	INDIKACE A DÁVKOVÁNÍ	CLEXANE (enoxaparin)	FRAGMIN (dalteparin)	FRAXIPARINE (nadroparin)
PROFYLAXE TROMBOEMBOLIE	**Akutní onemocnění interního či infekčního charakteru**	U nemocných upoutaných na lůžko léčených pro: srdeční nedostatečnost (NYHA III či IV), akutní respirační selhání, těžkou infekci nebo akutní revmatické onemocnění v kombinaci s alespoň jedním dalším rizikovým faktorem pro vznik tromboembolické choroby (viz zkrácená info. o přípravku kap. Zvláštní upozornění). ➤ **4 000 anti-Xa IU (0,4 ml) 1× denně 10 ± 4 dny** Při pokračujícím riziku tromboembolie je nutno postupovat individuálně. U pacientů starších 80 let a s hmotností menší než 40 kg nejsou zkušenosti – podávání 4 000 anti-Xa se jim nedoporučuje.	**Není indikován**	**Není indikován**
	Všeobecná chirurgie a ortopedie	➤ **Při nižším riziku TEN: 2 000 anti-Xa IU (0,2 ml) 1× denně.** **Při zvýšeném riziku TEN: 4 000 anti-XA IU (0,4 ml) 1× denně.** Chirurgický výkon: první dávka 2 hodiny před výkonem a dále 7–10 dní. Při pokračujícím riziku tromboembolie je nutno postupovat individuálně. Ortopedický výkon: první dávka 12 hodin před výkonem a trvá podle trvání rizika tromboembolie, nejlépe 4 000 anti-Xa (40 mg) 1× denně po dobu 4–5 týdnů.	Při riziku tromboembolie ➤ **2 500 m.j. během 2 hod. před operací a dále každé ráno.** ➤ **Při vysokém riziku trombembolie** (např. malignita) **a v ortopedii** **Den před výkonem: 5 000 m.j večer před operací a dále následující večery** **V den výkonu: 2 500 m.j. během 2 hod. před operací a za 8–12 hod., ne však dříve než 4 hodiny od ukončení výkonu, dále 5 000 m.j. každé ráno.** ➤ **Pooperačně pouze v ortopedii: 2 500 m.j. 4–8 hod. po výkonu, ne však dříve než 4 hodiny od ukončení výkonu. Následující dny 5 000 m.j. každé ráno.** Trvání léčby: Obecná chirurgie: do obnovení pohyblivosti pacienta, obvykle 5–7 dní nebo déle. Ortopedie: po dobu až 5 týdnů po operaci.	➤ **Chirurgie: 0,3 ml (2 850 IU anti-Xa) 1× za den** První dávka 2–4 hodiny před výkonem. Podávání po dobu trvání rizikového období, minimálně 7 dní. ➤ **Orthopedie: 1× za den** **Tělesná hmotnost (kg) / Předoperačně až do 3. dne / Od 4. dne dále po operaci** < 50 / 0,2 ml (1 900 IU anti-Xa) / 0,3 ml (2 850 IU anti-Xa) 50–69 / 0,3 ml (2 850 IU anti-Xa) / 0,4 ml (3 800 IU anti-Xa) ≥70 / 0,4 ml (3 800 IU anti-Xa) / 0,6 ml (5 700 IU anti-Xa) První dávka 12 hodin před výkonem a další 12 hodin po výkonu, dále dokud trvá riziko (do propuštění), nejméně 10 dnů.
	Prevence krevního srážení během hemodialýzy	➤ **100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) do arteriální linky na začátku dialýzy** Podává se do arteriální linky na začátku dialýzy. Při zvýšeném riziku krvácení 50 anti-Xa IU/kg (0,5 mg/kg) pro dvojitý cévní přístup nebo 75 anti-Xa IU/kg (0,75 mg/kg) pro jednoduchý cévní přístup. Při trvání dialýzy > 4 hodiny či při fibrinových prstencích je možné přidat 0,5–1 mg/kg.	➤ **Pacienti bez známého rizika krvácení: Intravenózní bolus 30–40 m.j./kg a následná infúze 10–15 m.j./kg za hodinu** (při dialýze pod 4 hodiny je alternativou jedna injekce – bolus 5 000 m.j. i.v.) ➤ **Pacienti s vysokým rizikem krvácení a akutní renální selhání: Intravenózní bolus 5–10 m.j./kg a následná infúze 4–5 m.j./kg za hodinu za pečlivé monitorace anti-Xa** (rozmezí 0,2–0,4 m.j. anti-Xa/ml).	**Tělesná hmotnost (kg) / Dávka – do arteriální linky na začátku dialýzy** < 50 / 0,3 ml (2 850 IU anti-Xa) 50–69 / 0,4 ml (3 800 IU anti-Xa) ≥ 70 / 0,6 ml (5 700 IU anti-Xa) Optimální dávka je individuální. Pacientům se zvýšeným rizikem krvácení se podává poloviční dávka. Další menší dávka může být podána pokud výkon trvá déle než 4 hodiny.
LÉČBA	**Hluboká žilní trombóza a plicní embolie**	➤ **buď 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) 1× denně** **nebo 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) 2× denně** Při komplikovaném tromboembolickém onemocněním 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) 2× denně.	➤ **200 m.j./kg jednou denně (max. 18 000 m.j.) – nebo – 100 m.j./kg 2× denně** Doba podávání je obvykle 5 dní spolu s warfarinem do dosažení stabilního (2 dny za sebou) terapeutického účinku warfarinu (INR ≥ 2,0; terap. rozmezí INR jsou v SPC).	**Tělesná hmotnost (kg) / Dávka 2× denně podkožně / Tělesná hmotnost (kg) / Dávka 2× denně podkožně** < 50 / 0,4 ml (3 800 IU anti-Xa) / 80–89 / 0,8 ml (7600 IU anti-Xa) 50–59 / 0,5 ml (4 750 IU anti-Xa) / 90–99 / 0,9 ml (8550 IU anti-Xa) 60–69 / 0,6 ml (5 700 IU anti-Xa) / > 100 / 1,0 ml (9500 IU anti-Xa) 70–79 / 0,7 ml (6 650 IU anti-Xa) Pacienti s hmotností < 40 kg a > 100 kg musí být pečlivě sledováni. Doba podávání je obvykle 5 dní spolu s warfarinem do dosažení stabilního (2 dny za sebou) terapeutického účinku warfarinu (INR ≥ 2,0; terap. rozmezí INR jsou v SPC).
	Nestabilní angina pectoris a nonQ infarkt myokardu **při současném podávání kyseliny acetylsalicylové v dávce do 325 mg/den**	➤ **100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin.** Minimálně 2 dny, obvykle 2–8 dní až do období klinické stabilizace.	➤ **120 m.j./kg každých 12 hodin, maximálně 10 000 m.j./12 hodin.** Léčba trvá do klinické stabilizace (nejméně 6 dní) nebo déle, podle uvážení lékaře. ➤ **U pacientů, kteří mají podstoupit revaskularizaci (PTCA nebo CABG) až do dne procedury maximálně 45 dní:** **- 5 000 m.j. každých 12 hodin u žen do 80 kg a u mužů do 70 kg.** **- 7 500 m.j. každých 12 hodin u žen nad 80 kg a u mužů nad 70 kg.**	➤ **Intravenózní bolus 86 IU anti Xa/kg. Dále 2× denně podkožně v dávce 86 IU anti Xa/kg obvykle 6 dní.** Rozepsaná tabulka dávkování podle tělesné hmotnosti je shodná s tabulkou uvedenou při léčbě žilní trombózy.
	Akutní infarkt myokardu s ST elevací **při současném podání kyseliny acetylsalicylové 75–325 mg jednou denně**	Léčba akutního infarktu myokardu s ST elevací včetně pacientů léčených konzervativně nebo s následnou PCI: **Úvodní dávka / Udržovací dávka / Limit pro první 2 dávky** bolus 30 mg IV + 1 mg/kg s.c. / 1 mg/kg každých 12 hodin s.c. / max. 100 mg Podávání u starších 75 let viz níže*. Doba podávání je obvykle 8 dní nebo do propuštění z nemocnice. Při podáním s trombolytikem: Enoxaparin se podává 15–30 minut po začátku fibrinolýzy Při PCI: Při podání Enoxaprinu více než 8 hodin před inflací balonku se přidává IV bolus 0,3 mg/kg.	**Není indikován**	**Není indikován**
		** U pacientů starších >75 let s akutním infarktem myokardu se nepodává počáteční IV bolus, úvodní dávka je 0,75 mg/kg s.c., udržovací dávka je 0,75 mg/kg s.c. každých 12 hodin a limit pro první dvě dávky je maximálně 75 mg.* Opatření při renální insufficienci viz SPC, středně těžká renální insufficience vyžaduje opatrnost, těžká renální insufficience vyžaduje úpravu dávky. U starších je vhodná kontrola funkce ledvin. U pacientů s jaterním postižením je třeba zvýšené opatrnosti. Přípravek je určen k léčbě dospělých a mladistvých pacientů. Krom podání při dialýze jde o subkutánní podávání. Zdroj: Aktuální SPC přípravků dostupná na www.sukl.cz/cs02leciva/ dne 4. 4. 2007	Monitorování antikoagulačního účinku dalteparinu (hladina anti-Xa) se doporučuje u specifické populace pacientů: pediatričtí pacienti, pacienti s renálním selháním, příliš štíhlí nebo naopak nadměrně obézní pacienti, těhotné ženy, pacienti se zvýšeným rizikem krvácení nebo opakované trombózy – terapeutická rozmezí jdou v SPC. Při renální a hepatální insufficienci se doporučuje opatrnost. Krom podání při dialýze jde o subkutánní podávání. Zdroj: Aktuální SPC přípravků dostupná na www.sukl.cz/cs02leciva/ dne 4. 4. 2007	Opatření při renální insufficienci viz SPC, při profylaxi je při těžké renální insufficienci nutná úprava dávky, podávání u AKS vyžaduje redukci dávky i při lehké renální insufficienci. U starších je vhodná kontrola funkce ledvin. U pacientů s jaterním postižením je třeba zvýšené opatrnosti. Přípravek je určen k léčbě dospělých a mladistvých pacientů. Krom podání při dialýze a bolusového podání při akutním infarktu jde o subkutánní podávání. Zdroj: Aktuální SPC přípravků dostupná na www.sukl.cz/cs02leciva/ dne 4. 4. 2007

ZIBOR (bemiparin)

Není indikován

- Chirurgické zákroky **se středně vysokým rizikem** žilní tromboembolie:
  2 500 IU anti-Xa, a to 2 hodiny před či 6 hodin po operaci, dále 2 500 IU anti-Xa každých 24 hodin.
- Ortopedické operace **s vysokým rizikem** tromboembolie:
  3 500 IU anti-Xa a to 2 hodiny před či 6 hodin po operaci, dále 3 500 IU anti-Xa každých 24 hodin.

Léčba v chirurgii/ortopedii trvá po dobu trvání rizika nebo při trvání imobility, nejméně 7–10 dní*

Pouze při opakovaných hemodialýzách ne delších než 4 hodiny a bez rizika krvácení

- **2 500 IU u pacientů < 60kg**
- **3 500 IU u pacientů > 60 kg**

ve formě jednorázové injekce do arteriální linky

- **115 IU anti-Xa/kg 1× denně s.c.***

Tělesná hmotnost	Dávka 1× denně s.c.
<50 kg	0,2 ml (5 000 IU anti-Xa)**
50–70 kg	0,3 ml (7 500 IU anti-Xa)**
>70 kg	0,4 ml (10 000 IU anti-Xa)**
>100 kg	115 IU anti-Xa/kg a koncentrace anti-Xa je 25 000 IU/ml

Není indikován

Není indikován

*** Výrobce však nedoporučuje současné podávání bemiparinu s antagonisty vitaminu K!**
** Potřebné síly přípravku nejsou zatím na trhu.
Pro podání při ledvinové či jaterní nedostatečnosti nejsou dostatečné údaje. Přípravek není určen k léčbě dětí. Krom podání při dialýze jde o subkutánní podávání.
Zdroj: Aktuální SPC přípravků dostupná na www.sukl.cz/cs02leciva/ dne 4. 4. 2007

Nízkomolekulární hepariny v klinické praxi – slovo úvodem

Po zavedení farmakologické profylaxe heparinem (dále UFH, z angl. unfractionated heparin) a od 90. let minulého století účinnějšími nízkomolekulárními hepariny (dále LMWH, z angl. low molecular heparin) klesl výskyt perioperačních ŽT z 30–70 % na dnešních 1–7 %. Těch 7 % zatím zůstává po ortopedických operací, kde není obvykle dodržována potřebná délka profylaxe 28–35 dní. Kde však zůstává stále veliká rezerva v primární profylaxi ŽT je interní lékařství, respektive oblast tzv. nechirurgických oborů, kam patří i onkologie, neurologie, infekce, intenzivní péče aj. Z epidemiologických studií vyplývá, že až 50–70% symptomatických ŽT a 70–80 % letálních plicních embolií, které se vyskytly u hospitalizovaných nemocných je dnes diagnostikováno právě zde, přičemž se ví, že většině z nich by se již účinnou profylaxí dalo zabránit.

Jaké jsou dnes možnosti farmakologické profylaxe ŽT v praxi?

UFH se v klinické medicině používá od roku 1937. Z hlediska dnešních zvýšených nároků na bezpečnost antikoagulační léčby má však řadu nevýhod – nestabilitu účinku při vazbě na plasmatické proteiny, možnost aktivace destiček a vznik heparinem indukované trombocytopenie (HIT). Proto se dnes k profylaxi, ale i k léčbě ŽT více používá jeho nízkomolekulární frakce (LMWH), obsahující pentasacharidové sekvence inhibující aktivovaný F Xa. Uvedené nežádoucí účinky UFH jsou zde potlačeny na minimum. Dalším důvodem zvyšující se obliby LMWH je pak jednoduchá aplikace přesného množství antitrombotika a také to, že zde pro mnohem stabilnější účinek prakticky odpadá nutnost laboratorní kontroly.

Jak však poznat, že se jedná o osoby vhodné k profylaxi ŽT?

U operovaných slouží k stanovení výše rizika hlavně věk operovaného, typ a délka operace a přítomnost dalších rizikových faktorů (zejména operace malignich nádorů a trombofilie). U nechirurgických nemocných pak po vyloučení kontraindikací LMWH (zejména krvácivé stavy) můžeme použít jednoduchý skórovací systém, příklad je uveden v příloze.

Dnes jsou však LMWH s výhodou používány i k léčbě akutní žilní trombózy a plicní embolie a pronikají také do oblasti kardiologie – jsou indikovány jak k léčbě nestabilní anginy pectoris, tak i při léčbě infarktů myokardu, aplikují se též při zajištění perkutánní koronární intervence (PCI). Po zvážení jsou LMWH podávány i gravidním ženám, nepronikají jako warfarin barierou placenty a hodí se proto při sledování vyvolané inhibice F Xa k dlouhodobé léčbě po celou dobu těhotenství.

Dnes je ale v ČR k disposici několik různých přípravků LMWH, které se mezi sebou liší. Konsensus 7. konference ACCP, který akceptuje i naše Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP proto uvádí, že ordinující lékař by se při indikaci LMWH měl řídit tím, co uvádí jeho výrobce ve svých doporučeních (1C). Domníváme se tedy, že bylo vhodné uspořádat stručný přehled o indikacích a dávkách různých LMWH, jak profylaktických, tak i terapeutických, které jsou jednotlivými výrobci uvedena v SPC a uvést také, pro které indikace je přípravek vhodný. Tento přehled je určen jak lékařům v ambulantní praxi, tak i lékařům nemocničních zařízení a vychází z údajů dostupných k dnešnímu datu.

V Praze, dne 4. 4. 2007

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc
předseda ČSTH ČLS JEP

Stručný přehled indikací jednotlivých LMWH dostupných v CR podle údajů výrobce (SPC, www.sukl.cz) k 4. 4. 2007

	Clexane®	Clivarine®	Fragmin®	Fraxiparine®	Zibor®
Profylaxe žilní tromboembolické nemoci po operaci	ano	ano	ano	ano	ano [2]
Profylaxe žilní tromboembolické nemoci u pacientů s akutním interním, nebo infekčním onemocněním [1]	ano	ne	ne	ne	ne
Léčba žilní tromboembolické nemoci (včetně plicní embolie)	ano	ano	ano	ano	ano [2, 3]
Léčba nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu	ano	ne	ano	ano	ne
Léčba akutního infarktu myokardu s ST elevací	ano	ne	ne	ne	ne
Prevence srážení krve během hemodialýzy	ano	ano	ano	ano	ano

1 Pozn. jednotlivé indikace jsou uvedeny ve stati o profylaxi u interních (nechirurgických) onemocnění
Pro léčbu stavů vyžadujících antikoagulační léčbu v průběhu gravidity, či před plánovanou srdeční transplantací je možné předepisovat dalteparin, enoxaparin nebo nadroparin.
2 Výrobce však nedoporučuje současné podávání bemiparinu s antagonisty vitaminu K!
3 Potřebné síly přípravku nejsou zatím na trhu.

Nízkomolekulární hepariny

indikace a dávkování

Tato publikace byla vydána ve spolupráci České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ČSTH
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

č. 8190