

se podíváme na dopad předčasného ukončení nebo dočasného přerušení antikoagulační léčby, pak v časném období po přerušeni léčby se riziko tromboembolické příhody významně zvyšuje a např. dle analýzy studie ROCKET AF dosahuje výskyt tromboembolických komplikací kolem 5 % [1]. Uvědomíme-li si uvedená fakta, pak **zásadním problémem současné antikoagulační léčby u fibrilace síní je nízká prevalence léčby a nízká adherence k léčbě**. Zvýšení dostupnosti nových perorálně účinných antikoagulancií pro klinickou praxi jistě tento neuspokojivý stav zlepšší.

Dalším handicapem je neuspokojivá **kvalita**, resp. **intenzita** antikoagulační léčby – terapeutické okno warfarinu, kdy dosahujeme optimální prevence tromboembolizačních příhod, a přitom krvácivé komplikace zůstávají v přijatelných mezích, je INR 2 až 3, event. 2 až 3,5. Těto hodnoty je dosahováno ve „skleníkovém“ prostředí klinických studií v průměru pouze po dvě třetiny doby léčby

(tzv. time in therapeutic range – TTR). V praxi pak je dosaženo uspokojivé intenzity antikoagulace výrazně méně často a TTR (měřený počtem dnů v terapeutickém rozmezí INR 2 až 3) klesá pod 50 %.

Shrneme-li, pak v současné době, kdy stále perorální antikoagulační léčbě výrazně dominuje warfarin, je **lčena méně než polovina indikovaných nemocných a z nich je účinné antikoagulace dosahováno zpravidla u méně než poloviny**. Uvědomíme-li si tento nepříznivý stav, je jen logický nástup nových perorálně účinných antikoagulancií – **přímých inhibitorů trombinu** čili **gatránů** (dabigatranu) a **přímých inhibitorů faktoru Xa** neboli **xabanů** (rixaroxaban, apixaban aj.).

Antikoagulancia klasicky dělíme na inhibitory trombinu, inhibitory faktoru Xa a na antivitaminy K působící na více místech kaskády. První dvě skupiny pak členíme podle mechanismu účinku na nepřímé, které aktivují anti-trombin, jenž blokuje katalytické místo trom-

binu či faktoru Xa, a na inhibitory přímé, které ovlivňují katalytické místo bez zprostředkovatelské molekuly.

Heparin a jeho deriváty (nízkomolekulární hepariny LMWH a pentasacharidy) se v profylaxi tromboembolizačních mozkových příhod mnoho neužívají, jejich jediné místo je při zahájení léčby warfarinem či při krátkodobém přerušeni léčby, zde volíme nejčastěji parenterálně aplikované LMWH. Dlouhodobá léčba vyžaduje perorální aplikaci. Až donedávna byly jedinou dostupnou skupinou **antivitaminů K**, v našich podmínkách **warfarin**, z historických i ekonomických důvodů tato léčba stále výrazně dominuje.

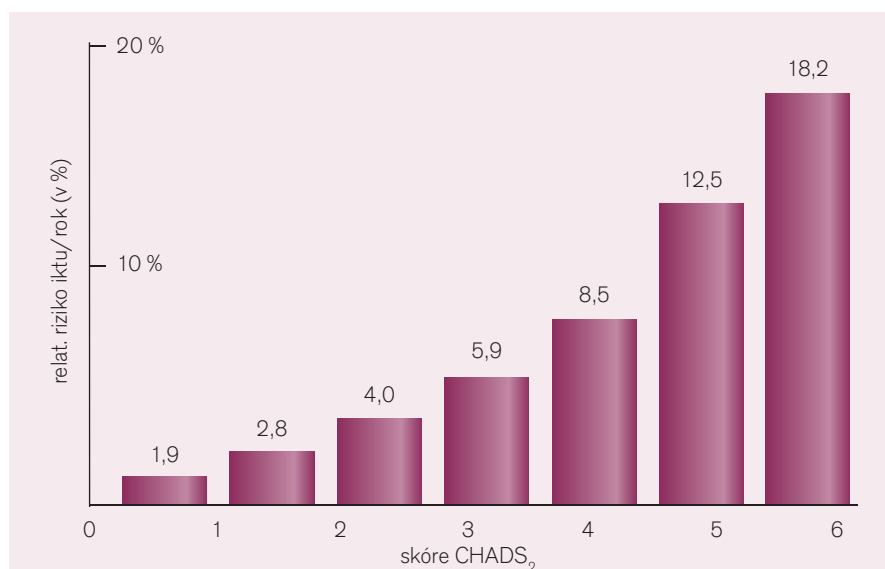
### Antikoagulační léčba v prevenci kardioembolizačního iktu u fibrilace síní – indikace

Riziko tromboembolické mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní je odlišné v různých populacích. U mladých osob bez dalších komorbidit klesá riziko pod 1 % ročně, naopak u seniorů s polymorbiditou (zejména s anamnézou předchozí mozkové příhody, s diabetem, srdečním selháním či s hypertenzí) výskyt tromboembolického iktu stoupá výrazně nad 10 %. K orientaci v riziku příhody nás na základě analýzy řady studií informují **skóre rizika** tromboembolické příhody. Starší a stále v praxi nejrozšířenější je skóre CHADS<sub>2</sub>. To vyjadřuje závažnost rizikových faktorů *cardiac failure*, *hypertension*, *age*, *diabetes mellitus*, *stroke* přidělením jednoho bodu každému faktoru a iktu přidělením bodů dvou (tab. 1). Význam faktorů je tak částečně kvantifikován a přiřazení bodu či dvou vyjadřuje relativní zvýšení vlastního rizika tromboembolické mozkové příhody. V posledních letech je zaváděno modifikované skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc, kdy je riziko věku rozděleno do dvou kategorií a navíc jsou přidány dva nové faktory: ženské pohlaví a přítomnost cévního onemocnění, jako např. prodělaný infarkt myokardu, přítomnost ischemické choroby DK či aterosklerotických plátů v aortě (tab. 1). Riziko iktu či systémové závažné tromboembolické příhody stoupá se vzrůstajícím skóre od 1–2 % ročně po 15–18 % ročně (obr. 1).

Obdobně je klasifikováno riziko krvácení prostřednictvím skóre HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (> 65 let), drugs/alcohol). Také zde riziko významně stoupá od asi 0,5 % ročně.

Tab. 1. Skóre rizika tromboembolické mozkové příhody.

Faktory rizika tromboembolického iktu	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc
anamnéza iktu či TIA	2 body	2 body
věk > 75 let	1 bod	2 body
věk 65–74 let	0 bodů	1 bod
srdeční selhání/dysfunkce LK	1 bod	1 bod
diabetes mellitus	1 bod	1 bod
hypertenze	1 bod	1 bod
cévní onemocnění	0 bodů	1 bod
ženské pohlaví	0 bodů	1 bod



Obr. 1. Relativní riziko CMP při kumulaci rizikových faktorů u nemocných s fibrilací síní [12].

Jak je patrné z tabulky (tab. 2), jsou rizikové faktory tromboembolické příhody velmi často obdobné jako faktory zvyšující riziko krvácení. Seniori s polymorbiditou pak zpravidla spadají do nejvyšších kategorií rizika iktu i krvácení. Nicméně zejména ve vyšších věkových skupinách je přínos léčby zpravidla největší, byť tato stran tromboembolie nejhroženější kategorie nemocných je v praxi k léčbě nejméně často indikována.

Vlastní indikaci antikoagulační léčby určíme podle rizikového skóre CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc. Rizikové faktory CHADS<sub>2</sub> jsou všechny považovány za „velké“, naopak věk mezi 65–74 lety, ženské pohlaví či vaskulární postižení za „malé“. Absence rizikových faktorů svědčí pro velmi nízké riziko tromboembolie, riziko krvácení převažuje nad benefitem, antikoagulační léčba indikována není. Přítomnost jednoho velkého či dvou faktorů malých ukazuje na mírné riziko, které jen mírně převažuje nad rizikem krvácení. Zde zvažujeme riziko HAS-BLED a při nízkém riziku krvácení indikujeme antikoagulační léčbu, event. léčbu protidestičkovou podáním kyseliny acetylsalicylové. Přítomnost více tromboembolických faktorů či anamnéza mozkové příhody indikuje podávání antikoagulancí již jednoznačně. U vyššího skóre HAS-BLED (≥ 3) pak zvažujeme léčbu přímými inhibitory trombinu či faktoru Xa, výskyt krvácivých komplikací je výrazně nižší než při podávání antivitaminů K.

**Indikace antikoagulační léčby** u nemocného s fibrilací síní podle skóre CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc je sice nepřesným, ale prakticky užitečným schématem. Je-li stav nemocného hodnocen jako nerizikový, tj. nezískal-li žádný bod a je-li ve věku pod 60 let, jeho absolutní riziko tromboembolické mozkové příhody v následujícím desetiletí je minimální a pohybuje se mezi 1–2 %. Nemocný k antikoagulační či k protidestičkové léčbě indikován není. Při skóre 1, tj. s jedním méně významným faktorem, je riziko tromboembolie větší a absolutní přínos antitrombotické léčby tak mírně převažuje nad rizikem významného krvácení. Podle rizika krvácení, schopnosti spolupráce a preference nemocného pak zvážíme indikaci protidestičkové léčby podáním ASA nebo zavedeme lege artis terapii antikoagulační. Skóre 2 a vyšší je pak jasnou indikací k antikoagulační léčbě, přínos jasně převládá nad rizikem. Tak například překonaná mozková příhoda v anamnéze zvyšuje riziko recidivy ischemického iktu na 10–15 %

Tab. 2. Skóre rizika hemoragické příhody HAS-BLED.

Faktory rizika krvácení	HAS-BLED
hypertenze (> 160 mmHg)	1 bod
abnorm. renální či hepatální funkce ClCr ≥ 200 μmol/l, JT ≥ 3krát	1 bod každý faktor
anamnéza iktu či TIA	1 bod
krvácení v anamnéze či predispozice	1 bod
kolísání INR	1 bod
věk > 65 let	1 bod
abúzus drog či alkoholu	1 bod každý faktor

ročně. Zvyšující se věk zvětšuje riziko rovněž velmi výrazně: od 1,5 % v šesté dekádě k 20–25 % v dekádě deváté. Navíc u těchto seniorů jsou zpravidla přítomny i další faktory rizika. Vedle základních ukazatelů zařazených do schémat máme i ukazatele nezařazené. Konkrétně je doloženo, že vznikla-li fibrilace síní na podkladě **chlopenní vady**, zejména vady revmatické, **zvyšuje se riziko tromboembolického iktu nejméně dvojnásobně** proti riziku u nevalvulární etiologie.

Závěrem nutno zdůraznit, že všechna skóre – jak rizika tromboembolie, tak rizika krvácení – byla postavena na konkrétních epidemiologických datech z kohort léčených antivitaminu K, konkrétně warfarinem. Nová antikoagulancia, tj. gatrany i xabany jsou v profylaxi účinnější a zejména stran rizika krvácení bezpečnější. Aplikace schémat platících pro warfarin je tak znevýhodňuje, lze proto očekávat, že kritéria indikace pro nová antikoagulancia se rozšíří a v dohledné době tak lze čekat překlasifikování indikace k léčbě na základě stanovení poměru přínosu a rizika platného pro nemocné léčené novými antikoagulancii.

### Inhibice koagulačních faktorů závislých na vitamínu K (warfarin)

Léčba warfarinem má jistě řadu kladů: jak praktičtí lékaři, tak specialisté s ní mají dlouhodobé zkušenosti, vedení léčby patří ke každodenní praxi, jedná se o léčbu nepříliš nákladnou a v neposlední řadě je v plejádě indikací dobře doložena klinická účinnost. Nicméně antikoagulační léčba warfarinem přináší řadu problémů, které vyplývají na jedné straně z velkých rozdílů v terapeutické odpovědi mezi jednotlivci – tedy z **interindividuální variability** – či na straně druhé z variability aktuální antikoagulační odezvy v čase u daného nemocného – tedy z **rozdílů intraindividuálních**. Tyto odlišnosti vyplývají zejména z komplikovaných farmakokinetických

i farmakodynamických vlastností warfarinu. Nepříznivé farmakologické vlastnosti antivitaminů K jsou pro kliniku významné, neboť terapeutické okno je velmi úzké. Již malé snížení antikoagulačního účinku zvyšuje riziko trombotické či tromboembolické komplikace či opačně – zvýšení efektu je provázeno neúnosným rizikem krvácení. Na jedné straně nás tak láká zrádný zpěv Scylly a na druhé nám hrozí nenasytý chřtán Charybdy. Udržování léčebného rozmezí na bezpečné a účinné hranici – tj. indexu INR (international normalised ratio) mezi 2, 0 až 3,0 (event. 3,5) – je imperativem a vyžaduje časté monitorování účinku.

Bez nadsázky je možno považovat warfarin z farmakologického hlediska za jeden z „nejnepřátelštějších“ léků jak pro lékaře, tak i pro nemocného. Pro lékaře zejména z pohledu obtížného nastavení léčebné hladiny a kvůli vysokému riziku krvácivých komplikací, pro nemocného pro nutnost těsné spolupráce stran dodržování dietních opatření, omezení užívání řady léků a nutnosti monitorování účinku. Při nedodržování disciplíny hrozí trombotická či hemoragická komplikace.

Warfarin je nepochybně lék vysoce účinný s příznivým dopadem na prognózu nemocných při jeho užití v řadě indikací. Navíc se jedná o lék masově užívaný – v roce 2011 bylo v České republice warfarinem dlouhodobě léčeno kolem 100 tisíc nemocných, tedy jedno procento populace, většina právě v indikaci profylaxe iktu u fibrilace síní. Je proto účelné se podívat na základní farmakologické vlastnosti warfarinu. **Příčiny variability v léčebné odpovědi na warfarin** můžeme rozdělit do dvou skupin – na odlišnosti vyplývající z farmakogenetické výbavy (interindividuální variabilita) a na odlišnosti účinku při potravinových a lékových interakcích (intraindividuální variabilita).

**Interindividuální** rozdíly v odpovědi na antivitaminu K, zejména na warfarin, jsou známy již 50 let. Kliniky jsou plně respektovány a nastavení a důsledné vedení léčby

podle hodnot INR je běžnou praxí. Na variabilitě účinku, tj. na optimální cílové dávce warfarinu se podílí jak rozdíly ve farmakokinetice (odlišná expozice léku či aktivního metabolitu), tak ve farmakodynamice, tedy rozdílné odpovědi organismu na léčivo. Řada cílových struktur zodpovědných za působení warfarinu – zejména receptorů a enzymů – je polymorfních, tedy významná část populace odpovídá na léčbu výrazněji či naopak slaběji (obr. 2). V populaci se tak objevuje velká mozaika jedinců s **různou citlivostí k působení warfarinu** (z důvodu polymorfismu cílového enzymu, jehož aktivitu antivitaminy K inhibují), s **různou nabídkou warfarinu na úrovni hepatocytu** (z důvodu odlišnosti v biodegradaci warfarinu či transportních kanálů zajišťujících přenos přes membránu) nebo **různou nabídkou vitamínu K na úrovni hepatocytu** (při zpomalené bioeliminaci vitamínu K). Podívejme se na hlavní příčiny rozdílů v citlivosti k warfarinu z důvodů farmakogenetických i z důvodů věku, hmotnosti a pohlaví.

1) **Polymorfismus cílového enzymu – reduktázy vitamínu K:** K aktivaci řady koagulačních faktorů (trombinu, VII, IX, X či proteinu C a S) je potřeba redukované formy vitamínu K (přirozený vitamin K). Ten při této aktivaci přechází do formy oxidované – epoxid vitamínu K a tato oxidovaná forma je cyklicky regenerována pomocí enzymu – vitamínu K reduktázy (VKOR) opět na funkční vitamin K. Vlastní aktivace ( $\gamma$ -karboxylace) koagulačních fak-

torů je zprostředkována enzymaticky –  $\gamma$ -glutamyl karboxylázou (GGCX), která je dependentní na přítomnosti redukované formy vitamínu K (obr. 2).

Warfarin stejně jako ostatní antivitaminy K inhibuje regeneraci oxidovaného vitamínu K blokadou tohoto enzymu – VKOR. Tento enzym je však polymorfní, resp. polymorfní je jeho podjednotka C1 (VKORC1). Kvůli variabilní aktivitě se v populaci setkáváme s různou citlivostí k inhibici antivitaminy K. Nositelé alelické varianty VKORC1AA, což je asi čtvrtina populace, konstituují výslednou subpopulaci warfarin-senzitivní a na druhém pólu stejná část jedinců s variantou VKORC1BB je k působení warfarinu méně citlivá, tj. subpopulace warfarin-rezistentní. Nositelé smíšeného genotypu VKORC1AB tvořící zbytek – polovinu populace – jsou středně citliví. Takto máme vedle sebe tři relativně velké podskupiny s rozdílnou odpovědí na lék. Nezávisle na přítomnosti dalších polymorfizmů ovlivňujících účinek warfarinu se pro genotyp senzitivní účinná dávka pohybuje kolem 3 mg/den, pro rezistentní kolem 6 mg/den. Vedle polymorfismu VKORC1 hraje roli v citlivosti k warfarinu též aktivita  $\gamma$ -glutamyl karboxylázy, výsledná citlivost k warfarinu však je polymorfizmem významně méně ovlivněna.

2) **Polymorfizmy ovlivňující nabídku warfarinu na úrovni hepatocytu:** Druhým důvodem rozdílné odpovědi na warfarin jsou rozdíly v biodegradaci (obr. 2). War-

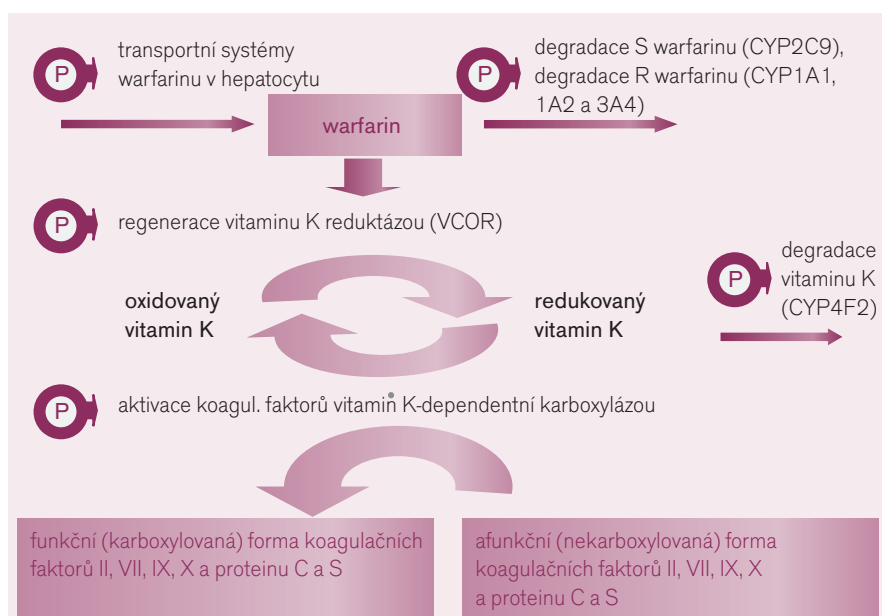
farin podáváme jako racemát dvou stereoizomerů – podstatně účinnější S-warfarin a méně účinný R-warfarin. S-warfarin je transformován a inaktivován polymorfním izoenzymem CYP2C9. Oxidáza CYP2C9 bývá u části populace afunkční – typ CYP2C9\*1\*1 – pomalí metabolizátoři či naopak hyperaktivní, s genotypem CYP2C9\*2\*2 nebo CYP2C9\*1\*3, čili rychlí metabolizátoři. U prvních stačí k plnému antikoagulačnímu účinku nízké dávky warfarinu, pro druhý extrém je potřeba volit dávky vysoké. Sejdou-li se však současně genotyp „pomalého metabolizátora“ a genotyp „VKOR senzitivní“, pak se odpovídající léčebná dávka pohybuje kolem 1–2 mg/den či může dokonce klesnout i pod 1 mg warfarinu denně. Naopak druhým extrémem je koincidence „rezistentního“ genotypu a současně rychlého metabolizátora – zde musíme často zvýšit dávku až k 10 či 15 mg warfarinu denně.

R-warfarin se zpravidla na antikoagulačním efektu významně nepodílí, nicméně za situace, kdy je z genetických příčin či při lékové interakci nedostatečná aktivita biodegradčních enzymů (CYP1A1, 1A2 nebo 3A4), může být nabídka R-warfarinu vysoká a může se klinicky též uplatnit zvýšením celkové antikoagulační aktivity warfarinu.

Z genetických faktorů určujících citlivost k warfarinu se mohou podílet i další polymorfizmy, např. transmembránových transportních proteinů kontrolujících vstup a eliminaci vitamínu K či S-warfarinu do hepatocytu, ty však mají menší význam (obr. 2).

3) **Polymorfizmy ovlivňující nabídku vitamínu K v hepatocytu:** Vitamin K je metabolizován v hepatocytu polymorfním izoenzymem CYP4F2. Nosiči méně aktivní varianty této oxidázy (CYP4F2 V433M) degradují vitamin K pomaleji, nabídka aktivního vitamínu K v hepatocytu je vyšší, ke stejnému antikoagulačnímu efektu antivitaminy K je potřeba větší dávka.

4) **Vliv hmotnosti, věku, pohlaví a průvodních onemocnění:** Obdobně jako u jiných léků, také hmotnost může ovlivnit výsledný efekt, mechanismus vyplývá z distribuce léčiva do většího objemu a z výsledné nižší koncentrace léčiva v hepatocytu. Vyšší věk je zpravidla spojen s mírně sníženou expresí jaterních izoenzymů CYP a s nižší biodegradací warfarinu, ve výsledku se setkáváme zpravidla s nutností redukce dávky. Naproti



**Obr. 2. Mechanismus účinku warfarinu a polymorfizmy ovlivňující farmakodynamickou odpověď a farmakokinetiku warfarinu.**