

Súčasná možnosť akútnej reverzie antitrombotík v Slovenskej republike

MUDr. Martin Sedmina

Hematologické oddelenie, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Antitrombotickú liečbu užíva v súčasnosti veľké množstvo pacientov a ich počet neustále narastá. Liečba slúži na primárnu a sekundárnu prevenciu tromboembolizmu v arteriálnom aj venóznom riečisku pri ochoreniach rôznych odborov. Antitrombotická liečba znamená pre pacienta významný benefit v znižovaní morbidít a mortality spôsobenej uvedenými ochoreniami, ale predstavuje aj určité riziko krvácania. Preto je potrebné vedieť, ako postupovať a aké sú možnosti v prípade život ohrozujúceho krvácania, alebo urgentného invazívneho výkonu.

Kľúčové slová: krvácanie, akútna operácia, antidotum, antitrombotická liečba, intenzívna starostlivosť

Current options of acute reversal of antithrombotic drugs in Slovakia

Antithrombotic therapy is used by large population of patients and this number is still increasing. Antithrombotic therapy is used for primary and secondary prevention of thromboembolic diseases of various field of medicine. Patients benefit from antithrombotic therapy by significant decreasing of morbidity and mortality from thrombotic diseases, but it is for sure there is also a risk of bleeding. Therefore it is necessary to be aware of all available procedures of acute reversal of effect of antithrombotic drugs in case of life threatening bleeding or urgent invasive procedure.

Key words: bleeding, urgent surgery, antidote, antithrombotic therapy, intensive care

Anestéziol. intenzívna med., 2024;13(1):6-9

Fyziológia hemostázy

Fyziologickou vlastnosťou krvi je zastavenie krvácania po narušení integrity cievnej steny. Všetky fyziologické procesy zahrnuté vo funkcii krvi zastaví únik krvi z krvného riečiska nazývame súhrnným názvom hemostáza. Hemostáza má 4 základné časti, ktorých nástup je síce postupný, ale následne sa ich aktivita prekrýva. Prvým krokom je reflexná vazokonstrikcia ciev v okolí narušenej cievy s cieľom minimalizovať prietok krvi do miesta poranenia. Tento fenomén má však len minimálny vplyv na hemostázu. Súbežne dochádza k aktivácii trombocytov, ktoré sú aktivované kontaktom so subendotelovými štruktúrami a molekulami vyplavenými z poškodených endotelových buniek, ktoré sa za bežných okolností v cirkulácii nevyskytujú. Z nich je najdôležitejší subendotelový kolagén a von Willebrandov faktor, ktorého molekula následne vytvára premostenie medzi spomenutým kolagénom a glykoproteínovými receptormi na povrchu trombocytu. Toto je zjednodušene základom adhézie trombocytov a síce uloženia prvej línie trombocytov upevnených k stene poškodenej cievy na základe väzby s odhalenými subendotelovými štruktúrami. Samotná aktivácia trombocytov mení tvar trombocytu z typického sférického na zložitejšiu, obsahu-

júci výbežky, ktorými dokáže trombocyt vytvárať väzby, okrem poškodenej steny cievy, aj s inými trombocytmi. Aktivovaný trombocyt teda vykonáva adhéziu (väzbu trombocytu na subendotelové molekuly poškodenej steny cievy) a agregáciu, pod čím rozumieme väzbu medzi trombocytmi navzájom pomocou ďalších glykoproteínových receptorov na povrchu trombocytu. Adhéziu väzbu s von Willebrandovým faktorom vykonáva dominantne glykoproteínový receptor GPIb na povrchu trombocytu, agregáciu vykonávajú dominantne receptory GPIIb na povrchu jedného trombocytu a GP IIIa na povrchu druhého trombocytu, ktoré spolu vytvoria komplex GPIIb/IIIa, ktorý je podstatou agregácie (1). Spomenúť tieto receptory je dôležité z hľadiska, že proti uvedeným receptorom sú namierené určité protidoštičkové lieky (antiagreganciá). Počas aktivácie sa metabolismus trombocytu zvyšuje a z granul trombocytov sa vyplavujú ďalšie látky, ktoré ďalej podporujú aktiváciu ďalších a ďalších trombocytov. Za normálnych okolností sú tieto látky uskladnené v granulách trombocytov. Teda dochádza ku kaskádovitej augmentácii reakcie, do ktorej sa zapája množstvo trombocytov z cirkulácie. Vzniká trombus, ktorý nazývame tzv. „doštičková zátka“, pretože trombocyt je hlavnou zložkou. Trombus je bezfarebný

a vytvorený výlučne z trombocytov. Má však svoju obmedzenú veľkosť, pretože väzby medzi jednotlivými trombocytmi dokážu udržať trombus proti shear stresu okolitého toku krvi len do určitej veľkosti. Preto takmer súčasne a bez omeškania sa spúšťajú procesy 3. časti hemostázy – koagulácie. Ide o kaskádovitú reakciu zložiek ľudskej plazmy rôznej chemickej povahy, od minerálov až po zložité proteíny, ktoré sú po chemickej stránke enzýmy – serínové proteázy. Túto reakciu nazývame koagulačná kaskáda (1). Týmto faktorom sa rokmi výskumu priradzovali rímske číslice označujúce ich poradie, ale dnes sa označenie rímskou číslicou používa iba pri niektorých. Napríklad kation vápnika, ktorý je pre hemostázu esenciálny, bol v minulosti klasifikovaný ako faktor IV. Označenie rímskou číslicou sa však už napríklad pri vápniku v súčasnosti nepoužíva. Označenie rímskou číslicou je však ponechané pre faktory proteínovej povahy, ako napríklad Faktor VIII (FVIII), alebo faktor IX (FIX). Uvedených faktorov je súhrnne 13 a pri vysvetľovaní koagulácie a koagulačnej kaskády sa využíva príklad domino efektu. Pri označovaní rímskymi číslicami zároveň rozlišujeme, či je faktor neaktívny, alebo aktivovaný iným faktorom a tým schopný proteolyticky štípiť iný ďalší faktor v kaskáde. Neaktívny ozna-

čujeme ako „X“ a aktivovaný s malým „a“ teda „Xa“. Tento príklad domina je však veľmi simplifikujúci, nakoľko faktory ne-reagujú v rade za sebou, ale interagujú množstvom reakcií vrátane množstva pozitívnych a negatívnych spätných väzieb. Výsledkom tejto zložitej kaskádovitej reakcie je konverzia protrombínu (Faktor II), na proteolytický enzým trombín (Faktor IIa), ktorý štípe molekulu fibrinogénu na monoméry fibrínu. Monomér fibrínu je základným prvkom budúceho fibrínového vlákna. Monomér fibrínu polymerizuje spolu s inými monomérmi do pevnej vláknovej štruktúry, ktorú nazývame fibrínové vlákno, ktoré vo veľkom množstve tvoria fibrínovú sieť. Fibrínová sieť spevňuje už vytvorený trombus tvorený dominantne trombocytmi a zabezpečuje, aby v ňom mohlo byť lokalizovaných viac trombocytov a taktiež, aby do nej mohli byť fixované aj iné komponenty ako napríklad erythrocyty, ktoré sú bunky veľkej veľkosti a tu plnia akúsi objemovú funkciu. Trombocyty a erythrocyty fixované fibrínovou sieťou vytvárajú štruktúru, ktorú nazývame koagulum a je základom zastavenia krvácania, lebo vyplní otvor v poškodenej cieve, kým reparačné procesy nezacelia léziu v stene cievy. Aby sa vytvorilo fibrínové vlákno, je potrebné, aby boli všetky komponenty koagulácie prítomné, alebo funkčné. Vrodenou absenciou niektorého z koagulačných faktorov vznikajú vrodené koagulopatie, ako napr. hemofília. Proti komponentom hemostázy sú zamerané aj rôzne lieky, ktoré aktívne pracujú proti hemostáze v prevencii patologickej hemostázy a trombotických ochorení. Takáto porucha hemostázy je farmakologicky navodená a bude predmetom ďalšieho textu. Posledným, štvrtým krokom hemostázy je fibrinolýza (1). Fibrinolýza je fyziologický proces, ktorý zabezpečuje rozpad fibrínových vlákien a je súčasťou rovnováhy, aby trvanie existencie koagula bolo presne také dlhé, ako je potrebné počas hojenia rany v stene cievy. Podstatou fibrinolýzy je transformácia molekuly neaktívneho plazminogénu na aktívny proteolytický enzým – plazmín a ten štípe fibrínové vlákna. Fibrinolýza je aktivovaná pomocou aktivátorov, z ktorých najdôležitejší je tPA – tkanivový aktivátor plazminogénu. Fibrinolýzou vznikajú rozpadové produkty, nazývané aj fibrín-degradačné produkty,

z ktorých najznámejší je D-dimér. D-dimér však nie je zvýšený iba pri rozpade koagula, ale aj pri zápale, malignitách, hojení rán, alebo v gravidite. To súvisí s faktom, že aj vtedy je zvýšená aktivita fibrinogénu. Fibrinogén je reaktantom akútnej fázy, teda jeho množstvo a aktivita býva zvýšená pri zápale, podobnými mechanizmami pri malignite, kde je tento fenomén jednou z príčin vyššieho rizika tromboembolizmu pri malignite aj zápale. V gravidite stúpa hladina fibrinogénu a jeho aktivita z dôvodu fyziologických zmien hemostázy v gravidite, keď sa zmožením komponentov hemostázy telo ženy pripravuje fyziologicky vopred na významnú hemorágiu pri pôrode. Je dôležité si uvedomiť, že procesy fibrinolýzy prebiehajú v rámci hemostázy súčasne a rozpadnuté fibrínové vlákna sú nahrádzané novými. Pochopenie tohto procesu má veľký klinický význam, pretože ak dôjde k absencii, alebo dysfunkcii niektorého komponentu hemostázy skôr, ako sú adekvátne zhojené lézie ciev, napr. priskoré obnovenie antitrombotickej liečby, procesy fyziologickej fibrinolýzy prevládnu, koagulum sa rozpadne z dôvodu absencie novotvorby fibrínových vlákien a to sa klinicky prejaví recidívou krvácania (1).

Antitrombotiká a akútna reverzia ich účinku

Liečivá, ktoré negatívne vplyvajú na hemostázu, označujeme súhrnným názvom antitrombotiká. Delíme ich na 3 skupiny podľa toho, proti ktorému kroku hemostázy pôsobia. Proti aktivácii a agregácii trombocytov pôsobia antiagregancia, proti koagulácii antikoagulancia a fibrinolýza extrémne urýchľujú fyziologickú fibrinolýzu, čo vedie k predčasnému a rýchlemu rozpadu už vzniknutého koagula. Antitrombotiká sú indikované v liečbe a primárnej a sekundárnej prevencii trombotických ochorení, podľa prevažujúceho patomechanizmu trombotického ochorenia, alebo sa môže vyskytovať aj kombinácia antiagregancia a antikoagulancia. Indikácie lieku závisia od druhu trombotického ochorenia. Arteriálna trombóza je najčastejšie spôsobená aterosklerózou tepny, kde dochádza k poškodeniu cievnej steny a nadmernej aktivácii trombocytov, ktoré patologicke agregujú a vzniká tromboza, ktorá je podkladom napr. infarktu

myokardu, časti náhlych cievnych mozgových príhod, alebo akútnych ischemií končatín. Keďže cieľovým komponentom hemostázy je v tomto prípade trombocyt a jeho patologická agregácia, liečba je v tomto prípade antiagregačná. V prípade hlbokéj venózne trombózy a pľúcnej embólie je hlavným patomechanizmom Virchowova triáda a koagulačná kaskáda, keďže finálny trombus je tvorený hlavne fibrínom. V literatúre sa môžeme stretnúť aj s delением trombov na „trombus bohatý na trombocyty“ pri arteriálnej trombóze a „trombus bohatý na fibrín“ pri venózne trombóze (2). Toto delenie tiež reflektuje rozdiely v patofyziológii vzniku jednotlivých trombóz. Trombóza v artérii samozrejme môže vzniknúť aj vplyvom príčin typických skôr pre venóznou trombózu, ako napríklad trombóza hepatickej artérie pri transplantácii pečene, keď je možnou príčinou napr. zúženie lúmenu cievy v mieste anastomózy (3). Na princípe zmeny prúdenia krvi vzniká aj trombus v ušku ľavej predsieni pri fibrilácii predsieni. Antitrombotiká sú liečivá používané širokým spektrom klinických odborov, kde slúžia na liečbu a prevenciu trombotických ochorení a ich indikácie a dávkovanie sú definované v odporučeniach jednotlivých disciplín, kde sa medzi sebou môžu líšiť. Je to hlavne liečba a prevencia akútnych koronárnych syndrómov, ischemickej choroby srdca, trombózy uška ľavej predsieni pri fibrilácii predsieni, antikoagulácii pri mechanickej náhrade srdcovej chlopne v kardiológii, liečba a sekundárna prevencia cievnej mozgovej príhody a trombolýtická liečba a liečba trombózy mozgových splavov v neurológii, liečba hlbokéj žilovej trombózy a pľúcnej embólie v angiológii, prevencia a liečba tromboembolickej choroby v internej medicíne, chirurgických disciplínach, onkológii, v intenzívnej medicíne a iných. V neposlednom rade v hematológii je to prevencia a liečba trombotických komplikácií vážnych vrodených a získaných trombofilných stavov a prevencia a liečba trombotických komplikácií hematologických ochorení ako napríklad myeloproliferatívne ochorenia a v iných ďalších odboroch. Pacienti z užívania antitrombotickej liečby v indikovanej situácii významne profitujú. Užívanie antitrombotickej liečby je spojené s rizikom krvácania. Toto riziko je stanovené ako prijateľné a vychádza z klinického

Tabuľka 1. doplniť názov tabuľky (modif. podľa Papachristos & Giannoudis 2020 a Griffiths et al 2021)(4)

Názov	Polčas	Efekt
kyselina acetylsalicylová	2 min.	ovplyvní všetky Tr v cirkulácii, plné obnovenie funkcie Tr 7 dní po vysadení
klopidogrel	6 hod.	ovplyvní všetky trombocyty v cirkulácii plné funkcie trombocytov 5 – 7 dní po vysadení
prasugrel	7 hod.	ovplyvní všetky Tr v cirkulácii plné obnovenie funkcie trombocytov 5 – 7 dní po vysadení
ticagrelor	8 – 12 hod.	efekt vymizne s vymiznutím lieku
eptifibatid	2,5 hod.	efekt vymizne s vymiznutím lieku

skúšania lieku, kde bol bezpečnostný profil lieku sledovaný. Určitá hemostáza pri užívaní antitrombotickej liečby stále funguje a nejde o absenciu hemostázy. Pri akútnych situáciách, ako napríklad závažné krvácanie, alebo nutnosť urgentného invazívneho výkonu, ktorý ale vyžaduje normálnu hemostázu, je nedostatočná a je nutné účinnosť antitrombotika zvrátiť.

Antiagreganciá

Antiagreganciá sú skupina liekov, ktorá narušuje hemostázu blokovaním agregácie trombocytov (tabuľka 1). Delíme ich na perorálne, kde je v Slovenskej republike k dispozícii kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, prasugrel, tiklopidín a ticagrelor a parenterálne, ktoré sa podávajú intravenózne, eptifibatid a cangrelor. Z klinického hľadiska je však dôležité delenie na reverzibilné a ireverzibilné antiagreganciá. Reverzibilné antiagregancium sa po rozpade molekuly, ktoré je podmienená jeho biologickým polčasom, uvoľní z väzby na receptor na trombocyte a uvedený trombocyt sa môže následne zapojiť do procesov hemostázy. Pri ireverzibilnom antiagreganciu je vplyv lieku na trombocyt permanentný a trvá po celý zvyšok trvania existencie trombocytu (7 dní). Ale ak je užívanie lieku prerušené, liek je eliminovaný z cirkulácie, akékoľvek transfundované trombocyty budú plne funkčné a zapoja sa do procesov hemostázy. Medzi ireverzibilné antiagreganciá patria kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, prasugrel, tiklopidín. Medzi reverzibilné patria eptifibatid, cangrelor a ticagrelor.

Základnou metódou reverzie účinku antiagregancia je transfúzia jedného alebo viacerých trombocytových koncentrátov. Rozlišujeme dva druhy trombocytových koncentrátov – trombocytový koncentrát z aferézy, ktorý je vyrobený aferézou od jedného darcu a trombocytový koncentrát vyrobený zo 4 až 6 odberov celej krvi.

Trombocytové koncentráty majú krátku expiráciu, iba 5 dní, čo môže komplikovať ich akútnu dostupnosť v zdravotníckych zariadeniach bez dostatočného obratu trombocytových koncentrátov, teda ich spotreby a následne vytváranej rezervy. Trombocytový koncentrát je efektívny v reverzii ireverzibilných antiagregancií. V prípade reverzibilných antiagregancií je účinnosť hlavne v prvých 24 hodinách po užití lieku vysoko otázná. Neexistuje konsenzus, ktorý by určoval presný postup, ako posledné riešenie je podľa niektorých autorov na zváženie podanie rekombinantného aktivovaného Faktora VIIa (rFVIIa) (5).

Antikoagulanciá

Antikoagulanciá sú lieky, ktoré narušujú hemostázu na úrovni koagulácie. Zasahujú do syntézy jedného, alebo viacerých koagulačných faktorov, alebo ich fungovanie blokujú priamo účinkom na molekulu.

Nefrakcionovaný heparín (UFH) je intravenózne podávaný liek s krátkym polčasom 1 – 2 hodiny. Je to nepriamy inhibítor trombínu (Faktor IIa) a mierne inhibuje aj faktory Xa, XIa, IXa. Účinkuje v komplexe s endogénnym antitrombínom, ktorý je pre fungovanie UFH nenahraditeľný. Podáva sa v kontinuálnej infúzii s pravidelným monitoringom pomocou APTT-R. Jeho cieľným antidotom je protamín, ktorý jeho účinok úplne neutralizuje, čo je efektívne pre manažment krvácania, alebo nutnosť okamžitého ukončenia pôsobenia UFH, napr. v cievnej chirurgii (6).

Nízkomolekulový heparín (LMWH) je liek vyvinutý za účelom lepšej odhadnuteľnosti účinku a významne nižšej tendencie spôsobiť heparínom indukovanú trombocytopeniu (HIT) v porovnaní s UFH. Účinkuje inhibične hlavne na faktor Xa, menej na faktor IIa. Mimo špeciálne

klinické situácie, ako je obezita, renálna insuficiencia, alebo detský vek, keď je monitorovaný pomocou Anti-Xa testu, nevyžaduje pri bežnom dávkovaní monitoring. Polčas je približne 3 – 5 hodín. Aplikuje sa subkutánne. V prípade akútnej reverzie účinku špecifické antidotum neexistuje, na zváženie je podanie protamínu s nižšou efektívnosťou. Vzhľadom ale na aspoň čiastočný efekt protamínu na LMWH, je odporúčané podať 1 mg protamínu na 100 Anti-Xa IU LMWH podaného v posledných 8 hodinách (7). Opísané bolo aj úspešné použitie rFVIIa u pacienta so závažným krvácaním pri predávkovaní LMWH (8).

Fondaparinux je syntetický pentasacharid, ktorého časť molekuly je veľmi podobná heparínom. Inhibuje faktor Xa. Podáva sa parenterálne 1x denne. Akútna reverzia účinku je problematická, nakoľko cieľné antidotum neexistuje. Protamín nemá efekt. V krajnej situácii prichádza do úvahy rFVIIa s otáznym efektom (9). Na Slovensku sa vyskytuje sporadicky, hlavne ako alternatívne antikoagulancium u pacientov, ktorí prekonalí heparínom indukovanú trombocytopeniu, alebo v niektorých angiologických indikáciách.

Warfarín je kumarínový derivát, ktorý inhibuje syntézu vitamín K-dependentných koagulačných faktorov v pečeni. Ide o faktory II, VII, IX, X. Má relatívne dlhý a variabilný polčas 24 – 40 hodín. Podáva sa perorálne. Účinnosť sa monitoruje pomocou koagulačného parametra INR, ktorý má terapeutické rozmedzie 2 – 3, pri niektorých špeciálnych indikáciách 2,5 – 3,5. Nevýhodou warfarínu je jeho interindividuálna variabilita a interakcie s liekmi a stravou. V prípade nutnosti reverzie účinku warfarínu, ktoré znesie odklad a je potrebné, aby reverzia pretrvávala, je nutné podať vitamín K intravenózne, alebo perorálne. Účinok sa dostaví individuálne a plne sa môže vyvinúť do 6 – 10 hodín. V prípade emergentnej potreby zrušenia účinku warfarínu je indikované podanie koncentráta protrombínového komplexu, čo je liek obsahujúci všetky 4 chýbajúce koagulačné faktory – II, VII, IX, XI a podáva sa intravenózne. Efekt spočíva v substitúcii chýbajúcich faktorov a efekt je okamžitý (10).

Inhibitory trombínu (faktora IIa) – dabigatrán, patrí k modernejšej generácii antikoagulancií, ktoré sú široko roz-

šírené v klinickej praxi. Ustálil sa pre ne termín NOAK. NOAK bol pôvodne termín vychádzajúci zo slovného spojenia „nové perorálne antikoagulanciá“, následne, keď už slovo „nový“ u týchto liekov nebolo aktuálne, bola úvaha o zavedení termínu DOAK, ktorý znamenal „priame perorálne antikoagulanciá“ (direct oral anticoagulants). Tento termín sa však veľmi neujal a v literatúre sa stále stretávame s termínom NOAK, ktorému však už pripisujú, že vychádza zo skratky „non-vitamin K dependentné priame perorálne antikoagulanciá“, keďže v súčasnosti sa už nedá hovoriť o nových liekoch. Počas dabigatránu je približne 12 – 14 hodín a užíva sa perorálne. Účinnosť lieku nie je potrebné monitorovať. V koagulačných testoch ovplyvňuje hlavne trombínový čas (TT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT), v niektorých prípadoch aj protrombínový čas (PT). Hoci konvenčné koagulačné testy neboli pôvodne určené pre dabigatrán, dajú sa do určitej miery využiť na interpretáciu. Normálny TT vylučuje prítomnosť dabigatránu, predĺžený TT, ale normálny APTT potvrdzujú prítomnosť subterapeutickej dávky dabigatránu a predĺžený a často nemerateľný TT (nad 180 s, resp. 240 s, podľa analyzátora) spolu s ľahko predĺženým APTT svedčí o terapeutickej hladine dabigatránu (11). Hladina dabigatránu sa dá aj presne kvantifikovať pomocou dilučného trombínového času (dTT), ale tento test nie je rutinne dostupný. V prípade život ohrozujúceho krvácania, alebo indikácie emergentného invazívneho výkonu je k dispozícii cielené antidotum idarucizumab, ktorého efekt je okamžitý a sú s ním široké klinické skúsenosti. Funguje ako protilátka so zložitou štruktúrou, ktorá má špeciálne väzbové miesto pre dabigatrán s významne vyššou afinitou, ako má dabigatrán k trombínu. Dabigatrán je preto uvoľnený z väzby na trombín a trombín sa môže ihneď zapojiť do procesov koagulácie (12).

Inhibítory faktory Xa – sú druhou skupinou antikoagulancií, patriacou k už vyššie zmieňovaným NOAK. Inhibujú aktivitu koagulačného faktora Xa. Do tejto skupiny patria rivaroxabán, apixabán a edoxabán. Len veľmi nespoľahlivo ovplyvňujú rutinný koagulačný test PT a na výsledok s ohľadom hladiny lieku sa nedá spoľahnúť. Počas všetkých zmieňo-

vaných liekov je v rozmedzí 9 – 14 hodín (13). Akútnej reverzii uvedených liekov sa venovala v posledných rokoch významná pozornosť, nakoľko cielené antidotum nebolo dostupné. Do popredia sa dostal koncentrát protrombínového komplexu (PCC), kde síce nejde o antidotum, ale o doplnenie liekom blokovanej faktora X priamo do cirkulácie a tento sa ihneď zapojí do procesov koagulácie. Účinnosť PCC bola skúmaná aj na zdravých dobrovoľníkoch, aj v klinickej praxi, kde PCC preukázal svoju schopnosť akútneho zvrátenia účinku inhibítorov faktora Xa a bolo pozorované významné obnovenie hemostázy (14, 15). V súčasnosti je aj v Slovenskej republike od začiatku roka 2024 k dispozícii cielené antidotum andexanet alfa. Hoci bol pôvodne testovaný na všetky 3 inhibítory faktora Xa a enoxaparín, registrovaný bol len pre rivaroxabán a apixabán. Taktiež bol registrovaný iba pre život ohrozujúce krvácanie, nie prípravu pred operačným výkonom (16). Má značnú cenu a na Slovensku s ním zatiaľ máme limitované klinické skúsenosti. V prípadoch, keď nie je dostupný, alebo je indikácia mimo jeho SPC, je liekom voľby stále PCC.

Fibrinolytiká

Fibrinolytiká sú lieky, ktoré potencujú fyziologickú fibrinolýzu za účelom urýchlenia rozpustenia už existujúceho trombu. V súčasnosti jediným zástupcom v Slovenskej republike je altepláza, čo je rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu (rt-PA). Má veľmi krátky polčas okolo 4 min (17), teda základným krokom riešenia krvácajúcich komplikácií je ukončenie infúzie, resp. ak dôjde k hemorágii neskôr, len symptomatická liečba, na zväženie je podanie kyseliny tranexámovej, alebo, pri vyčerpaní všetkých možností, rVIIa (18).

Zhrnutie

V Slovenskej republike je dostupnosť liekov, ktoré sa používajú na zvrátenie účinkov antitrombotík na štandardnej úrovni a porovnateľná s vyspelými krajinami sveta. V prípade andexanetu Alfa je miernou limitáciou výrazná finančná náročnosť, ale liek je dostupný. V prípade zlyhania všetkých dostupných stratégií a nezastaviteľného krvácania je v Slovenskej republike dostupný aj rFVIIa.

Vyhlasenie o potenciálnom konflikte záujmov: Autor prijal v uplynulých dvoch rokoch honorár za prednáškovú činnosť od spoločností: Swixx Biopharma, SOBI, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Novartis.

Literatúra

- Bátorová A. Fyziológia a patológia hemostázy. In: Sakalová a spol. Klinická hematológia. Osveta, Martin 2010:180-267.
- Fu CH, Chen CH, Lin YH, et al. Fibrin and Platelet-Rich Composition in Retrieved Thrombi Hallmarks Stroke With Active Cancer. *Stroke*. 2020 Dec.
- Hsiao CY, Ho CM, Wu YM, et al. Management of early hepatic artery occlusion after liver transplantation with failed rescue. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov.
- Papachristos IV, Giannoudis PV. Proximal femur fractures in patients taking anticoagulants EFORT. *Open Rev* 2020.
- Godier A, Albaladejo P, On Perioperative Haemostasis Gihp Group TFWG. Management of Bleeding Events Associated with Antiplatelet Therapy: Evidence, Uncertainties and Pitfalls. *J Clin Med*. 2020
- SPC Heparin
- Hirsh H, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008.
- Firozvi K, Deveras RA, Kessler CM. Reversal of low-molecular-weight heparin-induced bleeding in patients with pre-existing hypercoagulable states with human recombinant activated factor VII concentrate. *Am J Hematol*. 2006.
- Huvers F, Slappendel R, Benraad B, et al. Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. *Neth J Med*. 2005.
- SPC Octaplex
- Heidbuchel H, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-1507.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug.
- Cabral KP, Ansell JE. The role of factor Xa inhibitors in venous thromboembolism treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Jan.
- Piran S, Khatib R, et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2019 Jan.
- Song Y, Wang Z, Perlstein I, et al. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study. *J Thromb Haemost*. 2017.
- Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, et al. ANNEXA-4 Investigators. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*. 2023 Mar 28.
- Zhu A, Rajendram P, Tseng E, et al. Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Sep 20.
- Sanghvi S, Van Tuyl A, Greenstein J, et al. Tranexamic acid for treatment of pulmonary hemorrhage after tissue plasminogen activator administration for intubated patient. *Am J Emerg Med*. 2019 Aug.

MUDr. Martin Sedmina

Hematologické oddelenie
 Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta
 Námestie L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
 msedmina@nspbb.sk