

Zkušenosti s monitorací přímých inhibitorů koagulace (DOAC)

I. Malíková, M. Husáková, J. Kvasnička, T. Kvasnička

Úvod

Antikoagulační léčba zasahuje hemostatický systém různým způsobem závislým na druhu použitého antikoagulantia. Přímé inhibitory koagulace (DOAC) dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) a edoxaban (Lixiana) patří k antikoagulační léčbě, která se používá v posledních přibližně deseti letech. V klinické praxi se DOAC využívají nejčastěji při fibrilaci síní, hluboké žilní trombóze, plicní embolii, ischemické chorobě srdeční a cévní mozkové příhodě. Výhodou je rychlý nástup a předvídatelnost účinku, ale to nevylučuje, že může dojít k léčebným komplikacím, takže je vhodné mít k dispozici v laboratoři vyšetřovací metody, kterými lze vyloučit náchylnost ke krvácení, ev. ověřit účinnost léčby. Při vyšetřování pacientů užívajících DOAC odebíráme krev v době maximální hladiny léku, pokud chceme znát nejlepší účinek léčby. Přitom však může zároveň dojít k významnému ovlivnění koagulačních testů, které mohou zkreslit závěrečné hodnocení stavu pacienta. Pokud chceme hodnotit trombofilní stav pacienta, je nutné mít skutečný obraz hemostázy bez ovlivnění léky. Cílem naší práce bylo posoudit, jaké změny v hodnotách hemokoagulačních testů a vyšetření generace trombinu vykazují přímé inhibitory koagulace.

Metody

Dabigatran etexilát – Pradaxa patří mezi přímé inhibitory trombinu, které jsou také nazývány gatrany. Léčivá látka dabigatran v lidském těle blokuje funkci trombinu, který má ústřední funkci v procesu srážení krve. Ke stanovení plazmatické hladiny dabigatranu lze použít dvě různé metody: Dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time – dTT, např. Hemoclot Thrombin Inhibitors) nebo Biophen DTI. Tyto metody jsou založeny na inhibici konstantní definované koncentrace trombinu a zbytkový trombin je následně detekován koagulační nebo chromogenní metodou při 405 nm. Dalším doporučeným testem ke sledování dabigatranu je ecarinový test, který se v České republice nevyužívá kvůli špatné dostupnosti a nedostatečné standardizaci testu.

Orientačními testy pro sledování účinku dabigatranu jsou aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a trombinový test. Trombinový test je k účinku dabigatranu velmi citlivý a časy tohoto testu extrémně prodloužené, proto se užívá spíše jako laboratorní test pro posouzení zbytkové

aktivity léku. Měření jednotlivých metod jsme prováděli na automatickém analyzátoru BCS XP, Siemens, pouze prodloužení trombinového testu jsme museli provést na kuličkovém koagulometru CoaData, BioVendor, protože na analyzátoru není nastaveno omezení času při detekci koagula.

Rivaroxaban – Xarelto, apixaban – Eliquis a edoxaban – Lixiana jsou přímé selektivní inhibitory aktivovaného koagulačního faktoru Xa. Jeho blokádou se zpomalí koagulační děj v celé kaskádě, neboť vzniká méně trombinu. Ke stanovení plazmatické hladiny rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu lze použít dvě různé metody: stanovení aktivity anti Xa nebo stanovení přímého inhibitoru faktoru Xa (DiXal). Tyto metody jsou založeny na inhibici konstantního definovaného množství faktoru Xa a zbytkový faktor Xa je následně detekován chromogenní metodou při 405 nm. Ve vzorku obsahujícího rivaroxaban, apixaban, nebo edoxaban je faktor Xa inhibován přímo těmito inhibitory. Uvolní se pNA a jeho množství je přímo úměrné aktivitě zbylého FXa. Je zde tedy nepřímá závislost mezi koncentrací DiXal v testovaném vzorku a intenzitou zabarvení odpovídajícího množství uvolněného pNA. Srovnání s referenční křivkou specifickou pro rivaroxaban nebo apixaban umožňuje kvantifikaci koncentrace léku ve vzorku. Aktivita anti Xa je k účinku rivaroxabanu, apixabanu, nebo edoxabanu velmi citlivá a hodnoty tohoto testu extrémně zvýšené, proto se užívá spíše jako orientační test účinnosti léku nebo jako laboratorní test pro posouzení zbytkové aktivity léku. Měření jednotlivých metod jsme prováděli na automatickém analyzátoru BCS XP, Siemens. U pacientských vzorků jsme vždy změřili základní a speciální koagulační vyšetření, mezi která patří stanovení protrombinového času, aktivovaného parciálního tromboplastinového času, trombinového testu, hladiny fibrinogenu, stanovení antitrombinu pomocí trombinu a aktivovaného faktoru X, stanovení hladiny D-dimeru a měření aktivity faktoru VIII koagulační metodou. K těmto vyšetřením byl pro nás důležitým údaj o hladině léku v době maximálního účinku u všech tech typů podávané léčby a u přímých inhibitorů faktoru Xa i aktivita anti Xa.

Výsledky a diskuze

Pro hodnocení změn v hemostáze máme zpracovaný statistický soubor dárců bez antikoagulační léčby a vůči tomuto souboru jsme změny vztahovali. Protrombinový test je sice léčbou ovlivněn, ale není vhodný pro sledování účinku léčby. U výsledků aktivovaného parciálního tromboplastinového času vidíme výraznější změny u dabigatranu, u rivaroxabanu a apixabanu nejsou změny tak výrazné. Pro orientační sledování hladiny je tento test vhodný pouze u dabigatranu. Trombinový test je výrazně ovlivněn u dabigatranu, u rivaroxabanu a apixabanu se změny promítají do normálního nebo lehce prodlouženého času koagulace. Toho se využívá pro posouzení zbytkové aktivity dabigatranu. Na hladině fibrinogenu se

vliv léčby neprojevuje, odráží se zde pouze stav pacienta. Hladina antitrombinu je ovlivněna podle typu použité re-agencie. Přímý inhibitor trombinu dabigatran způsobuje vyšší hladiny testu s trombinem a přímé inhibitory faktoru Xa zase významně zvyšují hodnoty v testu s faktorem Xa. D-Dimery nebyly statisticky významně ovlivněny léčbou podobně jako fibrinogen. U speciálních testů (protein S, APC rezistence, koagulační faktory, Lupus antikoagulant, generace trombinu) dochází k významnému ovlivnění u všech uvedených DOAC. Abychom eliminovali ovlivnění koagulačních testů touto léčbou, přidávali jsme k plazmě pacientů DOAC stop tablety, které zneutralizovaly vliv léku, a my jsme mohli posoudit, zda je bez účinku léčby hemostáza normální nebo jsou tam patologické změny.

Závěr

Na základě měření a statistických výpočtů bylo zjištěno, že přímé inhibitory koagulace výrazně ovlivňují výsledky. Nejvhodnější vyjádření účinku DOAC je změření hladiny

léku. Pro dabigatran je nejlepší orientační test lékové hladiny aPTT a pro rivaroxaban a apixaban stanovení aktivity anti Xa. Ostatní testy, např. antitrombin a aktivita faktoru VIII mohou být také významně ovlivněny. Při celkovém posouzení trombofilního stavu je potřeba toto ovlivnění brát v úvahu a použitím DOAC stop tablet můžeme odlišit skutečné onemocnění od falešné positivity způsobné vlivem léků. Nová antikoagulační léčba se zřejmě bude dále vyvíjet a v důsledku toho se budou muset zdokonalovat i metody ke kontrole jejich účinnosti.

Literatura: Použitá literatury k dispozici u autorky

Studie byla podpořena RVO-VFN64165/2021