

LABORATORNÍ LISTY

č. 38/2019

Listopad 2019

Vážené kolegyně a kolegové,

v tomto čísle laboratorních listů Vám přinášíme podrobnější informace o nízkomolekulárních heparinech. Příjemné čtení.

NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY V KLINICKÉ PRAXI I.

Vybrané situace užití LMWH v klinické praxi

Farmakologická prevence žilních tromboembolismů nízkomolekulárními hepariny

Nízkomolekulární hepariny v prevenci se uplatňují především v chirurgii, ortopedii a u imobilizovaných nemocných na klinických odděleních a jsou účinnější a bezpečnější než nefrakcionovaný heparin. Výhodou je podávání jen 1krát denně s.c. Jejich podávání je provázeno nízkým výskytem krvácivých komplikací. Dávku nízkomolekulárního heparinu volíme podle hmotnosti nemocného. První dávka se podává 2 hodiny před operací a pak 5 – 10 dnů po operaci nebo do doby mobilizace nemocného. Užívají se však i jiné léčebné postupy, především u ortopedických pacientů. U těchto vysoce rizikových nemocných se dává přednost podání nízkomolekulárního heparinu 12 hodin před operací, což je optimální. S ohledem na možné vyšší riziko krvácení však existují i postupy, kdy se prevence nízkomolekulárním heparinem vysoce rizikových nemocných doporučuje přejít na podávání perorálních antikoagulancií a podávat je ještě po dobu asi jednoho měsíce.

Léčba žilních tromboembolismů nízkomolekulárními hepariny

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) se používají v prevenci a léčbě arteriálních a žilních tromboembolismů již velmi dlouho. Jejich použití při léčbě hluboké žilní trombózy je součástí standardních doporučených postupů řady odborných společností. Stále více se nízkomolekulární hepariny uplatňují v léčbě trombóz koronárních a mozkových arterií. Prokazuje se, že ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem (UFH) se vyznačují stejnou efektivitou, stejným rizikem reokluzí a podobným rizikem krvácení. Zvažuje se jejich ekonomická výhodnost oproti podání UFH.

Je nepochybné, že LMWH se vyznačují četnými odlišnými vlastnostmi, které tyto preparáty již předem teoreticky zvýhodňují proti UFH. LMWH má lepší biologickou využitelnost, neboť se méně váže na endotelie a na plazmatické bílkoviny. UFH se aktivně váže na endoteliální buňky a na makrofágy a tím rychle mizí z cirkulace. LMWH nízkou afinitou k endoteliím a plazmatickým bílkovinám samozřejmě udržuje svoji vysokou plazmatickou hladinu i při bolusovém podání a pokles koncentrace není závislý na velikosti dávky heparinu. LMWH jsou standardizovány podle inhibiční aktivity k faktoru Xa. Je však třeba říci, že anti Xa aktivita není diferenciativním faktorem pro posuzování rozdílů u jednotlivých LMWH. Léčivé přípravky s vyšší aktivitou anti Xa nemají prokazatelně vyšší antitrombotický efekt. LMWH se eliminují ledvinami, což je třeba uvědomit si u starších osob s nižšími ledvinovými funkcemi. LMWH jsou charakterizovány poměrem aktivit anti IIa/anti Xa. Tento poměr se pohybuje u dosud známých preparátů v rozmezí 1 : 1,8 – 1 : 8.

Studie prokázaly, že léčba nízkomolekulárním heparinem je stejně účinná u akutní hemodynamicky stabilní plicní embolie jako léčba standardním heparinem. Výhodou nízkomolekulárního heparinu je skutečnost, že není třeba laboratorního monitorování léčby. Podle doporučení ACCP vydaných v roce 2004 je možné podat nízkomolekulární heparin u drobných a středních plicních embolií, mají-li pacienti zachovanou normální funkci pravé komory srdeční.

Průkazy účinnosti v léčbě žilních tromboembolismů existují pro:

- dalteparin v dávce 120 antifaktor-Xa j/kg s.c. 2krát denně,
- nadroparin v dávce 400 antifaktor-Xa j/kg rozdělené do 2 injekcí s.c. denně,
- enoxaparin v dávce 100 antifaktor-Xa j/kg/den – 200 UI/kg/den (1,5 mg/kg 1krát denně),
- reviparin podávaný v dávce 6300 antifaktor-Xa j/kg 2krát denně pro nemocné s hmotností > 60 kg a v dávce 4200 j/kg 2krát denně pro nemocné s hmotností 46 – 60 kg,
- tinzaparin v dávce 175 antifaktor-Xa j/kg 1krát denně s.c.,
- bemiparin v dávce 115 antifaktor Xa j/kg 1krát denně s.c.

Léčba plicní embolie pomocí LMWH

LMWH se používá v léčbě žilních tromboembolismů již více než 10 let. Farmakologicky a antitromboticky výhodnější podání LMWH se prokázalo ve studiích v polovině 90. let. Tyto studie prokázaly, že jak recidivy žilních trombóz a plicní embolie, tak krvácení, stejně jako mortalita jsou při léčbě žilních TEN stejné, a to jak při podání UFH, tak i LMWH. Četné studie srovnávaly léčbu LMWH a UFH z hlediska bezpečnosti, množství vedlejších účinků, rekurence tromboembolie a mortality. Metaanalýzy prokázaly, že léčba LMWH byla stejně účinná a stejně bezpečná jako terapie UFH. Stejně tak dopadly studie, které srovnávaly účinnost a bezpečnost LMWH u nemocných léčených doma s efektem a bezpečností UFH podávaného pacientům v nemocnici. LMWH podávaný při léčbě tromboembolií doma se ukázal jako levnější ve srovnání s UFH, jímž byli pacienti léčeni v nemocnici.

Příčina dobrého efektu LMWH při léčbě plicní embolie vyplývá i ze skutečnosti, že celá řada nemocných s proximální trombózou žil na dolních končetinách má zřejmě i klinicky němou plicní embolii. Různí autoři prokázali také vyšší než 40% četnost scintigraficky prokazatelných plicních embolií, které nebyly klinicky manifestní. Je jisté, že část nemocných, kteří mají žilní trombózu, má i asymptomatickou TEN a tito nemocní jsou s úspěchem léčeni LMWH. Podle jiných autorů má 50 – 60 % nemocných s proximální hlubokou žilní trombózou na dolních končetinách asymptomatickou plicní embolii. U nemocných léčených LMWH nebyla zaznamenána žádná rekurence žilního tromboembolismu a to v situacích, kdy sledovaný soubor tvořili nemocní pouze s proximální žilní trombózou, kteří byli již od počátku randomizováni do skupiny s UFH nebo s LMWH. Tato skutečnost by se dala vysvětlit i tím, že rekurence žilní TEN je podle dřívějších Hullovyh prací zcela závislá na rychlosti nastavení antikoagulační hladiny heparinu po zahájení léčby.

Bezpečnost léčby měřená počtem krvácivých komplikací a mortalitou byla pro UFH a LMWH srovnatelná. Léčba heparinem nebude vhodná v případě symptomatické plicní embolie u pacientů s poruchou funkce pravé komory.

Literatura:

1) *Remedia* 2008; 18: 148–154.