

Informace VZP ČR s upozorněním pro smluvní lékaře o nezbytnosti dodržování dávkování LMWH, doporučeného SÚKLeM v SPC jednotlivých léčivých přípravků na základě sdělení výrobce při registraci

Předkládáme smluvním lékařům informaci s upozorněním na nezbytnost dodržování správnosti dávkování LMWH, aby profylaxe a léčba žilního tromboembolismu byla skutečně účinná. V praxi se opakovaně setkáváme i s případy, pro něž je ošetřujícími lékaři žádáno o povolení/schválení úhrady některého LMWH revizním lékařem, avšak indikovaného v nesprávném dávkování, resp. ve výrazně nižší dávce. Registrujeme např. i úmrtí našeho pojištěnce na plicní embolii při nedostatečné dávce léčivého přípravku (dále „LP“) Clexane po zlomenině.

Podle SPC LP Clexane činí doporučená dávka 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg), v 0,1 ml LP Clexane je 10 mg. Takže pokud je doporučována dávka 1mg/kg 2x denně, tak 80 kg vážící pacient by měl dostávat 0,8 ml s.c. 2x denně. V konkrétní praxi jsme se však setkali např. s případem našeho 81letého, 170 cm vysokého a 110 kg vážícího pojištěnce, indikovaného k trvalé antikoagulační terapii, jehož ošetřující lékařka žádala revizního lékaře Pojišťovny o souhlas s úhradou pokračování léčby s LP Clexane, avšak v subterapeutické dávce 0,4 ml 1x denně, bez adekvátní klinické dokumentace obhajující daný postup. Žádost, kterou jsme konzultovali i s předsedou České kardiologické spol. ČLS JEP, prof. MUDr. M. Táborským, CSc., FESC, MBA, byla zamítnuta s možností opětovného posouzení, pokud budou relevantně doloženy a vysvětleny jak subterapeutická dávka LP Clexane, tak nemožnost podávání LP Warfarin, u kterého nebyla v posuzovaném případě doložena nemožnost podání, neúčinnost či kontraindikace. Odpovědí však byla pouze urážlivá reakce, bez relevantních argumentů.

Současně upozorňujeme na častou volnou záměnu jednotlivých LMWH v praxi, přes rozdílný výrobní postup, dávkování, hodnoty molekulární hmotnosti a poměr inhibice F Xa a F IIa, viz tabulku 1 z článku prof. MUDr. J. Kvasničky, DrSc., „Nízkomolekulární hepariny při profylaxi a léčbě tromboembolické nemoci“. Antitrombotická aktivita je v každém přípravku LMWH vyjadřována v jednotkách inhibice aktivovaného F Xa a výše profylaktické nebo léčebné dávky LMWH doporučená výrobcem je uvedena v návodu. V praxi se přípravky LMWH často nesprávně používají jako jeden lék, i když se od sebe jednotlivé přípravky LMWH liší jak svou přípravou, tak i svou účinností.

Tabulka 1 – Molekulární hmotnost a anti-Xa:IIa u LMWH a UFH

Přípravek	Molekulová hmotnost (kDa)	Poměr antiXa:IIa
Bemiparin	3600	8,0:1
Enoxaparin	4200	3,8:1
Nadroparin	4300	3,2:1
Reviparin	4000	3,5:1
Dalteparin	5000	2,7:1
Nefrakcionovaný heparin (UFH)	15 000	1:1

Molekulová hmotnost nebo hmotnost částice vyjádřená v daltonech (Da) má stejnou číselnou hodnotu jako molární hmotnost vyjádřená v g.mol⁻¹.

Při výběru LMWH je současně třeba respektovat indikace, pro které je léčba s jednotlivými LMWH na základě ověřených výsledků klinických zkoušek výrobcí a SÚKL schválena. V této souvislosti upozorňujeme na **Doporučené postupy České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP**, v nichž je zahrnuto doporučení pro LMWH indikace a dávkování, z r. 2010. Z uvedených Doporučených postupů vyjímáme **stručný přehled indikací nejčastěji používaných LMWH v ČR**, viz tabulku 2 z r. 2010, a **indikace a dávkování v ČR nejčastěji používaných LMWH**, z r. 2010, viz tabulku 3. Tento přehled je určen lékařům v ambulantní a lůžkové praxi.

Tabulka 2 - Přehled indikací nejčastěji používaných LMWH v ČR

Stručný přehled indikací nejčastěji používaných LMWH v ČR podle údajů výrobce (SPC, www.sukl.cz) k 1. 1. 2010

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

Nizkomolekulární hepariny (enoxaparin, nadroparin a bempiparin) jsou v ambulanci péči dle seznamu hrazených LP/LZP ze dne 1. 1. 2010 dostupným na (www.sukl.cz) hrazeny v prevenci žilního tromboembolismu v perioperačním období v délce 10 dní, po vysoce rizikových operacích (totální náhrada kyčelního kloubu, endoprotéza kolenního kloubu, stav po operaci zlomeniny horního konce stehenní kosti, rozsáhlé operace pro zhoubný nádor) se doba profylaxe prodlužuje na 28 dní.

Ke dni uzávěrky této aktualizace probíhá revize celého clusteru všech Nizkomolekulárních heparinů, která ve svém výsledku bude znamenat pro všechny LMWH (enoxaparin, nadroparin, bempiparin a také dalteparin) stejné podmínky k jejich použití po vysoce rizikových operacích s prodloužením doby na 28 dní.

Poznámky:

- V případě míšní anestezie (epidurální/spinální) nebo při lumbální punkci jsou pacienti léčení LMWH v riziku vzniku epidurálního nebo spinálního hematomu, který může vést k ochrnutí. Riziko těchto příhod se zvyšuje použitím epidurálních katetrů, nebo současně užití léků ovlivňujících hemostázu jako jsou např. nesteroidní antiflogistika, inhibitory destiček nebo jiná antikoagulantia. Zvýšené riziko se zdá být také u traumatické nebo opakované epidurální nebo spinální punkce. Tito pacienti mají být často sledováni pro příznaky nebo známky neurologického zhoršení. Před míšní intervencí tedy lékař musí u pacientů s antikoagulační nebo tromboprolfaktickou léčbou LMWH uvážit potenciální výhody proti riziku. Při plánování nebo provádění kontinuální epidurální nebo spinální anestezie je nejlépe provést zavedení nebo odstranění katetru před podáním LMWH. Jinak je nutno vyčkat s prováděním zákroku na období nízké antikoagulační aktivity LMWH. Zavedení či vynětí katetru by mělo následovat 10–12 hodin po podání profylaktické dávky LMWH, v případě podání vysoké dávky by tento interval měl být 24 hodin. Následující dávku LMWH je možno podat nejdříve za 2–4 hodiny po odstranění katetru.
- U pacientů s potenciálně vysokým rizikem krvácení, při těžké jaterní a ledvinné nedostatečnosti, nekontrolované hypertenzi, hypertenzní nebo diabetické retinopatii se doporučuje opatrnost. Zvýšená péče je nutná i u čerstvě operovaných pacientů, kteří jsou léčení vysokými dávkami LMWH.
- I u LMWH existuje riziko trombocytopenie vyvolané protilátkami indukovanými heparinem, proto je třeba uvážit pravidelné monitorování počtu destiček před léčbou i během léčby těmito látkami (blíže dle SPC). Pokud dojde k trombocytopenii, vyskytne se obvykle mezi 5. a 21. dnem po zahájení léčby (nejčastěji okolo 10. dne), ale může být pozorována podstatně dříve u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií v anamnéze. Důkladná anamnéza pacienta je tedy nezbytná. Riziko recidivy trombocytopenie je také zvýšeno v případě opakovaného podání heparinu v posledních letech. Pokud je potvrzen signifikantní pokles počtu krevních destiček (30–50 % z počáteční hodnoty), musí být léčba LMWH okamžitě přerušena a pacient převeden na terapii přímými inhibitory trombinu.
- Monitorování antikoagulačního účinku LMWH není obecně nutné, mělo by však být zvaženo u specifické populace pacientů, jako jsou pediatrickí pacienti, pacienti s renálním selháním, příliš štíhlí nebo naopak nadměrně obézní pacienti, těhotné ženy, pacienti se zvýšeným rizikem krvácení nebo opakované trombózy. Pro laboratorní monitorování hladin anti-Xa se doporučuje použití metod používajících chromogenní substrát.
- Pro ambulantní léčbu stavů vyžadujících antikoagulační léčbu v průběhu gravidity, či před plánovanou srdeční transplantací je možné předepisovat dalteparin, enoxaparin nebo nadroparin.

Obecně platné kontraindikace pro léčbu s LMWH:

- Přecitlivělost na nízkomolekulární heparin a/nebo heparin, např. anamnéza prokázané nebo suspektní indukované trombocytopenie imunologicky zprostředkované heparinem (HIT).
- Akutní gastroduodenální vřed.
- Krvácení do mozku.
- Těžké poruchy srážlivosti krve, mimo DIC syndromu.
- Septická endokarditida.
- Poranění a operace centrální nervové soustavy, oči a uši.
- Při léčbě akutní hluboké žilní trombózy, plicní embolie, nestabilní anginy pectoris a non-Q a ST infarktu myokardu, kde pacienti dostávají vysoké dávky LMWH je kontraindikována spinální nebo epidurální anestezie z důvodu zvýšeného rizika krvácení.

Tabulka 3 – Indikace a dávkování v ČR nejčastěji používaných LMWH

1) Akutní onemocnění interního či infekčního charakteru (profylaxe tromboembolické nemoci u nechirurgických nemocných)

- **LP Clexane**

- **4 000 anti-Xa IU (0,4ml) 1× denně 10±4 dny s.c., při pokračujícím riziku tromboembolie je nutno postupovat individuálně.**

U nemocných upoutaných na lůžko léčených pro: srdeční nedostatečnost (NYHA III či IV), akutní respirační selhání, nebo těžkou infekci či akutní revmatické onemocnění v kombinaci s alespoň s jedním dalším rizikovým faktorem pro vznik tromboembolické choroby (věk nad 75 let, nádorové onemocnění, TEN v anamnéze, obezita, hormonální léčba, srdeční selhání, chronická respirační nedostatečnost).

U pacientů starších 80 let a s hmotností menší než 40 kg nejsou zkušenosti – podávání 4000 anti-Xa se jim v této indikaci nedoporučuje.

- **LP Fragmin**

Není indikován podle SPC.

- **LP Fraxiparine**

Není indikován podle SPC.

- **LP Zibor**

Není indikován podle SPC.

2) Všeobecná chirurgie a ortopedie – profylaxe tromboembolické nemoci

- **LP Clexane**

- **Při nižším riziku TEN: 2000 anti-Xa IU(0,2ml) 1× denně s.c.,**

- **při zvýšeném riziku TEN: 4000 anti-Xa IU (0,4 ml) 1× denně s.c.**

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 dále denně podle trvání rizika tromboembolie, nejlépe 4 000 anti-Xa (40 mg) 1× denně po dobu 4–5 týdnů.

- **LP Fragmin**

- **Při riziku TEN: s.c. 2 500 m.j. během 2 hod. před operací a dále každé ráno.**

- **Při vysokém riziku TEN (např. malignita) a v ortopedii:**

Zahájení den před výkonem: s.c. 5 000 m.j. večer před operací a dále následující večery.

Nebo zahájení v den výkonu: s.c. 2 500 m.j. během 2 hod. před operací a za 8–12 hod., ne však dříve než 4 hodiny od ukončení výkonu, dále s.c. 5 000 m.j. každé ráno.

Nebo zahájení pooperačně (pouze v ortopedii): s.c. 2 500 m.j. 4–8 hod. po výkonu, ne však dříve než 4 hod. od ukončení výkonu. Následující dny s.c. 5 000 m.j. každé ráno.

Trvání léčby: Obecná chirurgie: do obnovení pohyblivosti pacienta, obvykle 5–7 dní nebo déle (po operaci s vysokým rizikem). U ortopedie po dobu až 5 týdnů po operaci.

- **LP Fraxiparine**

- **Všeobecná chirurgie: s.c. 0,3 ml (2 850 IU anti-Xa) 1× za den po dobu nejméně 7 dnů, první dávka 2–4 hod. před operací. Doporučeno je však pokračovat v podání během celého rizikového období.**

- **Ortopedie: první dávka 12 hodin před výkonem a další 12 hod. po celou výkonu podle hmotnosti:**

Tělesná hmotnost (kg)	Předoperačně až do 3. dne	Od 4. dne dále po operaci
pod 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 a výše	0,4 ml (3 800 IU anti-Xa)	0,6 ml (5 700 IU anti-Xa)

Doba profylaxe nejméně 10 dní, dle výše rizika i déle po dobu jeho trvání.

- **LP Zibor**

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

- **Ortopedické operace s vysokým rizikem tromboembolie: V den operace s.c. 3 500 IU anti-Xa, a to 2 hodiny před či 6 hodin po operaci, dále s.c. 3 500 IU anti-Xa každých 24 hodin.**

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

3) Prevence trombózy v mimotělním oběhu během hemodialýzy

- **LP Clexane**

- **100 anti-Xa IU/kg (1mg/kg) 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 déle než 4 hodiny či pokud se objeví fibrinové prstence, je možné přidat 50–100 IU/kg (0,5–1 mg/kg).

- **LP Fragmin**

- **Bez známého rizika krvácení: i.v. bolus 30–40 m.j./kg a poté infuze 10–15 m.j./kg za hod. (při dialýze pod 4 hodiny je alternativou 1 x i.v. bolus 5 000 m.j.)**

- **Při vysokém riziku krvácení, nebo při akutním renálním selhání: i.v. bolus 5–10 m.j./kg a poté infuze 4–5 m.j./kg za hod. za monitorace inhibice F Xa (rozmezí 0,2–0,4 IU anti – Xa/ml).**

- **LP Fraxiparine**

Podává se obvykle jednorázově přímo do arteriální linky vždy na začátku výkonu. Dávka se vypočte dle tělesné hmotnosti:

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka – do arteriální linky na začátku dialýzy
pod 50	0,3 ml (2 850 IU anti-Xa)
50–69	0,4 ml (3 800 IU anti-Xa)
70 a výše	0,6 ml (5 700 IU anti-Xa)

Při zvýšeném riziku krvácení se podává poloviční dávka. Další menší dávka může být přidána během dialýzy, i pokud výkon trvá déle než 4 hod. Dávka při následující dialýze by měla být přizpůsobena účinku zjištěnému na počátku.

- **LP Zibor**

Prevence proti srážení krve v mimotělním oběhu během hemodialýzy:

U pacientů absolvujících opakovaně hemodialýzu ne delší než 4 hodiny a bez rizika krvácení lze prevenci srážení krve v mimotělním oběhu zajistit jedinou dávkou do arteriální linky, a to na počátku dialýzy.

U pacientů vážících méně než 60 kg bude dávka činit 2 500 IU, u pacientů těžších pak 3 500 IU.

4) Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie

- **LP Clexane**

➤ **150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) 1× denně s.c. (CLEXANE FORTE®), nebo 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) 2× denně s.c.**

Při komplikovaném tromboembolickém onemocnění 100 anti-Xa IU/kg 2× denně.

Podle potřeby by měla být zahájena současně léčba warfarinem a enoxaparin je vysazen po dosažení stabilní hodnoty INR $\geq 2,0$

- **LP Fragmin**

➤ **1× s.c. 200 m.j./kg denně (max. 18 000 m.j.), nebo 1× s.c. 100 m.j./kg po 12 hod.**

Doba podávání je obvykle 5 dní spolu s warfarinem do dosažení stabilního terapeutického účinku warfarinu (INR $\geq 2,0$).

- **LP Fraxiparine**

Fraxiparine®: dávka dle tělesné hmotnosti aplikována s.c. co 12 hodin; Fraxiparine

Forte®: dávka dle tělesné hmotnosti aplikována s.c. 1× denně

Tělesná hmotnost (kg)	Fraxiparine®	Fraxiparine Forte®
pod 50 kg	0,4 ml (3 800 IU anti-Xa)	0,4 ml (7 600 IU anti-Xa)
50–59 kg	0,5 ml (4 750 IU anti-Xa)	0,5 ml (9 500 IU anti-Xa)
60–69 kg	0,6 ml (5 700 IU anti-Xa)	0,6 ml (11 400 IU anti-Xa)
70–79 kg	0,7 ml (6 650 IU anti-Xa)	0,7 ml (13 300 IU anti-Xa)
80–89 kg	0,8 ml (7 600 IU anti-Xa)	0,8 ml (15 200 IU anti-Xa)
90–99 kg	0,9 ml (8 550 IU anti-Xa)	0,9 ml (17 100 IU anti-Xa)
100 kg a výše	1,0 ml (9 500 IU anti-Xa)	1,0 ml (19 000 IU anti-Xa)

Společná terapie warfarinem se zahájí co nejdříve, nejsou-li kontraindikace. Léčba fraxiparinem by neměla skončit dříve, než je podle výše INR terapie warfarinem dostatečně účinná.

- **LP Zibor**

➤ **Léčba hluboké žilní trombózy s nebo bez plicní embolie (Zibor® 25 000 IU): 115 IU anti-Xa/kg 1x denně s.c. Při výběru dávky se řídíme podle tělesné hmotnosti:**

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 (koncentrace anti-Xa je 25 000 IU/ml)

Pokud nejsou přítomny žádné kontraindikace, zahájí se 3–5 dnů po prvním podání přípravku Zibor 25 000 IU perorální podávání antikoagulancií. Jakmile je dosaženo INR 2,0–3,0, je podávání bemiparinu ukončeno.

5) **Léčba nestabilní anginy pectoris a nonQ infarkt myokardu (současně se podává kyselina acetylsalicylová 100–325 mg jednou denně)**

• **LP Clexane**

➤ **100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) každých 12 hodin.**

Minimálně 2 dny, obvykle 2–8 dní až do období klinické stabilizace.

• **LP Fragmin**

➤ **s.c. 120 m.j./kg každých 12 hod, maximálně s.c. 10 000 m.j./12 hod.**

Léčba trvá do klinické stabilizace (nejméně 6 dní) nebo déle podle uvážení lékaře.

U pacientů, kteří mají podstoupit revaskularizaci (PTCA nebo CABG), je léčba až do dne procedury (maxim. 45 dní). Dávka se liší podle pohlaví a hmotnosti pacienta:

– 5 000 m.j. každých 12 hodin u žen do 80 kg a mužů do 70 kg.

– 7 500 m.j. každých 12 hodin u žen nad 80 kg a u mužů nad 70 kg.

• **LP Fraxiparine**

Podává se s.c. 1× denně po 12 hod. Nejprve i.v. bolus 86 IU anti Xa/kg spolu s 86 IU anti Xa/kg s.c. Trvání léčby je obvykle 6 dní. Dávky odpovídající tělesné hmotnosti jsou uvedeny níže:

Tělesná hmotnost (kg)	Počáteční IV bolus	s.c. injekce (každých 12 hodin)	ekvivalent IU anti-Xa
pod 50 kg	0,4 ml	0,4 ml	3 800
50–59 kg	0,5 ml	0,5 ml	4 750
60–69 kg	0,6 ml	0,6 ml	5 700
70–79 kg	0,7 ml	0,7 ml	6 650
80–89 kg	0,8 ml	0,8 ml	7 600
90–99 kg	0,9 ml	0,9 ml	8 550
100 kg a výše	1,0 ml	1,0 ml	9 500

• **LP Zibor**

Není indikován podle SPC.

6) **Léčba akutního infarktu myokardu se ST elevací, včetně léčby trombolitiky nebo PCI (současně se podává kyselina acetylsalicylová 75–325 mg jednou denně)**

• **LP Clexane**

➤ **úvodní dávka: bolus 30mg i.v. + 1 mg/kg s.c., udržovací dávka: 1 mg/kg každých 12 hodin s.c. (max.100 mg pro prvě 2 s.c. dávky)**

Doba podávání je obvykle 8 dní nebo do propuštění z nemocnice.

Při trombolýze: enoxaparin se podává mezi 15 min. před a 30 min. po jejím zahájení.

Při PCI: Pokud byl enoxaparin podán s.c. před 8 hod. se před inflací balónku, přidává i.v. bolus enoxaparinu 0,3 mg/kg.

• **LP Fragmin**

Není indikován podle SPC.

- **LP Fraxiparine**
Není indikován podle SPC.
- **LP Zibor**
Není indikován podle SPC.

Současně je nutné sledovat v platných SPC jednotlivých LMWH doporučené dávkování a způsob podání u zvláštních skupin pacientů, včetně kontraindikací a zvláštních upozornění a opatření pro použití.

Jak uvedl i prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., LMWH zaujímají přední místo mezi léčivými přípravky, které jsou používány při profylaxi nebo léčbě žilního tromboembolismu, a to jak v chirurgických, tak i nechirurgických oborech. Pronikají i do léčby akutního koronárního syndromu. Ve většině případů nemusí být pro svůj stabilní antitrombotický účinek laboratorně monitorovány. To vše umožnilo jejich použití i při ambulantní léčbě žilního tromboembolismu. V současnosti jsou LMWH a warfarin nejužívanějšími antitrombotiky. Je proto třeba dodržovat i správnost dávkování LMWH, aby profylaxe a léčba našich pojištěnců a vašich pacientů ve výše uvedených indikacích byla skutečně účinná.

MUDr. Z. Salcman Kučerová, MBA
ředitelka OKRZP Ústředí VZP ČR