. infuze 5 mg vitaminu K podané během 20 až 30 minut je také současně nutné. Bezprostředně po podání substituční léčby je nutné provést laboratorní kontrolu a operaci je možné zahájit při poklesu INR pod 1,3–1,5. Je-li INR vyšší, je třeba v popsané přípravě pokračovat. Urgentní výkon je možné provést i bez znalosti INR hned po injekci koncentráty faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF®, Ocplex®) v dávce 50 j/kg. Podle rizika trombózy je na zvážení správně načasované, přechodné zajištění antitrombotiky s rychle nastupujícím účinkem (LMWH, fondaparinux...) (1, 16, 25–31).

Těžké hemoragické komplikace a/nebo předávkování lepirudin (Refludan®) nebo dabigatranu (Pradaxa®) nelze vyřešit podáním specifického antidota, které lepirudin ani dabigatran nemají. Nutné je tedy bezprostřední přerušení aplikace léků a odběr vzorku k laboratornímu vyšetření (krevní obraz, základní koagulační testy a event. ekarinový test nebo anti-IIa). Podle klinické situace je indikovaná substituční hemoterapie a v případě ŽOK komplexní péče. Podání i.v. injekce rFVIIa (Novoseven®) v úvodní dávce 100–140 µg/kg je doporučeno co nejdříve při selhání standardních postupů nebo předpokladu jejich nedostatečné účinnosti s ohledem na povahu krvácení. Lepirudin i dabigatran jsou dialyzovatelné, lze tedy zvážit indikaci eliminačních metod k odstranění léků z organismu (lepirudin hemodialýzou s použitím high-flux membrán, pomaleji hemofiltrací). U pacienta s těžkým krvácením je to ale nejspíše omezeně možné.

Těžké hemoragické komplikace a/nebo předávkování rivaroxabanu (Xarelto®) podobně jako uvedené přímé inhibitory FIIa ani rivaroxaban dnes nemá specifické antidotum. Je tedy třeba přerušit podávání rivaroxabanu a odběr vzorku k laboratornímu vyšetření (krevní obraz, základní koagulační testy, event. anti-Xa nebo

trombin generační test). Podle klinické situace je na zvážení substituční hemoterapie a s ohledem na slibné výsledky podání koncentráty faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF®, Ocplex®) dobrovolníkům léčeným rivaroxabanem by před podáním plazmy měl být preferován tento krevní derivát v dávce 50 j/kg (32). V situacích s ŽOK je na zvážení podání i.v. injekce rFVIIa (Novoseven®). Vzhledem k vysoké vazbě léku na plazmatické bílkoviny lze lék z organismu eliminovat plazmaferézou. Limity jsou ale v emergentních situacích podobné jako v případech přímých inhibitorů FIIa a dialýzy.

Závěr

Krvácení je vážnou komplikací velmi často užívané a potřebné antikoagulační léčby. „Stará známá“ antikoagulancia mají zpravidla dobře účinná a dostupná antidota a pravidla jejich používání jsou více nebo méně sofistikovaně používána v klinické praxi. „Nová“ antikoagulancia mají cílenější a lépe předvídatelný antikoagulační efekt, u většiny z nich však chybí specifické antidotum, které by bylo užitečné v případech významného předávkování léku nebo těžkého krvácení spojeného s antikoagulační léčbou. V současné době se i u nás dostávají do klinické praxe a je nezbytné je poznat tak, abychom maximálně využili jejich antitrombotického potenciálu a dobře zvládali nežádoucí účinky, které se mohou v klinické praxi vyskytovat.

Literatura

1. Ageno W, Gallus A S, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 44–88.
2. Garcia D A, Baglin T P, Weitz J I, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 24–43.
3. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 152–184.
4. Kearon C, Akl E A, Comerota A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 419–494.
5. MacLean S, Mulla S, Akl E A, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 1–23.
6. Vandvik P O, Lincoff A M, Gore J M, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 637–668.

7. Weitz J I, Eikelboom J W, Samama M M. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 120–151.
8. Whitlock R P, Sun J C, Fries SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 576–600.
9. You J J, Singer D E, Howard P A, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 531–575.
10. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. J Thromb Haemost 2010; 8(1): 202–204.
11. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005; 3(4): 692–694.
12. Hirsh J, Bauer K A, Donati M B, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl 6): 141–159.
13. Crowther M A, Warkentin T E. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood 2008; 111(10): 4871–4879.
14. Crowther M A, Berry L R, Monagle P T, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. Br J Haematol 2002; 116(1): 178–186.
15. Makris M, Hough R E, Kitchen S. Poor reversal of low molecular weight heparin by protamine. Br J Haematol 2000; 108(4): 884–885.
16. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl 6): 160–198.
17. Schulman S, Beyth R J, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl 6): 257–298.
18. Beyth R J, Quinn L M, Landefeld C S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 1998; 105(2): 91–99.
19. Crowther M A, Douketis J D, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2002; 137(4): 251–254.
20. Lankiewicz M W, Hays J, Friedman K D, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. J Thromb Haemost 2006; 4(5): 967–970.
21. Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. Thromb Res 2008; 122(Suppl 2): 19–22.
22. Riess H B, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. Thromb Res 2007; 121(1): 9–16.
23. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. J Thromb Haemost 2006; 4(9): 1853–1863.
24. Dezee K J, Shimeall W T, Douglas K M, et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. Arch Intern Med 2006; 166(4): 391–397.
25. Baker R I, Coughlin P B, Gallus A S, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 2004; 181(9): 492–497.
26. Briz M, Talks K, Hanley J, et al. Reversal of warfarin-induced over-anticoagulation with individualized dosing of oral vitamin K: a pilot study. J Thromb Haemost 2010; 8(5): 1123–1125.
27. Evans S J, Biss T T, Wells R H, et al. Emergency warfarin reversal with prothrombin complex concentrates: UK wide study. Br J Haematol 2008; 141(2): 268–269.
28. Hanley J P. Warfarin reversal. J Clin Pathol 2004; 57(11): 1132–1139.
29. Douketis J D, Spyropoulos A C, Spencer F A, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(Suppl 2): 326–350.
30. Douketis J D. Perioperative management of antithrombotic therapy: lifting the fog. J Thromb Haemost 2009; 7(12): 1979–1981.
31. Douketis J D, Berger P B, Dunn A S, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl 6): 299–339.
32. Eerenberg E S, Kamphuisen P W, Sijpkens M K, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011; 124(14): 1573–1579.

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 14. 6. 2012

MUDr. Jaromír Gumulec

Ústav klinické hematologie FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava – Poruba
jaromir.gumulec@fno.cz
