

**Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře**



ANTITROMBOTICKÁ PREVENCE A LÉČBA V PRIMÁRNÍ PÉČI

AUTOŘI:

MUDr. Jaroslava Laňková,

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.,

Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti ČLS JEP

NOVELIZACE 2013



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

ANTITROMBOTICKÁ PREVENCE A LÉČBA V PRIMÁRNÍ PÉČI

DOPORUČENÝ POSTUP PRO VŠEOBECNÉ PRAKTICKÉ LÉKAŘE

NOVELIZACE 2013

AUTOŘI

MUDr. Jaroslava Laňková,

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.,

Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti ČLS JEP

OPONENTI

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.,

Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti ČLS JEP

Doc. MUDr. Bohumil Seifert, PhD.,

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Tento doporučený postup aktualizuje předchozí doporučený postup Antikoagulační léčba, vydaný SVL ČLS JEP v r. 2005. Vychází z aktuálních doporučených postupů České hematologické společnosti, České společnosti pro trombózu a hemostázu a České kardiologické společnosti a dále z 9. edice doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) z února 2012.

Doporučený postup je psán se zřetelem k využití v primární péči, problematika týkající se lůžkové péče není v postupu zohledněna.

Autoři děkují prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, CSc., ze IV. Interní kliniky LF a FN Hradec Králové za laskavou kontrolu správnosti číselných údajů uvedených v doporučeném postupu.

OBSAH

1. DEFINICE	5
2. PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA	5
3. ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA	6
3.1 HEPARINY	6
3.2 WARFARIN	7
3.3 DABIGATRAN	11
3.4 RIVAROXABAN	12
3.5 APIXABAN	12
4. PREVENCE VTE PO ORTOPEDICKÝCH OPERACÍCH (PRODLOUŽENÁ TROMBOPROFYLAZE)	13
5. PREVENCE CMP U NEVALVULÁRNÍ FIBRILACE SÍNÍ	13
6. LÉČBA VENÓZNÍHO TROMBOEMBOLISMU	14
7. PREVENCE CESTOVNÍ TROMBÓZY	14
8. LITERATURA	16
Příloha č.1: LÉKOVÉ INTERAKCE S WARFARINEM	15
POUŽITÉ ZKRATKY	16

ANTITROMBOTICKÁ PREVENCE A LÉČBA

Doporučený postup Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

1. DEFINICE

Antitrombotická léčba je léčba vedoucí k inhibici aktivace hemostatických mechanismů, s cílem zamezit vzniku trombu nebo jeho dalšího zvětšování (protidestičková a antikoagulační léčba) nebo léčba vedoucí k rozpuštění trombu již vzniklého (trombolytická léčba).

1.1 Léčba protidestičková (antiagregační)

Ovlivňuje hemostázu narušením funkce trombocytů. Nejčastěji užívaným protidestičkovým lékem je **kyselina acetylsalicylová (ASA)**, která acetyluje destičkovou cyklooxygenázu 1 (COX-1) a vede tím ke snížené produkci tromboxanu A₂ a snížení agregability trombocytů po celou dobu jejich životnosti, tj. 7-10 dnů. Další možností jsou thienopyridiny, z nichž je v současnosti nejvíce rozšířeno užívání **klopidogrelu**, ireverzibilního antagonisty destičkového receptoru pro ADP, jehož účinek rovněž trvá po celou dobu životnosti trombocytu, tj. 7-10 dnů.

1.2 Léčba antikoagulační

Zabraňuje genezi trombinu a následné přeměny fibrinogenu na fibrin. Využívá několika mechanismů - potlačování tvorby prokoagulačních faktorů závislých na vitamínu K (**warfarin**), nepřímé blokády účinku trombinu (**hepariny**), přímé inhibice trombinu (**dabigatran**), přímé inhibice faktoru Xa (**rivaroxaban**, **apixaban**), nepřímé inhibice faktoru Xa (**fondaparinux**).

1.3 Léčba trombolytická

Aktivuje fibrinolýzu fibrinového trombu. Je vedle chirurgické léčby jedinou aktivní metodou léčby trombóz. Úspěšnost trombolytické léčby závisí na včasnosti podání. Indikace jednorázového podání trombolytika: infarkt myokardu do 6 hodin od vypuknutí obtíží (retrosternální bolesti). Indikace kontinuálního podávání trombolytika: arteriální a žilní uzávěry, plicní embolie.

2. PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA

2.1 Volba léku

První volbou je ASA. Ve specifických indikacích a v případě nesnášenlivosti/alergie na ASA je indikován klopidogrel. V určených indikacích je indikována duální léčba ASA + klopidogrel.

2.2 Indikace

- Prevence a léčba arteriální okluze.
- Prevence CMP u nereumatické fibrilace síní s CHA₂DS₂-VASc score 0-1 (viz tabulka 11).

2.2.1. Primární prevence kardiovaskulárních příhod

- Význam ASA v primární prevenci kardiovaskulárních příhod je nejistý a u každého pacienta musí být zvažováno riziko nárůstu krvácivých komplikací.
- Primární prevence je vhodná u hypertoniků ve věku nad 50 let se středně zvýšenou plazmatickou koncentrací kreatininu nebo s vysokým celkovým kardiovaskulárním rizikem (≥5 %). Podávání ASA je vhodné zahájit až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku.

2.2.2 Sekundární prevence kardiovaskulárních příhod

- Užívání ASA je podloženo důkazy v sekundární prevenci KVO, kdy vede k významnému snížení výskytu kardiovaskulárních příhod nefatálního infarktu myokardu o 1/3, nefatálních cévních mozkových příhod o 1/4 a úmrtí z cévních příčin o 1/6. Klopidogrel v dávce 75 mg/den by měl být podáván všem pacientům po prodělaném akutním koronárním syndromu (AKS) po dobu 12 měsíců, a to jak v případě AKS s elevacemi ST úseku, tak i bez elevací ST úseku.
- Přidání klopidogrelu k ASA vedlo ke snížení kardiovaskulárních příhod o 20 %.
- Duální protidestičková léčba ASA a klopidogrel je rovněž užívána u pacientů po PCI – po prosté balónkové angioplastice 2-4 týdny, po implantaci metalického stentu („bare metal stent“ – BMS) 4-6 týdnů, po implantaci lékem potahovaných stentů („drug-eluting stent“ – DES) 12 měsíců. Doba rizikového období po implantaci DES trvá minimálně 3 roky. V tomto období je obzvláště nebezpečné protidestičkovou léčbu vysazovat.

2.3 Dávkování

- Jako optimální dávka ASA je doporučena perorální dávka 75-150 mg denně (v České republice jsou dostupné přípravky s obsahem 100 mg ASA), která byla stejně účinná jako vyšší dávky při nižším výskytu krvácivých komplikací.
- Optimální dávka clopidogrelu je 75 mg/den.

2.4 Monitorování protidestičkové léčby

Existuje fenomén, který se nazývá „rezistence na ASA“. O tomto jevu lze hovořit buď z klinického pohledu – jako o selhání protektivního účinku ASA před trombotickou komplikací, nebo ji lze definovat laboratorně – jako neschopnost způsobit in vitro prokazatelnou inhibici destičkových funkcí. Popisována je i možnost vzniku rezistence na clopidogrel. Monitorování účinku ASA nebo clopidogrelu je v indikovaných případech předmětem specializovaného hematologického vyšetření.

2.5 Opatření při protidestičkové léčbě v perioperačním období

- V případě, že je indikováno vysazení protidestičkové léčby před chirurgickým zákrokem, je potřeba ASA i klopidogrel vysadit minimálně 7-10 dní před operací.
- Standardní praxe rutinního vysazování ASA před chirurgickým zákrokem může být pro některé skupiny pacientů velmi nebezpečná, (zejména tam, kde je ASA podávána v sekundární prevenci KVO). V perioperačním období jsou přítomny prozánětlivé a protrombotické podmínky, které zvyšují riziko vzniku akutního koronárního syndromu. Po vysazení ASA se

zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod 3násobně a průměrná doba od vysazení ASA do vzniku akutního koronárního syndromu se pohybuje od 8 do 11 dnů.

- V současné době nejsou k dispozici data z velkých randomizovaných studií, která by jednoznačně určila, u kterých pacientů je potřeba v protidestičkové léčbě v perioperačním období pokračovat a u kterých ne. Do doby publikace jejich výsledků je nutno u každého pacienta podstupujícího operaci individuálně zvažovat rizika vysazení nebo naopak pokračování protidestičkové terapie.
- U pacientů s přítomnou ICHS nebo jiným manifestním kardiovaskulárním onemocněním by vysazení ASA mělo být zvažováno pouze tehdy, pokud rizika krvácení převyšují rizika vzniku atherotrombotické příhody.
- U pacientů se středním až vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod je v případě nekardiální operace doporučeno nepřerušovat podávání ASA. U pacientů s nízkým rizikem KV příhod je doporučeno přerušit podávání ASA 7-10 dnů před operací.
- U pacientů s koronárním stentem, kteří užívají duální protidestičkovou léčbu je doporučeno odložení operace o minimálně 6 týdnů po implantaci metalického stentu a minimálně 6 měsíců po implantaci stentu uvolňujícího léky. U pacientů, u kterých je nutný operační zákrok dříve, než výše doporučeno, je doporučeno protidestičkovou léčbu v perioperačním období nepřerušovat.
- U pacientů, kteří užívají ASA a je u nich plánován aortokoronární bypass (CABG), je doporučeno podávání ASA v perioperačním období nepřerušovat. U pacientů před CABG, kteří užívají duální protidestičkovou léčbu je doporučeno přerušit podávání clopidogrelu 5 dní před operací, ale pokračovat v podávání ASA.
- U pacientů, kteří užívají ASA nebo klopidogrel v primární prevenci, je možné je vysadit bez většího rizika.
- S výjimkou intrakraniální chirurgie a transuretrální prostat-ektomie nevede podávání ASA v perioperačním období k vyšší závažnosti krvácivých komplikací a zvýšení mortality.
- Použití klopidogrelu v perioperačním období zvyšuje chirurgická krvácení a počet transfúzí, ale s výjimkou intrakraniální chirurgie neovlivňuje morbiditu a mortalitu pacientů.
- Podávání ASA a klopidogrelu by mělo být znovu zahájeno za 24 hodin (nebo další den ráno) po chirurgickém zákroku.
- Duální protidestičková terapie obecně zvyšuje riziko krvácivých komplikací v porovnání s monoterapií ASA. Pacienti užívající duální protidestičkovou léčbu by měli vysadit klopidogrel alespoň 5, lépe 10 dní před elektivní nekardiální operací.
- U pacientů, kteří užívají ASA **v sekundární prevenci KVO, není doporučeno** u malých operačních výkonů, např. **drobné zubní nebo dermatologické procedury nebo operace katarakty, přerušovat podávání ASA.**
- Elektivní chirurgické výkony by měly být odloženy do doby, než dojde k endotelizaci čerstvě implantovaného stentu a bude možné předoperační vysazení klopidogrelu, tedy do 6 týdnů po implantaci metalického stentu (BMS) nebo do 12 měsíců po implantaci lékového stentu (DES).

3. ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

3.1 HEPARINY

3.1.1 Nefrakcionované hepariny (UFH)

Mají relativně nevýhodné farmakokinetické vlastnosti, rychlý nástup účinku, krátký poločas, nutnost monitorování účinku. Hodí se spíše k ošetření akutních stavů na lůžkovém oddělení.

3.1.2 Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

Byly vyvinuty z heparinu jeho frakcionací. LMWH mají pro ambulantní sféru nesporné výhody mají příznivý poměr účinnost/bezpečnost a velmi dobře předvídatelnou antikoagulační odpověď, takže není nutno monitorovat koagulační parametry, s výjimkou rizikových stavů (viz odst. 3.1.5)

Tab. 1: LMWH používané v ČR

molekula LMWH	firemní název	t 1/2
Dalteparin	FRAGMIN®	3,5 h
Nadroparin	FRAXIPARINE®	3,5 h
Enoxaparin	CLEXANE®	4 h
Bemipramin	ZIBOR®	5-6 h

3.1.3 Indikace k léčbě LMWH

- Léčba žilní tromboembolické nemoci (viz kap. 6).
- Profylaxe žilní tromboembolické nemoci v perioperačním období, zejména v oblasti ortopedie (viz kap. 5) a všeobecné chirurgie.
- Přemostění období vysazení warfarinu v souvislosti s invazivním výkonem (viz odst. 3.2.9).
- Antitrombotická léčba v graviditě.
- Prevence krevního srážení během hemodialýzy.
- Léčba nestabilní angíny pectoris a non-Q infarktu myokardu.

3.1.4 Dávkování LMWH

Dávka se stanovuje podle indikace (profylaxe, míra rizika, léčba) a podle váhy pacienta. U každého preparátu dle daného SPC (základní přehled viz tab. 2)

3.1.5 Monitoring léčby

Laboratorní kontrola účinnosti LMWH je indikována:

- při renální insuficienci (hrozí kumulace LMWH, nejvýznamněji u bemipraminu, nejméně u dalteparinu)
- v graviditě (zrychlená eliminace LMWH, výhodnější je bemiparin, který má delší biologický poločas)
- při léčbě dětí (eliminace LMWH se liší od dospělých)

Stanovuje se hladina anti Xa. Odběr by měl být proveden 3-4 hodiny od poslední aplikace LMWH.

Terapeutické rozmezí: 0,2-0,4 anti Xa IU/ml (u profylaxe), 0,6-1,0 (při léčbě).

Podrobnosti jsou uvedeny v SPC jednotlivých LMWH.

3.1.6 Krvácivé komplikace při léčbě heparinem

- Pacient se závažným krvácením by měl být léčen za hospitalizace.
- Při klinicky významném krvácení je indikováno podání Protaminu v dávce 1 mg na 100 IU LMWH podaného v posledních 8 hodinách.
- Při život ohrožujícím krvácení u pacientů předávkovaných LMWH lze použít rekombinantní faktor VIIa.

Tab. 2: Přehled dávkování LMWH u vybraných indikací

Indikace	FRAXIPARINE		FRAXIPARINE forte		CLEXANE	CLEXANE forte	ZIBOR		FRAGMIN	
	Nadroparinum calcicum 9 500 IU anti-Xa/1ml		Nadroparinum calcicum 19 000 IU anti-Xa/1ml		Enoxaparinum natriicum 10 000 anti-Xa IU/1ml	Enoxaparinum natriicum 15 000 anti-Xa IU/1ml	Bemiparinum natriicum 25 000 anti-Xa IU/1ml		Dalteparinum natriicum	
Tromboprofylaxe u nižšího rizika VTE	0,3ml 1x denně s.c.				0,2ml 1x denně s.c.		2 500 IU 1x denně s.c.		2 500 IU 1x denně s.c.	
Tromboprofylaxe u vyššího rizika VTE (velké ortopedické operace, operace malignit)	tělesná váha (kg)	dávka 1x denně s.c.			0,4 ml 1x denně s.c.		3 500 IU 1x denně s.c.		5 000 IU 1x denně s.c.	
	<50	0,3 ml								
	50-69	0,4 ml								
	>70	0,6 ml								
Léčba VTE	tělesná váha (kg)	dávka 2x denně s.c.	tělesná váha (kg)	dávka 1x denně s.c.	0,01 ml/kg 2x denně s.c.	0,01 ml/kg 1x denně s.c.	tělesná váha (kg)	dávka 1x denně s.c.	tělesná váha (kg)	dávka 1x denně s.c.
	<50	0,4 ml	<50	0,4 ml			<50	0,2 ml	≤45	7 500 IU
	50-59	0,5 ml	50-59	0,5 ml			50-70	0,3 ml	46-56	10 000 IU
	60-69	0,6 ml	60-69	0,6 ml			>70	0,4 ml	57-68	12 500 IU
	70-79	0,7 ml	70-79	0,7 ml			>100	115 IU/kg	69-82	15 000 IU
	80-89	0,8 ml	80-89	0,8 ml			Alternativně lze podávat 100 IU /kg 2x denně s.c.		≥83	17 500 IU
	90-99	0,9 ml	90-99	0,9 ml						
≥100	1,0 ml	≥100	1,0 ml							

3.1.7 Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)

- Je autoimunitní reakce proti komplexům heparinu s destičkovým faktorem 4 (PF4), při kterém dochází k rozvoji prokoagulačního stavu.
- HIT je charakterizována poklesem počtu trombocytů, ke kterému dochází nejčastěji mezi 5. a 10. dnem od zahájení léčby.
- Pokud byl pacient léčen heparinem nebo LMWH během předcházejících 3 měsíců, může se trombocytopenie vyvinout dříve.
- Při poklesu počtu trombocytů pod $100 \times 10^9/l$ nebo na polovinu původního počtu je nutné neprodleně kontaktovat hematologa k posouzení dalšího diagnostického a léčebného postupu.
- Po zahájení léčby LMWH je nutno kontrolovat krevní obraz v souladu s příslušným SPC.
- Při pooperační profylaxi je doporučeno monitorovat krevní obraz každý 2.-3. den mezi 4.-14. dnem léčby.

3.1.8 Kontraindikace podávání LMWH

- Přecitlivělost na účinnou látku nebo některou z pomocných látek.
- Trombocytopenie po LMWH v anamnéze (viz bod 3.1.7).
- Aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení v souvislosti s poruchami krevní srážlivosti (s výjimkou disseminované intravaskulární koagulace, která není způsobena heparinem).
- Organická poškození se sklonem ke krvácení, např. aktivní žaludeční či duodenální vřed.

- Cévní mozkové příhody s krvácením.
- Akutní infekční endokarditis.
- Těžké poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) u pacientů léčených terapeutickou dávkou LMWH pro tromboembolickou chorobu, nestabilní anginu pectoris a non-Q infarkt myokardu.
- U elektivních chirurgických výkonů je lokoregionální anestezie kontraindikována pokud je současně podáván nízkomolekulární heparin v léčebných indikacích.

3.2 WARFARIN

Je preparát kumarinu, antagonistu vitamínu K. Jeho účinkem vznikají faktory, které nemají plnou fyziologickou funkci při vazbě na fosfolipidovou matrix - tzv. PIVKA faktory (Protein Induced by Vitamin K Antagonist).

3.2.1 Indikace

- Prevence a léčba VTE
- Prevence CMP u fibrilace síní s $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$ (viz tab. 11)

3.2.2 Dávkování warfarinu

- Podávání v jedné denní dávce (poločas 34-45 h).
- Dávka v jednotlivých dnech nemusí být stejná – jsou přípustné rozdíly do 2,5 mg mezi jednotlivými dny.
- Zapomene-li pacient užít dávku, může ji vzít později (případně i druhý den).
- Potřeba denní dávky může individuálně kolísat, od nízkých dávek jako 1,5 mg obden do vysokých dávek jako

17,5 mg/den.

- Dávky potřebné k udržení terapeutického rozmezí u pacientů starších 60 let se s věkem snižují.

3.2.3 Monitoring léčby

- Účinek léčby warfarinem je nutné pravidelně kontrolovat.
- Podle rozhodnutí WHO jsou laboratorní výsledky vyjadřovány v mezinárodních normalizovaných poměrech - **INR** (International Normalized Ratio). Tento způsob je jednotný na celém světě. INR vyjadřuje poměr tP/tN, tj. poměr tromboplastinového času nemocného a času směsné kontrolní plasmy.
- Při splnění podmínek kvality je možno provádět monitoring INR v POCT (Point of care testing) režimu.

3.2.4 Ambulantní zahájení warfarinizace

Účinek warfarinu na INR se projeví po 2-3 dnech, v závislosti na dávce. Antitrombotický účinek se projeví až během dalších několika dnů.

a) Pomalé zahájení warfarinizace

- Např. ambulantní zahájení warfarinizace u pacienta s chronickou fibrilací síní, kde není nutné rychlé dosažení cílové hodnoty INR.
- Léčba se zahajuje dávkou 1,5 - 3 mg denně.
- První kontrola INR po 5-7 dnech.
- Denní dávka se zvyšuje o 1,5 mg každých 5-7 dní do dosažení cílového INR.
- Předávkování je velmi vzácné.
- Nevýhoda: cílového INR je dosaženo později.

b) Rychlé zahájení warfarinizace

- V indikacích, kdy je potřeba rychle dosáhnout léčebného účinku.
- Léčba se **vždy zahajuje současným podáváním LMWH a warfarinu**.
- V léčebné indikaci **se LMWH podává minimálně 5 dnů a ukončí se nejdříve poté, co je dosaženo dvou hodnot INR $\geq 2,0$ v minimálně 24 hodinovém intervalovém odstupu**.
- Iničiální dávky warfarinu jsou 5-10 mg. Iničiální dávky nad 10 mg nejsou doporučeny.
- U seniorů, těžce nemocných, podvyživených osob a osob s vysokým rizikem krvácení je doporučeno zahajovat léčbu dávkou ≤ 5 mg.
- První kontrola INR se provádí 3. den.

Tab. 3: Zahájení léčby warfarinem

Den	INR	Dávka warfarinu v mg/den
1.	-	10 (5)
2.	-	10 (5)
3.	<2,0	10 (5)
	2,0 až 2,4	5
	2,5 až 2,9	3
	3,0 až 3,4	2,5
	>4,0	vynechat jeden den

4.-6.	<1,4	10
	1,4 až 1,9	7,5
	2,0 až 2,4	5
	2,5 až 2,9	4,5
	3,0 až 3,9	3
	4,0 až 4,5	vynechat jeden den, poté 1,5
7.-	>4,5	vynechat dva dny, poté 1,5
	Týdenní dávka warfarinu	
	1,1 až 1,4	zvýšit o 20 %
	1,5 až 1,9	zvýšit o 10 %
	2,0 až 3,0	zachovat dávkování
	3,1 až 4,5	snížit dávku o 10 %
>4,5	vynechat, až do INR<4,5, poté	
	pokračovat dávkou sníženou o 20 %	

3.2.5 Terapeutické rozmezí INR

Cílovou hodnotu INR stanovujeme individuálně podle rizika. U většiny indikací se pohybuje v rozmezí 2,0-3,0.

Horní hranice léčebného rozmezí INR nikdy nepřesahuje 3,5.

Tab. 4: Terapeutické rozmezí INR

Indikace	Cílové INR
Venózní tromboembolismus	2-3 (3,5)
Fibrilace síní CHA ₂ DS ₂ -VASc* 0-1	indikace ASA
CHA ₂ DS ₂ -VASc* ≥ 1	2,0-3,0
Chlopenní vady, umělá chlopeč	
1) bileaflet nebo tilting disk chlopeč v aortální pozici	
a) bez rizikových faktorů	2,0-3,0
b) s rizikovými faktory (fibrilace síní, nízká ejekční frakce, dilatace levé síně) nebo s umělými chlopečmi v mitrální pozici	2,5-3,5
2) bioprotéza aortální chlopeč	
a) bez rizikových faktorů	indikace ASA
b) s rizikovými faktory	2,0-3,0
3) bioprotéza mitrální chlopeč	2,0-3,0
- po 3 měsících bez rizik faktorů	indikace ASA
4) porevmatická mitrální vada	
a) bez rizikových faktorů	2,0-3,0
b) s rizikovými faktory (fibrilace síní, anamnéza systémové embolizace, levá síň širší než 55 mms)	2,5-3,5

*- viz kapitola 5, tab. č. 11

3.2.6 Faktory ovlivňující účinnost warfarinu

3.2.6.1 Compliance pacienta

Předpokladem dobré compliance pacienta jsou

- jednoduché a jasné instrukce k užívání léku
- vystavení průkazky léčby warfarinem
- písemné poučení

3.2.6.2 Nelékové interakce s warfarinem

Význam diety u warfarinizovaného pacienta

- Nadměrný příjem vitamínu K vede k warfarinové rezistenci
- Nedostatečný nebo nepravidelný příjem vitamínu K vede k nestabilnímu antikoagulačnímu účinku warfarinu
- Dietní doporučení:
 - **vyrovnaná dieta se stabilním příjmem dostatečného průměrného množství vitamínu K** stravou (zeleniny)
 - vyvarovat se náhlých změn v jídelníčku, zejména hladovění nebo nárazového přejídání
 - vyvarovat se nárazově nadměrného příjmu vitamínu K
 - nejbohatší zdroje vitamínu K jsou: amarantové listy, avokádo, brokolice, růžičková kapusta, zelí, řepkový olej, lístky čajotu, pažitka, koriandr, slupky okurek (avšak nikoliv loupané okurky), čekanka, kapusta, kiwi, hlávkový salát, mátové listy, nať hořčice, olivový olej, petržel, hrášek, pistácie, červené mořské řasy, špenát, jarní cibulka, sójové boby, sójový olej, čajové lístky (nikoliv však čaj), lístky vodnice (tuřín) nebo řeřicha
 - restrikce vitamínu K v potravě není vhodná

Tab. 5: Nelékové interakce s warfarinem

Účinek warfarinu zvyšuje	Účinek warfarinu snižuje
horečka, průjem, alkoholový exces, snížený příjem potravy a malnutrice, hypertyreóza, jaterní insuficience, nekompensovaná kardiální insuficience, produkty s obsahem brusinek, chinin obsažený v toniku	potrava s vysokým obsahem vitamínu K, hypothyreóza

3.2.6.3 Lékové interakce s warfarinem

Lékové interakce s warfarinem jsou časté, proto je potřeba u každého léku pečlivě kontrolovat jeho možné interakce popsané v SPC. **Po nasazení nového léku nebo při vysazení léku nebo změně dávkování zavedené léčby je třeba ověřit účinnost antikoagulace kontrolou INR s týdenním odstupem.**

Rozpis hlavních lékových interakcí viz příloha č. 1.

Analgetická léčba u warfarinizovaného pacienta

- **Nepodávat:** salicyláty, nesteroidní antirevmatika (zejména ne piroxicam), coxiby, fenybutazon, vyšší dávky paracetamolu, analgetika kombinovaná s barbiturátem.
- **Možno podávat:** metamizol (Novalgin), paracetamol do dávky 2x 500 mg, kodein, opiáty, opatrně tramadol.
- V případě nutnosti podání nesteroidních antirevmatik volit diclofenac v co nejnižší dávce. Současně je potřeba podávat blokátor protonové pumpy.

Antipyretika: možno podávat metamizol nebo paracetamol (do max. dávky 2x 500 mg),

- Pozor na možnou potenciaci antikoagulačního účinku horečkou.

Antibiotická léčba u warfarinizovaného pacienta

- **Nepodávat:** cotrimoxazol, makrolidy (kromě azitromycinu

nebo spiramycinu), doxycyklin a jiné tetracykliny.

- **Možno podat:** azitromycin, spiramycin, penicilinová antibiotika, cefalosporiny, ciprofloxacín, ofloxacin, nitrofurantoin.

Antidepresiva u warfarinizovaného pacienta

- SSRI - citalopram, sertralin, fluoxetin a fluvoxamin zvyšují účinek warfarinu, při jejich nasazení zkontrolovat po týdnu INR.

Inhibitory proteinové pumpy

- Cimetidin a omeprazol zvyšují účinek warfarinu, vhodný je pantoprazol.

3.2.6.4 Kontraindikace podávání warfarinu

- Těhotenství.
- Krvácivé stavy (von Willebrandova nemoc, hemofilie, trombocytopenie a porucha funkce krevních destiček).
- Závažná jaterní insuficience nebo jaterní cirhóza.
- Neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze.
- Nedávné nitrolební krvácení. Predispozice k nitrolebnímu krvácení, např. aneurysma cerebrálních artérií.
- Sklon k častým kolapsům vlivem neurologických nebo jiných zdravotních stavů.
- Operace centrálního nervového systému nebo operace oka.
- Predispozice ke gastrointestinálnímu krvácení nebo ke krvácení do močových cest, např. dřívější komplikace ve formě gastrointestinálního krvácení, divertikulóza nebo malignity.
- Infekční endokarditida nebo krvácení do osrdečníku.
- Demence, psychózy, alkoholismus a jiné situace, u nichž není možné uspokojivé dodržování léčby a není zajištěno bezpečné podávání antikoagulační léčby.
- Hypersenzitivita na warfarin nebo na kteroukoli pomocnou látku.

3.2.7 INR mimo terapeutické rozmezí - úprava dávky

Při rozhodování o změně dávkování zvažujeme:

- aktuální hodnotu INR a rozdíl mezi minulou a současnou hodnotou,
- dosavadní stabilitu antikoagulační léčby,
- možné příčiny předávkování či poddávkování (lékové interakce, změna nutričního stavu, interkurentní onemocnění, nepravidelné užívání, apod.),
- riziko trombózy (důvod podávání antikoagulační léčby),
- riziko krvácivé komplikace.

Tab. 6: Úprava dávkování warfarinu při INR mimo terapeutické rozmezí

INR	úprava dávky	kontrola INR
<1,5	zvýšit týdenní dávku o 10-20 %, případně jednorázově přidat 1 dávku navíc	za 4-8 dnů
1,5-1,9	zvýšit týdenní dávku o 5-10 %	za 7-14 dnů
2-3	beze změn	za 4-6 týdnů
3,1-3,9	snížit dávku o 5 - 10 %	za 7-14 dnů
4,0-4,9	přerušit léčbu na 1-2 dny a snížit týdenní dávku o 10 %	za 4-8 dnů
≥5	viz tab. 7	

U dříve stabilizované léčby, pokud není pacient ve vysokém riziku trombózy (např. léčená VTE) nebo naopak není zvýšené riziko krvácení, a hodnota INR se vychýlí o $\leq 0,5$ pod nebo nad terapeutickou mez, je možno pokračovat v zavedeném dávkování warfarinu s kontrolou INR do 1-2 týdnů.

3.2.7.1 Opatření, je-li INR >5

Tab. 7: Opatření, je-li INR >5

Hodnota INR	Doporučený postup
5,0 – 10,0	a) <u>pacient bez známek krvácení</u> vysadit příští 1 až 2 dávky warfarinu a obnovit léčbu nižšími dávkami (kontrola INR za 1-2 dny) b) <u>pacient s projevy krvácení</u> vysadit 1 dávku warfarinu a podat vitamin K v dávce 1-2,5 mg p.o. (kontrola INR denně do ustálení stavu)
>10,0	Vysadit warfarin a podat vitamin K v dávce 3,0-5,0 mg p.o. (kontrola INR denně do ustálení stavu). Podání warfarinu až po dosažení cílové terapeutické hodnoty, zvážení snížení dávky o 10-15 %, pokud nebyla zjištěna a odstraněna příčina zvýšení INR. Je vhodné pacienta hospitalizovat.
5,0 – 10,0 a plánovaná operace	Vysadit warfarin a podat vitamin K v dávce 2-4 mg p.o., přibližně 24 hodin před plánovaným výkonem je možné aplikovat další dávky 1-2 mg p.o.

- **U hodnot INR ≥ 5 zakázat větší fyzickou aktivitu.**
- **U pacientů s projevy krvácení doporučit hospitalizaci.**
- **Při klinicky závažném krvácení doporučit hospitalizaci i při INR <5.**

3.2.8 Algoritmus kontrolních vyšetření INR

- Interval monitoringu INR u stabilizovaného pacienta je 4-6 týdnů (nebo až do 12 týdnů u dlouhodobě stabilizovaných pacientů).
- Častější kontroly INR jsou nutné při změně zdravotního stavu (horečky, průjmy, snížený příjem potravy apod.), nebo změně medikace, která má potenciál interakce s warfarinem.
- Při změně dávky warfarinu 1. kontrola za týden, nejpозději za 2 týdny.

3.2.9 Příprava pacienta léčeného warfarinem k invazivním výkonům

- Pokud je indikováno přerušení antikoagulační léčby warfarinem u pacienta s nízkým bazálním rizikem trombózy
 - Warfarin vysadit 5 dnů před výkonem
- Pokud je indikováno přerušení antikoagulační léčby warfarinem u pacienta se středním a vysokým bazálním rizikem trombózy
 - 5 dnů před výkonem vysadit warfarin.
 - Po 2 dnech kontrola INR.

- Při dosažení INR $\leq 2,0$ zahájit podávání LMWH (u vysokého bazálního rizika trombózy v léčebné dávce, u středního bazálního rizika trombózy v profylaktické dávce).
- 1 den před operací kontrola INR, je-li INR $\geq 1,5$, podat vitamin K 1 mg p.o.
- Poslední dávka LMWH se podává 24 hodin před výkonem.

Tab. 8: Stratifikace bazálního rizika

Vysoké riziko	
Fibrilace síní	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ 5-6 • výskyt CMP nebo TIA v posledních 3 měsících • revmatické postižení srdečních chlopní
Venózní tromboembolická nemoc (VTE)	<ul style="list-style-type: none"> • výskyt VTE v posledních 3 měsících • těžká trombofilie (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, přítomnost antifosfolipidových protilátek, sdružené abnormality)
Střední riziko	
Fibrilace síní	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ 3-4
Venózní tromboembolická nemoc (VTE)	<ul style="list-style-type: none"> • výskyt VTE před 3-12 měsíci • mírná trombofilie (např. přítomnost heterozygotního f. V Leiden nebo genová mutace protrombinu) • recidivující venózní trombóza v anamnéze • aktivní zhoubné nádorové onemocnění (léčené v posledních 6 měsících, včetně paliativní léčby)
Nízké riziko	
Fibrilace síní	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ 0-2 (za předpokladu absence CMP nebo TIA v osobní anamnéze)
Venózní tromboembolická nemoc (VTE)	<ul style="list-style-type: none"> • stav po VTE více než 12 měsíců při absenci jiných rizikových faktorů

Pozn. 1: Problematika rizika při přítomnosti umělých chlopních náhrad není na tomto místě probírána. O způsobu antitrombotické prevence u těchto pacientů musí rozhodnout specializované kardiologické pracoviště.

Pozn. 2: CHADS₂ = skóre rizikových faktorů: C - srdeční selhání (1 bod), H - hypertenze (1 bod), A - věk ≥ 75 (1 bod), D - diabetes mellitus (1 bod), S - CMP nebo TIA v anamnéze (2 body).

Pozn. 3: mezi vysoce rizikové se mohou řadit i pacienti s proběhlou CMP nebo TIA více než 3 měsíce před plánovanou operací a pacienti s CHADS₂ menší než 5, pacienti s VTE během dočasného přerušení antikoagulační léčby, nebo pacienti podstupující určité chirurgické zákroky spojené se zvýšeným rizikem tromboembolismu (např. náhrada srdeční chlopně, karotická endarterektomie, velká vaskulární operace).

c) Pooperační fáze

- Nasazení warfarinu 12-24 hod po operaci (večer nebo následující den ráno).
- Kontrola INR 2-3 dny po opětovném nasazení warfarinu.
- Ukončení LMWH po dosažení INR $\geq 2,0$ ve dvou měřeních s odstupem nejméně 24 hod.

d) Výkony s nízkým rizikem krvácení, kdy warfarin není nutno vysazovat:

- extrakce zubů (stejný výskyt krvácivých komplikací bez ohledu, zda-li je warfarin užíván nebo ne), ke stavěním krvácení jsou doporučena lokální opatření – komprese, steh, lokální aplikace trombinu, výplachy kyselinou tranexamovou),
- operace katarakty,
- punkce kloubu,
- malá kožní excize,
- gastroskopie,
- kolonoskopie (riziko předávkování warfarinu při sníženém příjmu potravy a projímadle v přípravě – nutné opakované kontroly INR a úprava dávky).

Pokud je INR před procedurou s nízkým rizikem krvácení v terapeutickém rozmezí, dávku warfarinu není nutno upravovat.

3.3 DABIGATRAN

3.3.1 Indikace

1. **Prevence žilní tromboembolie (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního a kolenního kloubu.**
2. **Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory:** cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka nebo systémová embolie v anamnéze, ejekční frakce levé komory < 40 %, symptomatické srdeční selhání třídy 2 či vyšší podle klasifikace NYHA, věk ≥ 75 let, věk ≥ 65 let spojený s jedním z následujících onemocnění: diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční nebo hypertenze.

Pozn: V jiných indikacích zatím není použití dabigatranu schváleno a jeho použití by bylo považováno za postup non lege artis.

3.3.2 Dávkování

ad 1) **Prevence žilní tromboembolie po náhradě kloubu**

- doporučené dávkování je **220 mg 1x denně** (ve formě 2 tobolek po 110 mg) po dobu 10 dnů (kolenní kloub) nebo 28-35 dnů (kyčelní kloub)
- u pacientů s potřebou sníženého dávkování je doporučena dávka 150 mg 1x denně (ve formě 2 tobolek po 75 mg)

ad 2) **Prevence CMP a systémové embolie**

- doporučené dávkování je **150 mg 2x denně** (tj. 300 mg/den)
- u pacientů s potřebou sníženého dávkování je doporučena dávka 110 mg 2x denně (tj. 220 mg/den)

Antikoagulační účinek dabigatranu nastoupí do 2 hodin po podání, poločas jeho účinku je 14-17 hodin, v závislosti na funkci ledvin a hodnotě kreatininové clearance. Podává se v 1-2 denních dávkách, podle indikace. Vylučuje se převážně ledvinami (z 80 %), proto **před zahájením léčby je doporučeno u všech pacientů zhodnotit funkci ledvin.** U pacientů ≥75 let a u pacientů se sníženou funkcí ledvin by měly být funkce ledvin kontrolovány nejméně 1x za rok. U pacientů s renální insuficiencí s CrCl < 30 ml/min je nutné jeho denní dávku snížit, u těžkých poruch (CrCl < 15 ml/min) je jeho podávání kontraindikováno.

Potřeba snížení denní dávky dabigatranu:

- věk ≥ 75 let,
- renální insuficience s ClCr 30-50 ml/min,
- současné užívání verapamilu, nebo amiodaronu nebo chinidinu.

3.3.3 Monitoring léčby

Antikoagulační účinek dabigatranu **není nutné monitorovat.** Výjimkou jsou specifické situace – např. podezření na předávkování, indikace k akutní operaci, výskyt závažného krvácení. V těchto případech se na specializovaném pracovišti provádí vyšetření aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT), které poskytne přibližný údaj o intenzitě antikoagulačního účinku.

3.3.4 Kontraindikace

Dabigatran je kontraindikován v **těhotenství** a v **laktaci**, dále při **renální insuficienci** s ClCr < 15 ml/min.

3.3.5 Krvácivé komplikace při léčbě dabigatranem

- Krvácení je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem léčby dabigatranem a vyskytuje se přibližně u 14 % pacientů po ortopedické operaci a u 16,5 % pacientů užívajících dabigatran v prevenci CMP a systémové embolie. Nejvíce jsou ohroženi starší pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin.

Opatření ke snížení rizika krvácení:

- Před zahájením léčby provést kontrolu funkce ledvin výpočtem CrCL .
- Během léčby kontrolovat funkci ledvin u stavů, kde se zhoršení funkce očekává (např. hypovolémie, dehydratace, souběžná léčba nefrotoickými přípravky).
- U pacientů ve věku nad 75 let a u pacientů se známou renální poruchou provádět kontrolu funkce ledvin v průběhu léčby alespoň 1x ročně.

Neexistuje žádné specifické antidotum dabigatranu. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Dabigatran lze dialyzovat.

3.3.6 Pravidla pro přerušení léčby dabigatranem před invazivními a chirurgickými výkony

Tab. 9: Příprava pacienta léčeného dabigatranem před invazivním výkonem

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas dabigatranu (v hodinách)	Doba, kdy se má podávání dabigatranu před elektivním operativním výkonem ukončit	
		Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon	Běžné riziko
≥ 80	asi 13	2 dny před	24 hodin před
≥ 50 - < 80	asi 15	2-3 dny před	1-2 dny před
≥ 30 - < 50	asi 18	4 dny před	2-3 dny před (> 48 hodin)

3.4 RIVAROXABAN

3.4.1 Indikace

1. **Prevence žilní tromboembolie (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního a kolenního kloubu.**
2. **Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory.**
3. **Léčba hluboké žilní trombózy a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie po akutní hluboké žilní trombóze u dospělých.**

3.4.2 Farmakokinetika

Antikoagulační účinek rivaroxabanu nastoupí za 2-4 hodiny po užití tablety, poločas jeho účinku je 7-11 hodin. Je možno jej podávat v jedné denní dávce. Vylučuje se játry (ze 2/3) a ledvinami (z 1/3).

3.4.3 Dávkování

- ad 1) **Prevence žilní tromboembolie po náhradě kloubu**
- Doporučená dávka je 10 mg perorálně 1x denně.
 - Doporučená doba podávání rivaroxabanu po elektivní náhradě kolenního kloubu je 14 dní, po elektivní náhradě kyčelního kloubu 35 dní.
- ad 2) **Prevence CMP a systémové embolie**
- Doporučená dávka je 20 mg jednou denně, což je také doporučená maximální dávka.
- ad 3) **Léčba hluboké žilní trombózy**
- Doporučená dávka pro úvodní léčbu akutní hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně jako udržovací léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

V případě jaterní a renální nedostatečnosti je potřeba opatrnosti při podávání, při clearance kreatininu < 15 ml/min se jeho podávání nedoporučuje.

3.4.4 Kontraindikace

- Těhotenství a laktace.
- Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a rizikem krvácení.

3.4.5 Monitoring léčby

Monitoring léčby není nutný. Ve specifických situacích lze jeho účinek sledovat měřením aktivity fXa.

3.4.6 Lékové interakce

Nepředpokládají se klinicky významnější interakce s ostatními léky.

3.4.6 Krvácivé komplikace při léčbě rivaroxabanem

Pokud dojde ke krvácení, lze jej řešit:

- odložením podávání další dávky nebo ukončením této léčby dle potřeby (biologický poločas je 7-11 hodin),
- symptomatickou léčbou dle tíže - mechanická komprese, chirurgický zákrok, náhrada tekutin, transfúze krve.

Specifické antidotum rivaroxabanu není známo. Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku. Rivaroxaban nelze dialyzovat.

3.4.7 Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to podle posouzení lékaře možné.

Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení s ohledem na neodkladnost zákroku.

Léčba přípravkem Xarelto má být znovu zahájena po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je dosaženo odpovídající hemostázy.

3.5 APIXABAN

3.5.1 Indikace

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Pozn.: V jiných indikacích zatím v EU není použítí apixabanu schváleno a jeho použití by bylo považováno za postup non lege artis.

3.5.2 Farmakokinetika

Antikoagulační účinek apixabanu nastoupí rychle po užití tablety, poločas jeho účinku je přibližně 12 hodin. Z 25 % se vylučuje ledvinami.

3.5.3 Dávkování

- Doporučená dávka je 2,5 mg perorálně 2x denně.
- Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hodin po operaci.
- Doporučená délka podávání v profylaxi žilní tromboembolické příhody po elektivní náhradě kolenního kloubu je 10-14 dní, po elektivní náhradě kyčelního kloubu 32-38 dní.
- Použití se nedoporučuje u pacientů s CrCL < 15 ml/min. U pacientů s CrCL < 15 - 29 ml/min je nutné apixaban užívat s opatrností.
- Nedoporučuje podávat pacientům se závažnou jaterní nedostatečností. U pacientů s mírnou a středně závažnou jaterní nedostatečností není nutná žádná úprava dávkování.
- Není nutná žádná úprava dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti nebo vyšším věku. Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 18 let nebyla stanovena.

3.5.4 Kontraindikace

- Klinicky významné aktivní krvácení.
- Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení.
- Těhotenství a laktace.

3.5.5 Lékové interakce

- azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol), inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir), rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná
- nesteroidní protizánětlivé léky, včetně kyseliny acetylsalicylové, jiné inhibitory agregace destiček nebo jiné antitrombotické látky

3.5.6 Monitoring léčby

Monitoring léčby není nutný. Ve specifických situacích lze jeho účinek sledovat měřením aktivity fXa.

3.5.7 Krvácivé komplikace při léčbě apixabanem

- Doporučuje se, aby byl přípravek používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení, jako jsou například: vrozené nebo získané krvácivé poruchy; aktivní vředová gastrointestinální choroba; bakteriální endokarditida; trombocytopenie; poruchy destiček; anamnéza hemoragické cévní mozkové příhody; závažná nekontrolovaná hypertenze; a nedávná mozková, míšňní nebo oční operace.
- Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení.
- V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Mělo by se zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgická zástava krvácení nebo transfuze mražené plazmy.

Specifické antidotum apixabanu není známo. Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení expozice přípravku. Jestliže není možné život ohrožující krvácení zastavit výše uvedenými opatřeními, je možné zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa.

4. PREVENCE VTE PO ORTOPEDICKÝCH OPERACÍCH (prodloužená tromboprolaxe)

- Pacienti jsou po operačním zákroku ohroženi hlubokou žilní trombozou ještě po několik týdnů. Tromboticky nejrizikovější zákroky jsou náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu, operace pro zlomeninu proximálního femuru a operace pro maligní tumor.
- Farmakologická profylaxe by měla po náhradě kyčelního kloubu a operaci fraktury proximální části femuru trvat **28-35 dnů**, u totální náhrady kolenního kloubu minimálně **10-14 dnů**, u pacientů se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu déle.
- Tromboprolaxi lze zajistit parenterálně podáváním LMWH nebo fondaparinuxu, perorálně podáváním warfarinu, dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu.
- Převod LMWH na warfarin je optimální variantou u pacientů se závažnou renální insuficiencí s poklesem GF pod 15 ml/min.

Pokud byl pacient před uvedenými operacemi léčen protideštičkovými léky (acetylsalicylová kyselina, thienopyridiny) ze závažné kardiologické nebo neurologické indikace, je třeba tyto protideštičkové léky po přechodném vysazení pacientovi po operaci opět podat.

5. PREVENCE CMP U NEVALVULÁRNÍ FIBRILACE SÍNÍ

- U fibrilace síní bez přítomné chlopenní vady je strategie prevence tromboembolických komplikací stanovena podle míry rizika.

- Na základě kritérií zjištěných při výzkumu fibrilace síní a prevence cévní mozkové příhody bylo pro hodnocení rizika vyvinuto tzv. CHADS₂ skóre, které je nejnověji nahrazeno přesnější stratifikací pomocí tzv. skóre CHA₂DS₂-VASc.

Tab. 10: Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení anti trombotické léčby dle skórovací stratifikace CHA₂DS₂-VASc

	Riziko	Skóre
C	Srdeční selhání/levokomorová dysfunkce (ejekční frakce levé komory ≤ 40%) (C ardiac failure)	1
H	Hypertenze (H ypertension)	1
A	Věk ≥ 75 let (A ge)	2
D	D iabetes mellitus	1
S	CMP nebo TIA v anamnéze (S troke)	2
V	Cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát) (V ascular disease)	1
A	Věk 65–74 let (A ge)	1
Sc	Ženské pohlaví (S ex category)	1
	Maximální skóre	9

Tab. 11: Doporučení pro prevenci tromboembolismu dle rizikových faktorů stratifikace CHA₂DS₂-VASc

Skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc	Doporučená antitrombotická léčba
Skóre = 0 Minimální riziko CMP/TE	Kyselina acetylsalicylová nebo žádná antitrombotická léčba <u>Preference:</u> žádná antitrombotická léčba
Skóre = 1 Střední riziko CMP/TE	Kyselina acetylsalicylová nebo warfarin, případně dabigatran 2× 150 (2× 110) mg/den* nebo rivaroxaban 1× 20 mg/den* <u>Preference:</u> warfarin (případně dabigatran nebo rivaroxaban)
Skóre > 1 Vysoké riziko CMP/TE	Warfarin, případně dabigatran 2× 150 (2× 110) mg/den* nebo rivaroxaban 1× 20 mg/den*

* podrobně dle SPC

6. LÉČBA VENÓZNÍHO TROMBOEMBOLISMU

Venózní tromboembolismus (tromboembolická nemoc - VTE) sdružuje dvě patogeneticky související podjednotky - hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE). U pacientů s manifestní HŽT je nežádoucí asymptomaticky přítomná i PE.

VTE se z pohledu léčebné strategie dělí do 3 skupin:

- provokovaná trombóza s přechodným vyvolávajícím momentem (operace, trauma),
- trombóza s přetrvávajícím vyvolávajícím momentem (trombóza provázející zhoubný nádor, jiná trombofilie),
- idiopatická trombóza (bez zjevného vyvolávajícího momentu).

Diagnóza VTE na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření má nízkou senzitivitu a specifitu, je vždy nutno ji ověřit zobrazovacími metodami – v případě žilní trombózy duplexní sonografií, v případě plicní embolie angio-CT nebo perfúzní plicní scintigrafií, většinou v kombinaci s ventilační scintigrafií nebo RTG.

6.1 Ambulantní léčba VTE

LMWH

- Zavedení LMWH umožnilo řadě pacientů s lehčím průběhem (relativně nízké riziko embolizace nebo krvácivých komplikací) ambulantní léčbu bez nutnosti hospitalizace.
- Před zahájením léčby musí být diagnóza VTE jednoznačně potvrzena zobrazovacími metodami. Výjimkou je neodkladné zahájení léčby při klinicky přesvědčivém podezření na masivní plicní embolii, bezprostředně ohrožující život.
- Léčba se zahajuje podáním LMWH spolu s warfarinem.
- LMWH se podává v terapeutické dávce podle hmotnosti pacienta (podle SPC příslušného LMWH), viz také tab. 2.
- Zpočátku je vhodné podávat LMWH ve dvou denních dávkách (kromě bemiparinu, který má delší poločas).
- Léčba LMWH může být ukončena nejdříve po 5 dnech současné léčby s warfarinem a po dosažení minimálně 2 hodnot INR v terapeutickém rozmezí s odstupem 24 hod.
- Při přetrvávání klinických známek floridní trombózy se pokračuje v duální léčbě LMWH + warfarin déle.
- Terapeutické rozmezí INR udržovat v rozmezí mezi 2,0 a 3,0.
- Délka terapie:
 - a) provokovaná VTE 3-6 měsíců
 - b) idiopatická VTE minimálně 6 měsíců, podle rizikových faktorů dlouhodobě až celoživotně
- Nutná současná komprese elastickou punčochou a chůze.
- U pacientů, kteří od počátku léčby nechodí, dochází k pomalejší rekanalizaci žilního řečiště.
- Rizika omezující dlouhodobou (déle než 6 měsíců) léčbu:
 - krvácivé komplikace,
 - nestabilita INR (méně než 40 % hodnot INR v terapeutickém rozmezí).

WARFARIN

Při léčbě venózního tromboembolismu warfarinem je velmi důležité udržování hladin INR v dostatečné terapeutické hladině, tj. $\geq 2,0$. Pro zvýšení bezpečí pacienta je doporučen následující algoritmus kontrol INR:

Tab. 12: Doporučené intervaly INR kontrol u léčby VTE

Počet předcházejících INR hodnot v terapeutickém rozmezí	Doporučený interval příští INR kontroly
1	5-10 dnů
2	2 týdny
3	3 týdny
4	4 týdny

RIVAROXABAN

Pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté je doporučená dávka 20 mg jednou denně. Snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno.

6.2 Léčba VTE u onkologických pacientů

- Vyšší riziko krvácivých projevů při léčbě warfarinem.
- Vyšší riziko klinické rekurence.
- Upřednostněna léčba LMWH – první měsíc plná dávka, a dalších 6 měsíců 2/3-3/4 původní dávky.
- Je-li indikace k dlouhodobé léčbě, pak dále LMWH v profylaktické dávce nebo léčba warfarinem.
- Ukončení léčby pokud již není žádné aktivní nádorové onemocnění, neprobíhá protinádorová léčba, došlo k rekanalizaci postiženého řečiště.

7. PREVENCE CESTOVNÍ TROMBÓZY

Cestovatelům, kteří podnikají dlouhé cesty, zejména lety, a kteří mají zvýšené riziko VTE (předchozí výskyt VTE, nedávný chirurgický zákrok nebo trauma, aktivní maligní proces, těhotenství, užívání estrogenů, pokročilý věk, omezená mobilita, těžká obezita nebo známá trombofilie) je doporučeno během cesty:

- 1. časté chození, cvičení lýtkových svalů, sezení na sedadlech sousedících s uličkou,**
- 2. používání kompresivních punčoch do výše kolen.**

K prevenci cestovní trombózy včetně těch, kdo mají zvýšené riziko VTE, není preventivní podávání kyseliny acetylsalicylové nebo antikoagulačních léků doporučeno.

Příloha č.1: LÉKOVÉ INTERAKCE S WARFARINEM (Holbrook a spol., 2005)

Stupeň ovlivnění účinku	Antiinfektiva	Kardiovaskulární léky	Analgetika, protizánětlivé léky, imunologika	CNS léky	GIT léky	Jiné léky a potraviny
POTENCIACE ÚČINKU						
Vysoce pravděpodobná	ciprofloxacin cotrimoxazol erythromycin flukonazol isoniazid metronidazol mykonazol	amiodaron klofibrát ditiagem fenofibrát propafenon propranolol	fenylbutazon piroxikam	citalopram sertralín	cimetidin omeprazol	anabolické steroidy <i>mango</i> <i>rybí olej</i>
Pravděpodobná	amoxicilin+klavulanát azitromycin klaritromycin itakonazol levofloxacin ritonavir tetracykliny	ASA fluvastatin chinin simvastatin	acetaminofen ASA celecoxib interferon tramadol	disulfiram fluvoxamin fentyoin	inhibitory protonové pumpy	fluorouracil tamoxifen <i>grapefruitová šťáva</i>
Možná	amoxicilin chloramfenikol kyselina nalidixová norfloxacin, ofloxacin terbinafin	disopyramid gemfibrozil	celecoxib indometacin leflunomid rofecoxib topické salicyláty		orlistat	akarbóza cyclophosphamid fluorouracil methotrexat <i>brusinková šťáva</i>
Vysoce nepravděpodobná	cefazolin sulfonamidy	bezaifibrát heparin	levamisol methyprednisolon	fluoxetin diazepam quetiapine		
INHIBICE ÚČINKU						
Vysoce pravděpodobná	griseofulvin nafcilin ribavirin rifampicin	cholestyramin	mesalamin	barbituráty karbamazepin trazodon		mercaptapurin
Pravděpodobná	ritonavir terbinafin	telmisartan	azathioprin sulfasalazin	chlordiazepoxid		cheláty vakcína proti chřipce multivitaminová supplementa raloxifen cyclosporin
Možná						
Vysoce nepravděpodobná		furosemid				

8. LITERATURA

1. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, February 2012; 141(2_suppl)
2. ČIHÁK, R., et. al., Fibrilace síní, Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace, Cor Vasa 2011,53 (Suppl 1)
3. KAREN, I., WIDIMSKÝ, J., et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře SVL ČLS JEP 2008
4. WIDIMSKÝ, P., HLINOMAZ, O., KALA, P., et al. Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevacemi ST. Doporučení České kardiologické společnosti 2009. Cor Vasa, 2009, 51, s. 724–740.
5. BĚLOHLÁVEK, J., ASCHERMANN, M. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG. Vnitř Lék, 2008, 54(Suppl. 1), 1S7–1S23.
6. ZIMA, T., SEIFERT, B. et al., Laboratorní metody, Část 1. Biochemické metody, Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, SVL ČLS JEP, 2008
7. PECKA, M., Laboratorní monitorování antikoagulační léčby, Doporučení pro klinickou praxi, Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti ČLS JEP, 2006
8. KESSLER, P., Prevence žilní tromboembolické nemoci v ortopedii, Doporučení pro klinickou praxi, Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti ČLS JEP, 2006
9. NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY, INDIKACE A DÁVKOVÁNÍ, ČSTH ČLS JEP, 2010
10. TISKOVÁ ZPRÁVA EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf
11. SPC léčivého přípravku Pradaxa, Xarelto, Eliquis, Warfarin, Lawarin, Fraxiparine, Fragmin, Zibor, Clexane, www.sukl.cz, www.emea.europa.cz
12. HOLBROOK A. M. et. al., Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions, Arch Intern Med/Vol 165, MAY 23, 2005

POUŽITÉ ZKRATKY

ADP – adenosindifosfát

AKS – akutní koronární syndrom

ASA – kyselina acetylsalicylová

BMS –bare metal stent - metalický stent

CHA₂DS₂-VASC –zkratka vytvořená z prvních písmen názvů rizikových faktorů (srdeční selhání - cardiac failure, hypertenze, věk ≥75 - age, diabetes mellitus, CMP v anamnéze - stroke, cévní choroba - vascular disease, věk 65-74 - age, ženské pohlaví - sex category), index 2 znamená dvojnásobnou váhu rizika

CHADS₂ – zkratka vytvořená z prvních písmen názvů rizikových faktorů (srdeční selhání - cardiac failure, hypertenze, věk - age, diabetes mellitus, CMP v anamnéze - stroke), index 2 znamená dvojnásobnou váhu rizika

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervový systém

CrCL – clearance kreatininu

DES – drug eluting stent - lékem potahovaný stent

GIT – gastrointestinální systém

HŽT – hluboká žilní trombóza

INR – mezinárodní normalizovaný poměr,

KVO – kardiovaskulární onemocnění

LMWH – low molecular weight heparin (nízkomolekulární heparin)

PCI – perkutánní koronární intervence

PE – plicní embolie

SPC – summary of product characteristics - souhrn údajů o přípravku

SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitor)

t_{1/2} – poločas eliminace léku

TE – tromboembolismus

TIA – transitorní ischemická ataka

UFC – unfractionated heparine - nefrakcionovaný heparin

VTE – venózní tromboembolická nemoc

POZNÁMKY

POZNÁMKY

TISK TOHOTO DOPORUČENÉHO POSTUPU BYL PODPOŘEN SPOLEČNOSTMI:



Bayer HealthCare



GlaxoSmithKline

Doporučený postup byl vytvořen s podporou Nadačního fondu Praktik

NADAČNÍ FOND
PRAKTIK

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN: 978-80-86998-62-6



© 2013, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP