



ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Robert Čihák^a, Luděk Haman^b, Miloš Táborský^c

^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^b *I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika*

^c *I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika*

Autoři originálního textu EHRA v plném znění [1]: Hein Heidbuchel, Peter Verhamme jménem European Heart Rhythm Association

INFORMACE O ČLÁNKU

Dostupný online: 10. 12. 2013

Klíčová slova:

Fibrilace síní

Nová perorální antikoagulancia

Prevence tromboembolických příhod

© 2013 European Society of Cardiology. All rights reserved. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.
For permissions: please e-mail: guidelines@escardio.org

Adresa: MUDr. Robert Čihák, CSc., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: roci@medicon.cz, roci@ikem.cz
DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.10.004

Tento článek prosím citujte takto: R. Čihák, et al., European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 56 (2014) e42–e56, jak vyšel v online verzi Cor et Vasa na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001086501300129X>

Obsah

- 1 Úvod
- 2 Praktický návod pro zahájení a sledování léčby u pacientů užívajících nová perorální antikoagulantia
- 3 Jak hodnotit antikoagulační účinek nových perorálních antikoagulantů?
- 4 Lékové interakce a farmakokinetika nových perorálních antikoagulantů
- 5 Změna antikoagulačního režimu
- 6 Dosažení dobré compliance u nových perorálních antikoagulantů
- 7 Co dělat při chybě v dávkování?
 - 7.1 Vynechaná dávka
 - 7.2 Dvojnásobná dávka
 - 7.3 Pacient neví, zda užil dávku
 - 7.4 Předávkování
- 8 Pacienti s chronickou renální insuficiencí
- 9 Jak postupovat při (předpokládaném) předávkování bez krvácení nebo pokud koagulační test ukazuje na vyšší riziko krvácení?
- 10 Léčba krvácivých komplikací
 - 10.1 Krvácení neohrožující život
 - 10.2 Život ohrožující krvácení
- 11 Pacienti podstupující plánovaný chirurgický výkon nebo ablaci
- 12 Pacienti podstupující urgentní chirurgický výkon
- 13 Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční
- 14 Kardioverze u pacientů léčených novými perorálními antikoagulanty
- 15 Pacienti s akutním intracerebrálním krvácením nebo ischemickou cévní mozkovou příhodou při léčbě novými perorálními antikoagulanty
 - 15.1 Akutní fáze
 - 15.2 Léčba postakutní fáze
- 16 Nová perorální antikoagulantia versus antagonisté vitamínu K u pacientů s fibrilací síní a malignitou

1 Úvod

Nová perorální antikoagulantia (NPA) byla vyvinuta jako alternativa antagonistů vitamínu K (VKA)

pro prevenci tromboembolických příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (FS). Ačkoliv jsou tyto léky v mnoha aspektech velmi slibné (předvídatelný účinek bez nutnosti monitorace, méně lékových a potravinových interakcí, kratší plazmatický poločas, lepší poměr účinnosti a bezpečnosti), správné užívání NPA bude v mnoha ohledech vyžadovat nový přístup. Guideline ESC z roku 2010 (a jejich aktualizace z roku 2012) diskutují zejména obecné indikace pro antikoagulační léčbu (podle skóre CHA₂DS₂-VASc) a specifické indikace NPA, ale věnují se jen málo návodu, jak používat NPA v jednotlivých klinických situacích. European Heart Rhythm Association (EHRA) se rozhodla koordinovat jednotný postup, jak informovat lékaře o praktickém použití jednotlivých NPA, a to prostřednictvím textu, který by doplňoval guidelines pro léčbu FS a byl vodítkem pro bezpečné a efektivní užívání NPA. Je třeba zdůraznit, že ne všechny léky uváděné v tomto dokumentu jsou v současné době schváleny Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency – EMA) pro užití u nevalvulární FS a všechny nemusejí být v jednotlivých členských státech EU v době vydání tohoto dokumentu dostupné. Vzhledem k tomu, že se nové informace objevují rychlým tempem, je tento text doplňován webovými stránkami EHRA s posledními aktualizovanými informacemi (www.NOACforAF.eu, s odkazem na www.escardio.org/communities/EHRA, pod „Publications“). V budoucnosti bude na každou změnu proti originálnímu tištěnému dokumentu vždy upozorněno.

2 Praktický návod pro zahájení a sledování léčby u pacientů užívajících nová perorální antikoagulantia

Než jsou pacientovi s FS předepsána NPA (tabulka 1), měla by být provedena analýza rizika a přínosu s ohledem na antikoagulační léčbu obecně a na volbu specifického antikoagulantia, které vybíráme podle schválených indikací a také preferencí nemocného po prodiskutování jednotlivých možností. S ohledem na volbu daného NPA je důležité zhodnotit klinický profil pacienta a dosud užívané léky, z nichž některé mohou být kontraindikovány nebo mohou vést k nepříznivým lékovým interakcím.

Tabulka 1 – Nová antikoagulantia schválená nebo ve schvalovacím řízení pro prevenci systémové embolizace nebo cévní mozkové příhody u pacientů s nevalvulární fibrilací síní

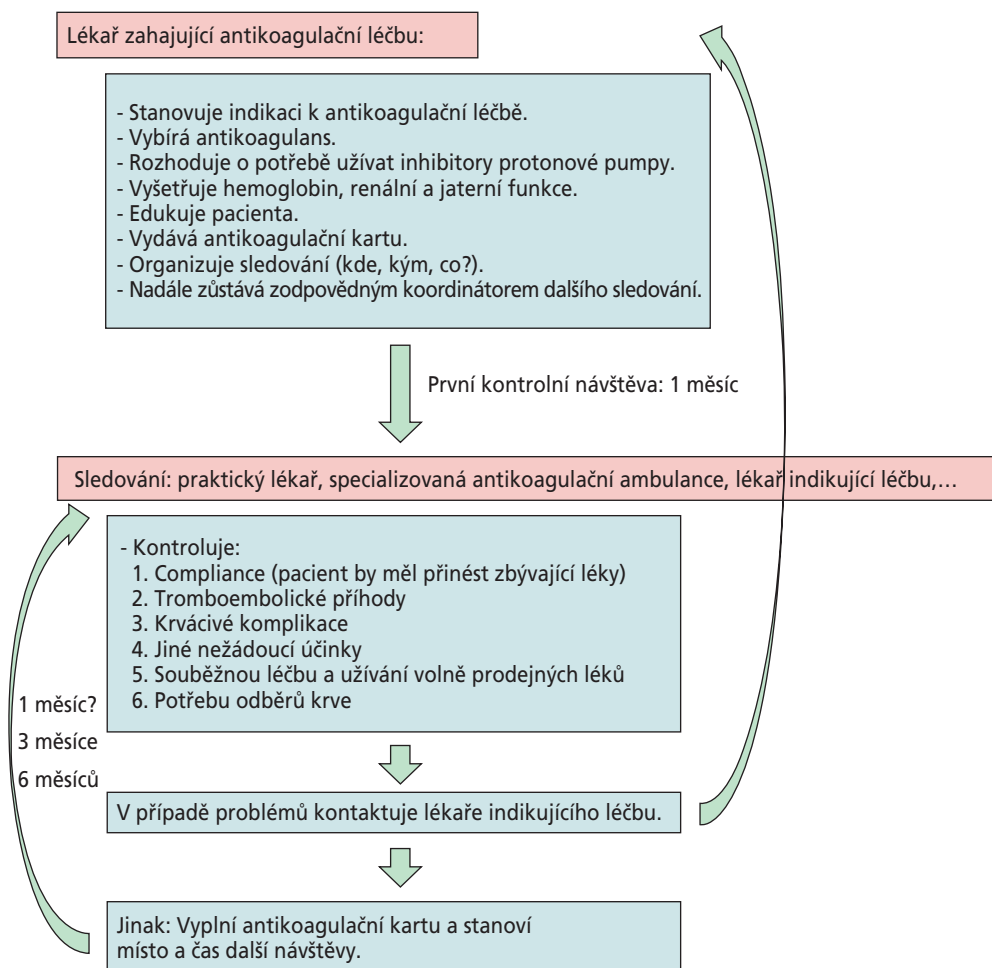
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Účinek	Přímý inhibitor trombinu	Přímý inhibitor faktoru Xa	Přímý inhibitor faktoru Xa	Přímý inhibitor faktoru Xa
Dávka	150 mg 2x denně 110 mg 2x denně	5 mg 2x denně 2,5 mg 2x denně	60 mg jednou denně 30 mg jednou denně 15 mg jednou denně	20 mg jednou denně 15 mg jednou denně
Klinické studie fáze 3	RE-LY	ARISTOTLE AVERROES	ENGAGE-AF	ROCKET-AF

^a Zatím není schválen EMA. Je nutná aktualizace po dokončení SPC.

V dalších tabulkách a textu najdete diskusi k výběru dávek.

Sřafování: ověřováno klinickou studií fáze 3; dosud neschváleno EMA.

Obr. 1 – Návrh EHRA na jednotnou antikoagulační kartu pro NPA. Pacientská informační karta je podstatná jak pro pacienty (informace o správném užívání, kontaktní informace pro případ dotazů), tak pro zdravotnické pracovníky (pro další ošetřující lékaře, renální funkce, schéma sledování, další medikace,...). Prezентujeme zde univerzální kartu, která by mohla být používána pro všechny pacienty užívající NPA.



Obr. 2 – Strukturované sledování pacienta užívajícího NPA. Je nutné zajistit bezpečné a účinné užívání léků. Antikoagulační karta, jak je navržena na obrázku 1, má za cíl dokumentovat každou plánovanou návštěvu, každý podstatný nález a každou změnu medikace tak, aby byli všichni lékaři sledující pacienta dobře informováni. Písemná forma komunikace je nezbytná, aby byli všichni zdravotnickí pracovníci obeznámeni s plánem a průběhem sledování.

Stejně jako u pacientů užívajících VKA je u nemocných léčených NPA rovněž důležité, aby u sebe měli údaje o své antikoagulační léčbě, aby tak mohli upozornit každého zdravotnického pracovníka, se kterým se setkají. EHRA navrhuje, aby každý pacient u sebe nosil vyplněnou jednotnou antikoagulační kartu (obr. 1). Tu je možno stáhnout v digitální podobě na www.NOACforAF.eu. Smyslem této karty je nejen shrnout demografické a farmakologické údaje o pacientovi, ale také edukovat pacienta a zejména strukturovat a koordinovat sledování nemocného různými lékaři. Postup zahájení léčby a dalšího sledování je popsán na obrázku 2. Seznam doporučených úkonů pro kontrolní návštěvy pacientů najdete v tabulce 2. Léčba touto novou skupinou léků vyžaduje opatrnost, protože pacienti léčení antikoagulační léčbou jsou riziková a NPA mohou způsobit potenciálně závažné komplikace. Pacienti by měli docházet pravidelně na kontrolní návštěvy, ideálně jednou za tři měsíce. Tyto návštěvy mohou být zajišťovány praktickými lékaři za předpokladu, že jsou dobře informováni o tom, co a kdy je nutno u pacienta provést. Antikoagulační karta rovněž shrnuje vhodné načasování kontrolních laboratorních odběrů dle pacientova klinické-

ho stavu. Renální funkce by měly být kontrolovány častěji u nemocných léčených dabigatranem a u rizikových pacientů, jako jsou senioři nebo jinak nestabilní nemocní, nebo v případě změny stavu, která může ovlivnit renální funkce. Dávka NPA by měla být redukována podle funkce ledvin.

3 Jak hodnotit antikoagulační účinek nových perorálních antikoagulancií?

Nová perorální antikoagulantia nevyžadují rutinní monitorování koagulace: dávka ani dávkovací interval by neměly být upravovány v závislosti na laboratorních koagulačních parametrech. V emergentních situacích však může být nutné kvantitativní hodnocení expozice léku a antikoagulačního účinku. Na rozdíl od monitorace koagulace u VKA je pro interpretaci koagulačních testů u pacientů užívajících NPA zásadní znát přesně čas, kdy byla NPA podána vzhledem k době odběru krve. Při biologické monitoraci musí být tudíž pečlivě zaznamenán interval mezi podáním léku a odběrem krve. Kompletní přehled vlivu přímých inhibi-

torů trombinu a přímých inhibitorů faktoru Xa na běžné antikoagulační testy je uveden v tabulce 3. Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) může poskytnout kvalitativní informaci o přítomnosti dabigatranu. Pokud hodnota aPTT při minimální („trough“) koncentraci (12–24 hodin po podání) stále přesahuje dvojnásobek horní hranice normy, může být riziko krvácení vyšší a je nutná zvýšená pozornost zejména u pacientů s rizikovými faktory krvácení. Protrombinový čas (PT) může poskytnout kvalitativní informaci o přítomnosti inhibitorů faktoru Xa. Stejně jako aPTT u dabigatranu není tento test vhodný pro kvantitativní hodnocení účinku NPA! Kvantitativní testy pro přímé inhibitory trombinu a faktoru Xa sice existují (dilutovaný trombinový čas a chromogenní metody stanovení anti-Xa, v uvedeném pořadí), ale tyto testy nejsou (zatím) rutinně dostupné ve většině nemocnic. Navíc dosud nejsou známy hraniční hodnoty pro tyto testy, které by stanovily, kdy je elektivní nebo urgentní chirurgický výkon „bezpečný“. Proto nemůže být jejich použití v této situaci v současné době doporučeno. Přenosné přístroje pro stanovení international normalized ratio (INR) by u nemocných léčených NPA neměly být používány.

4 Lékové interakce a farmakokinetika nových perorálních antikoagulancií

Přes vysoká očekávání týkající se menšího počtu potravinových interakcí musejí lékaři při preskripci NPA vzít

v úvahu farmakokinetický účinek souběžně užívaných léků a přidružených onemocnění, a to zejména, když je přítomna kombinace těchto faktorů. Vstřebávání a metabolismus jednotlivých NPA jsou shrnuty v tabulce 4. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo pokud je možné očekávat vyšší koncentraci léku, existují důvody k redukci dávky NPA. Zvolili jsme přístup se třemi úrovněmi varování pro lékové interakce nebo jiné klinické faktory, které mohou ovlivnit hodnoty NPA nebo jejich účinek (tabulka 5): (1) „červená“ interakce vylučuje použití podávaného NPA v této kombinaci (kontraindikované nebo nedoporučované použití); (2) „oranžová“ interakce znamená doporučení přizpůsobit dávku NPA, protože dochází ke změnám v jejich koncentraci v plazmě nebo k ovlivnění NPA způsobem, který by potenciálně mohl mít klinické důsledky; a (3) „žlutá“ interakce znamená zachování původní dávky, pokud nejsou přítomny dvě a více souběžných „žlutých“ interakcí. Kombinace dvou a více „žlutých“ interakcí by měla být posouzena odborníky a měla by vést buď k rozhodnutí nepředepisovat daný lék („červená“), nebo přizpůsobit dávku („oranžová“). Bohužel není pro mnoho potenciálních lékových interakcí, které přicházejí v úvahu u nemocných s FS, dosud dostatek informací. Tato políčka jsou v tabulce 5 vyšrafována. Dokud nebudou k dispozici další data, je vhodné se používání NPA v těchto případech vyhnout.

Protože na vstřebávání a biologickou dostupnost rivaroxabanu má vliv příjem potravy (koncentrace v plazmě

Tabulka 2 – Seznam úkonů pro návštěvy pacientů s FS užívajících antikoagulační léčbu

	Interval	Komentář
1. Compliance	Každá návštěva	<ul style="list-style-type: none"> Řekněte pacientovi, ať přinese zbývající tablety: zaznamenejte a vypočítejte průměrnou adherenci. Znovu připomeňte nutnost dodržovat přesný čas užívání. Informujte o vhodných pomůckách k připomenutí dávky (speciální dávkovače, aplikace pro mobilní telefon,...).
2. Tromboembolismus	Každá návštěva	<ul style="list-style-type: none"> Systémová cirkulace (TIA, cévní mozková příhoda, periferní cirkulace) Plicní cirkulace
3. Krvácení	Každá návštěva	<ul style="list-style-type: none"> Menší krvácení: preventivní opatření? (PPI, hemoroidektomie,...). Motivujte pacienta, aby svědomitě pokračoval v antikoagulační léčbě. Závažné krvácení nebo krvácení ovlivňující kvalitu života: preventivní opatření? Je nutné znovu přehodnotit indikaci k antikoagulační léčbě nebo dávkování.
4. Jiné nežádoucí účinky	Každá návštěva	<ul style="list-style-type: none"> Pečlivě zhodnoťte souvislost s NPA: pokračujte v léčbě (a motivujte) nebo dočasně přerušete podávání (a nahraďte jiným přípravkem, LMWH) nebo změňte antikoagulans.
5. Souběžná léčba	Každá návštěva	<ul style="list-style-type: none"> Předepisované léky, volně prodejné léky (viz kapitulu 5) Pečlivá anamnéza doby užívání: i krátkodobé užívání může být rizikové!
6. Odběry krve	Jednou ročně Jednou za 6 měsíců Jednou za 3 měsíce Dle indikace	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobin, renální a jaterní funkce Renální funkce, pokud je CrCl 30–60 ml/min nebo pacient užívá dabigatran a je starší 75 let či jinak rizikový. Pokud je CrCl 15–30 ml/min. Při změně stavu, která by mohla ovlivnit renální a jaterní funkce.

CrCl – clearance kreatininu (preferujeme odhad dle Cockrofta); PPI – inhibitory protonové pumpy; TIA – transitorní ischemická ataka.

hodnocené plochou pod křivkou [AUC] stoupají o 39 %), měl by být užíván spolu s jídlem. U dalších NPA významnější interakce s jídlem není, a proto mohou být užívány s jídlem i nalačno. Souběžná léčba s inhibitory protonové pumpy (PPI) a blokátory H₂-receptorů není kontraindikací u žádného NPA.

Léky kontrolující srdeční frekvenci a antiarytmika působí na P-glykoprotein, a proto musí souběžné užívání společně s NPA vést ke zvýšené opatrnosti. Při užívání verapamilu je u dabigatranu a edoxabanu doporučeno snížení dávky („oranžová“). Vliv dronedaronu na koncentraci dabigatranu v plazmě je velmi silný, a vede tudíž ke kontraindikaci souběžné léčby. Pro inhibitory faktoru Xa nemáme dosud dostatečná data, ale je namístě podobná opatrnost.

Je zřejmé, že i mimo farmakokinetické interakce vede souběžné užívání s jinými antikoagulanty, antiagregancii (kyselina acetylsalicylová, clopidogrel, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor a další) a nesteroidními antirevmatiky (NSAID) ke zvýšenému riziku krvácení. Současná data naznačují, že riziko krvácení stoupá při současném užívání antiagregancii minimálně o 60 % (stejně jako u VKA). Proto by měla být v každé klinické situaci tato skutečnost pečlivě posouzena ve vztahu k potenciálnímu přínosu. Vztah NPA a (duální) protidestičkové léčby je diskutován v kapitole 13 Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční.

5 Změna antikoagulačního režimu

Když pacienta převádíme z jednoho antikoagulačního režimu na jiný, je důležité zajistit trvání antikoagulační léčby a minimalizovat riziko krvácení. To vyžaduje znalost farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých antikoagulačních léků přenesenou do situace každého jednotlivého pacienta. Praktické návody pro převedení z jednoho režimu na jiný (VKA nebo parenterální antikoagulant na NPA a opačně) byly popsány v plném znění původního dokumentu.

NPA mohou být podávány hned, jak INR klesne pod 2,0. Pokud je INR 2,0–2,5, může být podávání NPA zahájeno následující den.

NPA mohou být podávány hned, jak je přerušena léčba intravenózním nefrakcionovaným heparinem.

Podávání NPA může být započato v okamžiku, kdy měla být podána následující dávka nízkomolekulárního heparinu (LMWH).

Vzhledem k pomalému nástupu účinku VKA je nutná zvýšená opatrnost, pokud má být léčba NPA změněna na VKA. Může trvat 5–10 dní, než je dosaženo terapeutického rozmezí INR, s velkou interindividuální variabilitou. Proto by NPA a VKA měly být podávány souběžně, dokud není INR v terapeutickém rozmezí. Vzhledem k tomu, že NPA mohou mít přídatný vliv na INR (zejména u inhibitorů faktoru Xa) a ovlivňovat jeho měření při kombino-

Tabulka 3 – Interpretace koagulačních testů u pacientů léčených různými NPA

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 h po podání	1–4 h po podání	1–2 h po podání	2–4 h po podání
Minimální („trough“) koncentrace v plazmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
PT	Nepoužívat	Nepoužívat	Prodloužen, ale nebyl prokázán vztah k riziku krvácení.	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, ale je nutná lokální kalibrace.
INR	Nepoužívat	Nepoužívat	Nepoužívat	Nepoužívat
aPTT	> 2× ULN při minimální („trough“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení.	Nepoužívat	Prodloužen, ale nebyl prokázán vztah k riziku krvácení.	Nepoužívat
dTT	Při minimální („trough“) koncentraci: > 200 ng/ml nebo > 65 s zvyšuje riziko krvácení.	Nepoužívat	Nepoužívat	Nepoužívat
Chromogenní metody stanovení anti-Xa	Nevhodné	Dosud žádná data	Kvantitativní; nejsou data o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombózu.	Kvantitativní; nejsou data o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombózu.
ECT	> 3× ULN při minimální („trough“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení.	Neovlivněn	Neovlivněn	Neovlivněn

^a Zatím není schválen EMA. Je nutná aktualizace po dokončení SPC.

Rutiní monitorace není nutná. Testy musejí být v klinické praxi ve specifických případech interpretovány opatrně, jak je diskutováno v textu.

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; dTT – dilutovaný trombinový čas; ECT – ekarinový koagulační čas; INR – international normalized ratio; PT – protrombinový čas; ULN – horní limit normy.

vané léčbě během doby překrytí, je důležité, aby (1) bylo INR během souběžné léčby měřeno těsně před dalším užitím NPA a (2) bylo znovu zkontrolováno 24 hodin po poslední dávce NPA (při léčbě samotnými VKA), aby byla zajištěna dostatečná antikoagulace. Časté monitorování INR je doporučováno také během prvního měsíce, dokud nejsou dosaženy stabilní hodnoty (tři po sobě následující měření s hodnotami INR mezi 2,0 a 3,0).

6 Dosažení dobré compliance u nových perorálních antikoagulancií

Nová perorální antikoagulancia mají dobře predikovatelný účinek. Není nutná monitorace antikoagulačního účinku pro vedení léčby mimo neobvyklé klinické situace (jako jsou interkurentní onemocnění). Antikoagulační účinek NPA však rychle klesá 12–24 hodin po poslední dávce. Proto je zcela zásadní velmi dobrá compliance pacienta. I kdyby se používaly vhodné nové antikoagulační testy s cílem hodnotit koncentrace NPA v plazmě, nebyly by použitelné jako pomůcka k monitoraci compliance pacienta, protože jejich interpretace je velmi závislá na načasování testu vzhledem k poslední dávce léku, a nevypovídají nic o compliance před onou poslední dávkou. Lékaři proto potřebují najít způsob, jak optimalizovat compliance pacientů, která se pro většinu léků v denní praxi pohybuje ≤ 80 %.

Praktické poznámky:

(1) Podávání léku jednou denně (antidiabetika a anti-hypertenziva) bylo u pacientů s kardiovaskulárními

onemocněními a FS spojeno s vyšší adhezencí k léčbě než podávání dvakrát denně. Je pravděpodobné, že u NPA bude z hlediska adherence nejvýhodnější dávkování jednou denně. Z klinických studií není však známo, zda je některý režim lepší s ohledem na zajištění prevence tromboembolických příhod a bezpečnostní profil.

- (2) Edukace pacienta týkající se významu striktní adherence k léčbě je zcela zásadní. V tomto ohledu je třeba použít souběžně více postupů (brožurky, edukace na počátku léčby, patientská antikoagulační karta, skupinová setkání, opětovné poučení při každé preskripci). Potřebujeme však vyvíjet nové pomůcky a postupy napomáhající dobré adhezenci při užívání NPA.
- (3) Členové rodiny by měli být zapojeni do edukačního procesu, aby rovněž chápali význam dobré adherence k léčbě a pomáhali v tomto ohledu pacientovi.
- (4) Přestože monitorace INR není u NPA nutná, měly by být předem specifikovány jak algoritmus sledování pacienta zahrnující praktického lékaře, kardiologa nebo elektrofyzikologa, tak odpovědnost týkající se adherence pacienta. Stoupá zájem o centra pro pacienty s FS koordinovaná středním zdravotnickým personálem, která by se mohla specificky zaměřit na problémy s dodržováním léčby během sledování.
- (5) Ověřuje se množství technologických pomůcek s cílem zlepšit adhezenci k léčbě: speciální blistry, dávkovače na léky, aplikace pro chytré telefony nebo SMS zprávy, které upozorní pacienta na další dávku apod. Jejich dlouhodobá účinnost není známa a ne všechny pomůcky musejí vyhovovat všem pacientům. Předepisující lékař by se měl zamyslet nad tím, které pomůcky by mohly být pro daného pacienta vhodné.

Tabulka 4 – Vstřebávání a metabolismus jednotlivých NPA

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Biologická dostupnost	3–7 %	50 %	62 %	66 % nalačno Téměř 100 % s jídlem
Proléčivo	Ano	Ne	Ne	Ne
Nerenální/renální clearance vstřebané dávky (pokud je funkce ledvin normální; viz kapitulu 8)	20 %/80 %	73 %/27 %	50 %/50 %	65 %/35 %
Jaterní metabolismus: pomocí CYP3A4	Ne	Ano (eliminace; méně významná účast CYP3A4)	Minimální (< 4 % eliminace)	Ano (eliminace)
Vstřebávání společně s jídlem	Nemá vliv	Nemá vliv	+6–20 %	+39 %
Doporučeno užívání s jídlem?	Ne	Ne	Není oficiální doporučení	Povinné
Vstřebávání s H2B/PPI	–12–30 %	Nemá vliv	Nemá vliv	Nemá vliv
Asijská rasa	+25 %	Nemá vliv	Nemá vliv	Nemá vliv
GI tolerance	Dyspepsie u 5–10 %	Bez problémů	Bez problémů	Bez problémů
Eliminační poločas	12–17 h	12 h	9–11 h	5–9 h (mladí) 11–13 h (senioři)

^a Zatím není schválen EMA. Je nutná aktualizace po dokončení SPC.

GI – gastrointestinální; H2B – blokátory H2-receptorů; PPI – inhibitory protonové pumpy.

Tabulka 5 – Vliv lékových interakcí a klinických faktorů na koncentrace NPA v plazmě („area under curve“, AUC) a doporučení pro dávkování

	Mechanismus	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp kompetice a CYP3A4 inhibice	+18 %	Nejsou data	Žádný vliv	Žádný vliv
Digoxin	P-gp kompetice	Žádný vliv	Nejsou data	Žádný vliv	Žádný vliv
Verapamil	P-gp kompetice (a slabá CYP3A4 inhibice)	+12–180 % (snížit dávku a užívat současně)	Nejsou data	+53 % (SR) (snížit dávku o 50 %) ^a	Malý vliv (užívat s opatrností, pokud je CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp kompetice a slabá CYP3A4 inhibice	Žádný vliv	+40 %	Nejsou data	Malý vliv (užívat s opatrností, pokud je CrCl 15–50 ml/min)
Chinidin	P-gp kompetice	+50 %	Nejsou data	+80 % (snížit dávku o 50 %) ^b	+50 %
Amiodaron	P-gp kompetice	+12–60 %	Nejsou data	Žádný vliv	Malý vliv (užívat s opatrností, pokud je CrCl 15–50 ml/min)
Dronedaron	P-gp kompetice a CYP3A4 inhibice	+70–100 % (USA: 2× 75 mg)	Nejsou data	+85 % (snížit dávku o 50 %) ^a	Nejsou data
Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol	P-gp a BCRP kompetice; CYP3A4 inhibice	+140–150 % (USA: 2× 75 mg)	+100 %	Nejsou data	Až +160 %
Fluconazol	Střední CYP3A4 inhibice	Nejsou data	Nejsou data	Nejsou data	+42 % (při systémovém podání)
Cyclosporin, tacrolimus	P-gp kompetice	Nejsou data	Nejsou data	Nejsou data	+50 %
Clarithromycin, erythromycin	P-gp kompetice a CYP3A4 inhibice	+15–20 %	Nejsou data	Nejsou data	+30–54 %
Inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)	P-gp a BCRP kompetice nebo indukce; CYP3A4 inhibice	Nejsou data	Výrazný vzestup	Nejsou data	Až +153 %
Rifampicin, třezalka, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital	P-gp/BCRP a CYP3A4/ CYP2J2 indukce	–66 %	–54 %	–35 %	Až –50 %
Antacida (H2B, PPI, hydroxid hořečnatý/ hlinitý)	GI vstřebávání	–12–30 %	Nejsou data	Žádný vliv	Žádný vliv
Jiné faktory					
Věk ≥ 80 let	Zvýšené koncentrace v plazmě			Nejsou data	
Věk ≥ 75 let	Zvýšené koncentrace v plazmě			Nejsou data	
Hmotnost ≤ 60 kg	Zvýšené koncentrace v plazmě				
Renální funkce	Zvýšené koncentrace v plazmě	Viz tabulku 7			
Jinak zvýšené riziko krvácení		Farmakodynamické interakce (protidestičkové léky, nesteroidní antirevmatika, systémové kortikoidy, jiná antikoagulancia), anamnéza aktivního GI krvácení, nedávný chirurgický výkon na kritickém orgánu (mozek, oko), trombocytopenie (např. chemoterapie), HAS-BLED ≥ 3			

Červeně: kontraindikace/nedoporučeno.

Oranžově: snížit dávku (ze 150 mg na 110 mg 2× denně u dabigatranu; z 20 mg na 15 mg jednou denně u rivaroxabanu; z 5 mg na 2,5 mg 2× denně u apixabanu).

Žlutě: zvážit snížení dávky, pokud je přítomen i jiný „žlutý faktor“.

Šrafované: nejsou dostupná data; doporučení se zakládá na farmakokinetických vlastnostech.

^a Zatím není schválen EMA. Je nutná aktualizace po dokončení SPC.

^b Doporučená redukce dávky byla testována v klinické studii fáze 3, která bude publikována.

BCRP – breast cancer resistance protein; GI – gastrointestinální; H2B – blokátory H2-receptorů; P-gp – P-glykoprotein; PPI – inhibitory protonové pumpy.

- (6) Někteří pacienti mohou dávat přednost monitoraci INR před léčbou bez monitorace. Toto je potřeba s nemocným probrat před zahájením léčby NPA nebo konverzí na tuto léčbu. Někteří nemocní mohou z tohoto důvodu dát přednost léčbě VKA.
- (7) Někteří země mají dobře propojenou databázi léků vydávaných v lékárnách, což může pomoci sledovat množství balení NPA, které si pacient vyzvedává.
- (8) U těch pacientů, u kterých je zjištěna nízká adherence k léčbě i přes pečlivou edukaci a přídatné pomůcky, by měla být zvážena konverze na VKA.

7 Co dělat při chybě v dávkování?

7.1 Vynechaná dávka

Při vynechání jedné dávky se nesmí užít dávka dvojitá. U NPA s dávkováním dvakrát denně (po 12 hodinách) by měl pacient užít zapomenutou dávku do 6 hodin od plánované doby užití. Pokud to již není možné, je vhodné vynechanou dávku přeskočit a užít další dávku dle předpisu. U NPA s dávkováním jednou denně by měl pacient užít zapomenutou dávku do 12 hodin od plánované doby užití. Pokud to již není možné, je doporučeno přeskočit zapomenutou dávku a další dávku užít dle předpisu.

7.2 Dvojnásobná dávka

U NPA s dávkováním dvakrát denně je vhodné vynechat příští plánovanou dávku (za 12 hodin) a pak se vrátit k režimu dvakrát denně. U NPA s dávkováním jednou denně by měl pacient normálně pokračovat v běžném dávkování, tedy bez vynechání následující dávky.

7.3 Pacient neví, zda užil dávku

Někdy si není pacient jistý, zda užil dávku nebo ne. U NPA s dávkováním dvakrát denně je vhodnější nebrat jinou tabletu, ale pouze normálně pokračovat v plánovaném dávkovacím režimu, tedy pokračovat příští dávkou v 12hodinovém intervalu. U NPA s dávkováním jednou denně lze doporučit užití jiné tablety a poté pokračovat v plánovaném dávkovacím režimu.

7.4 Předávkování

V závislosti na množství užitých léků by měl být pacient hospitalizován k monitoraci nebo urgentním opatřením. Více informací viz kapitolu 10.

8 Pacienti s chronickou renální insuficiencí

Chronická renální insuficience (CHRI) představuje u pacientů s FS rizikový faktor jak pro tromboembolické příhody, tak pro krvácení. Nedávné nálezy naznačují, že by clearance kreatininu < 60 ml/min mohla být dokonce nezávislým prediktorem cévní mozkové příhody a systémové embolizace.

Do studií s NPA bylo zahrnuto mnoho nemocných s lehkou až středně těžkou CHRI. Pro inhibitory faktoru Xa prokázaly farmakokinetické studie stejné koncentrace v plazmě hodnocené plochou pod křivkou (AUC) s redukovánými dávkami u pacientů se sníženou funkcí ledvin (CrCl 30–50 ml/min) jako s vyššími dávkami u nemocných s normální funkcí ledvin. Tyto dávky byly prospektivně testovány ve studiích fáze 3. Co se týče léčby NPA, preferujeme odhad clearance kreatininu podle Cockrofta, jenž byl používán ve většině studií s NPA. Ačkoliv je rivaroxaban schválen pro použití u nemocných s CHRI stupně 4 (CrCl 15–30 ml/min) s redukováným dávkováním, měl by být u těchto nemocných stále užíván se zvýšenou opatrností. Neexistují žádná klinická data pro pacienty s pokročilým onemocněním ledvin a současná guidelines ESC nedoporučují jejich použití u těchto nemocných (tabulka 6). Rovněž jsou velmi omezená data pro nemocné na dialýze nebo v přípravě na dialýzu (glomerulární filtrace <15 ml/min, stadium CHRI 5) ať už ze studií, nebo z klinických zkušeností. Bez těchto zkušeností nelze žádné NPA u dialyzovaných pacientů používat.

Praktická doporučení:

- (1) Chronická renální insuficience by měla být považována za další rizikový faktor pro cévní mozkovou příhodu u FS. Toto onemocnění však také zvyšuje riziko krvácení, a to u všech perorálních antikoagulancií (VKA i NPA).

Tabulka 6 – Odhady plazmatických poločasů a ovlivnění koncentrací NPA v plazmě hodnocených plochou pod křivkou (AUC) ve srovnání se zdravými kontrolami v jednotlivých stádiích chronické renální insuficience

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
CrCl ≥ 60 ml/min Stadium CHRI 1 a 2	~14 h	Žádná data	~8,6 h	~8,5 h (+44 %)
CrCl 30–60 ml/min Stadium CHRI 3	~18 h	Žádná data	~9,4 h	~9 h (+52 %)
CrCl 15–30 ml/min Stadium CHRI 4	~28 h	Žádná data	~16,9 h	~9,5 h (+64 %)
CrCl ≤ 15 ml/min Stadium CHRI 5	Žádná data	Žádná data	Žádná data	Žádná data

^a Zatím není schválen EMA. Je nutná aktualizace po dokončení SPC.
CrCl – clearance kreatininu; CHRI – chronická renální insuficience.

Šrafované: nejsou dosud dostupná data.

- (2) Nová perorální antikoagulancia jsou vhodnou volbou pro antikoagulační léčbu u nemocných s FS a mírnou nebo středně těžkou renální insuficiencí. Při srovnání NPA (redukováná dávka rivaroxabanu 15 mg denně) vs. VKA u pacientů s renální insuficiencí ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) byl zjištěn shodný poměr přínosu a rizika v obou skupinách. U apixabanu byl zjištěn nižší výskyt velkých krvácení než u VKA a zároveň byl zjištěn nižší nárůst krvácivých komplikací podle stupně renální insuficience než u VKA. Ve skupině pacientů s $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ 24 % pacientů dostávalo redukovanou dávku apixabanu (2,5 mg dvakrát denně), protože redukce dávky byla doporučena u kombinace renální dysfunkce (kreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/l}$) plus věku (≥ 80 let) nebo tělesné hmotnosti ($\leq 60 \text{ kg}$) (tabulka 7).
- (3) Neexistují srovnávací studie zkoumající, zda se riziko krvácení při CHRI liší v závislosti na použitém NPA. Vzhledem k potenciálnímu dopadu dalšího zhoršování renálních funkcí by dabigatran, který je primárně vylučován ledvinami, neměl být NPA první volby u pacientů se známou CHRI, zejména 3. a vyššího stadia.
- Na druhé straně nebyl prokázán významný vztah mezi relativním rizikem/přínosem dabigatranu proti VKA v závislosti na renální funkci. Po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika lze proto ospravedlnit jeho podávání. Inhibitory faktoru Xa jsou vylučovány ledvinami z 25–50 % (tabulka 4). Snížení dávky bylo prospektivně hodnoceno u apixabanu (2,5 mg dvakrát denně) a rivaroxabanu (15 mg denně). Mělo by být zváženo u pacientů s $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$, jak je uvedeno v tabulkách 4 a 6.
- (4) Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností a dat bychom se měli léčbě NPA vyhnout u nemocných na hemodialýze. V této situaci jsou v současné době vhodnější VKA.
- (5) U pacientů užívajících NPA by měly být renální funkce pečlivě monitorovány (alespoň jednou ročně) s cílem zachytit změnu funkce ledvin a případně přizpůsobit dávku NPA. Pokud je přítomna renální insuficience ($\leq 60 \text{ ml/min}$), měly by být kontrolní odběry doporučeny jednou za šest měsíců. Monitorace renálních funkcí je důležitá zejména u dabigatranu, který je vylučován

Tabulka 7 – NPA u chronické renální insuficience: schválené evropské dávkování a informace o přípravku pro chronické onemocnění ledvin

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Podíl vylučovaný renálně ze vstřebané dávky	80 %	27 %	50 %	35 %
Biologická dostupnost	3–7 %	50 %	62 %	66 % nalačno Téměř 100 % s jídlem
Podíl vylučovaný renálně z podané dávky	4 %	14 %	37 %	33 %
Schváleno pro $\text{CrCl} \geq \dots$	$\geq 30 \text{ ml/min}$	$\geq 15 \text{ ml/min}$	Není dostupné	$\geq 15 \text{ ml/min}$
Doporučená dávka	$\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$: žádná úprava dávky (tedy 150 mg 2x denně)	Sérový kreatinin $< 133 \mu\text{mol/l}$: žádná úprava dávky (tedy 5 mg 2x denně)	Není dostupné	$\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$: žádná úprava dávky (tedy 20 mg 1x denně)
Dávkování u CHRI	CrCl 30–49 ml/min: je možno podat 150 mg 2x denně (SPC), ale 110 mg 2x denně je doporučeno u pacientů s „vysokým rizikem krvácení“ (SPC), nebo „doporučeno“ u všech pacientů (guidelines update) Cave: 75 mg 2x denně bylo schváleno v USA ^b • u CrCl 15–30 ml/min; • u CrCl 30–49 ml/min + další „oranžový“ faktor z tabulky 5 (např. verapamil)	CrCl 15–29 ml/min: 2,5 mg 2x denně Sérový kreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ v kombinaci s věkem ≥ 80 let nebo hmotností $\leq 60 \text{ kg}$ nebo s dalším „žlutým“ faktorem (tabulka 5): 2,5 mg 2x denně	Není dostupné	15 mg 1x denně u CrCl 15–49 ml/min
Není doporučen, je-li	$\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$	$\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$	Není dostupné	$\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$

Oranžově: snížit dávku (ze 150 mg na 110 mg 2x denně u dabigatranu).

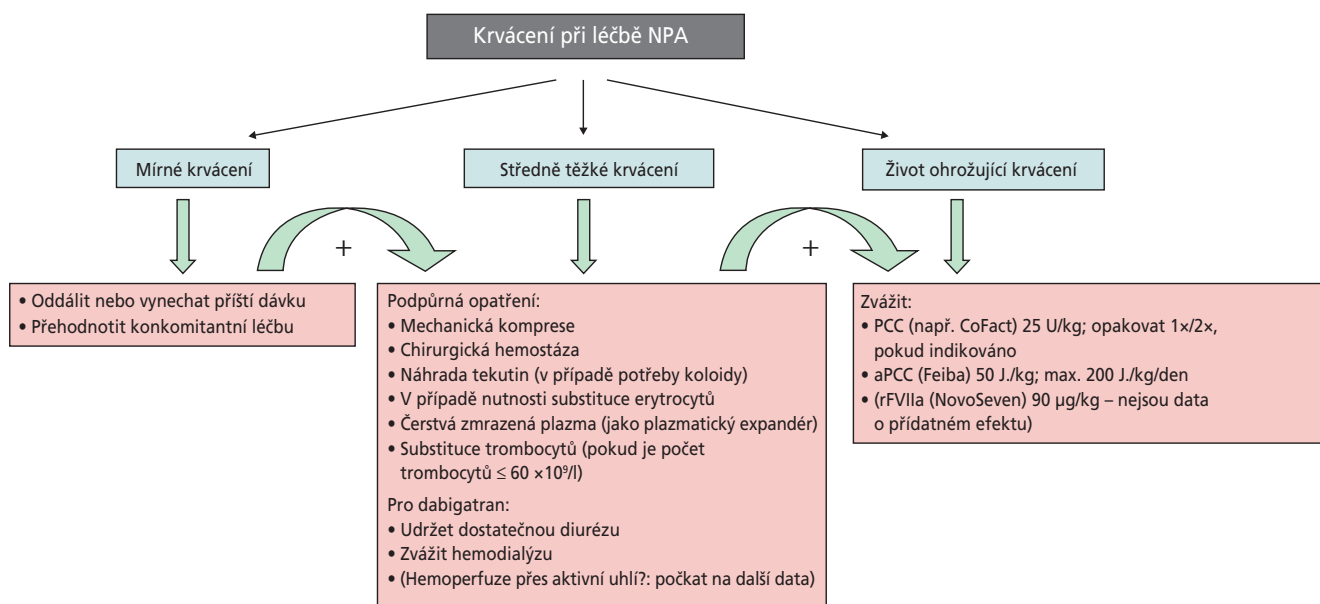
Žlutě: zvážit snížení dávky, pokud je přítomen i jiný „žlutý faktor“ (z 20 mg na 15 mg 1x denně u rivaroxabanu; z 5 mg na 2,5 mg 2x denně u apixabanu).

Šrafovaně: nejsou dosud dostupná data.

^a Zatím není schválen EMA. Je nutná aktualizace po dokončení SPC.

^b Není indikace schválená EMA. Doporučení FDA se zakládají na farmakokinetických vlastnostech. Pečlivě zvážit riziko a přínos tohoto přístupu. Kapsle 75 mg nejsou na evropském trhu pro indikaci u FS dostupné.

CrCl – clearance kreatininu; CHRI – chronická renální insuficience; SPC – souhrn údajů o přípravku.



Obr. 3 – Léčba krvácení u pacientů užívajících NPA. Potenciální léčebná opatření v případě malých nebo závažných krvácení u pacientů užívajících léčbu NPA. Podle van Ryn a spol.

aPCC – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu; PCC – koncentrát protrombinového komplexu; rFVIIa – rekombinantní koagulační faktor VIIa.

Tabulka 8 – Možná opatření v případě krvácení

	Přímé inhibitory trombinu (dabigatran)	Přímé inhibitory faktoru Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
Krvácení neohrožující život	<p>Zjistit dobu poslední dávky + dávkování</p> <p>Odhad doby normalizace hemostázy:</p> <p>Normální renální funkce: 12–24 h</p> <p>CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h</p> <p>CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h</p> <p>CrCl < 30 ml/min: ≥ 48 h</p> <p>Udržet dostatečnou diurézu</p> <p>Lokální hemostáza</p> <p>Náhrada tekutin (v případě potřeby koloidy)</p> <p>V případě nutnosti substituce erytrocytů</p> <p>Substituce trombocytů (při trombocytopenii $\leq 60 \times 10^9/l$ nebo trombocytopatii)</p> <p>Čerstvá zmrazená plazma jako plazmatický expandér (ne k neutralizaci účinku NPA)</p> <p>Tranexamová kyselina může být zvážena jako adjuvans.</p> <p>Desmopresin může být zvážen ve speciálních případech (koagulopatie nebo trombocytopatie).</p> <p>Zvážit hemodialýzu (předběžné výsledky: -65% po 4 h)</p> <p>Hemoperfuze přes aktivní uhlí není doporučena (nejsou data).</p>	<p>Zjistit dobu poslední dávky + dávkování</p> <p>Normalizace hemostázy: 12–24 h</p> <p>Lokální hemostáza</p> <p>Náhrada tekutin (v případě potřeby koloidy)</p> <p>V případě nutnosti substituce erytrocytů</p> <p>Substituce trombocytů (při trombocytopenii $\leq 60 \times 10^9/l$ nebo trombocytopatii)</p> <p>Čerstvá zmrazená plazma jako plazmatický expandér (ne k neutralizaci účinku NPA)</p> <p>Tranexamová kyselina může být zvážena jako adjuvans.</p> <p>Desmopresin může být zvážen ve speciálních případech (koagulopatie nebo trombocytopatie).</p>
Život ohrožující krvácení	<p>Vše výše uvedené</p> <p>Koncentrát protrombinového komplexu (PCC) 25 U/kg (možno zopakovat jednou až 2x) (nejsou klinické důkazy).</p> <p>Aktivovaný PCC (50 J./kg; max. 200 J./kg/den): nejsou průkazná data o větším přínosu proti PCC. Pokud je dostupný, může být podán místo PCC.</p> <p>Aktivovaný faktor VII (rFVIIa; 90 µg/kg): nejsou důkazy o přídavném efektu + velmi drahý (pouze důkazy u zvířat).</p>	<p>Vše výše uvedené</p> <p>Koncentrát protrombinového komplexu (PCC) 25 U/kg (možno zopakovat jednou až 2x) (nejsou klinické důkazy).</p> <p>Aktivovaný PCC (50 J./kg; max 200 J./kg/den): nejsou průkazná data o větším přínosu proti PCC. Pokud je dostupný, může být podán místo PCC.</p> <p>Aktivovaný faktor VII (rFVIIa; 90 µg/kg): nejsou důkazy o přídavném efektu + velmi drahý (pouze důkazy u zvířat).</p>

CrCl – clearance kreatininu; PCC – koncentrát protrombinového komplexu.

převážně ledvinami: u starších nemocných (> 75 let) nebo jinak nestabilních nemocných na dabigatranu by měly být renální funkce hodnoceny každých šest měsíců (viz tabulku 2 a obrázek 2). Akutní onemocnění často přechodně ovlivní renální funkce (infekce, akutní srdeční selhání,...), a proto by mělo být impulsem ke kontrole renálních parametrů.

- (6) Renální funkce se mohou zhoršit během několika měsíců. Proto by měla být před volbou monitorovacího schématu posouzena jak povaha onemocnění ledvin, tak komorbidita, které mohou změnit průběh CHRI.

(i) **Kontrolovat renální funkce jednou ročně u stadia CHRI 1–2 (CrCl \geq 60 ml/min).**

(ii) **Kontrolovat renální funkce jednou za šest měsíců u stadia CHRI 3 (CrCl 30–60 ml/min).**

(iii) **Kontrolovat renální funkce jednou za tři měsíce u stadia CHRI 4 (CrCl \leq 30 ml/min).**

9 Jak postupovat při (předpokládaném) předávkování bez krvácení nebo pokud koagulační test ukazuje na vyšší riziko krvácení?

Dávky NPA vyšší než doporučené vystavují nemocného vyššímu riziku krvácení. K tomu může dojít, pokud pacient užije příliš vysokou dávku nebo pokud dojde k situaci, která vede ke zvýšení koncentrace NPA v plazmě mimo terapeutické rozmezí (jako renální insuficience, zejména u dabigatranu; podání léku vedoucího k lékovým interakcím nebo jiné faktory: viz kapitulu 5). Co se týče následných opatření, je třeba rozlišovat mezi předávkováním s krvácením a bez krvácení. O krvácivých komplikacích je uvedeno více v kapitole 10. V klinických studiích byly popsány vzácně případy předávkování bez krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích účinků. V případě nedávného požití vysoké dávky může být pro všechna NPA doporučeno použití živočišného uhlí (carbo adsorbens, standardní dávka pro dospělé 30–50 g) ke snížení

vstřebávání. V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci určit stupeň předávkování a potenciální riziko krvácení (viz kapitulu 3 – interpretace koagulačních testů).

V současné době neexistují specifická antidota pro NPA, ačkoliv jejich vývoj probíhá. Pokud nedošlo ke krvácení, je vzhledem ke krátkému plazmatickému poločasu NPA ve většině případů oprávněná vyčkávací taktika.

10 Léčba krvácivých komplikací

V současné době postrádáme pro jednotlivá NPA specifická antidota a rychlé (rutinní) kvantitativní vyšetření jejich antikoagulačního účinku (viz také kapitulu 3). Strategie k zabránění jejich účinku jsou omezené.

10.1 Krvácení neohrožující život

Kromě standardních podpůrných opatření (jako je mechanická komprese, chirurgická hemostáza, substituce tekutin a další hemodynamická podpora) je nejdůležitějším antidotem NPA čas (viz tabulku 8 a obrázek 3 s vývojovým diagramem). Vzhledem k plazmatickému poločasu okolo 12 hodin lze u většiny NPA po přerušení léčby očekávat obnovení hemostázy do 12–24 hodin po poslední dávce. To podtrhuje důležitost znalosti dávkovacího režimu, přesného času poslední dávky, faktorů ovlivňujících koncentrace v plazmě (jako P-gp léčba, chronická renální insuficience a další, viz také tabulku 5) a dalších faktorů ovlivňujících hemostázu (jako souběžná léčba protidestičkovými léky). Může být zapotřebí obnovit krevní objem a normální počet trombocytů (v případě trombocytopenie $\leq 60 \times 10^9/l$ nebo trombocytopenie). Doba eliminace léčiva u dabigatranu závisí významně na funkci ledvin (viz také tabulky 4 a 6). V případě krvácení u nemocného užívajícího dabigatran je nutné udržet dostatečnou diurézu. Přestože dabigatran může být odstraněn dialýzou, je třeba si uvědomit, že v této klinické situaci jsou zkušenosti s dialýzou velmi omezené. Navíc by mělo být vždy srov-

Tabulka 9 – Poslední dávka léku před elektivním chirurgickým výkonem

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban ^a		Rivaroxaban	
	Není žádné podstatné riziko krvácení a/nebo je možná dostatečná lokální hemostáza: možno provést výkon při minimální („trough“) koncentraci (tedy ≥ 12 h nebo 24 h po poslední dávce).							
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	Zádná data	Zádná data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	Zádná data	Zádná data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min ^b	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	Zádná data	Zádná data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min ^b	Není indikován	Není indikován	≥ 36 h	≥ 48 h	Zádná data	Zádná data	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl <15 ml/min	Není oficiální indikace k užívání							

Tučné písmo zdůrazňuje hodnoty, které se liší od běžného pravidla: ≥ 24 h pro nízké riziko a ≥ 48 h pro vysoké riziko.

^a Zatím není schválen EMA. Je nutná aktualizace po dokončení SPC.

^b Mnoho z těchto pacientů může užívat nižší dávky dabigatranu (110 mg 2× denně) nebo apixabanu (2,5 mg 2× denně) nebo musí užívat nižší dávku rivaroxabanu (15 mg jednou denně).

Nízké riziko = chirurgický výkon s nízkým rizikem krvácení; vysoké riziko = chirurgický výkon s vysokým rizikem krvácení. Viz také tabulku 10. CrCl – clearance kreatininu.

Tabulka 10 – Klasifikace elektivních chirurgických výkonů podle rizika krvácení**Intervence nevyžadující nezbytné přerušení antikoagulace**

Dentální výkony
 Extrakce 1–3 zubů
 Parodontální chirurgie
 Incize abscesu
 Umístění implantátu
 Oftalmologie
 Zákroky pro kataraktu nebo glaukom
 Endoskopie bez biopsie
 Povrchové chirurgické zákroky (např. incize abscesu, malé dermatologické excize,...)

Intervence s nízkým rizikem krvácení

Endoskopie s biopsií
 Biopsie prostaty nebo močového měchýře
 Elektrofyzilogické vyšetření nebo radiofrekvenční ablace pro supraventrikulární tachykardii (včetně levostranné ablace cestou jedné transseptální punkce)
 Angiografie
 Implantace kardiostimulátoru nebo ICD (kromě komplexních anatomických nálezu, např. vrozené srdeční vady)

Intervence s vysokým rizikem krvácení

Komplexní levostranná ablace (izolace plicních žil, ablace komorových tachykardií)
 Spinální nebo epidurální anestezie, diagnostická lumbální punkce
 Hrudní chirurgie
 Břišní chirurgie
 Velké ortopedické zákroky
 Biopsie jater
 Transuretrální resekce prostaty
 Biopsie ledvin

U každého pacienta je třeba posoudit individuální faktory vztahující se k riziku krvácení a tromboembolie a konzultovat je s chirurgem nebo intervencujícím lékařem.

náno riziko krvácení z místa punkce pro dialyzační katetr vůči riziku vyčkávání. Na rozdíl od dabigatranu není dialýza vhodná u pacientů léčených inhibitory faktoru Xa, protože se vzhledem k vysoké vazbě většiny inhibitorů faktoru Xa na plazmatické bílkoviny nedá očekávat významné snížení jejich koncentrace v plazmě.

10.2 Život ohrožující krvácení

Při testování *in vitro* s použitím krevních vzorků od pacientů užívajících rivaroxaban, dabigatran nebo apixaban bylo zjištěno, že aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (aPCC, jenž je podobný koncentrátu protrombinového komplexu [PCC], ale obsahuje aktivovaný faktor VIIa; je také nazýván FEIBA; firemní název Feiba) korigoval více koagulačních parametrů než samotný PCC.

Na základě experimentálních dat a s ohledem na to, že účinnost nebyla dostatečně ověřena u pacientů s aktivním krvácením (zda dochází ke snížení krevních ztrát a zlepšení klinických výsledků), může být PCC nebo aPCC podán u pacientů se život ohrožujícím krvácením a s nutností hemodynamické podpory. Podle studií s PCC v preklinických modelech a u zdravých dobrovolníků může být podávání tohoto přípravku zahájeno 25 U/kg a případně podán opakovaně, pokud je to klinicky indikováno. Budoucí studie snad přinesou více informací o dávkování a zda má být dávka přizpůsobena použitému NPA. Aktivované

koncentráty protrombinového komplexu (Feiba, 50 J./kg, maximální dávka 200 J./kg/den) mohou být podány, pokud jsou dostupné v daném zdravotnickém zařízení.

Úloha rekombinantního aktivovaného faktoru VIIa (NovoSeven, 90 µg/kg) musí být ještě zhodnocena. Použití dalších prokoagulačních přípravků, jako jsou antifibrinolytika (např. tranexamová kyselina nebo kyselina aminokapronová) nebo desmopresin (zejména ve specifických situacích s přidruženou koagulopatií nebo trombocytopatií), může být rovněž zváženo, přestože neexistují téměř žádná klinická data o jejich účinnosti u krvácení při léčbě NPA a nemohou nahradit výše uvedená opatření. Čerstvá zmrazená plazma nepomáhá sice zvrátit antikoagulační účinek NPA, ale může být použita ke zvětšení plazmatického objemu u pacientů, kteří potřebují masivní transfuze. Pokud není přítomen deficit vitamínu K nebo pacient není léčen VKA, nemá podání vitamínu K žádný význam v léčbě krvácení u NPA. Stejně tak protamin zvrátí antikoagulační účinek heparinu, ale nemá žádný význam v případě krvácení spojeného s léčbou NPA.

11 Pacienti podstupující plánovaný chirurgický výkon nebo ablaci

Asi u čtvrtiny nemocných, kteří potřebují antikoagulační léčbu, musí být léčba v průběhu dvou let dočasně přerušena. Při rozhodování, kdy přerušit a znovu zahájit antikoagulační léčbu, by měly být zváženy jak klinické faktory týkající se pacienta (funkce ledvin, anamnéza krvácivých komplikací, konkomitantní léčba), tak faktory týkající se chirurgického výkonu (tabulka 9). Doporučujeme vytvoření institucionálních a celonemocničních guidelines týkajících se pooperační antikoagulační léčby dle jednotlivých chirurgických oborů a výkonů bez klinicky významného rizika krvácení (tabulka 10), může být praktičtější naplánovat výkon 18–24 hodin po poslední dávce a pak znovu zahájit léčbu po šesti hodinách. U výkonů s malým rizikem krvácení je doporučeno přerušit léčbu NPA 24 hodin před elektivním výkonem a u výkonů s rizikem významného krvácení užít poslední NPA 48 hodin před výkonem (tabulka 9). U dabigatranu bylo navrženo více odstupňované ukončení léčby před výkonem v závislosti na funkci ledvin, a to jak pro výkony s nízkým, tak vysokým rizikem krvácení.

Některé koagulační testy (aPTT a PT) mohou poskytnout semikvantitativní hodnocení léčby dabigatranem a inhibitory faktoru Xa (v uvedeném pořadí), ale efektivnost strategie zahrnující normalizaci aPTT nebo PT před elektivním nebo urgentním výkonem nebyla dosud ověřena.

U výkonů s okamžitou a kompletní hemostázou může být léčba NPA zahájena šest až osm hodin po intervenci. U mnoha chirurgických výkonů však může znovuzahájení plné antikoagulace v prvních 48–72 hodinách po výkonu znamenat riziko krvácení, které může převážet nad rizikem embolizace. Je rovněž nutno myslet na to, že specifická antidota nejsou dostupná.

U výkonů spojených s imobilizací pacienta se považuje za vhodné zahájit léčbu nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v profylaktické nebo intermediární dávce šest až osm hodin po chirurgickém zákroku, zatímco plná anti-

koagulační léčba pomocí NPA je odložena 48–72 hodin po invazivním zákroku. Nemáme data pro bezpečnost a účinnost redukováných dávek NPA jako při prevenci žilního tromboembolismu po náhradě kolenního/kyčelního kloubu.

U pacientů s FS podstupujících izolaci plicních žil byly publikovány nové informace o použití dabigatranu. O periprocedurálním užívání inhibitorů faktoru Xa u katetrizační ablace nebyla dosud zveřejněna žádná data. Velmi krátké periprocedurální přerušení léčby NPA a/nebo žádná náhradní antikoagulační léčba nemusejí být stejně bezpečné jako strategie nepřerušovaného užívání VKA a ablace při INR 2,0–3,0.

Tabulka 11 – Doporučení pro nově vzniklou FS u pacientů s recentním (< 1 rok) AKS

1. U pacientů s nízkým nebo středním rizikem aterotrombózy (skóre GRACE < 118) může být zvažována monoterapie VKA po 1–3 měsících (nebo 6 měsících v případě DES), zejména pokud je zvýšené riziko krvácení (HAS-BLED \geq 3).
2. U pacientů s vysokým rizikem aterotrombózy (skóre GRACE > 118) může být nezbytné použití jednoho protidestičkového léku (spíše clopidogrelu), zejména pokud je riziko krvácení přijatelné (HAS-BLED < 3).
3. DAPT bez kombinace s antikoagulační léčbou může být alternativou u pacientů s nízkým skóre CHA₂DS₂-VASc (\leq 1), ale vysokým reziduálním rizikem aterotrombózy (skóre GRACE > 118).
4. Pokud by byla indikována léčba NPA, je vhodnější dát přednost inhibitorům faktoru Xa vzhledem k tomu, že u dabigatranu byl zjištěn malý, ale nevýznamný nárůst rizika infarktu myokardu. To však musí být posuzováno i vzhledem k celkovému klinickému účinku dabigatranu (který nebyl u dabigatranu ovlivněn).
5. Pokud by byl indikován dabigatran, je vhodnější dát přednost nižší dávce (110 mg 2x denně) v kombinaci s nižší dávkou kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelem.
6. Ultranižká dávka rivaroxabanu (2,5 mg 2x denně nebo 5 mg 2x denně) v kombinaci s DAPT nebyla u FS hodnocena a v současné době nemůže být doporučena.

AKS – akutní koronární syndrom; DAPT – duální protidestičková léčba; DES – lékový stent.

Tabulka 12 – Doporučení pro nově vzniklou FS u pacientů se starším AKS v anamnéze (> 1 rok)

1. Jelikož jsou VKA v monoterapii účinnější než ASA po AKS, je antikoagulační léčba bez přidání protidestičkového léku považována za dostatečnou pro většinu nemocných s FS a stabilní ICHS.
2. Protože výhody NPA oproti VKA budou pravděpodobně zachovány u pacientů se stabilní ICHS a FS, mohou být NPA bezpečnou a účinnou alternativou VKA.
3. Obecně není upřednostňován žádný přípravek oproti ostatním NPA, přestože u dabigatranu byl zjištěn malý nárůst rizika infarktu myokardu (ovšem bez ovlivnění celkového klinického účinku).
4. Pokud je zvolen dabigatran, je vhodnější použití nižší dávky (110 mg 2x denně) plus nižší dávky ASA (nebo clopidogrelu v případě alergie na ASA), a to zejména u pacientů s vyšším rizikem aterotrombózy a nižším rizikem krvácení.

AKS – akutní koronární syndrom; ASA – kyselina acetylsalicylová; ICHS – ischemická choroba srdeční.

12 Pacienti podstupující urgentní chirurgický výkon

Pokud je nutný urgentní zákrok, podávání NPA by mělo být přerušeno. Chirurgický výkon nebo jiná intervence by měly být, pokud je to možné, odloženy alespoň 12 hodin a ideálně 24 hodin po poslední dávce. Zhodnocení běžných koagulačních testů (aPTT u přímých inhibitorů trombinu, PT u inhibitorů faktoru Xa) nebo specifických koagulačních testů (dilutovaný trombinový čas u přímých inhibitorů trombinu, chromogenní metody stanovení anti-Xa u inhibitorů faktoru Xa) může být zváženo, pokud je nejistý farmakokinetický ústup antikoagulačního účinku (např. renální insuficience nebo jiné přidružené faktory). Tato strategie nebyla nikdy hodnocena v klinické studii, a proto nemůže být doporučena pro rutinní použití.

13 Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční

Kombinace FS a ischemické choroby srdeční je v klinické praxi běžná. Pro tuto klinickou situaci bohužel nemáme dostatek dat, abychom mohli navrhnout optimální postup. Navíc do hry vstoupila nová antiagregancia, která se objevila na trhu pro léčbu akutních koronárních syndromů (AKS), a ta vnesla ještě více nejistoty do kombinovaného užívání společně s VKA nebo NPA u pacientů s AKS a FS. Pro lepší přehlednost jsme se rozhodli definovat tři různé scénáře s několika různými subscénáři a navrhli jsme pro každý praktická doporučení: (i) léčba AKS u pacienta s FS užívajícího NPA; (ii) léčba pacienta s recentním AKS (< jeden rok), u kterého je nově zjištěna FS (tabulka 11); a (iii) vznik FS u pacienta s anamnézou ischemické choroby srdeční, který však neprodělal AKS v posledním roce (tabulka 12). Vzhledem ke komplexnosti těchto doporučení odkazujeme na původní dokument v plném znění. Typ a dávkování antikoagulační léčby stejně jako jednoduchou versus duální protidestičkovou léčbu v kombinaci s NPA a její trvání je třeba indikovat zcela individuálně. Je nutné získat další data, která však mohou dále změnit léčebné možnosti.

14 Kardioverze u pacientů léčených novými perorálními antikoagulancií

Nejsou k dispozici žádná prospektivní data týkající se bezpečnosti kardioverze při léčbě NPA. Subanalýzy dat ze studií RE-LY, ROCKET-AF a ARIOTLE neprokázaly rozdíl v počtu cévních mozkových příhod nebo systémové embolizace. Výskyt cévních mozkových příhod byl srovnatelný s předcházejícími studiemi s jinými formami antikoagulační léčby, s použitím nebo bez použití transezofageální echokardiografie (TEE). Protože není k dispozici žádný koagulační test, který by poskytl informaci o účinné antikoagulaci v posledních třech týdnech při léčbě NPA, a protože adherence pacientů k léčbě se může lišit, je naprosto nezbytné se otevřeně pacienta zeptat na dodržování léčby v posledních týdnech a zapsat jeho/její odpověď do dokumentace. Pokud je možno spolehlivě potvrdit dodržování léčby NPA, je pravděpo-

dobně kardioverze přijatelně bezpečná. Jsou-li jakékoliv pochyby o adherenci k léčbě, mělo by se zvážit nejprve provedení TEE.

15 Pacienti s akutním intracerebrálním krvácením nebo ischemickou cévní mozkovou příhodou při léčbě novými perorálními antikoagulancií

15.1 Akutní fáze

Doporučení pro léčbu intracerebrálních krvácení při léčbě perorálními antikoagulancií jsou omezena na postupy, jak zvrátit účinek VKA. Analogicky k pacientům léčeným warfarinem by měla být u nemocných užívajících NPA, kteří mají akutní nebo (zřejmě) pokračující život ohrožující krvácení, jako je intrakraniální hemoragie, koagulace korigována tak rychle, jak je to možné. Opatření v tomto ohledu byla diskutována v kapitole 10 Léčba krvácivých komplikací. U pacientů užívajících antikoagulancia není v případě ischemické cévní mozkové příhody doporučena trombolytická léčba rekombinantním tkáňovým plazmatickým aktivátorem. Protože plazmatický poločas NPA se pohybuje mezi 8 a 17 hodinami, nemůže být trombolytická léčba podána do 48 hodin od poslední dávky NPA. To je arbitrární doporučení, které musí být ještě ověřeno. Myslíme si, že podání fibrinolytika může být zváženo pouze v jednotlivých výjimečných případech, kdy je spolehlivé hodnocení koagulace (s pomocí specifického testu) v normálním referenčním rozmezí. Pokud byla NPA podána v posledních 48 hodinách a/nebo vhodný antikoagulační test není dostupný nebo je abnormální, může být jako alternativní léčba zvážena mechanická rekanalizace uzavřené cévy.

15.2 Léčba postakutní fáze

Anamnéza spontánního intracerebrálního krvácení představuje kontraindikaci antikoagulační léčby, pokud nebyla vyřešena příčina tohoto krvácení. Analogicky k léčbě VKA je podávání NPA možno znovu zahájit 10–14 dní po intracerebrálním krvácení, pokud je riziko kardioembolizace vysoké a riziko nového intracerebrálního krvácení je odhadováno jako nízké. Faktory predikující embolizační cévní mozkovou příhodu jsou však obdobné jako faktory predikující krvácení. Jako náhradní řešení k dlouhodobé antikoagulaci může být zvážena nefarmakologická léčba, jako je ablace FS nebo uzávěr ouška levé síně.

Pokračování léčby NPA po ischemické cévní mozkové příhodě záleží na velikosti infarktového ložiska. Antikoagulační léčba může být podána u pacienta po transitorní ischemické atace (TIA) za jeden den, u malých neomezuujících infarktů po třech dnech, u středních iktů po šesti dnech, ale u rozsáhlých infarktů zahrnujících velké oblasti tepenného povodí by neměla být léčba zahájena dříve

než za dva (nebo dokonce tři) týdny. Pokud jsme si ověřili dobrou adherenci pacienta k léčbě (cévní mozková příhoda tedy vznikla při adekvátní antikoagulační léčbě), je třeba vyšetřit možnost alternativních příčin cévní mozkové příhody. Po TIA kardioembolizační etiologie je třeba zahájit antikoagulační léčbu NPA co možná nejdříve. Překlenutí pomocí LMWH není nutné. Kyselina acetylsalicylová není adekvátní alternativou.

16 Nová perorální antikoagulancia versus antagonisté vitamínu K u pacientů s fibrilací síní a malignitou

Pacienti s malignitami mají zvýšené riziko tromboembolických příhod. Navíc může protinádorová léčba indukovat krvácení při lokálním poranění (chirurgická léčba), poškození tkání (radioterapie) nebo antiproliferativním účinku, který vede k poklesu počtu destiček a poškození jejich funkce (chemoterapie, některé formy radioterapie). Antitrombotická léčba u pacientů s FS a nádorovým onemocněním musí být diskutována mezi kardiologem a onkologem. Pokud musí být u pacienta s malignitou zahájena antikoagulační léčba, měla by být dána přednost léčbě VKA nebo hepariny před NPA vzhledem ke klinickým zkušenostem s těmito léky a možnostmi monitorace léčby. Pokud je u pacienta s FS léčeného NPA zjištěna malignita, pro kterou potřebuje protinádorovou léčbu s nevýznamným myelosupresivním účinkem, je možno pokračovat v léčbě NPA. Pokud je plánována chemoterapie s výrazným myelosupresivním účinkem nebo radioterapie, měla by být zvážena redukce dávky nebo přerušení léčby NPA a/nebo zahájena specifická monitorace léčby zahrnující opakované vyšetření krevního obrazu, pravidelnou monitoraci jaterních a renálních funkcí. Prevence vředové choroby žaludku pomocí blokátorů protonové pumpy nebo blokátorů H₂-receptorů není kontraindikována, a dokonce by měla být zvažována u všech nemocných léčených antikoagulancií.

Literatura*

- [1] European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A. John Camm, Paulus Kirchhof. Originální verze je volně dostupná na webu ESC: <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Documents/EHRA-NOAC-Practical-Full-EPEuropace-2013.pdf> a vyšla v časopise Europace 15 (2013) 625–651.

* Pro další literaturu odkazujeme na tento originální dokument ESC v jeho plném znění.