

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře



ANTITROMBOTICKÁ PREVENCE A LÉČBA V PRIMÁRNÍ PÉČI

Autoři:

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
garant za Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

NOVELIZACE 2018



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, Sokolská 31, Praha 2

Tisk podpořen společnostmi



ANTITROMBOTICKÁ PREVENCE A LÉČBA V PRIMÁRNÍ PÉČI

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018

Autoři:

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

garant za Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

MUDr. David Halata

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Michal Prokeš

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

OBSAH

1. DEFINICE	3
2. PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA	4
3. ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA	6
4. TERAPEUTICKÝ POSTUP V PŘÍPADĚ KRVÁCENÍ PŘI ANTITROMBOTICKÉ LÉČBĚ OAC	15
5. PERIOPERAČNÍ MANAGEMENT U NEMOCNÝCH NA ANTITROMBOTICKÉ LÉČBĚ S NOAC	16
6. PREVENCE VTE V ORTOPEDII A PO OPERACÍCH PRO NÁDOR V DUTINĚ BŘIŠNÍ	17
7. PREVENCE CMP U NEVALVULÁRNÍ FIBRILACE SÍNÍ	18
8. LÉČBA VENÓZNÍHO TROMBOEMBOLISMU	18
9. PREVENCE CESTOVNÍ TROMBÓZY	20
10. DOPORUČENÝ POSTUP ČESKÉ NEUROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI PRO PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCI A LÉČBU ISCHEMICKÉ CMP, 2016 (12)	20
11. LITERATURA	22
12. TABULKY	23

Seznam v textu použitých zkratk

ADP – adenosindifosfát
AP – angina pectoris
AKS – akutní koronární syndrom
APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ASA – kyselina acetylsalicylová
BMS – bare metal stent – metalický stent
CABG – aortokoronární bypass
CHA2D S2–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
CMP – cévní mozková příhoda
COX-1 – cyclooxygenáza 1
CNS – centrální nervový systém
CrCL – clearance kreatininu
DAPT – duální protidestičková léčba
DES – drug eluting stent – lékem potahovaný stent
GIT – gastrointestinální systém
HFS – zlomenina proximálního femuru
HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie
HŽT – hluboká žilní trombóza
iCMP – ischemická CMP
INR – mezinárodní normalizovaný poměr
ICHDK – ischemická choroba DK
KVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
LMWH – low molecular weight heparin (nízkomolekulární heparin)
NSA – nesteroidní antiagregistika
OAC – orální antikoagulancia
PAD – aterosklerotické onemocnění periferních tepen
PCI – perkutánní koronární intervence
PE – plicní embolie
PIP – inhibitory protonové pumpy
POCT – Point of care testing – metoda používaná v místě poskytování péče
PT – protrombinový čas (Quickův test)
NOAC – nová přímá orální antikoagulancia
NSTEMI – infarkt myokardu bez elevace ST
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
TEP – totální endoprotéza
TIA – transitorní ischemická ataka
UA – nestabilní angina pectoris
UFH – unfractionated heparine – nefrakcionovaný heparin
VTE – venózní tromboembolická nemoc
STEMI – infarkt myokardu s elevací ST

ÚVOD

Všeobecní praktičtí lékaři se běžně a za různých klinických situací setkávají s pacienty, kteří vyžadují antitrombotickou léčbu v režimu preventivním nebo léčebném. Tento doporučený postup shrnuje a aktualizuje předchozí doporučené postupy SVL ČLS JEP na toto téma z let 2013 a 2015 (1,2). Vychází z doporučení Evropské a České kardiologické společnosti (3–9), Doporučení EHRA (European Heart Association) (10,11), České neurologické společnosti (12), Doporučení České angiologické společnosti (13, 14), Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu (15)* a 9. ACCP 2012 (16).

*Podpořeno institucionální podporou MZ ČR RVO VFN 64165.

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). Léčbu, která pak vede k rozpuštění již vzniklého trombu, nazýváme trombolytická léčba.

1.1. LÉČBA PROTIDESTIČKOVÁ (ANTIAGREGAČNÍ)

Ovlivňuje hemostázu narušením funkce trombocytů. Nejznámějším protidestičkovým lékem je **kyselina acetylsalicylová (dále 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. Ve stejné indikaci se podává **klopidogrel**, ireverzibilní antagonist destičkového receptoru pro ADP 2Y₁₂, jehož účinek trvá rovněž po celou dobu životnosti trombocytů. K léčbě akutních koronárních syndromů jsou nyní indikovány i účinnější perorální inhibitory receptoru ADP 2Y₁₂ ireverzibilní **prasugrel** a reversibilní **tikagrelor**.

1.2. LÉČBA ANTIKOAGULAČNÍ

Zabraňuje různými mechanismy genezi trombinu a následné přeměny fibrinogenu na fibrin. Mezi parenterálně aplikovaná antikoagulantia patří **heparin**, který po aktivaci antitrombinu nepřímo blokuje trombotický účinek trombinu a **bivalirudin**, který trombin inhibuje přímo. Mezi injekčně podávaná antikoagulantia patří dále **nízkomolekulární hepariny (LMWH) a fondaparinux**, které nepřímo, za účasti antitrombinu, inhibují aktivovaný F Xa. Mezi perorální antikoagulantia (OAC) řadíme **warfarin**, který potlačuje tvorbu funkčních prokoagulačních faktorů závislých na vitamínu K (protrombinu, F VII, F IX a F X), a tzv. **nová perorální antikoagulantia (NOAC)**, která vyvolávají buď přímou inhibici trombinu (**dabigatran-etexilát**), nebo přímou inhibici aktivovaného F Xa (**apixaban, edoxaban, rivaroxaban**).

1.3. LÉČBA TROMBOLYTICKÁ

Aktivuje fibrinolytické štěpení fibrinového trombu. Je vedle chirurgické léčby jedinou aktivní metodou léčby trombózy a opětovné obnovy reperfúze. Úspěšnost trombolytické léčby, nyní s rekombinantním lidským přímým aktivátorem plasminogenu (t-PA) a jeho analogy, závisí na včasnosti podání. Intravenózní aplikace t-PA má být u ischemického iktu provedena do 3–4 hodin od jeho vzniku, u infarktu myokardu má být od vypuknutí obtíží (retrosternální bolesti) aplikována do 6 hodin, pokud není možné pacienta do 1 hodiny transportovat k PCI a u plicní embolie má být reperfúze s t-PA zahájena a provedena do 2 hodin. Indikace kontinuálního intravenózního podávání trombolytika jsou arteriální a žilní uzávěry, včetně plicní embolie.

2. PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA

2.1. VOLBA LÉKU

První volbou k protidestičkové léčbě je ASA. Ve specifických indikacích a v případě nesnášenlivosti/alergie na ASA je pak indikován klopidogrel. V určených kardiologických indikacích je indikována **duální protidestičková léčba (DAPT)** v kombinacích ASA + klopidogrel, ASA + prasugrel a nebo ASA + ticagrelor. Samotný klopidogrel je již dle stávajících doporučení indikován jen u ICHDK, kde se má lepší účinek než léčba s ASA, a v neurologii po prodělané ischemické CMP, jak bude uvedeno dále.

Stručná charakteristika farmakologického profilu základních perorálních protidestičkových léků, včetně instrukce, kdy se mají vysazovat před operací, je uvedena v tabulce č. 1.

2.2. HLAVNÍ INDIKACE PROTIDESTIČKOVÝCH LÉKŮ:

- Prevence a léčba arteriální okluze u aterosklerotických onemocnění.
- Prevence CMP u nevalvulární fibrilace síní s CHA2DS2–VASc score 0–1 (viz tabulka č. 2). Ta se však ukazuje být méně účinná než léčba s OAC, které se u mužů nasazují od skóre 2 a u žen při skóre 3, jak bude uvedeno dále v části věnované antikoagulační léčbě. Protidestičková léčba s ASA se zde indikuje jen při kontraindikaci OAC.

2.2.1. PRIMÁRNÍ PREVENCE KARDIOVASKULÁRNÍCH PŘÍHOD

Význam ASA v primární prevenci kardiovaskulárních příhod je nejistý a u každého pacienta musí být zvažováno riziko krvácivých komplikací.

- Primární prevence je vhodná u hypertoniků ve věku nad 50 let se středně zvýšenou plazmatickou koncentrací kreatininu nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($\geq 5\%$), pokud nemají sklon ke krvácení. Podávání ASA v nízkých dávkách 100 mg je vhodné zahájit až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku.
- Z neurologické indikace může být ASA v nízkých dávkách 100 mg podávána při primární prevenci ischemické CMP u žen po 45 letech věku, pokud u nich není zvýšené riziko krvácení a mají dobrou gastrointestinální toleranci. Účinnost této prevence je ale nízká.

2.2.2. SEKUNDÁRNÍ PREVENCE KARDIOVASKULÁRNÍCH PŘÍHOD PŘI ICHS ATEROSKLEROTICKÉHO PŮVODU.

- Užívání ASA v nízkých dávkách je zde podloženo důkazy. 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.
- Přidání klopidogrelu k ASA (DAPT) pak vede ke snížení kardiovaskulárních příhod o dalších 20 %.
- Nyní však jsou k sekundární prevenci po akutním koronárním syndromu (infarkt myokardu s ST elevací (STEMI), nebo bez elevace ST (NSTEMI) a nestabilní (AP) po provedení primární PCI a zavedení intrakoronárního stentu indikovány k DAPT spolu s ASA místo klopidogrelu účinnější tikagrelor, nebo v případě nižšího rizika krvácení prasugrel.
- Nevýhodou klopidogrelu je totiž pomalý nástup protidestičkového účinku a variabilita jeho účinnosti (v naší populaci je asi 20% tzv. pomalých metabolizátorů klopidogrelu s mutací alel CYP 2 C 19 2* a 3*, která odpovídá za přeměnu klopidogrelu v játrech na účinnou látku). Proto má být klopidogrel spolu s ASA v této indikaci podáván jen pokud tikagrelor, nebo prasugrel nejsou k dispozici, nebo po 1 roce jejich předchozího užívání v rámci DAPT.
- Indikací DAPT klopidogrelu + ASA je jen PCI provedená u nemocných s chronickou stabilní AP po proběhlém IM, nebo u pacientů, kteří prodělali intrakraniální krvácení nebo užívají OAC, či byli pro IM léčeni trombolýzou.

Délka DAPT po reperfuční léčbě akutních koronárních syndromů a zavedení intrakoronárního stentu závisí na zvážení rizika krvácení proti riziku zamýšlené prevenci trombotické komplikace. Délka léčby s DAPT ASA + ticagrelor, nebo prasugrel trvá při vysokém riziku krvácení 3–6 měsíců, standardně 12 měsíců. K výpočtu skóre rizika a délky podávání slouží kalkulátory dostupné na internetu (www.daptstudy.org nebo www.precisedaptscore.com). Doba rizikového období trombotické komplikace však po implantaci dnes nejvíce používaných lékových stentů DES trvá až 3 roky. V tomto období je proto obzvláště nebezpečné protidestičkovou léčbu vysazovat. Z tohoto důvodu se ASA v nízkých dávkách při operaci u těchto pacientů nevysazuje (viz tabulka 1). Vzhledem k možným zažívacím potížím při dlouhodobé léčbě s ASA je doporučeno užívat spolu s PIP.

Indikaci k DAPT dnes určuje kardiolog, ale praktický lékař se s těmito pacienty setká a bude nucen řešit některé komplikace, proto je uvádíme. Zvláště rizikové budou situace, kdy se jedná o nemocné s akutním koronárním syndromem léčené DAP, kteří mají mít pro fibrilaci síní současně podávána i antikoagulancia (warfarin, nebo NOAC). Jedná se pak o tzv. triple-therapy. Tato problematika bude projednána dále ve stati o antikoagulační léčbě.

2.2.3.

Po prodělané ischemické CMP, nebo TIA, či při asymptomatické stenóze karotické vnitřní arterie a po karotické endartektomii se doporučuje k sekundární prevenci trombotické příhody užívat ASA. Při intoleranci ASA pak klopidogrel. Po stentingu karotické tepny se pak 1 měsíc podává DAPT ASA + klopidogrel.

2.2.4.

Protidestičková léčba s klopidogrelem je dále indikována u ICHDK. Pokud je současně pro fibrilaci síní indikována léčba s OAC, musí být warfarin udržován na hodnotě INR 2,0–2,5, a pokud jsou podávána NOAC, tak jen v nižším dávkování.

2.2.5.

Protidestičková léčba s ASA je také indikována u dalších onemocnění periferních tepen (PAD), jako je onemocnění mesenterických a ledvinných tepen.

2.3. DÁVKOVÁNÍ PERORÁLNÍCH PROTIDESTIČKOVÝCH LÉKŮ

• ASA:

Jako optimální dávka ASA je doporučena dávka 75–150 mg denně, která byla stejně účinná jako vyšší dávky při nižším výskytu krvácivých komplikací. V akutních situacích se nehodí tzv. enterosolventní formy přípravků s ASA. Jejich účinek je po resorpci z tenkého střeva proti prosté lékové formě (např. Anopyrin) opožděn. Bylo také zjištěno, že enterosolventní formy ASA jsou méně účinné u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (18).

• Inhibitory receptoru ADP 2Y₁₂:

Optimální dávka klopidogrelu je 75 mg/den, při zahájení léčby akutního syndromu 300–600 mg per os. Léčba s tikagrelorem má být spolu s ASA zahájena jednorázovým podáním vyšší dávky 180 mg, pak dvakrát denně 90 mg. U osob s vysokým rizikem aterosklerotických komplikací se po roce přechází na dávkování 60 mg tikagreloru 2x denně. Dávkování prasugrelu začíná jednorázovou nasycovací dávkou 60 mg a pak se pokračuje v dávce 10 mg jednou denně. U nemocných ve věku vyšším 75 let se však pro vyšší riziko krvácení prasugrel nepodává.

2.4. MONITOROVÁNÍ PROTIDESTIČKOVÉ LÉČBY

Existuje fenomén, který se nazývá „rezistence na ASA“. Znamená (klinicky) selhání protektivního účinku ASA před trombotickou komplikací nebo (laboratorně) neschopnost způsobit in vitro prokazatelnou inhibici destičkových funkcí.

Monitorování účinku ASA nebo klopidogrelu je v indikovaných případech předmětem specializovaného hematologického vyšetření (19).

2.5. OPATŘENÍ PŘI PROTIDESTIČKOVÉ LÉČBĚ V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ U KVO

- Je-li indikováno vysazení protidestičkové léčby před chirurgickým zákrokem, je potřeba klopidogrel, tikagrelor a prasugrel pro dosažení opětovné normální hemostázy vysadit minimálně 5–7 dní před operací (viz tabulka 1).
- Standardní praxe rutinního vysazování ASA před chirurgickým zákrokem může být pro některé skupiny pacientů nebezpečná, zejména pro ty v sekundární prevenci KVO. V perioperačním období jsou přítomny prozánětlivé a protrombotické podmínky, které zvyšují riziko vzniku AKS. Po vysazení ASA se zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod trojnásobně a průměrná doba od vysazení ASA do vzniku AKS se pohybuje od 8 do 11 dnů.
- U pacientů s přítomnou ICHS nebo jiným manifestním KVO by vysazení ASA mělo být zvažováno pouze tehdy, pokud rizika krvácení převyšují rizika vzniku aterosklerotické příhody.

- U pacientů se středním až vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod je v případě nekardiální operace doporučeno nepřerušovat podávání ASA. U pacientů s nízkým rizikem KVO příhod je možno přerušit podávání ASA 7–10 dnů před operací.
- U pacientů s koronárním stentem, kteří užívají DAPT, je doporučeno odložení elektivní operace o minimálně 6 týdnů po implantaci metalického stentu a minimálně 6 měsíců po implantaci stentu uvolňujícího léky.
- U pacientů, kteří užívají ASA a je u nich plánován CABG je doporučeno podávání ASA v perioperačním období nepřerušovat. U pacientů před CABG, kteří užívají duální protidestičkovou léčbu, je doporučeno přerušit podávání klopidoogrelu 5 dní před operací, ale pokračovat v podávání ASA.
- U pacientů, kteří užívají ASA nebo klopidoogrel v primární prevenci, je možné je vysadit bez většího rizika.
- S výjimkou intrakraniální chirurgie a transuretrální prostatektomie nevede podávání ASA v perioperačním období k vyšší závažnosti krvácivých komplikací a zvýšení mortality.
- Podávání ASA a klopidoogrelu by mělo být znovu zahájeno za 24 hodin (nebo další den ráno) po chirurgickém zákroku.
- 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.

3. ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

3.1. PARENTERÁLNÍ (INJEKČNÍ) PŘÍPRAVKY

3.1.1. NEFRAKCIONOVANÝ HEPARIN (UFH)

Má relativně nevýhodné farmakokinetické vlastnosti, rychlý nástup účinku, krátký poločas, nutnost monitorování účinku. Hodí se spíše k ošetření akutních stavů na lůžkovém oddělení. Heparin za účasti antitrombinu inhibuje zejména trombin. Je vyráběn ze zvířecí tkáně.

3.1.2. NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY (LMWH)

Jsou izolovány z UFH heparinu jeho frakcionací. LMWH (tabulka č. 3) mají pro ambulantní sféru nesporné výhody, mají příznivý poměr účinnost/bezpečnost a velmi dobře předvídatelnou antitrombotickou odpověď (inhibují F Xa), takže je běžně není nutno monitorovat koagulačními testy, s výjimkou rizikových stavů (viz odst. 3. 1. 5).

3.1.2.1. INDIKACE K LÉČBĚ LMWH

- Léčba žilní tromboembolické nemoci (viz kap. 7).
- Profylaxe žilní tromboembolické nemoci v perioperačním období, zejména v oblasti ortopedie (viz kap. 6) a všeobecné chirurgie.
- Přemostění období vysazení OAC (například warfarinu) v souvislosti s invazivním výkonem (viz odst. 6. 1.).
- Antikoagulační léčba v graviditě.
- Prevence krevního srážení během hemodialýzy.
- Léčba nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu.

3.1.2.2. DÁVKOVÁNÍ LMWH

Dávka se stanovuje podle indikace (profylaxe, míra rizika, léčba) a podle váhy pacienta. U každého preparátu dle daného SPC. Základní přehled viz tabulka č. 4.

3.1.2.3. MONITORING LÉČBY S LMWH

Laboratorní kontrola účinnosti LMWH je indikována:

- při renální insuficienci (hrozí kumulace LMWH, nejvýznamněji u bemiparinu)
- v graviditě (zrychlena eliminace LMWH)
- při léčbě dětí (eliminace LMWH se liší od dospělých)

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

Terapeutické rozmezí: profylaxe 0,2–0,4 anti Xa IU/ml, léčba 0,6–1,0 anti Xa IU/ml.

Podrobnosti jsou uvedeny v SPC jednotlivých LMWH.

3.1.2.4. KRVÁČIVÉ KOMPLIKACE PŘI LÉČBĚ HEPARINEM/LMWH.

- Pacient se závažným krvácením by měl být léčen za hospitalizace. Antidotem UFH heparinu je protamin, jeho i.v. dávka musí být monitorována, např. testem APTT. Ten může být použit s nižším efektem i při klinicky významném krvácení po léčbě s LMWH. Indikováno je zde podání protaminu v dávce 1 mg na 100 IU LMWH podaného v posledních 8 hodinách, 50 % s.c. do místa vpichu LMWH a 50 % i.v.

3.1.2.5. HEPARINEM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPENIE (HIT)

- Je autoimunitní reakce proti komplexům heparinu s destičkovým faktorem 4 (PF4), při kterém dochází k rozvoji prokoagulačního stavu a spotřebě destiček.
- HIT je charakterizována poklesem počtu trombocytů, ke kterému dochází nejčastěji mezi 5. a 10. dnem od zahájení léčby s heparinem nebo LMWH.
- 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 a v průběhu léčby s heparinem, nebo LMWH je proto nutno kontrolovat krevní obraz v souladu s příslušným SPC a sledovat počet destiček.
- Při pooperační profylaxi s LMWH je doporučeno monitorovat krevní obraz každý 2.–3. den mezi 4.–14. dnem léčby.

Při nutné antikoagulační léčbě je u nemocných s prokázaným HIT možné použít přímé inhibitory trombinu, jako je bivalirudin, nebo při profylaxi VTE fondaparinux (viz dále).

3.1.2.6. KONTRAINDIKACE PODÁVÁNÍ LMWH

- Přecitlivělost na účinnou látku nebo na některou z pomocných látek.
- Trombocytopenie (HIT) po LMWH v anamnéze a s průkazem HIT (viz bod 3. 1. 7).
- Aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení v souvislosti s poruchami krevní srážlivosti (s výjimkou diseminované intravaskulární koagulace, která není způsobena heparinem).
- Organická poškození se sklonem ke krvácení, např. aktivní žaludeční či duodenální vřed.
- CMP s krvácením.
- Akutní infekční endokarditis.
- Těžké poškození ledvin (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$) u pacientů léčených terapeutickou dávkou LMWH pro VTE, nestabilní AP a non-Q infarkt myokardu.
- U elektivních chirurgických výkonů je lokoregionální anestezie kontraindikována, pokud je současně podáván nízkomolekulární heparin v léčebných indikacích.

3.1.3. FONDAPARINUX

Je to další parenterální inhibitor F X^a, který je na rozdíl od LMWH vyráběn syntetickou cestou. Jeho poločas je 17 hodin, tedy delší než u LMWH.

Fondaparinux je registrován k profylaxi VTE po ortopedických operacích, zejména u fraktur horního konce kosti stehenní, jiných operací s vysokým rizikem VTE v dutině břišní (například karcinomu) a u nepohyblivých interně nemocných pacientů (například se srdeční insuficiencí NYHA III–IV) v dávce 2,5 mg s.c. denně. Délka profylaxe je 7–9 dní, u interně nemocných 6–14 dní (po dobu imobilizace) a po vysoce rizikových operacích (např. operace fraktury horního konce femuru) až 28 dnů. Novou indikací fondaparinuxu je ambulantní léčba akutní symptomatické spontánní tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy. Léčbu v dávce 2,5 mg jednou denně s.c. je zde třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy a po vyloučení současné flebotrombózy (hluboké žilní trombózy) nebo tromboflebitidy ve vzdálenosti menší než 3 cm od safenofemorální junkce. Injekční léčba, kterou si po poučení mohou aplikovat i sami pacienti, má trvat nejméně 30 dnů a nejdéle 45 dnů u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických komplikací. Další indikací fondaparinuxu je také konservativní farmakologická léčba nemocných s nestabilní AP / IM bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI) nebo s IM s elevací úseku ST (STEMI) opět v dávce 2,5 mg s.c. 1x denně, u IM se ale první dávka podává i.v. Pro ambulantní praxi se hodí, že při léčbě s fondaparinuxem je na rozdíl od LMWH prakticky negativní riziko vzniku HIT. To se využívá při profylaxi VTE u osob s HIT, kdy se místo LMWH použije fondaparinux, který se na destičkový faktor 4 nenavazuje a zkříženě nereaguje ani s HIT protilátkami.

3.1.4.

Do této skupiny je možné nyní zařadit i přímý inhibitor trombinu bivalirudin, který je indikován u dospělých pacientů, kteří podstupují PCI včetně pacientů s IM s elevací ST úseku (STEMI), kteří podstupují primární PCI. Dále je určen k léčbě dospělých pacientů s nestabilní AP / IM bez elevace ST úseku (UA/NSTEMI), kteří jsou indikováni k neodkladné nebo časně intervenci. Bivalirudin by zde měl být podáván současně s ASA a klopido-grelem. Je podáván jako intravenózní bolus v dávce 0,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, bezprostředně následovaný intravenózní infúzí 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta/hod, nejméně po celou dobu trvání zákroku.

3.2. PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA (OAC)

3.2.1. WARFARIN

Je to přípravek kumarinu, antagonistu vitamínu K. Při vyvolaném nedostatku vitamínu K jsou pak při léčbě s warfarinem syntetizovány nefunkční koagulační faktory (protrombin, FVII, F IX a FX), které ztrácí svoji fyziologickou funkci vázat se na fosfolipidovou matrix – tzv. PIVKA faktory (Protein Induced by Vitamin K Antagonist) a nedochází k jejich aktivaci a tvorbě trombinu.

3.2.1.1. INDIKACE WARFARINU A DÉLKA LÉČBY

- Léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie.
- Prevence ischemické CMP nebo systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní po výpočtu rizika kardioembolického iktu dle skórovacího systému CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (tabulka 2). K antikoagulační léčbě se má přistoupit v těchto situacích:
- Pokud je u mužů docíleno skóre 1 a u žen 2. Zde však ještě rozhoduje věk pacienta (65 let a výše), jeho klinický stav a další rizika.
- Jasná je pak již indikace orálních antikoagulancií (warfarin nebo NOAC) při nálezů skóre 2 a výše (u žen 3). Pokud je ale u těchto nemocných zjištěno skóre rizika krvácení HAS-BLED (20) (tabulka č. 5) vyšší než 3, má již být místo warfarinu použito NOAC. Je to z důvodů nižšího výskytu intrakraniálních krvácení. Na druhou stranu je zase použití NOAC nevhodné, pokud je u nemocného zjištěna hodnota clearance kreatininu (CrCl) nižší než 30 ml/min., respektive u apixabanu nižší než 25 ml/min. (viz dále).
- U nemocných s valvulární fibrilací síní je pak k prevenci CMP a systémové embolizace indikován již jen warfarin. Jedná se většinou o nemocné s revmatickou vadou mitrální chlopně. Warfarin se k této prevenci indikuje i u nemocných s náhradou srdeční chlopně.
- Dalšími indikacemi k léčbě warfarinem jsou:
 - sekundární prevence IM a prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po IM.
 - léčba a prevence TIA a iktu.

Antikoagulační léčbu s warfarinem provádíme nejméně 6–8 týdnů v případě indikace prevence tromboembolicke choroby v šestinedělí a 3 měsíce po symptomatických žilních trombózách. Většinou však léčba žilního tromboembolismu s warfarinem trvá 6–12 měsíců i déle, v závislosti na klinických projevech onemocnění a na výskytu, či odstranění rizikových faktorů podporujících trombofilii. Při prevenci ischemického iktu je pak warfarin podáván u nemocných s fibrilací síní prakticky „celoživotně“. Ukázalo, že se při léčbě warfarinem snížila incidence ischemického kardioembolického iktu u nemocných s fibrilací síní o 60 %.

3.2.1.2. DÁVKOVÁNÍ WARFARINU

- Podávání je 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 tak učinit 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.

3.2.1.3. MONITORING LÉČBY WARFARINEM

- 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 režimu.

3.2.1.4. 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) Rychle zahájení warfarinizace v indikacích, kdy je potřeba rychle dosáhnout léčebného účinku. (tabulka č. 6)
 - Léčba se vždy zahajuje současným podáváním LMWH s. c. v terapeutických dávkách 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 24hodinovém intervalovém odstupu.
 - Iniciální dávky warfarinu jsou 5–10 mg. Iniciální 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, pak denně do opakovaného docílení INR 2,0, kdy již souběžnou léčbu s LMWH přerušíme.

3.2.1.5. 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.

(viz tabulka č. 7)

3.2.1.6. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINNOST WARFARINU:

3. 2. 1. 6. 1 COMPLIANCE PACIENTA

Předpokladem dobré compliance pacienta jsou

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

3. 2. 1. 6. 2

Genetické faktory u osob léčených warfarinem a jejich vliv na variabilitu účinku. Biotransformace warfarinu, jeho aktivita a vylučování v lidském organismu jsou však rozdílné i individuálně. Závisí totiž na podílu zastoupení různých forem cytochromů systému P450 v jaterních buňkách, který je dědičně závislý. Je tím možné vysvětlit až 40% rozdíly v senzitivitě léčených osob na warfarin, nehledě na užívání dalších léků, které rovněž ovlivňují aktivitu cytochromů P450. Je to zaviněno výskytem různých polymorfizmů genu pro cytochrom CYP 2C9, který je odpovědný za konverzi farmakologicky účinného S–enantiomeru warfarinu na jeho neaktivní metabolit. Pacientům s alelami 2C9*2 (C 430 T) a 2C9*3 (A 1075C) stačí totiž k udržování optima INR menší dávky warfarinu než pacientům s alelou 2C9*1. Další riziko krvácení zvyšuje mutace v genu VKORC1. Tato mutace vede k nižší tvorbě enzymu VKORC1. Její výskyt pak u svého nositele zvyšuje opět sensitivitu na léčbu warfarinem, protože obnova účinné redukované formy vitamínu K je u něj snížena. Pokud se obě mutace vyskytují současně, dochází u jejich nositelů (v ČR u asi 30 % osob) při léčbě s warfarinem častěji ke krvácení. To lze sice částečně eliminovat častou monitorací PT prováděnou v kratších intervalech a úpravou dávky warfarinu. Vhodnější je však léčba s NOAC (21).

3. 2. 1. 6. 3 NELÉKOVÉ INTERAKCE S WARFARINEM

- Nadměrný příjem vitamínu K vede k warfarinové rezistenci.
- Nedostatečný nebo nepravidelný příjem vitamínu K vede k nestabilnímu antikoagulačnímu účinku warfarinu.
- Dietní doporučení:
 - vyvážaná 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. Přehled nelékových interakcí s warfarinem udává tabulka č. 8.

3. 2. 1. 6. 4 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 je v příloze č. 1.

3. 2. 1. 6. 4.1 ANALGETICKÁ LÉČBA U WARFARINIZOVANÉHO PACIENTA

- Nepodávat salicyláty, kromě kyseliny acetylsalicylové v antitrombotických dávkách v indikovaných případech. Pokud možno nepodávat: NSA vč. koxibů, analgetika kombinovaná s barbiturátem.
- Možno podávat: metamizol (Novalgin), paracetamol (v případě nepřetržitého podávání 2000 mg denně a více zkontrolovat INR), , kodein, opiáty, opatrně tramadol.
- V případě nutnosti podání NSA volit diclofenac v co nejnižší dávce. Současně je potřeba podávat PIP.

3. 2. 1. 6. 4.2 ANTIPYRETIKA U WARFARINISOVANÉHO PACIENTA:

Možno podávat: metamizol (Novalgin), paracetamol (v případě nepřetržitého podávání 2000 mg denně a více zkontrolovat INR).

- Pozor na možnou potenciaci antikoagulačního účinku horečkou.

3. 2. 1. 6. 4.3 ANTIBIOTICKÁ LÉČBA U WARFARINIZOVANÉHO PACIENTA

- Pokud možno se vyhnout podávání kotrimoxazolu a metronidazolu, při současném podávání je třeba snížit dávku warfarinu a zkontrolovat INR do 5 dnů. Opatrnost se doporučuje při podávání azithromycinu a klarithromycinu, doxycyklinu a jiných tetracyklinů, fluorochinolonů.
- Možno podat: penicilinová antibiotika, cefalosporiny, nitrofurantoin.
- Antidepresiva ze skupiny SSRI (citalopram, sertralin, fluoxetin a fluvoxamin) zvyšují účinek warfarinu. Při jejich nasazení zkontrolujte po týdnu INR.

3. 2. 1. 6. 4.4 ANTISEKRETORIKA (H2R ANTAGONISTÉ A PIP)

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

3. 2. 1. 6. 4.5 WARFARIN V KOMBINACI S PROTIDESTIČKOVÝMI LÉKY

a) Nemocní s fibrilací síní.

Asi 15 % pacientů s fibrilací síní prodělalo IM a u asi 5–15 % pacientů s fibrilací bude někdy v průběhu jejich života zapotřebí provést stenting. To pak vyžaduje pečlivé zvážení antitrombotické terapie v kontextu rizika krvácení, CMP a výskytu AKS. Souběžná preskripce OAC (warfarin nebo NOAC) a antiagregancií, zejména tzv. trojitá léčba (triple therapy), zvyšuje absolutní riziko závažného krvácení. Monoterapie s OAC se použije u pacientů s fibrilací síní, pokud mají stabilní ICHS, bez akutního koronárního syndromu a/nebo neprodělali koronární intervenci v předchozích 12 měsících. Na druhé straně, u pacientů s fibrilací síní léčených pro akutní koronární syndrom, a u těch, jimž byl zaveden koronární stent, je již doporučeno krátkodobé podávání trojkombinace OAC, klopidogrelu a ASA, následované OAC plus jeden protidestičkový lék, většinou klopidogrel. Účinnější protidestičkové léky prasugrel, nebo tikagrelor se zde pro vysoké riziko krvácení nepodávají.

b) Nemocní s akutní hlubokou žilní embolií, nebo plicní embolií.

U těchto nemocných léčených OAC může opět dojít k výskytu akutního koronárního syndromu, kdy je současně nutné použít i protidestičkové léky. Pacienti s nedávnou nebo rekurentní hlubokou žilní trombózou či plicní embolizací by měli být s OAC léčeni jak během stentingu, tak i po něm. Obecně se zde doporučuje krátkodobá trojitá léčba (OAC, ASA, klopidogrel), následovaná obdobím duální léčby (OAC plus jedno antiagregans). Je-li podáváno NOAC, má být podle konsenzuálního doporučení podávána nejnížší možná dávka účinně zajišťující antikoagulaci.

3.2.1.7. KONTRAINDIKACE PODÁVÁNÍ WARFARINU

• Těhotenství

Výjimkou je zde snížení rizika komplikací v těhotenství u žen s mechanickými chlopenními náhradami, kdy je zcela zásadní udržet antikoagulační léčbu v terapeutickém rozmezí. U nemocných užívajících ≤ 5 mg warfarinu je upřednostňováno užívání warfarinu během těhotenství a převedení na UFH před porodem. U nemocných užívajících vyšší dávky warfarinu je dávana přednost převedení na LMWH během prvního trimestru s nutností pravidelné monitorace anti-Xa (terapeutické rozmezí 0,8–1,2 IU/ml) a podávání warfarinu po prvním trimestru.

- 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 arterií.
- 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.

3.2.1.8. 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.

Úprava dávkování warfarinu při hodnotách INR mimo terapeutické rozmezí je v tabulce č. 9.

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. 1. 8. 1 OPATŘENÍ, JE-LI INR > 5

Opatření uvádí tabulka č. 10. Zároveň je doporučeno:

- varovat před větší fyzickou aktivitou.
- u pacientů s projevy krvácení doporučit hospitalizaci.
- při klinicky závažném krvácení doporučit hospitalizaci i při INR < 5.

3.2.1.9. 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, nejpozději za 2 týdny.

3.2.1.10. POSTUP PŘI PERIOPERAČNÍM ZAJIŠTĚNÍ U NEMOCNÝCH LÉČENÝCH WARFARINEM.

a) INR se stanovuje týden před plánovaným chirurgickým zákrokem a warfarin se pak vysazuje 1 až 5 dnů před chirurgickým zákrokem.

Délka přerušování léčby warfarinem závisí na naměřené hodnotě INR:

Warfarin se vysazuje:

- 5 dnů před chirurgickým zákrokem, je-li INR > 4,0
- 3 dny před chirurgickým zákrokem, je-li INR = 3,0 až 4,0
- 2 dny před chirurgickým zákrokem, je-li INR = 2,0 až 3,0.
- INR se pak ještě stanovuje večer před chirurgickým zákrokem. Pokud hodnota INR neklesla a INR je stále > 1,8, podává se 0,5 až 1 mg vitamínu K perorálně nebo intravenózně.

K překlenutí antikoagulace je pak u nemocných s vysokým rizikem hyperkoagulace možné do doby k operaci použít LMWH (má krátký poločas 8 hodin) v terapeutických dávkách a 24 hodin před výkonem jej vysadit.

b) 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 stavění krvácení jsou doporučena lokální opatření
- komprese, steh, lokální aplikace trombinu, výplachy kyselinou tranexamovou),
- operace katarakty,
- punkce kloubu,
- malá kožní excize,
- gastrokopie,
- 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.

3.2.2. NOVÁ PŘÍMÁ PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA (NOAC)

3.2.2.1. INDIKACE NOAC A JEJICH FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI.

NOAC jsou indikována

- k prevenci pooperačních tromboembolických komplikací po ortopedických operacích: elektivní náhradě kolenního nebo kyčelního kloubu,
- v prevenci ischemického iktu, nebo systémové embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní,
- k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a hemodynamicky stabilní plicní embolie (PE) a k prevenci rekurentní HŽT a PE u dospělých.
- rivaroxaban 2,5 mg 2 x denně podávaný společně s ASA samotnou, nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin 1 x denně, je dále ještě schválen k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po AKS se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů.

Výhodou NOAC je, že jejich podávání nevyžaduje kontrolu laboratorními testy, jako v případě warfarinu (22).

Detailní popis indikací a kontraindikací NOAC, farmakodynamických a farmakokinetických údajů, ovlivnění účinku jinými léky, návody na změnu léčby s NOAC, postup při předávkování, krvácení nebo používání koagulačních testů a jejich interpretace v případě potřeby a informace o populacích s potencionálně vyšším rizikem krvácení jsou uvedeny v Souhrnech údajů o uvedených přípravcích a v Doporučeních pro předepisující lékaře, kterými vybavuje lékaře držitel rozhodnutí o registraci. Dokumenty jsou volně dostupné na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v Praze v databázi léků [23–26].

Součástí kontroly bezpečného užívání NOAC je také poučení pacienta lékařem a jeho vybavení informační kartou o přípravku, s kterou se má léčený pacient prokazovat i při návštěvě jiného lékaře, nebo před ošetřením u stomatologa.

Tabulka č. 11 přináší přehled NOAC a jejich dávkování. V tabulce č. 12 je popsáno dávkování a jejich úprava v různých klinických situacích.

3.2.2.2. KOAGULAČNÍ TESTY POUŽITÉ V ZÁVISLOSTI NA ZVOLENÉM NOAC

Výběr a interpretace koagulačních testů při užívání různých NOAC ukazuje tabulka č. 13.

Pro rychlé vyhodnocení antikoagulační aktivity dabigatranu je vhodné vyš. APTT, který je prodloužen. Nález dvojnásobku maxima referenčních hodnot APTT v době očekávaného minima účinku dabigatranu při dávkování 2x 150 mg denně před další dávkou NOAC odpovídá vysokému riziku krvácení a značné poruše koagulace. Hodnota APTT > 1,3 měřena za stejných podmínek při dávkování 220 mg 1x denně (indikace TEP v ortopedii) může být rovněž spojena se zvýšeným rizikem krvácení. Spolu s APTT je také doporučováno provedení kalibrovaného diluovaného trombinového času (např. test **Hemoclot**[™], Hyphen BioMed, Neuville, France), který poskytne údaje o koncentraci dabigatranu ve vyšetřované plazmě.

Koncentrace dabigatranu vyšší než 67 ug/ml při dávkování 220 mg 1× denně, nebo 200 ug/ml při dávkování 2×150 mg v době minima účinku vypovídá opět o zvýšeném riziku krvácení.

Potřebnou informaci o ovlivnění koagulace dabigatranem podá i **trombinový čas (TT)**. Je sice prodloužen i při nízkých koncentracích dabigatranu, ale pokud se nachází v referenčních mezích laboratoře (většinou do 16 sec) je antikoagulační aktivita dabigatranu již nulová.

Pro určení farmakokinetických údajů při léčbě přímými inhibitory F Xa (apixabanu, edoxabanu a rivaroxabanu) je nutné použít kalibrované testy určení inhibice F Xa. Při vysokých koncentracích, zejména v době maximálního účinku za 1–2 hodiny po požití NOAC, je ovlivněn i PT (protrombinový test). Výsledky vyjádření v INR se ale k určení aktivity těchto přímých perorálních antikoagulačních nehodí.

Důležité je získat údaj o době, kdy pacient požil poslední tabletu NOAC. Na rozdíl od warfarinu (poločas 42 hodin) mají totiž NOAC poměrně krátký poločas. Dabigatran asi 12–14 hodin, apixaban 8–15 hodin a rivaroxaban asi 9–13 hodin. Maximální antikoagulační účinek lze proto očekávat za 2–4 hodiny po požití a poté již klesá. Časový údaj pak slouží k odhadu výše koagulační poruchy způsobené NOAC v době krvácení. Tento odhad ještě korigujeme podle nálezu koncentrace kreatininu v séru. Vychází se z poznatku, že zvýšení renální insuficience snižuje eliminaci NOAC (zejména dabigatranu, který je v 80 % vylučován ledvinami) a tedy i pomalou obnovu hemokoagulace.

Pokud se však jedná o klinicky riziková krvácení, je nutný transport do nemocnice, kde je poskytnuta další odborná péče.

Při lehkém krvácení je vhodné provést odběr krve na laboratorní vyšetření; hemogramu, kreatininu v séru a koagulační testy.

3.2.2.3. PŘEVODY Z LÉČBY S NOAC NA JINÉ ANTITROMBOTICKÉ PŘÍPRAVKY A NAOPAK.

3. 2. 2. 3. 1. PŘEVOD Z PARENTERÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY (NAPŘ. LMWH)

- na léčbu dabigatranem

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat dabigatran–etexilát 0–2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka LMWH.

- na léčbu rivaroxabanem

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulační léčbu, přerušte podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začněte léčbu přípravkem rivaroxaban v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání LMWH.

- na léčbu apixabanem

může být provedeno v následující plánované dávce. Oba tyto léky nemají být podávány současně.

3. 2. 2. 3. 2. PŘEVOD NA PARENTERÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBU (NAPŘ. LMWH)

- z dabigatranu

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 24 hodin od podání poslední dávky přípravku dabigatran

- z rivaroxabanu

První dávku parenterálního antikoagulačního přípravku podejte v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku rivaroxaban

3. 2. 2. 3. 3 PŘEVOD LÉČBY Z WARFARINU

- na apixaban

Při převádění pacienta z léčby antagonistou vitamínu K (VKA) na apixaban vysadte warfarin nebo jinou léčbu VKA a nasadte apixaban, pokud je INR < 2,0.

- na rivaroxaban

Při převodu pacientů z antagonistů vitamínu K na přípravek rivoraxaban budou po užití přípravku rivoraxaban hodnoty INR falešně zvýšeny. U léčených pacientů by měl být warfarin vysazen a léčba rivoroxabanem zahájena při hladině INR $\leq 2,5$ nebo INR $\leq 3,0$, podle toho, zda je pacient léčen pro žilní trombozu, nebo pro fibrilaci síní

3.2.2.4. PŘEVOD NA WARFARIN

➤ z léčby dabigatranem

Léčbu warfarinem je nutno zahájit podle úrovně kreatininové clearance (CrCl) následujícím způsobem:

CrCl ≥ 50 ml/min: zahájit podávání warfarinu 3 dny před vysazením dabigatranu

CrCl $\geq 30 - < 50$ ml/min: zahájit podávání VKA 2 dny před vysazením dabigatranu. Protože přípravek dabigatran může zvýšit INR, hodnota INR bude lépe odrážet účinek warfarinu teprve poté, co bylo podávání přípravku dabigatran zastaveno na dobu nejméně 2 dny. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

➤ z léčby rivoraxabanem

Během přechodu z přípravku rivoraxaban na warfarin existuje možnost neadekvátní antikoagulace. U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku rivoraxaban na warfarin, by měl být warfarin podáván současně, dokud není hladina INR $\geq 2,0$.

Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování warfarinu s následným dávkováním warfarinu na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak přípravek rivoraxaban, tak warfarin, by testování INR mělo být z krve odebrané těsně před podáním další dávky rivoraxabanu. Jakmile je přípravek rivoraxaban vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno minimálně 24 hodin po poslední dávce.

➤ z léčby apixabanem

Při převádění pacienta z přípravku apixaban na léčbu warfarinem pokračujte v podávání přípravku apixaban nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby warfarinem. Po dvou dnech společného podávání přípravku apixaban a léčby warfarinem zjistíte INR před další plánovanou dávkou přípravku apixaban. Pokračujte ve společném podávání přípravku apixaban a léčby VKA, dokud nebude INR $\geq 2,0$.

4. TERAPEUTICKÝ POSTUP V PŘÍPADĚ KRVÁCENÍ PŘI ANTITROMBOTICKÉ LÉČBĚ OAC

Postup je volen podle závažnosti krvácení. Potenciálně život ohrožující krvácení vyžaduje velmi rychlé zrušení efektu antikoagulancií.

Krvácení zde klasifikujeme jako:

- lehké, klinicky málo rizikové krvácení (většinou do podkoží, na sliznicích aj., bez klinické odezvy a poklesu hemogramu),
- klinicky středně rizikové krvácení, neohrožující bezprostředně život pacienta (pokles hemoglobinu o 20 g/l, krvácení z poranění, do GIT, krvácení do močových cest, nebo krvácení do jiné oblasti, hemodynamicky je však nemocný stabilizován)
- klinicky vysoce rizikové, život ohrožující, krvácení (pokles hemoglobinu o více než 50 g/l, ztráta více než 50 % objemu krve během 3 hodin, známky hemoragického šoku, krvácení do CNS).

4.1. KRVÁCENÍ PŘI LÉČBĚ WARFARINEM

V případě užívání warfarinu je pacient je indikován k urgentní hospitalizaci, kde je léčba zahájena podáním infuze s ½ až 1 ampulí Kanavitu, plazmy a podáním koncentráту protrombinového komplexu (PCC), například BERIPLEX® nebo PROTHROMPLEX TOTAL® či OCPLEX®. V SPC PCC je pak uvedeno dávkování dle naměřených hodnot INR. Krvácení se může projevit i v situaci, kdy je INR v terapeutickém rozmezí. Při krvácení v subterapeutickém rozmezí, např. 1,5, je třeba hledat jiné příčiny krvácení.

4.2. KRVÁCENÍ PŘI LÉČBĚ NOAC

Výskyt krvácení při užívání NOAC je oproti warfarinu nižší, zejména krvácení intrakraniální. Nicméně je nutno s ním počítat. Většinou bývá krvácení spojeno s další okolností; poraněním, po ruptuře žaludečního vředu apod. Při krvácení z jakékoliv příčiny je na druhé straně nutné dotazovat se i na užívání antikoagulancií, včetně NOAC.

Pro léčbu krvácení během terapie s NOAC platí postup znázorněný na obrázku č. 1. K zástavě krvácení se zatím volí nespecificky účinkující hemostyptika, protože specificky účinkující antidota s výjimkou inhibice dabigatranu, nejsou ještě v současné době povolena k použití. Z tohoto hlediska je tedy toto doporučení dočasné.

K okamžité, úplné a trvalé eliminaci antikoagulačního účinku dabigatran–etexilátu dochází po i.v. aplikaci jeho antidota idarucizumabu – specifické monoklonální protilátky v dávce 5 g i.v., jak bylo již úspěšně ověřeno ve studii RE–VERSE AD™ [27] u krvácejících pacientů, nebo při potřebě urgentní operace u léčených pacientů. Nyní se očekává se, že k inhibici antikoagulačního účinku inhibitorů F Xa bude po schválení FDA v USA uvolněno i v EU specificky účinkující i.v. antidotum anti–Xa inhibitorů (28) – andexanet alfa, což je modifikovaný rekombinantní F Xa zbavený prokoagulační aktivity. Tento přípravek má inhibovat antikoagulační účinek přímých inhibitorů F Xa rivaroxabanu, edoxabanu i apixabanu, ale i LMWH.

Stanovení individuálního rizika krvácení pacienta léčeného OAC (warfarinem nebo NOAC).

Mimo údajů v SPC upozorňující na možné zvýšené riziko krvácení při léčbě s NOAC (výše věku, kritické hodnoty CrCl, souběžná medikace aj.) lze použít k vyhodnocení individuálního rizika krvácení při antikoagulační léčbě i některé skórovací systémy, jako je již uvedený **HAS– BLEED**[20] (<http://www.mdcalc.com/has-bleed-score-for-major-bleeding-risk/>). Při častější kontrole léčeného pacienta s vyšším rizikem krvácení je pak mimo objektivního vyšetření a cílené anamnézy s dotazem na možný sklon ke krvácení třeba provést i kontrolu laboratorní, zejména stanovení kreatininu v séru, hemogramu a uvedených koagulačních testů. Vyšetření koagulace je v tomto případě vhodné jak v době maxima účinku, tak i v době minima antikoagulační aktivity NOAC, to je před další dávkou léku. Dále se při prevenci krvácení během léčby s NOAC zaměřujeme i na **obecná preventivní opatření**, jako je prevence pádů u osob ve vysokém věku, užívání PIP při anamnéze vředové choroby, zákaz alkoholu, úprava hypertenze aj.

Pro zhodnocení funkce ledvin (CrCl v ml/min) je po získání údaje o výši sérového kreatininu doporučena k výpočtu **clearance kreatininu (CrCl) metoda dle Cockcroft–Gaulta**. Vzorec pro výpočet CrCl v ml/min je následující:

➤ Pro kreatinin v $\mu\text{mol/l}$:

$1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ u žen})$

sérový kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]

➤ Pro kreatinin v mg/dl:

$(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ u žen})$

$72 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]}$

Vyšetření koncentrace sérového kreatinu a výpočet CrCl jsou také doporučeny před zahájením léčby s NOAC. U apixabanu a edoxabanu je navíc doporučeno vyšetřit i jaterní testy (bilirubin, AST/ALT). Výsledky vyšetření poté slouží k výběru NOAC, jeho dávky, popřípadě ke kontraindikování léčby s NOAC. Vyšetření CrCl je také nutné při volbě délky přestávky léčby s NOAC před plánovanou operací, jak již bylo uvedeno.

Pozor. Pro pacienty nevalvulární fibrilací síní je podle doporučení České kardiologické společnosti [4] nevhodné nasazení jakéhokoli z NOAC již při hodnotě CrCl ≤ 30 ml/min.

5. PERIOPERAČNÍ MANAGEMENT U NEMOCNÝCH NA ANTITROMBOTICKÉ LÉČBĚ S NOAC

NOAC před plánovanou operací vysazujeme. Potřebná doba vysazení závisí na výši zjištěné globální clearance kreatininu (CrCl), typu NOAC a rizika krvácení, které je spojeno s plánovanou operací (tabulka č. 14). Pokud se však má nemocný podrobit jen malému operativnímu zákroku – drobná kožní incise, nekomplikovaná extrakce zubu, endoskopie bez biopsie, zákroky pro kataraktu či glaukom apod., pak NOAC, podobně jako warfarin, v této situaci nevyřazujeme.

I při léčbě s NOAC však můžeme na přechodnou dobu použít k přemostění nízkomolekulární hepariny (LMWH). LMWH je možno podat v době, kdy by měla být užita další dávka NOAC. K tomu se použijí terapeutické dávky LMWH.

Převod na NOAC na warfarin je pak optimální variantou u pacientů se závažnou renální insuficiencí s poklesem GF pod 15 ml/min. Pokud byl pacient před uvedenými operacemi léčen protidestičkovými léky (ASA, clopidogrel apod.) ze závažné kardiologické nebo neurologické indikace, je třeba tyto protidestičkové léky po přechodném vysazení pacientovi po operaci opět podat.

6. PREVENCE VTE V ORTOPEDII A PO OPERACÍCH PRO NÁDOR V DUTINĚ BŘIŠNÍ

6.1. PREVENCE VYSOKÉHO RIZIKA VTE (PRODLOUŽENÁ TROMBOPROFYLAZE)

- Pacienti jsou po operačním zákroku ohroženi hlubokou žilní trombózou ještě po několik týdnů. Tromboticky nejrizikovější zákroky jsou totální náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu (TEP), operace pro zlomeninu proximálního femuru (HFS) 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.
- Tromboprofylaxi lze zajistit buď parenterálně podáváním LMWH, nebo fondaparinuxu, nebo perorálně podáváním warfarinu či NOAC (dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu).

6.2. PREVENCE VTE V ORTOPEDII A TRAUMATOLOGII MIMO TEP A HFS

6.2.1. ARTROSKOPIE KOLENNÍHO KLOUBU.

- a) nízké riziko bez přítomnosti rizikových faktorů TEN a s přiložením turniketu kratším než 60 minut není nutná farmakologická profylaxe. Doporučená je jen včasná mobilizace.
- b) vyšší riziko (velká rekonstrukce kolene, anamnéza TEN, turniket > 60 min.)
Při přítomnosti rizikových faktorů TEN nebo s přiložením turniketu nad 60 minut je navrženo podání LMWH v profylaktické dávce po dobu 5–7 dní.
- c) Po artroskopické operaci předního zkrříženého vazů je doporučeno podání profylaktické dávky LMWH po dobu 5–7 dní a navrženo prodloužené podávání LMWH po dobu 3 týdnů i u pacientů, kteří nemají zvýšené riziko krvácení.

6.2.2. PORANĚNÍ DOLNÍ KONČETINY DISTÁLNĚ OD PROXIMÁLNÍ STEHENNÍ KOSTI.

- a) Při zlomenině dolní končetiny léčené osteosyntézou je doporučeno podání LMWH po dobu minimálně 7–10 dní (pokud je pokračující imobilizace končetiny nebo upoutání na lůžko je doporučeno po tuto dobu pokračovat v podávání LMWH).
- b) Při konzervativně léčeném poranění vyžadujícím sádrovou nebo jinou fixaci zasahující nad koleno nebo upoutání na lůžko je doporučeno podání LMWH po celou dobu fixace nebo upoutání na lůžko.
- c) U pacientů s konzervativně léčeným poraněním vyžadujícím sádrovou fixaci zasahující pod koleno je u všech osob se zvýšeným rizikem TEN doporučeno podávání LMWH po celou dobu fixace a navrženo je i u osob bez zjevně zvýšeného rizika trombózy, pokud nemají zvýšené riziko krvácení.

7. 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 CMP bylo pro hodnocení rizika vyvinuto tzv. CHADS2 skóre, které je nejnověji nahrazeno přesnější stratifikací pomocí tzv. skóre CHA2DS2-VASc (viz tabulka č. 2).

OAC (warfarin, nebo NOAC) jsou rutinně doporučována od výše skóre 2 u mužů a u žen od 3. Ve stadiu 1 a nebo 0 je možné při dalším trombotickém riziku podat ASA nebo OAC (warfarin nebo NOAC). Algoritmus je uveden na obrázku č. 2. Při výběru se také respektuje výsledek skóre rizika krvácení dle HAS-BLED. (tabulka č. 5)

8. LÉČBA VENÓZNÍHO TROMBOEMBOLISMU

VTE sdružuje dvě patogeneticky související podjednotky – hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. U pacientů s manifestní HŽT je nezářidka asymptomaticky přítomna 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 perfuzní plicní scintigrafii, většinou v kombinaci s ventilační scintografií nebo RTG.

8.1. AMBULANTNÍ LÉČBA VTE

➤ LMWH

- Zavedení LMWH umožnilo řadě pacientů s lehčím průběhem (relativně nízké riziko embolizace nebo krvácivých komplikací) ambulantní léčení 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 interval kontrol INR, znázorněný v tabulce č. 15.

➤ NOAC

Léčba VTE je zde zahajována buď přímo s NOAC (rivaroxaban, apixaban), nebo je zprvu 5–7 dní podáván LMWH v terapeutických dávkách a poté teprve NOAC (dabigatran–etexilát a edoxaban). Dávkování je uvedeno v tabulce č. 12. Pokud u pacienta po 6měsíční léčbě převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE, je doporučeno pokračovat, většinou s nižší terapeutickou dávkou. Maximální doba hrazené léčby s NOAC je v indikaci léčba VTE pouze 12 měsíců, pak se musí žádat revizní lékař.

8.1.1. 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.

8.1.2. WARFARIN A NEBO NOAC? – SOUČASNÉ VYMEZENÍ ÚHRAD POJIŠŤOVNAMI

Vzhledem k výši ceny NOAC zůstává **warfarin stále lékem první volby v hrazené antikoagulační léčbě při prevenci iCMP. V léčbě VTE je možné použít NOAC jako léku první volby.**

Zdravotní pojišťovny České republiky hradí NOAC v indikacích prevence ischemického iktu u nemocných s nevalulární fibrilací síní a při léčbě VTE a plicní embolie (TEN) či jejich rekurence jen v případě prokázané tzv. „**kontraindikace warfarinu**“. Ta je podle Státního ústavu pro kontrolu léčiv (uvedeno v SPC NOAC) definována takto:

a) nemožnost pravidelných kontrol INR

Výklad: Preskripci lze akceptovat při dlouhodobém výjezdu do zahraničí nebo např. musí-li pacient užívat léky, které vykazují při současném užívání významné riziko zvýšení nebo snížení účinnosti warfarinu a nelze léčbu upravit. Důvodem není např. nutnost provádět vyšetření při návštěvní službě praktického lékaře nebo s pomocí domácí péče, polymorbidní a špatně pohyblivý pacient. Důvody je vhodné konzultovat s revizním lékařem.

b) nežádoucí účinky při léčbě warfarinem

Výklad: Musí se jednat o závažné účinky, řádně dokumentované, které vyžadují lékařskou intervenci a je zaznamenaná snaha o titraci dávky warfarinu (hodnoty a data měření INR a dávkování léčiva). Nelze uznat hematomy, epistaxi, enterorhagii, silné krvácení při menses a podobně. Krvácení není nežádoucím účinkem warfarinu.

c) nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0; tzn. 2 ze 6 měření INR nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí

Výklad: Za předpokladu, že pacient léky v předepsaném dávkování řádně užívá a drží dietu. Není účelné, aby hned v případě, že 2 ze 6 celkově provedených měření budou mimo terapeutické rozmezí, byl pacient převeden na NOAC.

d) rezistence na warfarin, tj. nutnost podávat denní dávku více než 10 mg warfarinu.

Aktuálně je indikace NOAC omezena jen na určité odbornosti – kardiologie, angiologie, interní lékařství, neurologie, hematologie, ortopedie, chirurgie.

KDY ZATÍM NELZE WARFARIN, NEBO NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY (LMWH) NAHRADIT S NOAC:

- V případě warfarinu je to antikoagulační léčba nemocných s těžkou renální insuficiencí (při prevenci ischemického iktu a systémové embolizace u osob s fibrilací síní u osob s CrCl pod 30 ml/min.), dále u nemocných s mechanickou náhradou srdeční chlopně, při antikoagulační prevenci u nemocných s plicní arteriální hypertenzí a u dětí a mladistvých do 18 let (nebyli testováni).
- V případě LMWH to je každá prevence pooperační TEN (mimo zajištění plánovaných ortopedických operací s endoprotézou kyčelního nebo kolenního kloubu), dále tzv. překlenovací léčba, léčba a prevence TEN u těhotných a léčba a prevence TEN u nemocných s karcinomy. LMWH se budou také stále používat při zahájení léčby TEN s dabigatranem nebo s edoxabanem.

9. 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,
3. dodržování pitného režimu.

K prevenci cestovní trombózy včetně těch, kdo mají zvýšené riziko VTE, není preventivní podávání ASA nebo anti-koagulačních léků doporučeno.

10. DOPORUČENÝ POSTUP ČESKÉ NEUROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI PRO PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCI A LÉČBU ISCHEMICKÉ CMP, 2016 (12)**10.1. EPIDEMIOLOGIE**

Ischemické CMP (iCMP) tvoří okolo 80 % všech akutních cévních mozkových příhod a podle klinického průběhu se dělí na mozkový infarkt a TIA, jejich etiopatogeneza je shodná. Zbývajících zhruba 20 % jsou hemoragické infarkty (15 %) a subarachnoidální hemoragie (5 %), část z nich je komplikací indikované warfarinizace. V České republice každým rokem vyžaduje po nově prodělaném mozkovém infarktu/TIA farmakologickou sekundární prevenci okolo 20 000 obyvatel. Stabilizované nemocné pak většinou dispenzarizuje také všeobecný praktický lékař. Akutní péče je pak poskytována na neurologii (iktová centra).

10.2. PATOFYZIOLOGIE

Zásadní význam nejen pro vývoj mozkového infarktu/TIA, ale i pro možnost jejich recidivy mají krevní destičky, jejich aktivace a agregabilita. Proto se k prevenci jejich rekurence volí léčba protideštičková. Dalším patofyziologickým okruhem jsou progredující aterosenní změny na magistralních i intrakraniálních tepnách a aktivní úloha endotelií. Zde hrají důležitou úlohu statiny a dietní opatření. Významnou příčinou mozkového infarktu/TIA je také embolizace ze srdce do mozkového řečiště, zde je namísto antikoagulační léčba.

Podle etiopatogenezy se dělí iCMP na tyto subtypy:

- Onemocnění velkých tepen (aterotrombogenní, trombembolický iktus)
- Kardioembolické ikty
- Onemocnění malých tepen (lakunární ikty)

- Ikty se známou etiologií (málo obvyklá, vzácná onemocnění)
- Hemodynamický iktus
- Neznámá příčina

Farmakologické zajištění primární a sekundární prevence a trombolytické léčby je uvedeno v tabulce č. 16.

V prevenci se uplatňují:

a) Léky působící na krevní destičky:

Protidestičkové léky jsou hlavní skupinou medikamentózní sekundární prevence pro všechny subtypy s výjimkou kardiometabolického iktu u nemocných s fibrilací síní. Lékem 1. volby je klopidogrel 75 mg /denně nebo ASA 50–350 mg/denně, zejména u všech nemocných po mozkovém infarktu CMP/TIA s vysokým rizikem vzniku iCMP.

Kombinovaná léčba klopidogrelu s ASA je méně bezpečná a není průkazně účinnější, proto se v indikaci sekundární prevence iCMP/TIA bez jiného (např. kardiologického, jako je stav po STEMI apod.) důvodu nedoporučuje.

U osob s fibrilací síní jsou v prevenci iCMP používána antikoagulantia (viz 3.2). Warfarin je indikován u neregulované fibrilace síní a u nemocných s porematickou chlopenní vadou (zde je indikace absolutní). Doporučená hodnota INR v sekundární prevenci kardioembolických mozkových infarktů je 2,5 (2,0–3,0). Tato účinná hladina INR při léčbě warfarinem snižuje relativní riziko opakování iCMP téměř o 60%. Indikace je dle výše rizika iCMP na základě výpočtu dle CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (tabulka č. 2.)

NOAC jsou indikována k prevenci iCMP zejména tehdy, znamená-li léčba warfarinem vyšší riziko krvácení (dle skórovacího systému HAS-BLED ≥ 3). U imobilních nemocných je z důvodů prevence žilní trombózy, nebo plicní embolie doporučeno podávat profylaktické dávky LMWH s.c.

11. LITERATURA

1. LAŇKOVÁ, J., MALÝ, J. Antitrombotická prevence a léčba v primární péči, Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné raktické lékaře, Novelizace 2013. SVL ČLS JEP 2013, ISBN 978-80-86998-62-6.
2. KVASNIČKA, J., KVASNIČKA, T., SEIFERT, B. Doporučení pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulantii (NOAC), Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. SVL ČLS JEP 2015, ISBN 978-80-86998-85-5.
3. ČIHÁK, R., HAMAN, L., HEINC, P. Souhrn Aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012. *Cor et Vasa*, 54, 2012, 341–351.
4. ROKYTA, R., HUTYRA, M., JANSKA, P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie. *Cor et Vasa*, 57, 2015, e275–e296.
5. ČIHÁK, R., HAMAN, L., TÁBORSKÝ, M. Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulantii u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa*, 55, 2013, 1–16.
6. ČIHÁK, R., HAMAN, L., TÁBORSKÝ, M. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*, 58, 2016, p. e636–e68.
7. ČIHÁK, R., HAMAN, L., TÁBORSKÝ, M. 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, p. e153–e174.
8. MOŤOVSKÁ, Z., VARVAŘOVSKÝ, I., OŠŤÁDAL, P. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa*, 59, 2017, p. e592–e612.
9. LINHARTOVÁ, K., KOČKOVÁ, R., LÍNKOVÁ, H. et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Summary prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa*, 59, 2017, e562–e591.
10. TÁBORSKÝ, M., FIALA, M., NOVÁK, M. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: A European Heart Rhythm Association (EHRA) position document. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*, 58, 2016, p. e352–e360.
11. HEIDBUCHEL, H., VERHAMME, P., ALINGS, M. 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. *Europace*. 2015 Aug 31. Dostupné na: <http://www.NOACforAF.eu>
12. ŠKODA, O., HERZIG, R., MIKULÍK R. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N*. 79, 2016, 351–363.
13. HIRMEROVÁ, J., KARETOVÁ, D., MALÝ, R. et al. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. Akutní žilní trombóza 2014: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Dostupné na: <http://www.angiology.cz>
14. KARETOVÁ, D., HIRMEROVÁ, J., MATUŠKA, J. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Angiology. *Cor et Vasa*, 60, 2018, e183–e204.
15. KVASNIČKA, J., PENKA, M., KVASNIČKA, T. et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulantii (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitřní lékařství*, 61, 2015, 537–546.
16. GUYATT, GH., AKL, EA., CROWTHER, M. et al., for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, 2012, p. 75–475.
17. YANG, Y., LEWIS, JP., HULOT, JS. et al. The Pharmacogenetic Control of Antiplatelet Response: Candidate Genes and CYP2C19. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 11, 2015, p. 1599–1617.
18. BHATT, DL., GROSSER, T., DONG, JF. et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 69, 2017, p. 603–612.
19. MICHELSON, AD., BHATT, DL. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. *Blood*, 130, 2017, p. 713–721.
20. LIP, GY., FRISON, L., HALPERIN, JL. et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*, 57, 2011, p. 173–180.
21. KVASNIČKA, J. Postavení warfarinu v dnešní době – budeme jej ještě potřebovat? *Editorial. Vnitřní lékařství*, 63, 2017, p. 930–931.
22. KVASNIČKA, J. Nová perorální antikoagulancia. *Postgraduální medicína*, 18, 2016, p. 30–33.
23. Souhrn údajů o přípravku Xarelto. Dostupný na: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
24. Souhrn údajů o přípravku Eliquis. Dostupný na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
25. Souhrn údajů o přípravku Pradaxa. Dostupný na: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
26. Souhrn údajů o přípravku Lixiana. Dostupný na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
27. Souhrn údajů o přípravku Praxbind. Dostupný na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
28. SIEGAL, DM., CURNUTTE, JT., CONNOLLY, SJ. et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 373, 2015, p. 2413–2424.

12. TABULKY

Tabulka 1: Protidestičkové léky indikované k sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a jejich základní farmakologické údaje. Upraveno dle Degrauwe S, et al. Open Heart. 2017; 4.

	Aspirin	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
Chemická třída molekul	Kyselina acetylsalicylová	Thienopyridin	Thienopyridin	Cyclopentyl-triazolo-pyrimidine
Způsob podání	Orálně	Orálně	Orálně	Orálně
Mechanismus účinku	Inhibice cyklooxygenázy-1	Inhibice receptoru P2Y12	Inhibice receptoru P2Y12	Inhibice receptoru P2Y12
Počáteční dávka	150–300 mg			
(80–150 mg intravenózně)	300–600 mg	60 mg	180 mg	
Udržovací dávka	75–150 denně	75 mg denně	10 (5) mg denně	90 mg dvakrát denně
Aktivace	Proléčivo, hydrolýza esterázou	Proléčivo, variabilní hepatální metabolismus	Proléčivo, předvídatelný jaterní metabolismus	Aktivní lék s dalším aktivním metabolitem
Akce	Nevratné	Nevratné	Nevratné	Vratné
Nástup akce	30–40 min	2–6 hodin	30 min	30 min
Trvání akce	5 dní	3–10 dní	7–10 dní	3–5 dní
Přerušení před operací	Nepřerušovat, pokud je to možné (5 dnů při operaci s vysokým rizikem krvácení)	5 dní	7 dní	5 dní
Plazmatický poločas proléku	2–3 hodiny	30–60 min	30–60 min	6–12 hodin
Inhibice zpětného vychytávání adenosinu	Ne	Ne	Ne	Ano
Indikace	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stabilní CAD ▶ ACS 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stabilní CAD ▶ ACS 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ACS naplánované pro PCI 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ACS ▶ Stabilní po IM
Kontraindikace	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Aktivní krvácení ▶ Přecitlivělost na aspirin ▶ Závažné selhání jater 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Aktivní krvácení ▶ Závažné selhání jater 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Aktivní krvácení ▶ Prodělaná mrtvice nebo TIA ▶ Závažné selhání jater (Child–Pugh C) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Aktivní krvácení ▶ Prodělané intrakraniální krvácení ▶ Mírné až závažné selhání jater ▶ Současné podávání s účinnými inhibitory cytochromu CYP3A4

ACS, akutní koronární syndrom; CAD, onemocnění koronární arterie; MI, infarkt myokardu; PCI, perkutánní koronární intervence; TIA, přechodný ischemický záchvat.

Tabulka 2: Stratifikace rizika CMP podle CHA₂DS₂-VASc

Rizikový faktor	CHA ₂ DS ₂ -VASc skóre
Srdeční selhání/ levokomorová dysfunkce	1
Hypertenze	1
Věk ≥ 75 let	2
Diabetes mellitus	1
Prodělaná CMP/TIA	2
Cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát)	1
Věk 65–74 let	1
Ženské pohlaví	1
Maximální skóre	9

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka

Tabulka 3: LMWH a syntetický fondaparinux používané v ČR

Molekula	Firemní název	t 1/2
Nadroparin	FRAXIPARINE®	3,5 h
Enoxaparin	CLEXANE®	4 h
Bemipramin	ZIBOR®	5–6 h
Fondaparinux	ARIXTRA®	17 hod

Tabulka 4: Přehled dávkování LMWH a fondaparinuxu u vybraných indikací

Indikace	FRAXIPARINE		FRAXIPARINE forte		CLEXANE	CLEXANE forte	ZIBOR		ARIXTRA		
	Nadroparinum calcicum 9 500 IU anti-Xa/1 ml		Nadroparinum calcicum 19 000 IU anti-Xa/1 ml		Enoxaparinum natriicum 10 000 anti-Xa IU/1 ml	Enoxaparinum natriicum 15 000 anti-Xa IU/1 ml	Bemiparinum natriicum 25 000 anti-Xa IU/1 ml		Fondaparinux sodium 2,5 mg/0,5 ml		
Tromboprofylaxe u nižšího rizika VTE	0,3 ml 1x denně s.c.				0,2 ml 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.		2,5 mg 1x denně s.c.		
	<50 50–69 ≥70	0,3 ml 0,4 ml 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.	Ambulantní léčba akutní tromboflebitidy bez současné flebotrombózy 2,5 mg s.c. 30 dní		
	<50	0,4 ml	<50	0,4 ml						<50 50–70 >70 >100	0,2 ml 0,3 ml 0,4 ml 115 IU/kg
	50–59	0,5 ml	50–59	0,5 ml							
	60–69	0,6 ml	60–69	0,6 ml							
	70–79	0,7 ml	70–79	0,7 ml							
	80–89	0,8 ml	80–89	0,8 ml							
90–99	0,9 ml	90–99	0,9 ml								
≥100	1,0 ml	≥100	1,0 ml								
Profylaxe VTE u imobilních pacientů s akutním interním onemocněním a vysokým rizikem VTE	≤70	0,4 ml 1x denně			0,4 ml 1x denně				2,5 mg 1x denně		
	>70	0,6 ml 1x denně									

Tabulka č. 5 HAS-BLED Bleeding Risk Score

Hypertenze? (nekontrolovaná, > 160 mmHg systolický)	Ano +1
Onemocnění ledvin? (dialýza, transplantace, Cr > 2,6 mg/dL nebo > 200 µmol/L)	Ano +1
Onemocnění jater? (cirhóza, bilirubin > 2x nad normu, AST/ALT/AP > 3x nad normu)	Ano +1
Cévní mozková příhoda?	Ano +1
Předěšlé závažné krvácení nebo predispozice ke krvácení?	Ano +1
Nestabilní INR (nestabilní/vysoké INR)	Ano +1
Věk ≥ 65?	Ano +1
Užívání léků vyvolávajících krvácení? (antiagregancia, NSAID)	Ano +1
Alkoholismus?	Ano +1
Pacient nemá nic z výše uvedeného	0
Celkem	

Tabulka 6: Zahájení léčby warfarinem

Den	INR	Dávka warfarinu v mg/den
2.	–	10 (5)
3.	< 2,0 2,0 až 2,4 2,5 až 2,9 3,0 až 3,4 > 4,0	10 (5) 5 3 2,5 vynechat jeden den
4.–6.	< 1,4 1,4 až 1,9 2,0 až 2,4 2,5 až 2,9 3,0 až 3,9 4,0 až 4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 vynechat jeden den, poté 1,5 vynechat dva dny, poté 1,5
7.–	1,1 až 1,4 1,5 až 1,9 2,0 až 3,0 3,1 až 4,5 > 4,5	týdenní dávku warfarinu zvýšit o 20 % zvýšit o 10 % zachovat dávkování snížit dávku o 10 % vynechat, až do INR < 4,5, poté pokračovat dávkou sníženou o 20 %

Tabulka 7: Terapeutické rozmezí INR

Indikace	Cílové INR
Venózní tromboembolismus	2–3 (3,5)
Fibrilace síní CHA ₂ DS ₂ -VASc* 0–1 CHA ₂ DS ₂ -VASc* ≥1	indikace ASA 2,0–3,0
Chlopenní vady, umělá chlopně	
1) bileaflet nebo tilting disk chlopně 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 chlopněmi v mitrální pozici.	2,5–3,5
2) bioprotéza aortální chlopně	
a) bez rizikových faktorů.	indikace ASA
b) s rizikovými faktory.	2,0–3,0
3) bioprotéza mitrální chlopně.	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

Tabulka 8: Nelékové interakce s warfarinem

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

Tabulka 9: 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. 10	

Tabulka 10: 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.

Tabulka 11: Přehled NOAC a jejich charakteristika

Třída	Jméno	T ½ (h)	Dávkování	Vylučování
Inhibitor trombinu	dabigatran (Pradaxa®)	12–14	Dvakrát denně	80 % ledviny, 20 % játra
Inhibitory F Xa	apixaban (Eliquis®)	8–15	Dvakrát denně	27 % ledviny, 73 % játra
	rivaroxaban (Xarelto®)	9–12	Jednou denně, v úvodu léčby TEN 21 dnů dvakrát denně	33 % ledviny, 66 % játra
	edoxaban (Lixiana®)	10–14	Jednou denně	50 % ledviny, 50 % játra

Tabulka 12: Doporučené dávkování NOAC s uvedením úpravy v některých situacích

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prevenice ischemického iktu při fibrilaci síní (FiS)	150 mg 2× denně; nebo 110 mg 2× denně a) u nemocných ve věku ≥ 80 let, nebo při současné léčbě verapamilem, b) nebo při vyšším riziku krvácení* při CrCl=30–50 ml/min, nebo ve věku 75–80 let	S jídlem 20 mg 1× denně; nebo 15 mg 1× denně při CrCl=30–50 ml/min	5 mg 2× denně; 2,5 mg 2× denně za přítomnosti nejméně 2 rizikových faktorů z: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, nebo kreatinin v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)	60 mg 1× denně; nebo 30 mg 1× denně u pacientů s 1 nebo více RF: CrCl=15–50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitorů P-gp cyclosporinu či ketako- nazolu
Léčba HŽT a PE a prevence rekurence TEN	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 150 mg 2× denně nebo 110 mg 2× denně u rizika krvácení* stejně jako při FiS	S jídlem 15 mg 2× denně 21 dní, poté 20 mg 1× denně v případě zvýšení rizika krvácení* 15 mg 1× denně	léčba TEN 10 mg 2× denně 7 dní, potom 5 mg 2× denně; dále je možná prevence rekurence TEN 2,5 mg 2× denně u nemocných léčených 6 měsíců 5 mg 2× denně	po ≥ 5denní léčbě s LMWH 60 mg 1× denně; nebo 30 mg 1× denně u pacientů s 1 nebo více RF: CrCl=15–50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitorů P-gp cyclosporinu či ketakonazolu
Prevenice TEN v ortopedii (náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu)	220 mg 1× denně; nebo 150 mg 1× denně u nemocných ≥ 75 let, s CrCl=30–50 ml/min, nebo současně léčených verapamilem, amiodaronem nebo chinidinem	10 mg 1× denně	2,5 mg 2× denně	není indikace

Tabulka 13: Interpretace a výsledky koagulačních testů u pacientů léčených různými NOAC

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání	1–2 h po podání
Minimální („through“) koncentrace v plazmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání	22±3 h po podání
PT	Nevhodný	Nevhodný	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace	Nevhodný
INR	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
APTT	> 2x ULN* při minimální („through“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
dTT (Hemoclot®)	V minimu: > 200 ug/l nebo > 65 s: zvýšené riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
Chromogenní metody stanovení anti-Xa(DiXal) s kalibrací	Nevhodné	Kvantitativní; náleží porovnat s údaji v SPC apixabanu	Kvantitativní; náleží porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu	Kvantitativní; náleží porovnat s údaji v SPC edoxabanu. závisí na CrCl
TT, trombinový čas	Pokud je TT v ULN*, je již antikoagulační efekt dabigatranu nulový	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný

Tabulka 14: Přerušení léčby s NOAC před plánovanou operací v závislosti na CrCl a riziku krvácení při operaci

CrCl	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	Pokud není jiné důležité riziko krvácení a/nebo nemožná lokální hemostáza: přerušení provést při nejnižší hladině NOAC (např. ≥ 12 h nebo 24 h po poslední dávce)			
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50 ml/min†	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30 ml/min†	není indikován	není indikován	≥ 36 h‡	≥ 48 h‡
<15 ml/min	není oficiální indikace pro použití			

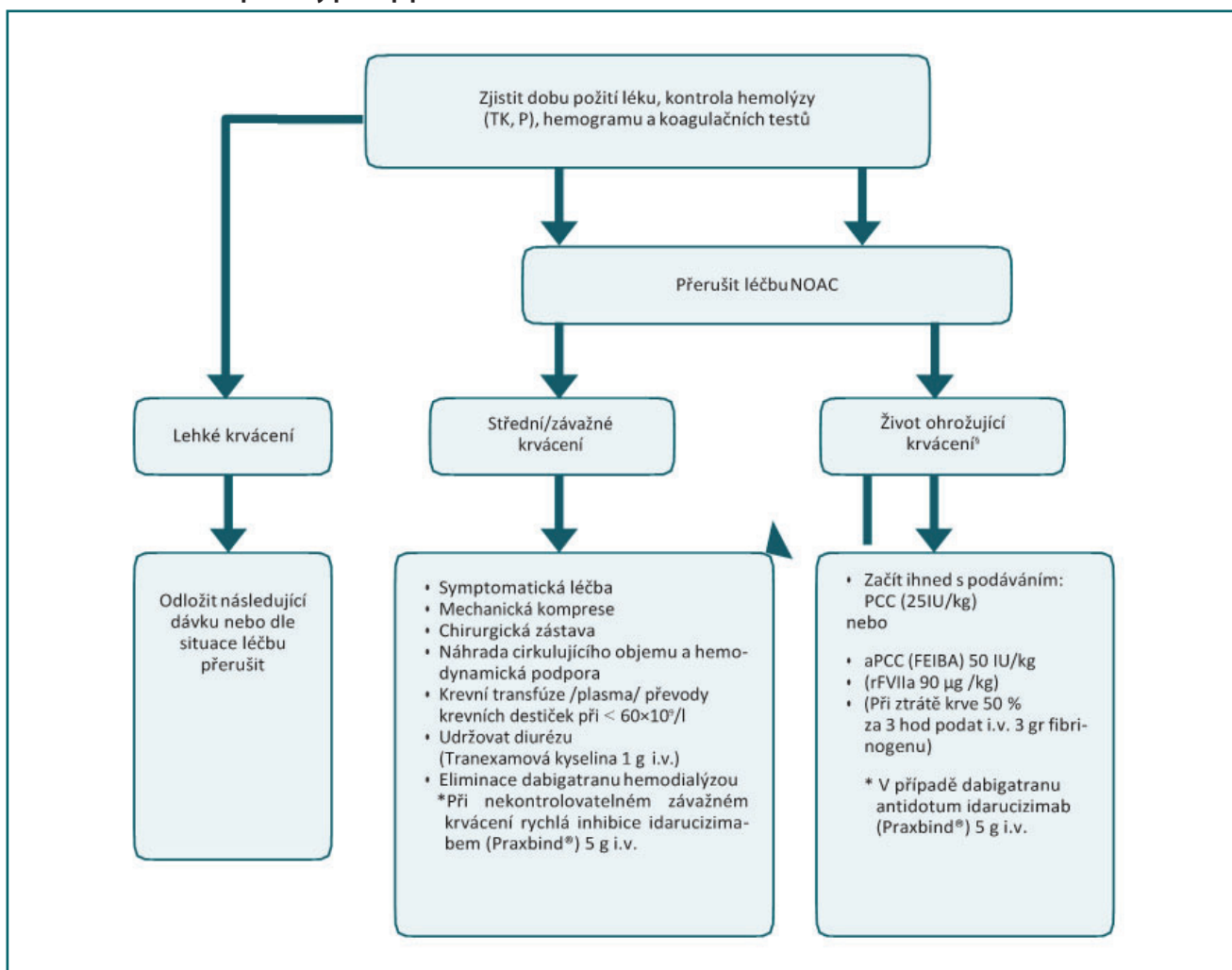
Tabulka 15: Doporučené intervaly INR kontrol u léčby VTE

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

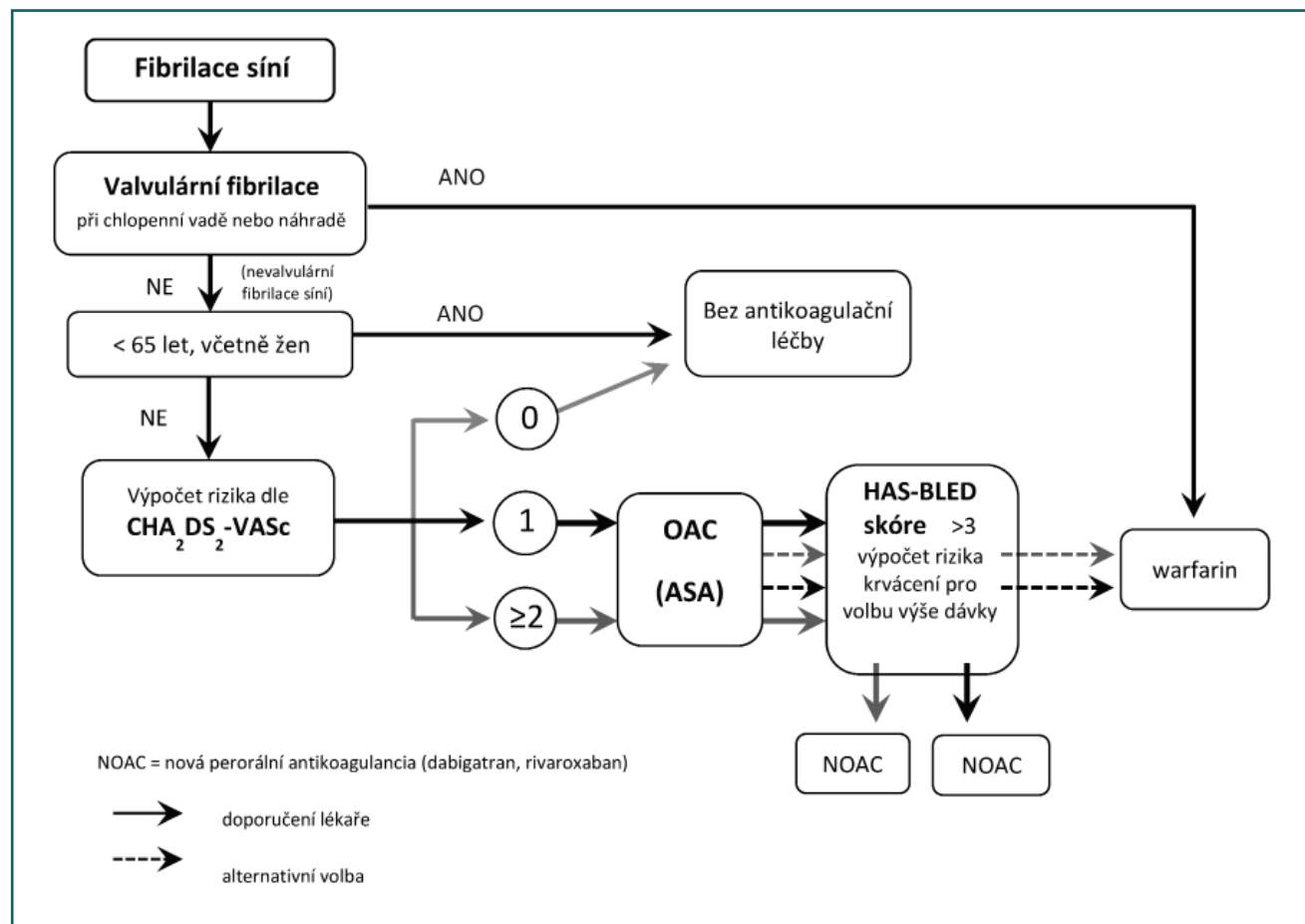
Tabulka 16: Doporučení České neurologické společnosti 2016 pro primární a sekundární prevenci a léčbu ischemické CMP

Doporučení	Klasifikace
Primární prevence CMP Primární prevence dále zahrnuje specifické medikamentózní postupy – anti trombotickou terapii: antiagregační (nízkou dávkou ASA především u žen starších 45 let, u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (FS) mladších 65 let bez vaskulárních rizikových faktorů a u pacientů se stenózou vnitřní karotidy > 50 %) či antikoagulační (především u pacientů s nevalvulární FS starších 75 let nebo u mladších pacientů s nevalvulární FS s vaskulárními rizikovými faktory – s cílovým INR 2,0–3,0). Výjimečně jde o cévně–chirurgické postupy (karotickou endarterektomii; CEA) nebo karotický stenting (CAS) v případě rizikových pacientů se stenózou vnitřní karotidy 60–99 %; je doporučeno podávat antiagregační terapii jak před, tak i po výkonu.	I/ A
Specifická léčba CMP a) intravenózní trombolýza aplikací rtPA 0,9 mg/ kg, max. 90 mg, do 4,5 hod od nástupu ischemické CMP; b) mechanická trombektomie stent–retrievery v případě symptomatického uzávěru intrakraniální části arteria karotis interna nebo proximální části arteria cerebri media (segment M1 a M2) nebo arteria basilaris. Obecné použití plné dávky heparinu či nízkomolekulárních heparinů se po ischemické mozkové příhodě nedoporučuje. Bez výběru lze pacientům po MI podávat ASA 100–325 mg denně nebo klopidogrel 75 mg denně. U imobilních pacientů se doporučuje podat preventivní dávku heparinu nebo nízkomolekulárního heparinu a zajistit časnou rehydrataci v prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie.	I/ A I/ A
Sekundární prevence CMP Sekundární prevence dále zahrnuje specifické medikamentózní postupy – anti trombotickou terapii: • antiagregační (klopidogrelem 75 mg den ně nebo samostatnou ASA v dávce 50–325 mg den ně) či • antikoagulační u pacientů s ischemickou CMP a nevalvulární FS (warfarin nebo NOAK) a u pacientů s ostatními kardioemboligenními příčinami warfarin s cílovým INR 2,0– 3,0).	I/ A

Obrázek 1: NOAC – terapeutický postup při krvácení.



Obrázek 2: Algoritmus farmakologické profylaxe tromboembolického iktu a systémové embolizace při fibrilaci síní s warfarinem nebo NOAC podle ESC 2016



Příloha č. 1: Lékové interakce s warfarinem (Holbrook a spol., 2005)

Antiinfektiva	Kardiovaskulární léky	Analgetika, protizánětlivé léky, imunologika	CNS léky	GIT léky	Jiné léky a potraviny
ciprofloxacin cotrimoxazol erythromycin flukonazol isoniazid metronidazol mykonazol amoxicilin+klavulanát azitromycin klaritromycin itakonazol levofloxacin ritonavir tetracykliny amoxicilin chloramfenikol kyselina nalidixová norfloxacin, ofloxacin terbinafin cefazolin sulfonamidy	amiodaron klofibrát diltiazem fenofibrát propafenon propranolol ASA fluvastatin chinin simvastatin disopyramid gemfibrozil bezafibrát heparin	fenylbutazon piroxicam acetaminofen ASA celecoxib interferon tramadol celecoxib indometacin leflunomid rofecoxib topické salicyláty levamisol methylprednisolon	citalopram sertralín disulfiram fluvoxamin fenytoin fluoxetin diazepam quetiapine	cimetidin omeprazol inhibitory protonové pumpy orlistat	anabolické steroidy mango rybí olej fluorouracil tamoxifen grapefruitová šťáva akarbóza cyclophosphamid fluorouracil methotrexat brusinková šťáva
griseofulvin naftilin ribavirin rifampicin ritonavir terbinafin	cholestyramin telmisartan furosemid	mesalamin azathioprin sulfasalazin	barbituráty karbamazepin trazodon chlordiazepoxid		mercaptapurin cheláty vakcína proti chřipce multivitaminová supplementa raloxifen cyclosporin

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN 978-80-88280-08-8

ISBN 978-80-88280-08-8



© 2018, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP