



ScienceDirect

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

Doporučení pro... | Guidelines

Aktualizovaná 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

(Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist 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: 6. 2. 2016

Klíčová slova:

Antikoagulace

Cévní mozková příhoda

Farmakologie

Fibrilace síní

Krvácení

NOAC

Non-VKA perorální antikoagulancia

© 2016 European Society of Cardiology. All rights reserved. Published by Elsevier sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.
For permissions: please e-mail: guidelines@escardio.org

Adresa: Doc. MUDr. Luděk Haman, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: ludek.haman@fnhk.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.01.006

Tento článek prosím citujte takto: R. Čihák, et al., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 58 (2016) e153–e174, jak vyšel v online verzi Cor et Vasa na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016000084>

Obsah

Úvod	144
Definice „nevalvulární fibrilace síní“ a vhodnost podávání nových perorálních antikoagulancií	144
1 Praktické schéma zahájení léčby pacientů novými perorálními antikoagulancií a jejího pokračování	146
2 Jak stanovit antikoagulační účinek nových perorálních antikoagulancií?	147
3 Lékové interakce a farmakokinetika nových perorálních antikoagulancií	149
4 Přejít mezi různými antikoagulačními režimy	151
5 Zajištění adherence k předepsanému užívání perorálního antikoagulancia	152
6 Jak postupovat v případě chybného užití dávky?	152
7 Pacienti s chronickým onemocněním ledvin	153
8 Jak postupovat v případě (podezření na) předávkování bez krvácení nebo pokud by vyšetření srážlivosti prokázalo riziko krvácení?	154
9 Řešení krvácivých komplikací	154
10 Pacienti indikováni k chirurgickému výkonu nebo ablaci	156
11 Pacienti s potřebou urgentního chirurgického výkonu	157
12 Pacienti s fibrilací síní a s ischemickou chorobou srdeční	157
13 Kardioverze u pacientů léčených novým perorálním antikoagulanciem	160
14 Pacienti užívající nová perorální antikoagulancia, kteří jsou přivezeni do nemocnice s akutní CMP	161
15 Nová perorální antikoagulancia vs. antagonisté vitamínu K u pacientů s fibrilací síní a nádorovým onemocněním	162

Úvod

Nová perorální antikoagulancia (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants – NOAC) se objevila jako alternativa antagonistů vitamínu K (vitamin K antagonist – VKA) pro prevenci tromboembolických příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (FS). Někteří autoři sice o této lékové skupině hovoří jako „přímých perorálních antikoagulancií“ (direct oral anticoagulant – DOAC), ale protože se termín NOAC používá již řadu let a je obecně uznáván, dáváme přednost i nadále označení NOAC. Ve srovnání s VKA vykazují NOAC příznivější poměr účinnost/bezpečnost, předvídatelný účinek bez nutnosti pravidelného monitorování a méně interakcí s potravinami a jinými léky. Správné používání NOAC však vyžaduje odlišné přístupy k řadě praktických otázek. Evropská asociace pro poruchy srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association – EHRA) se rozhodla koordinovat jednotný přístup k informovanosti lékařů ohledně používání NOAC. Jako vodítko pro bezpečné a účinné používání NOAC byla v roce 2013 vydána první praktická doporučení jako příloha k doporučeným postupům pro léčbu FS. Tento text je první aktualizací původních doporučení.

Skupina autorů zformulovala na základě dostupných a aktualizovaných poznatků praktické odpovědi na 15 klinických scénářů. V některých případech se autoři rozhodli vypracovat doporučení ne zcela ve shodě se všemi souhrny údajů o přípravku (SPC) ve snaze nabídnout jednotnější a jednodušší praktické rady. Podrobnější informace naleznete také na webových stránkách EHRA (www.NOACforAF.eu).

Definice „nevalvulární fibrilace síní“ a vhodnost podávání nových perorálních antikoagulancií

Termínem nevalvulární FS se označují FS, k jejichž rozvoji dojde u osob bez mechanických srdečních chlopenních náhrad a bez středně těžké až těžké mitrální stenózy (obvykle revmatického původu) (tabulka 1). Oba typy pa-

Tabulka 1 – Indikace a kontraindikace podle typu a postižení chlopně pro užívání NOAC pacienty s FS

	Vhodné	Kontraindikováno
Mechanická chlopenní náhrada		✓
Středně těžká až těžká mitrální stenóza (obvykle revmatické etiologie)		✓
Mírné a středně těžké jiné postižení nativní srdeční chlopně	✓	
Těžká aortální stenóza	✓	
	Omezené množství údajů	
	Většinou se provede intervence	
Biologická chlopeň ^a	✓	
	(s výjimkou prvních 3 měsíců po výkonu)	
Plastika mitrální chlopně ^a	✓	
	(s výjimkou prvních 3–6 měsíců po výkonu)	
PTAV a TAVI	✓	
	(chybí však prospektivní údaje; může existovat potřeba kombinace s jedním nebo dvěma antiagregancii; zvážit riziko krvácení)	
Hypertrofická kardiomyopatie	✓	
	(chybí však prospektivní údaje)	

PTAV – perkutánní transluminální plastika aortální chlopně; TAVI – katetrizační implantace aortální chlopně.

^a Podle amerických doporučených postupů není vhodné podávat NOAC pacientům s biologickými srdečními chlopněmi nebo po plastice chlopní.

Fibrilace síní

Záznamy o antikoagulační léčbě pro nová perorální antikoagulancia

Jméno a příjmení pacienta:	Datum narození:
Adresa pacienta:	
Perorální antikoagulans, dávkování, čas užívání, s jídlem nebo bez jídla:	
Indikace k léčbě:	
Zahájení léčby:	
Jméno a adresa předepisujícího lékaře:	
Telefon předepisujícího lékaře nebo ambulance:	



Více informací na:
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu

Strana 1

Plánované nebo neplánované návštěvy

[illegible]

Strana 2

Doporučené sledování

(bližší informace a praktické rady najdete
na www.NOACforAEEu)

Při každé návštěvě zkontrolujte:

1. Compliance pacienta (pacient by měl donést zbývající léky)?
2. Tromboembolické příhody?
3. Krvácivé komplikace?
4. Jiné nežádoucí účinky?
5. Souběžnou léčbu a užívání volně prodejných léků?

Odběry krve:

- není nutná monitorace antikoagulačního účinku!
- jednou ročně: Hgb, renální a jaterní funkce
- pokud je pacient > 75–80 let (zvlášť při užívání dabigatranu či edoxabanu) nebo je pacient křečkový:
renální funkce jednou za šest měsíců
- pokud je $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$: znovu zkontrolujte interval v měsících = $\text{CrCl} / 10$
- při změně stavu, která je může ovlivnit:
renální a/nebo jaterní funkce

[illegible]

Strana 3

Důležité informace pro pacienty

Užívejte své léky přesně, jak je předepsáno (jednou nebo dvakrát denně). Bez léků nejste chráněn/a!
Nikdy nepřerušujte léčbu bez konzultace lékaře.
Nikdy nezačínáte užívat nové léky bez konzultace lékaře, a to ani léky proti bolestem koupěné bez předpisu a užívané krátce.
Upozorněte svého zubáře, chirurga nebo jiného lékaře před invazivním zákrokem.

Další užívané léky:

[illegible]

Informace pro emergentní stavy

Standardní testy neurčí kvantitativně úroveň antikoagulace!

Jméno a telefon příbuzného pro případ nouze:

Krevní skupina pacienta (+ podpis lékaře):

Strana 4

Obr. 1 – Návrh EHRA na jednotnou antikoagulační kartu pro NOAC. 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,...). Prezentujeme zde univerzální kartu, která by mohla být používána pro všechny pacienty užívající NOAC.

Tabulka 2 – Nová perorální antikoagulancia schválená pro prevenci systémové embolie nebo CMP u pacientů s nevalvulární FS

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Účinek	Přímý inhibitor trombinu	Přímý inhibitor faktoru Xa	Přímý inhibitor faktoru Xa	Přímý inhibitor faktoru Xa
Dávkování	150 mg BID 110 mg BID ^{a,b} (75 mg BID) ^b	5 mg BID 2,5 mg BID ^a	60 mg OD ^c 30 mg OD ^a	20 mg OD 15 mg OD ^a
Klinická studie III. fáze	RE-LY	ARISTOTLE AVERROES	ENGAGE-AF	ROCKET-AF

BID – dvakrát denně; OD – jednou denně.

^a Viz další tabulky a text s diskusí ohledně případného snižování dávek.

^b Dávkování 110 mg BID neschváleno americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA). Dávkování 75 mg BID schváleno pouze pro USA, pokud je CrCl 15–30 ml/min nebo pokud CrCl 30–49 ml/min a další „oranžový“ faktor, jak uvedeno v tabulce 6 (např. verapamil).

^c Americký FDA vydal důrazné varování, že edoxaban by neměl být podáván pacientům s CrCl > 95 ml/min. Evropská léčivá agentura (EMA) doporučila podávat edoxaban pacientům s vysokou clearance kreatininu pouze po důkladném zvážení individuálního rizika tromboembolie a krvácení.

cientů byly ze všech studií s NOAC vyloučeny. Do doby, než budou získány další údaje, představují mechanické srdeční chlopně přísnou kontraindikaci k použití jakýchkoli NOAC. Zdá se, že podávání NOAC pacientům s FS a se středně těžkým nebo těžkým postižením chlopní (včetně onemocnění aortální chlopně, ne však se závažnější mitrální stenózou) představuje opodstatněný postup, je však nutno zvažovat přínos léčby a rizika krvácení. Totéž může platit pro pacienty s bioprotetickými srdečními chlopněmi nebo pro pacienty po plastice srdečních chlopní (tedy stav, které samy o sobě nevyžadují perorální antikoagulaci).

1 Praktické schéma zahájení léčby pacientů novými perorálními antikoagulancii a jejího pokračování

Volba antikoagulační léčby a její zahájení

Před předepsáním NOAC pacientovi s FS je třeba na základě analýzy rizika a přínosu rozhodnout, zda je antikoagulace vůbec vhodná. Typ antikoagulancia (VKA nebo NOAC; konkrétní druh NOAC) je zapotřebí zvolit na základě indikací schválených regulačními úřady a doporučených postupů odborných společností. Je třeba zhodnotit renální funkce, vzít v úvahu i charakteristiky přípravku (uvedené v SPC), klinické faktory v souvislosti s pacientem, jakož i preference daného pacienta po probrání různých možností. Evropské doporučené postupy dávají u pacientů s FS v prevenci cévních mozkových příhod (CMP) přednost NOAC před VKA, a to na základě celkového klinického přínosu. V některých zemích je NOAC indikováno pouze v případech, kdy se úprava hodnot INR při podávání VKA ukáže být suboptimální (tzn. po neúspěšném „vyzkoušení VKA“).

Volba typu a dávky nového perorálního antikoagulancia

V tabulce 2 jsou uvedena jednotlivá NOAC schválená pro prevenci CMP u pacientů s FS. Indikace a dostupnost NOAC nejsou ve všech zemích stejné. Pokud se týče volby samotného NOAC a jeho dávkování, je rovněž třeba vzít v úvahu i další léky užívané pacientem, z nichž některé mohou být kontraindikovány nebo být spojeny s nežádoucími lékovými interakcemi. Na volbu mají vliv i věk

pacienta, jeho tělesná hmotnost, renální funkce a komorbidita; tyto faktory jsou probírány v řadě dalších oddílů tohoto dokumentu.

Kartička s informacemi o užívaném novém perorálním antikoagulanciu

I když každý výrobce vydává vlastní kartičky s informacemi, doporučujeme, aby lékař vyplnil každému z pacientů jednotnou kartičku, kterou bude nosit s sebou. Na obrázku 1 je návrh takové kartičky, která bude aktualizována a bude ke stažení v digitální podobě v 16 jazycích na adrese www.NOACforAF.eu.

Při každé návštěvě lékaře je naprosto nezbytné poučit pacienta o různé frekvenci užívání léku (jednou denně [OD] nebo dvakrát denně [BID]; spolu s jídlem v případě rivaroxabanu), o významu důsledné adherence k předepsanému dávkovacímu režimu a také o tom, že nesmí přerušit užívání NOAC (protože by došlo k rychlému poklesu protektivní antikoagulace).

Jak organizovat kontroly pacientů?

Pacienti se musejí pravidelně dostavovat na průběžnou kontrolu jejich léčby, ideálně zprvu po jednom měsíci a později každé tři měsíce. Tuto kontrolu mohou provádět praktičtí lékaři se zkušenostmi v daném oboru a/nebo příslušní specialisté.

Při pravidelné kontrole je nutno systematicky zdokumentovat (i) adherenci k léčbě; (ii) jakoukoli příhodu, která by mohla signalizovat tvorbu trombu buď v mozku, nebo v systémovém nebo plicním oběhu; (iii) jakékoli nežádoucí účinky; zvláště pak (iv) krvácivé příhody; (v) nové komedikace nebo nově vystavené lékařské předpisy; a (vi) provést odběry krve ke stanovení hodnot hemoglobinu, renálních (a jaterních) funkcí. V tabulce 3 je uvedeno správné načasování těchto vyšetření, přičemž se v úvahu bere profil pacienta. Například renální funkce je nutno vyšetřovat častěji u ohrožených pacientů, např. starších osob (> 75–80 let), křehkých (definováno jako osoby splňující ≥ 3 z následujících kritérií: nezamýšlený úbytek tělesné hmotnosti, pocit vyčerpanosti uváděný samotným pacientem, slabost zjištěná měřením stisku ruky, pomalá chůze/apraxie, malá fyzická aktivita) nebo u osob, u nichž může souběžné onemocnění ovlivnit renální funkce, pro-

Tabulka 3 – Seznam vyšetření během kontrolních návštěv pacientů s FS užívajících antikoagulanty^a

	Interval	Poznámky
1. Adherence	Každá návštěva	Požádat pacienta, aby si s sebou přinesl kartičku s informacemi o užívání NOAC a zbývajících medikací: zaznamenejte si a odhadněte průměrnou adherenci Znovu poučit pacienta o nezbytnosti důsledného dodržování předepsaného dávkovacího intervalu Informovat pacienta o pomůckách pro kontrolu adherence (speciální krabičky, aplikace pro chytré telefony atd.)
2. Tromboembolie	Každá návštěva	Systémový oběh (TIA, cévní mozková příhoda a periferní) Plicní oběh
3. Krvácení	Každá návštěva	Menší krvácení: jsou možná preventivní opatření? (IPP, hemoroidektomie atd.). Motivovat pacienta, aby svědomitě pokračoval s antikoagulací Krvácení s důsledky pro kvalitu života nebo s rizikem: je možná prevence? Nutnost revize indikace k antikoagulaci nebo dávkování?
4. Další nežádoucí účinky	Každá návštěva	Důkladně zvážit souvislost s NOAC: rozhodnout o pokračování (a motivování), dočasném vysazení (s překlenutím jisté doby) nebo změně antikoagulanty
5. Další medikace	Každá návštěva	Předepisované léky; volně dostupné léky, zvláště ASA a NSA (viz oddíl „Lékové interakce a farmakokinetika nových perorálních antikoagulantů“) Pečlivě zkontrolovat předchozí intervaly: i dočasné užívání může být riskantní!
6. Odběr krve	Každoročně	Hemoglobin, funkce ledvin a jater
	Každých 6 měsíců	≥ 75–80 let (zvláště pokud pacient užívá dabigatran nebo edoxaban) nebo jde o křehkou osobu ^b
	x-měsíčně Dle indikace	Pokud renální funkce ≤ 60 ml/min: znovu zkontrolovat interval = CrCl/10 Při změně stavu, která by mohla ovlivnit renální nebo jaterní funkce

ASA – kyselina acetylsalicylová; CrCl – clearance kreatininu (ideálně měřená metodou podle Cockcrofta-Gaulta); IPP – inhibitor protonové pumpy; NSA – nesteroidní antirevmatika; TIA – transitorní ischemická ataka.

^a Častost návštěv.

^b Křehkost je definována jako tři nebo víc kritérií: nezamýšlený úbytek tělesné hmotnosti, vyčerpání udávané samotným pacientem, slabost hodnocená testem stisku ruky, pomalá chůze nebo malá fyzická aktivita.

Online kalkulačka křehkosti je dostupná na adrese <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57> v doplňkových souborech.

tože všechna NOAC vyžadují podle renálních funkcí snížení dávky.

2 Jak stanovit antikoagulační účinek nových perorálních antikoagulantů?

V případě NOAC není nutno koagulaci rutinně monitorovat: ani dávku, ani dávkovací intervaly není nutno v reakci na změny v laboratorních parametrech koagulace pro současné registrované indikace měnit. V naléhavých situacích – např. při těžkém krvácení a trombotických příhodách – může nicméně vyvstat nutnost vyšetření expozice léku a antikoagulačního účinku, příp. nutnost urgentního chirurgického výkonu atd.

Při interpretování výsledku koagulačního testu u pacienta užívajícího NOAC je mnohem důležitější než při monitorování antikoagulace při podávání VKA vědět, kdy bylo NOAC podáno vzhledem k době odběru krve. Maximální účinek NOAC na koagulační testy je dosažován při jeho maximální koncentraci v plazmě, což je ~3 hodiny po užití každého z těchto léků. Při biologickém monitorování je proto nutno pečlivě sledovat časový odstup mezi užitím a odběrem krve.

Stanovení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) může být použito pro kvalitativní stanovení přítomnosti dabigatranu, resp. protrombinového času (PT) u rivaroxabanu. Protože se citlivost různých testů značně liší, doporučuje se zkontrolovat přesnost stanovení aPTT

a PT ve vaší instituci pro dabigatran, resp. rivaroxaban. Většina testů pro PT není citlivá pro apixaban, přičemž pro edoxaban existuje málo informací.

Již byly vyvinuty kvantitativní testy pro přímé inhibitory trombinu a inhibitory faktoru Xa: ověřte si jejich dostupnost ve své instituci.

U pacientů užívajících NOAC nelze používat ke stanovení INR testy přímo u nemocného.

Přehled interpretace všech koagulačních testů pro různá NOAC je uveden v tabulce 4.

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o mezích hodnotách („cut-off values“) žádného koagulačního testu, pod nimiž by bylo možné provést plánovaný nebo urgentní chirurgický výkon bez nadměrného rizika krvácení. Žádné studie nezkoumaly, zda měření koncentrací léků a úprava dávky na základě laboratorních parametrů koagulace pomáhá snížit riziko krvácení nebo incidence tromboembolických komplikací při dlouhodobé léčbě.

Vliv podávání nových perorálních antikoagulantů na vyšetření koagulačního systému

Test ACT (aktivovaný srážecí čas) se používá v případech, kdy se při výkonech podává heparin ve vysokých dávkách a kdy je stanovení aPTT příliš citlivé (např. bypass, ablace atd.). Pro titraci heparinu u pacientů užívajících NOAC se zdá racionální používat stejné cílové hodnoty ACT.

Tabulka 4 – Interpretace koagulačních testů u pacientů užívajících NOAC a rozmezí hodnot P5–P95 u pacientů s normální funkcí a užívajících standardní dávky (hodnoty zjištěné v klinických studiích)

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Maximální koncentrace v plazmě	2 h po užití	1–4 h po užití	1–2 h po užití	2–4 h po užití
Minimální koncentrace v plazmě (trough)	12 h po užití	12 h po užití	24 h po užití	24 h po užití
PT	Nelze použít	Může být prodloužený, není však známa případná souvislost s rizikem krvácení	Prodloužený a proměnlivý, není však známa případná souvislost s rizikem krvácení Rozmezí při minimální koncentraci: NA	Prodloužený, není však známa případná souvislost s rizikem krvácení Rozmezí při minimální koncentraci: 12–26 s při použití Neoplastinu Plus jako reagentia; nutná místní kalibrace
INR	Nelze použít	Nelze použít	Nelze použít	Nelze použít
aPTT	Rozmezí (P10–P90) při minimální koncentraci D150: 40,3–76,4 s Rozmezí (P10–P90) při minimální koncentraci D110: 37,5–60,9 s Při minimální koncentraci: hodnota > 2x ULN může být spojena s nadměrným rizikem krvácení	Nelze použít	Prodloužený, není však známa případná souvislost s rizikem krvácení	Nelze použít
dTT	Chybějící údaje o rozmezí hodnot ve studii RE-LY Při minimální koncentraci: hodnota > 200 ng/ml ≥ 65 s: může být spojena s nadměrným rizikem krvácení	Nelze použít	Nelze použít	Nelze použít
Chromogenní testy pro inhibitory FXa	Nevhodné	Kvantitativní; údaje o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombozu nejsou k dispozici Rozmezí při minimální koncentraci: 1,4–4,8 IU/ml	Kvantitativní; údaje o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombozu nejsou k dispozici Rozmezí při minimální koncentraci: 0,05–3,57 IU/ml ^a	Kvantitativní; údaje o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombozu nejsou k dispozici Rozmezí při minimální koncentraci: 6–239 mg/l
ECT	Rozmezí (P10–P90) při minimální koncentraci D150: 44,3–103 Rozmezí (P10–P90) při minimální koncentraci D110: 40,4–84,6 Při minimální koncentraci: hodnota ≥ 3x ULN: nadměrné riziko krvácení	Neovlivňuje	Neovlivňuje	Neovlivňuje
ACT	Poměrně rovnoměrná odpověď na dávku. Jeho použití dosud nebylo hodnoceno. Omezená použitelnost	Chybějící údaje. Nelze použít	Chybějící údaje. Nelze použít	Minimální účinek. Nelze použít

Rutinní monitorování není nutné. Výsledky testů je pro použití v klinické praxi ve zvláštních situacích nutno interpretovat opatrně, jak uvedeno v textu.

ACT – aktivovaný srážecí čas; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; dTT – dilutovaný trombinový čas; ECT – ekarinový trombinový čas; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; PT – protrombinový čas; ULN – horní hranice normálních hodnot.

^a (P2,5–P97,5) pro edoxaban.

Tabulka 5 – Vstřebávání a metabolismus různých NOAC

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Biologická dostupnost	3 až 7 %	50 %	62 %	66 % bez jídla. Téměř 100 % s jídlem
Prolék	Ano	Ne	Ne	Ne
Clearance nerenální/renální vstřebané dávky (při normálních renálních funkcích; viz rovněž oddíl „Pacienti s chronickým onemocněním ledvin“) ^a	20 %/80 %	73 %/27 %	50 %/50 %	65 %/35 %
Metabolismus v játrech: za účasti CYP3A4	Ne	Ano (vylučování, středně významný podíl)	Minimální (< 4 % vylučování)	Ano (vylučování, středně významný podíl)
Vstřebávání s jídlem	Bez účinku	Bez účinku	Vyšší o 6–22 %; minimální účinek při expozici	Vyšší o 39 %
Doporučuje se užívat s jídlem?	Ne	Ne	Ne	Povinné
Vstřebávání při užívání spolu s H ₂ B/IPP	–12 až 30 % (klinicky nevýznamné)	Bez účinku	Bez účinku	Bez účinku
Asijské etnikum	+25 %	Bez účinku	Bez účinku	Bez účinku
Snášenlivost GI traktu	Dyspepsie 5 až 10 %	Bez problému	Bez problému	Bez problému
Poločas vylučování	12–17 h	12 h	10–14 h	5–9 h (mladší) 11–13 h (starší)

GI – gastrointestinální; H₂B – H₂-blokátor; IPP – inhibitor protonové pumpy.

^a Údaje jsou pro lepší přehlednost uváděny jako jednotlivé hodnoty, jež jsou uprostřed rozmezí naměřených v různých studiích.

3 Lékové interakce a farmakokinetika nových perorálních antikoagulancií

Přes velké očekávání menšího počtu interakcí při užívání NOAC musejí lékaři při předepisování NOAC zvážit farmakokinetické účinky dalších současně užívaných léků a komorbidit.

Vstřebávání, metabolismus a vylučování různých NOAC shrnuje tabulka 5. Důležitým mechanismem interakce u všech NOAC je významná resekrece přes transportní glykoprotein P (P-gp) po vstřebání ve střevech. Navíc se transportér P-gp může podílet i na renální clearance: kompetitivní inhibice této cesty tedy povede ke zvýšeným hodnotám v plazmě. Řada léků používaných u pacientů s FS jsou inhibitory P-gp (např. verapamil, dronedaron, amiodaron a chinidin). Na clearance rivaroxabanu a apixabanu játry se podílí eliminace přes cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4). Silná inhibice nebo indukce CYP3A4 může ovlivnit plazmatické koncentrace a účinek léků, a je proto nutno je hodnotit v celkovém kontextu (viz tabulku 6 a barevné kódování, text níže). Nerenální clearance apixabanu je různorodá a vzhledem k malé účasti CYP3A4 jsou interakce s CYP3A4 u tohoto léku méně významné.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení a/nebo při předpokládané vyšší plazmatické koncentraci léku je doporučena redukce dávky NOAC. Pro lékové interakce nebo jiné klinické faktory, které by mohly ovlivňovat plazmatické hodnoty NOAC nebo jejich účinky, jsme zvolili postup se třemi úrovněmi varování: (i) „červené“ interakce bránící použití daného NOAC v kombinaci (tzn. „kontraindikace“

nebo „odrazování“ od použití); (ii) „oranžové“ interakce s doporučením upravit dávku NOAC, protože mohou vést ke změnám plazmatických koncentrací nebo účinku NOAC, a mohly by případně mít klinické důsledky; a (iii) „žluté“ interakce s doporučením zachovat původní dávku, pokud nejsou současně přítomny dvě nebo více „žlutých“ interakcí. Přítomnost dvou nebo více „žlutých“ interakcí vyžaduje odborné zhodnocení a může vést k rozhodnutí lék nepředepsat („červená“) nebo upravit jeho dávku („oranžová“).

Bohužel pro řadu potenciálních interakcí s léky, které se často používají u pacientů s FS, dosud nejsou k dispozici podrobné informace.

Rivaroxaban je nutno užívat s jídlem, přičemž u ostatních NOAC nejsou známy žádné interakce. Současné užívání inhibitorů protonové pumpy a H₂-blokátorů vede k malému snížení biologické dostupnosti dabigatranu, avšak bez vlivu na jeho klinickou účinnost. U dalších NOAC k relevantním interakcím s antacidy nedochází. U apixabanu a rivaroxabanu, pokud jsou podávány rozdrčené, např. nazogastrickou sondou, byla prokázána podobná biologická dostupnost.

Léky upravující srdeční frekvenci a rytmus

Protože u léků upravujících srdeční frekvenci a antiarytmik dochází k interakci s P-gp, vyžaduje jejich současné používání s NOAC opatrnost. Doporučuje se snížit dávku dabigatranu, pokud se podává v kombinaci s verapamilem (tabulka 6). U edoxabanu neexistuje žádné doporučení pro snížení

Tabulka 6 – Vliv lékových interakcí a klinických faktorů na plazmatické koncentrace NOAC, doporučení pro úpravu dávky NOAC

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarytmika					
Amiodaron	Středně intenzivní kompetice s P-gp	+12–60 %	Chybějící údaje o farmakokinetice [§]	+40 %	Menší vliv [§] (používat s opatrností při CrCl < 50 ml/min)
Digoxin	Kompetice s P-gp	Žádný vliv	Dosud chybějící údaje	Žádný vliv	Žádný vliv
Diltiazem	Kompetice s P-gp a slabá inhibice CYP3A4	Žádný vliv	+40 %	Dosud chybějící údaje	Menší vliv (používat s opatrností při CrCl 15–50 ml/min)
Dronedaron	Kompetice s P-gp a inhibice CYP3A4	+70–100 % (USA: 2× 75 mg při CrCl 30–50 ml/min)	Chybějící údaje o farmakokinetice nebo farmakodynamice: nutná opatrnost	+85 % (snížit dávku NOAC o 50 %)	Střední vliv, chybějící údaje o farmakokinetice nebo farmakodynamice: nutná opatrnost, lépe nepodávat
Chinidin	Kompetice s P-gp	+53 % ^{SPC}	Dosud chybějící údaje	+77 % (podle příbalové dokumentace není nutno dávku snížit)	Rozsah zvýšení není znám
Verapamil	Kompetice s P-gp (a slabá inhibice CYP3A4)	+12–180 % (snížit dávku a užívat souběžně)	Chybějící údaje o farmakokinetice	+53 % (SR) (podle příbalové dokumentace není nutno dávku snížit)	Menší vliv*** (používat s opatrností při CrCl 15–50 ml/min)
Jiné léky s účinkem na kardiovaskulární systém					
Atorvastatin	Kompetice s P-gp a inhibice CYP3A4	+18 %	Dosud chybějící údaje	Žádný vliv	Žádný vliv
Antibiotika					
Clarithromycin; erythromycin	Středně intenzivní kompetice s P-gp a inhibice CYP3A4	+15–20 %	Dosud chybějící údaje	+90 % (snížit dávku NOAC o 50 %)	+30–54 %
Rifampicin***	P-gp/BCRP a induktory CYP3A4/ CYP2J2	–66 %	–54 %	Pokud možno nepodávat: –35 %, avšak s kompenzačním zvýšením aktivních metabolitů	Až –50 %
Antivirotika					
Inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir)	Kompetice s P-gp a BCRP nebo induktor; inhibice CYP3A4	Dosud chybějící údaje	Velké zvýšení ^{SPC}	Dosud chybějící údaje	Až +153 %
Mykostatika					
Fluconazol	Středně intenzivní inhibice CYP3A4	Dosud chybějící údaje	Dosud chybějící údaje	Dosud chybějící údaje	+42 % (při systémovém podávání)
Itraconazol; ketoconazol; posaconazol; voriconazol;	Silná kompetice s P-gp a BCRP; inhibice CYP3A4	+140–150 % (USA: 2× 75 mg při CrCl 30–50 ml/min)	+100 %	+87–95 % (snížit dávku NOAC o 50 %)	Až +160 %
Imunosupresiva					
Ciclosporin; tacrolimus	Kompetice s P-gp	Nedoporučuje se	Dosud chybějící údaje	+73 %	Rozsah zvýšení není znám
Antiflogistika					
Naproxen	Kompetice s P-gp	Dosud chybějící údaje	+55 %	Bez účinku (avšak farmakologicky prodloužený čas krvácení)	Dosud chybějící údaje

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antacida					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxid	Vstřebávání do GIT	-12–30 %	Žádný vliv	Žádný vliv	Žádný vliv
Ostatní					
Carbamazepin***; phenobarbital***; phenytoin***; třezalka***	P-gp / BCRP a induktory CYP3A4/ CYP2J2	-66 %	-54 % ^{SPC}	-35 %	Až -50 %
Jiné faktory					
Věk ≥ 80 let	Zvýšené plazmatické koncentrace		#	%	
Věk ≥ 75 let	Zvýšené plazmatické koncentrace			%	
Hmotnost ≤ 60 kg	Zvýšené plazmatické koncentrace		#		
Renální funkce	Zvýšené plazmatické koncentrace	Viz tabulku 8			
Jiné faktory spojené se zvýšeným rizikem krvácení		Farmakodynamické interakce (antiagregancia; NSAID; systémová léčba steroidy; jiná antikoagulancia); krvácení do GIT v anamnéze; nedávno prodělaná operace životně důležitého orgánu (mozku, oka); trombocytopenie (např. chemoterapie); HAS-BLED ≥ 3			

Červená: kontraindikováno/nedoporučuje se. **Oranžová:** snížit dávku (ze 150 na 110 mg BID u dabigatranu; z 20 na 15 mg OD u rivaroxabanu; z 5 na 2,5 mg BID u apixabanu). **Žlutá:** v přítomnosti 2 nebo více „žlutých“ faktorů zvážit snížení dávky. **Šrafovaní:** žádné klinické údaje ani údaje o farmakokinetice nejsou k dispozici.

%: po adjustaci na hmotnost a renální funkce neměl věk žádný významný vliv.

BCRP – breast cancer resistance protein; GIT – gastrointestinální trakt; H2B – H₂-blokátory; IPP – inhibitor protonové pumpy; NSA – nesteroidní antirevmatika; P-gp – glykoprotein P.

*** Oproti většině interakcí zvyšující plazmatické koncentrace NOAC mají některé interakce za následek pokles jejich plazmatických koncentrací. To může rovněž představovat kontraindikaci pro jejich souběžné používání; tyto případy jsou vyznačeny **hnědou** barvou. V dokumentaci pro edoxaban se uvádí, že souběžné podávání je v těchto případech možné i přes snížené plazmatické koncentrace, pokud nejsou považovány za klinicky významné (**modrá**). Protože však tato možnost nebyla hodnocena prospektivně, vyžaduje případné souběžné podávání opatrnost/vyhnout se jí, kdykoli je to možné.

[§] Na základě *in vitro* studií srovnávajících IC₅₀ pro inhibici P-gp s maximálními koncentracemi v plazmě při terapeutické dávce a/nebo analýzy interakcí sledovaných parametrů účinnosti a bezpečnosti v klinických studiích III. fáze. Žádné údaje o přímé interakci s PK nejsou k dispozici.

^{*} SPC (souhrn údajů o přípravku) uvádí snížení dávky z 5 na 2,5 mg BID při splnění dvou ze tří kritérií: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérová koncentrace kreatininu ≥ 1,5 mg/dl.

dávky, v kombinaci s jinými faktory je však třeba jisté opatrnosti („žlutá“). V případě apixabanu nebo rivaroxabanu nejsou k dispozici žádné konkrétní údaje o případných interakcích s verapamilem. Diltiazem může způsobit 40% zvýšení plazmatických koncentrací apixabanu („žlutá“). Amiodaron považujeme za „žlutý“ faktor pro všechny léky, který je nutno interpretovat v souvislosti s jinými „žlutými“ faktory. Dronedaron silně ovlivňuje plazmatické koncentrace dabigatranu, což znamená kontraindikaci pro jejich souběžné podávání. Možnost této interakce je považována za středně vysokou u edoxabanu („oranžová“) a nízkou u rivaroxabanu a apixabanu („žlutá“).

V tabulce 6 jsou uvedeny potenciální interakce pro jiné léky a jejich klinický význam. Obecně platí, že i když jsou NOAC substráty enzymů CYP3A4 nebo P-gp/BCRP, neinhibují je. Lze je proto podávat současně se substráty CYP3A4 (např. midazolamem), P-gp (např. digoxinem) nebo obojího (např. s atorvastatinem) bez obav ze změny plazmatických koncentrací uvedených léků.

Kromě farmakodynamických interakcí je jasné, že spojení NOAC s dalšími antikoagulancii, inhibitory krevních

destiček (kyselina acetylsalicylová, clopidogrel, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor a jiné) i s nesteroidními antirevmatiky zvyšuje riziko krvácení. Z dostupných údajů lze usuzovat, že riziko krvácení se v souvislosti s podáváním antiagregancí zvyšuje nejméně o 60 % (podobně jako při podávání VKA). Proto je nutno tyto kombinace pečlivě vyvážit s potenciálním přínosem v každé klinické situaci.

4 Přejít mezi různými antikoagulačními režimy

Z antagonisty vitamínu K na nové perorální antikoagulancium

S podáváním NOAC lze začít okamžitě, jakmile INR klesne pod 2,0. Pokud je hodnota INR v rozmezí 2,0–2,5, lze NOAC začít podávat okamžitě, nebo (lépe) až druhý den. Při hodnotách INR > 2,5 lze naplánovat nové stanovení INR. Doporučuje se zahájit podávání NOAC při INR ≤ 3 v případě rivaroxabanu, ≤ 2,5 u edoxabanu a ≤ 2 u apixabanu a dabigatranu.

Z parenterálního antikoagulancia na nové perorální antikoagulancium

Intravenózní nefrakcionovaný heparin (UFH): podávání NOAC lze zahájit ihned po vysazení nitrožilně aplikovaného UFH (poločas \pm 2 h). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin, u nichž může vylučování heparinu trvat déle, je třeba postupovat opatrně.

Nízkomolekulární heparin (LMWH): podávání NOAC lze zahájit v době předpokládané další dávky LMWH.

Z nového perorálního antikoagulancia na antagonistu vitamínu K

Nová perorální antikoagulancia a antagonisty vitamínu K je nutno podávat současně do dosažení hodnoty INR v rozmezí považovaném za vhodné. Protože NOAC (zvláště inhibitory faktoru Xa) mohou mít na INR různý vliv, je třeba (i) měřit INR těsně před dalším podáním NOAC při souběžném užívání a (ii) znovu změřit 24 hodin po poslední dávce NOAC (tzn. léčba samotným VKA). Doporučuje se rovněž důsledně monitorovat INR v prvním měsíci do dosažení stabilních hodnot (tzn. že tři po sobě následující měření by měla ukázat hodnoty mezi 2,0 a 3,0).

Z nového perorálního antikoagulancia na parenterální antikoagulancia

Podávání parenterálního antikoagulancia (UFH a LMWH) lze zahájit v čase další dávky NOAC.

Z nového perorálního antikoagulancia na nové perorální antikoagulancium

S podáváním jiného NOAC lze začít v době, kdy se má podat další dávka, s výjimkou situací, kdy se očekávají vyšší než terapeutické plazmatické koncentrace (např. pacient s poruchou renálních funkcí). V takových situacích je třeba předpokládat nutnost prodloužení intervalu (tabulka 6).

Z kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu na nové perorální antikoagulancium

Pokud se nepředpokládá nutnost kombinací léčby, lze zahájit podávání NOAC okamžitě a ukončit podávání kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu.

5 Zajištění adherence k předepsanému užívání perorálního antikoagulancia

Antikoagulační účinek NOAC rychle mizí 12–24 hodin po posledním užití. Důsledná adherence k předepsanému užívání medikace je proto naprosto nezbytná.

Ani případné použití nových antikoagulačních testů pro měření plazmatických koncentrací NOAC by nebylo možno považovat za nástroj pro monitorování adherence, protože interpretace výsledků závisí ve velké míře na načasování testu po posledním užití léku. Nedávno získané údaje z „reálného světa“ prokázaly sníženou incidenci ischemických CMP i mortalitu pacientů léčených dabigatranem oproti warfarinu, což ukazuje na odpovídající

cí adherence. Pacienti s vyšší morbiditou vykazovali lepší adherence k dabigatranu. Existují i důkazy o významně nižších procentech přerušení léčby u pacientů užívajících NOAC ve srovnání s pacienty užívajícími VKA.

Praktické poznámky:

- (i) Maximálně důležité je poučení pacienta o významu důsledné adherence. Pro tento účel byla vypracována řada vzájemně se doplňujících postupů: letáčky a pokyny při zahájení léčby, kartička o antikoagulaci pro pacienta, opakovaná edukace vždy při každém vystavování nového receptu. Na webových stránkách nabízí podporu pacientovi několik organizací včetně EHRA (<http://www.afibmatters.org/>).
- (ii) Edukovat je nutno i rodinné příslušníky, aby si uvědomovali důležitost adherence.
- (iii) Pro pacienty užívající NOAC musí být předem specifikovaný harmonogram kontrol, který budou znát a vzájemně sdílet praktičtí lékaři, lékárníci, zdravotní sestry, antikoagulační ambulance i další profesionální pracovníci poskytující péči. O každém opatření je nutno informovat všechny ostatní výše uvedené osoby, např. vyplněním řádky v kartičce o antikoagulaci s podáváním NOAC.
- (iv) V některých zemích existuje pečlivě propracovaná databáze lékáren, díky níž lze sledovat počty předpisů vystavených na NOAC.
- (v) Ve snaze o zvýšení adherence se hodnotí řada různých pomůcek: velikost blistrů, krabičky s léky (klasické nebo s elektronickým ověřováním užívání); aplikace pro chytré telefony s upomínkami a/nebo SMS zprávami upozorňujícími pacienta na nutnost užití léku.
- (vi) U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním i u pacientů s FS je dávkovací režim OD spojen s vyšší adherence než dávkovací režim BID.
- (vii) Někteří pacienti mohou výslovně dávat přednost monitorování INR před nemonitorováním nebo léčbě s podáváním NOAC před užíváním VKA.
- (viii) U pacientů s NOAC s podezřením na jejich nízkou adherence přes řádné poučení a další nástroje je vhodné zvážit jejich převedení na VKA.

6 Jak postupovat v případě chybného užití dávky?

Vynechaná dávka

U NOAC s dávkovacím režimem BID (tzn. každých 12 hodin) může pacient užít vynechanou dávku až do šesti hodin po předepsané době. Pacienti s vysokým rizikem CMP a s nízkým rizikem krvácení mohou užít až následující předepsanou dávku. V případě NOAC s dávkovacím režimem OD může pacient užít vynechanou dávku až do 12 hodin po předepsané době.

Dvojitá dávka

U NOAC s dávkovacím režimem BID lze vynechat následující předepsanou dávku (tzn. po 12 hodinách) a znovu začít lék užívat v režimu BID po 24 hodinách. V případě NOAC s dávkovacím režimem OD musí pacient pokračovat v normálním dávkovacím režimu.

Nejistota o užití předepsané dávky

Někdy si pacient není jist, zda předepsanou dávku užil či nikoli. V případě NOAC s dávkovacím režimem BID zní rada nevzít si další pilulku a pouze pokračovat v předepsaném dávkovacím režimu. U NOAC s dávkovacím režimem OD a s nízkým rizikem krvácení při vysokém riziku trombotické příhody zní rada užít další pilulku a pokračovat podle předepsaného dávkovacího režimu. V ostatních případech je vhodnější užít až následující předepsanou dávku.

Předávkování

Podle podezření na míru předávkování je třeba doporučit hospitalizaci s monitorováním pacienta nebo provedení urgentních opatření.

7 Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Na základě dostupných údajů lze předpokládat, že perorální antikoagulace poskytuje větší relativní přínos pacientům se středně těžkým až těžkým chronickým onemocněním ledvin (CKD) než u pacientů s normálními ledvinovými funkcemi (tabulka 7). Prospektivní údaje pro pacienty s terminálním selháním ledvin nejsou k dispozici. Údaje z registrů prokazují vyšší riziko hospitalizace nebo úmrtí pro krvácení u dialyzovaných nemocných, u nichž byla zahájena léčba podáváním NOAC (přes přítomnost kontraindikací) než při podávání VKA. U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) 30–49 ml/min lze podle SPC předepsat dabigatran v dávce 150 mg BID, nicméně v doporučených postupech ESC se uvádí dávka 110 mg BID. V Evropě jsou sice pro použití u pacientů s CKD IV. stadia (tzn. CrCl 15–30 ml/min) schváleny i rivaroxaban, apixaban a edoxaban v nižším dávkování, dosavadní doporučené postupy ESC se však vyslovují proti jejich použití v uvedené podskupině pacientů (tabulka 8).

Clearance kreatininu se ideálně počítá Cockcroftovou-Gaultovou rovnicí, protože ta byla použita ve větší

ně studií s NOAC. K výpočtu CrCl ze sérové koncentrace kreatininu se používají parametry: věk, tělesná hmotnost a pohlaví ($\text{CrCl} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost (v kg)} \times [0,85 \text{ u žen}] / 72 \times \text{sérová koncentrace kreatininu}$). Každý lékař by měl mít webovou kalkulačku nebo aplikaci pro výpočet, které lze nalézt na webových stránkách <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>, <http://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>.

Praktická doporučení:

- (i) Chronické onemocnění ledvin je nutno považovat za rizikový faktor rozvoje CMP při FS (CrCl < 60 ml/min). Chronické onemocnění ledvin rovněž zvyšuje riziko krvácení, s relativním zvýšením rizika u všech perorálních antikoagulancií (VKA i NOAC).
- (ii) U pacientů s FS a se středně těžkým nebo těžkým CKD zřejmě představují nová perorální antikoagulancia přijatelnou volbu pro antikoagulační léčbu. Při snížených dávkách podle předem specifikovaných algoritmů byl prokázán podobný poměr přínosu a rizik pro NOAC vs. VKA.
- (iii) Dosud nebyly publikovány žádné srovnávací studie prokazující rozdílné riziko CKD mezi jednotlivými NOAC. Dabigatran, který se vylučuje primárně ledvinami, nemá být u pacientů s potvrzeným středně těžkým CKD zvláště v případech, kdy se hodnota CrCl blíží 30 ml/min, NOAC první volby.
- (iv) Léčby s podáváním NOAC je nutno se vyvarovat u hemodialyzovaných pacientů s FS nebo u pacientů v preterminálním stadiu CKD (CrCl ≤ 15 ml/min; V. stadium). Antagonisté vitamínu K mohou v současnosti představovat vhodnější alternativu, i když ani přínos VKA u těchto pacientů nebyl dosud jednoznačně prokázán.
- (v) U pacientů užívajících NOAC je nutno renální funkce důsledně kontrolovat, alespoň jednou ročně. Při zjištění poruchy ledvinových funkcí lze interval kontroly změnit podle rovnice „počet v měsících = CrCl/10“. U starších (≥ 75–80 let) nebo jinak křehkých pacientů je nutno renální funkce vyšetřovat minimálně každých šest měsíců. Akutní forma onemocnění často přechodně ovlivňuje ledvinové funkce, a proto rovněž vyžaduje nové vyšetření.

Tabulka 7 – Odhady plazmatických poločasů a vliv na plazmatické koncentrace NOAC v různých stadiích CKD ve srovnání se zdravými kontrolami

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
CrCl > 80 ml/min	12–17 h	12 h	10–14 h	5–9 h (mladé osoby) 11–13 h (starší osoby)
CrCl 50–80 ml/min	~17 h	~14,6 h	~8,6 h	~8,7 h
CKD I. a II. stadium	(+50 %)	(+16 %)	(+32 %) ^{SPC}	(+44 %)
CrCl 30–50 ml/min	~19 h	~17,6 h	~9,4 h	~9,0 h
CKD III. stadium	(+320 %)	(+29 %)	(+74 %) ^{SPC}	(+52 %)
CrCl 15–30 ml/min	~28 h	~17,3 h	~16,9 h	~9,5 h
CKD IV. stadium	(+530 %)	(+44 %)	(72 %) ^{SPC}	–
CrCl ≤ 15 ml/min	Údaje chybějí	–	–	–
CKD V. stadium; bez dialýzy	–	(+36 %)	(+93 %) ^{SPC}	(+70 %)

CKD – chronické onemocnění ledvin; CrCl – clearance kreatininu.

Tabulka 8 – Schválené evropské indikace pro NOAC a jejich dávkování při CKD

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Část vstřebané dávky vyloučená ledvinami	80 %	27 %	50 %	35 %
Biologická dostupnost	3–7 %	50 %	62 %	66 % bez jídla Téměř 100 % při jídle
Část podané dávky vyloučená ledvinami	4 %	12–29 %	37 %	33 %
Schváleno pro hodnoty CrCl ≥ . . .	≥ 30 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min
Doporučené dávkování	CrCl ≥ 50 ml/min: bez úpravy (tzn. 150 mg BID)	Sérová koncentrace kreatininu ≥ 133 μmol/l: bez úpravy (tzn. 5 mg BID) ^a	CrCl ≥ 50 ml/min: bez úpravy (tzn. 60 mg OD) ^b	CrCl ≥ 50 ml/min: bez úpravy (tzn. 20 mg OD)
Dávkování při CKD	Při CrCl 30–49 ml/min lze podávat 150 mg BID (SPC), je však třeba zvážit dávkování 110 mg BID (podle doporučených postupů ESC) Pozn.: 75 mg BID schváleno pouze pro USA ^c : při CrCl 15–30 ml/min při CrCl 30–49 ml/min a v přítomnosti dalšího oranžového faktoru tabulka 6 (např. verapamil)	Při CrCl 15–29 ml/min: 2,5 mg BID Pokud dvě hodnoty ze tří uvedených: sérová koncentrace kreatininu ≥ 133 μmol/l, věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg: 2,5 mg BID	30 mg OD Při CrCl 15–49 ml/min	15 mg OD Při CrCl 15–49 ml/min
Nedoporučuje se při	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min

Červená: kontraindikováno/nedoporučuje se. **Oranžová:** snížit dávku podle doporučení. **Žlutá:** zvážit snížení, pokud jsou přítomny dva nebo více „žlutých“ faktorů (viz rovněž tabulku 6).

BID – dvakrát denně; CKD – chronické onemocnění ledvin; CrCl – clearance kreatininu; OD – jednou denně; SPC – souhrn údajů o přípravku.

^a SPC uvádí snížení dávky z 5 na 2,5 mg BID při splnění dvou ze tří kritérií: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérová koncentrace kreatininu ≥ 133 μmol/l.

^b Americký FDA vydal důrazné varování, že „edoxaban se nesmí podávat pacientům s CrCl > 95 ml/min“. Evropská EMA doporučila „edoxaban podávat pacientům s vysokou hodnotou CrCl pouze po důkladném zvážení individuálního rizika tromboembolie a krvácení“ vzhledem k trendu směrem ke zmenšení přínosu oproti VKA.

^c Bez indikace EMA. Doporučení FDA založeno na farmakokinetice. Důkladně zvážit rizika a přínosy tohoto postupu. Je třeba mít na paměti, že na evropském trhu nejsou 75 mg kapsle indikovány pro použití při FS.

8 Jak postupovat v případě (podezření na) předávkování bez krvácení nebo pokud by vyšetření srážlivosti prokázalo riziko krvácení?

Vyšší než doporučené dávky NOAC vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení. Ke krvácení může dojít, pokud pacient (záměrně) užije nadměrnou dávku, případně může při krvácení existovat podezření na jiné okolnosti (např. akutní selhání ledvin, zvláště při užívání dabigatranu; podávání farmak, která mohou vyvolat lékové reakce; nebo v přítomnosti jiných faktorů: viz oddíl Lékové interakce a farmakokinetika nových perorálních antikoagulancií), které mohly vést ke zvýšení plazmatických koncentrací NOAC nad terapeutické hodnoty.

Pokud se týče léčby, je třeba rozlišovat mezi předávkováním s krvácivými komplikacemi a bez nich. V případě krvácivých komplikací viz oddíl Řešení krvácivých komplikací.

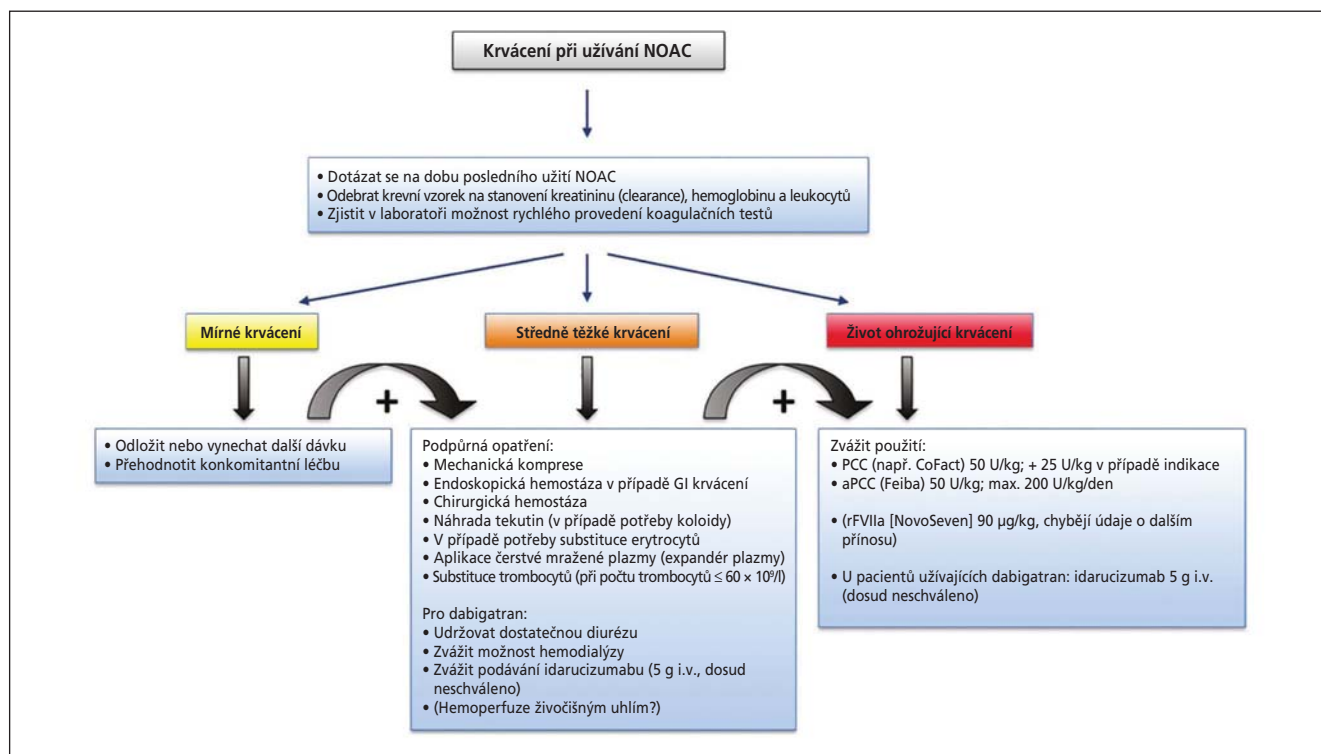
V případě podezření na předávkování může koagulační test pomoci určit míru předávkování a možné riziko krvácení (pro interpretaci koagulačních testů viz oddíl „Jak

stanovit antikoagulační účinek nových perorálních antikoagulancií?“).

9 Řešení krvácivých komplikací

Pro různá NOAC společně platí, že chybí možnost specifického a rychlého (rutinního) kvantitativního stanovení jejich antikoagulačního účinku, s výjimkou dilutovaného trombinového času (dTT, *Hemoclot*®) v případě naléhavých situací po užití dabigatranu. Chromogenní stanovení FXa se v současnosti obtížně zajišťuje v nepřetržitém režimu (24/7). V blízké budoucnosti mohou být do rutinních laboratorních systémů zavedeny jak testy pro stanovení ekarínového času (pro dabigatran), tak chromogenní testy, a umožní tak mnohem vyšší dostupnost koagulačních testů.

Po publikování výsledků studie REVERSE-AD, která prokázala téměř úplné zrušení antikoagulačních účinků dabigatranu během několika minut, se očekává urychlená registrace specifického antidota pro dabigatran (idarucizumab, fragment humanizované protilátky, který specificky váže dabigatran). Probíhá vývoj podobných látek



Obr. 2 – Řešení krvácení u pacientů užívajících NOAC. Možná terapeutická opatření při mírném až závažném krvácení u pacientů užívajících NOAC. aPCC – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu; GI – gastrointestinální; NOAC – nová perorální antikoagulační; PCC – koncentrát protrombinového komplexu; rFVIIa – rekombinantní koagulační faktor VIIa.

pro inhibitory FXa, např. andexanet alfa (rekombinantní humánní analog FXa kompetující pro inhibitory FXa s FXa) a aripazin, malá syntetická molekula se zřejmě obecnějšími antagonistickými účinky.

Krvácení neohrožující život

Kromě standardních podpůrných opatření, jako jsou mechanická komprese, chirurgická hemostáza, náhrada tekutin a další formy hemodynamické podpory, je vzhledem

k poměrně krátkému poločasu vylučování nejvýznamnějším antidotem NOAC čas (obr. 2). Po přerušení léčby lze vzhledem k plazmatickému poločasu 12 hodin u většiny NOAC očekávat obnovení hemostázy během 12–24 h po poslední užití dávky. Tato skutečnost podtrhuje nutnost zjistit předepsaný dávkovací režim, přesnou dobu posledního užití, faktory ovlivňující jeho plazmatické koncentrace (jako P-gp terapie, CKD a jiné) i jiné faktory ovlivňující hemostázu (např. souběžné podávání antiagregancií). Je třeba zvážit nutnost náhrady krevního objemu a obnovy

Tabulka 9 – Poslední užití léku před plánovaným chirurgickým výkonem

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	Nevýznamné riziko krvácení a/nebo možná dostatečná lokální hemostáza: provést při minimální koncentraci (tzn. ≥ 12 nebo 24 h po posledním užití)			
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min ^a	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min ^a	Neindikován	Neindikován	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	Chybějí oficiální indikace k použití			
Není nutno překonávat období do výkonu podáváním LMWH/UFH				

Hodnoty vyznačené tučným písmem znamenají odchylku od běžné zásady pro vysazení léku ≥ 24 h nízké riziko, ≥ 48 h vysoké riziko.

Nízké riziko: s nízkou četností krvácení a/nebo nevýznamným důsledkem krvácení; vysoké riziko s vysokou četností krvácení a/nebo významným klinickým důsledkem. Viz rovněž tabulku 10.

CrCl – clearance kreatininu.

^a Mnozí z těchto pacientů mohou užívat nižší dávky dabigatranu (tzn. 110 mg BID) nebo apixabanu (tzn. 2,5 mg BID) nebo musejí užívat nižší dávky rivaroxabanu (tzn. 15 mg OD) nebo edoxabanu (tzn. 30 mg OD).

fyziologického počtu krevních destiček (v případě trombocytopenie $\leq 60 \times 10^9/l$ nebo trombopatie).

Časový rámec vylučování farmaka u pacientů významně závisí na ledvinných funkcích (tabulky 4 a 6). V případě krvácení u pacienta užívajícího dabigatran je nutno zachovat dostatečnou diurézu. I když lze dabigatran dialyzovat, je nutno mít na paměti pouze omezené klinické zkušenosti v tomto směru. Na rozdíl od dabigatranu se ukázalo, že u pacientů léčených kterýmkoli z inhibitorů FXa nepředstavuje dialýza možnost léčby, protože vzhledem k vysoké vazebné schopnosti v plazmě se nepředpokládá, že by dialýza významně snížila plazmatické koncentrace uvedené lékové skupiny, což bylo potvrzeno v případě edoxabanu a apixabanu.

Život ohrožující krvácení

U pacientů léčených dabigatranem představuje idarucizumab po jeho schválení preferované antidotum. *In vitro* testy krevních vzorků dobrovolníků užívajících rivaroxaban, dabigatran, nebo apixaban prokázaly, že aktivované koncentráty protrombinového komplexu (aPCC, tzn. jako PCC, avšak s aktivovaným faktorem VIIa; rovněž označovaný jako antiinhibiční komplex koagulačních faktorů Feiba; obchodní název Feiba®) dokáží koagulační parametry korigovat účinněji než samotný PCC.

O podání PCC nebo aPCC lze uvažovat u pacienta s život ohrožujícím krvácením v situacích vyžadujících bezprostřední hemostatickou podporu. Výsledky klinických studií a údaje z registrů s NOAC nicméně prokázaly, že tato potřeba vzniká pouze výjimečně. Volba mezi PCC a aPCC může záviset na jejich dostupnosti a zkušenostech zdravotnického centra.

Na základě studií s PCC u zdravých dobrovolníků lze zahájit jejich podávání v dávce 50 U/kg, případně s navýšením o dalších 25 U/kg v klinicky indikovaných případech. Budoucí studie snad přinesou další informace o dávkování, i zda by se dávkování mělo přizpůsobit použitému NOAC.

O použití koncentrátů aktivovaného protrombinového komplexu (Feiba®, 50 U/kg, s maximální dávkou 200 U/kg/den) lze uvažovat v případě, že jsou v nemocnici okamžitě k dispozici. Místo rekombinantního aktivovaného faktoru VIIa (NovoSeven®, 90 mg/kg) je nutno teprve vymežit.

Čerstvá mražená plazma sice není pro zrušení anti-koagulace nijak účinná, lze ji však indikovat ke zvětšení plazmatického objemu u pacientů s potřebou masivní transfuze krve. Pokud není přítomen deficit vitamínu K nebo pokud neprobíhá léčba podáváním VKA, nemá podávání vitamínu K v léčbě krvácení při NOAC své místo. Podobně i protamin sice ruší antikoagulační účinky heparinu, jeho podávání ve snaze zastavit krvácení u pacientů užívajících NOAC nicméně nemá žádný smysl.

10 Pacienti indikovaní k chirurgickému výkonu nebo ablaci

Kdy přestat podávat nová perorální antikoagulantia?

Chirurgické nebo invazivní výkony spojené s rizikem krvácení vyžadují dočasné přerušení podávání NOAC. Studie prokázaly, že přibližně u čtvrtiny pacientů s potřebou antikoagulační léčby je nutno ji někdy v období dvou let

dočasně přerušit. Při rozhodování o přerušení a obnovení antikoagulační léčby je třeba vzít v úvahu jak pacientovy charakteristiky (ledvinné funkce, krvácivé komplikace v anamnéze i komedikace), tak chirurgické faktory (tabulka 9). Podávání LMWH nebo heparinu k překonání doby do výkonu (bridging), jak bylo navrženo pro pacienty s FS s vyšším rizikem tromboembolie při léčbě s podáváním VKA, není u pacientů užívajících NOAC nutné. Předvídatelné odeznívání antikoagulačního účinku umožňuje vhodně načasované krátkodobé přerušení podávání NOAC před chirurgickým výkonem a opětovné zahájení léčby po něm. Studie BRIDGE navíc nedávno prokázala, že ani u pacientů užívajících VKA nepředstavuje „bridging“ s LMWH žádný přínos z hlediska potenciálního rozvoje tromboembolické nemoci, a je dokonce méně vhodný pro možnost těžkého krvácení.

Zde znovu doporučujeme vypracování vlastních postupů pro perioperační antikoagulaci v každém zdravotnickém zařízení pro různé chirurgické výkony. Tyto postupy musejí být dostatečně známy a snadno proveditelné.

Pokud není intervence spojena s „klinicky významným rizikem krvácení“ a/nebo je možno zajistit dostatečnou lokální hemostázu, např. při některých stomatologických výkonech nebo při operacích katarakty či glaukomu, lze výkon provést při nejnižších (trough) koncentracích NOAC (tzn. 12 nebo 24 hodin po jejich posledním užití v závislosti na dávkovacím režimu, BID, resp. OD), ne však při maximálních (peak) koncentracích. Přesto může být vhodnější naplánovat intervenci 18–24 hodin po posledním užití farmaka a jeho podávání obnovit o šest hodin později, tzn. při dávkovacím režimu BID vynechat jednu dávku NOAC.

Před stomatologickými výkony si pacient může lehce vyplachovat ústa 5% roztokem kyseliny tranexamové v dávce 10 ml čtyřikrát denně po dobu až pěti dní. U výkonů s „nízkým rizikem krvácení“ (tedy s nízkou incidencí krvácení a/nebo s malými důsledky případného krvácení; některé z nich jsou uvedeny v tabulce 10) se u pacientů s normálními ledvinnými funkcemi doporučuje užít poslední dávku NOAC 24 hodin před plánovaným výkonem. V případech výkonů s „rizikem těžkého krvácení“ (tzn. vysokou incidencí krvácení a/nebo s významnými klinickými důsledky) se doporučuje užít poslední dávku NOAC 48 hodin před výkonem. U pacientů s CrCl 15–30 ml/min doporučujeme zvážit časnější přerušení léčby než 24 hodin před výkonem pro kterýkoli inhibitor FXa, a to u intervencí jak s nízkým, tak s vysokým rizikem krvácení, tzn. poslední užití ≥ 36 hodin, resp. ≥ 48 hodin před výkonem. U dabigatranu bylo navrženo odstupňovanější přerušení léčby před výkonem (jak s nízkým, tak s vysokým rizikem krvácení) podle renálních funkcí.

Výkony jako spinální anestezie, epidurální anestezie, a lumbální punkce mohou vyžadovat úplnou hemostázu a spadají do kategorie „vysokého rizika krvácení“. Skupina autorů těchto doporučených postupů nedoporučuje provádět neuroaxiální anestezii bez dočasného přerušení užívání NOAC.

Zvláštnosti při ablaci pro fibrilaci síní

Izolace plicních žil (pulmonary vein isolation, PVI) je výkonem s rizikem těžkého krvácení. Po transseptální punkci

Tabulka 10 – Klasifikace plánovaných chirurgických výkonů podle rizika krvácení**Výkony nezbytně nevyžadující vysazení antikoagulace**

Stomatologické výkony

Extrakce jednoho až tří zubů

Operace paradontu

Incize abscesu

Umístění zubního implantátu

Oftalmologie

Operace pro kataraktu nebo glaukom

Endoskopické vyšetření bez následné chirurgické operace

Menší chirurgické výkony (např. incize abscesu, menší dermatologické excize, atd.)

Výkony s menším rizikem krvácení (tzn. ne časté nebo nevýznamné klinické důsledky)

Endoskopické vyšetření s odebráním bioptického vzorku

Odebrání bioptického vzorku z prostaty nebo močového měchýře

Elektrofyzilogické vyšetření nebo katetrizační ablace pro pravostrannou supraventrikulární tachykardii

Nekoronární angiografie (pro koronarografii a AKS: viz oddíl

„Pacienti s fibrilací síní a s ischemickou chorobou srdeční“)

Implantace kardiostimulátoru nebo ICD (pokud není v těžko

přístupném anatomickém prostředí, např. při vrozené srdeční vadě)

Výkony s vyšším rizikem krvácení (tzn. časté a/nebo významné klinické důsledky)

Katetrizační ablace prosté levostranné supraventrikulární

tachykardie (např. WPW)

Spinální nebo epidurální anestezie; diagnostická lumbální punkce

Operace v oblasti hrudníku

Operace v oblasti břicha

Větší ortopedické chirurgické výkony

Odběr bioptického vzorku z jater

Transuretrální resekce prostaty

Odběr bioptického vzorku z ledviny

Litotrypsie mimotělní rázovou vlnou

Výkony s významným rizikem krvácení a zvýšeným rizikem tromboembolie^a

Komplexní levostranné ablace (FS, některé typy KT)

AKS – akutní koronární syndrom; FS – fibrilace síní; ICD

– implantabilní kardioverter-defibrilátor; KT – komorová

tachykardie; WPW – Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom.

U každého pacienta je nutno vzít v úvahu individuální faktory rizika krvácení a tromboembolie a probrat je s operátorem.

^a Poslední užití se může lišit v rozmezí ≥ 24 do 1 h před výkonem: viz text.

nebo po rozsáhlé manipulaci a ablaci v levé síni může dojít k rozvoji tamponády nebo hemothoraxu. Na druhé straně se ablace provádí v protrombotickém prostředí, kdy léze po endokardiální ablaci dále zvyšují riziko tromboembolie.

Dokumenty z poslední doby doporučují provádět ablaci pro FS u pacientů léčených VKA bez jejich vysazení, protože daná strategie je spojena nejen s nižší incidencí tromboembolických příhod, ale i s nižším výskytem krvácení. Tato expertní doporučení byla potvrzena ve velké kontrolované studii srovnávající přerušenu a nepřerušenu léčbu warfarinem. V poslední době došlo k posunu směrem k provádění ablace pro FS při nepřerušování podávání VKA s cílovou hodnotou INR 2,0–2,5. Dosud není zcela jasné, zda je tento postup u pacientů užívajících NOAC bezpečný.

Na základě údajů z metaanalýz studií lze soudit, že schůdnou strategií je poslední užití NOAC 24 hodin před výkonem. Trvalé užívání až do večera před výkonem, či dokonce do rána v den výkonu je zřejmě rovněž bezpečné, zvláště na pracovištích s dostatečnými zkušenostmi,

nicméně pro spolehlivé stanovení nejlepší strategie je nutno teprve získat další údaje. Pokud bylo NOAC naposled užit ≥ 36 hodin před intervencí, je nutno před ablací zvážit vyšetření transezofageální echokardiografií (TEE). V průběhu ablace je třeba podávat heparin i.v. k dosažení hodnoty ACT 300–350. Podávání nových perorálních antikoagulancií lze obnovit 3–4 hodiny po vytažení zaváděče (sheath), pokud byla potvrzena dostatečná hemostáza a nepřítomnost perikardiálního výpotku.

Zvláštnosti při implantaci přístrojů

Také u pacientů, u nichž je indikována implantace různých přístrojů, potvrdily nedávno publikované údaje z prospektivních a randomizovaných studií s pacienty léčenými VKA starší zjištění, že výskyt tromboembolických a krvácivých příhod je nižší, pokud se VKA dále podává bez přerušení. U pacientů léčených NOAC není důvod se odchýlovat od obecného schématu navrženého v tabulkách 9 a 10, tj. časované vysazení před výkonem, bez překlenování LMWH, nasazení zpět několik hodin až 2 dny po výkonu (dle rizika tromboembolismu).

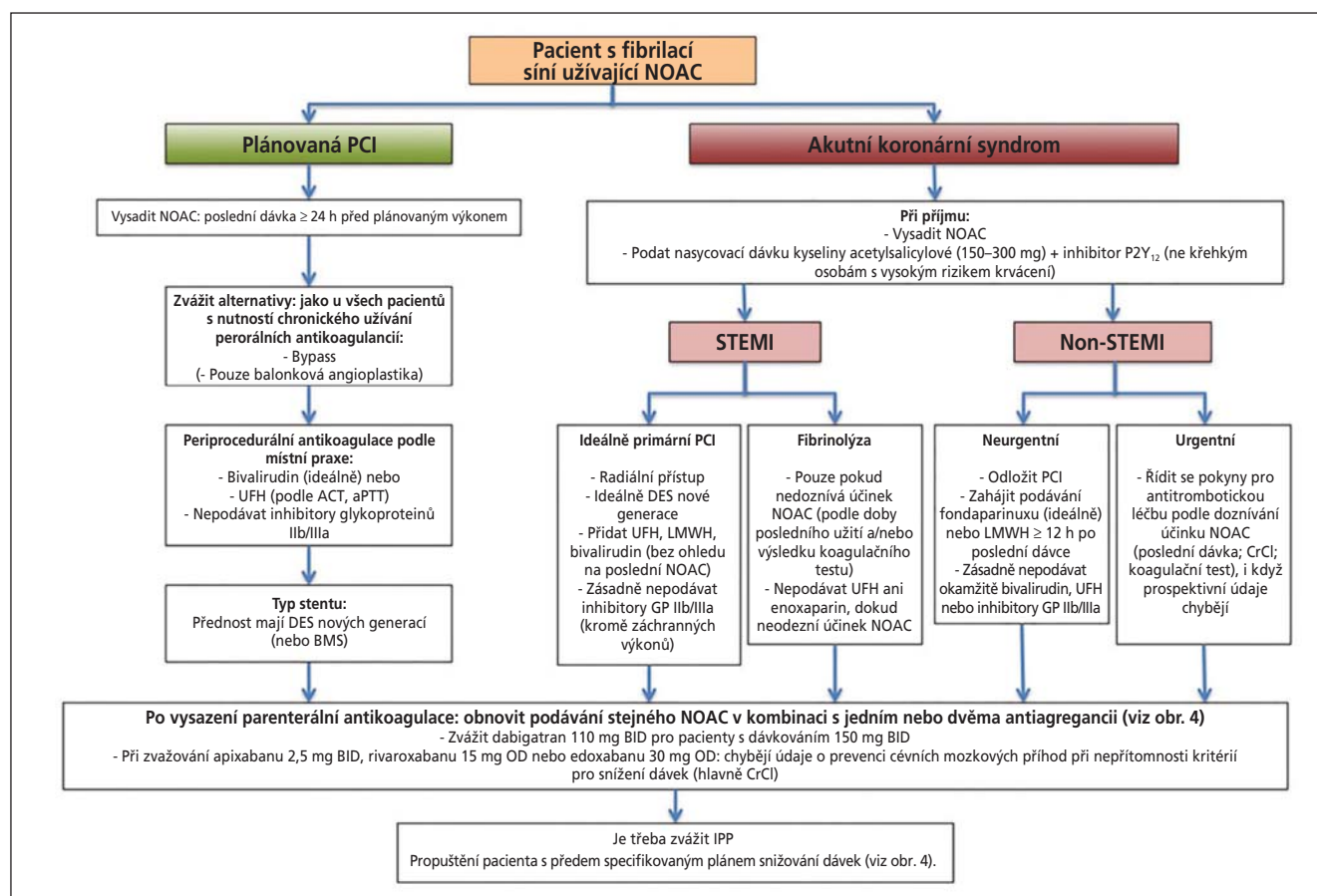
11 Pacienti s potřebou urgentního chirurgického výkonu

V emergentních situacích je nutno podávání NOAC přerušit. Operaci nebo výkon je třeba (pokud možno) odložit alespoň o 12 hodin, ideálně o 24 hodin od poslední dávky. V případě obav ohledně odeznívání antikoagulačního účinku (např. při renální insuficienci a/nebo komorbiditách, uvedených v tabulce 6; nebo v oddílu „Lékové interakce a farmakokinetika nových perorálních antikoagulancií“) lze orientačně použít běžné koagulační testy (aPTT pro přímé inhibitory trombinu, PT pro inhibitory faktoru Xa) nebo specifické koagulační testy (dTT pro přímé inhibitory trombinu; chromogenní testy pro inhibitory FXa). Pokud nelze operaci odložit, lze zvážit možnosti zrušení účinku antikoagulancia.

12 Pacienti s fibrilací síní a s ischemickou chorobou srdeční

Kombinace FS a ischemické choroby srdeční (ICHs) je nejen častá, ale představuje i značnou komplikaci pro antikoagulační a antiagregační léčbu. Je spojena s významně vyšší mortalitou. Bohužel není k dispozici dostatek údajů pro optimální doporučení pro klinickou praxi. Nebyla publikována žádná randomizovaná studie srovnávající VKA a NOAC u pacientů s FS, u nichž akutní koronární syndromy (AKS) nebo stabilní ICHs představují indikaci k PCI. Jsou to pacienti, u nichž je indikováno podávání antiagregační léčby v monoterapii nebo duální protidestičkové léčby (dual antiplatelet therapy, DAPT). Navíc byla pro použití při AKS uvedena na trh nová antiagregancia jako ticagrelor a prasugrel. Nebyly dosud publikovány žádné randomizované studie s těmito novými antiagregancii u pacientů s FS, kteří užívají VKA nebo NOAC.

Absence dat z velkých studií a velký počet možných kombinací se podle výsledků šetření EHRA projevil ve velké škále postupů po celé Evropě. Pro přehlednost jsme se rozhodli vypracovat tři následující klinické scénáře.



Obr. 3 – Management akutní revaskularizace nebo AKS u pacientů s FS užívajících NOAC. Podrobnější informace v textu.

ACT – aktivovaný čas srážení; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; BID – dvakrát denně; BMS – nepotažený kovový stent; CrCl – clearance kreatininu; DES – lékový stent; GP – glykoprotein; LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – nová perorální antikoagulantia; non-STEMI – infarkt myokardu bez elevací úseku ST; OD – jednou denně; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; UFH – nefrakcionovaný heparin.

Scénář 1: Intervence na koronárních tepnách pacientů s fibrilací síní, kteří již užívají nová perorální antikoagulantia

Zatímco podle doporučených postupů je vhodné nepřerušovat podávání VKA během plánovaných nebo urgentních PCI, podávání NOAC je vhodnější u těchto intervencí přerušit. Provádění PCI (ať již plánované, nebo neplánované) při léčbě NOAC se z mnoha důvodů liší od situace při léčbě s podáváním VKA: nejistota ohledně poslední dávky, adherence k léčbě a intenzity antikoagulace při nemožnosti provedení základních testů. Různě může být postižena i funkce ledvin. Dočasné přerušení podávání NOAC s krátkodobým účinkem umožňuje bezpečné zahájení antiagregační léčby a také standardní lokální periprocedurální antikoagulační léčby. Obecně se nedoporučuje zařazení ticagreloru nebo prasugrelu do trojkombinací, protože jejich riziko v kombinaci s NOAC není známo (doporučení třída III, úroveň C). Ponechává se však možnost použití jednoho z těchto antiagregancií s (N)OAC za jistých okolností, např. při trombóze stentu při kombinaci kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a perorální antikoagulantia (OAC).

Akutní léčba v nemocnici

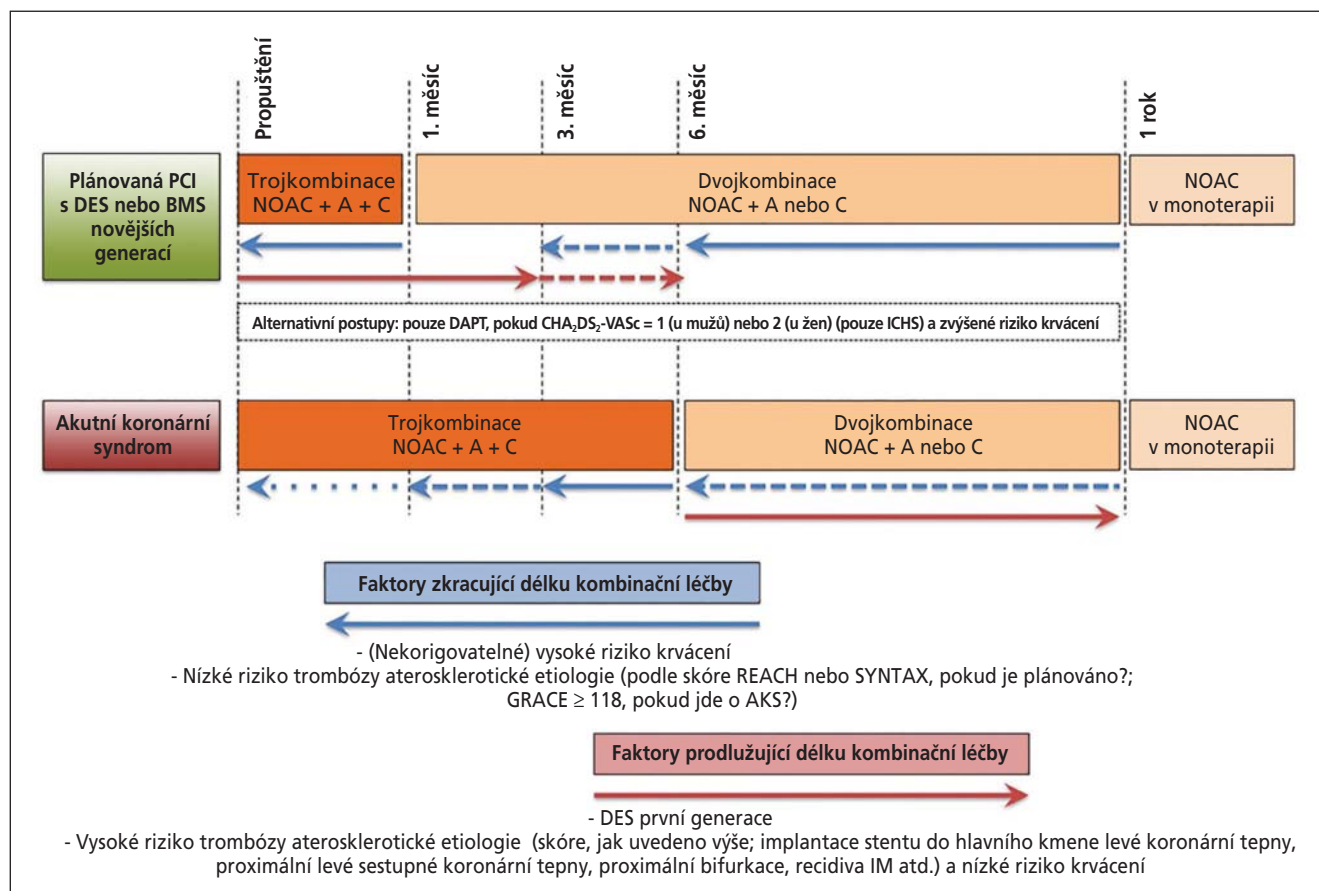
Obecný postup naznačující možné scénáře je na obrázku 3.

Plánovaná koronární intervence (stabilní ischemická choroba srdeční)

Přednost se dává novým generacím lékových stentů (drug-eluting stent, DES) nebo nepotaženým kovovým stentům (bare metallic stent, BMS), které zkracují nezbytnou dobu dvoj- nebo trojkombinační léčby po výkonu (viz níže). U pacientů s potřebou chronické antikoagulace je také třeba zvážit provedení samotné balonkové angioplastiky nebo koronárního bypassu. Neexistuje žádný důvod pro převedení pacienta z NOAC na VKA po plánované PCI (nebo těsně před ní), protože tento postup může být spojen s jednoznačným zvýšením rizika krvácení nebo tromboembolie. Podávání NOAC je nutno přerušit před převezením pacienta na katetizační sál a jejich účinek by měl odeznít. Periprocedurální antikoagulaci je nutno provádět podle místní praxe. Před enoxaparinem se dává přednost spíše nefrakcionovanému (70 IU/kg) heparinu nebo bivalirudinu.

Infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI)

Pokud není kontraindikace, je nutno všem pacientům, kteří užívají NOAC a u nichž dojde k rozvoji AKS, podat okamžitě po příjmu kyselinu acetylsalicylovou v nízké dávce (nasycovací dávka 150–300 mg) a inhibitor P2Y₁₂. Protože u nestabilizovaných pacientů trvá delší dobu,



Obr. 4 – Scénáře a kritéria pro úpravu dlouhodobé léčby pacientů užívajících NOAC po revaskularizaci nebo AKS. Existuje nespočet různých možností, které jsou popsány v textu. U individualizované léčby je třeba brát v úvahu charakteristiky pacienta a zavedené postupy zdravotnického zařízení. Tento obrázek má sloužit jako základ pro vypracování individualizované léčby. A: kyselina acetylsalicylová 75–100 mg OD; C: clopidogrel 75 mg OD.

AKS – akutní koronární syndrom; BMS – nepotažený kovový stent; DAPT – duální protidestičková terapie; DES – lékový stent; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; NOAC – nová perorální antikoagulační; PCI – perkutánní koronární intervence.

než clopidogrel i novější inhibitory P2Y₁₂ dosáhnou maximálního účinku, nelze inhibici P2Y₁₂ bez kyseliny acetylsalicylové doporučit. U křehkých pacientů s vysokým rizikem krvácení by podání pouze kyseliny acetylsalicylové snad mohlo představovat bezpečnější zahajovací léčbu. V případě STEMI se důrazně doporučuje primární PCI radiálním přístupem spíše než fibrinolýza. Doporučuje se použít dodatečnou parenterální antikoagulaci (tzn. UFH, enoxaparin nebo bivalirudin, ne však fondaparinux), a to bez načasování poslední dávky NOAC. S výjimkou situací vyžadujících okamžité řešení je obecně nutno se vyhnout rutinnímu podávání inhibitorů glykoproteinů IIb/IIIa. Je-li fibrinolýza jedinou dostupnou možností reperfuze, lze ji zvažovat u pacientů užívajících NOAC, jejichž hodnoty dTT, ekarínového koagulačního testu (ECT), aPTT (pro přímé inhibitory trombinu) nebo PT (pro inhibitory FXa) nepřekračují hranici normálu.

Infarkt myokardu bez elevací úseku ST

Po přerušení podávání NOAC a odeznění jeho účinku (12 nebo více hodin po posledním užití) lze začít podávat fondaparinux (ideálně) nebo enoxaparin. Za této situace je třeba se vyvarovat paušálního podávání inhibitorů glykoproteinů IIb/IIIa. V konsenzuálním dokumentu ESC se doporučuje aplikace UFH nebo bivalirudinu pouze v kri-

tických situacích při čekání na intervenci (třída IIb C). Pro snížení rizika krvácení v místě aplikace se dává přednost radiálnímu přístupu. V naléhavějších situacích lze zvážit stanovení účinku NOAC pro vedení periprocedurální antitrombotické léčby. Vzhledem k nejistotě ohledně interpretace výsledků rutinních koagulačních testů se tento postup v současnosti nepodporuje.

Postprocedurální obnovení antikoagulace

U stabilizovaných pacientů (tzn. bez recidivy ischemie nebo nutnosti další invazivní intervence) lze antikoagulaci znovu zahájit po ukončení parenterální antikoagulace. Je vhodné znovu začít podávat stejné NOAC, jaké pacient užíval před AKS nebo plánovaným výkonem. Nejsou k dispozici žádné údaje, na jejichž základě by bylo možno doporučit převedení na VKA nebo na jedno konkrétní NOAC. Totéž platí pro pacienty s FS po koronárním bypassu. Je třeba podat alespoň jedno antiagregancium; u pacientů užívajících dabigatran je vhodné zvážit nižší dávku (110 mg BID).

I když u pacientů léčených inhibitory FXa s potřebou kombinace s antiagregancii lze kvůli snížení rizika krvácení zvažovat nižší dávku NOAC (tzn. apixaban 2,5 mg BID, rivaroxaban 15 mg OD nebo edoxaban 30 mg OD), byly uvedené dávky hodnoceny pouze u podskupiny pacientů ve studiích III. fáze používajících předem vypočítané algorit-

my dávkování. Přínos z hlediska prevence CMP u pacientů s normálními renálními funkcemi je buď nejasný (rivaroxaban a apixaban), nebo byl méně příznivý než pro VKA (edoxaban 30 mg). Tuto skutečnost je třeba vzít v potaz při uvažování o snížení dávek jako součásti kombinační antitrombotické léčby pacientů s FS. Před propuštěním je nutno vypracovat plán snižování dávek antitrombotik pro snížení dlouhodobějšího rizika krvácení. O podávání inhibitorů protonových pump je třeba uvažovat u všech pacientů léčebných kombinací antiagregancií a antikoagulancií.

Chronické stavy (od propuštění z nemocnice do jednoho roku po akutním koronárním syndromu)

Kombinace jednoho nebo dvou antiagregancií s chronickou antikoagulací podáváním NOAC i VKA významně zvyšuje riziko krvácení. Dosud nebyla publikována žádná randomizovaná studie srovnávající VKA a NOAC v dané situaci a neexistuje žádná ideální kombinace vhodná pro každého pacienta. Typ a úroveň antikoagulace a podávání antiagregancií a trvání kombinační léčby je nutno individualizovat. Důrazně se doporučuje formálně stanovit riziko CMP a ischemických příhod pomocí validovaných nástrojů, jako jsou skórovací systémy CHA₂DS₂-VASc a GRACE. Stanovení rizika krvácení, např. pomocí skóre HAS-BLED, by mělo vést k úsilí upravit či snížit reverzibilní rizikové faktory krvácení. Cílem výběru z řady možných kombinací pro dlouhodobou léčbu musí být zkrácení doby expozice troj-, nebo dokonce i dvojkombinace.

Podkladem pro individualizované rozhodování je obrázek 4. U pacientů po plánované PCI navrhujeme výchozí období trojkombinační léčby v délce jednoho měsíce (pro BMS nebo novější DES) s následným převedením na dvojkombinaci (s podáváním OAC a buď kyseliny acetylsalicylové, nebo clopidogrelu) až do konce jednoleitého období. Faktory vyžadující zkrácení léčby trojkombinací s časnějším přechodem na dvojkombinaci jsou vysoké (nekorigovatelné) riziko krvácení nebo předpokládané nízké riziko aterotrombózy (např. vypočítané pomocí skórovacích systémů SYNTAX nebo REACH, i když prospektivní validace pro tyto scénáře kombinační léčby zatím nebyla provedena). Tytéž faktory mohou vést k rozhodnutí přerušit podávání všech antiagregancií a provést antikoagulaci formou monoterapie po dobu 3–6 měsíců (místo jednoho roku). U malé podskupiny pacientů s nízkým rizikem CMP (CHA₂DS₂-VASc 1 u mužů nebo 2 u žen) a se zvýšeným rizikem krvácení lze zvolit dokonce léčbu pouze DAPT, bez antikoagulancií, od samého začátku. Na druhé straně delší trojkombinační léčbu (3–6 měsíců) lze zvažovat u pacientů s implantovaným DES první generace nebo u pacientů s kombinací vysokého rizika aterotrombózy a nízkého rizika krvácení. U pacientů po AKS léčebných farmakologicky nebo PCI by měla šestiměsíční léčba trojkombinací představovat výchozí bod (default) před snížením na dvojkombinaci. U pacientů s vysokým (nekorigovatelným) rizikem krvácení lze délku léčby trojkombinací zkrátit ze šesti měsíců na jeden měsíc, nebo ve vysoce selektivních případech dokonce převést pacienta okamžitě na dvojkombinaci (buď s kyselinou acetylsalicylovou, nebo s clopidogrelem). V jednotlivých případech po implantaci DES první generace nebo u pacientů s kombinací velmi vysokého rizika aterotrombózy (např. pro skóre GRACE ≥ 118; opět bez potvrzení této hodnoty pro dané podmínky)

a s nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED) lze zvážit i delší (až 12měsíční) léčbu trojkombinací.

Scénář 2: Léčba pacienta s nedávno proběhlým akutním koronárním syndromem (< 1 rok) a s nově rozvinutou fibrilací síní

Doporučené postupy pro léčbu AKS uvádějí u pacientů bez indikace k OAC provádění DAPT po dobu až jednoho roku po akutní příhodě; údaje z nedávné doby ukazují, že přínosná může být dokonce i delší DAPT. Pokud dojde k rozvoji FS v uvedeném časovém okénku současně s indikací k antikoagulační léčbě, vyvstává otázka zahájení (tzn. zintenzivnění) léčby VKA nebo NOAC. Zde se odkazujeme na postupy popsané v oddílu „Chronické stavy...“. I když rivaroxaban v nízké dávce (2,5 nebo 5 mg BID) snižuje u pacientů s AKS a DAPT výskyt ischemických příhod včetně trombózy stentu (ale se zvýšeným výskytem krvácení), nebyl jeho ochranný účinek před rozvojem CMP při FS dosud stanoven. Proto nelze tento postup u pacientů s FS a s vyšším rizikem tromboembolie zatím podporovat.

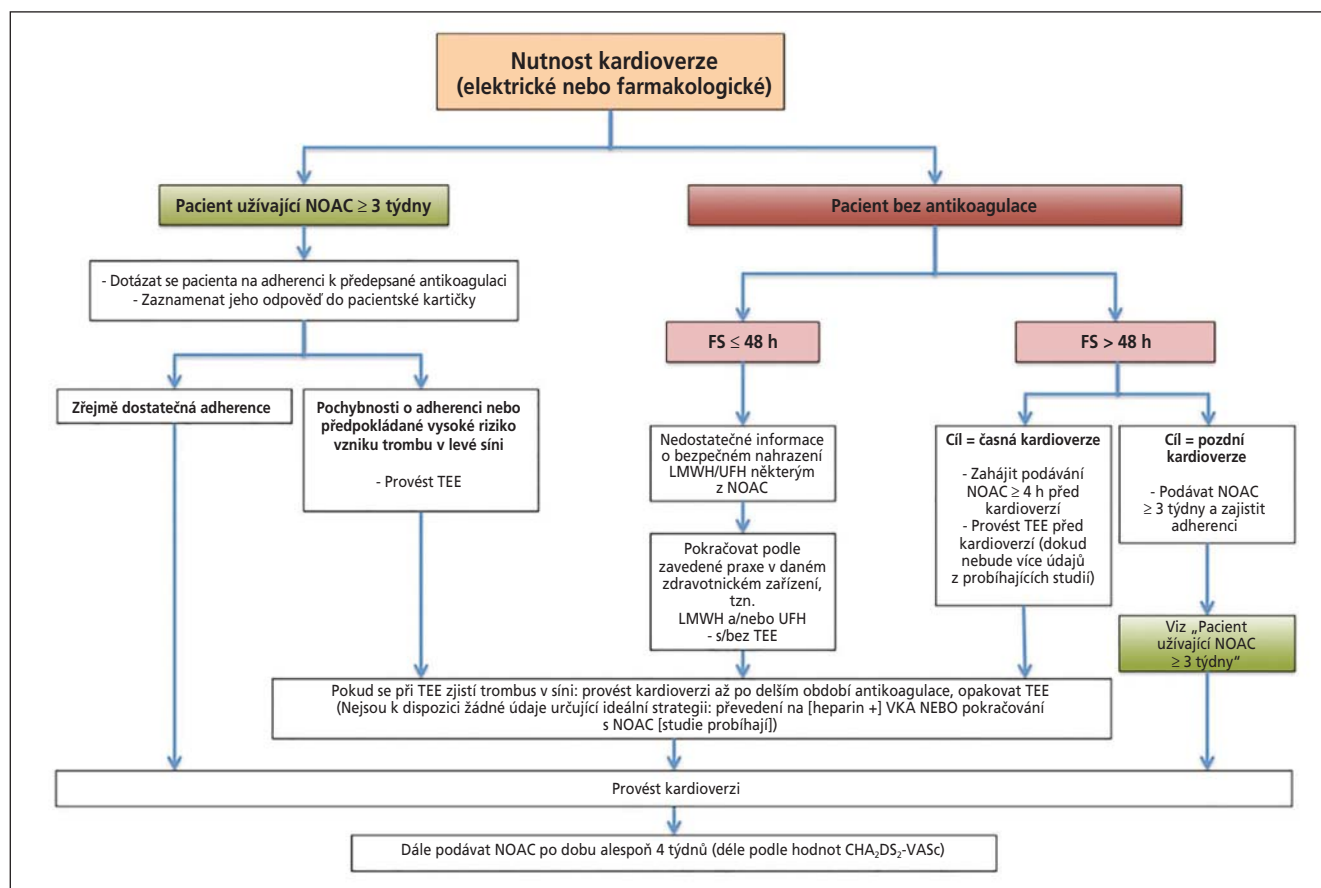
Scénář 3: U pacienta se stabilní ischemickou chorobou srdeční (akutním koronárním syndromem ≥ 1 rokem) dojde k rozvoji fibrilace síní

Pacientům se stabilní ICHS a FS je nutno podávat antikoagulační léčbu podle hodnoty skóre CHA₂DS₂-VASc. Studie prokázaly, že po AKS je vhodnější podávat samotný VKA než kyselinu acetylsalicylovou. Také kombinace VKA + kyselina acetylsalicylová nemusí mít větší protektivní účinek, přitom je spojena s nadměrným krvácením. Proto se považuje za dostatečnou samotná antikoagulace. Jsou NOAC u těchto pacientů bezpečnou a účinnou alternativou? Přibližně 15–20 % pacientů s FS, jimž bylo ve čtyřech studiích III. fáze podáváno NOAC, prodělalo již před studií infarkt myokardu (IM). Mezi pacienty s prodělaným IM a bez předchozího IM nebyl zjištěn ve výsledcích žádný rozdíl, i když není jasné, u kolika pacientů se pokračovalo v antiagregační léčbě a po jak dlouhou dobu. Je pravděpodobné, že přednosti NOAC proti VKA zůstávají zachovány i u pacientů s FS a ICHS. Také v případě dabigatranu byl absolutní klinický přínos zachován a celkový výskyt IM se významně nezvýšil. Toto zjištění dále podpořily údaje z velmi rozsáhlého registru sledujícího stav 134 000 starších pacientů léčených dabigatranem nebo VKA, kdy nebylo prokázáno zvýšené riziko IM. Vzhledem k absenci údajů z přímého srovnání neexistuje pádný argument pro volbu jednoho konkrétního NOAC v těchto situacích.

13 Kardioverze u pacientů léčených novým perorálním antikoagulanciem

Kardioverze u pacientů s fibrilací síní užívajících nové perorální antikoagulancium po ≥ 3 týdny

Analýzy podskupin ze studií naznačily, že elektrická kardioverze u pacientů užívajících NOAC je spojena s podobným a velmi nízkým rizikem tromboembolie jako při podávání warfarinu. To potvrdila nedávno publikovaná studie X-VerT s rivaroxabanem. Podle získaných údajů se zdá, že kardioverze představuje při pravidelném a ne-



Obr. 5 – Algoritmus pro kardioverzi u pacientů s FS léčených NOAC v závislosti na trvání arytmie a předchozí antikoagulaci.

FS – fibrilace síní; LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – nová perorální antikoagulancia; TEE – transezofageální echokardiografie; UHF – nefrakcionovaný heparin; VKA – antagonisté vitamínu K.

přetržitým užíváním NOAC přijatelně bezpečný výkon. Je třeba se výslovně dotázat pacienta na adherenci v několika posledních týdnech a odpověď zaznamenat do jeho zdravotní dokumentace. V případě pochybností ohledně adherence je nutno před kardioverzí provést TEE po užití NOAC (obr. 5).

Kardioverze fibrilace síní trvající > 48 hodin u pacienta neužívajícího nové perorální antikoagulum

Zdá se, že bezpečnou a účinnou strategií u pacientů s trváním FS > 48 hodin je podání alespoň jediné dávky NOAC ≥ 4 hodiny před kardioverzí, pokud je před výkonem provedeno vyšetření jícnovou echokardiografií.

Kardioverze fibrilace síní trvající ≤ 48 hodin u pacienta bez předchozí antikoagulace

Vzhledem k nedostatku údajů doporučujeme držet se současné místní praxe u těchto pacientů s podáváním heparinu/LMWH, a to bez/ s TEE.

Léčba pacientů s trombem v oušku levé síně

U pacientů, u nichž jícnová echokardiografie odhalila trombus v levé síni, nelze kardioverzi provést. Údaje, které máme dosud k dispozici, neprokazují různou incidenci trombů u pacientů užívajících NOAC nebo VKA. Chybějí jakékoli údaje ohledně optimální strategie po zjištění trom-

bu bez ohledu na druh antikoagulace, nicméně přednost by snad bylo možno dát léčbě pacienta s důsledným monitorováním INR při užívání VKA.

14 Pacienti užívající nová perorální antikoagulancia, kteří jsou přivezeni do nemocnice s akutní CMP

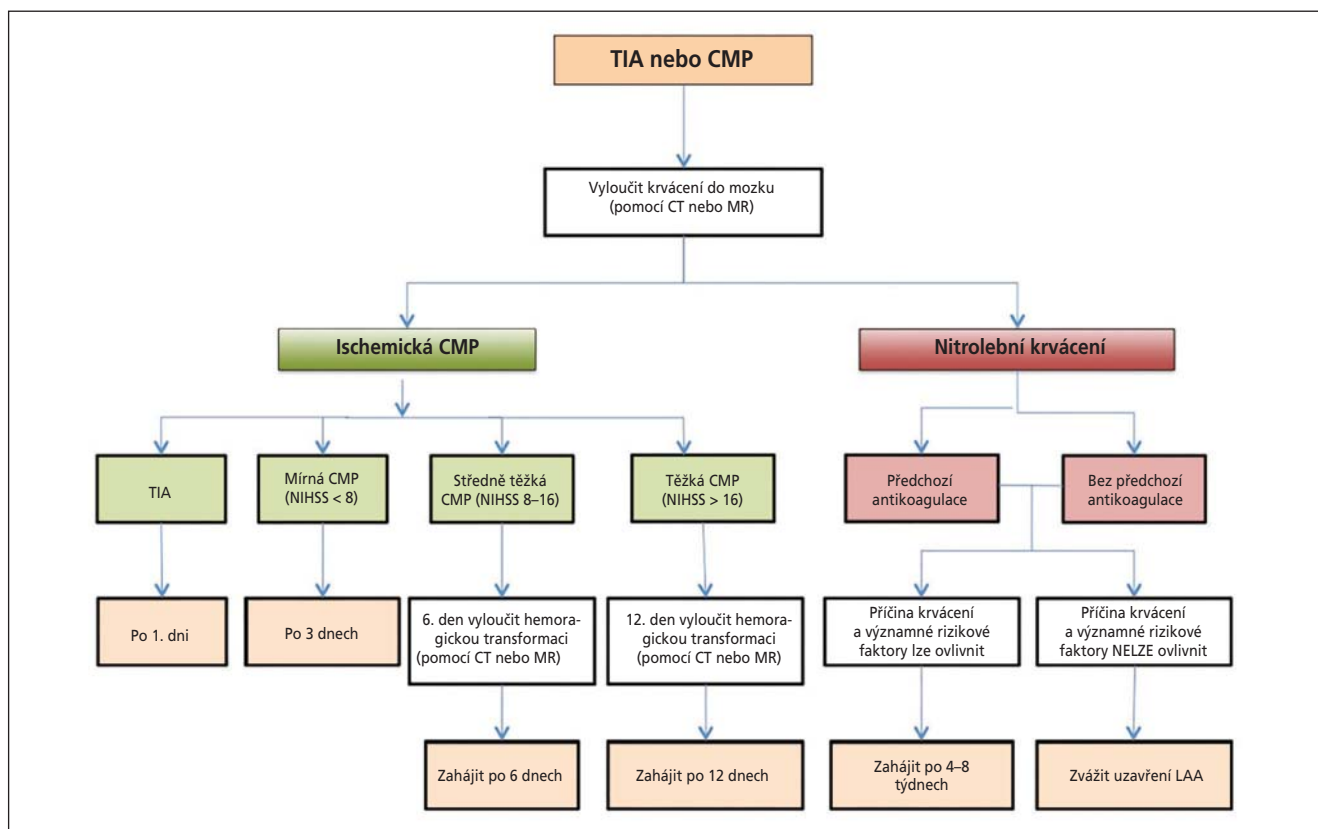
Akutní fáze

Pacienti s akutním krvácením do mozku (intracerebral haemorrhage, ICH)

Dokud nebudou k dispozici nová antidota pro NOAC, je prvním krokem vysazení léku a zahájení podpůrné léčby. Podávání specifických prokoagulantů jako PCC, aPCC a aFVII je třeba dále zhodnotit v klinických studiích. Situace se neliší od situace pacientů užívajících VKA, proto se doporučuje i aPCC.

Pacienti s akutní ischemickou CMP

Trombolytická léčba rekombinantním aktivátorem tkáňového plazminogenu (recombinant tissue plasminogen aktivátor, rt-PA), schválená pro použití během 4,5hodinového časového okénka od nástupu symptomů CMP, se u pacientů léčených antikoagulancii (např. s INR > 1,7 při užívání VKA) nedoporučuje. Dokud nebudou k dispozici spolehlivé a citlivé rychlé testy pro jednotli-



Obr. 6 – Algoritmus pro zahájení a opětovné zahájení antikoagulace po TIA/CMP nebo nitrolebním krvácení.

CMP – cévní mozková příhoda; CT – výpočetní tomografie; LAA – ouško levé síně; MR – magnetická resonance; NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale; TIA – transitorní ischemická ataka.

vá NOAC, nedoporučujeme aplikaci trombolitik v situacích s nejasným stavem antikoagulace. O aplikaci rt-PA lze uvažovat pouze ve výjimečných jednotlivých případech, kdy jsou spolehlivě (specifickými testy) stanoveny hodnoty koagulace v normálním referenčním rozmezí. V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda by specifická antidota NOAC mohla urychlit trombolýzu. Nedávno vydaná doporučení odborné společnosti European Stroke Organization zmiňují použití mechanické trombektomie u pacientů s kontraindikovanou i.v. trombolýzou.

Léčba v poakutní fázi

Nitrolební krvácení

Analogicky k použití VKA lze obnovit podávání NOAC během 4–8 týdnů v případě vysokého rizika kardioembolie a při předpokládaném nízkém riziku nitrolebního krvácení. Spontánní nitrolební krvácení v anamnéze představuje kontraindikaci pro antikoagulaci, pokud nebyla vyřešena příčina krvácení (neúspěšná léčba hypertenze, léčba trojkombinací a INR > 4–5 u pacientů užívajících VKA). U pacientů s krvácením do kůry mozkové a amyloidní angiopatií existuje vyšší riziko recidivy krvácení, a proto u nich nelze zahájit antikoagulaci. V případě epidurálních hematomů a subdurálních hematomů po úrazu by mělo být bezpečné zahájit nebo obnovit antikoagulaci po čtyřech týdnech. Je třeba zvážit možnost použití některé ze strategií nefarmakologické léčby, např. uzavěr ouška levé síně.

Ischemická cévní mozková příhoda

Pokračování v léčbě podáváním NOAC nebo přerušení jejich podávání po ischemické CMP závisí na rozsahu infarktu a závažnosti CMP. V sekundární prevenci CMP není pro kyselinu acetylsalicylovou místo. Doporučení ohledně zahájení antikoagulace jsou založena na konsenzuálním názoru, který je znám pod termínem „pravidlo dnů 1–3–6–12“: u pacientů s transitorní ischemickou atakou a FS lze perorální antikoagulaci zahájit za jeden den, při mírné CMP (hodnota stupnice NIHSS [National Institute of Health Stroke Scale] < 8) po 3 dnech, při středně a těžké CMP (NIHSS 8–16) po 5–7 dnech, a při těžké CMP (NIHSS > 16) po 12–14 dnech (obr. 6).

Pacientům s FS a s prokázanou aterosklerózou v oblasti karotických tepen a s mírnou až středně významnou asymptomatickou stenózou lze podávat výhradně antikoagulancia, přičemž symptomatickou stenózou vysokého stupně v a. carotica int. je nutno řešit chirurgicky, ne implantací stentu.

15 Nová perorální antikoagulancia vs. antagonisté vitamínu K u pacientů s fibrilací síní a nádorovým onemocněním

Nová perorální antikoagulancia jsou u pacientů s žilní tromboembolickou nemocí (TEN) a s aktivním nádorovým onemocněním sice považována za vhodnější alternativu než klasická antikoagulace, dosud však nemáme k dispozici dostatek údajů, abychom mohli určit, nakolik tento

předpoklad platí i pro pacienty s FS. Řada nádorových onemocnění přímo nebo nepřímo vzájemně reaguje s koagulačním systémem. Každý typ protinádorové léčby, ať se již jedná o chirurgický výkon, ozařování, nebo chemoterapii, může vyvolat krvácení z lokálních ran (operace), poškození tkání (ozařování) nebo systémové antiproliferační účinky snižující počet a funkci krevních destiček (chemoterapie, některé typy ozařování). Výrazné myelosupresivní účinky jsou obvykle definovány jako leukopenie $< 1\,000 \times 10^9/l$ a počty krevních destiček $< 50 \times 10^9/l$.

Praktická doporučení

- (i) Pacientům s nádorovými onemocněními a FS musí poskytovat multidisciplinární péči kardiologové a onkologové.
- (ii) Přítomnost nádorového onemocnění u pacientů s FS zvyšuje riziko CMP. Pokud pacient s FS již dříve užíval NOAC, je možno v této léčbě pokračovat. Je třeba vzít v úvahu možné lékové interakce na úrovni plazmatických koncentrací (viz tabulku 6).
- (iii) Pokud je nutno u pacienta s nádorovým onemocněním, u něhož dojde k rozvoji FS, zahájit antikoagulační léčbu, je třeba – vzhledem ke klinickým zkušenostem s VKA nebo s hepariny, možnostem důsledného monitorování i možnosti zrušení účinku – uvažovat o podávání výše uvedených lékových skupin spíše než NOAC.
- (iv) Režimy dávkování NOAC při FS jsou účinné i v prevenci žilní embolie, není tedy zapotřebí rutinně přidávat další antikoagulační.
- (v) U pacientů s nádorovým onemocněním, kteří užívají NOAC a u nichž je nutno vyoperovat nádor, platí

stejně zásady jako u pacientů s plánovaným chirurgickým výkonem.

- (vi) U pacientů léčených ozařováním nebo chemoterapií bez výrazného myelosupresivního účinku je vhodnější pokračovat s podáváním NOAC za předpokladu, že dávka byla upravena podle předpokládaných změn orgánových funkcí vyvolaných léčbou (zvláště funkcí jater a ledvin).
- (vii) Při plánování myelosupresivní léčby musí interdisciplinární tým zvážit dočasné snížení dávky NOAC nebo jeho úplné vysazení.
- (viii) U všech pacientů léčených antikoagulancii je třeba zvážit ochranu trávicího ústrojí podáváním inhibitorů protonové pumpy nebo H_2 -blokátorů.
- (ix) Pacienty s nádorovým onemocněním, kteří užívají NOAC, je nutno poučit, aby bedlivě sledovali případné známky krvácení (petechie, hemoptýza a černá stolice) a v případě jejich zjištění se obrátili na své zdravotnické zařízení.

Literatura*

- [1] Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Hans-Christoph Diener, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A. John Camm, Paulus Kirchhof. Originální verze je volně dostupná na webu <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/early/2015/08/29/europace.euv309.full.pdf> a vyšla v časopise Europace 17 (2015) 1467–1507.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu ESC [1].