

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře



ANTITROMBOTICKÁ PREVENCE A LÉČBA V PRIMÁRNÍ PÉČI

Autoři:

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

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 2024



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Sokolská 31, Praha 2

ANTITROMBOTICKÁ PREVENCE A LÉČBA V PRIMÁRNÍ PÉČI

Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2024

Autoři:

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

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

OBSAH

1. Definice a základní rozdělení antitrombotické léčby	3
1.1. Léčba protidestičková (antiagregační)	3
1.2. Léčba antikoagulační	3
1.3. Léčba trombolytická	3
2. Riziko tromboembolismu (TEN) a vzniku závažných krvácení	4
2.1. Hluboká žilní trombóza a plicní embolizace	4
2.2. Riziko TEN (HŽT, PE) – skórovací kritéria v klinické praxi	4
2.3. Vaskulární sonografie v diagnostice hluboké žilní trombózy	7
2.4. Riziko TEN (CMP, systémové embolizace) u fibrilací síní (FS)	7
2.5. Zhodnocení rizika krvácení	8
3. Protidestičková léčba	10
3.1. Volba léku	10
3.2. Hlavní indikace protidestičkových léků:	10
3.3. Dávkování perorálních protidestičkových léků	12
3.4. Monitorování protidestičkové léčby	12
3.5. Opatření při protidestičkové léčbě v perioperačním období u kardiovaskulárních onemocnění (KVO)	12
4. Antikoagulační léčba	13
4.1. Parenterální (injekční) přípravky	13
4.2. Perorální antikoagulancia (OAC)	19
5. Terapeutický postup v případě krvácení při antitrombotické léčbě OAC	31
5.1. Krvácení při léčbě warfarinem	31
5.2. Krvácení při léčbě DOAC	31
6. Prevence VTE v ortopedii a po operacích pro nádor v dutině břišní	32
6.1. Prevence vysokého rizika VTE (prodloužená tromboprolaxe)	32
6.2. Prevence VTE v ortopedii a traumatologii mimo TEP a HFS	33
7. Prevence CMP u nevalvulární fibrilace síní	33
7.1. ABC algoritmus	33
7.2. Antikoagulace / prevence CMP	33
8. Léčba venózního tromboembolismu	35
8.1. Ambulantní léčba VTE	36
9. Prevence cestovní trombózy	39
10. Literatura	40

Seznam v textu použitých zkratk

ADP – adenosindifosfát	iCMP – ischemická CMP
AKS – akutní koronární syndrom	ICHDK – ischemická choroba DK
AP – angina pectoris	index 2 znamená dvojnásobnou váhu rizika
APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas	INR – mezinárodní normalizovaný poměr
ASA – kyselina acetylsalicylová	KVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
BMS – bare metal stent – metalický stent	LMWH – low molecular weight heparin (nízkomolekulární heparin)
CABG – aortokoronární bypass	NSA – nesteroidní antiflogistika
CMP – cévní mozková příhoda	NSTEMI – infarkt myokardu bez elevace ST
CNS – centrální nervový systém	OAC – orální antikoagulancia
COX-1 – cyclooxygenáza 1	PAD – aterosklerotické onemocnění periferních tepen
CrCL – clearance kreatininu	PCI – perkutánní koronární intervence
CTPA – CT angiografie plicnice	PE – plicní embolie
DAPT – duální protidestičková léčba	PIP – inhibitory protonové pumpy
DES – drug eluting stent – lékem potahovaný stent	POCT – Point of care testing – metoda používaná v místě poskytování péče
DOAC – direktivní (přímá) orální antikoagulancia	PT – protrombinový čas (Quickův test)
EFLK – ejekční frakce levé komory	SPC – summary of product characteristics – souhrn údajů o přípravku
GIT – gastrointestinální systém	SSR I – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitor)
hCMP – hemorrhagická CMP	STEMI – infarkt myokardu s elevací ST
HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí	t1/2 – poločas eliminace léku
HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí	TE – tromboembolismus
HFS – zlomenina proximálního femuru	TEP – totální endoprotéza
HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie	TIA – transitorní ischemická ataka
HKMP – hypertrofická kardiomyopatie	UA – nestabilní angina pectoris
HŽT – hluboká žilní trombóza	UFH – unfractionated heparine – nefrakcionovaný heparin
CHA2D S2-VAŠc – 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),	VTE – venózní tromboembolická nemoc

A. 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 roku 2018 (1). Vychází z doporučení Evropské a České kardiologické společnosti (2-5), Doporučení EHRA (European Heart Association) (6), České neurologické společnosti (7), Doporučení České angiologické společnosti (8), doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu (9) a 9. ACCP 2012 (10). V textu jsou nyní uvedeny v angličtině i některé skórovací systémy pro výpočet výše rizika TEN apod. přímo pro stažení do počítače nebo i mobilu.

**Podpořeno institucionální podporou MZ ČR RVO VFN 64165.*

1. DEFINICE A ZÁKLADNÍ ROZĚLENÍ ANTITROMBOTICKÉ LÉČBY

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 v cirkulaci, tj. cca 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. přímá perorální antikoagulantia (DOAC), 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. RIZIKO TROMBOEMBOLISMU (TEN) A VZNIKU ZÁVAŽNÝCH KRVÁCENÍ

2.1. HLUBOKÁ ŽILNÍ TROMBÓZA A PLICNÍ EMBOLIZACE

Tromboembolická nemoc (TEN) je třetí nejčastější příčinou kardiovaskulárního úmrtí, po infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhodě a představuje časté a nákladné onemocnění, které je spojené s vysokou morbiditou a mortalitou v zemích Evropské unie a Severní Ameriky. Na komplikace TEN umírá v současné době v Evropě více než 500 000 osob ročně. To je tedy cca 12 % z celkového počtu všech úmrtí, přičemž se jedná o onemocnění, kterému lze zabránit účinnou profylaxí. Závažnou formou TEN je hluboká žilní trombóza (HŽT). Plicní embolizace (PE) je nejzávažnější komplikací hluboké žilní trombózy a bezprostředně může pacienta ohrožuje na životě. TEN je stále velmi rozšířeným závažným onemocněním, ve kterém hrají důležitou úlohu i genetické faktory. Trombofilii je nazýván stav zvýšené dispozice k tvorbě trombů, který předchází vlastnímu procesu trombotizace. V žilním systému je příčinou trombózy zpomalení proudění krve spolu s nadbytkem koagulačních faktorů a selháním regulace hemostázy přirozenými inhibitory koagulace a fibrinolytickým systémem v krvi a cévní stěně, které jsou kombinovány s některými ze spouštěcích podnětů – operace, imobilita, patologická gravidita, dehydratace, nádorové bujení aj. Je tedy onemocněním multifaktoriálním (Tabulka 1) (11, 12). Pokud je tedy v uvedených zátěžových situacích trombofilie včas rozpoznána, zvyšuje se šance, kdy je možné pravděpodobnému vzniku trombózy zabránit vhodnou profylaxí.

Tabulka 1: Rizikové faktory TEN (HŽT, PE) – obecně

VROZENÉ	ZÍSKANÉ
Mutace faktoru V Leiden Mutace faktoru II G20210A protrombin Deficit proteinu C (PC) Deficit proteinu S (PS) Deficit antitrombinu (AT) Dysfibrinogenémie Zvýšení hladin faktoru VIII (může být i získané) Hyperhomocysteinémie	Chronické stavy: Malignita Antifosfolididový syndrom Nespecifické střevní záněty (IBD) Nefrotický syndrom Obezita / metabolický syndrom Hormonální léčba (zvl. Estrogeny) / gravidita, šestinedělí
Významné trombofilie Deficit AT, PC, PS Homozygotní formy mutace faktoru V Leiden nebo mutace faktoru II G20210A protrombin anebo kombinace obou v heterozygotní formě	Vyšší věk
Méně významné trombofilie Heterozygotní mutace faktoru V Leiden Heterozygotní mutace faktoru II G20210A protrombin	Spouštěcí faktor (trigger) Operace Celková imobilizace nebo imobilizace končetiny (parézy / plégie / fixace) Dehydratace Záněty / sepse

2.2. RIZIKO TEN (HŽT, PE) – SKÓROVACÍ KRITÉRIA V KLINICKÉ PRAXI

Většina doporučení a skórovacích systémů TEN v chirurgických a nechirurgických oborech vychází z kumulace klinických a laboratorních rizikových faktorů tromboembolické nemoci. V chirurgických oborech je využíváno k určení stupně pooperačního rizika TEN tzv. Caprinioho skóre (Tabulka 2). Predikce rizika TEN u interních pacientů určuje tzv. Padovského skóre (Tabulka 3).

Tabulka 2: Validovaný skórovací systém pooperačního rizika TEN dle Capriniho (<https://orthotoolkit.com/caprini/>)

1 bod	2 body	3 body	5 bodů
věk 41–60 let	věk 61–74 let	věk > 75 let	CMP (< měsíc)
malá operace	artroskopická op.	osobní anam. TEN	elektivní artroplastika
BMI > 25 kg/m ²	velká otevřená op. (> 45 min)	rodinná anam. TEN	fr. stehenní k., pánve, končetiny
otok dolních končetin	laparoskopická op. (> 45 min)	mutace F V Leiden	ak. poranění míchy (< 1 m.)
žilní varixy	malignita	mutace F II 20210A	
těhotenství, šestinedělí	imobilita > 3 dny	lupus antikoagulans	
anam. nevysvětlitelných, opak. potratů	sádrová fixace	antikardiol. protilátky	
orální kontracepce	centrální žilní katetr		
hormonální substituční terapie			
sepsis (< 1 měsíc)			
závažné plicní on., vč. pneumonie (< 1 m.)			
plicní dysfunkce			
akutní IM			
městnavé srdeční selhání (< 1 m.)			
anam. nespec. střevního onemocnění			
imobilita pro interní onemocnění			

Hodnocení: velmi nízkého (< 0,5 % = 0 bodů), nízkého (cca 1,5 % = 1–2 body), středního (cca 3 % = 3–4 body) a vysokého (cca 6 % = nad 4 body)

Tabulka 3: Padua skóre – predikce rizika TEN u interních pacientů (vysoké riziko je při skóre ≥ 4) (<https://www.mdcalc.com/calc/2023/padua-prediction-score-risk-vte>)

	Rizikový faktor	Skóre
1.	Aktivní malignita	3
2.	Pozitivní anam. TEN	3
3.	Omezení mobility	3
4.	Známý trombofilní stav	3
5.	Nedávný (< 1 m.) úraz/operace	3
6.	Věk nad 70 let	1
7.	Srdeční a/nebo respirační selhání	1
8.	Akutní infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda	1
9.	Akutní infekce a/nebo revmatologické onemocnění	1
10.	Obezita (BMI ≥ 30)	1
11.	Probíhající hormonální léčba	1

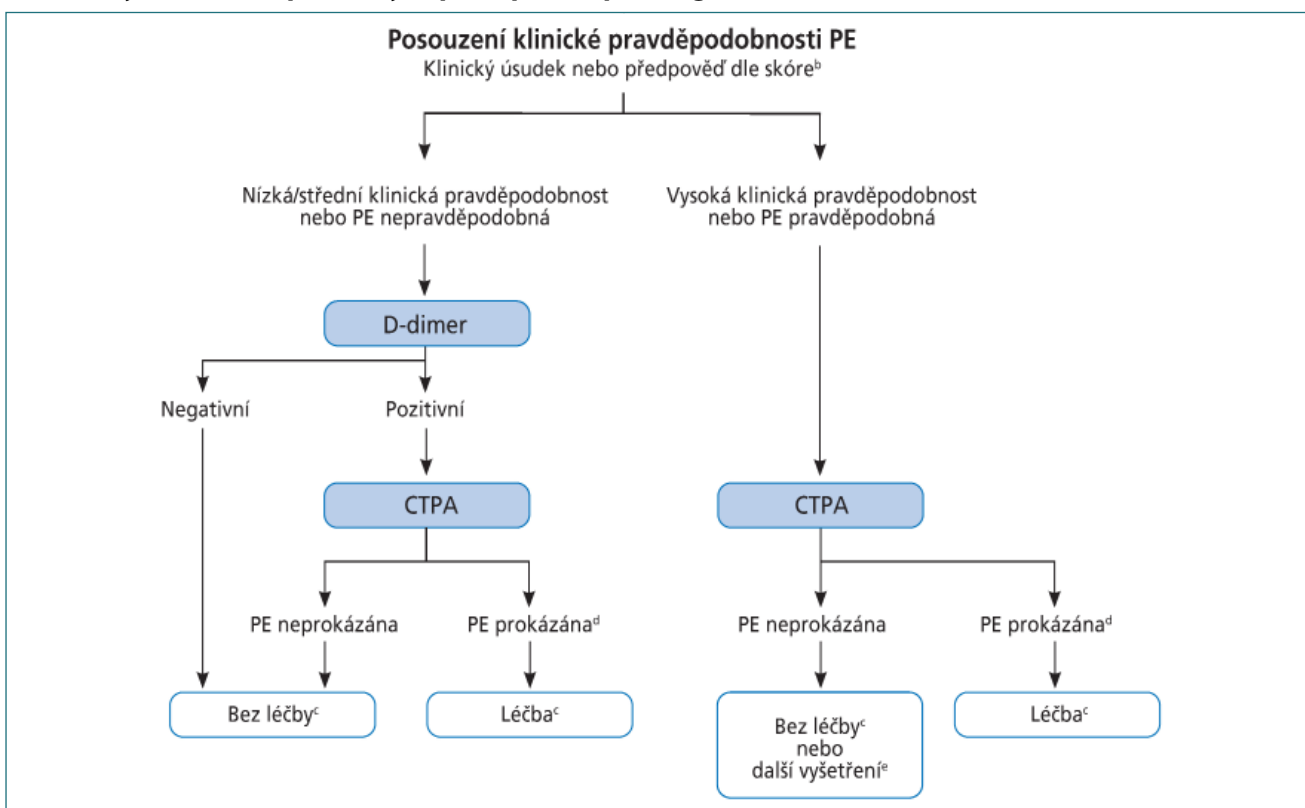
Skórovacích systémů lze při diagnostice TEN využít pouze k určení jisté míry pravděpodobnosti, neu-možňují diagnostický závěr jen na základě samotného zjištění jejich zvýšených hodnot. V diagnostickém algoritmu hluboké žilní trombózy lze využít Wellsova klinická kritéria, jež využívají anam- nestická data a klinické vyšetření (Tabulka 4). Prvním krokem v tomto algoritmu je odběr D dimerů, jenž při jeho negativitě rozdělí pa- cienty na skupinu, jež hlubokou žilní trombózu s vysokou pravděpodobností nemá, a při pozitivitě na skupinu, u níž nemůžeme hlubokou žilní trombózu vyloučit – můžeme pouze posoudit její pravděpodobnost na základě výše zmíněných kritérií – a je nutné doplnit duplexní sonografií, případně jiná zobrazovací vyšetření. Wellsův model (Tabulka 5) pravděpodobnosti plicní embolie a diagnostický algoritmus u pacientů s podezřením na PE bez hemodynamické nestability (Obrázek 1) jsou uvedeny níže.

Tabulka 4: Wellsova klinická kritéria pro diagnostiku hluboké žilní trombózy a jejich hodnocení (<https://www.msmanuals.com/professional/multimedia/clinical-calculator/dvt-probability-wells-score-system>)

Kritérium	Hodnocení (body)
Aktivní nádor	1
Paréza, plégie, fixace / imobilizace	1
Lokalizovaná bolest dolní končetiny	1
Otok celé dolní končetiny	1
Obvod lýtky ≥ 3 cm ve srovnání se zdravou dolní končetinou	1
Vytlačitelný otok postižené končetiny	1
Dilatace podkožních žil	1
Je pravděpodobná jiná diagnóza než hluboká žilní trombóza (HŽT) ?	- 3
Pravděpodobnost HŽT (počet bodů): nízká (≤ 0), střední (2), vysoká (≥ 3)	

Tabulka 5: Wellsův model pravděpodobnosti plicní embolie (<https://www.mdcalc.com/calc/115/wells-criteria-pulmonary-embolism>)

Parametr	Hodnocení (body)
Anamnéza předchozí hluboké žilní trombózy (HŽT) nebo plicní embolie (PE)	1,5
Tachykardie > 100/min	1,5
Imobilizace / operace v posledních 4 týdnech	1,5
Klinické známky HŽT (min. otok DK a bolestivost hlubokých žil při palpaci)	3
Jiná diagnóza méně pravděpodobná než plicní embolie	3
hemoptýza	1
Maligní onemocnění léčené v 6 měsících	1
Pravděpodobnost PE /počet bodů/ (výskyt PE): nízká /0–1 (3,4%)/, střední /2–6 (20,4%)/, vysoká /≥ 7 (63 %)/	

Obrázek 1: Diagnostický algoritmus u pacientů s podezřením na plicní embolizaci (PE) bez hemodynamické nestability (Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutní PE, 2019)

CTPA – CT angiografie plicnice; PE – plicní embolie. a) Diagnostický postup u těhotných žen s podezřením na PE je diskutován v kapitole 9. b) Pro stanovení klinické pravděpodobnosti lze použít dvě alternativní klasifikace; se třemi kategoriemi (klinická pravděpodobnost definována jako nízká, střední nebo vysoká) nebo se dvěma kategoriemi (PE pravděpodobná nebo PE nepravděpodobná). Při použití středně senzitivních metod je nutno stanovení D-dimerů omezit na pacienty s nízkou klinickou pravděpodobností (nebo s nepravděpodobnou PE). Naproti tomu vysoce senzitivní metody D-dimerů lze použít i u pacientů se střední klinickou pravděpodobností PE pro jejich vyšší senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu. U hospitalizovaných pacientů má stanovení D-dimerů při podezření na PE omezený význam. c) Antikoagulační léčba při PE. d) CT angiogram je pro PE diagnostický, pokud prokazuje PE na segmentální nebo proximálnější úrovni. e) U pacientů s negativním CT angiogramem a vysokou klinickou pravděpodobností PE může být před ukončením specifické léčby pro PE zvažena další diagnostika zobrazovacími metodami.

Důležité je také posoudit riziko recurence žilního tromboembolismu po vysazení antikoagulační léčby nebo naopak riziko krvácení, pokud volíme dlouhodobou antikoagulaci v případě nevyprovokovaných (idiopatických) žilních trombóz nebo plicní embolie.

V současné době byl publikován <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac776> již vyvíjený skórovací systém **VTE-Predict risk score**, kterým lze obě rizika vyhodnotit pro warfarin, DOAC nebo i aspirin. Je dostupný na: <https://vtepredict.com/>.

Riziko TEN zvyšuje samotný operační výkon, ale i další faktory typu fibrilace síní, zavedená mechanická chlopenní náhrada nebo recentní žilní nebo tepenná trombóza (Tabulka 6).

Tabulka 6: Míra rizika TEN u operačního výkonu

Míra rizika TEN u operačního výkonu	Typ operačního výkonu
1/ s vysokým rizikem (> 10 %)	endoprotézy, fraktury v oblasti kyčelní, velké chirurgické abdominální výkony, onkochirurgie
2/ se středním rizikem (5–10 %)	operace horních nebo dolních končetin, břišní, gynekologické a urologické výkony nad 30 min., operace plic, hrudní stěny a mediastina, cévní chirurgie a operace varixů
s nízkým rizikem (< 5 %)	břišní, gynekologické a urologické výkony pod 30 min., odstranění kovových předmětů, operace v blízkosti kloubů bez imobilizace

2.3. VASKULÁRNÍ SONOGRAFIE V DIAGNOSTICE HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY

Vaskulární sonografie je rutinní neinvazivní metodou v diagnostice HŽT. Nejčastějším místem jsou hluboké žíly dolních končetin a pánevní žíly a trombóza v těchto lokalitách je pak nejčastějším zdrojem pro plicní embolii. Další diagnostické metody v diagnostice HŽT (invazivní venografie, CT a MR modality apod.) jsou indikovány pouze u vybraných případů. Základní úlohou je potvrdit či vyvrátit přítomnost trombu v žilách pánve a dolních končetin, ozřejmit stav žilního systému, přítomnost event. reziduální trombózy apod.

Je třeba rozdělovat diagnostickou vaskulární sonografii na poli HŽT na sonografii v režimu Point-of-Care (POCUS) na jedné straně, a expertní komplexní vaskulární sonografii na straně druhé, s tím, že na obě tato vyšetření klademe jiné nároky a přináší nám jiné informace. Point-of-Care sonografie v diagnostice HŽT je metoda, která nám má přinést jednu zásadní informaci: u pacienta jsme prokázali přítomnost nestlačitelných hmot v hlubokých žilách dolní končetiny, a pacient tak má s velmi vysokou pravděpodobností HŽT. Jedná se o vyšetření, které má velmi slušnou (vysokou) pozitivní prediktivní hodnotu, o poznání nižší je však jeho negativní prediktivní hodnota. Základním postulátem je, že přítomnost objemného obstruujícího trombu v úseku třísla–podkolení je schopen prokázat i lékař s relativně základním tréninkem. I takový trombus se dá nicméně, zejména v terénu edému, obezity, špatné tkáňové echogenity apod., přehlédnout. Limitací POCUS diagnostiky HŽT je pak skutečnost, že vaskulární sonografie vyžaduje kvalitní přístroj, a to i v tomto omezeném vyšetřovacím režimu. Základními charakteristikami a požadavky na POCUS HŽT tedy jsou: stanovení přítomnosti nestlačitelného obsahu v lumen žíly při příčné kompresi sondou v B modu: v úrovni třísla (vena femoralis comunis), na stehně (vena femoralis superficialis), opět na stehně (vena safena magna), v zákolení (vena poplitea), přičemž přítomnost nestlačitelných struktur intraluminálně, alespoň v jedné z těchto 4 lokalit, je diagnostickým kritériem pro přítomnost žilní trombózy, naopak úplná stlačitelnost žil ve všech 4 těchto lokalitách je vylučovacím kritériem pro proximální HŽT. Zajímavou modalitou se v souvislosti s POCUS HŽT jeví současné použití skórovacích systémů, které nás informují o „předtestové“ pravděpodobnosti HŽT (typicky Wellsovo skóre a další), společně se stanovením D-dimerů, jejichž negativní (tedy nezvýšená) hodnota má i přes řadu limitací spojených s jejich testováním a hlavně interpretací výsledků významnou negativní prediktivní hodnotu. Použití všech racionálních doprovodných metod u pacientů podstupujících pouze POCUS v rámci DVT je pro zvýšení pravděpodobnosti stanovení správné diagnózy vhodné (6). Pacient, u kterého je POCT vyšetřením prokázána HŽT, má být léčen dle lokálních standardů léčby trombózy (antikoagulace, komprese, mobilizace atd.). Od expertní vaskulární sonografie očekáváme komplexní zhodnocení stavu žilního řečiště od vena cava inferior po distální bérce. Vedle potvrzení/vyloučení přítomnosti trombu také popisuje další zachycené patologie (objemné pláty sousedících tepen, aneuryzmata, cysty, svalové ruptury a hematomy), a často tak stanoví jinou, netrombotickou diagnózu, včetně doporučení o dalším směřování pacienta. Expertní sonografie vyšetřuje žilní systém v B modu, tedy ve 2D, v barevném dopplerovském zobrazení (duplexní vyšetření) a často vyšetřujeme i spektrální křivku, pak hovoříme o vyšetření triplexním. Ideální variantou je, když vyšetřujícím sonografistou je klinicky zaměřený lékař (internista, angiolog či kardiolog). Senzitivita i specifita vaskulární sonografie v diagnostice VTE v ruku zkušeného vaskulárního sonografisty přesahuje 94, respektive 97 % (13).

2.4. RIZIKO TEN (CMP, SYSTÉMOVÉ EMBOLIZACE) U FIBRILACÍ SÍNÍ (FS)

Kumulativní riziko TEN příhody u pacientů s fibrilací síní (FS) lze s vysokou pravděpodobností odhadnout podle skórovacího rizika CHA2DS2-VASc (Tabulka 7). Pacienti, u nichž je CHA2DS2-VASc skóre minimálně 2 body, mají roční riziko recidivy větší než 10 procent a jsou indikováni k dlouhodobé antikoagulační terapii. U pacientů s rizikem 1 se antikoagulační léčba spíše doporučuje. Existuje řada dalších klinických, morfolozických a laboratorních faktorů, které ukazují na zvýšené riziko ischemické centrální mozkové příhody (CMP) (Tabulka 8). U mnoha rizikových ukazatelů (např. věk) se riziko CMP zvyšuje spíše kontinuálně než podle umělých hranic rozdělujících riziko na nízké, střední či vysoké. Riziko CMP/TE se navíc mění v čase a je potřeba je hodnotit opakovaně.

Tabulka 7: CHA2DS2-VASc skóre
(<https://www.mdcalc.com/calc/801/cha2ds2-vasc-score-atrial-fibrillation-stroke-risk>)

Rizikový faktor	Body	Komentář
C Městnavá srdeční slabost Klinická nebo objektivní střední až závažná dysfunkce LK nebo HKMP	1	Recentní dekompenzované srdeční selhání bez ohledu na EFLK (zahnující tedy HFpEF i HFrEF), nebo přítomnost (včetně asymptomatické) střední až závažné systolické dysfunkce LK podle zobrazovacích metod. HKMP přináší zvýšené riziko CMP a léčba OAC je užitečná k redukci CMP.
H Hypertenze Nebo na antihypertenzní léčbě	1	Hypertenze může vyústit v cévní změny, které predisponují ke vzniku CMP a jednou dobře korigovaný TK nemusí být dobře korigovaný dlouhodobě. Optimální cílový TK spojený s nejnižším rizikem CMP je 120–129/< 80 mmHg.
A Věk ≥75 let	2	Věk je silný faktor rizika CMP a většina populačních kohort ukazuje, že riziko CMP roste od 65 let. Riziko závislé na věku je kontinuální, ale z důvodu zjednodušení a praktičnosti náleží 1 bod věku 65–74 let a 2 body věku ≥75. let.
D Diabetes mellitus Léčba perorálními antidiabetiky a/nebo insulinem nebo glukóza v krvi nalačno >7 mmol/l	1	Diabetes mellitus je dobře zavedený rizikový faktor CMP a nedávno byl zjištěn vztah vyššího rizika CMP k delšímu trvání diabetu a k přítomnosti poškození cílových orgánů diabetem, např. retinopatii. Oba typy (1 a 2) diabetu přinášejí u pacientů s FS podobné tromboembolické riziko, ačkoli riziko může být lehce vyšší u pacientů < 65 let s diabetem typu 2 ve srovnání s pacienty s diabetem typu 1.
S Cévní mozková příhoda Dřívější CMP, TIA nebo tromboembolismus	2	Předchozí CMP, TIA nebo systémová embolizace nesou zvláště vysoké riziko iCMP, a tudíž mají váhu 2 bodů. Ačkoli byli pacienti s intrakraniálním krvácením (včetně hCMP) vyloučeni z randomizovaných studií, mají vysoké riziko iCMP a recentní observační studie naznačují, že tito pacienti mohou profitovat z OAC.
V Cévní onemocnění Angiograficky signifikantní ICHS, dřívější infarkt myokardu, periferní arteriální postižení nebo aortální plát	1	Vaskulární onemocnění (periferní arteriální nemoc nebo infarkt myokardu) zvyšuje riziko o 17–22 %, zvláště u asijských pacientů. Angiograficky významná ICHS je také u pacientů s FS nezávislým rizikovým faktorem ischemické CMP. Komplexní aortální plát v descendentní aortě jako ukazatel významného cévního onemocnění, je také silným prediktorem ischemické CMP.
A Věk 65–74 let	1	Viz výše. Nedávná data z Asie naznačují růst rizika CMP od 50–55 let, proto by se mohlo u asijských pacientů použít modifikované CHA2DS2-VASc skóre.
Sc Pohlaví (ženy)	1	Spíše modifikátor než rizikový faktor CMP
Maximální skóre	9	

CMP = cévní mozková příhoda; EFLK = ejekční frakce levé komory; hCMP = hemorrhagická CMP; HKMP = hypertrofiická kardiomyopatie; HFpEF = srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; iCMP = ischemická CMP; LK = levá komora; OAC = orální antikoagulace; TIA = transitorní ischemická ataka, TK = krevní tlak

2.5. ZHODNOCENÍ RIZIKA KRVÁCENÍ

Pacient by měl vždy svého ambulantního lékaře informovat o příznacích, které mohou souviset s podávanou antikoagulační léčbou, a to zejména:

- neztižitelné krvácení z rány
- krvácení z nosu
- krvácení z dásní při čištění zubů
- krev ve stolici
- jakékoliv neobvyklé příznaky, jako je bolest, svědění či neklid

K vytvoření skórovacích systémů rizika krvácivých komplikací byla použita řada ovlivnitelných i neovlivnitelných rizikových faktorů. Rizikové faktory krvácení při orální antikoagulační nebo protidestičkové léčbě jsou uvedeny v Tabulce 8. Vysoké skóre neznamená, že se orální antikoagulace (OAC) nemá podávat, ale že se má pacient o riziku krvácení poučit, zvát ke kontrolám dříve a častěji a že se mají učinit pokusy o úpravu ovlivnitelných faktorů. Nejlepší evidence pro predikci krvácení má HAS-BLED skóre (Tabulka 9) (14). Existují i další systémy, jako např. ABC skóre, které zohledňuje další faktory, jako je věk, biomarkery a anamnéza krvácení. Je málo absolutních

kontraindikací k orální antikoagulační léčbě. Patří mezi ně aktivní závažné krvácení, závažná další onemocnění (např. trombocytopenie < 50 destiček/ul, závažná anémie) nebo recentní vysoce rizikové (např. intrakraniální) krvácení. V těchto případech je vhodné zvážit nefarmakologickou prevenci CMP.

Tabulka 8: Rizikové faktory krvácení při orální antikoagulační nebo protidestičkové léčbě

Nemodifikovatelné	Potenciálně modifikovatelné	Modifikovatelné	Biomarkery
Věk > 65 let	Extrémní křehkost, zvýšené riziko pádů	Hypertenze /zvýšený TK	GDF-15
Dřívější větší krvácení	Anémie	Souběžná léčba NSAID / protidestičkovými léky	Cystatin C/CKD-EPI
Závažné renální selhávání (či dialýza, transplantace ledvin)	Snížený počet nebo funkce destiček	Nadměrný příjem alkoholu	cTnT-hs
Závažné jaterní selhávání (cirhóza)	Renální selhání s CrCL < 60 ml/min	Absence adherence k léčbě OAC	Von Willebrand faktor další ukazatele srážení
Malignita	Strategie při léčbě antagonisty vitamínu K	Riskantní koníčky /zaměstnání	
Genetické faktory (např. polymorfismus CYP2C9)		Přemostující léčba heparinem	
Dřívější CMP, nemoc malých cév, atd.		Kontroly INR (cílové INR 2-3, cílové TTR > 70 %)	
Zhoršení kognitivních funkcí / demence		Přiměřený výběr OAC a správné dávkování	

CKD-EPI = „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“; CMP = cévní mozková příhoda; cTnT-hs = vysoce senzitivní srdeční troponin T; CYP = cytochrom P; GDF-15 = růstový diferenciální faktor-15; INR = „international normalized ratio“; NSAID = nesteroidní antiflogistika; TK = krevní tlak; TTR = doba v terapeutickém rozmezí

Tabulka 9: Rizikové faktory krvácivých komplikací léčby – skóre HAS-BLED
(<https://clincalc.com/Cardiology/Anticoagulation/HASBLED.aspx>)

Rizikový faktor a definice		Body
H	Nekorigovaná hypertenze (STK > 160 mmHg)	1
A	Abnormální renální a/nebo jaterní funkce (dialýza, transplantace, kreatinin v séru >200 µmol/l, bilirubin >2x, respektive AST/ALT/ALP >3x nad horním limitem normy)	1 (pro každý)
S	CMP (dřívější iCMP nebo hCMP)	1
B	Anamnéza nebo predispozice krvácení (dřívější větší krvácení nebo anémie či významná trombocytopenie)	1
L	Labilní INR (TTR < 60 % u pacientů léčených antagonisty vitamínu K)	1
E	Starší pacienti (věk > 65 let nebo extrémní křehkost)	1
D	Léky nebo excesivní příjem alkoholu (souběžné užívání NSAID /protidestičkové léčby)	1 (pro každý)
Maximální skóre		9

ALP = alkalická fosfatáza; ALT = alanin aminotransferáza; AST = aspartát aminotransferáza; CMP = cévní mozková příhoda; NSAID = nesteroidní antiflogistika; iCMP = ischemická CMP; INR = „international normalized ratio“; hCMP = hemoragická CMP; STK = systolický krevní tlak; TTR = doba v terapeutickém rozmezí

3. PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA

3.1. VOLBA LÉKU

Protidestičková léčba je základem léčby pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních aterosklerotických atherotrombotických příhod. V kardiologii je využívána především v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod a dále u pacientů s akutními formami ischemické choroby srdeční, kteří jsou léčeni farmakologicky, nebo pomocí perkutánní koronární intervence. Složení a délka podávání antiagregační léčby se liší podle klinické situace, která určuje riziko atherotrombózy, a podle rizika krvácení. První volbou k monoterapii protidestičkové léčbě je ASA (acetylsalicylová kys.). Ve specifických indikacích a v případě nesnášenlivosti/alergie na ASA je indikován klopidogrel.

Samotný klopidogrel je již dle stávajících doporučení indikován jen u ICHDK, kde má lepší účinek než léčba s ASA, a v neurologii po prodělané ischemické CMP, jak bude uvedeno dále.

Duální antiagregační léčba (DAPT) zahrnuje kombinaci ASA s orálním inhibitorem receptoru P2Y12. V určených kardiologických indikacích je indikována duální protidestičková léčba (DAPT) v kombinacích ASA + klopidogrel, ASA + prasugrel a nebo ASA + ticagrelor. V případě trojitě léčby pacientů s indikací orální antikoagulační léčby má být podávání DAPT co nejkratší dobu s preferencí kombinace orální antikoagulační léčby s inhibitorem receptoru P2Y12 klopidogrelem bez ASA.

Stručná charakteristika protidestičkové léčby a farmakologického profilu základních perorálních protidestičkových léků, včetně instrukce, kdy se mají vysazovat před operací (Tabulka 10).

Tabulka 10: Základní farmakologické údaje, indikace a dávkování protidestičkové terapie. Upraveno dle Degrauwe S, et al. Open Heart. 2017; 4.

Léčivá látka	Chemická třída molekul	Mechanismus účinku	Indikace	Úvodní dávka	Udržovací dávka	Přerušení před operací	Poznámky
ASA	Kyselina acetylsalicylová	Inhibice cyklooxygenázy-1	Primární a sekundární prevence atherotrombotických příhod AKS	150–300 mg p.o. 250–500 mg i.v.	75–100 mg p.o.	Nepřerušovat, pokud je to možné (5 dní před operací s vysokým rizikem krvácení)	Hlavní kontraindikací je GI krvácení a aktivní vředová choroba GI
Klopidogrel (1)	Thienopyridin	Ireverzibilní inhibice receptoru P2Y12	AKS + PCI nebo konzervativní terapie (bez PCI)	300–600 mg p.o.	75 mg p.o. denně	5 dní	
Prasugrel (2)	Thienopyridin	Ireverzibilní inhibice receptoru P2Y12	AKS s plánovanou PCI	60 mg p.o.	10 mg denně p.o. 5mg při hmotnosti < 60 kg	7 dní	Hlavní kontraindikace: Předchází CMP a TIA
Ticagrelor	Cyclopentyl-triazolopyrimidine	Reverzibilní inhibice receptoru P2Y12	AKS Sekundární prevence 1–3 roky po IM	180 mg p.o.	90 mg dvakrát denně p.o. 60 mg p.o. dvakrát denně	5 dní	Hlavní kontraindikace: předchází krvácení do mozku

Legenda: ASA – kyselina acetylsalicylová AKS – akutní koronární syndrom PCI – perkutánní koronární angioplastika GI – gastrointestinální p.o. – perorální CMP – cévní mozková příhoda (ischemická) TIA – transitorní ischemická ataka

1 U pacientů, kteří nemohou dostat prasugrel nebo ticagrelor nebo u pacientů s vysokým rizikem krvácení (na antikoagulační terapii)

2 Není doporučen u starších pacientů (pouze 5mg, pokud benefit převažuje riziko)

3.2. HLAVNÍ INDIKACE PROTIDESTIČKOVÝCH LÉKŮ:

Prevence a léčba arteriální okluze u aterosklerotických onemocnění.

Pozn.: v současnosti platí, že antikoagulační léčbu by měli dostávat všichni nemocní s FS a CHA2DS2 VASc skóre ≥ 1 a preferenčně by měla být použita OAC (VKA, u non-valvulární formy FS DOAC). Protidestičková léčba (s ASA) se zde indikuje jen při kontraindikaci OAC.

3.2.1. 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.

3.2.2. 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. Guidelines pro léčbu infarktu myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) však také připouštějí možnost deeskalace léčby z ticagreloru či prasugrelu na klopidogrel podle výsledku testování inhibice trombocytů (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) nebo i na základě klinického rozhodnutí.
- 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 nežádoucím účinkům 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 DOAC). Jedná se pak o tzv. triple-therapy. Při prevenci aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (obvykle na dobu 12 měsíců) je doporučena ASA (75–100 mg/d) nebo s kombinací klopidogrelem (75 mg/d) nebo s tiklopidin 1 x d současně s redukovanou dávkou rivaroxabanu (Xarelto tbl. 2 x 2,5 mg). Při Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/ symptomat. PAD (ICHDK) a vysokým rizikem vzniku ischemických příhod je doporučována terapie s ASA (75–100 mg denně) opět současně s redukovanou dávkou rivaroxabanu (Xarelto tbl. 2 x 2,5 mg). Tato problematika bude projednána dále ve stati o antikoagulační léčbě.

Antiagregační léčba je jedním z pilířů sekundární prevence po IM, přičemž v poslední době se více než dříve doporučuje optimální antiagregaci nastavovat podle individuálního posouzení rizika ischemické příhody a rizika krvácení. Je však třeba zmínit, že ke zhodnocení rizik neexistuje žádný jednoduchý skórovací systém a vždy je třeba brát v úvahu celou řadu faktorů, jako jsou rozsah koronárního postižení, provedená revaskularizační intervence, komorbidita, laboratorní vyšetření či tolerance stávající antiagregační léčby. Evidence z klinických studií ohledně volby a trvání nejvhodnější protidestičkové léčby zůstává stále nedostatečná, je zde celá řada nezodpovězených otázek a mnoho doporučení je založeno pouze na výsledcích menších či suboptimálně uspořádaných studií, podskupinových analýz, údajů z registrů či na základě názoru expertů. Základem dlouhodobé antiagregační léčby po IM je stále podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) v udržovací dávce 75–100 mg denně, doporučuje se většinou doživotně. U pacientů s IM léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) se doporučuje podávat duální protidestičkovou léčbu (DAPT) kombinací ASA a inhibitoru P2Y12 (prasugrel 1x 10 mg, ticagrelor 2x 90 mg nebo clopidogrel 1x 75 mg) po dobu 12 měsíců. U pacientů se zvýšeným rizikem krvácení do gastrointestinálního traktu (anamnéza krvácení z trávicího traktu, antikoagulační léčba, chronické užívání nesteroidních antirevmatik/kortikosteroidů a přítomnost dvou a více z následujících položek: věk ≥ 65 let, dyspepsie, refluxní choroba jícnu, infekce *Helicobacter pylori* a chronická konzumace alkoholu) se doporučuje po dobu léčby DAPT gastrointestinální trakt chránit podáváním inhibitoru protonové pumpy; inhibitory protonové pumpy jsou podle některých guidelines doporučeny dokonce u všech pacientů s duální antiagregací (15–17).

3.2.3.

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.

3.2.4.

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 DOAC, tak jen v nižším dávkování.

3.2.5.

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

3.3. 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 (19).
- 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.

3.4. 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. Dle klinických studií dosahuje rezistence na léčbu obvyklých dávek klopidogrelu až 30 % a u ASA až 28 %. Při průkazu rezistence se doporučuje adekvátní zvýšení dávek antiagregancií či změna léčby (18–19). Monitorování účinku ASA nebo klopidogrelu je v indikovaných případech možné vyšetřením agregometrie (např. Multiplate, VerifyNow). Toto vyšetření může indikovat i praktický lékař. Dále je možné pomocí molekulárně genetických testů (PCR/NGS) hodnotit možnou rezistenci ke klopidogrelu: CYP2C19*2 (G681A), *3 (G636A). Pro vyšetření je nutné splňovat pravidla pro vykazování indikované a provedené specifické péče (pouze vybrané specializované odbornosti).

3.5. OPATŘENÍ PŘI PROTIDESTIČKOVÉ LÉČBĚ V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ U KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ (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 (tabulka 10).
- 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 klopidogrel 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 prostatektomie nevede podávání ASA v perioperačním období k vyšší závažnosti krvácivých komplikací a zvýšení mortality.
- Podávání ASA a klopidogrelu 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.

4. ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

Antikoagulační terapie svým zásahem v koagulačním systému brání narůstání a recidivě žilní či arteriální trombózy. Základní doporučení o jejich užívání v klinické praxi vycházejí z doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu (ČSTH) a dalších odborných společností. Základní součástí při indikaci a provádění antikoagulační terapie je zhodnocení poměru aktuálního rizika krvácení a rizika tromboembolické příhody, která jsou u každého pacienta individuální a jsou dána součtem vrozených a získaných rizikových faktorů. Významné je i zhodnocení ostatních léků, které mohou zvyšovat krvácení nebo zesilovat účinek antikoagulancií. Dále je nutné zhodnocení chorob, které mohou ovlivnit hemostázu (poruchy ledvin, jaterní, kardiovaskulární nebo hematologická onemocnění). Antikoagulační léčba znesnadňuje operační výkony u nemocných, kteří ji užívají (20). V tomto kontextu je velmi významné posoudit míru tromboembolického (TEN) rizika u operačních výkonů, hodnocení rizika vzniku TEN u pacientů s fibrilací síní (CHA2DS2-VASc skóre) a hodnocení rizika vzniku závažného krvácení (HAS-BLED skóre).

Používaná antikoagulancia v ČR můžeme dle jejich účinku dělit na 4 základní skupiny:

1. **Hepariny** (nefrakcionovaný standardní heparin /UHF/ a nízkomolekulární hepariny /LMWH – low molecular weight heparin/ a selektivně působící inhibitor aktivovaného FXa /syntetický pentasacharid fondaparinux/), které jsou aplikované injekčně
 2. **Kumarinové preparáty** (antagonisté vitamínu K, Warfarin), používané perorálně
 3. **Přímé inhibitory trombinu** (hirudin a podobné látky, např. bivalirudin), s injekční nebo perorální formou podání
 4. **Direktivní perorální antikoagulancia (DOAC)**, tj. perorální přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban /Xarelto/, apixaban /Eliquis/, edoxaban /Lixiana/) a trombinu (dabigatran etexilát /Pradaxa/)
- Léky ve 3. a 4. skupině řadíme mezi přímé inhibitory koagulačních faktorů, protože ke své aktivitě (s výjimkou idraparinu) nepotřebují kofaktory a působí selektivně v místě koagulační kaskády. Z hlediska běžné ambulantní antikoagulační praxe je nejvýznamnější používání warfarinu, LMWH, pentasacharidů a DOAC.

4.1. PARENTERÁLNÍ (INJEKČNÍ) PŘÍPRAVKY

4.1.1. 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.

4.1.2. NÍZKOMOLEKULÁRNÍ HEPARINY (LMWH)

Jsou izolovány z UFH heparinu jeho frakcionací. LMWH mají pro ambulantní sféru nesporné výhody, mají příznivý poměr účinnost/bezpečnost a velmi dobře předvídatelnou antitrombotickou odpověď (inhibují F Xa), takže je běžné není nutno monitorovat koagulačními testy, s výjimkou rizikových stavů (viz odst. 4.1.2.3). Nízkomolekulární hepariny se významně váží na antitrombin, a tím selektivněji inhibují faktor Xa (FXa), zvyšují fibrinolýzu, snižují hladinu inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI), zvyšují hladinu inhibitoru tkáňového faktoru a tím inhibují tkáňový faktor a zevní koagulační systém. LMWH jsou standardizovány podle inhibiční aktivity k FXa. LMWH specificky blokují receptor hladkých svalových vláken (SMC), a tím brání jejich proliferaci; toho se využívá u nemocných po koronárních angioplastikách. Léčba s LMWH je z důvodů jednoduché aplikace jednorázovou stříkačkou s přesným množstvím antitrombotika a delšího poločasu výhodnější, než když se používá standardní heparin. Při použití LMWH většinou také odpadá nutnost pravidelné laboratorní kontroly, a hodí se proto i pro domácí léčbu, kdy si je poučený pacient může sám aplikovat s. c. U LMWH je navíc ve srovnání se standardním

heparinem zaznamenáno méně nežádoucích reakcí, zejména HIT a osteoporózy. Druhou výhodou LMWH je rychlý nástup účinku. Další předností LMWH je bezpečnost užití v graviditě, nízký potenciál k lékovým a potravinovým interakcím a minimální intra- i interindividuální variabilita terapeutické odpovědi. Nevýhodou je snížení až selhání antikoagulačního efektu u nemocných s vrozenou či získanou deficiencí antitrombinu. LMWH jsou na rozdíl od nefrakcionovaného heparinu účinné i při 1 denní dávce s. c., protože se pozvolna uvolňují do cirkulace. Působí antitromboticky a blokují aktivovaný FXa, méně trombin (v poměru cca 3–8 : 1). Indukují také více uvolnění TFPI z endotelu, aktivaci fibrinolýzy a rovněž aktivaci destiček vyvolanou trombinem. Po s. c. aplikaci přetrvává jejich antitrombotický účinek 12–24 hodin. Poločas činí cca 8 hodin. Vylučují se převážně ledvinami. Nejčastěji používané léčebné preparáty LMWH v České republice a jejich základní charakteristiky jsou uvedeny v Tabulce 11.

Tabulka 11: Léčivé přípravky s obsahem LMWH v ČR

	Molekul. hmotnost (kDa)	poměr anti-FXa / II inhibice	Dostupnost při s.c. aplikaci	Plazmatický poločas (hod)
Enoxaparin (Clexane)*	4,2	3,8 : 1	≈ 100 %	4–7
Nadroparin (Fraxiparine)	4,6	3,6 : 1	88 %	3–4
Bemiparin (Zibor)	3,6	8 : 1	96 %	5–6
Dalteparin (Fragmin)	5,0	2 : 1	93%	3–5

* biosimilární preparát: Inhixa

** dalteparin má v ČR omezenou dostupnost

4.1.2.1. INDIKACE K LÉČBĚ LMWH (TABULKA 12)

- Léčba žilní tromboembolické nemoci.
- Profylaxe žilní tromboembolické nemoci v perioperačním období, zejména v oblasti ortopedie a všeobecné chirurgie.
- Přemostění období vysazení OAC (např. warfarinu) u invazivních výkonů.
- Iniciální léčba tromboembolické nemoci u některých DOAC (dabigatran, edoxaban)
- Antikoagulační léčba v graviditě.
- Prevence krevního srážení během hemodialýzy.
- Léčba nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu.

Tabulka 12: Indikace LMWH (SPC)

		CLEXANE* (enoxaparin)	FRAGMIN** (dalteparin)	FRAXIPARINE (nadroparin)	ZIBOR (bemiparin)
P R O F Y L A X E	Akutní onemocnění interního nebo infekčního charakteru	•		•	
	Všeobecná chirurgie a ortopedie	•	•	•	•
	Prevence krevního srážení během hemodialýzy	•	•	•	•
	Prodloužená léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním	•			
L É Č B A	Hluboká žilní trombóza a plicní embolie	•	•	•	•
	Nestab. angina pectoris a nonQ IM současně s ASA do 325 mg/den	•	•	•	
	Akutní IM s ST elevací při současném podání ASA 75–325 mg/den	•			

* biosimilární preparát: Inhixa, **dalteparin má v ČR omezenou dostupnost

4.1.2.2. DÁVKOVÁNÍ LMWH

Dávka se stanovuje podle indikace (profylaxe, míra rizika, léčba) a podle váhy pacienta. U každého preparátu dle daného SPC. Základní přehled dávkování u LMWH viz Tabulka 13.

Tabulka 13: Přehled dávkování LMWH u vybraných indikacích

	Clexane	Clexane forte	Fraxiparine		Fraxiparine forte		Zibor	
Indikace	Enoxaparinum natriicum 10 000 IU anti-Xa/1 ml	Enoxaparinum natriicum 15 000 IU anti-Xa/1 ml	Nadroparinum calcicum 9 500 IU anti-Xa/1 ml		Nadroparinum calcicum 19 000 IU anti-Xa/1 ml		Bemiparinum natriicum 25 000 anti-Xa IU/1 ml	
	0,2 ml 1 x denně s.c.		0,3 ml 1 x denně s.c.				2 500 IU 1 x denně s.c.	
Tromboprofylaxe u vyššího rizika VTE (velké ortopedické operace, operace u malignit)	0,4 ml 1 x denně s.c.		Tělesná váha (kg)	Dávka 1 x denně s.c.			3 500 IU 1 x denně s.c.	
			<50 50–60 ≥70	0,3 ml 0,4 ml 0,6 ml				
Léčba VTE	0,01 ml/kg 2 x denně s.c.	0,01 ml/kg 1 x denně s.c.	Tělesná váha (kg)	Dávka 2 x denně s.c.	Tělesná váha (kg)	Dávka 1 x denně s.c.	Tělesná váha (kg)	Dávka 1 x denně s.c.
			<50	0,4 ml	<50	0,4 ml	<50	0,2 ml
			50–59	0,5 ml	50–59	0,5 ml	50–70	0,3 ml
			60–69	0,6 ml	60–69	0,6 ml	>70	0,4 ml
			70–79	0,7 ml	70–79	0,7 ml	>100	115 IU/kg
			80–89	0,7 ml	80–89	0,7 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	0,4 ml 1 x denně s.c.		≤70	0,4 ml 1 x denně s.c.				
			>70	0,6 ml 1 x denně s.c.				

4.1.2.3. LMWH U RENÁLNÍ INSUFICIENCE

LMWH se vylučují se převážně ledvinami. U nemocných s insuficiencí ledvin snižujeme dávku LMWH (viz níže). Při poklesu clearance kreatininu na < 30 ml/min je vhodnější použít nefrakcionovaný heparin, který má kratší poločas (Tabulka 14).

Tabulka 14: Dávkování nejčastěji používaných LMWH u pacientů s renální insuficiencí

Fraxiparine	
Mírné poškození ledvin (clearance kreatininu ≥ 0,83 ml/s)	Není třeba snižovat dávku
Středně těžká poškození ledvin (ClCr 0,5–0,83 ml/s) a těžké poškození ledvin (ClCr < 0,5 ml/s)	↓ dávku o 25 až 33 %
Clexane	
Mírné poškození ledvin (clearance kreatininu ≥ 0,83 ml/s)	Není třeba snižovat dávku
Středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 0,5– 0,83 ml/s)	Není třeba snižovat dávku
Těžké poškození ledvin (ClCr < 0,5 ml/s)	↓ dávku o 50 %, 100 UI (1 mg)/kg 1× denně v terapii 2000 anti-Xa IU s. c. (0,2 ml) 1× denně v profylaxi

4.1.2.4. MONITORING PROFYLAXE A LÉČBY S LMWH

K přesnému hodnocení antitrombotického účinku LMWH je třeba použít stanovení výše inhibice FXa v citrátové plazmě. Při s. c. aplikaci je třeba odebrat krev na vyšetření inhibice FXa za 4 hodiny po s. c. aplikaci LMWH, tedy v čase očekávaného maxima plazmatické koncentrace.

Laboratorní kontrola účinnosti LMWH je vhodná:

- u pacientů s abnormální hmotností (BMI > 40, resp. > 150 kg; ženy < 45 kg a muži < 57 kg)
- u pacientů s renální insuficiencí (zvl. CrCl < 30 ml/min)
- v graviditě (mění se hmotnost během gravidity, riziko poddávkování)
- u onkologicky nemocných s vysokým rizikem komplikací (tromboembolie / krvácení)
- při léčbě dětí (eliminace LMWH se liší od dospělých)

Doporučované referenční rozmezí hladin anti Xa:

- při profylaktickém dávkování (1 x denně s.c.): anti-Xa je 0,2–0,4 IU/ml
 - při terapeutickém dávkování (2 x denně s. c.): anti-Xa je 0,5–1,2 IU/ml
- (podrobnosti jsou uvedeny v SPC jednotlivých LMWH)

4.1.2.5. KRVÁČIVÉ KOMPLIKACE PŘI LÉČBĚ HEPARINEM/LMWH.

• Pacient se závažným krvácením by měl být léčen za hospitalizace. K eliminaci efektu u FH heparinu je používán 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/100 IU LMWH podaného v posledních 8 hodinách.

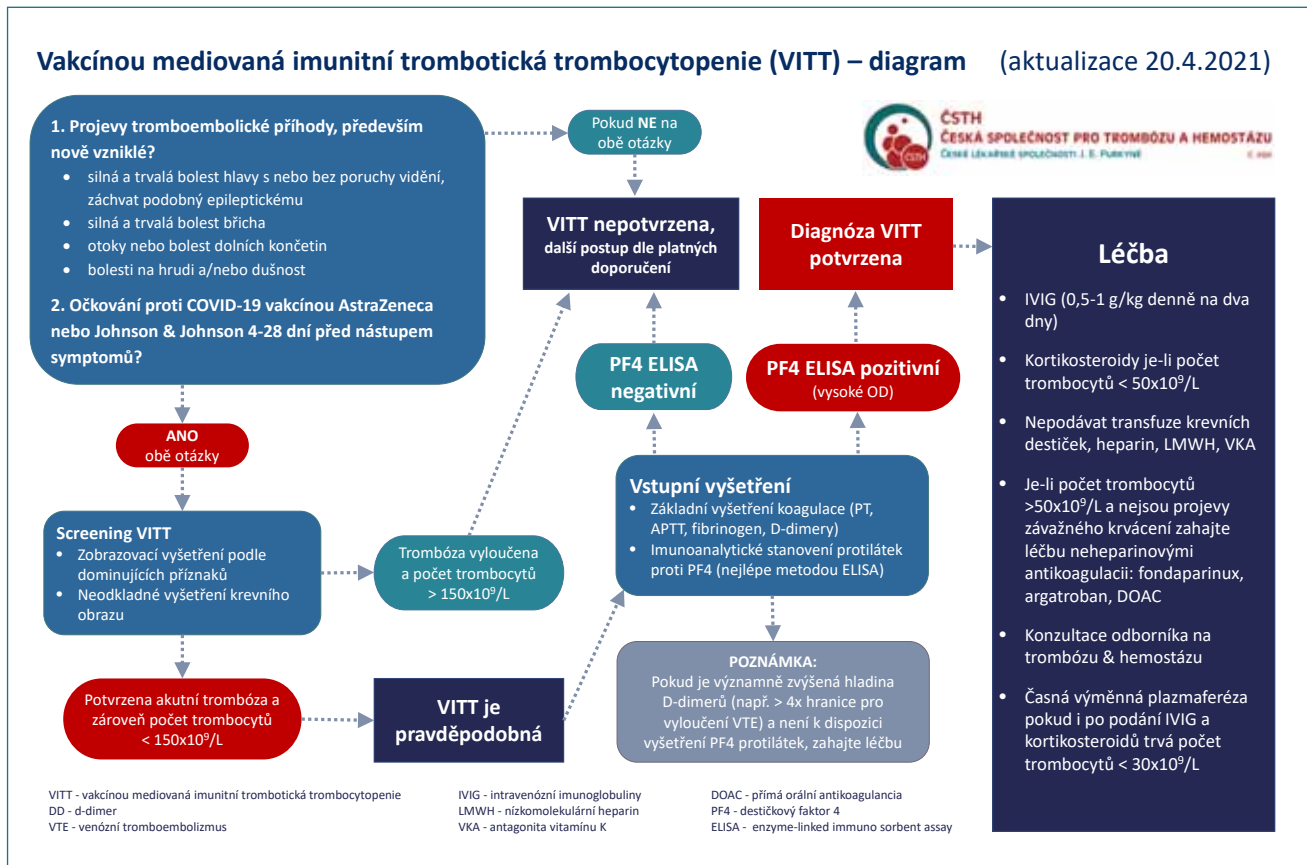
4.1.2.6. HEPARINEM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPENIE (HIT)

- 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).

V klinické praxi se uplatňuje skórovací systém (4Ts skóre pro heparinem indukovanou trombocytopenii), který napomáhá odlišit pacienty s HIT od pacientů s jinými příčinami trombocytopenie. Blíže viz: www.mdcalc.com/calc/1787/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia.

V kontextu vzniku trombocytopenií zmiňujeme i klinické aspekty vakcinace a možného vzniku VITT (vakcínou mediovaná imunitní trombotická trombocytopenie). Viz Obrázek 2.

Obrázek 2: VITT diagram (vyšetření a léčba)



4.1.2.7. KONTRAINDIKACE PODÁVÁNÍ LMWH

- Přecitlivělost na účinnou látku nebo na některou z pomocných látek.
- Trombocytopenie (HIT) po LMWH v anamnéze a s průkazem HIT.
- 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.
- CMP s krvácením.
- Akutní infekční endokarditis.
- Těžké poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 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.

4.1.2.8. LMWH U SPECIFICKÝCH SITUACÍCH

Obézní pacient

O dávkování LMWH u obézních pacientů, resp. extrémně obézních pacientů (BMI nad 40) existují omezené klinické zkušenosti i doporučení v SPC jednotlivých preparátů. LMWH nejsou distribuovány v tuku. Pacienti se zvýšenou hmotností mají ale větší distribuční prostor, resp. intravaskulární objem, zvýšenou renální clearance LMWH (zvýšení glomerulární filtrace, vyšší srdeční výdej). Optimální léčebná dávka u extrémně obézních má být počítána podle LBW – *lean body weight* (množství netukových buněk a pojivové tkáně v kg). Např. např. 1,5 mg enoxaparinu/kg LBW 2 x D. Z hlediska klinické praxe je významné doporučení Panelu americké hematologické společnosti z roku 2018 (ASH 2018): u obézních pacientů léčených s LMWH pro akutní VTE se doporučuje počáteční výběr dávky LMWH podle skutečné tělesné hmotnosti (nikoli výběr dávky na základě fixního maxima denní dávky). Při dlouhodobějším užívání LMWH se však potenciálně může zvyšovat riziko krvácivých komplikací. Proto se doporučuje v praktickém postupu stanovit renální funkce (ClCr) a během terapie po 4. dávce zkontrolovat hladinu anti-Xa, po dalších 2 dnech zopakovat hladinu anti-Xa a dle výsledku stanovit dávkování LMWH (21).

Onkologicky nemocný pacient

TEN je druhý nejčastější důvod úmrtí pacientů s karcinomem (Cancer-Associated Thrombosis, CAT). Současně mají onkologičtí pacienti 2 až 5 x vyšší riziko rekurence TEN. S rozvojem trombózy je úzce spjata i chemoterapie. Samotné nádorové onemocnění zvyšuje riziko 4,1násobně, chemoterapie zvyšuje riziko na 6,5násobek. U nemocných s malignitou lze při léčbě TEN očekávat významné krvácení, a to ve 13,3 % případů, zatímco u nemocných bez malignity činí toto riziko 2,1 %. Nemocní léčení LMWH mají nižší mortalitu a méně krvácivých komplikací. Riziko TEN u nemocných s nádorovými chorobami se zvyšuje operacemi, chemoterapií, kanylací a imobilizací nemocných. Nemocní s nádorovými chorobami mají hyperkoagulační změny hemostázy, jež se liší typem nádorového onemocnění, stadiem nádoru, klinickým stavem nemocného a závislostí na typu použité léčby. Od roku 2022 je novou indikací enoxaparin podávaný u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním (onkologické onemocnění diagnostikované v posledních 6 m., recidivující, lokálně pokročilé či metastazující onkologické onemocnění, jehož léčba probíhala v posledních 6 m., hematoonkologické onemocnění bez kompletní remise). Enoxaparin je indikován u dospělých pro prodlouženou léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním. Lékař má u pacienta pečlivě posoudit individuální riziko tromboembolie a krvácivosti. Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcí po dobu 5 až 10 dní a následně se podává 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu 6 měsíců. Přínos pokračující antikoagulační terapie má být znovu posouzen po 6 měsících léčby (22).

Gravidita, šestinedělí

Zvláště vysoké riziko tromboembolie vykazují ženy s anamnézou tromboembolie mimo těhotenství. K racionální prevenci tromboembolie (TEN) v graviditě je možné rozdělit těhotné se zvýšeným rizikem TEN do několika skupin dle míry rizika. Léčebné a terapeutické možnosti můžeme shrnout dle doporučení 10. konference ACCP (*The American College of Chest Physicians* nebo doporučení ASH 2018 (GRADE). Základní profylaktické dávkování LMWH je následující: enoxaparin 40 mg s. c. 1× denně; nadroparin 0,3–0,4 ml s. c. 1× denně (event. modifikace dávky zmíněných LMWH dle tělesné hmotnosti – 100 jednotek/kg tělesné hmotnosti 1× denně); adjustovaná dávka či plná léčebná dávka je pro enoxaparin 100 jednotek 1 mg/kg tělesné hmotnosti po 12 hod, pro nadroparin 100 jednotek/kg tělesné hmotnosti po 12 hod. V graviditě se doporučuje kontrola účinku LMWH pomocí stanovení anti-Xa aktivity.

4.1.3. FONDAPARINUX

Fondaparinux (Arixtra) se neváže na destičkový faktor 4 a nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II a je zde s možností využití antikoagulační terapie místo LMWH. Současné terapeutické indikace v ČR jsou prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu, dále prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících břišní operaci s vysokým rizikem VTE, např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině a prevence VTE u dospělých pacientů s interním onemocněním a vysokým rizikem VTE (snížení mobility kvůli akutní chorobě, např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění). Další je léčba tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy (přípravek je hrazen zdravotními pojišťovnami, pokud je tromboflebitida delší než 5 cm a ve vzdálenosti 3–10 cm od safenofemorální či safenopopliteální junkce (až 45 dní). Indikace a dávkování pentasacharidu viz. Tabulka 15.

Tabulka 15: Pentasacharid (Arixtra) – indikace, dávkování (subkutánní aplikace)

Množství	Objem	Indikace fondaparinuxu
1,5 mg	0,3 ml	Prevence VTE u pacientů s ClCr od 20 do 50 ml/min
2,5 mg	0,5 ml	Prevence VTE, léčba tromboflebitid DK, ak. koronární syndrom (AKS)
5 mg	0,4 ml	Léčba VTE u pacientů s tělesnou hmotností do 50 kg
7,5 mg	0,6 ml	Léčba VTE u pacientů s tělesnou hmotností od 50 kg do 100 kg
10 mg	0,8 ml	Léčba VTE u pacientů s tělesnou hmotností nad 100 kg

4.2. PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA (OAC)

4.2.1. 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.

4.2.1.1. INDIKACE WARFARINU A DÉLKA LÉČBY

- Léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Je lékem volby při této indikaci u pacientů s potvrzeným antifosfolidovým syndromem.
- Prevence ischemické CMP nebo systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní po výpočtu rizika kardioembolického iktu dle skórovacího systému CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (Tabulka 7). Maximální získaný počet je 9, kdy je riziko tromboembolie nejvyšší. Pacienti se skóre ≥ 2 jsou indikováni k p.o. antikoagulační léčbě. U pacientů s rizikem 1 se antikoagulační léčba spíše doporučuje.

DOAC jsou indikovány v prevenci iCMP pouze u non-valvulárních FS. Na druhou stranu je zase použití DOAC nevhodné, pokud je u nemocného zjištěna limitní hodnota clearance kreatininu (CrCl) dle jednotlivých DOAC. 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 (22).

- 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 tromboembolické 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 %.

4.2.1.2. TERAPEUTICKÉ ROZMEZÍ INR

Cílovou hodnotu INR stanovujeme individuálně podle rizika. Cílové terapeutické rozmezí INR u warfarinace je u všech indikací 2,5 +/- 0,5. U profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů s náhradou srdeční chlopně je doporučeno INR 3,0 +/- 0,5. Horní hranice léčebného rozmezí INR nikdy nepřesahuje 3,5.

4.2.1.3. 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.
- Metabolická transformace warfarinu je ve 40 % podmíněna geneticky (CYP 450 2C9, nebo VKORC1), což je hlavní příčinou individuální variability efektu léčby warfarinem (ovlivňuje dávkování). Jedinci s mutacemi CYP 450 2C9 a haplotypu A genu VKORC1 jsou více sensitivní na účinek warfarinu (krvácením). Vyšetření je možné pomocí molekulárně genetických testů (PCR/NGS). Pro vyšetření je nutné splňovat pravidla pro vykazování indikované a provedené specifické péče (pouze vybrané specializované odbornosti).

4.2.1.4. 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. Přenosná zařízení stanovení hodnoty INR (POCT-INR) a jejich používání v ambulantním prostředí (nejčastěji u praktického lékaře) nabízí bezprostřední informaci o výsledku INR a okamžitou možnost úpravy dávkování (resp. předoperační načasování vsazení) warfarinu.

4.2.1.5. AMBULANTNÍ ZAHÁJENÍ WARFARINIZACE

Edukace pacienta

Pacientovi je vždy třeba vysvětlit smysl léčby a nutnost pravidelného užívání warfarinu podle rozpisu, stejně jako význam laboratorních kontrol. Důležité je upozornit na lékové interakce a na interakce s vitamínem K v potravinových doplncích nebo potravě.

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 16)

Tabulka 16: Zahájení léčby s warfarinem (data z SPC Warfarin Orion a Warfarin PMCS)

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

- 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 dávka warfarinu je obvykle 5 mg denně. 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, od čtvrtého dne léčby warfarinem kontrolujeme INR denně, popř. při pomalém vzestupu INR obden. Další dávkování warfarinu řídíme dle dynamiky hodnot INR. LMWH vysazujeme nejdříve tehdy, jsou-li dvě za sebou jdoucí hodnoty INR odebrané s odstupem 24 hodin v léčebném rozmezí.

Úprava dávky warfarinu

Je-li hodnota INR v rozmezí 2–3, dávka warfarinu se nemění, při jejím poklesu pod terapeutické rozmezí je dávku třeba zvýšit, naopak při vzestupu hodnot INR nad terapeutické rozmezí dávku léku snížíme. Při malých výchytkách provádíme opatrně změnu dávkování v běžných situacích o 0,5–1 tbl. za týden.

Intervaly mezi kontrolami

Při každé změně dávky a při každém výkyvu mimo rozmezí je třeba dostatečně často kontrolovat INR. Pokud jsme změnilí dávku málo, stačí kontroly do 14 dnů, při větší změně do týdne. Stejně tak při malém výkyvu mimo rozmezí kontrolujeme INR nejpozději do 14 dnů, při větším výkyvu do týdne. Příliš dlouhé intervaly jsou v praxi nejčastější

chybou, která může mít fatální následky. Intervaly je pak třeba postupně prodlužovat, přičemž maximální doba kontrol by měla být čtyři týdny, u dlouhodobě stabilizovaného pacienta (půl roku v rozmezí bez změn dávky) je možno interval kontrol INR prodloužit na pět až šest týdnů. Dojde-li ke změně zdravotního stavu nebo změně ostatní medikace, je třeba frekvenci kontrol zvýšit a při stabilizaci hodnot INR interval postupně prodlužovat. Při kontrole INR ale existuje řada dalších faktorů, které je nutné brát v úvahu, jde zejména o:

- aktuální hodnotu INR a dynamiku hodnot a změn dávky warfarinu v předchozím období,
- rizikovost pacienta z hlediska tromboembolických a krvácivých komplikací,
- možné farmakologické i nefarmakologické faktory ovlivňující účinnost warfarinu se snahou zjistit možné příčiny poddávkování nebo předávkování (23).

4.2.1.6. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINNOST WARFARINU:

4.2.1.6.1. COMPLIANCE PACIENTA

Předpokladem dobré compliance pacienta jsou

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

4.2.1.6.2. GENETICKÉ ASPEKTY WARFARINIZACE

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 (24).

4.2.1.6.3. 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 je v Příloze č. 1.

4.2.1.6.4. 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 17.

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	fenylbutazon piroxikam acetaminofen ASA celecoxib interferon tramadol celecoxib indometacin leflunomid rofecoxib topické salicyláty levamisol methylprednisolon	citalopram sertralin 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 nafcilin ribavirin rifampicin ritonavir terbinafin	cholestyramin telmisartan furosemid	mesalamin azathioprin sulfasalazin	barbituráty karbamazepin trazodon chlordiazepoxid	mercaptapurin cheláty vakcína proti chřipce multivitaminová supplementa raloxifen cyclosporin	

U pacientů, kteří jsou indikováni k antivirové léčbě při onemocnění covid-19 a zároveň užívají warfarin nebo DOAC, je třeba použít jiný preparát, než Paxlovid.

Tabulka 17: Nelékové interakce s warfarinem

Účinky 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

Vyvážený jídelníček při užívání warfarinu

Lékař by měl vždy informovat své pacienty, kteří užívají léky s léčivou látkou warfarin o léčbě a vhodném jídelníčku. Využití těchto znalostí a spolupráce s lékařem mohou přispět k dobrému zvládnutí léčby. Více informací o léčbě a vyváženém jídelníčku při léčbě warfarinem lze získat na těchto webových stránkách:

www.lecba-warfarinem.cz

www.vitamin-k-jidelnicek.cz

4.2.1.6.4.1. 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.

4.2.1.6.4.2. 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.

4.2.1.6.4.3. 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.

4.2.1.6.4.4. ANTISEKRETORIKA (H2R ANTAGONISTÉ A PIP)

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

4.2.1.6.4.5. 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 DOAC) 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 koronární syndromu, kdy je současně nutné použít i protidestičkové léky. Pacienti s nedávnou nebo rekurentní hlubokou žilní trombozou či plicní embolizací by měli být s OAC léčení 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 DOAC, má být podle konsenzuálního doporučení podávána nejnižší možná dávka účinně zajišťující antikoagulaci.

4.2.1.7. 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.

4.2.1.8. 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 trombozy (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 trombozy (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.

4.2.1.8.1. OPATŘENÍ, JE-LI INR > 5

Doporučený postup v situaci s hodnotami INR nad 5,0 ukazuje Tabulka 18. 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.

Tabulka 18: Opatření, je-li INR > 5

Hodnota INR	Doporučený postup
5,0 – 10,0	a) pacient bez známek krvácení vysadit příští 1 až 2 dávky warfarinu a obnovit léčbu nižšími dávkami (kontrola INR za 1–2 dny)
	b) pacient s projevy krvácení vysadit jednu dávku warfarinu a podat vit. K v dávce 1 – 2,5 mg p.o. (kontrola INR denně do ustálení stavu)
> 10,0	Vysadit warfarin a podat vit. 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 vit. K v dávce 2–4 mg p.o., přibližně 24 hodin před plánovaným výkonem je možné aplikovat další dávky 1–2 mg p.o.

4.2.1.9. 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.

4.2.1.10. PERIOPERAČNÍ MANAGEMENT U NEMOCNÝCH LÉČENÝCH WARFARINEM

Aktuální doporučení pro perioperační postup při warfarinaci se řídí podle míry rizika krvácení. Během přemostující parenterální antikoagulační léčby je třeba před operací vyhodnotit riziko krvácení, provést klinické a laboratorní vyšetření hemokoagulace (krevní obraz, INR, aPTT). Preoperační, perioperační a pooperační antikoagulační léčbu s warfarinem je možné provádět podle následujícího rozpisu:

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

Má-li pacient léčený warfarinem podstoupit výkon s nízkým rizikem krvácení, je třeba týden před plánovaným výkonem kontrola INR; je-li v rozmezí 2,0–3,0, není třeba dávku warfarinu měnit. Den před výkonem je pak třeba vyšetření INR pro jistotu zopakovat. Stejně rozmezí je doporučeno i před naplánovaným výkonem. U výkonů s vyšším než nízkým rizikem krvácení je po mnohaleté diskusi dnes stanoven jednoznačný postup:

- Vysadit warfarin pět dní před operací. Den před výkonem zkontrolovat INR.
- Při INR > 1,5 podat 1 mg vitamínu K p.o. a zkontrolovat INR těsně před výkonem.
- 12–24 hodin po výkonu nasadit zpět warfarin (není-li abnormální krvácení).
- První dva dny je dávka dvojnásobná oproti průměrné denní dávce před vysazením.
- Dále pokračovat v dávce stejné jako před vysazením.

Problematika přemostění – bridging

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 (23). Co se týká přemostění pomocí LMWH, dělíme dnes pacienty na pacienty s fibrilací síní (FS), pacienty s tromboembolickou nemocí (TEN) a pacienty s umělou chlopní. U pacientů s FS není indikována překlenovací léčba terapeutickou dávkou LMWH, pokud je skóre CHADS₂ 0–4. Opodstatněná je profylaktická dávka LMWH jako prevence pooperační trombózy, pokud není dosaženo INR > 2,0. Ke stále diskutovaným otázkám patří, zda podávat současně s warfarinem profylaktickou dávku LMWH po výkonu i v případě nízkého rizika pooperační TEN a zda podávat vyšší než profylaktickou dávku LMWH u pacientů s vysokým rizikem (CHADS₂ 5–6, nedávná CMP). V obou těchto případech je odpověď převážně záporná. Prodělal-li pacient TEN před více než třemi měsíci, doporučuje se pooperační profylaktická dávka LMWH do nástupu účinku warfarinu. U pacienta, který ji prodělal před dobou kratší než tři měsíce, se doporučuje elektivní operaci pokud možno odložit; není-li to možné, podávat profylaktickou dávku LMWH před operací i po ní. U pacientů, kde k TEN došlo v době kratší než měsíc a operaci nelze odložit, je třeba podávat profylaktickou dávku LMWH před operací i po ní a zvážit zavedení dočasného kaválního filtru, zejména v případě plicní embolie. Ani u pacientů s umělými chlopněmi neexistují silná klinická data, jde většinou o nehomogenní soubory, avšak žádnou randomizovanou studii. Zatím je tedy doporučeno řídit se doporučeními 9. ACCP:

- V případě bileaflet aortální chlopní náhrady bez dalších rizikových faktorů (diabetes, hypertenze, věk nad 75 let, fibrilace síní) se profylaktická dávka LMWH jako prevence pooperační trombózy (není-li indikováno jinak) podává až do dosažení INR > 2,0.
 - V případě bileaflet aortální chlopní náhrady s nejméně jedním rizikovým faktorem se podává profylaktická dávka LMWH a od 2.–3. dne intermediární dávka LMWH (polovina terapeutické dávky 2× denně) až do dosažení INR > 2,0.
 - U ostatních chlopních náhrad se podává profylaktická dávka LMWH a od 2.–3. dne terapeutická dávka LMWH, dokud není dosaženo INR > 2,0.
- b) Pooperační nasazení warfarinace musí být individualizováno. Pokud nedochází k abnormálním krevním ztrátám, podává se profylaktická dávka LMWH za 6–12 hodin po operaci.
- Nasazení warfarinu 12–24 hod po operaci (večer nebo následující den ráno).
 - Kontrola INR 2–3 dny po opětovném nasazení warfarinu.
 - Ukončení LMWH (obvykle 5–7 dní), resp. po dosažení INR ≥ 2,0 ve dvou měřeních s odstupem nejméně 24 hod.
- c) Při urgentních výkonech musí být účinek VKA co nejrychleji zrušen, nejčastěji nitrožilním podáním 10 mg vitamínu K1 (působí během cca 24 hodin) nebo substitucí příslušných koagulačních faktorů (protrombinový komplex [PPSB], působící během několika minut).

d) Výkony s nízkým rizikem krvácení a stabilní hodnotou INR 2,5 +/- 0,5 warfarin není nutno vysazovat v případech (25):

- extrakce zubů (stejný výskyt krvácivých komplikací bez ohledu na to, zda je warfarin užíván nebo ne), ke stavění krvácení jsou doporučena lokální opatření
- komprese, steh, lokální aplikace trombinu, výplachy kyselinou tranexamovou),
- operace katarakty,
- artrocentéz,
- malá kožní excize,
- endoskopických vyšetření gastrointestinálního traktu (bez biopsie)
- v kardiologii při provádění:
 - implantace kardiostimulátoru
 - kardioverter-defibrilátoru (PM/ICD)
 - provedení katetrizační ablace fibrilace síní
 - u selektivní koronarografie (SKG) a u perkutánní koronární intervence (PCI) při radiální vstup

Měníme-li dávku warfarinu, musíme pacienta zkontrolovat za týden, maximálně dva týdny, a dostane-li se do terapeutického rozmezí, neznamena to, že další kontrola má být za 4–5 týdnů, ale opět maximálně do 14 dnů, pak postupně interval prodlužujeme na maximálně měsíc. Až v případě, je-li pacient po dobu půl roku v terapeutickém rozmezí, můžeme si dovolit interval prodloužit na 5–6 týdnů.

4.2.2. PŘÍMÁ PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA (DOAC)

4.2.2.1. INDIKACE DOAC A JEJICH FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

DOAC mají oproti warfarinu několik výhod. Jejich účinek nastupuje rychle a relativně rychle odeznívá. Mají široké terapeutické okno. Mají podstatně méně lékových interakcí, jejich účinek není prakticky ovlivněn složením potravy. Mechanismem účinku DOAC je přímá inhibice specifického koagulačního faktoru – v případě dabigatranu inhibice trombinu a v případě xabanů inhibice koagulačního faktoru Xa (26). Nástup max. jejich účinku je rychlý, cca 1,5–4 hod. po požití. Při terapii TEN je možné zahájit terapii s rivaroxabanem a apixabanem přímo, u dabigatranu a edoxabanu je nutné předléčení s LMWH. DOAC jsou substrátem dvou efluxních pump – P-gp a BCRP. Aktivita obou systémů rozhoduje o biologické dostupnosti i rychlosti bioeliminace. Některé DOAC (rivaroxaban, apixaban) jsou substrátem izoenzymů CYP (hlavně CYP3A4), které ovlivňují transformaci na inaktivní metabolity. Blokáda zejména P-gp zvyšuje biologickou dostupnost a zpomaluje eliminaci do žluče, blokáda CYP3A4 zpomaluje inaktivaci a transformaci. Mnohá léčiva jsou významnými inhibitory současně CYP3A4 i P-gp, účinek na zvýšení expozice některých NPA se tak zvyšuje. Ke klinicky významným inhibitorům obou systémů patří antimykotika azolového typu (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol aj.), antiretrovirotika (např. ritonavir aj.) či makrolidy klarithromycin a erythromycin (Tabulka 19).

Tabulka 19: Farmakologické vlastnosti DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
účinek	inhibitor trombinu	inhibitor Xa	inhibitor Xa	inhibitor Xa
time-to-peak	1.5 h	2–4 h	2–4 h	1–2 h
biodostupnost	3–7%	66–100 % (s jídlem)	> 50 %	62 %
prodrug	ano	ne	ne	ne
clearance mimorenální/ renální	20/80%	65/35%	73/27%	50/50%
CYP3/A4	ne	ano (eliminace)	ano (eliminace)	minimálně
poločas	12–17 h	5–9 h (mladší) / 11–13 h (starší)	12 h	10–14 h
interakce farmakokinetické	P-gp PPI	Cyp3A4 P-gp	Cyp3A4 P-gp	P-gp (redukce dávky o 50%)

DOAC v ČR – současné indikace (SPC, Tabulka 21)

- 1/ Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (*vyjma edoxaban*)
- 2/ Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a hemodynamicky stabilní plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy
- 3/ Prevence ischemické cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (kardiální kongesce, hypertenze, věk nad 75 let, diabetes mellitus, stav po iCMP/TIA)
- 4/ Součást prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (*jen rivaroxaban 2,5 mg 2 x denně podávaný společně s ASA samotnou, nebo*

s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin 1 x denně), obvykle na dobu 12 měsíců.

5/ Součástí prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD (jen rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně společně s denní dávkou 75–100 mg ASA. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zváženo riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení.

6/ Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku (jen rivaroxaban, dabigatran)

Tabulka 21: Dávkování DOAC dle indikací (denní dávky), pozn.: jen rivaroxaban užívat s jídlem

	rivaroxaban (XARELTO)	apixaban (ELIQUIS)	edoxaban (LIXIANA)	dabigatran (PRADAXA)
Prevenční žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (TEP)	TEP kolene 14 dní, TEP kyčle 5 týdnů 1 x 10 mg (první dávka za 6–10 hod po operaci)	TEP kolene 12 dní, TEP kyčle 35 dní 2 x 2,5 mg (první dávka za 12–24 hod po operaci)	Nemá indikaci	TEP kolene 10 dní, TEP kyčle 30 dní 1 x 110 mg do 4 hodin od operace, dále 1 x 220 mg při CrCl > 30 ml/min 1 x 75 mg do 4 hodin od operace, dále 1 x 150 mg při současném užívání verapamilu, věku > 80 let, ev. zvažít: věk 75–80 let, m < 50 kg, GER, gastro/ esofagitis, HAS-BLED > 3
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a hemodynamicky stabilní plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	2 x 15 mg 3 týdny a poté 1 x 20 mg při CrCl > 50 ml/min (Pozn.: ev. po min. 6 měsících dále chronická preventivní dávka 1 x 10 mg) 2 x 15 mg 3 týdny poté 1 x 15 mg při CrCl 15–49 ml/min	2 x 10 mg 7 dní a poté 2 x 5 mg (3–6 měsíců), ev. dále 2 x 2,5 mg , při CrCl > 30 ml/min, při CrCl 15–30 ml/min) nebo ≥ 2 z rizikových faktorů: věk ≥ 80 let, kreatinin > 133 umol/l, hmotnost ≤ 60 kg užívá s opatrností (ev. redukce dávky)	Předchází 5–10 dní bridging s léčbou LMHW 1 x 60 mg při CrCl > 50 ml/min 2 x 110 mg při CrCl 30–50 ml/min nebo současně užívání verapamilu, věk > 80 let, ev. zvažít: věk 75–80 let, m < 50 kg, GER, gastro /esofagitis, HAS-BLED > 3	Předchází ≥ 5denní bridging s léčbou LMHW 2 x 150 mg při CrCl > 50 ml/min 2 x 110 mg při CrCl 30–50 ml/min nebo současně užívání verapamilu, věk > 80let, ke zvažení: věk 75–80 let, hmotnosti < 50 kg, GER, gastritis, esofagitis, HAS-BLED > 3
Prevenční ischemické cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (kardiální kongesce, hypertenze, věk nad 75 let, diabetes mellitus, stav po iCMP/TIA)	1 x 20 mg při CrCl > 50 ml/min 1 x 15 mg při CrCl > 15–49 ml/min	2 x 5 mg , při CrCl > 30 ml/min 2 x 2,5 mg , při CrCl 15–30 ml/min nebo ≥ 2 z rizikových faktorů: věk ≥ 80 let, kreatinin > 133 umol/l, hmotnost ≤ 60 kg	1 x 60 mg při CrCl > 50 ml/min 1 x 30 mg při CrCl 15–50 ml/min nebo některý z rizikových faktorů: hmotnost ≤ 60 kg, inhibitor P-gp (cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol)	2 x 150 mg při CrCl > 50 ml/min 2 x 110 mg při CrCl 30–50 ml/min nebo současně užívání verapamilu, věk > 80let, ke zvažení: věk 75–80 let, hmotnosti < 50 kg, GER, gastritis, esofagitis, HAS-BLED > 3
Prevenční aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů, obvykle na dobu 12 měs.	2 x 2,5 mg při CrCl 15–29 ml/min používat s opatrností, společně jen s ASA (75–100 mg/d) nebo s kombinací klopidogrel (75 mg/d) nebo tiklopidin 1xd)	Nemá indikaci	Nemá indikaci	Nemá indikaci
Prevenční aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/symptomat. PAD a vysokým rizikem vzniku ischemických příhod	2 x 2,5 mg při CrCl 15–29 ml/min používat s opatrností, společně s ASA (75–100 mg/d)	Nemá indikaci	Nemá indikaci	Nemá indikaci
Léčba VTE a prevence recid. VTE u od novorozenců do 18 let věku	Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti a věku (SPC)	Nemá indikaci	Nemá indikaci	Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti a věku (viz SPC)

Detailní popis indikací a kontraindikací DOAC, farmakodynamických a farmakokinetických údajů, ovlivnění účinku jinými léky, návody na změnu léčby s DOAC, postup při předávkování, krvácení nebo používání koagulačních testů a jejich interpretace v případě potřeby a informace o populacích s potenciálně vyšším rizikem krvácení jsou uvedeny v Souhrnech údajů o uvedených přípravcích (27–30). Součástí kontroly bezpečného užívání DOAC je také poučení pacienta lékařem a jeho vybavení informační kartou o přípravku, s kterou se má léčený pacient prokazovat i při návštěvě jiného lékaře. Tabulka 22 ukazuje dávkování DOAC dle renálních parametrů (CrCl).

Tabulka 22: Dávkování DOAC dle renálních parametrů (CrCl)

CrCl	≥ 50 ml/min (0.83 ml/s)	30–49 ml/min (0.5–0.82 ml/s)	15–29 ml/min (0.25–0.49 ml/s)	< 15 ml/min (0.25 ml/s)
dabigatran (PRADAXA)	2x 150 mg	2x 110mg		
	2x 110mg současné užití verapamilu, věk > 80 let, ke zvažení ve věku 75-80, hmotnosti < 50kg GER, gastritis, esofagitis, HAS-BLED > 3			
apixaban (ELIQUIS)	2x 5 mg		2x 2.5 mg	
	2x 2.5mg přítomny ≥ 2 rizikové faktory: věk ≥ 80 let, kreatinin > 133 umol/l, hmotnost ≤ 60 kg			
rivaroxaban (XARELTO)	1x 20 mg (s jídlem)	1x 15mg (s jídlem)		
edoxaban (LIXIANA)	1x 60 mg	1x 30mg		
	1x 30mg přítomnost ≥ 1 rizikového faktoru: P-gp inhibitory (cyclosporin, dronedaron, erythromycin, ketoconazol), váha ≤ 60 kg			

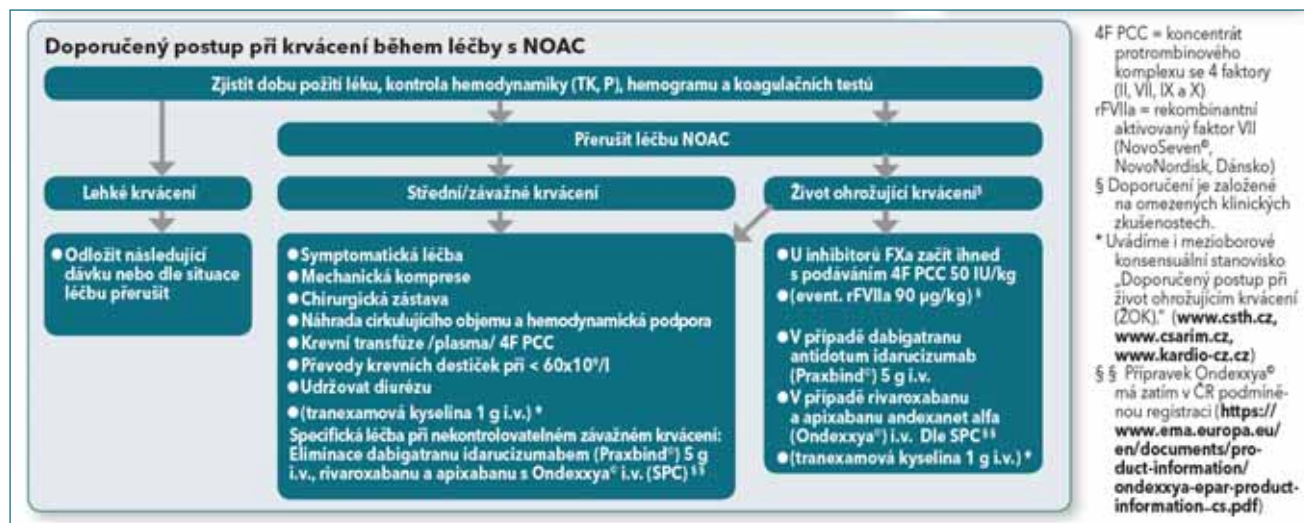
4.2.2.2. KOAGULAČNÍ TESTY POUŽITÉ V ZÁVISLOSTI NA ZVOLENÉM DOAC

Výběr a interpretace koagulačních testů při užívání různých DOAC ukazuje Tabulka 21.

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 2x150 mg denně před další dávkou DOAC 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 dilutovaného trombinového času (např. test Hemoclot™), který poskytne údaje o koncentraci dabigatranu ve vyšetřované plazmě. Koncentrace dabigatranu vyšší než 67 ug/ml při dávkování 220 mg 1x denně, nebo 200 ug/ml při dávkování 2x150 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 DOAC, je ovlivněn i PT (protrombinový test). Výsledky vyjádření v INR se ale k určení aktivity těchto přímých perorálních antikoagulancií nehodí (Tabulka 23). Důležité je získat údaj o době, kdy pacient požil poslední tabletu DOAC. DOAC 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 DOAC v době krvácení. Tento odhad ještě korigujeme podle nálezu koncentrace kreatininu v séru. Vychází se z poznatku, že zvýšení renální insuficience snižuje eliminaci DOAC (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. Tabulka 24 zase ukazuje doporučený postup při krvácení během léčby s DOAC (NOAC).

Tabulka 23: Vhodné testy k hodnocení antikoagulačního účinku DOAC (www.csth.cz)

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání
Minimální koncentrace v plazmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
PT sec	NEVHODNÝ	NEVHODNÝ	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace
INR	NEVHODNÝ	NEVHODNÝ	NEVHODNÝ
aPTT sec	> 2x nad horní limit normy, při minimální koncentraci, může ukazovat na vyšší riziko krvácení	NEVHODNÝ	NEVHODNÝ
dTT (dilutovaný trombonový čas, např. Hemoclot)	V minimu > 200 ug/l: zvýšené riziko krvácení	NEVHODNÝ	NEVHODNÝ
Chromogenní metody stanovení antiXa (DiXal) s kalibrací	NEVHODNÉ	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC apixabanu	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu
TT (trombinový čas) sec	Normální hodnoty = nulová koncentrace dabigatranu	NEVHODNÝ	NEVHODNÝ

Tabulka 24: Doporučený postup při krvácení během léčby s DOAC (NOAC)

ČSTH; Postup při krvácení a management u nemocných léčených novými perorálními antikoagulantii (DOACs) [online]; citované dne 30. 3. 2021; dostupné na <https://csth.cz/wp-content/uploads/2020/05/Postup-p%C5%99i-krv%C3%A1cen%C3%AD.pdf>

4.2.2.3. PŘEVODY Z LÉČBY S DOAC NA JINÉ ANTITROMBOTICKÉ PŘÍPRAVKY A NAOPAK.

4.2.2.3.1. 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.

4.2.2.3.2. 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 rivoraxabanu: první dávku parenterálního antikoagulantia podejte v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku rivoraxaban

4.2.2.3.3. PŘEVEDENÍ 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 rivaroxaban budou po užití přípravku rivaroxaban hodnoty INR falešně zvýšeny. U léčených pacientů by měl být warfarin vysazen a léčba rivaroxabanem zahájena při hladině INR ≤ 2,5 nebo INR ≤ 3,0, podle toho, zda je pacient léčen pro žilní trombózu, nebo pro fibrilaci síní.

4.2.2.4. 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 ≥ 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 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.
- z léčby rivaroxabanem: během přechodu z přípravku rivaroxaban na warfarin existuje možnost neadekvátní antikoagulace. U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku rivaroxaban na warfarin, by měl být warfarin podáván současně, dokud není hladina INR ≥ 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 rivaroxaban, tak warfarin, by testování INR mělo být z krve odebrané těsně před podáním další dávky rivaroxabanu. Jakmile je přípravek rivaroxaban 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 ≥ 2,0.

4.2.2.5. PERIOPERAČNÍ MANAGEMENT U NEMOCNÝCH NA ANTITROMBOTICKÉ LÉČBĚ S DOAC

DOAC před plánovanou operací vysazujeme. Potřebná doba vysazení závisí na výši zjištěné globální clearance kreatininu (CrCl), typu DOAC a rizika krvácení, které je spojeno s plánovanou operací (viz tabulka). 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 DOAC, podobně jako warfarin, v této situaci nevysazujeme.

Žádné přemostění LMWH/UFH obvykle není nutné. I při léčbě s DOAC však můžeme na přechodnou dobu použít k přemostění nízkomolekulární hepariny (LMWH). LMWH je možno podat v době, kdy by měla být užita další dávka DOAC. K tomu se použijí terapeutické dávky LMWH. Převedení DOAC 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. Přerušení léčby s DOAC před plánovanou operací v závislosti na CrCl a riziku krvácení při operaci je uveden v Tabulce 25.

Tabulka 25: Přerušení léčby s DOAC před plánovanou operací v závislosti na CrCl a riziku krvácení při operaci

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	Žádné významné riziko krvácení a/nebo možnost adekvátní lokální hemostázy: proveditelné při nejnižší koncentraci (tj. 12 h nebo 24 h po posledním užití)			
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–29 ml/min	Neindikováno	Neindikováno	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl <15 ml/min	Žádná oficiální indikace pro užití			

Pooperačně pokračujte v plné dávce NOAC ≥ 24 h po výkonu s nízkým rizikem krvácení a 48 (-72) h po výkonu s vysokým rizikem krvácení. Pacienti podstupující plánovaný výkon by měli obdržet zprávu s uvedeným dnem a časem posledního užití DOAC (a jakékoliv jiné medikace). Přerušení léčby s DOAC před plánovanou operací v závislosti na CrCl a riziku krvácení při operaci viz tabulka. Není žádné přemostění s LMWH/UFH. Pooperačně se s chronickou dávkou DOAC pokračuje za ≥ 24 h po výkonu s nízkým rizikem krvácení a 48 (-72) h po výkonu s vysokým rizikem krvácení.

B. SPECIÁLNÍ ČÁST

5. 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).

5.1. KRVÁCENÍ PŘI LÉČBĚ WARFARINEM

V případě užívání warfarinu je pacient je indikován k urgentní hospitalizaci, kde je léčba zahájena podáním infuze s 1 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.

5.2. KRVÁCENÍ PŘI LÉČBĚ DOAC

Výskyt krvácení při užívání DOAC 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 DOAC. K zástavě krvácení se volí nespecificky účinkující hemostyptika. Další možností je podávání tranexamové kyseliny. U inhibitorů FXa rychlé podávání PCC, ev. rFVIIa

U dabigatranu (Pradaxy) je pro klinickou praxi v ČR schválena indikace antidota pro život ohrožující/nekontrolované krvácení a také nutnost reverze při nutnosti akutního invazivního/operačního výkonu (Praxbind /Idarucizumab/, reverzní činidlo inhibitoru FIIa). U xabanů (jen Xarelto nebo Eliquis) je pro klinickou praxi schválena v ČR indikace

antidota (Ondexxya /andexanet alfa/, reverzní činidlo inhibitoru FXa) pro život ohrožující/nekontrolované krvácení. Doporučený postup při krvácení během léčby s DOAC (NOAC) je uveden v Tabulce 24. Blíže viz doporučení v SPC přípravků (31–32).

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

Mimo údajů v SPC upozorňující na možné zvýšené riziko krvácení při léčbě s DOAC (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– BLED (<http://www.mdcalc.com/has-bled-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 DOAC, to je před další dávkou léku. Dále se při prevenci krvácení během léčby s DOAC 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:

- **Pro kreatinin v μmol/l:**

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} \times 0,85 \text{ u žen}}{\text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- **Pro kreatinin v mg/dl:**

$$\frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} \times 0,85 \text{ u žen}}{72 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]}}$$

Nejpoužívanější způsob výpočtu odhadu glomerulární filtrace (GF) je pomocí rovnic MDRD (eGF-MDRD): **2,92 . (S-kreatinin . 0,0113)-1,154 . věk-0,203 . 0,742 (ženy)**

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

NovoSeven (Eptakog alfa) rekombinantní koagulační faktor VIIa (rFVIIa)

NovoSeven je určen k léčbě krvácivých příhod a pro prevenci krvácení při operacích nebo invazivních procedurách u následujících skupin pacientů

- pacienti s vrozenou hemofilií s inhibitory koagulačních faktorů VIII nebo IX > 5 Bethesda jednotek (BU)
- pacienti s vrozenou hemofilií, u kterých se očekává vysoká anamnestická odpověď na faktor VIII nebo IX
- pacienti se získanou hemofilií
- pacienti s vrozeným nedostatkem faktoru VII 3
- pacienti s Glanzmannovou trombastenii s předchozí nebo přítomnou refrakteritou k transfuzi trombocytů či tam, kde trombocyty nejsou snadno k dispozici.

NovoSeven je indikován k léčbě závažného poporodního krvácení, pokud nestačí k dosažení hemostázy použití uterotonik. Jeho podání se striktně řídí doporučení příslušných odborných společností.

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.
- Trombopropylaxi lze zajistit buď parenterálně podáváním LMWH, nebo fondaparinuxu, nebo perorálně podáváním warfarinu či DOAC (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 zkříženého 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 trombozy, pokud nemají zvýšené riziko krvácení.

7. PREVENCE CMP U NEVALVULÁRNÍ FIBRILACE SÍNÍ

7.1. ABC ALGORITMUS

Jednoduchým léčebným schématem je tzv. ABC postup, nazvaný podle anglické terminologie ('A' Anticoagulation/Avoid stroke; 'B' Better symptom management; 'C' Cardiovascular and Comorbidity optimization), tedy prevence CMP antikoagulační léčbou, lepší kontrola symptomů a optimalizace léčby kardiovaskulárních onemocnění a komorbidit.

7.2. ANTIKOAGULACE / PREVENCE CMP

7.2.1. ZHODNOCENÍ RIZIKA CMP U FS

Riziko CMP se při FS zvyšuje asi pětkrát, ale závisí výrazně na přítomnosti různých rizikových faktorů a dalších modifikujících prvků. Nejdůležitější rizikové faktory obsahuje CHA2DS2-VASc skóre (tabulka 7). Pacienti, u nichž je CHA2DS2-VASc skóre minimálně 2 body jsou indikováni k dlouhodobé antikoagulační terapii. U pacientů s rizikem 1 se antikoagulační léčba spíše doporučuje.

Existuje řada dalších klinických, morfologických a laboratorních faktorů, které ukazují na zvýšené riziko CMP (Tabulka 26). U mnoha rizikových ukazatelů (např. věk) se riziko CMP zvyšuje spíše kontinuálně než podle umělých hranic rozdělujících riziko na nízké, střední či vysoké. Riziko CMP/TE se navíc mění v čase a je potřeba je hodnotit opakovaně.

Tabulka 26: Rizikové faktory CMP u pacientů s FS Nejčastěji studované

Nejčastěji studované klinické rizikové faktory	Positivní/všechny studii	Jiné klinické rizikové faktory	Zobrazovací biomarkery	Krevní/močové biomarkery
CMP/TIA/systémový embolismus	15/16	Snížená funkce/ chronické onemocnění ledvin	Echokardiografie	Srdeční troponin T a I, natriuretické peptidy
Hypertenze	11/20	OSA	Dilatace LS	Cystatin C
Stárnutí (po dekádách)	9/13	HKMP	Spontánní echoktrast nebo trombus v LS,	Proteinurie
Strukturální onemocnění srdce	9/13	Amyloidóza při degenerativních nemocech mozku a srdce	komplexní aortální plát	CrCl/eGFR
Diabetes mellitus	9/14	Hyperlipidémie		CRP
Cévní onemocnění	6/17	Kouření	Zobrazení mozku	IL-6
Srdeční selhání/ dysfunkce LK	7/18	Metabolický syndrom	Nemoc malých cév	GDF-15
Pohlaví (ženy)	8/22	Malignita		VonWillebrandův faktor
				D-dimer

CMP = cévní mozková příhoda; CrCl = „clearance“ kreatininu; CRP = C-reaktivní protein; eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; GDF-15 = růstový diferenciační faktor-15; HKMP = hypertrofičká kardiomyopatie; IL-6 = interleukin 6; LS = levá síň; OSA = obstrukční spánková apnoe; TIA = transitorní ischemická ataka

7.2.2. ZHODNOCENÍ RIZIKA KRVÁCENÍ

K vytvoření skórovacích systémů rizika krvácivých komplikací byla použita řada ovlivnitelných i neovlivnitelných rizikových faktorů. Rizikové faktory krvácení při orální antikoagulační nebo protidestičkové léčbě ukazuje Tabulka 8. Vysoké skóre neznámá, že se orální antikoagulační (OAC) nemá podávat, ale že se má pacient o riziku krvácení poučit, zvát ke kontrolám dříve a častěji a že se mají učinit pokusy o úpravu ovlivnitelných faktorů. Nejlepší evidence pro predikci krvácení má HAS-BLED skóre (Tabulka 9). Existují i další systémy, jako např. ABC skóre, které zohledňuje další faktory, jako je věk, biomarkery a anamnéza krvácení.

Je málo absolutních kontraindikací k orální antikoagulační léčbě. Patří mezi ně aktivní závažné krvácení, závažná další onemocnění (např. trombocytopenie <50 destiček/ul, závažná anemie) nebo recentní vysoce rizikové (např. intrakraniální) krvácení. V těchto případech je vhodné zvážit nefarmakologickou prevenci CMP.

7.2.3. TERAPIE

ANTAGONISTÉ VITAMÍNU K

Antagonisté vitamínu K (VKA), převážně warfarin, snižují ve srovnání s placebem riziko CMP o 64 % a celkovou mortalitu o 26 %. V současnosti zůstávají jedinou bezpečnou léčbou u pacientů s FS a revmatickou mitrální stenózou a/nebo s umělou srdeční chlopní a dalších diagnóz, jako je např. antifosfolipidový syndrom. Při dosažení hodnot INR v terapeutickém rozmezí (time in therapeutic range, TTR) > 70 % je léčba VKA účinná a relativně bezpečná. Hodnotu INR významně ovlivňuje řada faktorů (genetika, léky, dieta). Kvalita léčby kvantifikovaná pomocí TTR koreluje s hemoragickými a TE komplikacemi. Při vysokých hodnotách TTR je účinnost VKA v prevenci CMP velmi podobná jako u orálních antikoagulancií nezávislých na vitamínu K (DOAC).

DIREKTIVNÍ ORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA (DOAC)

Jednou ze schválených indikací je u DOAC prevence ischemické cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (kardiální kongesce, hypertenze, věk nad 75 let, diabetes mellitus, stav po iCMP/TIA). Dávkování se u jednotlivých DOAC řídí doporučeními v jednotlivých SPC. Dávkování je u rivaroxabanu (Xarelto) 1 × 20 mg při CrCl > 50 ml/min a 1 × 15 mg při CrCl > 15–49 ml/min, apixabanu (Eliquis) 2 × 5 mg, při CrCl > 30 ml/min, 2 × 2,5 mg, při CrCl 15–30 ml/min nebo ≥ 2 z rizikových faktorů (věk ≥ 80 let, kreatinin > 133 μmol/l, hmotnost ≤ 60 kg). U edoxabanu (Lixiana) je v této indikaci dávkování 1 × 60 mg při CrCl > 50 ml/min, 1 × 30 mg při CrCl 15–50 ml/min nebo některý z rizikových faktorů (hmotnost ≤ 60 kg, inhibitor P-gp /cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol). U dabigatranu (Pradaxa) je dávkování v této indikaci 2 × 150 mg při CrCl > 50 ml/min, resp. 2 × 110 mg při CrCl 30–50 ml/min nebo současné užívání verapamilu, věk > 80 let, ke zvážení: věk 75–80 let, hmotnosti < 50 kg, GER, gastritis, esofagitis, HAS-BLED > 3.

ÚHRADOVÉ PODMÍNKY ZDRAVOTNÍCH POJIŠŤOVEN PRO DOAC (v r. 2023): Xarelto, Pradaxa

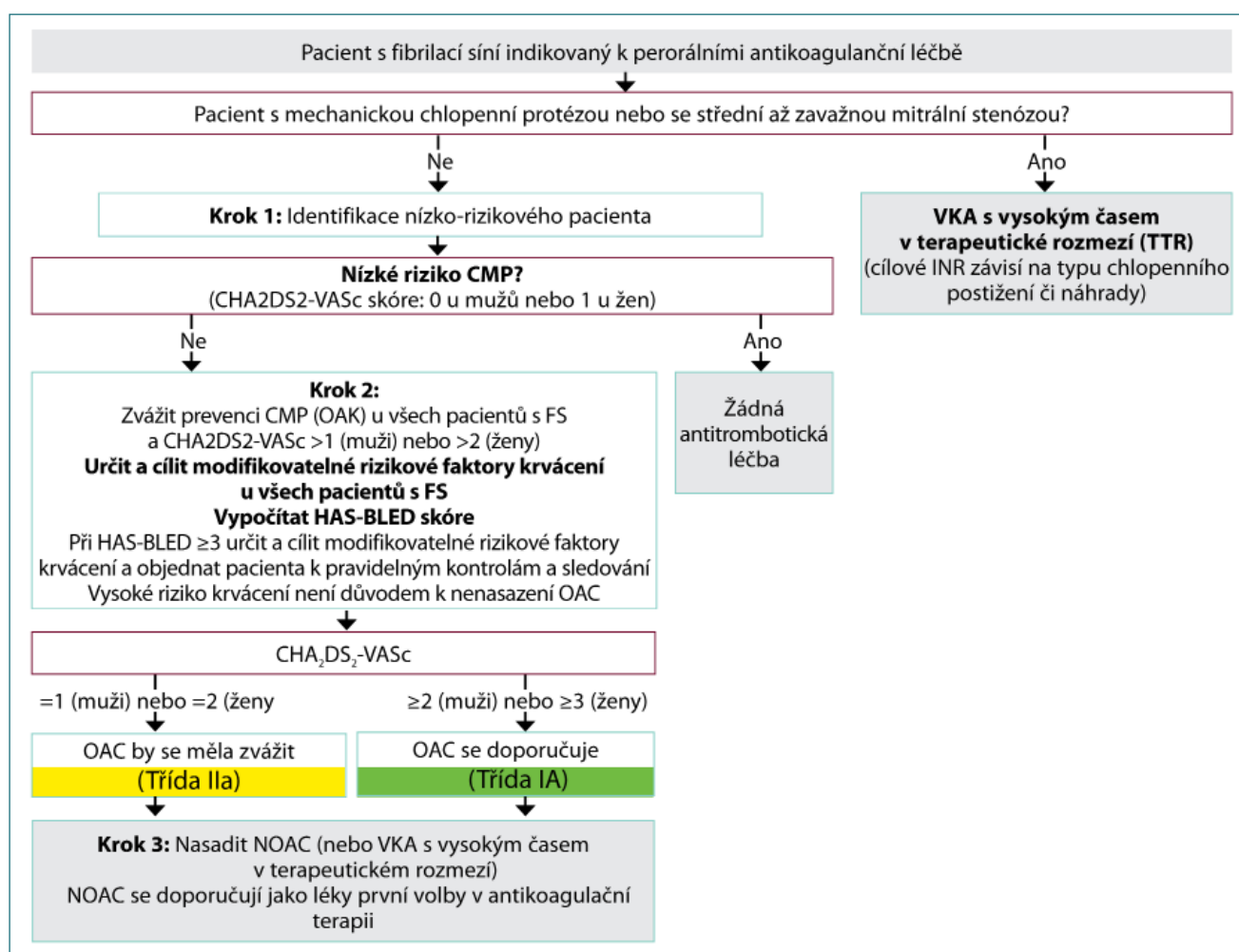
Přípravek je hrazen na základě preskripce internisty, neurologa, kardiologa, angiologa, hematologa, ortopeda, chirurga a geriatra v indikacích:

1. prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě, a to:

- v sekundární prevenci (tj. po cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické atace nebo systémové embolizaci)
- v primární prevenci za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů:
 - symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší podle klasifikace NYHA, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, hypertenze.

PROTIDESTIČKOVÉ LÉKY A JEJICH KOMBINACE S ORÁLNÍMI ANTIKOAGULANCIÍ

Protidestičková monoterapie je v prevenci CMP neúčinná a potenciálně škodlivá a neměla by se u pacientů s FS k prevenci CMP používat. Duální protidestičková léčba je spojena s podobným rizikem krvácení jako při léčbě OAC. Neexistují důkazy, které by v prevenci CMP u pacientů s FS podporovaly kombinaci OAC s protidestičkovou léčbou (pokud není indikací např. ICHS, periferní cévní onemocnění nebo cerebrovaskulární onemocnění), protože se tím nesnižuje výskyt CMP, infarktu myokardu či smrti, ale naopak zvyšuje riziko většího/intrakraniálního krvácení.

Obrázek 2: Antikoagulace / prevence CMP**8. LÉČBA VENÓZNÍHO TROMBOEMBOLISMU**

VTE sdružuje dvě patogeneticky související podjednotky – hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. U pacientů s manifestní HŽT je neřídka 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 scintigrafii 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)
- Zpočátku je vhodné podávat LMWH ve dvou denních dávkách (kromě bemiparinu, který má delší poločas).
- LMWH se používá v terapeutických dávkách jako iniciální fáze léčby VTE s DOAC (dabigatran–etexilát a edoxaban).
- 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 dostatečně terapeutické hladině, tj. $\geq 2,0$. Pro zvýšení bezpečí pacienta je doporučen interval kontrol INR, znázorněný v tabulce č. 15.

DOAC

Léčba VTE je zde zahajována buď přímo s DOAC (rivaroxaban, apixaban) (33), nebo je zprvu 5–7 dní podáván LMWH v terapeutických dávkách a poté teprve DOAC (dabigatran–etexilát a edoxaban). Dávkování je uvedeno v tabulce č. 12. Pokud u pacienta po 6měsíční léčbě převládá riziko vzniku recidivující HŽT a PE, je doporučeno pokračovat, většinou s nižší terapeutickou dávkou. Maximální doba hrazené léčby s DOAC je v indikaci léčba VTE pouze 12 měsíců, pak se musí pro úhradu žádat revizní lékař.

ÚHRADOVÉ PODMÍNKY ZDRAVOTNÍCH POJIŠŤOVEN PRO DOAC (v r. 2023): *Xarelto, Pradaxa, Eliquis*

Přípravek je hrazen na základě preskripce internisty, neurologa, kardiologa, angiologa, hematologa, ortopeda, chirurga a geriatra v indikaci:

Léčba a sekundární prevence hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie:

- a) po dobu tří měsíců, pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul – v případě „sekundární trombózy“, např. po operaci, po úrazu, po porodu,
- b) po dobu šesti měsíců, pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu,
- c) po dobu dvanácti měsíců u nemocných s významnou trombofilií, zejména vrozenou (deficiencie antikoagulačně působících proteinů nebo kombinace heterozygocie mutací faktoru V a II, případně jejich samostatná homozygotní forma, pozitivita lupus antikoagulans), případně jde-li o recidivu proximální flebotrombózy nebo symptomatické plicní embolie a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvajících trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický střevní zánět, pokročilé stavy srdeční nebo respirační insuficience – NYHA III a IV).

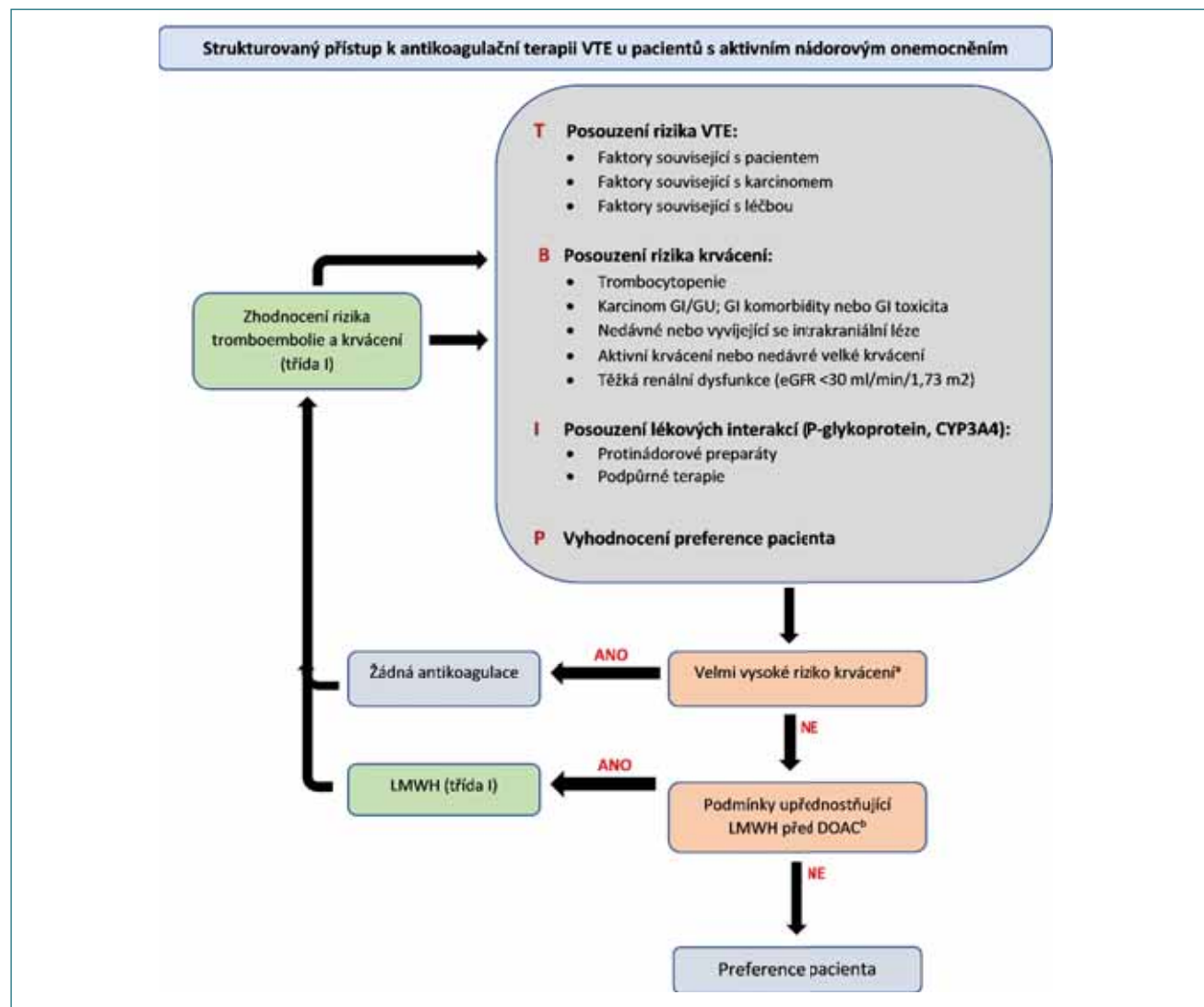
8.1.1. LÉČBA VTE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

CAT (DOAC a Clexane): Aktivní nádorové onemocnění: onkologické onemocnění diagnostikované v posledních 6 m., recidivující, lokálně pokročilé či metastazující onkologické onemocnění, jehož léčba probíhala v posledních 6 m., hematoonkologické onemocnění bez kompletní remise. VTE je častou a významnou komplikací u pacientů s karcinomem a druhým nejčastějším důvodem jejich úmrtí. Pacienti s CAT mají oproti pacientům bez nádorového onemocnění:

- 2 až 5násobný vzestup rekurence VTE
- 2 až 6násobný vzestup závažného krvácení

U pacientů s CAT se jako nečekaný nálezn na AGCT a DUZ může objevit plicní embolizace / HŽT (incidentální formy). Výběr medikace a délka antikoagulační léčby jsou stejné jako u symptomatické PE a HŽT (34– 37). VTE může být i prvním symptomem okultního nádorového onemocnění. Screening – cíl odhalit nebo vyloučit nádorové onemocnění.

Obrázek 3: Antikoagulace u CAT, postup založený na TBIP (trombotické riziko, riziko krvácení, interakce mezi léky, preference pacienta)



Ambulantní pacienti s malignitou ve vysokém riziku VTE by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím LMWH, pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a žádné lékové interakce. Úvaha o konkrétním způsobu léčby by měla být doprovázena diskuzí s pacientem o relativních výhodách a rizicích, ceně léku (DOAC)* a délce profylaxe. Pacienti s mnohočetným myelomem, kteří dostávají chemoterapii s thalidomidem nebo lenalidomidem a/nebo dexamethazonem, by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi aspirinem nebo LMWH u pacientů s nízkým rizikem a LMWH pro pacienty s vysokým rizikem. (* V České republice není schváleno použití DOAC v prevenci VTE asociované s malignitou dle SPC.)

Terapie/prevence VTE:

LMWH – stále platí jako preferenční terapie/prevence (monitorace anti-Xa hladin)

DOAC – (rivaroxaban, apixaban) pacienti s nízkým rizikem krvácení, pokud nehrozí interakce s probíhající onkologickou léčbou (34–37)

LMWH preparát Clexane má od roku 2022 indikaci dle SPC a úhradu ze ZP pro prodlouženou. léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním. U prodloužené léčby hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence její rekurence u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním má lékař u pacienta pečlivě posoudit individuální riziko tromboembolie

a krvácivosti. Doporučená dávka je 100 IU/kg (1 mg/kg) podávaná dvakrát denně s.c. injekcí po dobu 5 až 10 dní a následně se podává 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně s.c. injekcí po dobu 6 měsíců. Přínos pokračující antikoagulační terapie má být znovu posouzen po 6 měsících léčby.

8.1.2. REKURENCE VTE

Pro VTE/HŽT a plicní embolie (PE) je charakteristické poměrně vysoké riziko rekurence. Po ukončení antikoagulace dochází během 10 let k recidivě asi u 30–40 % pacientů. V průběhu prvního roku recidivuje cca 5–10 % pacientů a každý následující rok vždy další 2–4 %. Riziko je vyšší u případů neprovokované tromboembolie ve srovnání s provokovaným onemocněním (38).

Tabulka 27: Riziko rekurence VTE na základě přítomnosti rizikových faktorů

Nízké riziko (< 3 %/rok)	Přechodně trvající (nebo odstranitelný) významný rizikový faktor (spojený se s > 10násobným zvýšením rizika VTE)	Operace v celkové anestezii trvající > 30 minut Upoutání na lůžko v nemocnici ≥ 3 dny z důvodu akutního onemocnění (nebo akutní exacerbace chronického onemocnění) Úraz se zlomeninami
Střední riziko (3–8 %/rok)	Přechodně trvající (nebo odstranitelný) rizikový faktor (spojený se s ≤ 10násobným zvýšením rizika VTE)	Kratší operační výkony (celková anestezie < 30 minut) Hospitalizace < 3 dny z důvodu akutního onemocnění Terapie estrogeny (včetně antikoncepce) Těhotenství nebo šestinedělí Pobyt na lůžku mimo nemocnici ≥ 3 dny z důvodu akutního onemocnění Poranění dolní končetiny (bez zlomeniny) se sníženou pohyblivostí ≥ 3 dny Dálkový let
	Perzistující rizikový faktor jiný než nádorové onemocnění	Nespecifický střevní zánět Aktivní autoimunitní onemocnění Trombofilie (mutace FV Leiden, mutace FII protrombin)
	Bez zjištěného rizikového faktoru	
Vysoké riziko (> 8 %/rok)		Aktivní nádorové onemocnění Recidivující VTE (předchozí epizoda bez přítomnosti přechodně trvajícího (nebo odstranitelného) významného rizikového faktoru) Antifosfolipidový syndrom

8.1.3. ÚHRADOVÉ PODMÍNKY ZDRAVOTNÍCH POJIŠŤOVEN PRO VYBRANÉ INDIKACE DOAC (V R. 2023):

V současnosti žádná z molekul DOAC není uvolněna pro preskripci, s úhradou zdravotních pojišťoven, u praktických lékařů. Stávající úhradové podmínky zdravotních pojišťoven pro použití DOAC u jednotlivých indikacích a odborností v ČR (rok 2023):

1/ Prevence pooperační VTE při totálních endoprotézách kolenních a kyčelních kloubů (TEP) (Xarelto, Pradaxa, Eliquis)

Přípravek je hrazen na základě preskripce internisty, neurologa, kardiologa, angiologa, hematologa, ortopeda, chirurga a geriatra v indikaci primární prevence žilních tromboembolií u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní operativní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Max. doba úhrady: po elektivní náhradě: kolenního kloubu 14 dní / kyčelního kloubu 28–35 dní.

2/ Léčba a sekundární prevence hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie (Xarelto, Pradaxa, Eliquis, Lixiana)

Přípravek je hrazen na základě preskripce internisty, neurologa, kardiologa, angiologa, hematologa, ortopeda, chirurga, pneumologa, onkologa a geriatra v indikaci léčba a sekundární prevence hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Délka hrazené péče:

- po dobu **12 týdnů**, pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul – v případě „sekundární trombózy“, např. po operaci, po úrazu, po porodu

- b) po dobu **6 měsíců**, pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu
- c) po dobu **12 měsíců** u nemocných s významnou trombofilií, zejména vrozenou (deficience antikoagulačně působících proteinů nebo kombinace heterozygotních mutací faktoru V a II, případně jejich samostatná homozygotní forma, pozitivita lupus antikoagulans), případně jde-li o recidivu proximální flebotrombózy nebo symptomatické plicní embolie a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvajícího trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický stěvný zánět, pokročilé stavy srdeční nebo respirační insuficience – NYHA III a IV).

Pozn.: nad 12 měsíců: pro úhradu formou ZP je nutný souhlas revizního lékaře příslušné ZP nebo volit formou samoplátce.

3/ Prevence cévní mozkové příhody (iCMP) a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (Xarelto, Pradaxa, Eliquis)

Přípravky jsou hrazeny na základě preskripce internisty, neurologa, kardiologa, angiologa, hematologa, ortopeda, chirurga a geriatra v indikacích prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě, a to:

- a) v sekundární prevenci (tj. po cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické atace nebo systémové embolizaci)
- b) v primární prevenci za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů: Symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší dle klasifikace NYHA, věk vyšší nebo rovný 75 let, diabetes mellitus, hypertenze. V indikaci primární prevence TE komplikací FS je nutné striktně dodržovat uvedená preskripční kritéria, rizikové faktory zaznamenat vždy do zdravotní dokumentace pacienta.

9. PREVENCE CESTOVNÍ TROMBÓZY

Cestovatelům, kteří podnikají dlouhé cesty, zejména lety nad 4 hod, 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 chůze, cvičení lýtkových svalů, sezení na sedadlech sousedících s uličkou, 2. používání kompresivních punčoch do výše kolen, 3. dodržování pitného režimu.

U antiagregancií nebyla prokázána účinnost v primární ani sekundární prevenci cestovní trombózy. Preventivní podávání ASA není v této indikaci jednoznačně doporučované. Farmakoprolaxe s LMWH by měla být vyhrazena na dlouhé lety pouze pro pasažéry se zvýšeným rizikem TEN. Rozhodnutí, zda u konkrétní osoby podat, nebo nepodat LMWH, by mělo být učiněno po zvážení všech rizik a přínosů. Vždy je třeba mít na mysli zvýšení rizika krvácení. Podle ACCP z roku 2012 nejsou však v této indikaci vhodná žádná antikoagulancia (2C). Přímá orální antikoagulancia již také byla navrhována pro prevenci vzniku cestovní trombózy. Zatím však neexistuje žádná studie, která by ověřila jejich účinnost a bezpečnost v této indikaci. Ani jedno přímé orální antikoagulans nemá v současnosti ve svých indikacích primární nebo sekundární prevenci cestovní trombózy.

10. LITERATURA

1. KVASNIČKA, J., KVASNIČKA, T., SEIFERT, B. Doporučení pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC), Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. SVL ČLS JEP 2015, ISBN 978-80-86998-85-5.
2. FIALA, M., HAMAN, L., ČIHÁK, R. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* 2021; 63: 135–161.
3. ROKYTA, R., HUTYRA, M., JANSÁ, P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. *Cor et Vasa* 2020; 62(2): 154-182.
4. 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* 2016; 58: e153–e174.
5. 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* 2017; 59: e592–e612.
6. 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* 2016; 58: e352–e360.
7. 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.* 2016; 79: 351–363.
8. 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>
9. 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 antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitřní lékařství* 2015; 61: 537–546.
10. 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*, 2012; 141: 75–475.
11. KVASNIČKA, T. Vrozené a získané trombofilní stavy. *Farmakologická revue* 2021; 6: 4–6.
12. KVASNIČKA, T. Význam trombofilních stavů v klinické praxi. *Practicus* 2023; 3: 11–14.
13. HAUER, T. Hluboká žilní trombóza – postavení ultrazvuku v diagnostice a dalším sledování pacientů. *Vnitř Lék.* 2023; 69(4): 244–248.
14. 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* 2011; 11: 173–180.
15. IBANEZ, B., JAMES, S., AGEWALL, S. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.
16. VALGIMIGLI, M., BUENO, H., BYRNE, RA. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–260.
17. NEUMANN, FJ., SOUSA-UVA, M., AHLSSON, A. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40:87–165. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–1367.
18. YANG, Y., LEWIS, JP., HULOT, JS. et al. The Pharmacogenetic Control of Antiplatelet Response: Candidate Genes and CYP2C19. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1599–1617.
19. MICHELSON, AD., BHATT, DL. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. *Blood* 2017; 130: 713–721.
20. KVASNIČKA, T. Antikoagulantia v ordinaci praktického lékaře. *Medical Tribune* 2022; 2: 9–12.
21. KVASNIČKA, T. Profylaxe a léčba s LMWH ve zvláštních situacích. *Medicína* 2020; 5: 3–5.
22. KVASNIČKA, T. Enoxaparin v prevenci a terapii tromboembolické nemoci u onkologických pacientů, kazuistiky v onkologii a hematologii. *Acta Medicinæ* 2019; 4: 14–17.
23. KESSLER, P. Krvácivé komplikace antikoagulační léčby. *Remedia* 2016; 27.
24. KVASNIČKA, J. Postavení warfarinu v dnešní době – budeme jej ještě potřebovat? *Editorial. Vnitřní lékařství* 2017; 63(12): 930–931.
25. KVASNIČKA, T. Perioperační péče o pacienty s antikoagulační terapií warfarinem. *Labor Actuell* 2019; 1: 17–20.
26. KVASNIČKA, J. Nová perorální antikoagulantia. *Postgraduální medicína*, 18, 2016, p. 30–33.
27. Souhrn údajů o přípravku Xarelto. Dostupný na: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
28. Souhrn údajů o přípravku Eliquis. Dostupný na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
29. Souhrn údajů o přípravku Pradaxa. Dostupný na: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
30. Souhrn údajů o přípravku Lixiana. Dostupný na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
31. Souhrn údajů o přípravku Praxbind. Dostupný na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
32. Souhrn údajů o přípravku Ondexxya. Dostupný na: [Ondexxya, INN-andexanet alfa \(europa.eu\)](http://www.ondexxya.eu)
33. KVASNIČKA, T., MALIKOVA, I., ZENAHLIKOVA, Z., KETTNEROVA, K., BRZEZKOVA, R., ZIMA, T., ULRYCH, J., BRIZA, J., NETUKA, I., KVASNICKA, J. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017; 18(7): 636–642.
34. KEY, NS., KHORANA, HG. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38(5): 496–520.

35. KVASNIČKA, T. Rivaroxaban u pacientů s maligním onemocněním a venózním tromboembolismem –výsledky randomizované studie SELECT D. Farmakoterapeutická Revue 2019; 3: 1–8.
36. RASKOB, GE., VAN ES, N., VERHAMME, P., CARRIER, M. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378: 615–624.
37. YOUNG, AM., MARSHALL, A., THIRLWALL, J. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT D). J Clin Oncol 2018; 36: 2017–2023.
38. KVASNIČKA, T. Recidivující forma tromboembolické nemoci (TEN) při nedostatečně účinné antikoagulační terapii. Cor et Vasa Case report 2019; 1: 45–48.

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 978-80-88280-58-3

ISBN 978-80-88280-58-3



© 2024, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP