

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře



DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNOU LÉČBU NOVÝMI PERORÁLNÍMI ANTIKOAGULANCIÍ (NOAC)

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.,

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Trombotické centrum, Ústav klinické biochemie
a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN, Praha

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

NOVELIZACE 2015



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNOU LÉČBU NOVÝMI PERORÁLNÍMI ANTIKOAGULANCII (NOAC)

Autoři:

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.,

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Trombotické centrum, Ústav klinické biochemie
a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN, Praha

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Norbert Král

všeobecný praktický lékař, Praha

OBSAH

1. Úvod	3
2. Nová perorální antikoagulantia (NOAC) - základní přehled	3
3. Základní pravidla a doporučení pro rychlou orientaci lékaře jak postupovat při krvácení a při prevenci výskytu této nežádoucí příhody	3
3.1. Postup při krvácení u nemocného léčeného NOAC	3
4. Volba koagulačních testů a interpretace výsledků pak závisí na použitém NOAC	4
4.1. přímý inhibitor trombínu dabigatran – etexilát	4
4.2. přímé inhibitory F Xa rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) a edoxaban	5
5. Terapeutický postup je v případě krvácení při léčbě NOAC	7
6. Perioperační management u nemocných léčených NOAC	7
7. Stanovení individuálního rizika krvácení pacienta léčeného NOAC	7
8. Závěrečné poznámky k léčbě s NOAC a jinými antikoagulantii	8
8.1. Jaký bude osud warfarinu, pokud jsou již k dispozici NOAC, která proti warfarinu	8
8.2. Kdy zatím nelze warfarin, nebo nízkomolekulární hepariny (LMWH) nahradit	9

1. ÚVOD

Od vydání Doporučených diagnostických a terapeutických postupů pro všeobecné praktické lékaře: Antitrombotická prevence a léčba v primární péči v roce 2013 došlo k rozšíření spektra nových perorálních antikoagulancií (zkratka NOAC z angl. New Oral AntiCoagulant) o další inhibitor F Xa, který je již také schválen k použití. Doplňujeme proto uvedená Doporučení o nové poznatky, ke kterým v této oblasti došlo v období do r. 2015. Vycházíme přitom z faktu, že se všeobecní praktičtí lékaři stále více ve své praxi setkávají s nemocnými léčenými NOAC a proto by měli být informováni o této problematice. V předkládaném doporučení proto uvádíme zásadní novinky z platných Doporučení vypracovaných Evropskou kardiologickou společností [1,2], Doporučení EHRA (European Heart Rhythm Association) [3,4] a zejména Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP pro bezpečnou léčbu s NOAC, která byla v r. 2015 publikována ve Vnitřním lékařství [5].

2. NOVÁ PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA (NOAC) - ZÁKLADNÍ PŘEHLED (VIZ TABULKA Č. 1)

V České republice jsou v současnosti nová perorální antikoagulantia: přímý inhibitor trombinu dabigatran-etexilát (PRADAXA™, výrobce Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Německo) a přímé inhibitory aktivovaného F Xa apixaban (ELIQUIS®, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Velká Británie), edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo Europe, Německo) a rivaroxaban (XARELTO®, Bayer Pharma AG, Německo) indikována:

- k prevenci pooperačních tromboembolických komplikací po ortopedických operacích: elektivní náhradě kolenního, nebo kyčelního kloubu,
- v prevenci ischemického iktu, nebo systémové embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní,
- k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a hemodynamicky stabilní plicní embolie (PE) a k prevenci rekurentní HŽT a PE u dospělých

Pozn. rivaroxaban podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou, nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je dále ještě schválen k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů.

Dávkování NOAC s úpravou dávky v jednotlivých indikacích je v přehledu uvedeno v tabulce č. 2

Nespornou výhodou NOAC je, že pokud se podávají v doporučených indikacích a jednotném dávkování, nemusí být výše jejich dávky a ovlivnění koagulace kontrolováno laboratorními testy, jako je tomu v případě léčby warfarinem.

Detailní popis indikací a kontraindikací NOAC, farmakodynamických a farmakokinetických údajů, ovlivnění účinku jinými léky, návody na změnu léčby s NOAC, postup při předávkování, krvácení nebo používání koagulačních testů a jejich interpretace v případě potřeby a informace o populacích s potencionálně vyšším rizikem krvácení jsou uvedeny v Souhrnech údajů o uvedených přípravcích a v Doporučeních pro předepisující lékaře, kterými vybavuje lékaře držitel rozhodnutí o registraci. Dokumenty jsou volně dostupné na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v Praze v databázi léků [6-9].

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

3. ZÁKLADNÍ PRAVIDLA A DOPORUČENÍ PRO RYCHLOU ORIENTACI LÉKAŘE JAK POSTUPOVAT PŘI KRVÁCENÍ A PŘI PREVENCI VÝSKYTU TÉTO NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

3.1. POSTUP PŘI KRVÁCENÍ U NEMOCNÉHO LÉČENÉHO NOAC[4-9].

Přestože z výsledků registračních klinických studií vyplývá, že je po NOAC méně závažných krvácení než při použití warfarinu, je s tímto obecným rizikem antikoagulační léčby nutné počítat i při použití NOAC. Krvácení zde však bývá většinou spojeno s další okolností – např. poranění pacienta léčeného s NOAC, při krvácení do GIT po ruptuře žaludečního vředu u nemocného léčeného NOAC apod. **Při zjišťování anamnézy u pacienta krvácejícího z jakékoli příčiny je tedy nutné dotazovat se vždy cíleně i na užívání antikoagulancií, včetně NOACs.**

3.1.1. V úvodu je nutné u pacienta vyhodnotit závažnost krvácení podle **klinických projevů**.

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)
- a 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).

3. 1. 2. Důležité je také získat **údaj o době, kdy pacient požil poslední tabletu NOAC**. Na rozdíl od warfarinu (poločas 42 hodin) mají totiž NOAC poměrně krátký poločas. Dabigatran asi 12–14 hodin, apixaban 8–15 hodin a rivaroxaban asi 9–13 hodin. Maximální antikoagulační účinek lze proto očekávat za 2–4 hodiny po požití a poté již klesá. **Časový údaj pak slouží k odhadu výše koagulační poruchy způsobené NOAC v době krvácení.** Tento odhad ještě korigujeme podle nálezu koncentrace kreatininu v séru. Vychází se z poznatku, že zvýšení renální insuficience podmiňuje eliminaci NOAC (zejména dabigatranu, který je v 80% vylučován ledvinami) a tedy i pomalou obnovu hemokoagulace.

3. 1. 3. 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.

4. VOLBA KOAGULAČNÍCH TESTŮ A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ PAK ZÁVISÍ NA POUŽITÉM NOAC [4-9]

(přehled doporučených testů je uveden v tabulce 3).

4.1. PŘÍMÝ INHIBITOR TROMBÍNU DABIGATRAN – ETEXILÁT (PRADAXA).

Pro rychlé vyhodnocení antikoagulační aktivity dabigatranu je vhodné vyšetření **aPTT** (aktivovaného parciálního tromboplastinového času), který je prodloužen. Nález dvojnásobku maxima referenčních hodnot aPTT v době očekávaného minima účinku dabigatranu při dávkování 2× 150 mg denně před další dávkou NOAC odpovídá vysokému riziku krvácení a značné poruše koagulace. Hodnota aPTT > 1,3 měřena za stejných podmínek při dávkování 220 mg 1× 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 **Hemoc-**

lot™, Hyphen BioMed, Neuville, France), který poskytne údaje o koncentraci dabigatranu ve vyšetřované plazmě. Koncentrace dabigatranu vyšší než 67 ng/ml při dávkování 220 mg 1× denně, nebo 200 ng/ml při dávkování 2×150 mg v době minima účinku vypovídá opět o zvýšeném riziku krvácení.

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

4.1.1. PŘEVOD Z LÉČBY PŘÍPRAVKEM PRADAXA NA WARFARIN

Léčbu warfarinem je nutno zahájit podle úrovně CrCL následujícím způsobem:

- CrCL \geq 50 ml/min: zahájit podávání warfarinu 3 dny před vysazením Pradaxy
- CrCL \geq 30 - < 50 ml/min: zahájit podávání VKA 2 dny před vysazením Pradaxy

Protože přípravek Pradaxa může zvýšit INR, hodnota INR bude lépe odrážet účinek warfarinu teprve poté, co bylo podávání přípravku Pradaxa zastaveno na dobu nejméně 2 dní.

Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Převod z léčby warfarinem na léčbu s Pradaxa

Podávání warfarinu je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR je < 2,0.

4.1.2. PŘEVOD Z LÉČBY PŘÍPRAVKEM PRADAXA NA PARENTERÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBU (NAPŘ. LMWH)

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

4.1.3. PŘEVOD Z PARENTERÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY (NAPŘ. LMWH) NA LÉČBU PŘÍPRAVKEM PRADAXA

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat dabigatran-etexilát 0-2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem)

4.1.4. PŘEVOD Z PARENTERÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY NA LÉČBU PŘÍPRAVKEM PRADAXA

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

4.2. PŘÍMÉ INHIBITORY F₁₀A RIVAROXABAN (XARELTO), APIXABAN (ELIQUIS) A EDOXABAN (LIXIANA)

Pro rychlé orientační vyšetření antikoagulační aktivity rivaroxabanu je vhodné použít **protrombinový čas (PT)**. Výsledek je zde udáván v sekundách, resp. poměru času normálního k vyšetřovanému vzorku plazmy. Běžně užívané vyjádření hodnoty PT v INR jsou určeny jen k monitoraci warfarinu.

PT je v případě účinné koncentrace rivaroxabanu prodloužen. Potíže s laboratorním vyšetřením koagulace mohou ale nastat při převodu z warfarinu na rivaroxaban a naopak, kdy hladiny INR používaného k ověření souběžného účinku warfarinu mohou být uměle zvýšeny. Během doby, kdy pacienti užívají jak rivaroxaban, tak warfarin, má být proto INR stanoveno v době nejnižší aktivity rivaroxabanu, to je před další novou dávkou rivaroxabanu.

V případě apixabanu a edoxabanu je však vyšetření PT nespolehlivé, při přechodu na warfarin souběžně podávaný se tedy stanovení INR použije jen k zjištění aktivity warfarinu. Nejvýhodněji opět v době minima účinku těchto NOAC.

Poměrně specifickým testem k určení aktivity všech těchto inhibitorů F Xa (rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu) je však **test inhibice faktoru Xa**. Při použití spolu s kontrolní plasmou se známými koncentracemi těchto NOAC podává informaci o jejich koncentraci v krvi pacienta.

4.2.1. PŘEVOD Z ANTAGONISTŮ VITAMINU K (VKA) NA PŘÍPRAVEK XARELTO

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

4.2.2. PŘEVOD Z PŘÍPRAVKU XARELTO NA ANTAGONISTY VITAMINU K (WARFARIN)

Během přechodu z přípravku Xarelto na warfarin existuje možnost neadekvátní antikoagulace. U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku Xarelto na warfarin, měl být warfarin podáván současně, dokud není hladina INR $\geq 2,0$. Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování warfarinu s následným dávkováním warfarinu na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak přípravek Xarelto tak warfarin by testování INR mělo být z krve odebrané těsně před podáním další dávky Xarelto. Jakmile je přípravek Xarelto vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno minimálně 24 hodin po poslední dávce.

4.2.3. PŘEVOD Z PARENTERÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ (NAPŘ. LMWH) NA PŘÍPRAVEK XARELTO

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

4.2.4. PŘEVOD Z PŘÍPRAVKU XARELTO NA PARENTERÁLNĚ PODÁVANÁ ANTIKOAGULANCIA (NAPŘ. LMWH)

První dávku parenterálního antikoagulancia podejte v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xarelto

4.2.5. PŘEVEDENÍ LÉČBY Z WARFARINU NA APIXABAN (ELIQUIS)

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

4.2.6. PŘEVEDENÍ Z PŘÍPRAVKU ELIQUIS NA LÉČBU WARFARINEM

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

4.2.7. PŘEVEDENÍ LÉČBY Z PARENTERÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ NA ELIQUIS (A NAOPAK) může být provedeno v následující plánované dávce. Oba tyto léky nemají být podávány současně.

5. TERAPEUTICKÝ POSTUP JE V PŘÍPADĚ KRVÁCENÍ PŘI LÉČBĚ NOAC [4-9]

volen podle závažnosti klinických projevů krvácení. V přehledu je uveden v grafické úpravě na obrázku 1 K zástavě krvácení se zatím volí nespecificky účinkující hemostyptika, protože specificky účinkující antidota NOAC[10], s výjimkou inhibice dabigatranu, nejsou ještě v současné době povolena k použití. Z tohoto hlediska je tedy toto doporučení dočasné.

Okamžitá, úplná a trvalá eliminace antikoagulačního účinku dabigatran- etexilátu jeho antidotem idarucizumabem, humanizovaným FAB fragmentem monoklonální protilátky proti dabigatranu, v dávce 5 gr i.v. je již úspěšně ověřena ve studii RE-VERSE AD™ [11] u krvácejících pacientů, nebo při potřebě urgentní operace u léčených pacientů. Toto antidotum pod názvem Praxbind® bude uvolněno k použití od 30. listopadu 2015.

Očekává se, že k inhibici antikoagulačního účinku inhibitorů F Xa bude po výsledcích klinických studií v dalším období uvolněno také specificky účinkující i.v. antidotum anti-Xa inhibitorů - andexanet alfa (Annexa® – A, Portofrola Pharmaceuticals, USA), což je modifikovaný rekombinantní F Xa zbavený prokoagulační aktivity. Inhibuje antikoagulační účinek přímých inhibitorů F Xa rivaroxabanu, edoxabanu i apixabanu.

6. PERIOPERAČNÍ MANAGEMENT U NEMOCNÝCH LÉČENÝCH NOAC[4-9]

NOAC před plánovanou operací vysazujeme. Potřebná doba je uvedena v tabulce 4. Závisí na výši zjištěné globální clearance kreatininu (CrCl), typu NOAC a rizika krvácení, které je spojeno s plánovanou operací. Pokud se však má nemocný podrobit jen malému operativnímu zákroku – drobná kožní incise, nekomplikovaná extrakce zubu, endoskopie bez biopsie, zákroky pro kataraktu či glaukom apod., pak NOAC, podobně jako warfarin, v této situaci nevysazujeme. I při léčbě s NOAC však můžeme na přechodnou dobu použít k přemostění nízkomolekulární hepariny (LMWH). LMWH je možno podat v době, kdy by měla být užita další dávka NOAC. K tomu se použijí terapeutické dávky LMWH.

7. K rozhodování o snížení dávky NOAC nebo o častější kontrole rizikového pacienta napomůže také **stanovení individuálního rizika krvácení pacienta léčeného NOAC**

Mimo údajů v SPC upozorňující na možné zvýšené riziko krvácení při léčbě s NOAC (výše věku, kritické hodnoty CrCl, souběžná medikace aj.) lze použít k vyhodnocení individuálního rizika krvácení při antikoagulační léčbě i některé skórovací systémy, jako je **HAS- BLED**[1] (<http://www.mdcalc.com/has-bleed-score-for-major-bleeding-risk/>) nebo validovaný skórovací systém pro výpočet vyššího individuálního rizika krvácení do GIT, nebo do CNS u osob léčených antikoagulancii, který se nazývá **Q-Bleed**[12]. Ten je také dostupný na webových stránkách <http://www.qbleed.org/>.

Při častější kontrole léčeného pacienta s vyšším rizikem krvácení je pak mimo objektivního vyšetření a cílené anamnézy s dotazem na možný sklon ke krvácení třeba provést i kontrolu laboratorní, zejména stanovení kreatininu v séru, hemogramu a uvedených koagulačních testů. Vyšetření koagulace je v tomto případě vhodné jak v době maxima účinku, tak i v době minima antikoagulační aktivity NOAC, to je před další dávkou léku.

Dále se při prevenci krvácení během léčby s NOAC zaměřujeme i na **obecná preventivní opatření** [4,5], jako je prevence pádů u osob ve vysokém věku, užívání inhibitorů protonových pump při anamnéze vředové choroby, zákaz alkoholu, úprava hypertenze aj.

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

- Pro kreatinin v $\mu\text{mol/l}$:

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

- Pro kreatinin v mg/dl:

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

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

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

Pozor. Pro pacienty nevalvulární fibrilací síní je podle doporučení České kardiologické společnosti[4] nevhodné nasazení jakéhokoli z NOAC již při hodnotě CrCl ≤ 30 ml/min. [1,4],

8. ZÁVĚREČNÉ POZNÁMKY K LÉČBĚ S NOAC A JINÝMI ANTIKOAGULANCII

8.1. JAKÝ BUDE OSUD WARFARINU, POKUD JSOU JIŽ K DISPOZICI NOAC, KTERÁ PROTI WARFARINU MAJÍ MNOHÉ NESPORNÉ VÝHODY?

- Vzhledem k výši ceny NOAC zůstává **warfarin stále lékem první volby v hrazené antikoagulační léčbě**. Zdravotní pojišťovny České republiky hradí NOAC v indikacích prevence ischemického iktu u nemocných s nevalvulární fibrilací síní a při léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie (TEN) či jejich rekurence jen v případě prokázané tzv. „**kontraindikace warfarinu**“. Ta je podle Státního ústavu pro kontrolu léčiv (uvedeno v SPC NOAC) definována takto:
 - **nemožnost pravidelných kontrol INR**
Výklad: Preskripci lze akceptovat při dlouhodobém výjezdu do zahraničí nebo např. musí-li pacient užívat léky, které vykazují při současném užívání významné riziko zvýšení nebo snížení účinnosti warfarinu a nelze léčbu upravit. Důvodem není např. nutnost provádět vyšetření při návštěvních službách praktického lékaře nebo s pomocí domácí péče, polymorbidní a špatně pohyblivý pacient. Důvody je vhodné konzultovat s revizním lékařem.
 - **nežádoucí účinky při léčbě warfarinem**
Výklad: Musí se jednat o závažné účinky, řádně dokumentované, které vyžadují lékařskou intervenci a je zaznamenaná snaha o titraci dávky warfarinu (hodnoty a data měření INR a dávkování léčiva). Nelze uznat hematomy, epistaxi, enterrhagii, silné krvácení při menses a podobně. Krvácení není nežádoucím účinkem warfarinu.
 - **nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0; tzn. 2 ze 6 měření INR nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí**
Výklad: Za předpokladu, že pacient léky v předepsaném dávkování řádně užívá a drží dietu. Není účelné, aby hned v případě, že 2 ze 6 celkově provedených měření budou mimo terapeutické rozmezí, byl pacient převeden na NOAC.
 - **rezistence na warfarin, tj. nutnost podávat denní dávku více než 10 mg warfarinu.**
Indikace NOAC je také stále omezena jen na určité odbornosti – kardiologie, angiologie, interní lékařství, neurologie, hematologie, ortopedie, chirurgie.

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

- V případě warfarinu je to antikoagulační léčba nemocných s těžkou renální insuficiencí (při prevenci ischemického infarktu a systémové embolizace u osob s fibrilací síní u osob s CrCl pod 30 ml/min; jinak pod 15 ml/min s výjimkou dabigatranu, kde je kontraindikace také pod 30 ml/min), dále u nemocných s mechanickou náhradou srdeční chlopně a u dětí a mladistvých do 18 let (nebyli testováni).
- V případě LMWH to je každá prevence pooperační TEN (mimo zajištění plánovaných ortopedických operací s endoprotézou kyčelního nebo kolenního kloubu), dále tzv. překlenovací léčba, léčba a prevence TEN u těhotných a léčba a prevence TEN u nemocných s karcinomy.
LMWH se budou také stále používat při zahájení léčby TEN s dabigatranem nebo s edoxabanem (viz tabulka č. 2).

8.3. Obecně je odbornými společnostmi [4,5] dále prosazováno, aby Doporučení pro bezpečnou léčbu s NOAC byla v úpravě dle místních podmínek k dispozici pro lékaře a jiný zdravotnický personál ve všech zdravotnických zařízeních, v kterých je podávána léčba s NOAC, nebo jsou zde ošetřováni nemocní, kteří užívají NOAC.

8.3. NOAC podléhají také stále dalšímu sledování stran nežádoucích účinků. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Zdravotničtí pracovníci jsou žádáni, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky **Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, Oddělení farmakovigilance**, nejlépe na e-mailovou adresu: farmakovigilance@sukl.cz.

8.4. V případě nejasností se lékař ordinující NOAC může obrátit s žádostí o telefonickou, nebo jinou konzultaci na lékaře Trombotických center v místě.

Podpořeno grantem MZ RVO-VFN64165.

Literatura.

1. Čihák R, Haman L, Heinc P. Souhrn Aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012. *Cor et Vasa* 2012; 54: 341 - 351.
2. Rokyta R, Hutýra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2014. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* 2015; 57(4): e275-e296.
3. Čihák R, Haman L, Táborský M. Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* 2013; 55: 1–16.
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Aug 31. (dostupné na <http://www.NOACforAF.eu>)
5. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, Michalcová J, et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancií (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitřní lékařství* 2015; 61(6): 537-546.
6. Souhrn údajů o přípravku Xarelto. Dostupný na : http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
7. Souhrn údajů o přípravku Eliquis. Dostupný na : http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
8. Souhrn údajů o přípravku Pradaxa. Dostupný na : http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
9. Souhrn údajů o přípravku Lixiana. Dostupný na : http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
10. Vanden Daelen S, Peetermans M, Vanassche T, Verhamme P, Vandermeulen E. Monitoring and reversal strategies for new oral anticoagulants. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13(1): 95-103.
11. Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-20.
12. Hippisley-Cox J. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the Qbleed scores. *BMJ* 2014; 349: g4606.

Tabulka 1. Nová perorální antikoagulancia, základní údaje.

Třída	Jméno	T _{1/2} (h)	Dávkování	Vylučování
Inhibitor trombinu	dabigatran (Pradaxa®)	12–14	Dvakrát denně	80 % ledviny, 20 % játra
Inhibitory F Xa	apixaban (Eliquis®)	8–15	Dvakrát denně	27 % ledviny, 73 % játra
	rivaroxaban (Xarelto®)	9–12	Jednou denně, v úvodu léčby TEN 21 dnů dvakrát denně	33 % ledviny, 66 % játra
	edoxaban (Lixiana®)	10–14	Jednou denně	50 % ledviny, 50 % játra

T_{1/2} (h) - poločas přípravku v krvi (hodiny)

Tabulka 2. Doporučené dávkování NOAC s uvedením úpravy v některých situacích.

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

* závisí na vyhodnocení individuálního rizika krvácení a trombotisace

Tabulka 3. Interpretace a výsledky koagulačních testů u pacientů léčených různými NOAC.

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

*ULN = horní limit normálu laboratoře (z angl. Upper Limit of Normal)

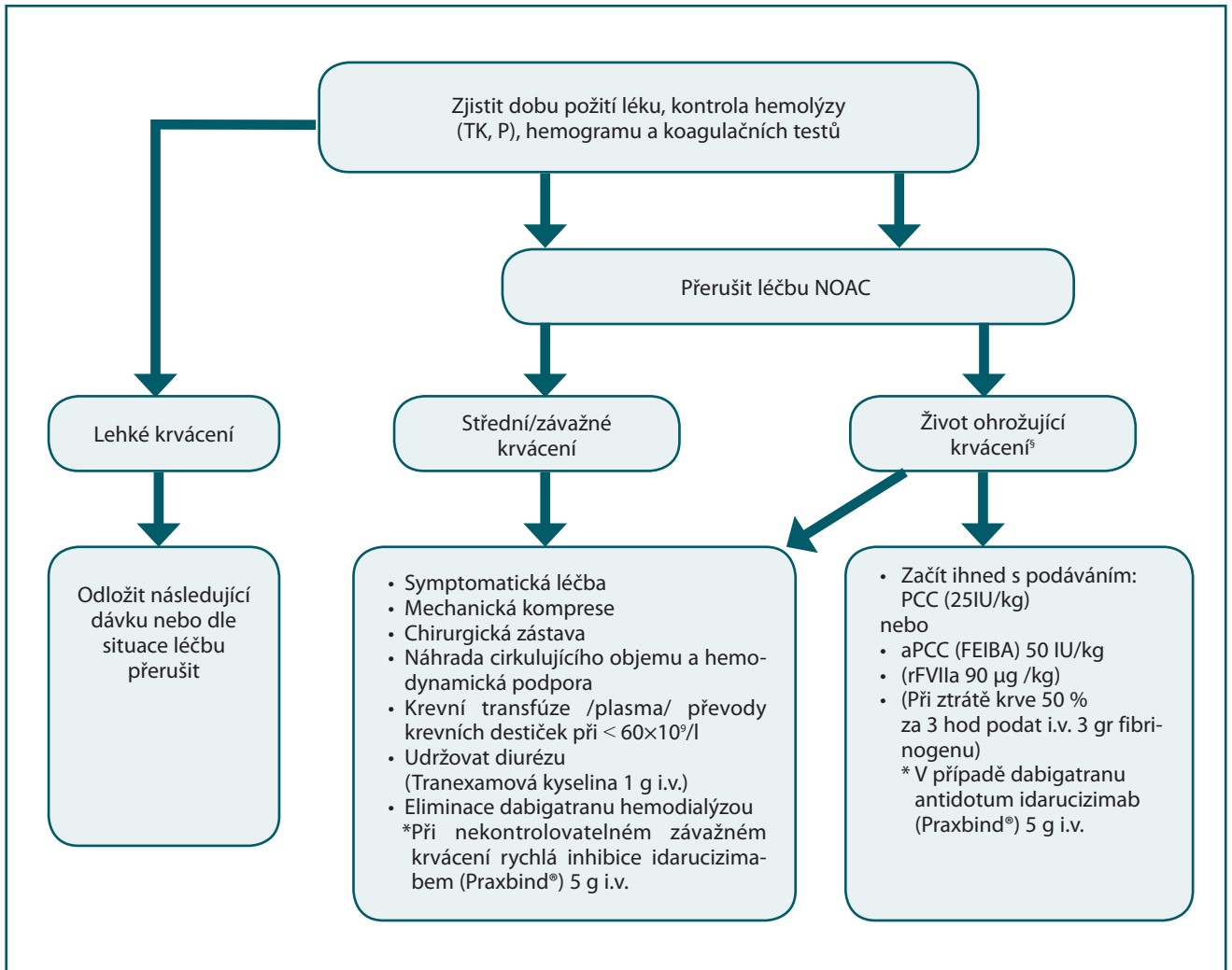
Tabulka 4. Přerušení léčby s NOAC před plánovanou operací v závislosti na CrCl a riziku krvácení při operaci.

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

Pozor: Procedury jako spinální a epidurální anestezie, či lumbální punkce vyžadují plnou normalizaci koagulace, nutno vyšetřit (doporučení EHRA, Heidbuchel H et al. Europace. 2013; 15: 625–51).

† Dle Evropské a České kardiologické společnosti není podání NOAC při CrCl 15–30 ml/min doporučováno.

Obrázek 1. NOAC – terapeutický postup při krvácení.



PCC = koncentrát protrombinového komplexu

rFVIIa = rekombinantní aktivovaný faktor VII

[§] Doporučení je založené na omezených klinických zkušenostech; uvádíme i mezioborové konsensuální stanovisko „Doporučený postup při život ohrožujícím krvácení.“ (www.csth.cz)

* idarucizimab (Praxbind®, Boehringer Ingelheim, SRN) má tzv. pozitivní opinion EMA, registrován bude od 30. 11. 2015.

Doporučený postup byl vytvořen s podporou Nadačního fondu Praktik

NADAČNÍ FOND
PRAKTIK

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN 978-80-86998-85-5

ISBN 978-80-86998-85-5



© 2015, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP