

Tab. 6. Dávkování nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu v léčbě CAT

	Dávka pro 1. měsíc	Následná léčba
Clexane 100 mg (10 000 IU)/ml	2x denně 1 000 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na ¾ původní dávky
Clexane Forte 150 mg (15 000 IU)/ml	1x denně 1 500 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	1x denně 1 500 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta
Fraxiparine 9 500 IU/ml	2x denně 950 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na ¾ původní dávky
Fraxiparine Forte 19 000 IU/ml	1x denně 1 900 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	Možno snížit na ¾ původní dávky
Zibor	5 000 IU při hmotnosti < 50 kg 75 000 IU při hmotnosti 50–70 kg 10 000 IU při hmotnosti > 70 kg	Možno snížit na ¾ původní dávky
Arixtra**	5 mg při hmotnosti < 50 kg 7,5 mg při hmotnosti 50–100 kg 10 mg při hmotnosti > 100 kg	Nejsou údaje

* Inicialně vhodnější dávkování 2x denně

** t.č. nedostupná v ČR, resp. dostupná jen dávka 2,5 mg

Tab. 7. Přehled přímých orálních antikoagulancií k léčbě CAT a jejich dávkování

	Mechanismus působení	Poločas plazmatické eliminace (t1/2)	Monitorování efektu	Lékové a potravinové interakce	Ukončení efektu
Apixaban (Eliquis)	Xabany – přímé inhibitory fakt. Xa	11–14 hod.	anti Xa assay	Silné a středně silné inhibitory P-gp a CYP3A4 zvyšují expozici a silné induktory P-gp a CYP3A4 expozici snižují (zpravidla kontraindikovány)	Andexanet alfa (v ČR dosud nedostupný), možno zkusit koncentrát koagul. faktorů (Prothromplex Total NF, Ocplex, Beriplex)
Edoxaban (Lixiana)		10–14 hod.			
Rivaroxaban (Xarelto)		5–9 hod. (ve stř. věku) 11–13 hod. (u seniorů)			

	Dávkování v profylaxi TEN (jen po náhradách velkých kloubů)	Dávkování v léčbě TEN	Prodávající léčba v profylaxi recidivy při aktivním nádorovém onemocnění (> 6 měsíců od akutní příhody)
Apixaban (Eliquis)	2,5 mg dvakrát denně (registr. jen v ortopedii)	10 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dní, poté 5 mg dvakrát denně	2,5 mg dvakrát denně
Edoxaban (Lixiana)	Není schválen v indikaci profylaxe VTE	60 mg jednou denně (následující den po ukončení léčby parenterálním antikoagulanciem, podávaným po dobu nejméně 5 dnů) nebo 30 mg jednou denně: při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min., při hmotnosti ≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)	60 mg jednou denně, ■ při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min., při hmotnosti ≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)
Rivaroxaban (Xarelto)	10 mg jedenkrát denně (registr. jen v ortopedii)	15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně	10–20 mg jednou denně

Farmakologické vlastnosti a dávkování nízkomolekulárních heparinů, fondaparinuxu a přímých orálních antikoagulancií jsou uvedeny v tabulkách 5, 6 a 7.

Závěr

Trombóza spojená s onkologickým onemocněním je častou komplikací tohoto stavu. Patogeneze je multifaktoriální. Jde o přímou aktivaci koagulačních faktorů, vznik zánětu potenciující prokoagulační stav, inhibici fibrinolytické aktivity a aktivaci trombocytů tumorózními buňkami. Farmakologické postupy jak v prevenci vzniku tromboembolie, tak zejména v léčbě vzniklých trombotických stavů jsou velmi komplikované vzhledem k obvykle vyššímu riziku krvácení u léčených nemocných, což vyžaduje jejich přesnou stratifikaci stran těchto aspektů a volbu ještě účinné, nicméně ne rizikové medikace. Po léta byly nízkomolekulární hepariny léky volby. Nicméně dlouhodobá parenterální aplikace je pro onkologické pacienty často zatěžující, proto pozitivní výsledky studií s apixabanem, edoxabanem a rivaroxabanem jsou pokrokem a velkým přínosem. Jejich hlavní indikací jsou trombózy u solidních tumorů (s výjimkou mozkových nádorů), opatrnosti je třeba při podávání u nádorů s rizikem slizničního krvácení – zejména v oblasti gastrointestinální, případně urogenitální. Profitovat z této bezpečné a pohodlnější léčby mohou také ti, u kterých není riziko interakcí s chemoterapií. U všech stavů je tedy nutná úzká spolupráce mezi onkologem a internistou, angiologem nebo kardiologem. Doba léčby je obvykle 6 měsíců, nicméně redukováné dávky antikoagulancií by měly být podávány po celou dobu aktivity onemocnění v rámci tzv. extendované sekundární prevence retrombózy. Opakovaně je nutno přehodnocovat riziko recidivy stavu a riziko krvácení u daného nemocného.

LITERATURA

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712–23. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23908465.
2. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:626–30.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013 Feb 1;119(3):648–55. doi: 10.1002/cncr.27772. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22893596.
4. Musgrave KM, Power K, Laffan M, et al. Practical treatment guidance for cancer-associated thrombosis - Managing the challenging patient: A consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Mar;171:103599. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103599. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065219.
5. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496–520.
6. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic

- Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545–e608.
8. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–974.
 9. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334–e347.