

Praktický průvodce Evropské asociace srdečního rytmu pro používání přímých perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní, verze 2021.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

**Miloš Táborický^a, Josef Kautzner^b, Marián Fedorco^a, Karol Čurila^c,
Hanka Wünschová^b, Jan Pyszek^a, Miroslav Novák^d, Milan Kozák^e,
Martin Válek^f, Rostislav Polášek^g, Patrik Kepř^a, Milena Kubíčková^h,
Jiří Plášek^{ch}, Vít Glogerⁱ, Alan Bulava^j, Vlastimil Vančura^k, Tomáš Skála^a,
Petr Pařízek^l, Josef Daněk^m**

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^c Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^d I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^e Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno

^f II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^g Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

^h Kardiologická klinika, Fakulta zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajská zdravotní, a.s., a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Ústí nad Labem

^{ch} Interní a kardiologická klinika, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

ⁱ Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín

^j Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice a Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, České Budějovice

^k Kardiologická klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

^l I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^m Kardiologické oddělení, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Autoři originálního textu:¹ J. Steffel, R. Collins, M. Antz, P. Cornu, L. Desteghe

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborický, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.024

Tento článek prosím citujte takto: Táborický M, Kautzner J, Fedorco M, et al. Praktický průvodce Evropské asociace srdečního rytmu pro používání přímých perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní, verze 2021. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2023;65(Suppl. 1):23–75.

Tento přeložený reprint je publikován Českou kardiologickou společností a tvořen textem vybraným a přeloženým Českou kardiologickou společností z textu původně publikovaného v angličtině v *Europace* 2021;23:1612–1676, <https://doi:10.1093/europace/euab065> („časopise“) vydavatelstvím Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

EP Europace © The European Society of Cardiology 2023

Všechna práva vyhrazena; žádná část publikace nesmí být reprodukována, uchovávána v systému pro uchování a vyhledávání dat či přenášena v jakékoli formě, elektronicky, mechanicky, kopírováním, nahráváním či jiným způsobem bez předchozího písemného svolení vydavatele.

Pro svolení s publikací pište prosím na e-mail: journals.permissions@oup.com

Názory vyjádřené v článku časopisu reprodukováném jako tento reprint jsou názory autorů a přispěvatelů a nutně nemusejí odrážet názory Evropské kardiologické společnosti, redakce, redakční rady, Oxford University Press nebo společností, jichž jsou autoři členy.

Zmínka o obchodních názvech, komerčních výrobcích nebo organizacích a zahrnutí inzerátů do reprintu neznámá schválení časopisem, redakcí a redakční radou, Oxford University Press ani společností, jichž jsou autoři členy. Redakce a vydavatel učinili potřebná opatření, aby ověřili názvy léčiv, dávkování, výsledky experimentální práce a klinické nálezy, které byly zveřejněny v časopise. Konečnou zodpovědnost za podání a dávkování léčiv zmíněných v tomto reprintu a interpretaci publikovaného textu nese lékař a redakce ani vydavatel nemohou přijmout zodpovědnost za škody způsobené jakoukoli chybou nebo vynecháním v časopise nebo v tomto reprintu. Prosím informujte redakci o jakýchkoli chybách.

OUP, OPL ani ESC nejsou zodpovědné a v žádném případě neručí za přesnost překladu, za chyby, vynechání nebo nepřesnosti a jakékoli důsledky z toho vyplývající. Za překlad článku a tento reprint zodpovídá výhradně Česká kardiologická společnost.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 3. 2023

Přijat: 20. 3. 2023

Dostupný online: 19. 4. 2023

Klíčová slova: apixaban, dabigatran, edoxaban, nová perorální antikoagulancia, přímá perorální antikoagulancia, rivaroxaban

Keywords: apixaban, dabigatran, DOACs, edoxaban, NOACs, rivaroxaban

Úvod

Nová perorální antikoagulancia (NOAC) jsou celosvětově zmiňována v doporučených postupech pro léčbu fibrilace síní (FS) jako preferovaná skupina antikoagulancií v prevenci cévních mozkových příhod (CMP) u pacientů s FS. Zkratka NOAC se používá již po řadu let, používají ji současné doporučené postupy pro léčbu fibrilace síní, které vydala Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology [ESC] AF guidelines), a je téměř obecně přijímána. Proto, i když někteří autoři o této lékové skupině hovoří jako o „přímých perorálních antikoagulanciích“ (direct oral anticoagulant, DOAC), my raději nadále používáme zkratku NOAC; konečně i proto, že obě zkratky jsou zaměnitelné, pokud se používají k označení přímých inhibitorů faktoru Xa apixabanu, edoxabanu a rivaroxabanu i přímého inhibitoru trombinu dabigatranu.

Nová perorální antikoagulancia vykazují lepší poměr účinnosti a bezpečnosti a mají předvídatelný antikoagulační účinek bez nutnosti rutinního monitorování srážení krve. Nicméně správné používání NOAC vyžaduje v řadě praktických otázek uvážlivý přístup. Každé z dostupných NOAC se dodává spolu s pokyny pro jejich vhodné použití

v mnoha klinických situacích (Souhrn údajů o přípravku [Summary of product characteristics, SmPC]; kartičky pro pacienty; informační letáky pro pacienty i lékaře), ty se však často mírně liší (lék od léku a země od země) a materiály pro edukaci lékařů někdy vyvolávají spíše zmatek, než aby situaci zjednodušovaly. Navíc stále ještě existuje několik méně prozkoumaných aspektů používání NOAC, které jsou nicméně důležité, pokud mají tyto léčivé látky používat kardiologové, neurologové, geriatři, praktičtí lékaři a další poskytovatelé zdravotní péče v každodenní klinické praxi. Vzhledem k těmto skutečnostem se Evropská asociace srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA) rozhodla zavést jednotný postup pro informování lékařů o správném používání NOAC. První vydání „praktického průvodce“ se objevilo v roce 2013; první aktualizace vyšla v roce 2015 a plně revidovaná verze v roce 2018. Cílem praktického průvodce EHRA je poskytovat jistou podporu pro *bezpečné a účinné používání NOAC* v každodenní praxi, a doplňovat tak doporučené postupy vypracované ESC a dalšími mezinárodními odbornými společnostmi, zaměřené hlavně na *vědecké důkazy* pro léčbu pacientů s FS antikoagulací obecně, a konkrétně podáváním NOAC.

Skupina autorů formulovala na základě aktualizovaných informací praktické odpovědi na 16 klinických scénářů. Při úvahách o koncepci a samotném psaní praktického průvodce pro rok 2021 byla zveřejněna výzva všem členům EHRA i předsedům národních kardiologických společností, aby podali své návrhy, dodatky, opravy i změny atd. pro verzi průvodce pro rok 2018 a ty byly – kdykoli to bylo možné a vhodné – zakomponovány do daného dokumentu. Děkujeme tímto všem účastníkům za jejich přínos, který pomohl průvodce dále zdokonalit. Stejně jako v předchozích verzích pomáhali skupině autorů experti v oboru medicíny, zaměstnanci výrobců NOAC, kteří dokázali posoudit nejnovější informace o různých NOAC a poskytli zpětnou vazbu pro sjednocení textu se SmPC schválenými pro Evropu. Přesto plnou a konečnou odpovědnost za tento dokument nesou členové skupiny autorů EHRA. V některých případech zvolili autoři možnost navrhnout alternativní postupy, které se plně neshodují s SmPC; jejich záměrem bylo poskytnout jednodušší a jednoduché praktické rady (např. ohledně zahájení podávání NOAC po vysazení léčby antagonistou vitamínu K [VKA]; případů, kdy si pacient nevezme dávku ve správnou dobu nebo si ji vůbec zapomene vzít; ohledně perioperační péče atd.). Je jasné, že místní předpisy a jistá volnost zdravotnických pracovníků při předepisování léčivých přípravků se mohou lišit a konečnou odpovědnost za použití nese předepisující lékař.

Spolu s praktickým průvodcem byla připravena internetová stránka EHRA (www.NOACforAF.eu). Obsah prak-

tického průvodce je shrnut v knížce s hlavními body (Key Message booklet), kterou si lze opatřit u EHRA nebo u ESC a která je dostupná v aplikaci „EHRA Key Messages“. Internetová stránka rovněž nabízí členům EHRA soubor dia-
pozitivů k praktickému průvodci, který si lze stáhnout do počítače.

Doufáme, že současné vydání dále zdokonalí praktického průvodce podle představ EHRA. Autoři si jsou vědomi toho, že vždy budou existovat šedé „zóny“ s nezodpovězenými otázkami, mezery v poznání, a tedy i oblasti neznáma a prostor pro diskusi. Čtenáři proto mohou dále posílat svá doporučení pro změny nebo zdokonalení dokumentu na uvedenou internetovou adresu nebo prostřednictvím EHRANOACguide2021@escardio.org.

Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování

Vhodnost podávání NOAC

Nová perorální antikoagulační (NOAC) jsou schválena pro prevenci CMP při „nevalvulární“ FS. Většina SmPC posuzuje vhodnost podle skóre CHADS₂, které se běžně používalo v randomizovaných klinických studiích (RCT) fáze III. Vzhledem k stabilní účinnosti a bezpečnosti se indikace k léčbě podáváním NOAC následně rozšířila na pacienty kvalifikující se pro antikoagulaci podle skó-

Tabulka 1 – Vybrané indikace a kontraindikace léčby podáváním NOAC u pacientů s FS

Situace	Vhodnost podávání NOAC	Poznámka
Mechanická chlopenní protéza	Kontraindikováno	Vyřazení ze základních studií typu RCT Údaje ukazují na nepříznivější výsledný stav
Středně významná až významná stenóza (obvykle revmatické etiologie)	Kontraindikováno	Vyřazení ze základních studií typu RCT Málo opodstatněná nižší činnost a bezpečnost vs. VKA
Jiná mírná a středně závažná srdeční vada (např. degenerativní aortální stenóza, mitrální regurgitace) Biologická chlopeň / valvuloplastika (po > 3 měsících od operace)	Zařazení do studií s NOAC Přijatelné	Údaje o účinnosti a bezpečnosti jsou celkově jednoznačné u pacientů bez srdeční vady Některé údaje ze studií typu RCT s NOAC Jednotlivé RCT prokázaly podobnou účinnost a bezpečnost (non-inferioritu) jako VKA Pacienti bez FS obvykle užívají po 2–3 měsících od výkonu kyseliny acetylsalicylovou, proto je podávání NOAC přijatelné v prevenci CMP u pacientů s FS
Významná aortální stenóza	Omezené množství údajů (vyřazení ze studie RE-LY)	Neexistuje patofyziologické odůvodnění nižší účinnosti a bezpečnosti, většina pacientů podstoupí intervenci
Katetrizační implantace aortální chlopně	Přijatelné	Jediná RCT + observační údaje Může být nutná kombinace s APT
Perkutánní transluminální aortální valvuloplastika	S opatrností	Chybí prospektivní údaje, může být nutná kombinace s APT
Hypertrofická kardiomyopatie	Přijatelné	Neexistuje odůvodnění nižší účinnosti a bezpečnosti vs. VKA, observační údaje příznivé pro použití NOAC

Srafované plochy – omezené množství údajů; podrobnosti viz text.

APT – protidestičková léčba; CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní; NOAC – přímá perorální antikoagulační; RCT – randomizovaná klinická studie; VKA – antagonisty vitamínu K.

re CHA₂DS₂-VAsC, s některými regionálními odlišnostmi (např. Kanada, Japonsko).

Aby se předešlo jakýmkoli nedorozuměním, doporučené postupy ESC pro léčbu pacientů s FS – s odvoláním na specifickou základní chlopenní srdeční vadu – důrazně odrazují od používání termínu „nechlopenní“. S uvedeným termínem se nicméně lze stále setkávat v jednotlivých SmPC každého NOAC kvůli původnímu znění používanému ve vylučovacích kritériích studií typu RCT, z nichž vycházel souhlas s registrací přípravku. Pokud se termín „nechlopenní FS“ použije, pak odkazuje na FS v nepřítomnosti mechanické chlopenní protězy nebo středně těžké až těžké mitrální stenózy (obvykle revmatické etiologie) (tabulka 1), jež byly vylučovacími kritérii pro všechny studie fáze III srovnávající NOAC s warfarinem při FS. Neexistuje však žádná studie typu RCT, která by dokazovala, že NOAC jsou méně účinná u pacientů s revmatickou mitrální stenózou, ani neexistuje žádný racionální důvod, na jehož základě by bylo možno předpokládat rozdílnou odpověď na NOAC vs. VKA. Ve skutečnosti je případná představa o nevhodnosti pouze důsledkem vyloučení těchto pacientů ze zásadních studií typu RCT. V současnosti probíhá program INVICTUS hodnotící používání VKA, rivaroxabanu nebo kyseliny acetylsalicylové u pacientů s revmatickou chorobou srdeční (NCT02832531). Do dokončení těchto a dalších studií je nutno těmto pacientům podávat jako standard péče VKA. Pokud však skutečně není možné pacienta léčit podáváním VKA (např. není k dispozici monitorovací technika, nestabilita mezinárodního normalizovaného poměru [INR]), nebo dokonce nemožnost provádět selfmonitoring a sebekontroli atd.), může podávání NOAC představovat jistou možnost, kterou by lékaři mohli pečlivě zvážit – a to i vzhledem k absenci jiných vyzkoušených, bezpečných a účinných alternativ – po informovaném souhlasu pacienta s dosud oficiálně neschváleným použitím (off-label use) léčiva v dané situaci.

Naproti tomu v případě FS u pacienta s mechanickou srdeční chlopní, zvláště po náhradě mitrální chlopně mechanickou, je třeba odrazovat od léčby podáváním NOAC, dokud nové důkazy nezmění současnou představu, že NOAC by mohla být v prevenci CMP celkově méně vhodná. Naopak pacienti s degenerativní srdeční vadou byli do studií fáze III v různé míře zařazováni a v nich NOAC prokázala srovnatelnou relativní účinnost a bezpečnost ve srovnání s warfarinem u pacientů s chlopenní vadou vs. bez chlopenní vady (s výjimkou vyššího rizika krvácení při užívání rivaroxabanu vs. warfarinu u pacientů s chlopenní vadou v *post hoc* analýze studie ROCKET-AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation]). Nová perorální antikoagulancia tedy lze u pacientů s FS s většinou forem chlopenních vad používat (tabulka 1).

Až donedávna představovala perorální antikoagulancia (oral anticoagulation, OAC) u pacientů s FS a s biologickými chlopněmi nebo po náhradě chlopně šedou „zónu“, i když tito pacienti byli do některých zásadních studií s NOAC zařazováni. Ve studii RIVER (Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation) nebyl rivaroxaban obecně nevýhodnější (non-inferior) než warfarin u 1 005 pacientů s FS nebo s flutterem síní a s biologickou mitrální chlopní z hlediska průměrné doby do

dosažení složeného sledovaného parametru úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod nebo závažného krvácení do 12 měsíců. Podobně ani edoxaban nebyl obecně nevýhodnější (non-inferior) u 220 pacientů zařazených do studie ENAVLE (Efficacy and Safety of edoxaban in Patients After Heart Valve Repair or Bioprosthetic Valve Replacement), jejíž výsledky byly předneseny na kongresu American College of Cardiology (ACC) v roce 2020. Dnes se tedy zdá, že NOAC představují plnohodnotnou alternativu léčby souběžné FS, zvláště v prvních 8–12 týdnech po operaci.

U pacientů po katetrizační implantaci aortální chlopně (TAVI) s indikací k antikoagulaci (např. pro FS) prokázala malá studie typu RCT se 157 pacienty, jež srovnávala samotné OAC s kombinací OAC plus clopidogrel, přínos podávání samotného OAC ve smyslu snížené incidence krvácení bez negativního ovlivnění incidence ischemických příhod. Snad ještě větší přínos mělo v uvedené studii podávání NOAC (vs. VKA), studie však neměla dostatečnou statistickou sílu ke spolehlivému zhodnocení dané otázky. Observační studie našly nižší incidenci časných tromboembolických a krvácivých příhod (právě tak jako nižší incidenci úmrtí z jakýchkoli příčin v pozdější analýze) při podávání NOAC vs. VKA po TAVI, bylo to však pravděpodobně důsledkem reziduálního zkreslení údajů. V současnosti probíhají speciálně navržené studie zaměřené na specifickou účinnost a bezpečnost NOAC po uvedeném výkonu (např. studie ATLANTIS [Anti-Thrombotic Strategy to Lower All Cardiovascular and Neurologic Ischaemic and Hemorrhagic Events after Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis], a ENVISAGE-TAVI [Edoxaban vs. standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone transcatheter aortic valve implantation–atrial fibrillation]). Je třeba mít na paměti, že zatímco o podávání OAC (včetně NOAC), včetně jejich použití v monoterapii po TAVI, lze uvažovat u pacientů s FS, nejsou OAC v současnosti indikovány u pacientů bez prokázané indikace k podávání OAC těmto pacientům.

U obstrukční i neobstrukční hypertrofické kardiomyopatie (HCM) je FS spojena s vysokou incidencí tromboembolie. Přestože dosud nebyly provedeny speciální studie typu RCT, přibývá důkazů z observačních studií, že by NOAC mohla být u tohoto onemocnění bezpečná a účinná. Ve skutečnosti neexistuje mechanistické vysvětlení, proč by NOAC měla být při léčbě HCM obecně méně vhodná (inferiorní) než warfarin. Naproti tomu se FS při HCM v mnoha aspektech podobá FS při srdečním selhání se zachovanou ejekční frakcí, přičemž v tomto případě nejsou NOAC obecně méně vhodná (non-inferior) než VKA. Nová perorální antikoagulancia (NOAC) navíc oproti VKA vykazují trvalou účinnost i u jiných podskupin pacientů s vysokým rizikem (např. u pacientů s vysokým skóre CHA₂DS₂-VAsC). Pacienti s HCM tak mohou být vhodní pro léčbu podáváním NOAC.

Nová perorální antikoagulancia (NOAC) jsou kontraindikována v těhotenství a u žen v reprodukčním věku je nutno před zahájením léčby podáváním NOAC přijmout spolehlivá opatření proti početí (viz doprovodný materiál originálního textu online). Ze zásadních studií typu RCT pro prevenci CMP byli vyloučeni dětští pacienti a FS se u této populace vyskytuje vzácně. Léčba podáváním NOAC u této věkové kategorie se nedoporučuje, lze ji

však zvažovat u plně vyspělých adolescentů s tělesnou hmotností > 50 kg. Za zmínku stojí zjištění, že podávání rivaroxabanu v dávce upravené podle tělesné hmotnosti je u dětí s akutní žilní tromboembolií – ve srovnání se standardní antikoagulací po dobu tří měsíců – bezpečné a účinné; i dabigatran v příslušně přizpůsobené dávce vykázal v sekundární prevenci žilní tromboembolie u dětí ve věku od 3 měsíců do 18 let příznivý profil bezpečnosti.

Pacientům s „nevalvulární“ FS a s antifosfolipidovým syndromem je nutno podávat spíše VKA než NOAC, protože při užívání rivaroxabanu vs. warfarinu těmto pacientům byla pozorována vyšší incidence tromboembolických příhod a závažného krvácení.

Dávkování

V situaci, kdy jsou k dispozici čtyři NOAC v různém dávkování pro různé indikace a s různými kritérii pro snižování dávky, se otázka volby správné dávky zkomplikovala. Tabulka 2 nabízí přehled v současnosti dostupných NOAC a jejich dávkování v různých indikacích včetně významných kritérií při snižování dávky.

I v případě optimální edukace pacienta (viz kapitulu Praktické otázky zahájení léčby a sledování pacientů) se v každodenní praxi často vyskytují chyby v dávkování; proto je nutno pacienty poučit, jak v takovém případě postupovat. Skupina autorů přitom uznává, že – ve snaze poskytnout jednodušší a jednoduché praktické rady – se některé dále uvedené rady úplně neshodují se všemi evropskými SmPC.

Vynechaná dávka

Zapomenutou dávku lze užít až do poloviny dávkovacího intervalu. To znamená, že při užívání NOAC s *dávkováním dvakrát denně (BID)* (tzn. každých 12 hodin) lze zapomenutou plnou dávku užít až šest hodin po obvyklé době. U NOAC s *dávkováním jednou denně (QD)* lze zapomenutou dávku užít až 12 hodin po obvyklé době. Po uvedených intervalech je nutno zapomenutou dávku přeskočit a užít dávku až v následující obvyklou dobu.

Dvojitá dávka

U NOAC s dávkovacím režimem *BID* lze následující obvyklou dávku (tzn. po 12 hodinách) přeskočit a obnovit pravidelný dávkovací režim BID 24 hodin po užití dvojité dávky.

U NOAC s dávkovacím režimem *QD* musí pacient pokračovat v normálním dávkovacím režimu, tzn. bez vynechání následující denní dávky.

Nejistota ohledně užití dávky

U NOAC s *dávkovacím režimem BID* se obecně doporučuje neužít další tabletu/kapsli, ale pokračovat v pravidelném dávkovacím režimu, tzn. užít další dávku po 12hodinovém intervalu. U NOAC s *dávkovacím režimem QD* při vysokém riziku tromboembolie ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$) lze obecně doporučit užití další tablety 6–8 hodin po původní době (nejistě) užití a následně pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu. V případě nízkého rizika tromboembolie ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 2$) doporučujeme počkat na další obvyklou dávku.

Praktické otázky zahájení léčby a sledování pacientů

Výběr antikoagulancia a zahájení léčby

Indikace k antikoagulaci a volba mezi VKA a NOAC

- Poté, co bylo indikováno užívání OAC, se u všech pacientů s FS vhodných pro léčbu podáváním NOAC dává přednost NOAC před VKA (viz kapitolu Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování).
- Protože se všechna NOAC do jisté míry vylučují z organismu ledvinami, které tak ovlivňují dávkování NOAC, je při zahajování léčby podáváním NOAC nutno přesně znát aktuální stav ledvinových a jaterních funkcí. Důležitá je skutečnost, že ledvinové funkce je třeba vyšetřit pomocí rovnice Cockcrofta–Gaulta, použité ve čtyřech zásadních studiích fáze III (detaily viz kapitolu NOAC u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nebo s pokročilým onemocněním jater). Použití jiných rovnic včetně rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) by mohlo ledvinové funkce nadhodnocovat, zvláště u starších pacientů a u jedinců s nižší tělesnou hmotností.
- Jako referenční kritérium pro další sledování je nutno mít k dispozici vstupní hematologický profil.
- Riziko krvácení stanovené pomocí skórovacího systému HAS-BLED není samo o sobě důvodem pro nepodávání OAC pacientům s FS s rizikem CMP ani pro snižování dávky NOAC. Místo toho je třeba, zvláště u pacientů s vysokým rizikem krvácení (např. HAS-BLED ≥ 3), určit ovlivnitelné faktory rizika krvácení a věnovat jim pozornost; tyto pacienty je rovněž nutno objednat na časnější i častější kontrolní klinická vyšetření v rámci sledování.
- Podobně ani křehkost, zhoršení kognitivních funkcí a riziko pádu nesmí být obecně důvodem pro neprovádění antikoagulační léčby. Je třeba snažit se minimalizovat riziko pádů a zajistit optimální compliance a adherenci pacientů. Těmito otázkami se podrobně zabývá kapitola NOAC u osob v pokročilém věku a u křehkých osob.

Výběr typu a dávky NOAC

Stanovení správné dávky ztěžuje fakt, že jsou k dispozici čtyři NOAC s různým dávkováním pro různé indikace a s různými kritérii pro snižování dávky, což představuje jeden z hlavních problémů z hlediska každodenního používání a individualizace léčby (viz kapitolu Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování). Dostupnost NOAC v konkrétních zdravotnických systémech mohou ovlivňovat i lokální faktory, jako jsou schválení regulační agenturou, omezení pozitivních listů a náklady na léčbu.

Všechna NOAC byla zkoušena ve velkých randomizovaných prospektivních studiích, které prokázaly účinnost a bezpečnost příslušných léčiv. Hodnocení účinků různých dávek se však provádělo jinak. Ve studii ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) s apixabanem, a ve studii ROCKET-AF hodnotící rivaroxaban užívali pacienti stan-

Tabulka 2 – Perorální antikoagulační a schválené/hodnocené dávky v různých indikacích

Prevence CMP při FS (stroke prevention in atrial fibrillation, SPAF)		
	Standardní dávka	Poznámky/snížení dávky
Apixaban	5 mg 2x denně	2,5 mg 2x denně při splnění dvou ze tří kritérií: tělesná hmotnost ≤ 60 kg, věk ≥ 80 let, koncentrace kreatininu v séru ≥ 133 μmol/l (1,5 mg/dl) (nebo jediné kritérium: CrCl 15–29 ml/min)
Dabigatran	150 mg 2x denně / 110 mg 2x denně	Žádná předem specifikovaná kritéria pro snížení dávky ve studii fáze III ^a
Edoxaban	60 mg 1x denně	30 mg 1x denně, pokud: tělesná hmotnost ≤ 60 kg <i>nebo</i> CrCl 15–49 ml/min <i>nebo</i> souběžná léčba se silným inhibitorem P-gp (viz kapitolu Farmakokinetika a lékové interakce u NOAC)
Rivaroxaban	20 mg 1x denně	15 mg 1x denně, pokud CrCl ≤ 15–49 ml/min
SmPc znamená evropský Souhrn údajů o přípravku. CMP – cévní mozková příhoda; CrCl – clearance kreatininu; GI – gastrointestinální; NOAC – přímá perorální antikoagulační. ^a SmPc: 110 mg 2x denně, pokud věk ≥ 80 let, souběžné užívání verapamilu, zvýšené riziko krvácení do GI traktu.		
Dávkování NOAC u pacientů s FS po AKS/PCI (viz kapitolu Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční)		
	Standardní dávka	Poznámky/snížení dávky
Apixaban	5 mg 2x denně	Snížení dávky jako v SPAF
Dabigatran	150 mg 2x denně, nebo 110 mg 2x denně	110 mg jako v SPAF
Edoxaban	60 mg 1x denně	Snížení dávky jako v SPAF
Rivaroxaban	15 mg 1x denně	Snížení dávky na 10 mg 1x denně, pokud CrCl 30–49 ml/min
Navíc k antiagregační monoterapii/duální protidestičkové léčbě ve vhodných případech. Podrobnosti viz kapitolu Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční. CrCl – clearance kreatininu; SPAF – prevence cévní mozkové příhody při fibrilaci síní (stroke prevention in atrial fibrillation).		
Léčba DVT/PE		
	Zahájení léčby	Zbytek léčebné fáze
Apixaban	10 mg 2x denně, 7 dní	5 mg 2x denně, bez snížení dávky
Dabigatran	Heparin/LMWH	150 mg 2x denně, bez snížení dávky ^a
Edoxaban	Heparin/LMWH	60 mg 1x denně stejné snížení dávky jako v SPAF (viz výše)
Rivaroxaban	15 mg 2x denně, 21 dní	20 mg 1x denně bez snížení dávky ^b
GI – gastrointestinální; LMWH – nízkomolekulární heparin; SPAF – prevence cévní mozkové příhody při fibrilaci síní (stroke prevention in atrial fibrillation). ^a Podle SmPc: 110 mg 2x denně, pokud věk ≥ 80 let, souběžné užívání verapamilu, zvýšené riziko GI krvácení (na základě údajů o farmakokinetice/farmakodynamice; v těchto situacích nehodnoceno). ^b Podle SmPc: 15 mg, pokud riziko krvácení převáží riziko recidivy DVT a PE (na základě údajů o farmakokinetice/farmakodynamice; v těchto situacích nehodnoceno).		
Dlouhodobá prevence recidivující DVT/PE		
	Standardní dávka	Poznámky/úprava dávky
Apixaban	2,5 mg 2x denně	
Dabigatran	150 mg 2x denně	Žádná předem specifikovaná kritéria pro snížení dávky v klinické studii ^a
Edoxaban	60 mg 1x denně ^b	
Rivaroxaban	10 mg 1x denně	^c
DVT – hluboká žilní trombóza; PE – plicní embolie. ^a SmPc: 110 mg 2x denně, pokud věk ≥ 80 let, souběžné užívání verapamilu (obojí na základě farmakokinetických/farmakodynamických údajů; v těchto situacích nehodnoceno). ^b Konkrétně nehodnoceno, údaje ze sledování dostupné po dobu až 12 měsíců ve studii fáze III. ^c SmPc: 20 mg 1x denně u pacientů s vysokým rizikem recidivy.		

Tabulka 2 – Perorální antikoagulační a schválené/hodnocené dávky v různých indikacích (Dokončení)

Prevence VTE po větším ortopedickém výkonu		
	Standardní dávka	Poznámky/snížení dávky
Apixaban	2,5 mg BID	
Dabigatran	220 mg 1x denně/150 mg 1x denně	^a
Edoxaban	30 mg 1x denně	V Evropě neschváleno (hodnoceno pouze v Asii)
Rivaroxaban	10 mg 1x denně	
VTE – žilní tromboembolismus.		
^a SmPc: 1x 150 mg, pokud CrCl 30–50 ml/min; souběžně užívání verapamilu, amiodaronu, chinidinu; věk > 75 let.		
Sekundární prevence aterotrombotických příhod po AKS u pacientů bez FS (tzn. bez indikace k OAC)		
	Standardní dávka	Poznámky/snížení dávky
Rivaroxaban	2,5 mg 2x denně	Navíc ke kyselině acetylsalicylové ± inhibitoru P2Y ₁₂
OAC – perorální antikoagulační.		
Sekundární prevence aterotrombotických příhod u pacientů s chronickým koronárním syndromem a/nebo u pacientů s asymptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin bez FS (tzn. bez OAC)		
	Standardní dávka	Poznámky/snížení dávky
Rivaroxaban	2,5 mg 2x denně	Navíc ke kyselině acetylsalicylové
FS – fibrilace síní; OAC – perorální antikoagulační.		

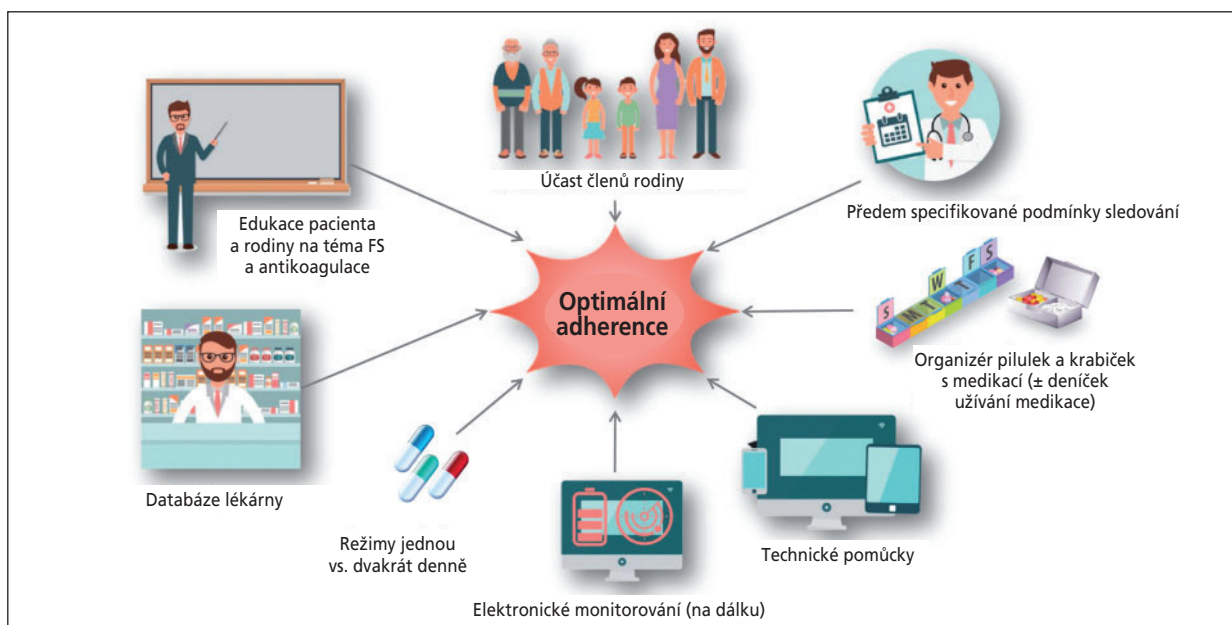
dardní dávky snižené podle předem definovaných charakteristik pacientů. Naproti tomu ve studii RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) s dabigatranem, a ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) s edoxabanem se ověřovalo podávání nízkých i vysokých dávek u kohort pacient s dostatečnou statistickou silou (bez dalšího snižování dávky u dabigatranu, a s dalším snižováním dávky u edoxabanu u některých pacientů). Snižování dávky NOAC se primárně doporučuje podle publikovaných a schválených kritérií pro snižování dávky (viz kapitolu Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování). Kdykoli je to možné, je třeba podávat ověřenou a schválenou dávku NOAC s cílem dosáhnout optimálního přínosu pro pacienta.

Existuje obrovské množství publikovaných údajů potvrzujících, že v každodenní klinické praxi – tzn. mimo kontrolované prostředí klinických studií – jsou NOAC minimálně stejně bezpečná a účinná jako warfarin. Ve velkých observačních studiích bylo možno pozorovat náznaky vyššího než předpokládaného dávkování NOAC nad schválené hodnoty (off-label). To souvisí se skutečností, že lékaři se většinou obávají rizika krvácení (jako iatrogenní příhody), zatímco riziko CMP je často považováno za možný „přirozený průběh onemocnění“. Různé velké studie i menší observační studie prokázaly obzvláště výrazný přínos antikoagulace u vysoce rizikových pacientů. Protože pro pacienty – na rozdíl od lékařů – je riziko CMP obvykle důležitější než riziko krvácení, je naprosto zásadní zapojit pacienta do procesu rozhodování a diskutovat s ním o různých možnostech antikoagulace („sdílené rozhodování“), a tak zároveň lépe posoudit jeho potřeby.

Navíc je třeba vzít v úvahu další užívané léky (komedikaci), přičemž některé z nich mohou být kontraindikovány nebo vyvolávat nežádoucí lékové interakce (viz kapitolu Farmakokinetika a lékové interakce u NOAC). Dalšími faktory rovněž ovlivňujícími výběr jsou pacientův věk a jeho křehkost (viz kapitolu NOAC u osob v pokročilém věku a u křehkých osob), tělesná hmotnost (viz kapitolu NOAC u osob s vysokou a nízkou tělesnou hmotností), ledvinová funkce (viz kapitolu NOAC u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nebo s pokročilým onemocněním jater) a další komorbidity. Pro snížení rizika krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) a následné hospitalizace, zvláště u jedinců s krvácením do GIT nebo s vředy v anamnéze, a u pacientů vyžadujících souběžnou (duální) antiagregační léčbu, lze uvažovat o podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI). Jejich gastroprotektivní účinek byl prokázán zvláště u pacientů s protidestičkovou léčbou nebo užívajících VKA; množství údajů o preventivních účincích u pacientů léčených podáváním NOAC je omezené. K dispozici jsou různé pomůcky pro rozhodování, které by mohly posloužit lékařům v klinické praxi jako vodítko při výběru nevhodnějšího NOAC pro konkrétní cílovou skupinu pacientů.

Praktické otázky adherence a perzistence

Praktické otázky zaměřené na zajištění adherence a perzistence při léčbě podáváním NOAC shrnuje obrázek 1; diskusi k nim lze nalézt v doprovodném materiálu originálního textu online. Na obrázku 2 je kartička pro užívání NOAC, kterou připravila EHRA (detaily viz doprovodný materiál originálního textu online), na obrázku 3 je strukturované schéma sledování pacientů léčených podáváním NOAC.



Obr. 1 – Výběr možností pro zlepšení adherence k užívání NOAC. FS – fibrilace síní; NOAC – přímá perorální antikoagulantia.

Fibrilace síní Kartička pro provádění antikoagulace pomocí přímých perorálních antikoagulantů (NOAC)

Jméno pacienta: _____

Datum narození: _____

Adresa: _____

Perorální antikoagulantium: _____

Dávkování: _____

Čas: _____

S jídlem/bez jídla: _____

Začátek: _____

Lékař nebo ambulance koordinující léčbu podáváním NOAC

Jméno lékaře: _____

Adresa: _____

Tel.: _____

Informace pro naléhavé situace
V případě nouzové situace kontaktujte, prosím, příbuzného/příbuzné pacienta nebo uvedenou osobu:

Jméno: _____

Tel.: _____

Jméno: _____

Tel.: _____

Důležité pokyny pro pacienty

- NOAC snižuje riziko tvorby nebezpečných krevních sraženin, které mohou vyvolat cévní mozkovou příhodu
- Neužívání léku znamená nulovou ochranu
- Užívejte lék přesně podle předpisu (jednou nebo dvakrát denně)
- Nepřeskakujte předepsané dávky ani nevsazujte medikace bez předchozí konzultace s lékařem
- Po úrazu nebo krvácivé příhodě se poraďte se svým lékařem ohledně další léčby
- V případě nežádoucích účinků se poraďte s lékařem, který vám lék předepsal
- Nepřidávejte si žádné další léky bez vědomí lékaře, i kdyby se jednalo o volně prodejné analgetika
- Před jakýmkoli výkonem vyrozumějte svého dentistu, operátora nebo jiného lékaře

Tuto kartičku je nutno nosit stále s sebou. V případě potřeby ukažte tuto kartičku kterémukoli lékaři, zubaři, lékárníkovi nebo jinému zdravotníkovi.

Jak se zachovat v určitých situacích

- Kdy musím vyhledat lékaře?**
Nejčastějším nežádoucím účinkem antikoagulantů je krvácení. Vyhledejte svého lékaře v případě jakýchkoli známek nebo příznaků krvácení, např.:
- Neobvyklá tvorba modřin, krvácení z nosu, krvácení z dásní, krvácení po řezu, které dlouho nepřestává
 - Menstruace nebo krvácení z pochvy, které je silnější než obvykle
 - Krev v moči, červená nebo černá stolice
 - Vykašlávání nebo zvracení krve
 - Točení hlavy, bledost nebo slabost
- Co dělat, když vynechám dávku?**
- NOAC dvakrát denně: vynechanou dávku užijte do 6 hodin po běžné době, jinak vynechte
 - NOAC jednou denně: vynechanou dávku do 12 hodin po běžné době, jinak vynechte
- Co dělat, když si náhodou vezmu dvě dávky současně?**
- NOAC dvakrát denně: můžete vynechat příští dávku a vrátit se do normálního režimu po 24 hodinách
 - NOAC jednou denně: můžete pokračovat v normálním režimu bez vynechání dávky

Informace pro zdravotníky

- NOAC působí jako přímé inhibitory trombinu (dabigatran) nebo jako přímé inhibitory faktoru Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban).
- Zkontrolovat kontraindikace podávání NOAC podle místních SmPC (např. mechanická chlopet, mitrální stenóza revmatické etiologie).
- Standardní vyšetření (jako INR, PT, nebo aPTT) neukazují přesně míru antikoagulace.
- U některých výkonů je nutno NOAC vysadit s předstihem, ale bez přetékání doby do výkonu podáváním jiného léku (bridging) (načasování viz praktický průvodce EHRA NOAC Practical Guide).

Sledování

- Při každé návštěvě zkontrolovat:**
1. Adherenci (pacienti mají s sebou přinést zbývající medikaci)
 2. Tromboembolické příhody
 3. Krvácivé příhody
 4. Jiné nežádoucí účinky
 5. Komedikaci/volné prodejné léky
 6. Nutnost odběru krve
 7. Ovlivnitelné rizikové faktory
 8. Optimální NOAC a jeho správné dávkování

(Další informace na www.NOACforAF.eu)

Informace pro zdravotníky Odběry krve v období sledování

- Rutinní monitorování míry antikoagulace není nutné
- Každoročně: Hb, renální a jaterní funkce
- U pacienta ve věku ≥ 75 nebo třetího seniorskou křehkostí: renální funkce každých 6 měsíců
- PT/INR ≤ 60 mIn: interval pravidelné kontroly v měsících = „CrCl:10“ (např. každé 4 měsíce, pokud CrCl ≥ 40)
- Případná přítomnost interkurentního onemocnění, která by mohla ovlivňovat: renální a/nebo jaterní funkce

Datum	Serózní koncentrace kreatininu	Clearance kreatininu	Hemo-globin	Jaterní enzy

Plánové nebo neplánované kontroly

Uveďte datum, místo (praktický lékař, kardiolog, ambulance, lékárník atd...) kontroly, co je třeba udělat a vlastní poznámky

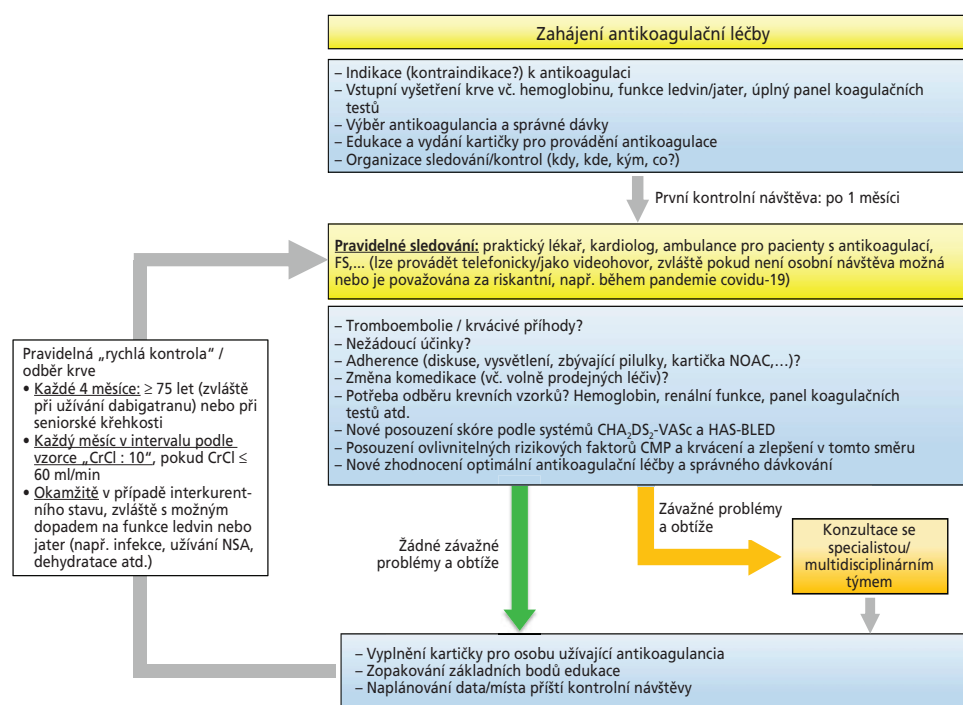
Souběžná medikace:

Název léku	Dávka

Souběžně užívané antikoagulantium/antikoagulantia: druh, indikace, datum zahájení a ukončení

The full EHRA Practical Guide on the use of NOACs is available at: www.NOACforAF.eu

Obr. 2 – Kartička EHRA pro provádění antikoagulace pomocí přímých perorálních antikoagulantů. Kartička s informacemi o pacientovi je nesmírně důležitá jak pro pacienta (pokyny pro správné užívání; informace o kontaktech v případě potřeby dotazů), tak pro zdravotníky. Do této generické a univerzální kartičky je nutno zapsat každou návštěvu, každý významnější postřeh týkající se užívání NOAC nebo vyšetření a jakoukoli změnu medikace. EHRA – Evropská asociace pro arytmiie (European Heart Rhythm Association); NOAC – přímá perorální antikoagulantia.



Obr. 3 – Zahájení a strukturované kontroly pacientů užívajících NOAC. Zajištění strukturovaných kontrol pacientů užívajících NOAC je naprosto nezbytné. Smyslem kartičky pro provádění antikoagulace na obrázku 2 je zdokumentovat průběh návštěvy lékaře v rámci kontroly tak, aby byl dobře informován každý, kdo se na kontrole pacienta podílí. Navíc je nutná písemná komunikace mezi různými zdravotníky, aby byli informováni o plánu kontrol a jeho provádění. CrCl – clearance kreatininu; FS – fibrilace síní; NOAC – přímá perorální antikoagulantia.

Tabulka 3 – Seznam bodů, kterým je nutno věnovat pozornost během kontrolních návštěv pacientů s FS a užívajících antikoagulantia

	Interval	Poznámky
1. Adherence	Při každé návštěvě	• Poučit pacienta, aby si přinesl kartičku pro provádění antikoagulace a úplný seznam užívaných léků: zkontrolovat a zhodnotit adherenci. • Znovu pacienta poučit o důležitosti přísného dodržování užívání léků. • Informovat ho o různých pomůckách pro adherenci (speciální krabičky; aplikace v chytrých mobilech;...). • Zvážit použití specifických intervencí pro sledování adherence (viz kapitola Praktické otázky zahájení léčby a sledování pacientů) • Informovat pacienta o možném výskytu méně závažného krvácení (z dásní, z nosu, ekchymóze) a poučit ho, aby nevynechával ani jednu dávku bez předchozí konzultace s lékařem • Zhodnotit kognitivní funkce
2. Tromboembolismus	Při každé návštěvě	• Systémový oběh (TIA, CMP, ischemická choroba dolních končetin) • Hluboká žilní trombóza, plicní embolie
3. Krvácení	Při každé návštěvě	• Při každém krvácení: pátrat po příčině. Nádor? Vřed? Jiné příčiny, léze atd.? Možná léčba nebo prevence? • „Obtěžující“ krvácení: příčina? Léčba/prevence (viz výše)? • Posoudit dopad na kvalitu života
4. Jiné nežádoucí účinky	Při každé návštěvě	• Pečlivě posoudit souvislost s užíváním NOAC: rozhodnout, zda pokračovat (a motivovat) nebo změnit NOAC
5. Komedikace	Při každé návštěvě	• Léky na předpis; volně prodejné léky • Pečlivá anamnéza intervalů (i dočasné užívání, např. NSA)
6. Odběr krve (včetně hemoglobinu, ledvinových a jaterních funkcí)	Každoročně Po 4 měsících Různě	• U všech pacientů kromě níže uvedených • ≥ 75 let (zvláště při užívání dabigatranu) nebo u pacientů se seniorskou křehkostí • Při renální funkci s CrCl ≤ 60 ml/min: • CrCl/10 = minimální interval další kontroly (v měsících). • Při interkurentních stavech/situacích, zvláště s možným dopadem na funkce ledvin nebo jater (např. infekce, užívání NSA, dehydratace atd.).
7. Znovu posoudit riziko CMP	Při každé návštěvě	• Skóre CHA₂DS₂-VASc; podle aktuálních doporučených postupů

Tabulka 3 – Seznam bodů, kterým je nutno věnovat pozornost během kontrolních návštěv pacientů s FS a užívajících antikoagulační léčbu (Dokončení)

8. Posoudit a omezit na minimum ovlivnitelné rizikové faktory krvácení	Při každé návštěvě	• Podle aktuálních doporučených postupů • Obzvláště: • Nedostatečně upravená hypertenze (systolický > 160 mm Hg) • Medikace predisponující ke krvácení (např. kyselina acetylsalicylová, NSA) • Nestálé INR (při užívání VKA) • Nadměrná konzumace alkoholu • Pády
9. Výběr optimálního NOAC a správného dávkování	Při každé návštěvě	• Zvláště na základě výše uvedeného, znovu posoudit, zda • je zvolené NOAC pro pacienta nejlepší • je zvolená dávka správná

CMP – cévní mozková příhoda; CrCl – clearance kreatininu; FS – fibrilace síní; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; NOAC – přímá perorální antikoagulační léčba; NSA – nesteroidní antiflogistikum; TIA – tranzitorní ischemická ataka; VKA – antagonisty vitamínu K. Častost návštěv v rámci kontrol: viz obr. 3.

Postup při sledování pacienta a následné péči

Postup při sledování pacienta a následné péči přináší obrázek 3 a tabulka 3; další podrobnosti lze nalézt v doprovodném materiálu originálního textu online.

Přecházení mezi jednotlivými antikoagulačními režimy

Praktické rady k postupu při přecházení mezi jednotlivými antikoagulačními režimy shrnuje obrázek 4; diskusi na toto téma lze nalézt v doprovodném materiálu originálního textu online.

Speciální otázky týkající se užívání NOAC během pandemie vyvolané koronavirem 19 (COVID-19)

Navíc k obecné preferenci NOAC ve srovnání s VKA v prevenci CMP při FS, vycházející z účinnosti a bezpečnosti NOAC, byla léčba podáváním NOAC – oproti antikoagulační s VKA jako hlavní složkou – během pandemie COVID-19 spojena s několika potenciálně nezanedbatelnými praktickými výhodami, protože odstranila nutnost častých návštěv ambulance/ordinací kvůli monitorování INR. V takovém období může být rovněž omezena činnost místních týmů pro kontrolu INR v domácím prostředí pacientů, kdy jak pro nebezpečí infekce virem pro každého jedince, tak i pro vytížení zdravotnického systému je péče omezena.

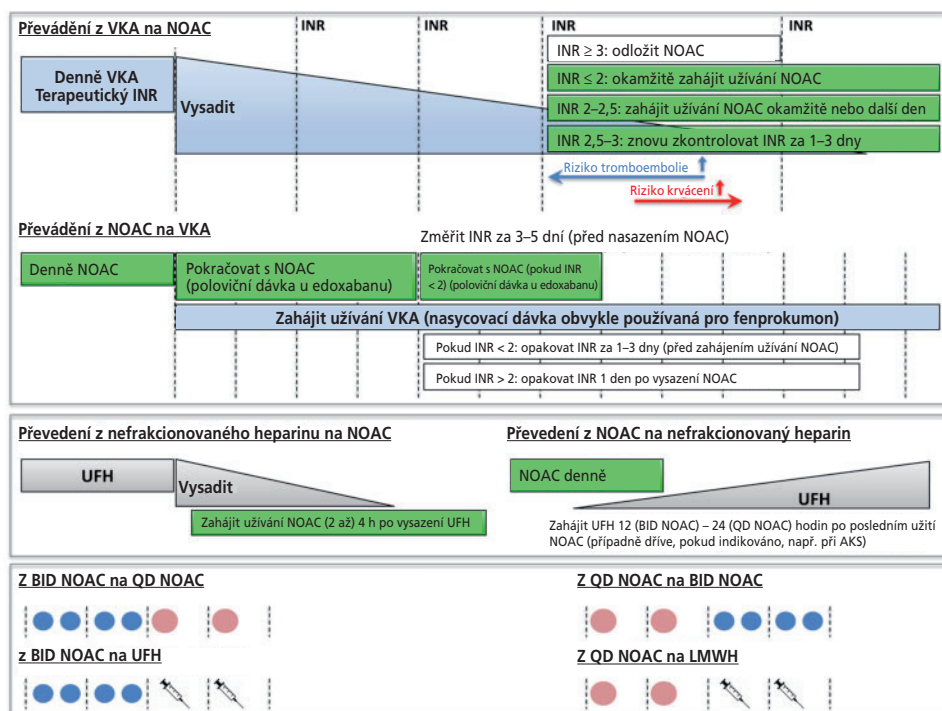
Léčba podáváním NOAC je nicméně nutně spojena s určitými problémy, protože vyžaduje dobře koordinovaný a dodržovaný postup při sledování pacientů (obr. 3) pro optimální nastavení účinnosti a bezpečnosti podávaných léčiv (viz nahoře). Během hlavní vlny pandemie je naopak třeba se vyvarovat uvažování ve stylu předejít NOAC a dál se už nestarat. To bohužel platí zvláště pro vysoce rizikové pacienty s FS, kteří se téměř nevyhnutelně stanou rovněž pacienty s vysokým rizikem onemocnění infekcí COVID-19, pokud přijdou do kontaktu s virem, zvláště v důsledku kombinace souběžných rizikových faktorů a komorbidit. V takové situaci je naprosto nezbytné uvážlivě a racionálně rozhodovat o typu NOAC, dávkování a plánu kontrol. Významná je skutečnost, že – díky tomu, že odpadá nutnost stanovování plazmatických hodnot

NOAC a provádět koagulační testy – lze velkou část pravidelné rutiny sledování provádět formou telemonitorování, a to včetně odhadování rizika jakýchkoli tromboembolických nebo krvácivých příhod, sledování nežádoucích účinků, adherence, klinických faktorů urychlujících větší pokles renálních funkcí (např. dehydratace, interkurentní onemocnění, užívání nesteroidních antiflogistik [NSA]), atd. Osobní konzultace se tak mohou omezit na minimum a mohou být plánovány pouze na dobu, kdy je nutno provést fyzikální vyšetření a/nebo odběr krve (renální funkce, hemoglobin atd.). Přesto je pro předcházení nedorozumění u těchto často starších pacientů, kteří nejsou zvyklí na uvedený způsob komunikace, naprosto zásadní jasná a srozumitelná komunikace, ideálně písemná (např. sledování prostřednictvím e-mailových zpráv).

Pokud se týče pacientů užívajících NOAC, u nichž dojde k rozvoji onemocnění COVID-19, a zvláště k rozvoji těžké infekce vyžadující hospitalizaci, stále přibývá důkazů o přínosu pokračování v antikoagulační léčbě, aby se zabránilo komplikacím v souvislosti s onemocněním COVID-19. Je nicméně nutno bedlivě sledovat případné zhoršení klinického stavu (zvláště renálních funkcí) stejně jako souběžné užívání další medikace (viz kapitola Farmakokinetika a lékové interakce u NOAC) a případně příslušným způsobem upravit léčbu. Doporučuje se vyšetření multidisciplinárním týmem zahrnujícím kardiologa, specialisty na intenzivní péči, hematologa, neurologa, atd. a v případě pochybností je rozumné převést pacienta na nízkomolekulární nebo nefrakcionovaný heparin (UFH). Další konkrétní opatření lze nalézt v publikaci „ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic“.

Vakcíny proti infekčnímu onemocnění COVID-19 se obvykle aplikují intramuskulárně (i.m.). U pacientů užívajících NOAC je rozumné dodržovat postup pro intervence spojené s „nízkým rizikem“, popsáné v kapitole Pacienti podstupující plánovaný invazivní výkon, operaci nebo ablaci (a v doprovodném materiálu originálního textu online):

- před i.m. injekcí vynechat ranní dávku NOAC;
- používat pro aplikaci vakcíny jehlu s tenkým hrotem;
- po aplikaci vakcíny pevně stisknout místo vpichu na dobu 2–5 minut;



Obr. 4 – Převádění pacientů mezi NOAC a jinými antikoagulanty. AKS – akutní koronární syndrom; BID – dvakrát denně; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – přímá perorální antikoagulant; QD – jednou denně; UFH – nefrakcionovaný heparin; VKA – antagonisty vitaminu K.

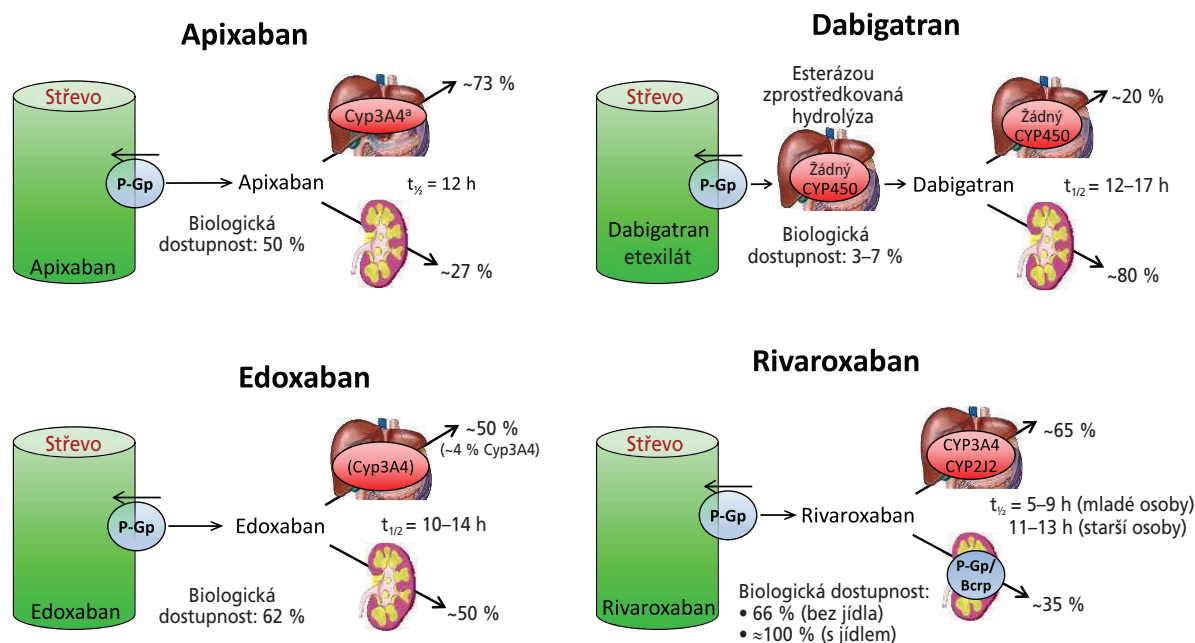
- při užívání NOAC v režimu QD: užít vynechanou raní dávku tři hodiny po injekci (platí zvláště v případě vysokého rizika CMP a užívání NOAC v režimu QD) a
- při užívání NOAC v režimu BID: obnovit užívání NOAC při následující obvyklé dávce.

Farmakokinetika a lékové interakce NOAC

Léčba podáváním VKA vyžaduje pečlivé zvážení četných interakcí s potravinami a lékových interakcí (drug–drug interaction, DDI). Přestože při užívání NOAC dochází k menšímu počtu interakcí, musejí mít lékaři při předepisování NOAC na paměti farmakokinetické interakce dalších užívaných léčiv i komorbiditu. Tato kapitola přináší jednoduchý a ne zcela vyčerpávající návod k řešení takových situací. Někteří pacienti si nicméně mohou vyžádat náročnější řešení a více přemýšlení, zvláště pokud je přítomna kombinace vzájemně se negativně ovlivňujících faktorů. Otázky týkající se DDI, jimiž se tato kapitola zabývá, vycházejí z rozsáhlé rešerše s použitím databázi Stockley's Drug Interactions (<https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-drug-interactions/>), UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/drugs-drug-interaction>), Phil (<https://phil.apb.be/nl-BE/product/2756153>) a celé řady publikovaných studií, přehledů a kazuistik. Poznatků o interakcích (ovlivňujících plazmatické koncentrace léčiva a/nebo klinické účinky lékové skupiny NOAC) stále přibývá, takže nově získané informace, které jsou dnes aktuální, pravděpodobně opět pozmení existující rady.

Vstřebávání, distribuce, metabolismus a vylučování různých léčiv skupiny NOAC jsou shrnuty v tabulce 4 a na obrázku 5. Důležitým mechanismem interakcí u většiny NOAC je významná opakovaná sekrece gastrointestinálního (GI) transportéru P-glykoproteinu (P-gp) po vstřebání ve střevě. P-glykoprotein se rovněž podílí na aktivní eliminaci NOAC ledvinami. Kompetitivní inhibice dráhy P-gp má za následek jeho zvýšené hodnoty v plazmě, což je nutno mít na paměti, protože mnoho léčiv užívaných pacienty s FS je inhibitory P-gp (např. verapamil, dronedaron, amiodaron, ranolazin a chinidin). Vylučování zprostředkované formou CYP3A4 cytochromu P450 se významnou měrou podílí na clearance rivaroxabanu a apixabanu játry. Protože silná inhibice nebo indukce CYP3A4 může ovlivňovat plazmatické koncentrace uvedených léčiv, je nutno tyto koncentrace pozorně sledovat (viz tabulky 5–9 a barevné značení, popsáno níže). Nemetabolická clearance apixabanu probíhá různými způsoby (včetně vyloučení látky v nezměněné podobě z $> 50 \%$). Obecně platí, že se nedoporučuje užívat NOAC v kombinaci s léčivy, jež jsou silnými inhibitory P-gp a/nebo CYP3A4. Naopak silné induktory P-gp a/nebo CYP3A4 (jako rifampicin, carbamazepin atd.) výrazně snižují plazmatické koncentrace NOAC; proto je nutno vyvarovat se užívání těchto induktorů současně s NOAC nebo je užívat s maximální opatrností a pod dohledem.

Ve velkých studiích typu RCT fáze III byly hodnoceny specifické dávkovací algoritmy různých NOAC, které prokázaly účinnost a bezpečnost příslušných látek. Za zmínku stojí skutečnost, že pouze jediná (prospektivní) studie fáze III použila souběžnou terapii některými léčivy jako



Obr. 5 – Vstřebávání a metabolismus různých NOAC. Jsou možné interakce na úrovni vstřebávání nebo první přeměny a na úrovni metabolizace a vylučování. ^a Rovněž přes CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. NOAC – přímá perorální antikoagulancia.

kritérium snížení dávky (snížení dávky edoxabanu ve studii ENGAGE-AF s pacienty léčenými silnými inhibitory P-gp verapamilem, chinidinem nebo dronedaronem). Snížení dávky všech NOAC se primárně doporučuje spolu s publi-

kovanými kritérii pro snížení dávky (viz kapitolu Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování, tabulka 2). Kdykoli je to možné, je třeba používat vyzkoušený a schválený dávkovací režim pro NOAC.

Tabulka 4 – Vstřebávání a metabolismus různých NOAC

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Biologická dostupnost	3–7 %	50 %	62 %	15 mg/20 mg: 66 % bez jídla, 100 % s jídlem
Proléčivo	Ano	Ne	Ne	Ne
Vylučování vstřebané dávky jinak než ledvinami / ledvinami	20 % / 80 %	73 % / 27 %	50 % / 50 %	65 % / 35 %
Vazba na bílkoviny v plazmě	35 %	87 %	55 %	95 %
Dialyzovatelnost	50–60 % (částečně dialyzovatelný)	14 % (nedialyzovatelný)	NA (nedialyzovatelný)	NA (nedialyzovatelný)
Metabolismus	Navázání na kyselinu glukuronovou	CYP3A4 (25 %), CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 CYP2C19	CYP3A4 (< 4 % vylučování)	CYP2A4 (18 %), CYP2J2
Vstřebávání s jídlem	Neovlivňuje	Neovlivňuje	O 6–22 % více; minimální vliv na expozici	O +39 % více (viz výše)
Vstřebávání s H ₂ B/PPI	–12 % až 30 % (z klinického hlediska nevýznamné)	Neovlivňuje	Neovlivňuje	Neovlivňuje
Doba do dosažení maximálních koncentrací (h)	3	3	2–4	2–4
Poločas vylučování (h)	12–17	12	10–14	5–9 (mladí) 11–13 h (starší osoby)

H₂B – H₂ blokátor; NA – není známo (not available); NOAC – přímá perorální antikoagulancia; PPI – inhibitor protonové pumpy.

Tabulka 5 – Účinky lékových interakcí a klinických faktorů na plazmatické koncentrace NOAC a antikoagulační účinky

	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	Ano (≈25 %)	Ne (< 4 %)	Ano (≈18 %)
Antiarytmika					
Amiodaron	Středně silné inhibice P-gp	+12 % až 60 % ^{SmPC}	Žádné údaje o FK ^a	+40 %	Menší účinek ^a
Digoxin	Kompetice s P-gp	Bez účinku ^{SmPC}	Bez účinku	Bez účinku	Bez účinku
Diltiazem	Slabé inhibice P-gp a CYP3A4	Bez účinku ^{SmPC}	+40 %	Dosud žádné údaje	Bez účinku
Dronedaron	Inhibice P-gp a CYP3A4	+70 % až 100 %	S opatrností	+85 % ^b (snížení dávky na 30 mg jednou denně, jak schváleno)	Středně silný účinek; je nutno se vyvarovat
Chinidin	Inhibice P-gp	+53 % ^{SmPC}	Dosud žádné údaje	+77 % (podle schválení není nutné snížení dávky)	Rozsah zvýšení není znám
Verapamil	Inhibice P-gp a slabé inhibice CYP3A4	+12 % až 180 % ^{SmPC} (při souběžném užívání) (110 mg 2× denně, jak schváleno)	Žádné údaje o FK	+53 % (SR) (podle schválení není nutné snížení dávky)	+40 % (pravděpodobně ne významná)
Jiné kardiovaskulární léky					
Atorvastatin	Inhibice P-gp a kompetice s CYP3A4	Bez relevantní interakce	Dosud žádné údaje	Bez účinku	Bez účinku
Ticagrelor (viz rovněž kapitulu Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční)	Inhibice P-gp	+24 % až 65 % ^{SmPC} (podat nasycovací dávku 2 h po dabigatranu) ^d	Žádné údaje – pozorně monitorovat	Žádné údaje – pozorně monitorovat	Žádné údaje – pozorně monitorovat
Antibiotika					
Clarithromycin; erythromycin	Inhibice P-gp a silné inhibice CYP3A4	Clarithromycin: +19 % AUC; +15 % C_{max} (SmPC)	Clarithromycin: +60 % AUC; +30 % C_{max} (SmPC)	Erythromycin: +85 % AUC; +68 % C_{max} 531 (snížení dávky na 30 mg jednou denně, jak schváleno)	Clarithromycin: +50 % AUC; +40 % C_{max} Erythromycin: +30 % AUC; +30 % C_{max} (SmPC)
Rifampicin	Indukce P-gp/BCRP a CYP3A4	–66 % AUC; –67 % C_{max} (SmPC)	–54 % C_{max} (SmPC) –42 % C_{max} (SmPC)	–35 % AUC (avšak kompenzační zvýšení koncentrací aktivních metabolitů)	–50 % AUC; –22 % C_{max} (SmPC)
Antivirotika					
Inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)	Inhibice nebo indukce P-gp a BCRP; inhibice CYP3A4	Mění se zvýšení/ snížení	Silné zvýšení	Dosud žádné údaje	+153 % AUC +55 % C_{max} (ritonavir 600 mg 2× denně)

Pokračování na další straně

Může nicméně existovat klinické odůvodnění pro podávání nižší dávky NOAC pacientům s obzvláště vysokým rizikem krvácení a/nebo v situaci, kdy lze předpokládat vyšší hodnoty léčiva v plazmě na základě kombinace některých faktorů, i pokud nejsou splněny oficiální dpo-

ručené podmínky pro snížení dávky. Údaje z prospektivních klinických studií jsou k dispozici pouze pro „nižší dávky“ dabigatranu (110 mg BID) a edoxabanu (režim s nižšími dávkami edoxabanu: 30/15 mg QD; ne však schválenými pro prevenci CMP). V případě edoxabanu

Tabulka 5 – Účinky lékových interakcí a klinických faktorů na plazmatické koncentrace NOAC a antikoagulační účinky (Dokončení)					
	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatika					
Fluconazol	Středně silné inhibice CYP3A4	Dosud žádné údaje	Dosud žádné údaje	Dosud žádné údaje	+42 % AUC; +30 % C _{max} (při systémovém podávání)
Itraconazol; ketoconazol	Silné kompetice s P-gp a BCRP; silné inhibice CYP3A4	+140 až 150 % (ketoconazol) (US: 2x 75 mg při CrCl 30–50 ml/min)	+100 % AUC; +64 % C _{max} (ketoconazol)	+87 % AUC; +89 % C _{max} (snížení dávky na 30 mg jednou denně, jak schváleno) (ketoconazol)	+160 % AUC; +72 % C _{max} (ketoconazol, SmPC)
Voriconazol	Silné inhibice CYP3A4	Dosud žádné údaje	SmPC	Dosud žádné údaje	SmPC
Posaconazol	Mírné až středně silné inhibice P-gp, silné inhibice CYP3A4	SmPC	SmPC		SmPC
Jiná léčiva					
Naproxen	Kompetice s P-gp; farmakodynamicky (delší krvácení)	Dosud žádné údaje	+55 % AUC; +61 % C _{max}	Žádný rozdíl v AUC	Bez významného zvětšení AUC
Blokátory H ₂ ; PPI; Al-Mg-hydroxid	Vstřebání v GIT	Menší účinek, klinicky nevýznamný ^{SmPC}	Bez účinku	Menší účinek, klinicky nevýznamný ^{SmPC}	Bez účinku
SSRI; SNRI	Farmakodynamického účinku na destičky	SmPC	SmPC	SmPC	SmPC
Třezalka	Indukce P-gp/BCRP a CYP3A4				
Jiné faktory					
Věk ≥ 80 let	Možného zvýšení koncentrací v plazmě	110 mg BID (SmPC)	b	c	
věk ≥ 75 let	Možného zvýšení koncentrací v plazmě			c	
Tělesná hmotnost ≤ 60 kg (viz kapitolu NOAC u osob s vysokou a nízkou tělesnou hmotností)	Možného zvýšení koncentrací v plazmě		b	(Snížení dávky na 30 mg jednou denně, jak schváleno)	
Tělesná hmotnost ≥ 120 kg (viz kapitolu NOAC u osob s vysokou a nízkou tělesnou hmotností)	Možného snížení koncentrací v plazmě				
Chronické onemocnění ledvin	Možného zvýšení koncentrací v plazmě				
Jiné faktory s potenciálně zvýšeným rizikem krvácení		Například: • Souběžné užívání antiagregancií; NSA; systémové podávání steroidů; jiná antikoagulancia • Těžká seniorská křehkost/riziko pádů • Krvácení v anamnéze nebo predispozice ke krvácení (anémie, trombocytopenie)			

Barevné kódování vychází z SmPC příslušného NOAC, databázi lékových interakcí nebo názoru expertů. Šrafovaná barevně kódovaná políčka znamenají, že chybí jakékoli klinické nebo farmakokinetické údaje.

Některé barevné kódy bude nejspíše nutno časem s přibývajícím údaji měnit.

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

Žlutá: je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 žlutých faktorů/faktorů rizika krvácení (viz obr. 6).

Oranžová: doporučuje se (schválená) nižší dávka (dabigatran) nebo snížení dávky (edoxaban).

Červená: kontraindikováno/není vhodné vzhledem ke zvýšeným plazmatickým koncentracím.

Modrá (tmavá): kontraindikováno vzhledem ke sníženým plazmatickým koncentracím NOAC.

Modrá (světlá): vzhledem ke sníženým plazmatickým koncentracím NOAC je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 světlé modrých interakcí. AUC – plocha pod křivkou; BCRP – protein rezistence karcinomu prsu; CrCl – clearance kreatininu; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; NSA – nesteroidní antiflogistikum; PPI – inhibitor protonové pumpy.

^a Na základě *in vitro* pokusů hodnocení srovnávacího IC₅₀ inhibice P-gp s maximálními plazmatickými koncentracemi při terapeutické dávce a/nebo na základě analýzy interakce sledovaných parametrů účinnosti a bezpečnosti v klinických studiích fáze III. Chybějící jakékoli přímé údaje o interakci v rovině farmakokinetiky.

^b Snížení dávky na základě publikovaných kritérií (viz tabulku 2).

^c Věk nemá po adjustaci na tělesnou hmotnost a renální funkci žádný statisticky významný účinek.

^d Údaje ze studie fáze I. Je třeba interpretovat ve světle údajů ze studie RE-DUAL PCI (další podrobnosti, viz kapitolu Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční).

Tabulka 6 – Očekávané účinky běžných protinádorových léčiv na plazmatické koncentrace přímých perorálních antikoagancií

	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	≈25 %	< 4 %	≈18 %
Antimitotika					
Paclitaxel	Středně silné indukce CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Vinblastin	Silné indukce P-gp; kompetice CYP3A4/P-gp				
Docetaxel, vincristin	Mírné indukce CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Vinorelbin	Kompetice s CYP3A4/P-gp				
Antimetaboly					
Methotrexát	Kompetice s P-gp; žádná významná interakce se neočekává				
Pemetrexed, purinová analoga, pyrimidinová analoga	Žádná významná interakce se neočekává				
Inhibitory topoizomerázy					
Topotecan	Žádná významná interakce se neočekává				
Irinotecan	Kompetice s CYP3A4/P-gp; žádná významná interakce se neočekává				
Etoposid	Mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Antracykliny/anthrachinony					
Doxorubicin	Silné indukce P-gp, mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Idarubicin	Mírné indukce CYP3A4; kompetice s P-gp				
Daunorubicin	Kompetice s P-gp; žádná významná interakce se neočekává				
Mitoxantron	Žádná významná interakce se neočekává				
Alkylující látky					
Ifosfamid	Mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Cyklofosfamid	Mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Lomustin	Mírné inhibice CYP3A4				

Pokračování na další straně

30/15 mg QD bylo pozorováno o 41 % vyšší riziko ischemické CMP ve srovnání s ramenem s warfarinem s dobrou kontrolou (medián doby v terapeutickém rozmezí [time in therapeutic range, TTR] > 68 %); proto nebyl tento dávkovací režim schválen. Zároveň bylo pozorováno snížení incidence – ve srovnání s warfarinem – he-

moragických CMP, závažného krvácení a úmrtí z kardiovaskulárních i jakýchkoli příčin. To potvrdilo i přímé srovnání režimu s nízkou dávkou edoxabanu (30 mg/15 mg) s režimem edoxabanu ve vyšší dávce (60 mg/30 mg). U dabigatranu 110 mg BID bylo ve srovnání s warfarinem zaznamenáno podobné riziko CMP a významně snížená

Tabulka 6 – Očekávané účinky běžných protinádorových léčiv na plazmatické koncentrace přímých perorálních antikoagulancií					
	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Busulfan	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				
Bendamustin	Kompetice s P-gp; žádná významná interakce se neočekává				
Chlorambucil, melfalan, karmustin, prokarbazin, dakarbazin, temozolomid	Žádná významná interakce se neočekává				
Látky odvozené od platiny					
Cisplatina, karboplatina, oxaliplatina	Žádná významná interakce se neočekává				
Interkalační látky					
Bleomycin, dactinomycin	Žádná významná interakce se neočekává				
Mitomycin C	Kompetice s P-gp; žádná významná interakce se neočekává				
Inhibitory tyrosinkináz					
Imatinib, crizotinib	Silné inhibice P-gp, středně silné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Nilotinib, lapatinib	Středně silné až silné inhibice P-gp, mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Vemurafenib	Středně silné indukce CYP3A4; kompetice CYP3A4/P-gp				
Dasatinib	Mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Vandetanib, sunitinib	Silné inhibice P-gp; kompetice s CYP3A4				
Erlotinib, gefitinib	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				
Monoklonální protilátky					
Brentuximab	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				
Rituximab, alemtuzumab, cetuximab, trastuzumab, bevacizumab	Žádná významná interakce se neočekává				

Pokračování na další straně

incidence závažného krvácení. Tyto údaje představují jediné dostupné důkazy ze studií typu RCT s „nižší dávkou“ NOAC v prevenci CMP při FS jako s tvrdými klinickými sledovanými parametry. Naproti tomu nebylo součástí studií ROCKET-AF (s rivaroxabanem) ani ARISTOTLE (s apixabanem) žádné rameno s „nižší dávkou“ (pouze „snížení dávky“), a proto nejsou k dispozici žádné údaje o klinických důsledcích použití těchto snížených dávek mimo testované algoritmy snížení dávek. Japonská analógie studie ROCKET (Japanese ROCKET, J-ROCKET) pro-

kázala – ve srovnání s VKA – bezpečnost rivaroxabanu 15 mg QD jako standardní dávky v prevenci CMP při FS u japonských pacientů, studie však neměla dostatečnou statistickou sílu pro hodnocení účinnosti. Ve studii ELDERCARE-AF užívali japonští pacienti ve věku ≥ 80 let, považovaní za nevhodné pro antikoagulaci, velmi nízkou a neschválenou dávku edoxabanu 15 mg QD; bylo u nich zaznamenáno snížení absolutního rizika CMP/systémové embolie o 4,4 %/rok ve srovnání s placebem za cenu statisticky nevýznamného zvýšení absolutního rizi-

Tabulka 6 – Očekávané účinky běžných protinádorových léčiv na plazmatické koncentrace přímých perorálních antikoagulancií (Dokončení)

	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Hormonální látky					
Abirateron	Středně silné inhibice CYP3A4, silné inhibice P-gp; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Enzalutamid	Silné indukce CYP3A4, silné inhibice P-gp; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Bicalutamid	Středně silné inhibice CYP3A4				
Tamoxifen	Silné inhibice P-gp, mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Anastrozol	Mírné inhibice CYP3A4				
Flutamid	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				
Letrozol, fulvestrant	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				
Raloxifen, leuprolid, mitotan	Žádná významná interakce se neočekává				
Imunomodulancia					
Cyklosporin	Silné až středně silné inhibice P-gp, středně silné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp	SmPC	SmPC	+73 % AUC (snížení dávky na 30 mg jednou denně, jak schváleno)	
Dexamethason	Středně silné indukce CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Tacrolimus	Středně silné inhibice P-gp, mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp	SmPC	Raději se vyvarovat použití	Raději se vyvarovat použití	Raději se vyvarovat použití
Prednison	Středně silné indukce CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Temsirolimus, sirolimus	Mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Everolimus	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				

Barevné kódování vychází z SmPC příslušného NOAC, databázi lékových interakcí nebo názoru expertů. Šrafovaná barevně kódovaná políčka znamenají, že chybějí jakékoli klinické nebo farmakokinetické údaje.

Některé barevné kódy bude nejspíše nutno časem s přibývajícimi údaji měnit.

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

Žlutá: je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 žlutých faktorů/faktorů rizika krvácení (viz obr. 6).

Oranžová: zvážit vyvarování se souběžného podávání, v opačném případě je nutno pečlivě monitorovat (viz obr. 6).

Červená: kontraindikováno/není vhodné vzhledem ke zvýšeným plazmatickým koncentracím.

Oranžová: doporučuje se snížení dávky (edoxaban), jak schváleno.

Modrá (tmavá): kontraindikováno/není vhodné vzhledem ke sníženým plazmatickým koncentracím NOAC.

Modrá (světlá): vzhledem ke sníženým plazmatickým koncentracím NOAC je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 světle modrých interakcí.

V případech chybějících údajů nebo pokynů v SmPC vycházely názory expertů obecně z následujících zásad:

- Silný induktor CYP3A4 a/nebo P-gp – neměl by se používat (tmavě modrá).
- Středně silný induktor CYP3A4 nebo P-gp – používat s opatrností nebo se použít úplně vyvarovat (světle modrá).
- Silný inhibitor CYP3A4 a/nebo P-gp – neměl by se používat (červená).
- Středně silný inhibitor CYP3A4 a/nebo P-gp – používat s opatrností nebo se použít úplně vyvarovat (oranžová).
- Mírné induktory nebo inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp – je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 rizikových faktorů krvácení (žlutá).

Purinová analoga: mercaptopurin, thioguanin, pentostatin, cladribin, clofarabin, fludarabin.

Pyrimidinová analoga: fluorouracil, capecitabin, cytarabin, gemcitabin, azacitadin, decitabin.

Tabulka 7 – Očekávané účinky běžných antiepileptik na plazmatické koncentrace přímých perorálních antikoagulancií

	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	Ano (≈25 %)	Ne (< 4 %)	Ano (≈18 %)
Léčivo					
Brivaracetam	–	Žádná významná interakce není známa/se nepředpokládá			
Carbamazepin	Silné indukce CYP3A4/P-gp; kompetice s CYP3A4	–29 %	–50 % (SmPC)	SmPC	SmPC
Ethosuximid	Kompetice s CYP3A4	Žádná významná interakce není známa/se nepředpokládá			
Gabapentin	–	Žádná významná interakce není známa/se nepředpokládá			
Lacosamid	–	Žádná významná interakce není známa/se nepředpokládá			
Lamotrigin	Kompetice s P-gp	Žádná významná interakce není známa/se nepředpokládá			
Levetiracetam	Indukce P-gp; kompetice s P-gp				
Oxcarbazepin	Indukce CYP3A4; kompetice s P-gp				
Fenobarbital	Silné indukce CYP3A4/možné indukce P-gp		SmPC	SmPC	SmPC
Fenytoin	Silné indukce CYP3A4/P-gp; kompetice s P-gp	SmPC	SmPC	SmPC	SmPC
Pregabalin	–	Žádná významná interakce není známa/se nepředpokládá			
Topiramát	Indukce CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Kyselina valproová	Indukce/inhibice CYP3A4/P-gp				
Zonisamid	Kompetice s CYP3A4; slabá indukce P-gp	Žádná významná interakce není známa/se nepředpokládá (SmPC)			

Barevné kódování vychází z SmPC příslušného NOAC, databázi lékových interakcí nebo názoru expertů. Šrafovaná barevně kódovaná políčka znamenají, že chybí jakékoli klinické nebo farmakokinetické údaje.

Některé barevné kódy bude nejspíše nutno časem s přibývajícím údaji měnit.

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

Modrá (tmavá): vzhledem ke sníženým plazmatickým koncentracím NOAC kontraindikováno.

Modrá (světlá): vzhledem ke sníženým plazmatickým koncentracím NOAC je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 světle modrých interakcí.

ka závažného krvácení (o 1,5 %/rok). Zda to platí i pro nejaponské populace je nutno teprve zjistit.

Měření plazmatických hodnot pro úpravu dávek NOAC nebo při předepisování oficiálně neschválených (off-label) nižších dávek (viz kapitolu Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí) se – vzhledem k neexistenci spolehlivých údajů podporujících takový postup – pro převážnou většinu pacientů důrazně nedoporučuje. Ve skutečnosti jde, vzhledem k překrývajícím se rizikovým faktorům (včetně pokročilého věku, křehkosti, atd.), zvýšené riziko krvácení často ruku v ruce se zvýšeným rizikem CMP, a nevhodné podávání snížené dávky může mít za následek suboptimální prevenci CMP. Nicméně ve vzácných případech potenciálně závažných DDI nebo ve speciálních situacích, kdy se některému NOAC dává z jistých důvodů přednost (např. u pacientů po transplantaci, u pacientů užívajících léky proti HIV atd.) lze tento postup zvážit (obr. 6). Je však důležité, aby byl tento přístup omezen na pracoviště s velkými zkušenostmi v měření koncentrací a interpretaci výsledků stejně jako v péči o pacienty uží-

vající NOAC (viz kapitolu Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí).

Lze tedy shrnout, že možné DDI, zvláště v kombinaci s jinými klinickými rizikovými faktory ovlivňujícími hodnoty NOAC v plazmě, představují významný aspekt volby konkrétního NOAC pro konkrétního pacienta. Tabulka 5 nabízí přehled účinků různých často podávaných léčiv na plazmatické koncentrace NOAC; tabulka 6 se zaměřuje na běžná protinádorová léčiva (viz rovněž kapitola Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční, NOAC u pacientů s fibrilací síní a malignitami), tabulka 7 na antiepileptika (antiepileptic drug, AED) (viz rovněž kapitolu NOAC u dalších speciálních populací) a tabulka 8 nabízí přehled běžných rostlinných přípravků. Existuje několik významných omezení, jež se týkají zvláště interakcí NOAC s rostlinnými přípravky včetně možnosti několika hypotetických farmakokinetických a farmakodynamických drah, neznámých mechanismů účinku a nutně i ne vždy zcela stejného složení. Za těchto okolností se spolehlivé rady ohledně bezpečnosti použití obtížně poskytují. Obzvláště u pacientů s dalšími rizikovými

Tabulka 8 – Očekávané účinky běžných rostlinných přípravků na plazmatické koncentrace přímých perorálních antikoagancií

	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	Ano (≈25 %)	Ne (< 4 %)	Ano (≈18 %)
Léčivo					
Curcumin	Inhibice P-gp				
Echinacea purpurea	Mírné inhibice CYP3A4				
Česnek	Mírné inhibice CYP3A4; antikoagulačního/ antiagregačního účinku				
Zázvor	Antikoagulačního/ antiagregačního účinku				
Jinan dvoulaločný	Inhibice P-gp; antikoagulačního/ antiagregačního účinku				
Ženšen pravý	Antikoagulačního/ antiagregačního účinku				
Zelený čaj	Inhibice P-gp; antikoagulačního/ antiagregačního účinku				
Kaštan koňský	Antikoagulačního/ antiagregačního účinku				
Třezalka	Indukce P-gp/ BCRP a CYP3A4	Je nutno se vyvarovat (podle SmPC)	„S opatrností“ (podle SmPC)	„S opatrností“ (podle SmPC)	Je nutno se vyvarovat (podle SmPC)
Kozlík (valerián)	Mírné inhibice CYP3A4				

Barevné kódování vychází z SmPC příslušného NOAC, databází lékových interakcí nebo názoru expertů. Šrafovaná barevně kódovaná políčka znamenají, že chybí jakékoli klinické nebo farmakokinetické údaje.

Některé barevné kódy bude nejspíše nutno časem s přibývajícím údaji měnit.

Mezi větší limitace hodnocení interakcí NOAC s rostlinnými přípravky patří možnost několika hypotetických farmakokinetických a farmakodynamických drah, neznámé mechanismy interakce a přirozeně proměnlivé složení směsí.

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

Žlutá: je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 žlutých faktorů/faktorů rizika krvácení (viz obr. 6).

Modrá (tmavá): kontraindikováno/není vhodné vzhledem ke sníženým plazmatickým koncentracím NOAC.

V případech chybějících údajů nebo pokynů v SmPC vycházely názory expertů obecně z následujících zásad:

- Silný induktor CYP3A4 a/nebo P-gp – neměl by se používat (tmavě modrá).
- Mírné induktory nebo inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp – je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 rizikových faktorů krvácení (žlutá).

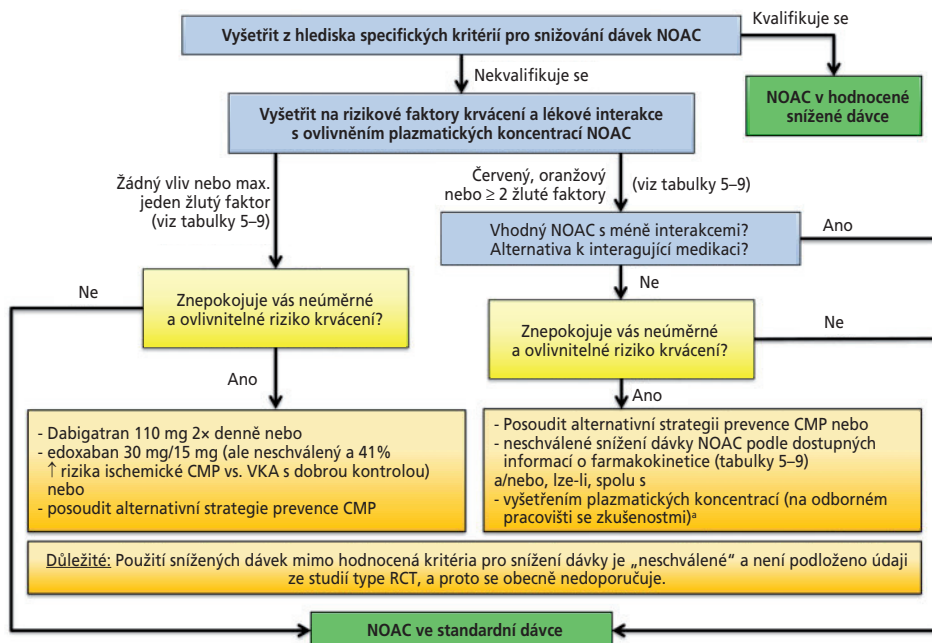
faktory lze uvažovat o měření plazmatických koncentrací (včetně přirozených omezení, jak uvedeno výše).

Pokud se vezmou v úvahu výše uvedené faktory stejně jako uspořádání a výsledky velkých randomizovaných studií hodnotících účinky NOAC, může v racionálním výběru konkrétního NOAC a/nebo „snížené dávky“ na základě DDI a dalších rizikových faktorů napomáhat i algoritmus na obrázku 6. Bohužel v případě řady potenciálních interakcí s léky, které se často podávají pacientům s FS, dosud nejsou k dispozici žádné podrobné informace (šrafovaná plocha v tabulkách 5–9).

Příjem potravin, antacida a podávání NOAC nazogastričnou sondou

Rivaroxaban v prevenci CMP při FS (20 mg/15 mg QD) je nutno užívat s jídlem, protože plocha pod křivkou

(area under the curve, AUC) plazmatických koncentrací se zvyšuje o 39 % na velmi vysokou biologickou dostupnost ve výši téměř 100 %. U ostatních NOAC nebyly žádné významné interakce s potravinami zaznamenány. Souběžné užívání PPI a H_2 blokátorů vede ke snížení biologické dostupnosti dabigatranu, i když bez účinku na jeho klinickou účinnost. Nedochází ani k významným interakcím antacid s ostatními NOAC. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o případných interakcích rybího oleje s kterýmkoli NOAC; interakce však jsou nepravděpodobné. Údaje prokázaly, že podávání léčiv v rozdrcené formě, např. nazogastričnou sondou, nemění biologickou dostupnost apixabanu, rivaroxabanu ani edoxabanu. Naproti tomu kapsle s dabigatranem se nesmějí otvírat, protože se tak podstatně zvyšuje jeho biologická dostupnost (podle SmPC o +75 % per SmPC).



Obr. 6 – Výběr NOAC podle interakcí a/nebo rizika krvácení. Při snižování dávek u všech NOAC se primárně doporučuje řídit se publikovanými kritérii pro snižování dávek (viz kapitolu Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování, tabulku 2). Kdykoli je to možné, je třeba používat již hodnocený a schválený dávkovací režim NOAC. Další podrobnosti v textu. *Obecně se nedoporučuje řídit dávkování podle koncentrací léčiva v plazmě; to lze použít pouze ve vzácných případech potenciálně významných interakcí nebo ve speciálních situacích, a pouze na pracovištích s velkými zkušenostmi s prováděním a interpretací výsledků takových vyšetření stejně jako s péčí o pacienty užívající NOAC (viz kapitolu Měření plazmatických koncentrací NOAC: technika měření, indikace, úskalí). NOAC – přímá perorální antikoagulační; RCT – randomizovaná klinická studie; VKA – antagonisty vitamínu K.

Interakcemi konkrétních lékových skupin a otázkami polypragmatie se zabývá doprovodný materiál originálního textu online.

Farmakodynamické interakce

Kromě farmakokinetických interakcí zvyšuje riziko krvácení i souběžné podávání NOAC s jinými antikoagulanty, inhibitory agregace krevních destiček (např. s kyselinou acetylsalicylovou, clopidogrelem, ticlopidinem, prasugrelem, ticagrelor; viz rovněž kapitola Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční) a NSA. Proto musejí být tyto kombinace v každé klinické situaci pečlivě vyvážené z hlediska rizik a možného přínosu. Souběžné podávání NOAC s duální protidestičkovou léčbou vyžaduje aktivní opatření pro prevenci krvácení (viz kapitolu Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční).

Nová perorální antikoagulační léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nebo s pokročilým onemocněním jater

Fibrilace síní a chronické onemocnění ledvin

Fibrilace síní a chronické onemocnění ledvin (CKD) jsou nejenom časté komorbidity, ale i silně interagující onemocnění: FS usnadňuje rozvoj a progresi CKD a naopak prevalence a incidence FS se zvyšují se zhoršujícími se renálními funkcemi. Morbidita i mortalita pacientů s FS a CKD jsou výrazně zvýšené, zvláště v důsledku nadměr-

ného rizika tromboembolických příhod i těžkého krvácení, což ztěžuje stratifikaci rizika i léčbu. To je obzvláště důležité, protože všechna čtyři NOAC jsou částečně vylučována ledvinami: nejvíce dabigatran (80 %), zatímco edoxaban, rivaroxaban a apixaban se vylučují ledvinami z 50 %, resp. 35 % a 27 %.

Další detaily k dostupným údajům o NOAC u nemocných s CKD lze získat v doprovodném materiálu originálního textu online. Základní informace o stanovování diagnózy/stagingu CKD a hodnocení ledvinových funkcí přináší tabulka 10. Praktické otázky na téma podávání NOAC v závislosti na ledvinových funkcích shrnuje obrázek 7.

Perorální antikoagulační terapie u pacientů se závažným chronickým onemocněním ledvin (CKD) (CrCl 15–29 ml/min)

K dispozici nejsou žádné údaje ze studií typu RCT o používání warfarinu v tromboprophylaxi u pacientů s FS a se závažným CKD nebo na dialýze; z účasti ve všech významných studiích s NOAC byli zásadně vylučováni pacienti s hodnotou clearance kreatininu (CrCl) < 30 ml/min (až na několik pacientů užívajících apixaban s CrCl 25–30 ml/min). V USA (ne však v Evropě) byl na základě farmakokinetických simulací schválen dabigatran v nízké dávce 75 mg BID pro pacienty s těžkým CKD (CrCl 15–29 ml/min). Rivaroxaban, apixaban i edoxaban (ne však dabigatran) jsou schváleny v Evropě pro použití u pacientů s těžkým CKD (stadium 4, tzn. CrCl 15–29 ml/min) s redukováným dávkovacím režimem (obr. 7). Observační údaje ukazují na příznivý profil účinnosti i bezpečnosti všech tří inhibitorů faktoru Xa ve srovnání s VKA u nemocných

Tabulka 9 – Očekávané účinky léčiv používaných při léčbě onemocnění covid-19 na plazmatické koncentrace přímých perorálních antikoagulantů

	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	Ano (≈25 %)	Ne (< 4 %)	Ano (≈18 %)
Léčivo					
Azithromycin	Inhibice P-gp	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice (ve schválení se nepožaduje snížení dávky)	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice
Atazanavir	Inhibice CYP3A4	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice ^a	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice. ^a Raději se vyvarovat použití.	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice ^a	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice. ^a Raději se vyvarovat použití.
Lopinavir/ritonavir	Inhibice nebo indukce P-gp a BCRP; inhibice CYP3A4	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice. Raději se vyvarovat použití.	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice.	Chybějí jakékoli údaje o farmakokinetice. Raději se vyvarovat použití.	+153 % (ritonavir)
Darunavir/cobicistat	Inhibice CYP3A4, inhibice P-gp a BCRP	SmPC	SmPC	SmPC	SmPC
Ribavirin	–				
Remdesivir	–				
Favipiravir	–				
Bevacizumab	–				
Eculizumab	–				
Tocilizumab	–				
Fingolimod	–				
Interferon	–				
Pirfenidon	–				
Methylprednisolon	–				
Nitazoxanid	–				

Barevné kódování vychází z SmPC příslušného NOAC, databázi lékových interakcí nebo názoru expertů. Šrafovaná barevně kódovaná políčka znamenají, že chybějí jakékoli klinické nebo farmakokinetické údaje.

Některé barevné kódy bude nejspíše nutno časem s přibývajícím údaji měnit.

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

Žlutá: je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 žlutých faktorů/faktorů rizika krvácení (viz obr. 6).

Oranžová: zvážit vyvarování se souběžného podávání, v opačném případě je nutno pečlivě monitorovat (viz obr. 6).

Červená: kontraindikováno/není vhodné vzhledem ke zvýšeným plazmatickým koncentracím.

Růžová: nelze získat jakékoli informace.

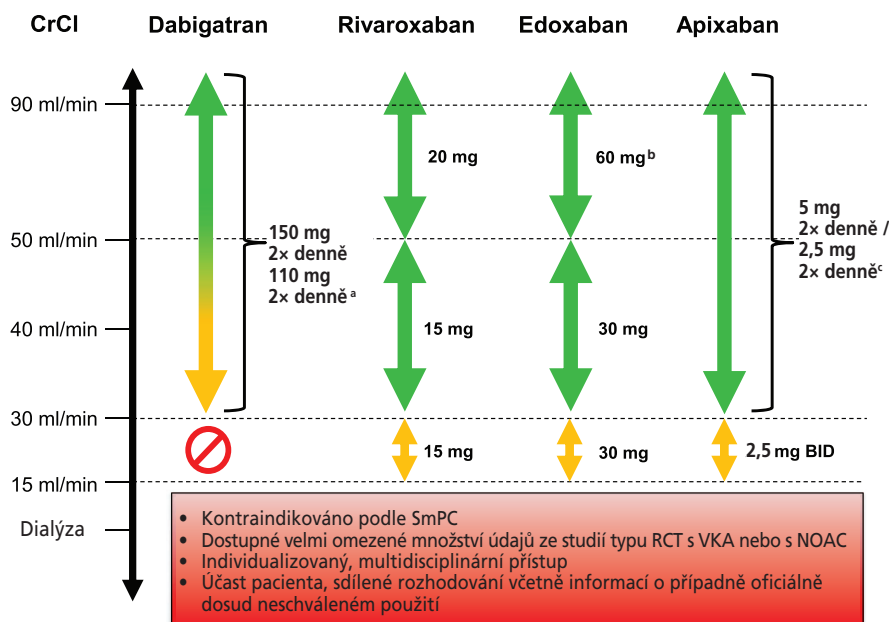
V případech chybějících údajů nebo pokynů v SmPC vycházely názory expertů obecně z následujících zásad:

- Silný CYP3A4 a/nebo inhibitor – neměl by se používat (červená).
- Středně silný inhibitor CYP3A4 a/nebo P-gp – používat s opatrností nebo se použití úplně vyvarovat (oranžová).
- Mírné induktory nebo inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp – je zapotřebí opatrnosti, zvláště v případě polypragmatie nebo v přítomnosti ≥ 2 rizikových faktorů krvácení (žlutá).

^a Není vhodné používat NOAC, pokud se podává atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo cobicistatem, které posilují účinek atazanaviru.

se závažnou renální dysfunkcí; údaje je však nutno interpretovat s opatrností vzhledem k přirozeně vysoké pravděpodobnosti podstatného reziduálního zkreslení. V doporučených postupech ESC z roku 2020, v kapitole pro podávání inhibitorů faktoru Xa, je připojena poznámka „s opatrností“ a při snížených dávkách u pacientů s CrCl 15–29 ml/min.

Apixaban je vylučován ledvinami nejméně (27 %) a jeho dávka se za poměrně přísných podmínek snižuje o 50 %; dále je incidence závažného krvácení více snižena (oproti warfarinu) u pacientů s poruchou renálních funkcí. Edoxaban se vylučuje ledvinami více, ale na základě výsledků u velké podskupiny pacientů se jeho dávka na 50 % snižuje rychleji. Clearance rivaroxabanu dosahuje



Obr. 7 – Užívání NOAC podle renální funkce. ^a 110 mg 2x denně u pacientů s vysokým rizikem krvácení (podle SmPC). ^b Mohou platit i jiná kritéria pro snížení dávky (tělesná hmotnost ≤ 60 kg, souběžná léčba silným inhibitorem P-gp). Podle EMA je edoxaban nutno, podle příslušného SmPC, podávat „při vysoké CrCl až po pečlivém posouzení rizika tromboembolie a krvácení daného jedince“. Podrobnosti v textu. ^c 2x 2,5 mg pouze při splnění alespoň dvou ze tří podmínek: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mmol/l). Oranžové šipky znamenají používat s opatrností; podrobnosti v textu. CrCl – clearance kreatininu; EMA – Evropská léková agentura (European Medicines Agency); NOAC – přímá perorální antikoagulační léčiva; RCT – randomizovaná klinická studie; VKA – antagonisty vitamínu K.

středních hodnot (35 %) a jeho koncentrace se za podobných podmínek jako u edoxabanu snižují méně (o 25 %). Vzhledem k farmakokinetice jednotlivých NOAC (27% renální clearance u apixabanu), kritériím pro snižování dávky (50% snížení u apixabanu a edoxabanu) a k dostupným důkazům ze studií typu RCT může být podávání apixabanu nebo edoxabanu pacientům s poruchou renálních funkcí vhodnější, ale přímá (head-to-head) srovnání nejsou k dispozici. Vzhledem k významným limitacím observačních studií jsou pro tyto obtížné léčitelné pacienty naléhavě potřebné údaje z randomizovaných kontrolovaných studií.

Perorální antikoagulační terapie u pacientů s terminálním selháním ledvin (CrCl 15 ml/min a/nebo dialýza)

Četné observační studie přinesly nejednoznačné výsledky ohledně podávání VKA a NOAC pacientům s terminálním selháním ledvin bez jasného náznaku přínosu při užívání OAC. Analýza údajů (s použitím metody párování podle propensity score [skóre náchylnosti]) 4 537 pojištěnců společnosti Medicare i metaanalýza 16 studií s 71 877 pacienty s FS, kteří byli závislí na dialýze (přibližně 3 000 z nich užívali NOAC), neprokázaly žádný přínos z hlediska rizika CMP a tromboembolie, a místo toho zjistily výrazně zvýšenou incidenci krvácivých komplikací u pacientů užívajících OAC ve srovnání s jinak léčenými pacienty.

Užívání VKA v terminální fázi CKD může v některých případech vést k rozvoji kalcifylaxe, což je bolestivé a často letální onemocnění vyvolané kalcifikací a uzávěrem tepen a tepének zásobujících kůži krví. Navíc přetrvává i spor ohledně klinického významu zhoršující se kalcifika-

ce velkých tepen stejně jako ledvin samotných při léčbě podáváním VKA.

Účinnost a bezpečnost NOAC u pacientů s terminální renální dysfunkcí a na dialýze není jasná a je předmětem probíhajících studií. Ukázalo se, že plazmatické koncentrace při léčbě apixabanem v dávce 2,5 mg BID (stejně jako při dávce 5 mg, Pokorney a spol., předneseno na kongresu ESC v roce 2020), edoxabanem v dávce 15 mg QD a rivaroxabanem v dávce 10 mg QD nebo 15 mg byly podobné jako u pacientů užívajících plnou dávku s normálními ledvinovými funkcemi. Počáteční údaje z jednoho registru naznačily vyšší incidenci hospitalizací nebo úmrtí na krvácení u nemocných závislých na dialýze a užívajících dabigatran nebo rivaroxaban ve srovnání s podáváním VKA. Novější analýzy prokázaly podobnější hodnoty incidence tromboembolie a krvácení při užívání apixabanu a rivaroxabanu vs. VKA; v těchto analýzách je nicméně pravděpodobné značné reziduální zkreslení, což brání dospět k jednoznačnému závěru ohledně účinnosti a bezpečnosti NOAC u těchto pacientů. Dále byly zahájeny dvě randomizované kontrolované studie srovnávající apixaban vs. VKA (RENAL-AF [RENAL Hemodialysis Patients ALlocated Apixaban vs. Warfarin in Atrial Fibrillation] v USA (NCT02942407) a AXADIA (A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation With Apixaban vs. Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation [AF] and End-Stage Kidney Disease [ESKD] on Chronic Hemodialysis Treatment) v Německu (NCT02933697). V obou studiích chybělo třetí rameno léčby bez jakéhokoli OAC a obě se potýkaly s těžkými problémy při náboru účastníků. Studie RENAL-AF byla předčasně zastavena po zařazení 154 pacientů a její autoři popsali podobnou incidenci závažného a klinicky významného, ne závažného krvácení, jakož

Tabulka 10 – Kritéria pro stanovení diagnózy CKD; odhad funkce ledvin a kategorie renální dysfunkce

Snížená GFR ^a	GFR < 60 ml/min/1,73 m ²		
Markery poškození ledvin (≥ 1)	Nadměrná albuminurie (AER ≥ 30 mg/24 h; ACR ≥ 30 mg/g nebo ≥ 3 mg/mmol) Abnormální nález v močovém sedimentu Elektrolytové a další abnormality způsobené poškozením tubulů Abnormální histologický nález Abnormální nález na zobrazovacích metodách (strukturální poškození ledvin) Transplantace ledvin v anamnéze		
Kategorie GF	Stadium CKD	GFR ^a	Popis
G1	1	≥ 90	Normální nebo vysoká
G2	2	60–89	Mírně snížená
G3a	3	45–59	Mírně nebo středně závažně snížená
G3b		30–44	Středně závažně až závažně snížená
G4	4	15–29	Velmi závažně snížená
G5	5	< 15	Selhání ledvin (vyžaduje náhradu renálních funkcí, dialýzu nebo transplantaci ledvin)

Funkce ledvin u pacientů užívajících NOAC se ideálně odhadne podle clearance kreatininu (rovnice podle Cockcrofta–Gaulta):

$\text{CrCl (mg/dl)} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost (v kg)} \times (0,85 \text{ pro ženy}) / 72 \times \text{sérový kreatinin (v mg/dl)}$

ACR – poměr albumin/kreatinin (albumin-to-creatinine ratio); AER – rychlost vylučování albuminu (albumin excretion rate); CKD – chronické onemocnění ledvin; CrCl – clearance kreatininu; GFR – glomerulární filtrace.

Online kalkulačky lze nalézt na adresách (např.): www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator, www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi, www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroftgault-equation, <https://reference.medscape.com/calculator/creatinine-clearance-cockcroft-gault>. Mezi oblíbené aplikace patří NephroCalc, MedMath, MedCalc, Calculate by QxMD a Archimedes.

^a (ml/min/1,73 m²)

i (početní) zdvojnásobení případů úmrtí z kardiovaskulárních příčin při užívání apixabanu vs. warfarinu (předneseno na kongresu American Heart Association (AHA) v roce 2019). Za zmínku stojí skutečnost, že vysoké procento pacientů s warfarinem bylo mimo TTR (44 %) a přibližně 50 % pacientů užívalo apixaban v dávce 5 mg BID. Třetí, menší studie (NCT03987711) srovnávající warfarin, apixaban, a žádnou antikoagulaci v současnosti probíhá. Přes nedostatek údajů o NOAC (nebo obecně OAC) u nemocných závislých na dialýze se zdá, že se tato léková skupina používá stále více.

Lze tedy shrnout, že vzhledem k absenci spolehlivých údajů musejí být rozhodnutí o zahájení antikoagulace a (pokud ano), pak rozhodnutí, zda u pacientů s terminálním renálním selháním nebo na dialýze použít NOAC nebo VKA, vysoce individuální. Měření plazmatických koncentrací NOAC (viz kapitulu Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí), i když je v takové situaci intuitivně lákavé, nebylo rovněž nikdy prospektivně zkoumáno pomocí tvrdých sledovaných klinických parametrů, a je tedy nutno přenechat ho vysoce specializovaným pracovištím. Pacienty je nutno informovat o absenci údajů i o „neoficiálnosti“ (off label) jakékoli zvolené strategie nebo léčiva včetně nejistého přínosu a zvýšeného rizika komplikací. Za ideálních podmínek by tyto nemocní měli být zařazeni do probíhajících studií s cílem zvětšit množství důkazů pro tuto obtížně léčitelnou patientskou populaci. Je třeba mít na paměti, že nejsou k dispozici ani žádné údaje ze studií typu RCT pro používání alternativní

strategií prevence CMP, jako je implantace okluderu ouška levé síně (LAA) u těchto jedinců.

Nejsou k dispozici ani žádné údaje ohledně užívání NOAC pacienty s FS po transplantaci ledvin. Pokud se NOAC takovým nemocným podávají, je nutno zvolit dávkovací režim podle vypočtených renálních funkcí a postupovat opatrně s ohledem na možné DDI mezi daným NOAC a souběžně podávanými imunosupresivy (viz kapitola Farmakokinetika a lékové interakce u NOAC).

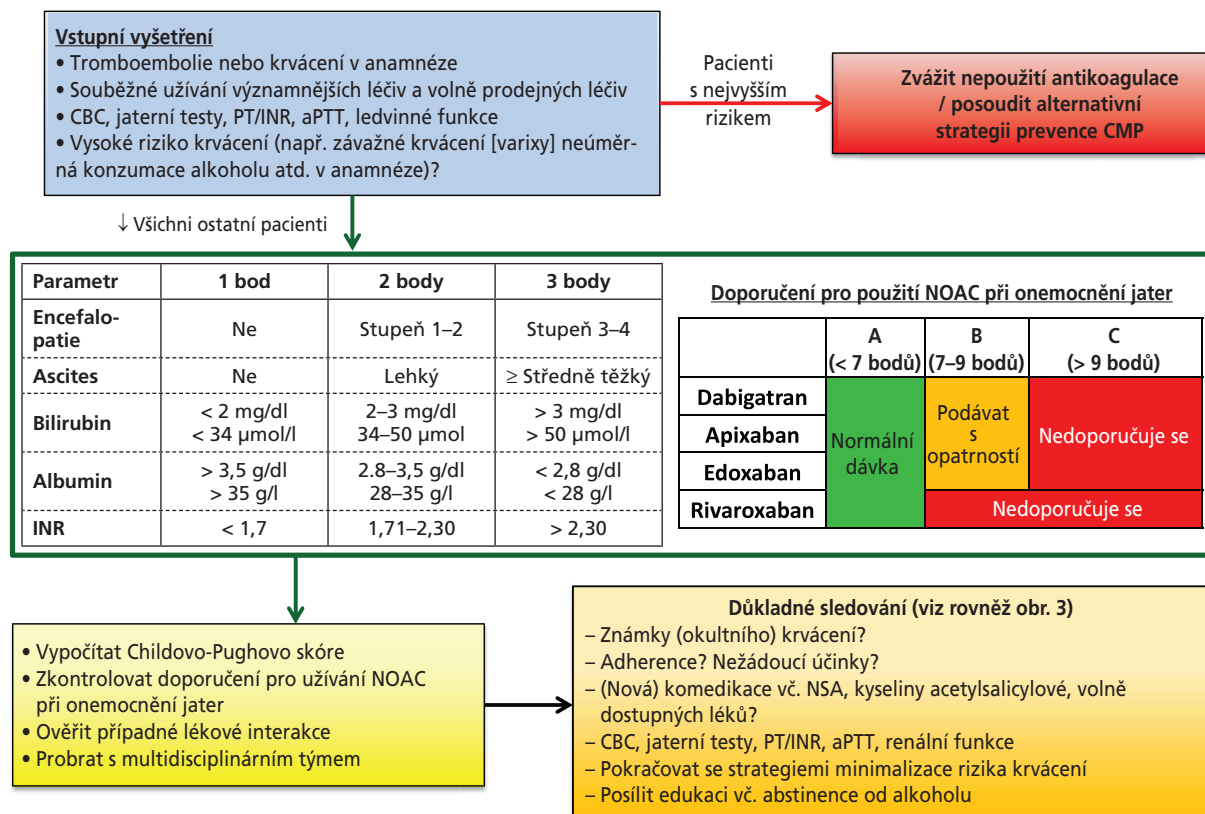
Užívání NOAC při onemocnění jater

Praktické otázky v souvislosti s užíváním NOAC při onemocnění jater jsou diskutovány v doprovodném materiálu originálního textu online a jsou shrnuty na obrázku 8.

Měření plazmatických koncentrací NOAC: technika měření, indikace, úskalí

Hodnocení antikoagulačního účinku NOAC

Užívání NOAC v každodenní klinické praxi nevyžaduje monitorování koagulace, protože všechny čtyři studie typu RCT fáze III srovnávající NOAC s VKA se prováděly bez úpravy dávek, na základě měření plazmatických koncentrací daných léčiv. Hodnocení antikoagulačního účinku NOAC může být nicméně žádoucí v některých, vzácných situacích (viz níže).



Obr. 8 – Užívání NOAC pacienty s onemocněním jater. aPTT – aktivovaný částečný tromboplastinový čas; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; NSA – nesteroidní antiflogistika; OTC – volně prodejný; PT – protrombinový čas.

Tabulka 11 – Plazmatické koncentrace a vyšetření koagulace u pacientů užívajících NOAC v prevenci cévní mozkové příhody při FS

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Očekávané plazmatické koncentrace NOAC u pacientů léčených s FS*				
Vrcholová koncentrace	52–383	69–321	101–288	178–343
Údolní koncentrace	28–215	34–230	12–43	12–137
Očekávané důsledky užívání NOAC na rutinní vyšetření koagulace				
PT	(↑) Vrcholové (↑) Pokud supratherapeutické	(↑) Při vrcholové koncentraci	(↑) Při terapeutických hodnotách (a použití citlivých metod) Normální hodnoty nevylučují údolní koncentrace	(↑) Při terapeutických hodnotách (a použití citlivých metod) Normální hodnoty nevylučují údolní koncentrace
aPTT	↑↑(↑) Normální hodnoty vylučují supratherapeutické, ne však terapeutické koncentrace	(↑) Při vrcholové koncentraci	(↑) Při vrcholové koncentraci	(↑) Při vrcholové koncentraci
ACT	↑(↑) Shodný s účinkem na aPTT	(↑)	(↑)	(↑)
TT	(↑)(↑)(↑)(↑) Normální hodnoty vylučují přítomnost dabigatranu			

ACT – aktivovaný koagulační čas (activated clotting time); aPTT – aktivovaný částečný tromboplastinový čas (activated prothrombin time); FS – fibrilace síní; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; PT – protrombinový čas (prothrombin time).

* (ng/ml) 5–95 % percentilů pro inhibitory faktoru Xa a 10–90 % percentilů (ng/ml) pro dabigatran.

Protisrážlivý účinek NOAC lze měřit pomocí speciálních antikoagulačních testů, vyvinutých pro kvantifikaci plazmatických koncentrací NOAC. Většina rutinně používaných koagulometrů dokáže změřit plazmatické koncentrace NOAC během ≤ 30 minut. Nemocnice i další instituce musejí intenzivně uvažovat o dostupnosti těchto testů v režimu 24/7 pro naléhavé situace. Naopak se vyvíjejí a pronikají do praxe i vyšetření v místě péče o pacienta (point-of-care test), dosud však nejsou běžně dostupné.

K dispozici jsou chromogenní anti-Xa testy pro měření plazmatických koncentrací inhibitorů faktoru Xa pomocí validovaných kalibrátorů. Nízké i vysoké plazmatické koncentrace lze měřit s přijatelnou mezilaboratorní přesností. Absence anti-Xa aktivity při použití uvedených testů vylučuje klinicky významné hodnoty léčiv. Naopak test dilutovaného trombinového času (diluted thrombin time, dTT) stejně jako ekarinový chromogenní test (ecarin chromogenic assay, ECA) vykazují přímý lineární vztah s koncentracemi dabigatranu a jsou vhodné pro kvantifikaci těchto koncentrací. I když se v klinických studiích koncentrace stanovovaly pomocí metod vysoce účinné kapalinové chromatografie/hmotnostní spektrometrie (high-performance liquid chromatography/mass spectrometry, HPLC/MS), měření a monitorování koncentrací léčiv lze poměrně s vysokou přesností provádět pomocí kalibrovaného testu dTT/ECA pro dabigatran, nebo chromogenního anti-Xa testu pro inhibitory faktoru Xa. Je prokázáno, že výsledky těchto testů jsou srovnatelné s výsledky HPLC/MS. Ve snaze minimalizovat variabilitu v rámci laboratoře i mezi laboratořemi a jiné možné metodologické limitace se doporučuje pro hodnocení míry antikoagulace u pacientů užívajících NOAC primárně používat plazmatické koncentrace spíše než anti-FXa aktivitu nebo dTT. Přehled očekávaných maximálních a minimálních koncentrací u pacientů užívajících NOAC přináší tabulka 11. Při interpretaci výsledků koagulačního testu u pacienta užívajícího NOAC je třeba znát dobu podání NOAC i dobu odběru krve pro měření koncentrací léčiva. Maximální účinek NOAC podle testu srážlivosti se dosáhne při jeho maximální koncentraci v plazmě, což je přibližně 2–3 hodiny (± 1 hodina) po užití každého z těchto léčiv (tabulka 4).

Důsledky podání NOAC při použití jiných parametrů srážlivosti

Rutinně používané parametry srážlivosti (protrombinový čas [PT], aktivovaný protrombinový čas [aPTT] a aktivovaný čas srážlivosti [ACT]) obecně neumožňují přesné posouzení antikoagulačního účinku NOAC a nelze je používat k přesnému stanovení antikoagulační aktivity (tabulka 11) ani k získání informací o pacientově adhezenci k léčbě. Normální hodnota aPTT nicméně vylučuje supratherapeutické hodnoty u pacientů léčených podáváním dabigatranu. Účinky apixabanu, edoxabanu a rivaroxabanu na hodnotu PT závisejí ve vysoké míře na reagentech použitých pro měření PT. Normální hodnoty PT proto nutně nevylučují terapeutické koncentrace rivaroxabanu, edoxabanu a zvláště apixabanu. Přístroje na měření INR v místě péče o pacienta, vyvinuté pro monitorování koncentrací VKA, přesně neodrážejí míru antikoagulace pacientů léčených podáváním NOAC.

V současnosti není k dispozici dostatek informací pro uvažování o zavedení tromboelastografie nebo rotační tromboelastometrie pro odpovídající hodnocení aktivity NOAC, protože při minimálních koncentracích NOAC uvedené metody přestávají být dostatečně senzitivní. Vyšetření moče může být užitečné pro zjištění expozice léčivům skupiny NOAC, jejich koncentrace však přesně nekorelují s plazmatickými koncentracemi daných léčiv.

Vliv podávání NOAC na výsledky vyšetření na trombofilii

Nová perorální antikoagulantia negativně ovlivňují výsledky vyšetření na trombofilii i výsledky měření koagulačních faktorů. Proto je vhodné ponechat mezi posledním užitím NOAC a odběrem krve časové okénko v délce alespoň 24 hodin, aby bylo možno spolehlivě změřit koagulační parametry. Tato časové okénko může být dokonce ještě delší při stanovování míry antikoagulace u pacientů se systémovým lupus erythematoses (≥ 48 hodin), nebo v přítomnosti faktorů potenciálně prodlužujících antikoagulační účinek, jako například při CKD. U pacientů, u nichž nelze antikoagulační léčbu přerušit, je možné ve speciálních laboratořích pro poruchy hemostázy aktivitu NOAC ve vzorcích plazmy *ex vivo* neutralizovat. To by mohlo zajistit správnou interpretaci výsledku vyšetření na trombofilii, vyžaduje to však dobrou spolupráci s laboratoři pro poruchy hemostázy a potřebné klinické informace.

Možné indikace pro měření plazmatických koncentrací NOAC

Žádné studie se dosud nezabývaly otázkou, zda měření koncentrací léčiv a úprava jejich dávek na základě laboratorních měření koagulačních parametrů, např. snížení dávky v případě vyšších než očekávaných koncentrací nebo zvýšení dávky v případě nižších než očekávaných, zvyšují celkový přínos dlouhodobé léčby podáváním NOAC. Proto se rutinní monitorování plazmatických koncentrací a následná úprava dávek obecně nedoporučuje.

Laboratorní stanovení expozice léčivu a antikoagulačního účinku nicméně může být užitečné pro lékaře v klinické praxi v urgentních případech, jako jsou krvácení (viz kapitolu Řešení krvácení během léčby podáváním NOAC), urgentní (viz kapitolu Pacienti vyžadující urgentní chirurgický výkon) nebo i některé plánované výkony (viz kapitolu Pacienti podstupující plánovaný invazivní výkon, operaci nebo ablacii), případně při podezření na předávkování a akutní CMP (viz kapitolu Pacienti s fibrilací síní léčení podáváním NOAC, u nichž proběhla akutní cévní mozková příhoda). I ve speciálních situacích během dlouhodobé péče, jako jsou různé DDI (viz kapitolu Farmakokinetika a lékové interakce u NOAC), extrémní hodnoty tělesné hmotnosti (viz kapitolu NOAC u osob s vysokou a nízkou tělesnou hmotností) nebo závažná porucha ledvinových funkcí (viz kapitolu NOAC u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nebo s pokročilým onemocněním jater) může měření plazmatických koncentrací napomáhat v klinické praxi při rozhodování. Rozhodovat však lze pouze pod vedením experta na koagulaci a s vědomím, že stále ještě nejsou k dispozici údaje z prospektivních randomizovaných studií, které by takovou strategii podporo-

valy (dosud byly publikovány pouze údaje z observačních studií). V tomto smyslu je nutno informovat i pacienty a případně získat jejich souhlas s takovým dosud oficiálně neschváleným (off-label) postupem.

Řešení krvácení během léčby podáváním NOAC

Obecné poznámky

Studie fáze III pravidelně prokazovaly, že užívání NOAC je spojeno s nižší incidencí nitrolebního a život ohrožujícího krvácení než warfarin, a to i přes nepoužití specifických látek rušících účinky NOAC v uvedených studiích. Nejenže byla pozorována podobná, nebo dokonce nižší incidence krvácení, ale u pacientů se závažným (obzvláště extrakraniálním) krvácením užívajících NOAC byl zaznamenán i příznivější výsledný stav než při krvácení během léčby s VKA. Tento výsledek je o to zajímavější, že zároveň došlo ke snížení celkové mortality i snížení incidence život ohrožujícího/fatálního krvácení, rovněž pozorovaného při srovnání NOAC vs. warfarin.

Nicméně – protože se stále více pacientů léčí podáváním NOAC – rostou i absolutní počty případů krvácení v souvislosti s užíváním NOAC. Je třeba mít na paměti, že každé krvácení poskytuje příležitost pro ověření správnosti a případné přehodnocení výběru a dávkování daného NOAC (viz kapitola Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování) a zhodnocení ovlivnitelných rizikových faktorů krvácení včetně suboptimálně léčené hypertenze, nadměrné konzumace alkoholu a souběžné antiagregační léčby, užívání NSA, glukokortikoidů atd.

Pro optimální léčbu pacientů užívajících NOAC, kteří se dostaví k lékaři s krvácením, důrazně doporučujeme vypracování nemocniční politiky v interdisciplinárním formátu zahrnujícím kardiolog, experty na hemostázu, lékaře na oddělení urgentního příjmu/specialisty v oboru intenzivní péče, chirurgy a další odbornosti. Takový protokol musí definovat dostupnost, časový rozpis i indikace specifických vyšetření srážlivosti i dostupnost a použití specifických i nespecifických látek rušících účinky dříve podaných léčiv. Tento přístup je nutno všem zainteresovaným osobám dobře vysvětlit a zajistit snadnou dostupnost jeho hlavních bodů (např. na intranetu, na oddělení urgentních příjmů, v kapselní verzi atd.). Kromě toho je třeba zajistit pravidelné interdisciplinární diskuse a hovořit s pacienty, u nichž došlo k těžkým krvácivým komplikacím (jako při CMP), a sdílet si touto formou zkušenosti z různých specializací i názory pacientů na řešení uvedených příhod a jejich následné preference.

Strategie řešení krvácivých komplikací u pacientů léčených novými NOAC jsou založeny na důkladné analýze klinické situace (obr. 9).

- (1) Typ krvácení: obtěžující/mírné, závažné, ale ne život ohrožující nebo život ohrožující.
 - Podle úsudku lékaře v klinické praxi – včetně místa, rozsahu, věku pacienta, komorbidit,...
 - Potenciálně podporované „oficiálními“ definicemi krvácení (např. TIMI, International Society of Thrombosis and Hemostasis [ISTH], GUSTO a další).
- (2) Pacient a jeho léčba včetně:

- přesného času posledního podání NOAC;
- předepsaného dávkovacího režimu;
- ledvinových funkcí;
- dalších faktorů ovlivňujících plazmatické koncentrace (např. funkce jater, komedikace atd.);
- dalších faktorů ovlivňujících hemostázu (např. souběžné užívání antiagregancií).
- (3) riziko tromboembolie u pacienta
- zvláště vzhledem k užívání protrombotik a k nezbytnosti (brzkého) opětovného zahájení antikoagulační léčby.

Jak rutinní testy srážlivosti, tak specifické měření plazmatických koncentrací užívaných NOAC představují významné pomůcky při hodnocení krvácení v souvislosti s podáváním NOAC (viz kapitola Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí). Normální výsledky dTT/ekarinového testu srážlivosti (pro dabigatran) nebo měření anti-Xa aktivity (u pacientů léčených inhibitory faktoru Xa) vylučují významné koncentrace příslušných antikoagulancií. Důležitá je skutečnost, že výsledky klasických testů srážlivosti mohou být abnormální nejen v důsledku působení samotného NOAC, ale i z řady jiných důvodů, zvláště při těžkém krvácení a konzumpční koagulopatii. Naopak je třeba mít na paměti, že obnovení samotné koagulace nutně nevede k příznivějšímu výslednému stavu (např. v kontextu nitrolebního krvácení).

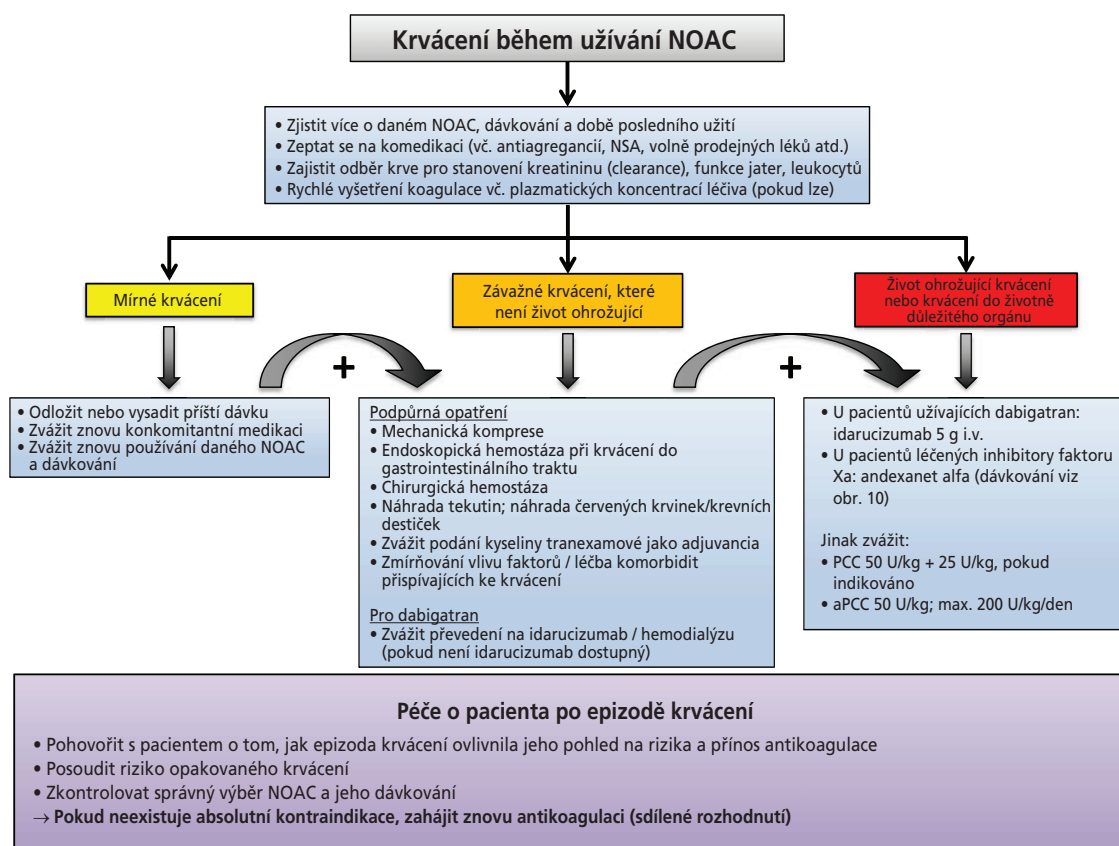
Praktické rady pro řešení *obtěžujícího/mírného krvácení a ne život ohrožujícího závažného krvácení* nabízí *obrázek 9* a jsou podrobněji uvedeny v Doprovodném materiálu originálního textu online.

Život ohrožující krvácení nebo krvácení do životně důležitých orgánů

Pro pacienty s život ohrožujícím krvácením nebo s krvácením do životně důležitých orgánů během léčby podáváním NOAC může být přínosné – navíc ke standardním výše popsaným opatřením, uvedeným na obrázku 9 – i zrušení účinku NOAC. I když před přijetím jakýchkoli opatření pro zrušení účinku podaného NOAC je nutno pro vedení další léčby znát laboratorní hodnoty (včetně úplného koagulačního panelu), řídí se bezprostřední postup klinickým úsudkem bez čekání na výsledky laboratorních testů. Naopak, a co je důležité, samotná normalizace koagulace nutně k zastavení krvácení nestačí, může však dovolit invazivnější intervence pro nalezení zdroje krvácení. Dále i po přímém zrušení účinku se mohou u některých pacientů znovu objevovat významné koncentrace NOAC, a přispět tak k obnově nebo pokračování krvácení (zvláště po podání andexanetu alfa vzhledem k jeho kratšímu poločas, méně často i po podání idarucizumabu), což podtrhuje nutnost dalšího klinického a laboratorního monitorování.

Idarucizumab

Idarucizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky, který se specificky váže na dabigatran. Ve studii REVERSE-AD (Reversal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran) bylo uvedené léčivo úspěšně podáváno pacientům užívajícím dabigatran, u nichž došlo k závažnému nebo život ohrožujícímu krvácení, případně ke krvácení vyžadujícímu urgentní chirurgický výkon. To



Obr. 9 – Řešení krvácení u pacientů užívajících NOAC. aPCC – koncentráty aktivovaného protrombinového komplexu; NOAC – přímá perorální antikoagulantia; NSA – nesteroidní antiflogistika; OTC – volně prodejný; PCC – koncentráty protrombinového komplexu.

potvrdily i údaje v observačním registru REVECTO. Idarucizumab úplně zrušil během několika minut antikoagulační aktivitu dabigatranu téměř u všech pacientů, a je proto v podobných situacích považován za léčivo první volby. Celkem 5 g idarucizumabu se aplikuje intravenózně ve dvou předem připravených dávkách 2,5 g jako dvě po sobě následující infuze vždy po 5–10 min nebo jako injekce bolusu. Důrazně se doporučuje klinické a laboratorní monitorování pacienta, protože idarucizumab v dávce 5 g nemusí úplně neutralizovat případně výjimečně vysoké koncentrace dabigatranu (např. při předávkování nebo při CKD). Někdy lze znovu naměřit nízké koncentrace dabigatranu i po 12–24 hodinách.

Pokud je podávání dabigatranu klinicky indikováno a je-li to možné, lze jej při normální kinetice po 24 hodinách obnovit. Ostatní antikoagulantia včetně heparinů idarucizumab neovlivňuje.

Pokud není idarucizumab k dispozici, lze částečně pro účely vylučování dabigatranu z oběhu použít dialýzu. Zahájení a provádění dialýzy u pacienta s těžkým krvácením (potenciálně život ohrožujícím) však může být náročné a lze jej doporučit pouze v situaci, kdy není idarucizumab bezprostředně dostupný.

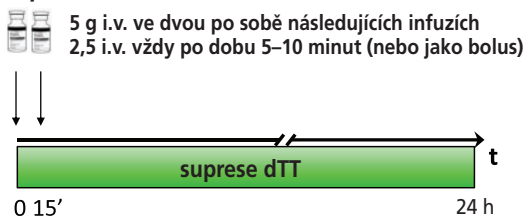
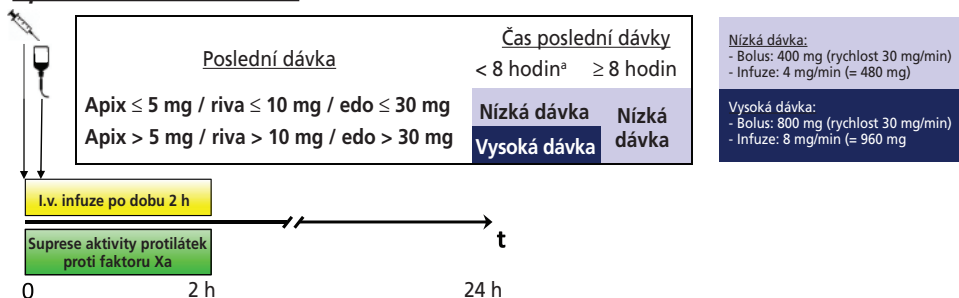
Přímé zrušení účinku apixabanu, edoxabanu nebo rivaroxabanu (inhibitorů faktoru Xa)

Andexanet alfa je rekombinantní neaktivní humánní analog faktoru Xa, který se nespecificky váže na inhibitory

faktoru Xa a tak brání všem těmto inhibitorům (včetně nízkomolekulárních heparinů a UFH) v blokádě faktoru Xa. Ve studii ANNEXA-4 (Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors 4) byl andexanet alfa úspěšně použit při závažném nebo život ohrožujícím krvácení; na rozdíl od studie RE-VERSE-AD nebyli do studie ANNEXA-4 zařazováni pacienti podstupující urgentní chirurgické výkony. Látka se dodává v podobě lyofilizovaného prášku, který je nutno před použitím rozpustit. Aplikuje se jako bolus během 15–30 minut, poté následuje 2hodinová infuze v závislosti na konkrétním NOAC a na době od jeho posledního užití (obr. 10). V zemích EU je andexanet alfa schválen výhradně pro zastavení život ohrožujícího nebo nekontrolovatelného krvácení u pacientů užívajících apixaban nebo rivaroxaban. Vzhledem k velmi podobnému mechanismu účinku a výsledkům předběžných subanalýz údajů ze studie ANNEXA-4 (Benz a spol. přednesli na kongresu International Stroke Conference v roce 2021) lze předpokládat, že bude mít podobný účinek i u pacientů užívajících edoxaban. Protože se antikoagulační aktivita může znovu projevit po ukončení infuze, není v současné době zcela jasné, kdy a při jakém antikoagulačním účinku lze obnovit podávání inhibitorů faktoru Xa nebo heparinů po podání andexanetu alfa.

Koagulační faktory

Klinické studie a údaje z registrů s NOAC prokázaly, že podávání koagulačních faktorů je nutné pouze vzácně.

Aplikace idarucizumabu**Aplikace andexanetu alfa**

Obr. 10 – Aplikace a účinek idarucizumabu a andexanetu alfa. Podle SmPC pro andexanet alfa. ^a Nebo není známo. Andexanet alfa je v současnosti schválen pouze pro zrušení účinku život ohrožujícího nekontrolovatelného krvácení u pacientů užívajících apixaban nebo rivaroxaban. Vzhledem k velmi podobnému mechanismu účinku a předběžných podanalýz údajů ze studie ANNEXA-4 (Benz et al., předneseno na kongresu International Stroke Conference v roce 2021) lze předpokládat, že bude mít podobný účinek i na pacienty užívající edoxaban. Dávkování edoxabanu zobrazené na tomto schématu vychází z (posledního) protokolu studie ANNEXA-4 trial. dTT – dilutovaný trombinový čas.

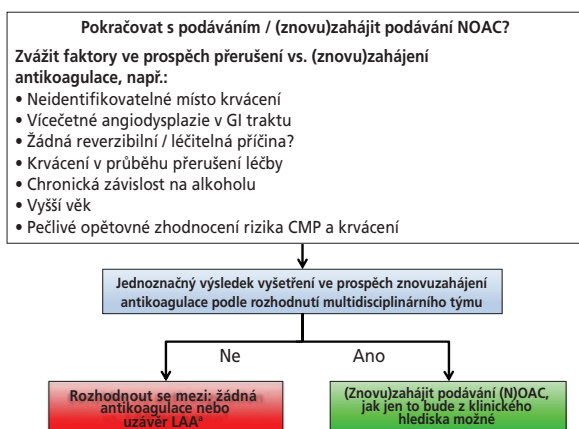
Ve skutečnosti je nutno jakýkoli účinek látky blokující účinek NOAC pečlivě vyvážit s potenciálním protrombotickým účinkem. Pokusy se zvířaty i studie se zdravými dobrovolníky naznačily potenciální užitečnost koncentrátů protrombinových komplexů (prothrombin complex concentrate, PCC) a aktivovaného PCC (activated PCC, aPCC) jako látek podporujících hemostázu s cílem normalizovat koagulační parametry během léčby podáváním NOAC. Jak již bylo uvedeno výše, údaje z velkých studií fáze III prokázaly podobné (ne-li příznivější) hodnoty incidence krvácení během léčby podáváním NOAC jako v rameni s VKA (při použití různých způsobů zástavy krvácení včetně podávání PCC/aPCC). Příznivé ovlivnění výsledného klinického stavu aplikací PCC nebo aPCC pacientům užívajícím NOAC, kteří aktivně krvácejí, dosud žádná studie typu RCT jednoznačně neprokázala. Bylo nicméně publikováno několik observačních studií (s některými nutnými limitacemi včetně retrospektivního uspořádání, bez kontroly placebem, jakož i absence kontrolní skupiny) s pacienty se závažným krvácením, které naznačily, že aplikace (a) PCC by mohla účinně podporovat hemostázu. Na druhé straně není účinnost (a)PCC při nitrolebním krvácení jistá (viz kapitolu Pacienti s fibrilací síní léčení podáváním NOAC, u nichž proběhla akutní cévní mozková příhoda). O podávání PCC nebo aPCC proto lze uvažovat u pacientů s život ohrožujícím krvácením vyžadujícím bezprostřední podporu hemostázy, zvláště v situacích, kdy není specifická látka pro zrušení antikoagulačního účinku (antidotum) dostupná nebo je příliš nákladná. Volba mezi PCC a aPCC může záviset na jejich dostupnosti a zkušenostech daného pracoviště. Jak již bylo uvedeno, aPCC indukuje

silný prokoagulační účinek a mohou ho aplikovat pouze lékaři se zkušenostmi s jejich používáním.

Vzhledem k absenci jakýchkoli údajů o výsledcích podávání rekombinantního aktivovaného faktoru VIIa (90 mg/kg) a k jeho výraznému prokoagulačnímu účinku se dává přednost použití jak PCC, tak aPCC. Podávání čerstvé zmražené plazmy (fresh frozen plasma, FFP) se již nepovažuje za užitečnou strategii pro rušení antikoagulačního účinku, primárně vzhledem k výrazné přítomnosti NOAC v plazmě, která bude po podání FFP potlačovat účinek nově podaných koagulačních faktorů, a v konečném výsledku velký objem FFP, který bude nutno podat, aby vůbec došlo k nějakému ovlivnění koagulace. Podávání vitaminu K a protaminu nehraje při zástavě krvácení během léčby podáváním NOAC žádnou roli; jak vitamin K, tak protamin mohou být užitečné pouze při zástavě krvácení u pacientů užívajících NOAC, kdy existuje podezření na deficit vitaminu K, resp. v případě souběžné léčby hepariny.

(Znovu)zahájení antikoagulace po extrakraniálním krvácení

Ve většině případů obtěžujícího nebo méně závažného krvácení lze antikoagulaci obnovit, někdy prostě odložením nebo přeskočením jedné dávky. Ve všech ostatních případech krvácení, zvláště u epizod život ohrožujícího krvácení, je nutno důkladně znovu posoudit rizika a přínos obnovy antikoagulace. Ve většině případů krvácení v důsledku sekundárních (např. krvácení po úrazu) a/ nebo reverzibilních příčin (např. krvácení z genitouri-



Obr. 11 – (Znovu)zahájení antikoagulace po krvácení do GI traktu. * Bez důkazů ze studií typu RCT; ideálně zahrnout pacienty z probíhající studie. CMP – cévní mozková příhoda; GI – gastrointestinální; LAA – ouško levé síně; NOAC – přímá perorální antikoagulancia.

nárního traktu v důsledku nádorového onemocnění) lze antikoagulaci obnovit ihned po odstranění příčiny krvácení. Jako například v případě krvácení do gastrointestinálního traktu je nutno vzít v úvahu řadu dalších faktorů (obr. 11). Naopak při těžkém a život ohrožujícím krvácení bez zjevné sekundární nebo reverzibilní/léčitelné příčiny mohou rizika znovuzahájení antikoagulace převýšit její potenciální přínos. V takových případech lze uvažovat o implantaci okluderu LAA nebo o chirurgickém uzavěru LAA jako o možné náhradě dlouhodobé antikoagulace; v současnosti však rovněž chybějí jakékoli důkazy ze studií typu RCT o účinnosti uzavěru LAA po krvácení v souvislosti s podáváním OAC.

Postup po nitrolebním (intracerebrálním, subarachnoidálním, subdurálním nebo epidurálním) krvácení je popsán v kapitole Pacienti s fibrilací síní léčení podáváním NOAC, u nichž proběhla akutní cévní mozková příhoda.

Opatření pro případ (podezření na) předávkování bez krvácení nebo když test srážlivosti krve ukazuje na potenciální riziko krvácení

Nadměrné plazmatické koncentrace NOAC potenciálně vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení. K tomu může dojít, pokud pacient (záměrně) užije vyšší než předepsanou dávku, ale i interkurentní příhody a faktory, jako jsou akutní pokles renálních funkcí (zvláště při podávání dabigatranu) nebo užívání léčiv se známými DDI (viz kapitolu Farmakokinetika a lékové interakce u NOAC) mohou zvýšit plazmatické koncentrace NOAC na supratherapeutické hodnoty. Z hlediska léčby a péče o pacienta je třeba rozlišovat mezi předávkováním vedoucím nebo nevedoucím ke krvácení. Při podezření na předávkování může pomoci stanovení koncentrací NOAC v plazmě určit míru předávkování a stanovit potenciální riziko krvácení (tabulka 11). Vzhledem k poměrně krátkému poločasu NOAC v plazmě lze použít vyčkávací strategii ve většině případů bez aktivního krvácení. Poločas vylučování je možné odhadnout podle věku a ledvinových funkcí. V důsledku omezeného vstřebávání lze při supratherape-

utických dávkách rivaroxabanu ≥ 50 mg pozorovat stropový účinek s malým nebo žádným dalším nárůstem jeho expozice v plazmě. Pro další inhibitory faktoru Xa nebo dabigatran nejsou v tomto směru k dispozici žádné údaje.

V případě nedávného akutního požití nadměrné dávky (zvláště pokud před ≤ 2 hodinami), lze pro snížení absorpce jakéhokoli NOAC (se standardním dávkovacím režimem pro dospělé 30–50 g) zvážit podání aktivního živočišného uhlí, i když klinické údaje o účinnosti tohoto opatření chybějí.

Pokud se považuje za nezbytnou radikálnější normalizace plazmatických koncentrací nebo pokud se neočekává jejich rychlá normalizace (např. při těžké poruše renálních funkcí), může vyvstat potřeba zvážit kroky popsané pro pacienty s aktivním krvácením (obr. 9). Pouze ve výjimečných případech je nutno zvážit použití koagulačních faktorů (PCC, aPCC) a očekávat eliminaci užitých léčiv; je jasné, že v těchto situacích je nutno pečlivě vyvážit přínos normalizace koagulace u nekrvácícího pacienta a možný silný protrombotický účinek.

Pacienti vyžadující urgentní chirurgický výkon

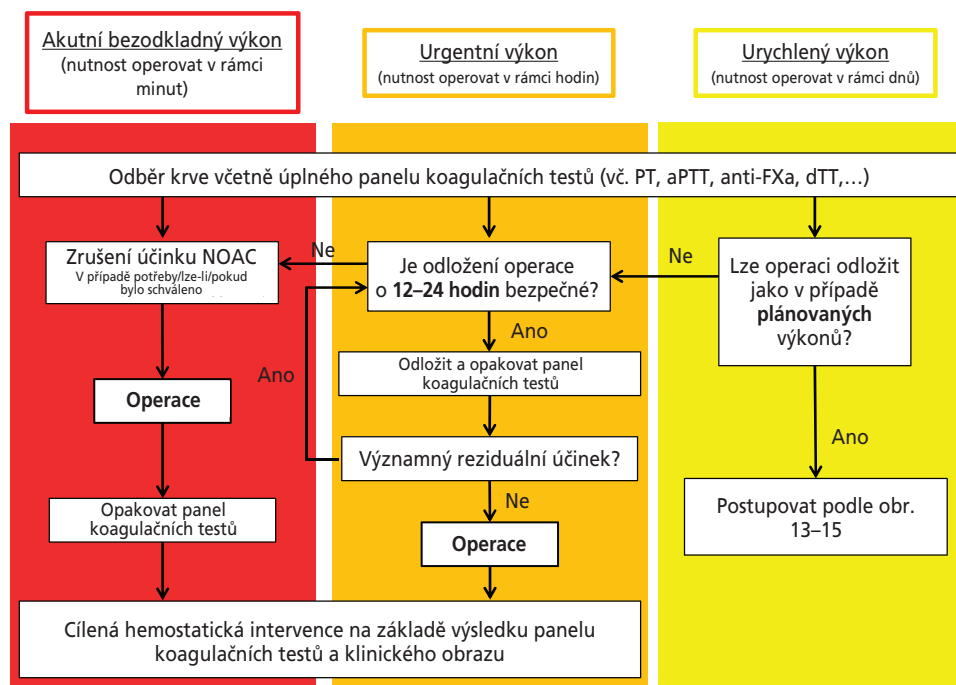
V případě nutné urgentní intervence je třeba okamžitě vysadit jakékoli podávané NOAC. Řešení nastalé situace závisí na míře nebo její naléhavosti (akutní urgence, urgentní nebo urychlené řešení), jak přehledně ukazuje obrázek 12 a je popsáno v doprovodném materiálu originálního textu online.

Ve všech těchto případech, zvláště před podáním jakéhokoli hemostatika, je nutno mít pro stanovení hemokoagulačních poměrů k dispozici výsledky celého panelu testů srážlivosti (včetně PT, aPTT, inhibitorů faktoru Xa nebo dTT/ECA atd.). I v urgentní situaci řídí indikaci pro podání antidota a/nebo hemostatika pacientův klinický stav; výsledky prvních testů mohou významně ovlivnit léčbu v následujících hodinách. Dále stanovení plazmatických koncentrací NOAC může výrazným způsobem napomáhat při interpretaci míry antikoagulace stejně jako slábnoucího účinku jakéhokoli NOAC (viz kapitolu Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí).

Pacienti podstupující plánovaný invazivní výkon, operaci nebo ablací

Obecné poznámky

Přibližně čtvrtina pacientů s antikoagulací vyžaduje dočasné přerušení antikoagulace pro intervenci plánovanou do dvou let. Různé odborné společnosti vydaly vlastní doporučené postupy pro dobu vysazení NOAC před operací nebo jinými intervencemi. Všechna doporučení nelze shrnout, a zdravotnickým pracovníkům se proto doporučuje porovnat postupy v této příručce s postupy v místním zdravotnictví a s názory místních odborných společností. Již od svého prvního vydání bylo záměrem praktického průvodce EHRA zajistit jednotný, co nejvíce zjednodušený, přístup, jímž by bylo možné se běžně řídit. Údaje ze

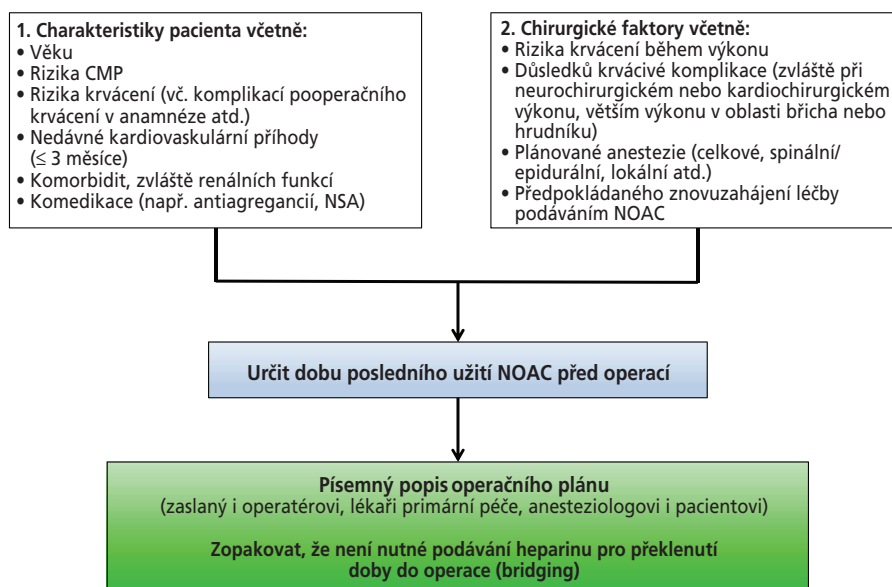


Obr. 12 – Podávání NOAC při neplánovaném chirurgickém výkonu. aPTT – aktivovaný částečný tromboplastinový čas; dTT – dilutovaný trombinový čas; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; PT – protrombinový čas.

studie PAUSE a z registrů shromažďujících údaje pro různá léčiva mezitím nabídly další důkazy, že takový přístup může být v mnoha klinických scénářích bezpečný a účinný, ale i že dodatečná individualizace podle charakteristik pacienta by mohla dále zvýšit bezpečnost.

Zatímco invazivní chirurgické výkony vyžadují dočasné vysazení NOAC, mnoho méně invazivních výkonů je spojeno s menším rizikem krvácení a lze je provádět při minimálně přerušené nebo vůbec nepřerušené léčbě podáváním NOAC (tabulka 12, obr. 13–15). Přesto je při rozhodování,

kdy vysadit a obnovit podávání NOAC, nutno vzít v úvahu pacientovy charakteristiky (včetně věku, rizika CMP, krvácivých komplikací v anamnéze, komedikace, ledvinových funkcí atd.) stejně jako faktory související se samotným chirurgickým výkonem (obr. 13). Výchozí stav pro vysazení NOAC na obrázcích 14 a 15 se může mírně lišit podle individuálního poměru přínosu a rizik. Důrazně se doporučuje vypracovat a dodržovat institucionální doporučené postupy a celonemocniční politiku týkající se perioperačního provádění antikoagulace v různých chirurgických situacích,



Obr. 13 – Perioperační péče o pacienta užívajícího NOAC. CMP – cévní mozková příhoda; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; NSA – nesteroidní antiflogistika.

	Dabigatran	Apixaban – edoxaban – rivaroxaban		
Bez překlenování doby v okolí výkonu podáváním LMWH/UFH				
Výkony s nižším rizikem: – provést výkon při minimální („údolní“) koncentraci NOAC (tzn. 12/24 h po posledním užití) – Obnovit užívání v tentýž den nebo nejpozději příští den				
	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		
CrCl 30–49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h		
CrCl 15–29 ml/min	Neindikováno	Neindikováno	≥ 36 h	
CrCl < 15 ml/min	Oficiálně neindikováno k použití			

Důležité

- Načasování přerušení může vyžadovat úpravu podle charakteristik každého jednotlivého pacienta (obr. 13)
- U pacientů/v situacích s rizikem hromadění NOAC v organismu (renální nedostatečnost, vyšší věk, komedikace, viz obr. 6) lze zvážit vysazení NOAC o 12–24 hodin dříve
- NOAC v plné dávce lze začít znovu podávat 24 hodin po intervencích s nízkým rizikem, a 48(–72) hodin po intervencích s vysokým rizikem

Obr. 14 – Načasování užití poslední dávky NOAC před elektivním výkonem. CrCl – clearance kreatininu; LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – přímá perorální antikoagulantia; UFH – nefrakcionovaný heparin.

	Den –4	Den –3	Den –2	Den –1	Den operace	Den +1	Den +2
Menší riziko	Dabi						
	Apix						
	Edo/Riva (dopol.)						
	Edo/Riva (dopol.)						
Nízké riziko	Dabi						
	Apix						
	Edo/Riva (dopol.)						
	Edo/Riva (dopol.)						
Vysoké riziko	Dabi					Zvážit profylaktickou dávku heparinu pooperačně podle protokolu nemocnice	
	Apix						
	Edo/Riva (dopol.)						
	Edo/Riva (dopol.)						

Důležité: Načasování přerušení si může vyžádat úpravu podle charakteristik každého jednotlivého pacienta (obr. 13)

Obr. 15 – Vysazení a znovuzahájení léčby podáváním NOAC při plánované operaci. Žlutá hvězda – časový bod intervence/operace. Závorčky označují fakultativní před-/pooperační podání, zvláště u pacientů bez vysokého rizika hromadění léčiva v organismu/krvácení. Zvážit +24h přerušení v situacích, kdy nejspíše dojde ke zvýšení plazmatických koncentrací (např. tělesná hmotnost < 50 kg, významné interakce [viz kapitulu Farmakokinetika a lékové interakce NOAC]). * Užití této dávky dabigatranu, pokud je CrCl v indikovaném rozmezí; jinak dávku přeskočit. ** Zvážit měření plazmatických koncentrací ve velmi speciálních situacích, např. nejvyšší riziko neurochirurgického/kardiologického výkonu, závažně porušená funkce ledvin, kombinace faktorů predisponujících k vyšším koncentracím NOAC (viz kapitulu Měření plazmatických koncentrací NOAC: technika měření, indikace, úskali). V prevenci CMP při FS je nutno rivaroxaban užívat spolu s jídlem; tuto skutečnost je třeba zvážit (rovněž) v pooperačním období. CMP – cévní mozková příhoda; CrCl – clearance kreatininu; FS – fibrilace síní; NOAC – přímá perorální antikoagulantia.

Tabulka 12 – Klasifikace plánovaných chirurgických intervencí podle rizika krvácení**Intervence spojené s nižším rizikem (tzn. krvácení nepříliš časté a málo ovlivňující klinický stav)**

Trhání zubů (1–3 zuby), parodontální chirurgie, usazení implantátu, odstranění zubního kamene a plaku
 Operace katarakty nebo glaukomu
 Endoskopický výkon bez biopsie nebo resekce
 Povrchové chirurgické výkony (např. incize abscesu; drobnější kožní excize, kožní biopsie)
 Implantace kardiostimulátoru nebo ICD (kromě náročných výkonů)
 Elektrofyziologická studie nebo katetrizační ablace (kromě náročných výkonů)
 Rutinní elektivní intervence na koronárních/periferních tepnách (kromě náročných výkonů)
 Intramuskulární injekce (např. vakcinace)

Intervence spojené s nízkým rizikem (tzn. nepříliš časté krvácení nebo velmi málo ovlivňující klinický stav)

Složitě stomatologické výkony
 Endoskopický výkon s jednoduchou biopsií
 Menší ortopedické výkony (na nohou, na ruku, artroskopie,...)

Intervence spojené s vysokým rizikem (tzn. častým krvácením a/nebo významně ovlivňující klinický stav)

Kardiochirurgické výkony
 Chirurgická revaskularizace periferních tepen (např. léčba aortálního aneurysmatu, cévní bypass)
 Složitě invazivní kardiologické intervence včetně vytažení elektrody, (epikardiální) ablace komorových tachykardií, PCI chronického totálního uzávěru atd.
 Neurochirurgické výkony
 Spinální nebo epidurální anestezie; diagnostická lumbální punkce
 Složitý endoskopický výkon (např. odstranění několika/velkých polypů, ERCP se sfinkterotomií atd.)
 Břišní chirurgie (vč. biopsie jater)
 Hrudní chirurgie
 Větší urologické výkony/biopsie (vč. ledvin)
 Extrakorporální litotripse rázovou vlnou
 Větší ortopedické výkony

ERCP – extracorporeal shock wave lithotripsy; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; PCI – perkutánní koronární intervence.
 U každého pacienta je nutno vzít v úvahu individuální faktory ovlivňující riziko krvácení a tromboembolie a probrat je s operátorem i pacientem (viz obr. 13).

přičemž tyto postupy budou obecně známy a bude možno se s nimi snadno seznámit. Všichni pacienti podstupující plánovanou intervenci stejně jako poskytovatelé péče (lékař primární péče atd.) musejí dostat písemné vyrozumění s uvedením data a doby výkonu stejně jako s uvedením data a doby posledního užití NOAC.

Laboratorní testy před operací invazivními výkony

Konkrétní měření koagulace (viz kapitolu Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí) před operací nebo invazivními výkony umožňuje přesné stanovení reziduální koncentrace léčiva a doporučuje se pro vysoce rizikové intervence nebo intervence, při nichž dokonce i mírnější krvácení může mít závažné důsledky. I když je to teoreticky rozumné, musejí si zdravotníci i pacienti být vědomi toho, že délka vysazení NOAC podle jeho reziduálních koncentrací se určuje bez prospektivně validovaných důkazů ohledně jeho klinických důsledků, a to včetně stanovení „bezpečných“ koncentrací NOAC pro různé typy výkonů. Ve studii PAUSE (Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation) existovala u pacientů podstupujících výkony s nízkým rizikem vyšší pravděpodobnost mírně (≥ 30 ng/ml) nebo středně (≥ 50 ng/ml) zvýšených koncentrací NOAC v důsledku kratší doby vysazení NOAC. V případě vysoce rizikových výkonů byly hodnoty CrCl < 50 ml/min,

standardní (vs. snížená) dávka NOAC, tělesná hmotnost < 70 kg a ženské pohlaví spojeny se zvýšenými hodnotami NOAC. V prospektivní studii CORIDA (Concentration of Rivaroxaban, Dabigatran and Apixaban) byly hodnota CrCl < 50 ml/min a užívání některých antiarytmik (amiodaron, verapamil, diltiazem) spojeny se zvýšenými perioperačními plazmatickými koncentracemi. Nicméně zvýšené koncentrace NOAC nebyly ve studii PAUSE, ani ve studii CORIDA nezávislým prediktorem zvýšené pravděpodobnosti krvácení. Proto i když lze u některých vybraných pacientů, zvláště těch, kteří teprve podstoupí vysoce rizikový výkon, uvažovat o stanovení reziduálních koncentrací NOAC, je výše popsaný „načasovaný“ plán vysazení obecně zřejmě bezpečný pro většinu pacientů a výkonů. Za pozornost stojí skutečnost, že pokud se NOAC vysadí na > 72 hodin, je pravděpodobnost jakýchkoli reziduálních koncentrací NOAC velmi nízká, což za normálních okolností vylučuje nutnost stanovení koncentrací NOAC s výjimkou scénářů s velice vysokým rizikem akumulace léčiva (např. při výrazně snížených renálních funkcích).

Délka vysazení podle klasifikací rizika krvácení

Doporučené doby vysazení podle klasifikací rizika krvácení (tabulka 12) jsou předmětem diskuse v doprovodném materiálu originálního textu online a přehledně uvedeny na obrázcích 14 a 15.

Překlenutí doby do výkonu (bridging)

Předoperační překlenutí doby do výkonu s podáváním nízkomolekulárního heparinu (LMWH) nebo UFH se u pacientů užívajících NOAC nedoporučuje, protože předpokládané odeznění antikoagulačního účinku umožňuje krátkodobé vysazení NOAC před operací řádně načasovat. U pacientů užívajících VKA bylo překlenování doby do operace aplikací heparinu/LMWH spojeno se statisticky významně vyšším rizikem závažného krvácení během doby vysazení NOAC bez snížení rizika tromboembolických příhod. Podobně i v případě NOAC je překlenutí doby do operace podáváním heparinu/LMWH spojeno se zvýšeným rizikem krvácení.

Na základě předchozích zkušeností s VKA patří mezi těch několik *velmi málo* situací s velmi vysokým rizikem, u nichž lze uvažovat o překlenování doby do výkonu, urgentní operace s vysokým rizikem krvácení u pacientů s nedávno (≤ 3 měsíce) proběhlou tromboembolickou příhodou (včetně CMP, systémové embolie nebo s žilní trombózou/plicní embolií) nebo u pacientů, kteří prodělali příhodu během předchozího řádného vysazení NOAC. V takových případech lze – navíc k „načasovanému“ vysazení NOAC – uvažovat, na období kolem operace a podle rozhodnutí multidisciplinárního týmu, o převedení pacienta na UFH nebo dabigatran v nízké dávce, obojí s možností rychlého zrušení účinku. Je třeba pokračovat ve výzkumu v oblasti optimální péče o takové vysoce rizikové pacienty, protože ti byli často z účasti v dosud provedených studiích zaměřených na pacienty užívající NOAC vylučováni (nebo v nich byli nedostatečně zastoupeni).

U pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHs) je dlouhodobá léčba podáváním NOAC v monoterapii bezpečná a účinná (viz kapitolu Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční). Přesto zvláště pacienti s vysokým rizikem postižení koronárních tepen mohou být v perioperačním období, během vysazení NOAC, v důsledku absence jakékoli antitrombotické terapie ohroženi perioperačními kardiovaskulárními příhodami. Ve studii POISE-2 (Perioperative Ischaemic Evaluation 2) nesnížilo u 10 010 pacientů s rizikem cévních komplikací (jedna třetina s cévním postižením v anamnéze) perioperační užívání kyseliny acetylsalicylové riziko infarktu myokardu (IM) ani úmrtí, ale zvýšilo riziko závažného krvácení. Zatím nicméně není jasné, zda lze tyto výsledky aplikovat i na pacienty s vysokým rizikem koronárních příhod během perioperačního vysazení NOAC. V takových případech lze zvážit strategii s předoperačním zahájením podávání kyseliny acetylsalicylové, provedení operace stále ještě při podávání kyseliny acetylsalicylové (s vysazením NOAC) a obnovou NOAC pooperačně (s vysazením léčby kyselinou acetylsalicylovou) a rozhodnutí ponechat na multidisciplinárním týmu. Opět platí, že je třeba provést další studie, které by pomohly vést perioperační péči o tyto vysoce rizikové pacienty.

Znovuzahájení léčby podáváním NOAC po invazivním výkonu

U výkonu zahrnujícího okamžitou a úplnou hemostázu lze podávání NOAC obecně obnovit 6–8 hodin po dokončení výkonu. U některých chirurgických výkonů však může obnova antikoagulace v plné dávce v prvních 48–72 hodi-

nách s sebou nést riziko krvácení, které převáží riziko embolie v souvislosti s FS. V takových případech lze uvažovat o pooperační tromboprofylaxi aplikací LMWH v profylaktické dávce 6–8 hodin po operaci a o odložení terapeutické antikoagulace se znovuzahájením podávání NOAC až o ≥ 48 –72 hodin později. Podobně je nutno zvážit aplikaci heparinu u pacientů, kteří nemohou užívat léčiva perorálně (např. v případě mechanické ventilace, pooperační nauzey a zvracení, ileu atd.). Naproti tomu chybějí jakékoli údaje o bezpečnosti a účinnosti pooperačního podání snížené dávky NOAC (jako například v prevenci žilní tromboembolie po náhradě kyčelního kloubu/kolene) pacientům s FS podstupujícím chirurgický výkon.

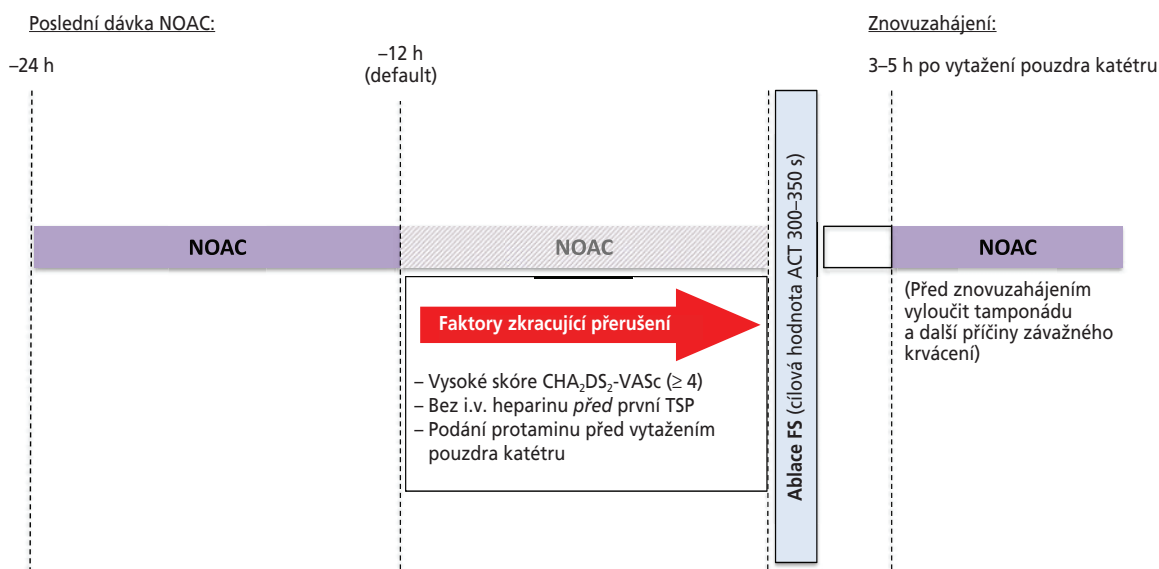
Speciální otázky u vybraných výkonů

Zvláštní otázky u vybraných výkonů jsou probírány v doprovodném materiálu originálního textu online.

Speciální otázky týkající se ablačních výkonů pro fibrilaci síní

Katetrizační ablace v levé síni je výkon s rizikem závažného krvácení v oblasti třísla a vážného krvácení po septální punkci (transseptal puncture, TSP) a manipulaci/ablaci v levé síni (i když incidence těchto komplikací klesá, zvláště na pracovištích s dostatečnými zkušenostmi). Na druhé straně uvedený výkon přímo zvyšuje riziko tromboembolických komplikací. Podle mezinárodních konsenzuálních dokumentů a doporučených postupů z poslední doby je vhodné provádět katetrizační ablací levé síně v nepřerušené antikoagulaci s použitím VKA (cílová hodnota INR 2,0–2,5, pokud pacient užívá VKA), protože taková strategie byla spojena s nižší incidencí tromboembolických příhod a krvácení ve srovnání s překlenováním doby do výkonu heparinem. Účinnost a bezpečnost nepřerušené léčby podáváním NOAC vs. VKA při ablaci FS byla zkoumána ve studiích typu RCT speciálně navržených pro apixaban, dabigatran, edoxaban a rivaroxaban. Pro poslední dávku NOAC užívaného jednou denně se uvádělo podání večer před výkonem jako doporučené (rivaroxaban) nebo povinné (edoxaban), přičemž NOAC v dávce dvakrát denně (apixaban, dabigatran) se podávala ráno v den výkonu. Zatímco byla v těchto studiích pozorována značně různá incidence příhod v rameni s užíváním VKA, incidence závažného krvácení byla v rameni s NOAC celkově nižší bez nárůstu tromboembolických komplikací. Nedávno provedená metaanalýza údajů 29 studií zahrnujících přes 12 000 pacientů potvrdila nižší incidenci krvácivých příhod při užívání NOAC vs. VKA při podobně nízké incidenci tromboembolických komplikací. Celkově lze nepřerušnou léčbu podáváním NOAC při ablaci FS považovat za bezpečnou a účinnou; proto by se měla nejspíše stát preferovaným způsobem antikoagulace pacientů podstupujících tento výkon.

Pro zajištění jednotného postupu je nutno vypracovat institucionální protokol pro pacienty užívající NOAC a podstupující ablací pro FS. Aby se co nejvěrněji napodobila situace ve studii, může být vhodné změnit s dostatečným předstihem (např. jeden týden) před výkonem dobu podání NOAC na večer v případě edoxabanu a rivaroxabanu jako NOAC s režimem dávkování jednou



Obr. 16 – Užívání NOAC před ablací pro FS a po výkonu. ACT – aktivovaný koagulační čas; FS – fibrilace síní; NOAC – přímá perorální antikoagulantia; TSP – septální punkce.

denně. Zda zvolit u NOAC užívaného v režimu BID podání poslední dávky krátce před výkonem (tzn. „skutečně nepřerušené podávání“) nebo zda zvolit krátké vysazení (poslední dávka NOAC večer před výkonem), může záviset na řadě faktorů včetně renálních funkcí, rutinní praxe infuze heparinu před (první) TSP, a podání protaminu před vytažením pouzdra katétru. V druhém případě, pokud nebyla podána ranní dávka, mohou mít pacienti po výkonu skutečně nízké koncentrace antikoagulantia. Důkazy ze studií typu RCT srovnávajících strategie „skutečného“ a „minimálního“ vysazení NOAC však chybějí. Ve studii RE-CIRCUIT došlo u pacientů v rameni s dabigatranem k pěti případům závažného krvácení do ≤ 4 hodin (n = 2) nebo během 4–8 hodin (n = 3) od posledního užití dabigatranu. Navíc 19,6 % všech pacientů s dabigatranem užilo poslední dávku > 8 hodin před výkonem, což znamená podobnou délku vysazení jako při užívání NOAC v režimu QD s posledním užitím večer před výkonem. Přeskočení ranní dávky v den ablace tak může u NOAC s dávkovacím režimem BID představovat použitelnou možnost (obr. 16).

Rutinní vyloučení přítomnosti trombu v levé síni/LAA před ablací FS se podle konsenzuálních dokumentů expertů i doporučených postupů považuje za vhodné i u pacientů léčených podáváním NOAC, zvláště u nemocných, kteří se k výkonu dostaví bez antikoagulace.

Během ablace je nutno heparin aplikovat intravenózně do dosažení ACT 300–350 sekund. Ukázalo se, že celková potřeba heparinu a doba do dosažení cílové hodnoty ACT jsou u některých pacientů užívajících NOAC (zvláště inhibitory faktoru Xa) vyšší.

Dabigatran skutečně snadno prodlužuje hodnoty ACT, přičemž účinek inhibitorů faktoru Xa se liší podle použitého testu. Klinické důsledky tohoto jevu však v současnosti nejsou známy. Proto může být rozumné použít pro titraci heparinu u pacientů léčených podáváním NOAC stejně jako u pacientů užívajících (nepřerušeně) VKA stejné cílové hodnoty ACT.

Pokud bylo dosaženo dostatečné hemostázy a byl vyloučen perikardiální výpotek, lze podávání NOAC obnovit 3–5 hodin po vytažení pouzdra katétru.

Speciální otázky týkající se kardiochirurgických výkonů

Vysazení a (znovu)zahájení podávání NOAC v období kolem kardiochirurgického výkonu

Elektivní kardiochirurgický výkon u pacientů užívajících NOAC spadá do „červené“ kategorie výkonů s vysokým rizikem (tzn. s rizikem častého krvácení a/nebo krvácení se závažnými důsledky), jak ukazují tabulka 12 a obrázky 14 a 15. Proto platí standardní doba vysazení 48 hodin, a to i podle doporučených postupů Evropské asociace kardiotorakální chirurgie (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS), lze však zvážit i delší dobu přerušení 72–96 hodin u pacientů s rizikem akumulace NOAC (např. starších pacientů, jedinců s CKD, atd.). Za povšimnutí stojí skutečnost, že pokud se podávání NOAC přeruší na > 72 hodin, je pravděpodobnost jakýchkoli reziduálních koncentrací NOAC zřejmě velmi nízká, což obvykle odstraňuje nutnost měření koncentrací NOAC mimo scénáře s velmi vysokým rizikem hromadění léčiva (např. při výrazně snížených renálních funkcích). Důležitá je skutečnost, že stejně jako ve většině jiných situací se překonávání doby do operace aplikací LMWH u elektivních pacientů užívajících NOAC nedoporučuje.

U pacientů užívajících NOAC, u nichž je nutno *urgentně* provést kardiochirurgický výkon, tzn. bez možnosti přerušit léčbu na výše uvedená období, může při stratifikaci rizika pomoci stanovení koncentrací NOAC v plazmě (viz obr. 12). Doporučené postupy EACTS uvádějí jako mezní hodnoty plazmatické koncentrace < 30 ng/ml, pod nimiž lze operace „bezpečně“ provést; údaje z prospektivních studií však chybějí. Pokud se na-

měří vyšší hodnoty a nelze dál čekat, může být proveditelnou možností zrušení účinku dabigatranu podáním idarucizumabu. V současnosti není známo, zda je v takových situacích zrušení účinku inhibitorů faktoru Xa podáním andexanetu alfa podobně bezpečné a účinné, zvláště vzhledem k jeho potenciálnímu trombogennímu účinku, jakož i nespecifickému inhibičnímu účinku na jiné inhibitory faktoru Xa včetně UFH (což si může vyžádat použití přímého inhibitoru trombinu, jako jsou argatroban nebo bivalirudin během kardiopulmonálního bypassu). Vzhledem k těmto limitacím spolu s omezenou dostupností a vysokou cenou andexanetu alfa lze doporučit zrušení účinku inhibitoru faktoru Xa podáním PCC nebo aPCC, přičemž je rovněž nutno pečlivě zvážit indikaci andexanetu alfa s ohledem na jeho potenciální protrombotický účinek, dokud se neobjeví v souvislosti s kardiochirurgickými výkony k andexanetu alfa další údaje.

Po kardiochirurgickém výkonu závisí optimální časový bod pro (znovu)zahájení užívání NOAC na řadě faktorů včetně dostatečné hemostázy stejně jako jakékoli dodatečné intervence (plánované i neplánované). V počáteční pooperační době je vhodné podávat jako profylaxi UFH nebo LMWH pro rychlý nástup a odeznění i reverzibilitu jejich účinku, s následnou aplikací heparinu 12–48 hodin po operaci, jak je uvedeno v kapitole Pacienti podstupující plánovaný invazivní výkon, operaci nebo ablaci. Okamžitě po potvrzení dostatečné hemostázy a – pokud se neplánují žádné další intervence – lze z UFH, případně LMWH převést vhodné pacienty na NOAC (tabulky 1 a 4; s výjimkou, a to je důležité, pacientů po implantaci mechanických chlopní stejně jako u pacientů po implantaci bioprotetických chlopní nebo plastice chlopně, jak uvedeno níže).

Podávání NOAC při intervencích po kardiochirurgickém výkonu (včetně zavedení hrudního drénu, odstranění dočasných stimulačních epikardiálních elektrod)

Chybějí jakékoli spolehlivé údaje ohledně postupů při intervencích prováděných nebo plánovaných krátce po kardiochirurgickém výkonu, včetně odstranění dočasných stimulačních epikardiálních elektrod. Ve většině scénářů lze použít podobný postup jako při intervencích s „nízkým rizikem krvácení“ (tabulka 12, obr. 14 a 15), tzn. 24hodinové vysazení NOAC. Délku vysazení NOAC může nicméně ovlivnit řada dalších faktorů včetně trombocytopenie, dodatečné antiagregační léčby, komedikace, zhoršení CKD atd. Proto je možná vhodná nezačínat léčbu podáváním NOAC po kardiochirurgickém výkonu ještě před odstraněním dočasných stimulačních epikardiálních elektrod nebo pokud se ještě předpokládá jakákoli jiná intervence (odsátí pleurálního výpotku atd.).

Podávání NOAC při FS po operaci

S pooperační FS po kardiochirurgických výkonech se lze setkat často, přičemž incidence se uvádí ve výši 20–50 %. V doporučených postupech ESC pro léčbu FS z roku 2020 (vypracovaných ve spolupráci s EACTS) se uvádí, že dlouhodobou léčbu podáváním OAC lze zvažovat u pacientů

s rizikem rozvoje CMP při (nově rozvinuté) FS po kardiochirurgickém výkonu (třída IIb, úroveň důkazů B), protože jak krátkodobé, tak dlouhodobé riziko rozvoje CMP může být u takových pacientů významně zvýšené. Doba zahájení léčby podáváním OAC/NOAC se řídí výše popsanými obecnými principy po kardiochirurgických výkonech.

Podávání NOAC pacientům s FS po implantaci bioprotetické chlopně nebo po plastice chlopně

Antagonisté vitamínu K byli po prvních 1–3 měsících po implantaci bioprotetické chlopně nebo náhradě chlopně u pacientů s FS tradičně antikoagulační volby. Jak se uvádí v kapitole Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování, zdá se, že – na základě údajů ze zásadních studií fáze III stejně jako ze speciálně navržené studie RIVER – předstávají NOAC po výše uvedeném období plnohodnotnou alternativu. Z výsledků studie RIVER lze usuzovat, že po implantaci biologické chlopně je možné zahájit léčbu podáváním NOAC dokonce ještě dříve, ale počet pacientů randomizovaných méně než tři měsíce po výkonu byl malý ($n = 95$, podáván rivaroxaban). Je třeba získat další údaje potvrzující dosavadní zjištění i s použitím jiných NOAC.

O praktických otázkách týkajících se podávání NOAC po katetrizační implantaci aortální chlopně (TAVI) pojednává kapitola Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování (viz rovněž tabulku 1).

Podávání NOAC po koronárním bypassu

U pacientů bez FS se po koronárním bypassu (coronary artery bypass grafting, CABG) často zahajuje duální antiagregační léčba (dual antiplatelet therapy, DAPT), protože se tak zlepšuje průchodnost žilního štěpu a snižuje mortalita (i když úroveň důkazů zvláště pro mortalitu je nízká). U pacientů se souběžnou FS je zřejmě vhodné použít kombinaci jednoho antiagregancia (kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu) s NOAC, ale – na rozdíl od pacientů po perkutánní koronární intervenci (PCI)/akutním koronárním syndromem (AKS) (viz kapitola Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční) – nejsou k dispozici žádné důkazy z randomizovaných studií. Kombinace DAPT a NOAC se sice zdá být pro přirozené riziko krvácení nežádoucí, ale opět chybějí jakékoli důkazy z prospektivních studií. Doba zahájení léčby podáváním NOAC po operaci se řídí stejnými principy, jak je uvedeno výše. Jeden rok po CABG lze pokračovat s podáváním NOAC v monoterapii, podobně jako u jiných pacientů s chronickým koronárním syndromem (chronic coronary syndrome, CCS).

NOAC po chirurgické léčbě FS ± uzávěru/exkluzi LAA

Doporučené postupy ESC pro léčbu FS z roku 2020 (vypracované ve spolupráci s EACTS) považují u pacientů po operaci pro FS a uzávěr ouška – podle rizika tromboembolie, stanoveného pomocí skóre CHA₂DS₂-VASc a ne „úspěšnosti“ výkonu (k dispozici nejsou žádné údaje ze studií typu RCT) – preferují dlouhodobou léčbu podáváním OAC.¹ Pooperační zahájení léčby podáváním NOAC se řídí obecnými, výše popsanými principy péče po kardiochirurgickém výkonu.

Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční

Kombinace FS a ICHS je nejenom častý klinický scénář, ale představuje i obtížnou situaci vyžadující pečlivé vyvážení antikoagulace a protideštičkové léčby. Podle doporučených postupů ESC z roku 2020 mají pacienti s FS a s významnou ICHS skóre CHA₂DS₂-VASc alespoň ve výši 1 (a většinou i vyšší kvůli přítomnosti dalších faktorů kardiovaskulárního rizika), a podávání OAC je u nich tedy indikováno. Panuje shoda v tom, že je po určitou dobu nutné provádět DAPT (tzn. užívání kyseliny acetylsalicylové a inhibitoru P2Y₁₂), aby se zabránilo vzniku trombózy stentu nebo recidivy příhod po AKS a/nebo po implantaci stentu pro ICHS – to však nestačí pro prevenci CMP. Naopak pro prevenci CMP je nezbytné podávat NOAC, ale samotná NOAC nemohou zabránit vzniku nových koronárních příhod v období bezprostředně po AKS nebo implantaci stentu. Volba kombinací antitrombotik tak představuje složitý klinický hlavolam: příliš málo a riziko koronární příhody a/nebo CMP vs. příliš mnoho a riziko krvácivé příhody.

Trojité vs. duální terapie

NOAC vs. VKA v duální vs. trojitě terapii

Čtyři speciálně navržené prospektivní studie typu RCT se zabývaly podáváním NOAC nebo VKA v nejrůznějších kombinacích s antiagregancii s cílem snížit u pacientů s FS incidenci krvácivých příhod po PCI a/nebo AKS. Uvedené studie měly v podstatě krvácení jako primární sledovaný parametr, přičemž koronární příhody a CMP představovaly významné sekundární sledované parametry. Dohromady studie prokázaly, že duální terapie s podáváním NOAC plus inhibitoru P2Y₁₂ snížila – ve srovnání s podáváním trojkombinace VKA, kyseliny acetylsalicylové a inhibitoru P2Y₁₂ (většinou clopidogrelu) – riziko krvácení. Zdá se, že snížení rizika krvácení bylo výsledkem použití NOAC místo VKA a nepoužití kyseliny acetylsalicylové; uvedený přínos byl pozorován i u farmakologicky léčených pacientů s FS po AKS/PCI.

Duální terapie s NOAC jako hlavní složkou se zdá být bezpečná i z hlediska rizika ischemie koronárních tepen, i když důkazy jsou méně spolehlivé, protože většina těchto příhod byla poměrně vzácná ve všech studiích, které (proto) neměly dostatečnou statistickou sílu pro analýzu trombotických příhod. Zatímco nedávno provedená síťová metaanalýza naznačila, že kombinace NOAC plus inhibitor P2Y₁₂ vcelku snižuje – ve srovnání s jakýmkoli jiným režimem zahrnujícím DAPT – riziko krvácení bez statisticky významného zvýšení rizika trombózy koronárních tepen, několik dalších metaanalýz včetně čtyř uvedených studií typu RCT s NOAC ukázalo, že by i při vynechání kyseliny acetylsalicylové z kombinace mohlo existovat malé, nicméně statisticky významné zvýšení rizika koronárních příhod (ne však CMP).

Délka trojitě terapie po AKS/PCI

Podle aktuálních (z roku 2020) doporučených postupů ESC pro léčbu FS i akutních koronárních syndromů bez elevace úseku ST (NSTEMI-AKS) je u všech pacientů s FS podstupujících PCI vhodné provést krátkodobou trojitou

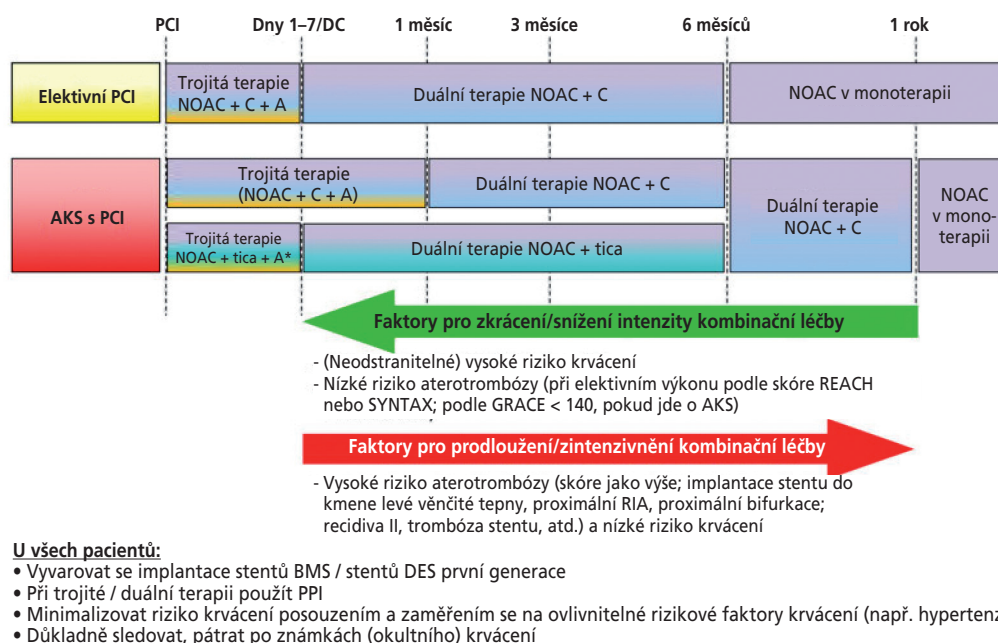
terapii v délce až jednoho týdne. U farmakologicky léčených nemocných s NSTEMI-AKS se doporučuje podávat od příhody dále kombinaci NOAC pouze s jediným antikoagulanciem (nejlépe s clopidogrelem). Nicméně rozmezí ve čtyřech výše uvedených studiích typu RCT s NOAC se pohybovalo v řádu několika hodin až > 10 dní po PCI. Nelze tedy vyloučit selekční bias směrem k pacientům s nižším rizikem; dále různý průběh trojitě terapie mohl být dán značným počtem pacientů následně randomizovaných k duální terapii s NOAC jako hlavní složkou. Konečně, i když ve všech čtyřech studiích s duální terapií s NOAC jako hlavní složkou došlo ke snížení incidence krvácivých příhod, neprojevovalo se to v poklesu celkové mortality (na rozdíl od trojitě terapie s VKA jako hlavní složkou). U pacientů s vysokým rizikem aterotrombotické příhody, včetně jedinců po komplexní PCI nebo s trombózou stentu v anamnéze, tak může být opodstatněné prodloužit dobu trojitě terapie s DAPT a NOAC na dobu až 30 dní. Naproti tomu pokračování s trojitou terapií po 30 dnech se zřídka zdá nutné.

Volba antikoagulancia i délka trojitě (i duální) terapie proto musí být nutně individuální v závislosti na riziku aterotrombotické, kardioembolické a krvácivé příhody. Důrazně se doporučuje stanovit formálně riziko rozvoje CMP a srdeční ischemické příhody s použitím validovaných nástrojů, jako jsou skórovací systémy CHA₂DS₂-VASc a Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Stanovení rizika krvácení by mělo vyvolat úsilí o snížení počtu nebo omezení účinku reverzibilních faktorů rizika krvácení. U všech pacientů je nutno podporovat užívání inhibitorů protonové pumpy spolu s kombinací antiagregancii a antikoagulancii.

Dávkování NOAC při duální/trojitě terapii

Není známo, zda rivaroxaban v dávce 15 mg QD (s dávkou sníženou na 10 mg QD u pacientů se středně závažně sníženými renálními funkcemi), která byla podávána ve studii PIONEER (Open-label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention), je u pacientů s AKS a/nebo podstupujících PCI dostatečná pro prevenci CMP, protože uvedená studie (stejně jako tři další studie s NOAC) neměla statistickou sílu pro hodnocení jednotlivých sledovaných parametrů účinnosti. Naproti tomu dávky NOAC schválené pro prevenci CMP byly ověřovány v odpovídajících studiích s duální vs. trojitou terapií pro apixaban (5 mg BID), dabigatran (110/150 mg BID) i edoxaban (60 mg QD); ve všech třech studiích byly dávky sníženy podle příslušných standardních kritérií. Dávkování NOAC se proto musí řídit obecnými publikovanými a schválenými kritérii se snižováním dávky podle pravidel pro jednotlivá NOAC.

Přidání velmi nízké dávky rivaroxabanu (2,5 mg BID) snížilo u pacientů s AKS bez FS – ve srovnání se samotnou DAPT – incidenci ischemických příhod včetně trombózy stentu (i když se zvýšením incidence krvácení). Stejná dávka se používala v rámci „triple“ terapií s NOAC ve studii PIONEER; její ochranný účinek před CMP ve spojení s FS však zatím nebyl stanoven, což činí tuto strategii nevhodnou pro pacienty s FS po AKS/PCI.



Obr. 17 – Antikoagulační léčba po elektivní PCI nebo AKS u pacientů s FS. „Zkrátit/snížit intenzitu“: např. vysazením kyseliny acetylsalicylové nebo inhibitoru P2Y₁₂ již o něco dříve. „Prodloužit/zintenzivnit“: např. pokračováním s trojkombinací po delší dobu nebo pokračováním s inhibitorem P2Y₁₂ po delší dobu. A: kyselina acetylsalicylová 75–100 mg 1× denně; C: clopidogrel 75 mg 1× denně; tica: ticagrelor 90 mg 2× denně. * Pokud je po propuštění pacienta nutno pokračovat s trojkombinací, dává se přednost clopidogrelu před ticagrelorem (pro který chybějí údaje). AKS – akutní koronární syndrom; BMS – holý kovový stent; DES – lékový stent; FS – fibrilace síní; IM – infarkt myokardu; NOAC – přímá perorální antikoagulantia; PCI – perkutánní koronární intervence; PPI – inhibitor protonové pumpy; RIA – ramus interventricularis anterior.

Výběr inhibitoru P2Y₁₂

Doporučené postupy ESC pro léčbu FS z roku 2020 nepovažují používání ticagreloru nebo prasugrelu jako součást režimu triple terapie za vhodné. Ve srovnání s clopidogrelem zvyšuje ticagrelor u pacientů s duální terapií riziko krvácení. I když ve výše uvedených studiích typu RCT užívalo inhibitor P2Y₁₂ – ve srovnání s clopidogrelem – pouze málo pacientů, zdál se přínos ve smyslu sníženého rizika krvácení při duální terapii s NOAC jako hlavní složkou – ve srovnání s trojitou terapií s VKA jako hlavní složkou – být zachován bez ohledu na typ inhibitoru P2Y₁₂. U pacientů po AKS s vysokým rizikem koronární trombozy koronárních tepen a nízkým rizikem krvácení, u nichž by jinak byla léčba trojkombinací buď s VKA, nebo NOAC jako hlavní složkou nutná, by místo toho bylo možno zvažovat duální terapii s NOAC plus ticagrelorem. Proto je nutné získat v tomto ohledu další údaje, včetně údajů ze speciálně navržených studií typu RCT. Ve skutečnosti může být inhibice krevních destiček nedostatečná až u 40 % pacientů užívajících clopidogrel. Není známo, zda při úvahách o vynechání kyseliny acetylsalicylové bude mít posouzení antiagregační odpovědi na clopidogrel a úprava dané strategie (tzn. převedení pacienta na ticagrelor nebo znovuzavedení kyseliny acetylsalicylové) za daných okolností nějaký přínos.

Léčba pacientů s chronickým koronárním syndromem

Až donedávna byly k dispozici pouze nepřímé údaje ze zásadních studií typu RCT fáze III stejně jako několik údajů z observačních studií odpovídajících na otázku, zda by mohlo být bezpečné převést pacienty s CCS na NOAC

v monoterapii. Japonská multicentrická, otevřená studie AFIRE (Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease) prokázala, že pokračování v podávání rivaroxabanu v dávce 15 mg QD v monoterapii po jednom roce od revascularizačního výkonu u pacientů s FS nejenže snížilo riziko krvácení podle klasifikace ISTH (primární sledovaný parametr bezpečnosti), ale i non-inferioritu této strategie z hlediska primárního složeného sledovaného parametru kardiiovaskulárních příhod (CMP, systémová embolie, IM, nestabilní angina pectoris vyžadující revascularizaci) nebo úmrtí z jakékoli příčiny ve srovnání s kombinací rivaroxabanu a protidestičkové léčby. Studie byla ukončena předčasně pro zvýšenou mortalitu v rameni s kombinační léčbou. I když není formálně jasné, zda tyto výsledky platí i pro jiné NOAC, jiné dávky a jiné populace, naznačují uvedené údaje, že – jak uvádějí aktuální doporučené postupy ESC pro léčbu FS – je nutno většinu pacientů s FS a s chronickou ICHS převést na NOAC v monoterapii bez antiagregancia (obr. 17).

Pro léčbu a péči o pacienty s FS a AKS nebo CCS je nutno uvažovat o vypracování místních standardních operačních postupů na základě dostupných důkazů a nedávno publikovaných doporučených postupů ESC pro léčbu FS a NSTE-AKS.

Scénář 1: koronární intervence u pacientů s fibrilací síní užívajících nová perorální antikoagulantia

Provádění PCI (plánované nebo neplánované) u pacientů užívajících NOAC se liší od PCI během léčby podáváním

VKA z několika důvodů, a je přitom třeba vzít v úvahu různé okolnosti a neznámé faktory včetně:

- doby podání poslední dávky, adherence a ledvinné funkce;
- variability ledvinných funkcí v akutní situaci;
- blokády jediného faktoru II nebo Xa vs. multifaktorální antagonismus;
- neznalosti míry antikoagulace (bez výsledků validovaných testů), a tedy
- nejistoty ohledně případného periprocedurálního „vršení“ dalších antikoagulancií atd.

Dočasné vysazení krátkodobě působícího NOAC může umožnit bezpečné periprocedurální zahájení antiagregační léčby a standardních lokálních antikoagulačních postupů (obr. 18). Naproti tomu u neinvazivně léčených pacientů s AKS lze dále podávat NOAC.

V současnosti se kvůli zkrácení expozice duální nebo trojitě terapii po výkonu, ale i proto, aby se předešlo nutnosti opakovaných intervencí, používají přednostně lékové stenty nové generace. Pouze balonkovou angioplastiku nebo bypass je vždy nutno zvažovat jako alternativu u pacientů vyžadujících chronickou antikoagulaci, protože tak lze omezit potřebu dlouhodobé léčby dvojkombinací nebo trojkombinací. Dnes již není důvod volit holý kovový stent jako strategii pro zkrácení doby DAPT.

Podrobnější diskusi o možných scénářích (elektivní PCI, NSTEMI-AKS, infarkt myokardu s elevací úseku T) lze nalézt

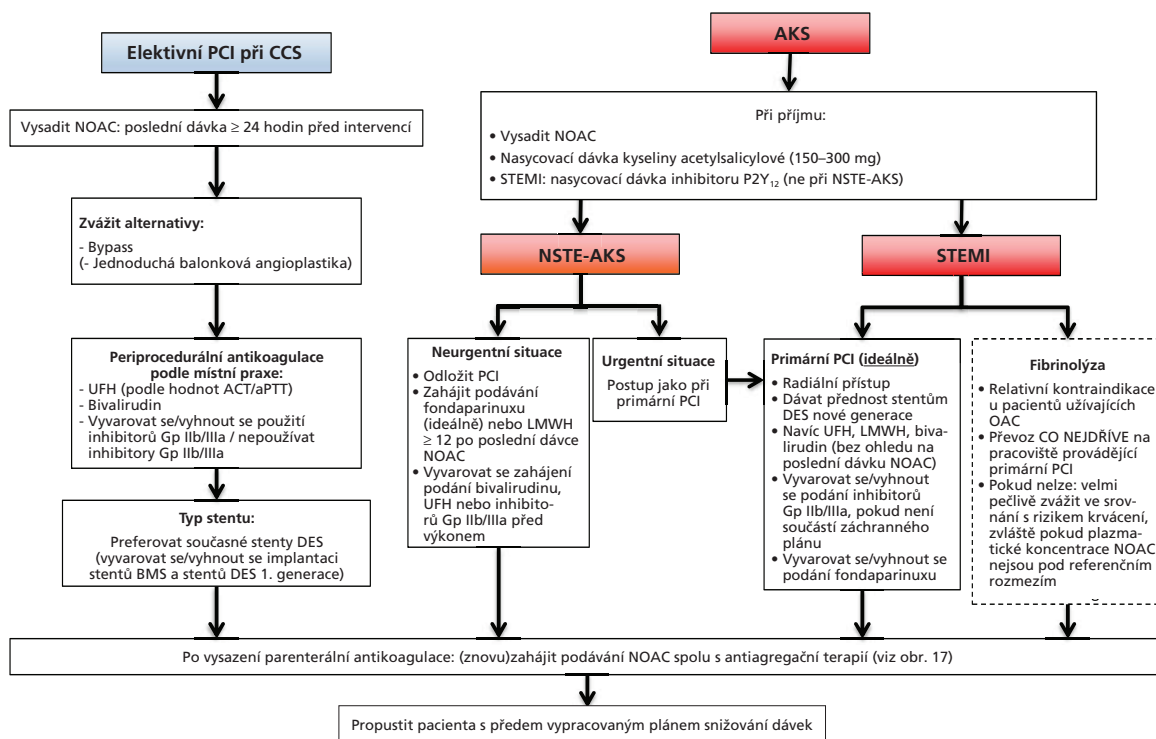
v doprovodném materiálu originálního textu online a jejím přehledu na obrázku 18.

Scénář 2: péče o pacienty po nedávném akutním koronárním syndromu (< 1 rok), u nichž znovu došlo k rozvoji fibrilace síní

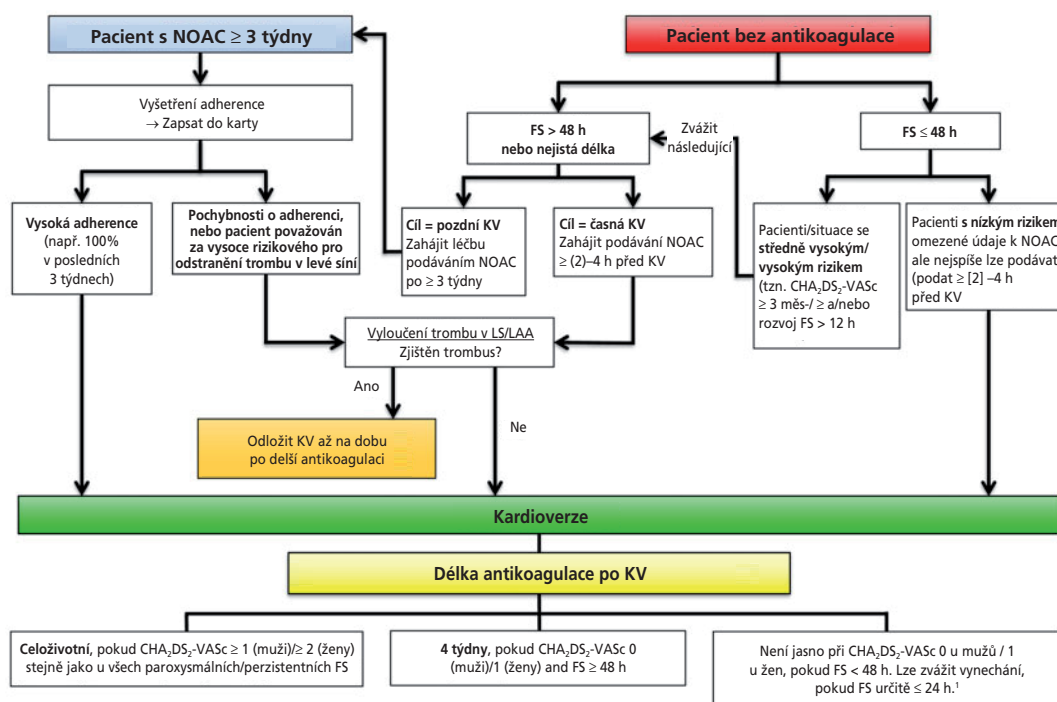
U nemocných bez indikace k užívání OAC se doporučné postupy pro léčbu AKS přiklání k provádění DAPT po dobu až jednoho roku po akutní příhodě; vysoce rizikovní pacienti by přitom mohli potřebovat ještě delší DAPT. U pacientů s AKS a s velmi vysokým rizikem krvácení však současné doporučené postupy ESC uvádějí kratší doby DAPT (3–6 měsíce). Pokud dojde v prvním roce po AKS k rozvoji FS a je indikována antikoagulace, je nutno zahájit podávání NOAC a vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení důkladně zvážit pokračování v DAPT. Po jednom měsíci od příhody lze u většiny takových pacientů kyselinu acetylsalicylovou vysadit, jak již bylo popsáno výše.

Scénář 3: u pacienta s chronickým koronárním syndromem (akutní koronární syndrom ≥ 1 rokem) dojde k rozvoji fibrilace síní

Pacientům s CCS, u nichž dojde k rozvoji FS, je nutno podat antikoagulaci v závislosti na jejich skóre CHA₂DS₂-VASc (které podle definice musí být ≥ 1). Jak již bylo



Obr. 18 – Akutní řešení elektivní PCI nebo AKS u pacientů s FS a užívajících NOAC. AKS – akutní koronární syndrom; ACT – aktivovaný koagulační čas; aPTT – aktivovaný protrombinový čas; BMS – holý kovový stent; CCS – chronický koronární syndrom; DES – lékový stent; FS – fibrilace síní; LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; PCI – perkutánní koronární intervence; NSTEMI-AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; UFH – nefrakcionovaný heparin.



Obr. 19 – Průběh rozhodování o kardioverzi (v závislosti na délce arytmie a předchozí antikoagulaci) u pacientů s FS léčených podáváním NOAC. FS – fibrilace síní; KV – kardiovaskulární; LAA – ouško levé síně; LS – levá síň; NOAC – přímá perorální antikoagulancia.

uvedeno výše, je – podle výsledků čtyř zásadních studií s NOAC (do nichž bylo zařazeno až 15–20 % pacientů po předchozím IM) a výsledků studie AFIRE (Atrial Fibrillation and Ischaemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease) – u těchto pacientů ideální strategií nejspíše podávání NOAC bez antiagregancia. Přidání antiagregancia je nutno zvážit pouze u jednotlivých pacientů s velmi vysokým rizikem ischemie a nízkým rizikem krvácení.

Léčba trombu v levé komoře srdeční po infarktu myokardu u pacientů s fibrilací síní

Vzhledem k tomu, že chybějí randomizované studie, je i nadále nejisté, zda v léčbě trombu v levé komoře komplikující rozsáhlý infarkt myokardu, bude účinné podání NOAC. Z jedné observační studie vyplynulo, že podávání NOAC bylo – ve srovnání s podáváním VKA pacientům (většinou bez FS) s trombem v levé komoře – spojeno s vyšší incidencí tromboembolických příhod, zatímco ostatní pacienti vykazovali podobnou incidenci rozpuštění trombu. I když reziduální zkreslení nikdy nelze v těchto situacích zcela vyloučit, je nutno považovat podávání VKA, dokud nebudou k dispozici nové údaje, za standard péče o pacienty s trombem v levé komoře. Pouze ve velmi speciálních situacích (např. nemožnost monitorovat koncentrace VKA, nestabilní INR přes maximální úsilí atd.) lze zkusit podávat NOAC po jednoznačném informování pacienta o absenci údajů a dosud neschváleném použití této lékové skupiny v dané situaci a po jeho výslovném souhlasu s plánovaným postupem.

Kardioverze u pacienta léčeného podáváním NOAC

Na základě současných doporučených postupů ESC je nutno u pacientů s FS trvající > 48 hodin (nebo s neznámou dobou trvání) podstupujících elektrickou nebo farmakologickou kardioverzi provádět účinnou perorální antikoagulaci po dobu alespoň tří týdnů před kardioverzí, případně musí transezofageální echokardiografie (TEE) ještě před kardioverzí vyloučit, bez ohledu na skóre CHA₂DS₂-VASc, přítomnost trombů v levé síni. Je nutno rozlišovat dva různé scénáře: elektrická kardioverze u pacienta dlouhodobě užívajícího NOAC, který dnes potřebuje kardioverzi, a kardioverze u pacienta bez antikoagulace (obr. 19).

Otázky týkající se praktické péče o pacienty s kardioverzí po ≥ 3 týdnech podávání NOAC i o pacienty s FS trvající > 48 hodin nebo ≤ 48 hodin bez léčby podáváním NOAC shrnují obrázek 19 a doprovodný materiál originálního textu online.

Délka antikoagulace po kardioverzi

Perorální antikoagulace po kardioverzi musí pokračovat podle doporučení příslušných postupů ESC pro léčbu FS. Dlouhodobá péče o pacienty po kardioverzi závisí na skóre CHA₂DS₂-VASc daného pacienta. Pro muže i ženy se skóre CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, resp. ≥ 3 platí doporučení 1. třídy pro dlouhodobou antikoagulaci nezávisle na „úspěšnosti“ kardioverze. To platí i pro FS s jasným „spouštěčem“ včetně plicní embolie, sepse nebo větší operace, protože spouštěč nevylučuje základní strukturální nebo cévní faktory spojené se zvýšeným rizikem tromboembolie. Při

FS trvající ≥ 48 hodin a s nízkým skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (0 u mužů, 1 u žen) je nutno s antikoagulací pokračovat po dobu čtyř týdnů od kardioverze.

Naproti tomu není známo, jak dlouho (pokud vůbec) je nutno u druhé z výše uvedených skupin provádět antikoagulaci, pokud FS trvá kratší dobu (zvláště $< 12\text{--}24$ hodin). Tito pacienti mohou skutečně mít navíc kratší epizody FS, která sama vymizí (tzn. „spontánní kardioverzi“) epizody FS, u nichž optimální antikoagulační strategie není v současnosti známa. Vzhledem k celkově nízkému riziku tromboembolie u těchto pacientů se nezdá, že by byla nutná dlouhodobější a zvláště celoživotní antikoagulace. Aktuální doporučené postupy pro léčbu FS naznačily možnost upustit od antikoagulace po kardioverzi u pacientů s jednoznačnou délkou FS ≤ 24 hodin a s velmi nízkým rizikem CMP ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 0 u mužů nebo 1 u žen).

Péče o pacienta s prokázaným trombem v oušku levé síně

Kardioverze se nesmí provádět u pacientů, u nichž TEE prokáže trombus v oušku levé síně. Dosud nebyly (a nejspíš ani nikdy nebudou) provedeny prospektivní studie s přesně definovanými sledovanými parametry a s dostatečnou statistickou silou pátrající po nejlepší antikoagulační strategii (včetně NOAC vs. VKA) v dané situaci.

Dříve bylo standardem podávání VKA (v případě potřeby s překlenutím doby do operace podáváním heparinu) s důsledným sledováním a monitorováním INR až do rozpuštění trombu. Podle jedné prospektivní studie došlo při standardní dávce rivaroxabanu (20 mg/den) k rozpuštění trombu v 41,5 % (22 z 53 pacientů), což je hodnota srovnatelná s údajem z retrospektivního registru, v němž došlo k rozpuštění trombu v levé síni u 60 z 96 pacientů (62,5 %) léčených heparinem/warfarinem. I jedna malá studie prokázala úplné rozpuštění trombu dagibatranem v dávce 150 mg BID u 17 z 19 pacientů (89,5 %) vs. 17 z 22 pacientů (77,3 %) s aplikací warfarinu. Jiná prospektivní studie s dagibatranem (NCT02256683) zastavila zařazování, její výsledky však dosud nebyly publikovány. Ve studii EMANATE (Eliquis evaluated in acute cardioversion compared to usual treatments for anticoagulation in subjects with NVAF) byla incidence rozpuštění trombu podobná jako u pacientů užívajících apixaban (52 %; 12/23), případně LMWH/VKA (56 %; 10/18). Tyto údaje byly podpořeny důkazy z observačních studií naznačujících podobnou incidenci rozpouštění trombů při použití NOAC vs. režim zahrnující LMWH/VKA. Dohromady tyto údaje znamenají, že použití NOAC pro rozpouštění trombů v levé síni může představovat schůdnou alternativu (většina údajů byla získána s apixabanem a rivaroxabanem), zvláště u pacientů, kteří dobře nesnášejí VKA nebo u nichž nelze dosáhnout dostatečné úpravy INR.

Pokud nedojde během sledování – přes potvrzenou důslednou adherenci k režimu NOAC – k rozpuštění trombu, je nutno použít individualizovaný přístup, což může znamenat převedení na jiný typ NOAC (z přímého inhibitoru trombinu na inhibitor faktoru Xa nebo naopak), nebo léčbu podáváním VKA nastavenou podle hodnoty INR. Některá pracoviště popsala uzávěr LAA u pacientů s perzistujícím trombem. Konečně dlouhodobě přítomné tromby se mohou časem změnit na organizované a fixní,

což umožní kardioverzi za předpokladu, že by obnova sinusového rytmu měla pro pacienta značný přínos a převýšila jakékoli reziduální riziko tromboembolie. Všechny výše uvedené strategie nejsou podloženy spolehlivými důkazy a je jasné, že je třeba provést v tomto směru další studie.

Pacienti s FS a akutní CMP během terapie podáváním NOAC

Incidence ischemické CMP u pacientů s FS užívajících NOAC je 1–2 % za rok. K rozvoji CMP může dojít i přes důslednou adherenci k předepsané farmakoterapii, ale plazmatické koncentrace NOAC mohou korelovat jak se závažností CMP (jako je tomu v případě INR u pacientů užívajících VKA), tak s uzávěrem velkých cév. Studie s malými skupinami pacientů a kontrol i observační studie zjistily, že podání NOAC v dostatečné dávce v průběhu rozvoje ischemické CMP je spojeno s nižší závažností a příznivějším výsledným stavem než u pacientů s FS bez antikoagulace.

Intracerebrální krvácení (intracerebral bleeding, ICB) tvoří 8–15 % případů CMP v Evropě a USA. Celkem 15–25 % všech případů ICB souvisí s prováděním perorální antikoagulace. Studie typu RCT prokázaly incidenci ICB 0,13–0,37 % za rok u pacientů s FS užívajících NOAC, zatímco incidence nitrolebního krvácení (intracranial hemorrhage, ICH; zahrnujícího i subarachnoidální, epidurální a subdurální krvácení) je 0,23–0,55 % za rok. Retrospektivní analýza výsledků amerického nemocničního projektu „Get With the Guidelines-Stroke“ a japonská databáze zjistily příznivější výsledný stav při užívání NOAC ve srovnání s VKA, což je v rozporu s výsledky přechodných studií uvádějícími podobný výsledný stav a 25–40% mortalitu po ICB v souvislosti s užíváním NOAC. Všichni pacienti s CMP užívající NOAC vyžadují okamžitou pozornost neurologa/lékaře odborníka na CMP, kteří rozhodnou o nejlepším postupu léčby.

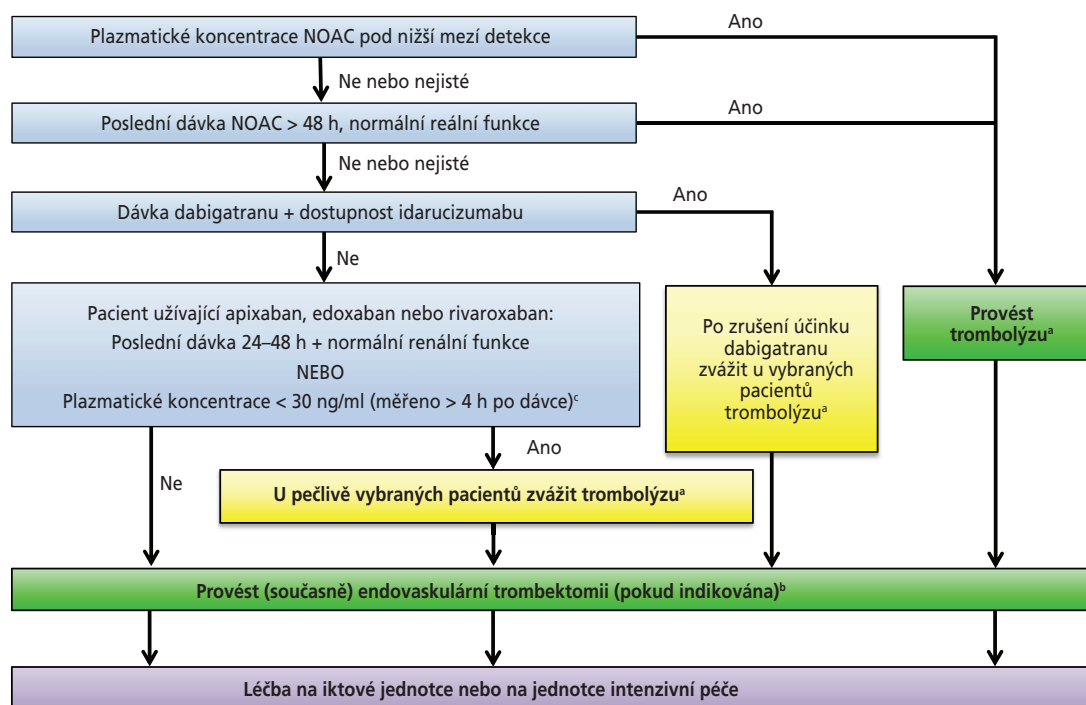
Péče o pacienty s FS, kteří užívají NOAC a ocitnou se v akutní fázi CMP

Zásady péče o pacienty s FS, kteří užívají NOAC a ocitnou se v akutní fázi ischemické CMP, jsou shrnuty na obrázku 20 a v doprovodném materiálu originálního textu online. Péče o pacienty s FS, kteří v akutní fázi nitrolebního krvácení užívají NOAC, je popsána v doprovodném materiálu originálního textu online.

Péče o pacienty s FS po akutní fázi CMP

Pacienti s FS po ischemické CMP nebo tranzitorní ischemické atace

Alternativní (a léčitelné) příčiny CMP musejí být posouzeny u každého pacienta s FS. Neexistují žádné důkazy ze studií typu RCT, které by dávaly přednost jednomu NOAC před druhým nebo převodu z jednoho NOAC na druhé u pacientů s tranzitorní ischemickou atakou (TIA) nebo s ischemickou CMP během užívání NOAC. Léčba musí být individualizovaná s odpovídajícím dávkováním a vyšet-



Obr. 20 – Akutní léčba akutní ischemické cévní mozkové příhody s významným neurologickým deficitem u pacienta užívajícího NOAC.

^a Systémová trombolýza indikována pouze v nepřítomnosti (jiných) kontraindikací intravenózní aplikace rt-PA podle oficiálního schválení.

^b Endovaskulární trombektomie indikována pouze při uzavření cílové cévy, výkon je indikován a podle aktuálních důkazů proveditelný.

^c Podle konsenzu expertů. NOAC – přímá perorální antikoagulancia.

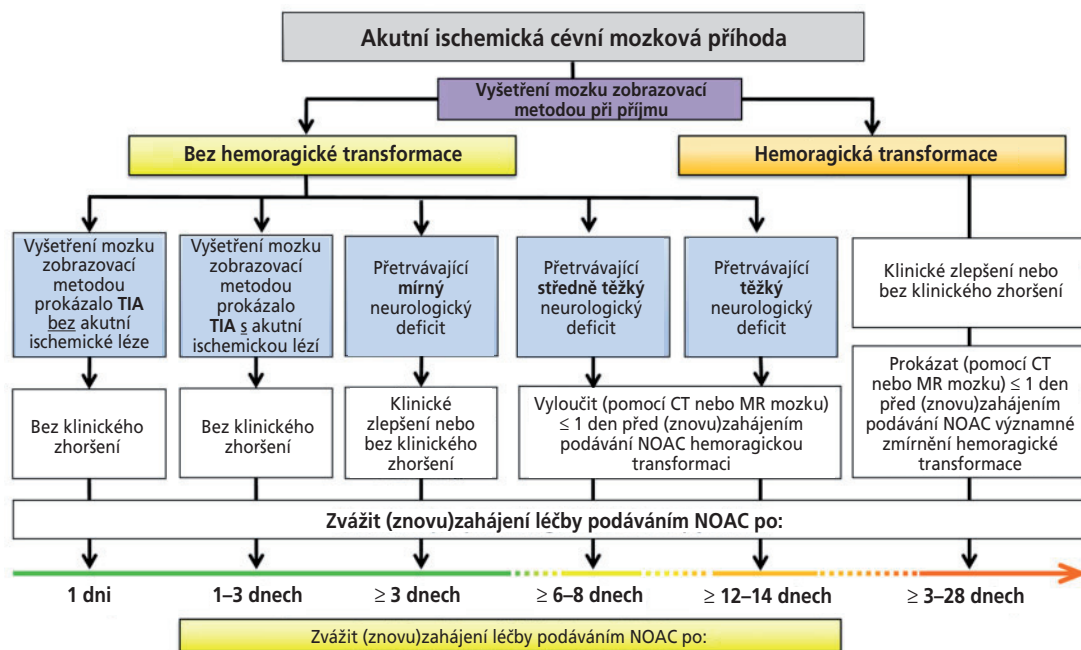
řením konkrétních komorbidit a sepsáním komedikace daného pacienta (viz kapitolu Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování). Stanovení adherence alespoň v době rozvoje CMP může napomoci měření plazmatických koncentrací NOAC v době příjmu do nemocnice.

Protože se s narušením hematoencefalické bariéry zvyšuje riziko sekundární hemoragické transformace, musí (znovu)zahájení perorální antikoagulace vyvažovat riziko recidivy ischemické CMP vs. riziko krvácení z parenchymu. Údaje z velkých studií typu RCT chybějí, protože studií s NOAC fáze III se nemohli zúčastnit pacienti, kteří prodělali CMP v posledních 7–30 dnech před zařazením; v případě těžké CMP to bylo 3–6 měsíců. Protože studie typu RCT stále ještě probíhají, vycházejí současná doporučení z konsenzuálního názoru, z výsledků observačních studií a z analýz údajů jednotlivých pacientů v prospektivních kohortových studiích. V doporučených postupech ESC pro léčbu FS z roku 2020 se uvádí, že perorální antikoagulaci „je nutno (znovu)zahájit co nejdříve z neurologického hlediska (ve většině případů během prvních dvou týdnů)“. Doporučené postupy AHA/ASA z roku 2019 dospěly k závěru, že „u většiny pacientů s akutní ischemickou CMP [acute ischemic stroke, AIS] v přítomnosti FS je rozumné zahájit perorální antikoagulaci mezi 4 a 14 dny po nástupu neurologických symptomů“. Podle nedávno vydaného expertního konsenzu Evropské organizace pro CMP (European Stroke Organisation, ESO) „nelze stanovit optimální čas pro zahájení antikoagulace u pacientů s AIS“.

V současnosti probíhá několik randomizovaných studií [např. ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (NCT03759938), TIMING (NCT02961348), START (NCT03021928), AREST

(NCT02283294)] zaměřených na časné vs. pozdní (znovu)zahájení podávání NOAC po akutní ischemické CMP; očekává se, že jejich výsledky budou publikovány v letech 2021/2022. V mezidobí je nutné mít k dispozici praktické rady pro toto časté klinické dilemma. Jak poprvé uvedla praktická příručka EHRA z roku 2015 (2015 EHRA Practical Guide), lze s antikoagulací podáváním NOAC pokračovat (podle předpisu a schváleného použití) nebo ji zahájit další den u pacientů s TIA po vyloučení ICB/sekundární hemoragické transformace vyšetřením zobrazovacími metodami a po zvážení rozsahu akutních ischemických změn na mozku dokumentovaných uvedenými metodami. Pokud se nepředpokládá, že by rozsah infarktu výrazně zvýšil riziko hemoragické transformace u pacientů s mírnou CMP, lze perorální antikoagulaci zahájit ≥ 3 dny po AIS (obr. 21). U pacientů se středně závažnou CMP lze antikoagulaci zahájit po ≥ 6–8 dnech, a u pacientů se závažnou CMP po ≥ 12–14 dnech, poté, co byla opakovaným vyšetřením mozku zobrazovacími metodami (výpočetní tomografií [CT], nebo magnetickou rezonancí [MR]) vyloučena sekundární hemoragická transformace. Jak již bylo konstatováno výše, uvedená časová období a jednotlivé kroky představují praktické rady jako názor expertů až do doby, než bude k dispozici více důkazů. Zdá se, že v těchto složitých situacích je nutno řídit se názory a radami multidisciplinárního týmu.

Rozhodnutí o (znovu)zahájení perorální antikoagulace v rámci celostního přístupu k pacientovi musí rovněž brát v úvahu případnou přítomnost trombu v levé síni (oušku levé síně), nebo prokázanou cerebrální amyloidní angiopatii. Nicméně i když je mozkové mikrokrevní



Založeno na názorech expertů! Dosud nejsou k dispozici žádné údaje ze studií typu RCT

Obr. 21 – (Znovu)zahájení antikoagulace po TIA/CMP. Bez potvrzených důkazů/údajů ze studií typu RCT, založeno na názorech expertů. Zvážit zařazení pacientů do probíhající studie. (Znovu)zahájit pouze v nepřítomnosti kontraindikací, a pokud se neočekává, že by rozsah CMP podstatnou měrou zvýšil riziko sekundární hemoragické transformace. Zvážit kratší odklady před (znovu)zahájením podávání NOAC v případě velmi vysokého rizika recidivy CMP (např. trombus v LA[A]) a bez hemoragické transformace při kontrolním vyšetření mozku zobrazovací metodou (CT nebo MR). CMP – cévní mozková příhoda; CT – výpočetní tomografie; MR – magnetická rezonance; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; RCT – randomizovaná klinická studie; TIA – tranzitorní ischemická ataka.

(cerebral microbleed, CMB), zachycené magnetickou rezonancí, nezávisle spojeno se zvýšeným rizikem symptomatického ICH, je spojeno i s rizikem recidivy AIS, přitom zátěž CMB v souvislosti s ICB je nutno teprve definovat. Přítomnost samotného CMB nemusí sama o sobě ovlivnit rozhodnutí neprovádět antikoagulaci.

Vzhledem k rychlému nástupu účinku NOAC i k souvisejícímu riziku krvácení se „překlenutí“ doby (bridging) do intervence heparinem před (znovu)zahájením podávání NOAC ani aplikace LMWH jako antikoagulancia nedoporučuje. Pokud se zahájení OAC u pacientů s AIS odloží, je nutno podle názoru expertů před zahájením podávat kyselinu acetylsalicylovou. V případě provádění perorální antikoagulace v období kolem rozvoje CMP je nutno podávání kyseliny acetylsalicylové odložit podle poločasů NOAC a ledvinných funkcí nebo musí vycházet z výsledků (specifických) testů srážlivosti. Podávání antiagreganci v sekundární prevenci CMP u pacientů s FS po AIS je nutno v době (znovu)zahájení podávání NOAC zastavit, pokud neexistuje jednoznačná indikace pro souběžné používání (např. nedávná implantace stentu do koronární tepny nebo karotidy).

Ve velké multicentrické kohortové studii zahrnující jedince přeživší CMP bylo užívání NOAC pacienty s FS v době propuštění z nemocnice spojeno s více dny strávenými doma a s nižší incidencí závažných kardiovaskulárních příhod než podávání VKA. Je třeba mít na paměti, že dvěma naprosto zásadními faktory pro optimální sekun-

dární prevenci CMP jsou vhodné dávkování NOAC a adherence pacientů.

Pacienti s FS a s ischemickou CMP v přítomnosti aterosklerózy

U vybraných pacientů s AIS a FiS může být nezbytné nebo lze zvážit přidání antiagreganci k NOAC na určitou dobu, pokud byla CMP pravděpodobně způsobena poškozením velkých cév (tzn. „symptomatická“ [intrakraniální, nitrolební] stenóza) nebo pokud byl pacientovi v poslední době implantován stent a předpokládá se nízké riziko krvácení. Nicméně důkazy pro tento přístup chybějí a je třeba provádět dalších studie. U pacientů s FS a s AIS v důsledku „symptomatické“ významné (highgrade) stenózy karotidy by se ideálně měla provést karotická endarterektomie (carotid endarterectomy, CEA), protože implantace stentu do karotidy vyžaduje kromě (duální) antiagregační terapie i perorální antikoagulaci s následně vyšším rizikem krvácení. Pacientům s FS podstupujících CEA se doporučuje podávat kyselinu acetylsalicylovou před výkonem a po několik dní po výkonu, její podávání by se však běžně mělo ukončit při znovuzahájení léčby podáváním NOAC. Pacienty s FS a s asymptomatickou aterosklerózou nebo stenózou vnitřní karotidy a/nebo nitrolebních tepen je nutno léčit statiny nebo perorálními antikoagulancii, bez nutnosti protidestičkové léčby, podobně jako při stabilní ischemické chorobě srdeční (viz kapitola Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční).

Pacienti s FS po nitrolebním krvácení

Pacienti s FS po krvácení do mozku

Kromě krátkodobé nepříznivé prognózy je ICB v přítomnosti FS spojeno i s pozdní ischemickou CMP a mortalitou, zčásti v důsledku vysazení antikoagulace po ICB. Spontánní ICB v anamnéze však podle oficiálně schváleného použití VKA i NOAC představuje kontraindikaci antikoagulace, pokud nebyla potlačena příčina krvácení (jako nekontrolovaná hypertenze, aneurysma nebo arteriovenózní malformace nebo farmakologická „triple“ terapie).

Na důkazech založené doporučené postupy pro užívání NOAC u pacientů s FS po ICB sice chybějí, probíhá však několik studií typu RCT (PRESTIGE-AF [NCT03996772], APACHE-AF [NCT02565693], NASPAF-ICH [NCT02998905], ASPIRE [NCT03907046], SoSTART [NCT03153150], A₃ICH [NCT03243175] a ENRICH-AF [NCT03950076]). Současné poznatky vycházejí z údajů observačních studií (většinou retrospektivních) s různými procenty pacientů s ICB a s FS, u nichž se obnovovala perorální antikoagulace převážně nebo výhradně podáváním VKA. Observační studie zahrnující pacienty s FS a ICB v anamnéze prokázaly, že znovuzahájení perorální antikoagulace podáváním NOAC vs. VKA bylo spojeno s podobnou až nižší incidencí ischemických CMP bez jiné (nebo dokonce nižší) incidence recidivujícího ICB. Stejně jako v případě observačních nerandomizovaných studií je však nutno brát v potaz publikační a selekční, i reziduální zkreslení (bias). V konsenzuálním dokumentu vydaném na závěr akce ESO Karolinska Stroke Update Conference se uvádí, že u vybraných pacientů s ICB může (znovu)zahájení OAC ve srovnání s nezahájením OAC zlepšit výsledný stav (stupeň doporučení C) a že „podávání NOAC je nutno dávat přednost před po-

dáváním VKA“ (stupeň doporučení C). Nedávno vydané doporučené postupy ESO uzavírají, že „o znovuzahájení perorální antikoagulace lze uvažovat po pečlivém zvážení rizik a přínosu“.

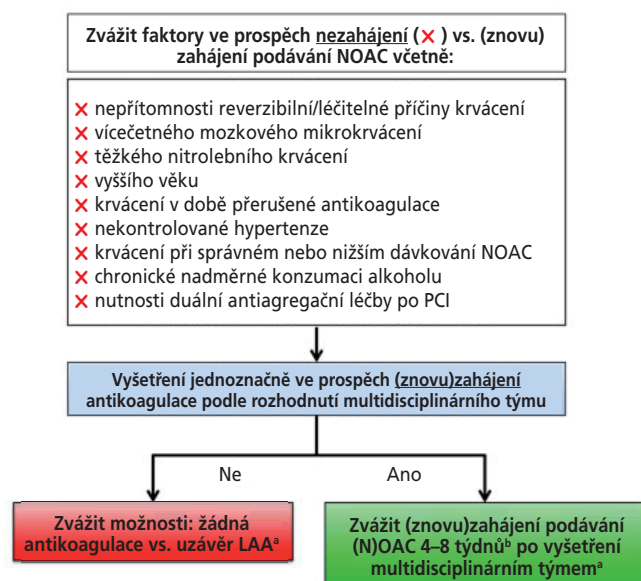
Proto, jak se uvádí v doporučených postupech ESC pro léčbu FS z roku 2020, je nutno zvážit každý případ samostatně a rozhodnout, zda (znovu)zahájit antikoagulaci (jakéhokoli typu) u pacientů, u nichž došlo k ICB v souvislosti s perorální antikoagulací (obr. 22). U všech pacientů po ICB je naprosto nezbytná přiměřená úprava krevního tlaku. Otázku, zda genetické polymorfismy, jako jsou genotyp apolipoproteinu E nebo hodnoty cholesterolu lipoproteinů o nízké hustotě, předpovídají pravděpodobnost recidivy ICB, musí zodpovědět prospektivní studie. Vzhledem k vysokému riziku recidivy ICB u pacientů s cerebrální amyloidní angiopatií je nutno u nich provádět antikoagulaci.

Podobně jako při řešení ICB v souvislosti s podáváním VKA lze – pokud je individuální riziko kardioembolické CMP vysoké a předpokládá se nižší riziko recidivy ICB – znovuzahájit podávání NOAC 4–8 týdnů po ICB.

Jak se uvádí v doporučených postupech ESC pro léčbu FS z roku 2020 a v doporučeních ESO, je u pacientů s FS po ICB, po důkladném zvážení rizik a přínosu, potenciální alternativou dlouhodobé antikoagulace uzávěr LAA. Uvedená strategie nicméně vyžaduje období antiagregační nebo antikoagulační léčby po uvedeném výkonu, která s sebou rovněž nese riziko recidivy ICB. Bezpečnost a účinnost kratší antiagregační terapie nejsou známy. Důkazy ze studií typu RCT ohledně uzávěru LAA po ICB v souvislosti s perorální antikoagulací chybějí, protože počet pacientů s FS po ICB se ve většině randomizovaných studií neuvádí. Pacienti s FS po ICB, u nichž se uvažuje o uzávěru LAA, by se ideálně měli rovněž zařazovat do již probíhajících RCT, jako jsou CLOSURE-AF (Left Atrial Appendage CLOSURE in Patients With Atrial Fibrillation at High Risk of Stroke and Bleeding Compared to Medical Therapy: a Prospective Randomized Clinical Trial, NCT03463317), STROKECLOSE (Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage, NCT02830152) a CLEARANCE (Comparison of LAA-Closure vs. Oral Anticoagulation in Patients With NVAF and Status Post Intracranial Bleeding, NCT04298723).

Pacienti s FS po subarachnoidálním krvácení

Ve studiích typu RCT byla u pacientů s FS užívajících NOAC incidence subarachnoidálního krvácení (subarachnoid hemorrhage, SAH) < 0,1 % za rok. Existuje málo důkazů na to, aby bylo možno poskytovat jakékoli rady ohledně znovuzahájení perorální antikoagulace u pacientů s FS po SAH. Dříve, než se vůbec začne uvažovat o znovuzahájení perorální antikoagulace u pacientů s FS po SAH, je třeba provést důkladné angiografické vyšetření, odstranit jakákoli větší aneurysmata nebo arteriovenózní malformace a multidisciplinární tým (složený z neurologů, neurochirurgů a neuroradiologů) musí stanovit budoucí riziko opakovaného krvácení. Pokud dojde u pacientů s FS užívajících NOAC k původu SAH, který nelze odstranit, je zřejmě rozumné léčbu antikoagulací vůbec znovu nezačít. Lze zvážit uzávěr LAA (chybí jakékoli údaje z RCT), ideálně v rámci randomizované studie.



Obr. 22 – (Znovu)zahájení antikoagulace po nitrolebním krvácení. ^a Bez důkazů ze studií typu RCT; ideálně zařadit pacienty do probíhajících studie. ^b Vyšetření mozku zobrazovací metodou povinné před (znovu)zahájením podávání (N)OAC. LAA – ouško levé síně; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; PCI – perkutánní koronární intervence.

Pacienti s FS po epidurálním hematomu nebo subdurálním hematomu

Ve studiích typu RCT byla incidence subdurálního a epidurálního hematomu u pacientů s FS užívajících NOAC < 0,2 %, resp. < 0,1 % za rok. I když nejsou k dispozici žádné specifické údaje, zdá se, že lze bez obav zahájit nebo znovuzahájit perorální antikoagulaci přibližně čtyři týdny po (chirurgickém odstranění) epidurálního nebo subdurálního (SDH) krvácení v *důsledku poranění*, zvláště u pacientů bez závislosti na návykových látkách nebo alkoholu, případně bez významného rizika pádu (viz kapitolu NOAC u osob v pokročilém věku a u osob se seniorskou křehkostí). V závislosti na klinických projevech a rozsahu hematomu se doporučuje provést před (znovu)zahájením perorální antikoagulace vyšetření mozku zobrazovací metodou (CT nebo MR). Nicméně při přiměřeně vysokých dávkách NOAC, nebo pokud se antikoagulace v době vzniku epidurálního hematomu nebo SDH (*ne v důsledku poranění*) vůbec neprovádí, není nutno perorální antikoagulaci (znovu)zahajovat přesto, že podle americké retrospektivní kohortové studie je riziko ischemické CMP v období čtyř týdnů po netraumatickém SDH zvýšené.

NOAC u osob v pokročilém věku a u osob se seniorskou křehkostí

Užívání NOAC u starších populací

Incidence FS s věkem pozvolna stoupá; v roce 2050 budou 4,4 % světové populace ve věku nad 80 let. U starších pacientů s FS má velký význam prevence CMP, protože riziko rozvoje CMP s přibývajícím věkem prudce stoupá. Po zavedení NOAC do běžné praxe se počet vystavovaných předpisů na NOAC starším osobám zvýšil, ale perorální antikoagulace se i nadále nedostatečně používá až u 30 % pacientů s vysokým rizikem CMP.

Do všech studií s léčbou podáváním NOAC při FS byli zařazováni významně velké populace starších jedinců (definovaných jako osoby ≥ 75 let) v rozmezí od 31 % do 43 % v jednotlivých studiích a zahrnujících více než 27 000 starších pacientů, u nichž bylo hodnoceno užívání NOAC. Incidence CMP byla u starších věkových skupin užívajících NOAC snížena podobně jako ve skupinách užívajících VKA. Významné bylo zjištění, že u těchto starších pacientů bylo vyšší absolutní riziko spojeno s větším poklesem absolutního rizika při užívání NOAC než VKA, což znamenalo, že ve srovnání s mladšími pacienty bylo nutno léčit méně pacientů. Zatímco incidence nitrolebního krvácení zůstává nižší při užívání jakéhokoli NOAC ve srovnání s VKA, byl zaznamenán statisticky významný vliv věku na zvýšení incidence závažného extrakraniálního krvácení při vyšší dávce dabigatranu. Naopak nebyla pozorována žádná interakce mezi věkem a incidencí závažného extrakraniálního krvácení – ve srovnání s celkovými údaji ze všech studií – při podávání apixabanu, edoxabanu nebo rivaroxabanu. Navíc se zdálo, že incidence závažného krvácení je nižší při užívání apixabanu a edoxabanu ve srovnání s VKA i ve vyšších věkových skupinách. Observační registry s údaji od starších kohort naznačují, že riziko krvácení v souvislosti s věkem je zřejmě ve shodě s údaji z dosavadních studií.

Výsledný stav pacientů s FS je příznivější, pokud používají vs. nepoužívají perorální antikoagulaci, a pokud ji používají, pak NOAC, a ne VKA. Proto se u této populace dává přednost NOAC, což je ve shodě s představami současných doporučených postupů ESC. Čistý klinický přínos perorální antikoagulace se s přibývajícím věkem snižuje v důsledku konkurujících si rizik krvácení a úmrtí, ale přetrvává déle při užívání NOAC než VKA. Zatímco syndromy křehkosti a zhoršování kognitivních funkcí jsou spojeny s vyšší mortalitou a nedostatečným používáním perorální antikoagulace, zůstávají její přínosy u těchto populací zachovány. Dokonalejší nástroje pro predikci mohou pomoci vyhledávat osoby, u nichž bude – v důsledku časného úmrtí – přínos pravděpodobně nejnižší, ale jednoznačné důkazy pro spolehlivé vyhledávání, u nichž by se *a priori* neměla provádět perorální antikoagulace, v současnosti chybějí.

Studie ELDERCARE-AF je jedinou studií hodnotící užívání NOAC (edoxaban ve velmi nízké dávce, 15 mg QD) u starších pacientů s FS, považovaných za nevhodné pro standardní léčbu perorálními antikoagulancii. V této studii (provedené v Japonsku a omezené na japonské pacienty) vedlo podávání edoxabanu v dávce 15 mg QD ke snížení absolutního rizika rozvoje CMP o 4,4 % za rok ($p < 0,001$) za cenu statisticky nevýznamného absolutního zvýšení incidence závažného krvácení o 1,5 % za rok. V současnosti není známo, zda lze uvedená zjištění aplikovat i na jiné populace, než jsou Japonci. Pokud se výše uvedená zjištění potvrdí i u jiných etnik, mohla by se taková strategie stát alternativou u starších pacientů považovaných za nevhodné pro užívání NOAC v plné dávce, případně u starších pacientů, u nichž by užívání NOAC v plné dávce s jejich souhlasem bylo spojeno s vyšším rizikem. Je žádoucí pátrat po důkazech, které by výše popsaná zjištění potvrdily, protože velmi vysoký věk zůstává v tomto kontextu pro klinickou praxi velkou hádankou. Jak je uvedeno výše, režim s užíváním edoxabanu v nižší dávce (30 mg/15 mg) vs. vyšší dávce (60 mg/30 mg) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 byl spojen s o 43 % vyšším rizikem ischemické CMP, přičemž riziko invalidizující (zneschopňující) nebo fatální CMP bylo u obou dávkovacích režimů podobné a riziko závažného krvácení nebo prodělání předem definovaného primárního sledovaného parametru (CMP, systémová embolie, závažné krvácení nebo úmrtí) bylo nižší při režimu s edoxabanem v nižší dávce. Tyto výsledky byly stabilní (a v případě primárního sledovaného parametru snad ještě výraznější; p pro interakci = 0,077) u pacientů ≥ 75 let vs. < 75 let.

U starších pacientů přibývá případů cerebrální amyloidní angiopatie a CMB a jejich přítomnost zvyšuje riziko nitrolebního krvácení (viz kapitulu Pacienti s fibrilací síní léčení podáváním NOAC, u nichž proběhla akutní cévní mozková příhoda). Mozková mikrokrevní jsou známou postihem malých mozkových cév a lze je detekovat na sekvencích při vyšetření mozku magnetickou rezonancí s citlivostí na hemosiderin. Toto vyšetření může napomoci při stanovení rizika nitrolebního krvácení u starších osob, zvláště u jedinců s ICH v anamnéze. I když je prevalence CMB podobná, byla popsána statisticky významně vyšší zátěž CMB u pacientů užívajících VKA ve srovnání s podáváním NOAC. Podle doporučených postupů ESC pro

Tabulka 13 – Užívání NOAC pacienty se seniorskou křehkostí

Všeobecná zdatnost Osoby, které se těší dobrému zdraví, jsou aktivní, energické a motivované. Tito lidé mají pravidelně hodně pohybu. Patří mezi jedince v nejlepší kondici na svůj věk.

Průměrný zdravotní stav Osoby bez aktivních symptomů onemocnění, jsou nicméně méně zdatné než jedinci v kategorii 1. Často cvičí nebo jsou příležitostně aktivní, např. sezonně.

Soběstačnost Osoby s dobře kompenzovanými zdravotními obtížemi, nejsou však pravidelně aktivní s výjimkou rutinního chzení.

Zranitelnost I když v každodenních činnostech nejsou tyto osoby závislé na jiných, jejich aktivity často omezují různé symptomy. Často si stěžují na to, že už toho tolik nezvládnou a/nebo se během dne cítí unaveni.

Mírná seniorská křehkost U těchto osob je zpomalení nápadnější a potřebují hodně pomáhat s všedními (ale náročnějšími) denními činnostmi (finance, doprava, těžší domácí práce, medikace). Mírná seniorská křehkost typicky postupně ztěžuje nakupování, samostatné chzení a pohyb mimo domácí prostředí, přípravu jídla a provádění domácích prací.

Středně významná seniorská křehkost Postižené osoby potřebují pomoc při všech činnostech mimo domácí prostředí a s úklidem doma. Doma jim často působí potíže chůze po schodech, potřebují pomoc při koupání a mohly by potřebovat alespoň nějakou pomoc (radit a být jim po ruce) při oblékání.

Vysoký stupeň seniorské křehkosti Platí pro osoby absolutně závislé na péči druhých bez ohledu na příčinu (funkční stav nebo zhoršení kognitivních funkcí). I tak se tyto osoby zdají být ve stabilizovaném stavu bez vysokého rizika úmrtí v nejbližší době (v rámci ~6 měsíců).

Velmi vysoký stupeň seniorské křehkosti Naprostá závislost na okolí, blíží se konec života. Tyto osoby se typicky nezotaví ani z velmi lehkého onemocnění.

Terminální onemocnění Blíží se konec života. Do této kategorie patří osoby s očekávanou délkou života < 6 měsíců, které jinak nejsou zjevně nemocné.

Kanadská stupnice seniorské křehkosti ze studie Canadian Study of Health and Aging (CHSA) a založená na komplexním geriatrickém vyšetření včetně strukturovaného rozhovoru (<http://www.csha.ca>).

Rozhodnutí o antikoagulaci u pacientů se seniorskou křehkostí závisí na řadě faktorů (podrobnosti viz text). Zatímco všeobecná zdatnost nebo mírná seniorská křehkost jako taková obecně nepředstavuje žádný problém (vyznačeno zeleně), vysoký stupeň seniorské křehkosti a terminální onemocnění představují typickou kontraindikaci antikoagulace (vyznačeno červeně).

léčbu FS z roku 2020 je antikoagulace kontraindikována pouze v přítomnosti CMB.

Seniorská křehkost a pády

Seniorská křehkost

Seniorská křehkost se běžně definuje jako samostatný fenotyp a podle klinického úsudku jako funkční deficit podle speciální stupnice křehkosti (tabulka 13). Oba modely pomáhají vyhledávat pacienty s rizikem nebo s již prokázanou nedostatečnou fyziologickou rezervou, vysokým rizikem pádů, depresemi a demencí, zhoršeným fyzickým fungováním a zvýšenou mortalitou. Se seniorskou křehkostí a jí předcházejícími stavy se lze často setkat během procesu stárnutí; obojí vyvolává specifické otázky ohledně rizik a přínosu perorální antikoagulace. Experti se shodují na nutnosti provádět u všech starších křehkých pacientů komplexní geriatrické vyšetření. Seniorská křehkost je spojena se snižováním tělesné hmotnosti a s rizikem zhoršení renálních funkcí. Pro zajištění bezpečného dávkování NOAC je nutno pacienty pravidelně vážit a sledovat jejich ledvinové funkce (viz kapitulu NOAC u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nebo s pokročilým onemocněním jater). U jedinců s výraznou seniorskou křehkostí nebo v případech, kdy se nepředpokládá dlouhodobější přežití, nemusí být perorální antikoagulace nijak přínosná (tabulka 13).

Riziko pádu

Riziko pádu lze odhadnout pomocí jednoduchých nebo důmyslnějších pomůcek a nástrojů (tabulka 14). Pravděpodobnost pádu je u starších pacientů vyšší. Roční pre-

Tabulka 14 – Příklady stanovování rizika pádu

(A) Vysoké riziko pádu^a

Přítomnost jedné nebo více z níže uvedených příčin pádu v anamnéze

- Slabost dolních končetin
- Neschopnost udržet rovnováhu
- Porucha kognitivních funkcí
- Ortostatická hypotenze
- Užívání psychotropních látek
- Těžká artritida
- Točení hlavy

(B) Stanovení pravděpodobnosti pádu^b

1 bod za každé „ano“

Předchozí pády	Ano/ne
Užívání léků	
> 4	Ano/ne
Psychotropní látky	Ano/ne
Špatný zrak	Ano/ne
Omezené	Ano/ne
Poruchy čítí (hypestézie)	Ano/ne
Stoj semitandemový 10 s	Ano/ne
Stoj tandemový 10 s	Ano/ne
Vstávání ze židle 12 s	Ano/ne
Skóre	0–1 2–3 4–5 6+
Pravděpodobnost pádu za rok	7 % 13 % 27 % 49 %

Doporučuje se přístup multidisciplinárního týmu včetně formálního geriatrického vyšetření.

^a Upraveno podle Steffela et al.

^b Upraveno podle Tiedemann et al.

valence pádů z jakýchkoli příčin a pádů bez vysvětlitelné příčiny (non-accidental fall) u jedinců ve věku > 75 let, žijících ve vlastní domácnosti, může dosahovat až 25 %, resp. 8 %. Incidence pádů se zvyšuje při polypragmazonii a institucionální péči. Pády jsou kvůli riziku ICH často považovány za kontraindikaci perorální antikoagulace. Model analyticko-rozhodovacího procesu podle Markova, publikovaný v roce 1999, prokázal, že pacient by musel upadnout 295krát, aby riziko SDH převážilo přínos antikoagulace podáváním VKA. Výsledky těchto výpočtů mají významné limitace a není vůbec jisté, zda je lze aplikovat na současné každodenní podmínky. Nicméně vzhledem k dokonce ještě nižšímu riziku nitrolebního krvácení ve srovnání s VKA by počet osob, „které by musely upadnout“ (number needed to fall), musel být při užívání NOAC ještě vyšší.

Otázka pádů pacientů užívajících NOAC byla předmětem specifických subanalýz dvou studií fáze III. Ve studii ENGAGE-AF TIMI 48 byli pacienti prospektivně klasifikováni jako „vysoké riziko pádu“ a „nízké riziko pádu“ podle přítomnosti známých rizikových faktorů a komorbidit. U pacientů se zvýšeným rizikem pádu existovala vyšší pravděpodobnost zlomeniny kosti, závažného krvácení nebo život ohrožujícího krvácení a úmrtí. Podávání edoxabanu bylo spojeno s nižším rizikem těžkého krvácení, nitrolebního krvácení a nejzávažnějšími čistými klinickými sledovanými parametry představujícími benefit (sekundární a terciární čistý klinický sledovaný parametr) ve srovnání s užíváním VKA v obou patientských kategoriích; absolutní snížení rizika bylo větší u pacientů se zvýšeným rizikem pádu ve skupině s edoxabanem.

Ve studii ARISTOTLE byli pacienti s pádem v anamnéze starší a byla u nich pravděpodobnější diagnóza demence a cerebrovaskulárního onemocnění. U těchto jedinců bylo sice přítomno zvýšené riziko závažného krvácení a nitrolebního krvácení i úmrtí, avšak vyšší bezpečnost a účinnost apixabanu ve srovnání s warfarinem nebyla rozdílnou incidencí pádů (falling status) ovlivněna. U pacientů s pádem v anamnéze a užívajících apixaban nebyl zaznamenán ani jediný případ subdurálního krvácení.

Stejná zjištění byla popsána v observačních údajích naznačujících příznivější výsledný stav pacientů s rizikem pádu užívajících NOAC vs. VKA. Přesto je obecně zapotřebí opatrnosti, protože u pacientů užívajících NOAC byly zaznamenány i případy opožděného nitrolebního krvácení.

Lze tedy shrnout, že pády samy o sobě nejsou kontraindikací pro užívání NOAC (tabulka 14), je ale třeba přijmout nezbytná opatření a posoudit ovlivnitelné rizikové faktory krvácení (včetně, a to je důležité, souběžného užívání antiagregancií; viz kapitulu Praktické otázky zahájení léčby a sledování pacientů). Kromě toho je nutno všem pacientům nabídnout – ve snaze snížit riziko dalších pádů – odeslání na specializované pracoviště provádějící vyšetření a intervence u jedinců s rizikem pádu.

Porucha kognitivních funkcí a demence

S mírnou poruchou kognitivních funkcí stejně jako s demencí (těžká porucha kognitivních funkcí negativně

ovlivňující sociální fungování a/nebo fungování v zaměstnání) se lze ve starších věkových skupinách setkat často. Již samotná FS představuje rizikový faktor rozvoje demence a naopak přibývá důkazů, že provádění perorální antikoagulace může souviset se sníženým rizikem demence. Toto snížení rizika může být podobné při užívání VKA i NOAC; nicméně krátká doba v terapeutickém rozmezí byla u pacientů léčených podáváním VKA spojena s rozvojem demence.

Cévní mozková příhoda i nitrolební krvácení představují významné příhody pro pacienty s demencí, a tedy s vyšším rizikem – na rozdíl od nemocných bez demence – zhoršení kognitivních funkcí a fungování obecně, ztrátou nezávislosti a umístnění do ústavní péče (institucionalizace). Fibrilace síní u pacientů s demencí proto v rámci prevence CMP vyžaduje podobně důkladné vyšetření.

Při zvažování perorální antikoagulace u jedinců s demencí je třeba mít na paměti zvláště otázky adherence a bezpečnosti. Všechny pacienty s demencí je nutno důkladně vyšetřit z hlediska schopnosti chápat zásady a rozhodovat v otázkách perorální antikoagulace při FS a současně si všimnout možného rozvoje CMP a krvácení. Pokud toho není pacient schopen, měl by lékař nejspíše doporučit léčbu na principu „nejvyššího zdravotního zájmu“. Tyto skutečnosti je třeba zdokumentovat a podat vysvětlení jak pacientovi, tak nejbližším příbuzným/právnímu zástupci s jejich případným souhlasem.

Naprosto zásadní je adherence k perorální antikoagulaci. Je prokázáno, že demence ve spojení s dávkováním dvakrát denně ovlivňuje adherenci k užívání NOAC; v tomto směru mohou být užitečnými pomocníky dávkování jednou denně, krabičky s týdenní zásobou tabletek, různé „upomínáče léků“ nebo blistrové balení (viz kapitulu Praktické otázky zahájení léčby a sledování pacientů). Fakt, že někdo jiný může dohlížet na užívání medikace pacienty s demencí, může paradoxně zaručit adherenci. U této populace mohou být užitečné i telemedicína pro zvýšení adherence k léčbě při demenci a další pomocné technické prostředky. U starších pacientů s FS lze doporučit opakované a pravidelné vyšetřování kognitivních funkcí, zvláště se zaměřením na posouzení jejich schopnosti dodržovat předepsaný režim antikoagulace.

Užívání NOAC osobami s vysokou a nízkou tělesnou hmotností

Tělesná hmotnost a index tělesné hmoty (BMI) představují významné proměnné v distribuci léčiv a plazmatických koncentracích. Existují obavy, že pokud není snadno dostupné měření antikoagulačního účinku, nemusí být užívání NOAC při extrémních hodnotách tělesné hmotnosti s případnou možností předávkování i podávkování dostatečně účinné a bezpečné. V randomizovaných studiích s NOAC při FS (nebo s žilní tromboembolií) nebyly tělesná hmotnost ani BMI vyřazovacími faktory, i když snižování dávek při nižší tělesné hmotnosti (≤ 60 kg) bylo povinné jak u apixabanu (pokud navíc věk ≥ 80 let a/nebo kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl), tak u edoxabanu.

Užívání NOAC pacienty s vysokou tělesnou hmotností

Vliv obezity na plazmatické koncentrace NOAC

Od roku 1975 se incidence obezity ztrojnásobila a Světová zdravotnická organizace dnes považuje obezitu za epidemii. V roce 2016 mělo nadváhu (BMI > 25 kg/m²) 1,3 miliardy osob. Obezita zvyšuje riziko FS (pravděpodobně v důsledku elektrické modulace srdečních síní) i riziko recidivy FS po úspěšné ablaci. Proto je hubnutí nedílnou součástí multidisciplinárního přístupu k prevenci a léčbě pacientů s FS a obezitou.

Obezita ovlivňuje farmakokinetiku léčiv včetně distribučního objemu (zvláště lipofilních léčiv) stejně jako jejich vylučování. Je prokázáno, že průtok krve ledvinami CrCl je při obezitě zvýšený a může zvýšit vylučování perorálních antikoagulancií. Řada studií s VKA naznačila, že obézní pacienti vyžadují vyšší dávky a delší zaváděcí období pro dosažení terapeutických hodnot INR.

První studie s *dabigatranem* nenalezly žádný vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetické proměnné, i když analýzy údajů starších zdravých jedinců nezahrnovaly údaje velmi obézních pacientů. Ve studii RE-LY však pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg měli o 21 % (na nižší dávku normalizované) minimální koncentrace léčiva než pacienti s tělesnou hmotností 50–100 kg. Výsledky primárních sledovaných parametrů účinnosti a bezpečnosti byly u pacientů s hodnotami tělesné hmotnosti ≥ 100 kg vs. 50–99 kg vs. < 50 kg podobné (Ezekowitz a spol., předneseno na kongresu ESC v roce 2014).

Farmakokinetické údaje *rivaroxabanu* i *apixabanu* nejdříve ukazovaly na změny distribučního objemu a polohy v závislosti na tělesné hmotnosti v celém rozsahu hmotností; nicméně tyto změny nebyly považovány za významné z klinického hlediska. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 nebyly pozorovány žádné změny plazmatických koncentrací *edoxabanu* ani jeho farmakodynamického účinku na faktor Xa u obézních pacientů ani u pacientů s normální tělesnou hmotností.

Účinnost a bezpečnost NOAC u obézních pacientů

Objevily se obavy o spolehlivost antikoagulačního účinku NOAC u obézních pacientů. Ve studii RE-LY nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve výskytu CMP nebo systémové embolie mezi *dabigatranem* vs. *warfarinem* u obézních (≥ 100 kg) vs. neobézních pacientů. Byly však publikovány kazuistiky popisující selhání léčby při nízkých plazmatických koncentracích *dabigatranu* u pacientů s těžkou obezitou (BMI ≥ 40 kg/m²).

Podobně nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi užíváním *apixabanu* vs. *warfarinu* u obézních pacientů (v obou případech obezita definována jako BMI > 40 kg/m² nebo 120 kg), *rivaroxabanem* vs. *warfarinem* (obezita definována jako BMI ≥ 35 kg/m²) ani *edoxabanem* vs. *warfarinem* (BMI > 40 kg/m²). Ve studii ROCKET-AF však pouze 620 pacientů mělo velmi vysoký BMI (≥ 40 kg/m²) a údaje ze studie RE-LY pro *dabigatran* nebyla pro tuto hodnotu uvedena. Naproti tomu do studií ARISTOTLE a ENGAGE AF-TIMI 48 bylo zařazeno 1 003, resp. 1 149 pacientů s BMI ≥ 40 kg/m².

V incidenci závažného krvácení nebyl pozorován žádný rozdíl mezi obézními vs. neobézními pacienty užívajícími *dabigatran* vs. *warfarin*, *rivaroxaban* vs. *warfarin* ani *edoxaban* vs. *warfarin*. Relativně více případů závažného krvácení se vyskytlo při užívání *apixabanu* vs. *warfarinu* u pacientů s BMI ≥ 30 kg/m² vs. nižšími hodnotami BMI stejně jako při tělesné hmotnosti > 120 kg vs. < 120 kg, i když incidence závažného krvácení byla ještě nižší při užívání *apixabanu* vs. VKA i u obézních pacientů.

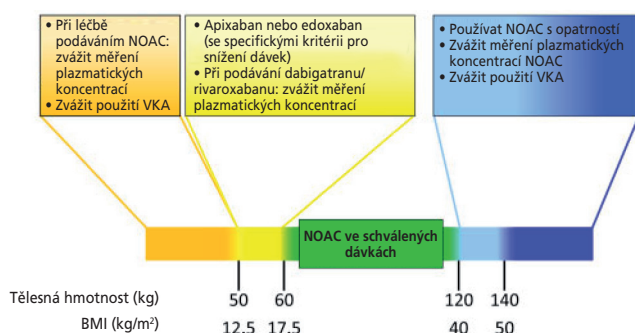
Několik studií z denní klinické praxe popsalo nepodstatné zvýšení incidence sledovaných parametrů u obézních vs. neobézních pacientů užívajících NOAC. Systematický přehled a metaanalýza vlivu tělesné hmotnosti na účinnost a bezpečnost NOAC ve srovnání s VKA našla celkově vyšší účinnost při všech hodnotách tělesné hmotnosti (nízká, normální, nadváha i obezita) bez zvýšení incidence krvácení v kategoriích nízké tělesné hmotnosti a obezity, i když analýza neměla k dispozici žádné jiné kvalitní údaje než ty z původních čtyř zásadních studií. Dvě malé retrospektivní studie našly podobnou účinnost a bezpečnost NOAC i VKA ve skupině s extrémní obezitou; většina údajů byla dostupných pro *apixaban* a *rivaroxaban*, jedna studie uvedla vyšší počty případů TIA a CMP při užívání *dabigatranu* a ani jedna ze dvou studií neměla údaje pro *edoxaban*.

Na základě farmakokinetických vlastností a dostupných důkazů se zdá, že užívání všech NOAC je bezpečné a účinné až do hodnoty BMI 40 kg/m² (pokud se neberou v úvahu ostatní klinicky významné faktory). Pro hodnoty BMI ≥ 40 kg/m² jsou údaje méně spolehlivé.

Při BMI ≥ 50 kg/m² může být vhodné měřit plazmatické koncentrace kteréhokoli NOAC (i pokud se vezmou v úvahu přirozené přidružené limity; viz kapitola Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí), případně převést pacienta na léčbu podáváním VKA (obr. 23). Odpověď na otázku, zda je lepší měřit minimální nebo maximální koncentrace, musí přinést další výzkum; vzhledem k vyšší reprodukcibilitě a těsnější korelaci s klinickými sledovanými parametry se obecně přikláníme k měření minimálních koncentrací, přičemž maximální koncentrace by se měly měřit pouze ve vybraných případech.

Užívání NOAC po bypassu žaludku

Léčba obezity bariatrickým výkonem může významnou měrou ovlivnit koncentrace léčiv v důsledku účinků operace na místa a povrch vstřebávání léčiv, hodnotu pH, průtok krve, dobu průchodu léčiv GIT i účinků pooperační restriční diety. Hlavní (předpokládané) místo vstřebávání se liší podle antikoagula, nicméně se předpokládá, že ke vstřebávání dochází převážně v proximální části tenkého střeva a v menší míře v distálním žaludku. Svůj význam má i způsob provedení bypassu žaludku, protože současně provedený bypass proximálního segmentu tenkého střeva může vést k tomu, že se léčiva dostanou do distálních segmentů s vysokým obsahem P-gp, a sníží se tak celkové vstřebávání. Nároky na týdenní dávky VKA se po bypassu žaludku mění; většina autorů uvádí počáteční pokles s následným pozvolným nárůstem v bezprostřední pooperační fázi. Byly sice popsány případy rezistence na *warfarin* po bypassu žaludku, ale ani rozsáhlejší resekce v oblasti GIT obvykle nemá větší přetrvávající účinek na antikoagulaci *warfarinem*.



Obr. 23 – Podávání NOAC pacientům s podváhou a nadváhou. Podrobnosti viz text. BMI – index tělesné hmotnosti; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; RCT – randomizovaná klinická studie; VKA – antagonisty vitamínu K.

Vstřebávání *dabigatranu* může být ovlivněno (sníženo) vyšším pH a použitím antacid (tabulka 4). I když se to za normálních okolností nepovažuje za důležité, mohou tyto změny u pacientů po bypassu žaludku hrát jistou roli. Biologická dostupnost *rivaroxabanu* použitého v prevenci CMP při FS (20 mg, 15 mg) se zvyšuje konzumací jídla, nejspíše v důsledku lipofility *rivaroxabanu* a jeho omezené rozpustnosti ve vodě; pokud se *rivaroxaban* dostane do distálních segmentů žaludku, může dojít k omezení jeho vstřebávání a následně snížení jeho plazmatických koncentrací. *Rivaroxaban* (v dávce pro prevenci CMP) tak nemusí představovat – v důsledku potenciálně významně snížené expozice – ideální primární léčivo po bypassu žaludku. Jedna malá studie popsala očekávané hodnoty *dabigatranu* a *apixabanu*, ale nižší než očekávaná rozmezí u pěti ze sedmi pacientů užívajících *rivaroxaban* (včetně všech čtyř s rukávovou gastrektomií). *Edoxaban* je vysoce a mírně rozpustný při kyselých, resp. neutrálních hodnotách pH a k jeho vstřebávání dochází hlavně v proximální části střeva. Z výsledků jedné studie vyplynulo, že podání tohoto léčiva přímo do distálního segmentu střeva snížilo jak maximální (C_{max}), tak celkové koncentrace *edoxabanu* v plazmě (AUC).

Konečně výběr antikoagulancia po bariatrickém výkonu se vždy liší případ od případu, protože spolehlivé důkazy z klinické praxe chybějí, zvláště pro NOAC. Protože koncentrace VKA jsou zřejmě ovlivněny bypassem žaludku nejméně a cílové rozmezí INR je dobře definováno, může převedení pacienta na VKA představovat schůdnou alternativu. Pokud se použití NOAC považuje za nezbytné, je vhodné změřit plazmatické koncentrace (minimální i maximální) (viz kapitolu Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí). Výsledek musí posoudit multidisciplinární tým na pracovišti s dostatečnými zkušenostmi; navíc je několik fyziologických parametrů po bypassu žaludku nestabilních, takže je nutné v průběhu času měření opakovat.

Užívání NOAC pacienty s nízkou tělesnou hmotností

Žádná univerzální definice nízké tělesné hmotnosti neexistuje, i když řada západních regulačních agentur považuje BMI < 18,5 g/m² za podváhu. Nízká tělesná hmotnost může zvýšit expozici jakémukoli NOAC a ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností tak zvýšit i riziko

krvácení. Incidence krvácení se může zvýšit i při užívání VKA pacienty s podváhou. Důležitá je skutečnost, že u pacientů s nízkou tělesnou hmotností se lze setkat i s jinými charakteristikami a komorbiditami, jež mohou zvyšovat riziko CMP i krvácení včetně vysokého věku, seniorské křehkosti, nádorového onemocnění a CKD. Je nutno rovněž poznamenat, že u pacientů s podváhou může v důsledku jejich zmenšené svalové hmoty docházet k nadhodnocení renálních funkcí (zvláště pokud se použije rovnice MDRD).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat antikoagulaci u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (obr. 23). Při tělesné hmotnosti ≤ 60 kg je nutno snížit dávku *apixabanu* u pacientů ve věku ≥ 80 let a/nebo sérovou koncentrací kreatininu ≥ 133 mmol/l [1,5 mg/dl] i *edoxabanu* (viz kapitolu Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování; tabulka 2), přičemž samotná nízká tělesná hmotnost není důvodem pro snížení dávky *rivaroxabanu* ani použití nižší dávky *dabigatranu*.

Jak *apixaban*, tak *edoxaban* vykazovaly – ve srovnání s *warfarinem* – stabilní účinnost a bezpečnost u pacientů s podváhou při srovnání s celkovými populacemi studií. Koncentrace léčiv a inhibice faktoru Xa se při analýze údajů ze studie ENGAGE AF-TIMI 48 mezi pacienty s nízkou tělesnou hmotností (rozmezí 30–55 kg) a pacienty se střední tělesnou hmotností nelišily. Obě léčiva proto lze považovat za nejvhodnější pro pacienty vážící ≤ 60 kg preferovanou volbou.

Dabigatran, hodnocený *post hoc* u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg), vykazoval, ve srovnání se zbývajícím částí kohorty studie, stabilní účinnost, pouze s náznakem zvýšené incidence krvácivých příhod u pacientů s nižším BMI (zvláště < 20 kg/m²; Ezekowitz a spol., předneseno na kongresu ESC 2014). I výsledky observačních studií naznačily, že nízký BMI může sloužit jako nezávislý prediktor krvácivých příhod u *dabigatranu*, a jedna metaanalýza zaznamenala i trend k vyšší incidenci krvácení při podávání *dabigatranu* ve vyšší dávce pacientům s nízkou tělesnou hmotností. Často i CKD jako komorbidita může učinit z *dabigatranu* méně vhodnou alternativu pro pacienty s podváhou.

V exploratorní analýze údajů ze studie ROCKET-AF vykázal *rivaroxaban* v rámci s pacienty s nižší tělesnou hmotností podobnou účinnost a bezpečnost, avšak pouze při srovnání pacientů ≤ 70 kg s pacienty s tělesnou hmotností > 70 kg. Pro pacienty s tělesnou hmotností < 60 kg nebo < 50 kg, s FS a pacienty užívajícími *rivaroxaban*

v plné dávce nebyly uvedeny žádné konkrétní výsledky. Výsledky následných metaanalýz a údaje z observačních studií byly z hlediska bezpečnosti rivaroxabanu u pacientů s nízkou tělesnou hmotností i u pacientů s těžkou podváhou (< 50 kg) uklidňující, nicméně přetrvávají limity (zvláště ve smyslu reziduálního zkreslení).

Pokud je zapotřebí podávat jedincům s nízkou a velmi nízkou tělesnou hmotností NOAC, lze pro kontrolu případného hromadění léčiva v organismu zvážit měření minimálních koncentrací. Nelze však nabídnout žádná na důkazech založená doporučení ohledně (dalšího) snížení dávek v případech, kdy jsou minimální koncentrace nad očekávaným rozmezím (viz kapitolu Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí).

Užívání NOAC u jiných populací

Speciální otázky týkající se užívání NOAC sportovci a ženami v reprodukčním věku jsou diskutovány v doprovodném materiálu originálního textu online.

Epilepsie a NOAC

Rozsah problematiky

Příčiny epilepsie mohou být jak genetické, tak získané, přičemž druhá skupina příčin zahrnuje úrazy, CMP, nádory a infekce mozku. Epilepsie po CMP není nijak neobvyklá. Riziko záchvatů se uvádí v rozmezí od 7 % do 11,5 % celkově po CMP a 3–6 % v případě kardioembolické CMP. Incidence recidivy nevyprovokovaného záchvatu po CMP může dosáhnout hodnoty až 71 % a prevence těchto epizod podáváním AED je žádoucí zvláště u pacientů s antikoagulací. Rozvoj epilepsie po CMP predikuje i řada charakteristik CMP spojených s FS, jako je poškození kůry mozkové, povodí mozkových tepen, vícečetné infarkty, těžký deficit a hemoragická transformace.

Antikoagulace představuje pro epileptiky zvláštní riziko. Zatímco většina záchvatů u starších osob a po CMP vykazuje fokální aktivitu, pacienti, u nichž dojde k rozvoji záchvatu bez aury, nebo vzácných atonických křečí jsou obzvláště vnímaví na poranění hlavy. Rizikem tonické složky generalizovaných záchvatů je pokousání jazyka.

Potenciální lékové interakce

Řada AED významně indukuje jaterní enzymy (např. etosuximid, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon) nebo jsou mírnými induktory (např. oxcarbazepin, lamotrigin, tiagabin), takže potenciálně snižují účinnost VKA i některých NOAC (tabulka 7). Jiná AED inhibují jaterní metabolismus (felbamát, topiramát, valproát, vigabatrin), a při užívání VKA mohou zvýšit riziko krvácení. Valproát může mít nepředvídatelné účinky na CYP3A4. Studie se zvířaty a/nebo u lidí naopak naznačily, že carbamazepin, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin a kyselina valproová mohou indukci aktivity P-gp tlumit účinek NOAC. Novější AED třetí generace, jako brivaracetam, lacosamid a eslicarbazepin, mohou mít menší sklon k vyvolávání DDI. Antiepileptika mohou navíc nepřímo působit na koagulační systém, např. vyvolávat trombocytopenii nebo dysfunkci krevních destiček.

Bylo publikováno několik málo kazuistik o DDI mezi NOAC a AED (tabulka 7). Jako většina DDI byla dosud uvedena snížená účinnost NOAC v důsledku výše uvedených mechanismů. U jedné skupiny pacientů bylo popsáno zvýšené riziko krvácení při užívání fenytoinu. U jiné tchaj-wanské retrospektivní kohorty užívající různá NOAC a 11 různých AED byla nalezena větší spojitost mezi krvácením a současným předepisováním, tedy užíváním fenytoinu, kyseliny valproové nebo levetiracetamu, to však pravděpodobně nelze zevšeobecňovat pro jiné populace. Po dotazu i u výrobce léčiva nebyla bohužel provedena žádná studie spolehlivě hodnotící účinek levetiracetamu na plazmatické koncentrace NOAC a výskyt příhod v klinické praxi u dostatečně velké kohorty pacientů „z reálného světa“ užívajících současně obě léčiva. Důrazně voláme po provedení takových studií (ne pouze s levetiracetamem, ale i s jinými AED), které by usnadnily rozhodování v klinické praxi u této obtížně léčitelné patientské populace.

Praktické rady

Na téma DDI mezi NOAC a AED chybějí spolehlivé důkazy a mezinárodní kompendia pro léčiva se v této otázce příliš neshodují. V případech, kdy je žádoucí léčba podáváním AED pacientům s FS a epilepsií, kteří se léčí podáváním NOAC, je nezbytná vysoká míra ostražitosti vůči případným DDI (viz kapitolu Farmakokinetika a lékové interakce u NOAC) i pravidelná kontrola (dodržování protokolů) interdisciplinárním týmem zahrnujícím ošetřujícího kardiologa, neurologa, lékaře primární péče a klinického farmakologa. Obzvláště při komedikaci antiepileptiky se často doporučuje měření koncentrací NOAC v plazmě podobně jako dávkování antikonvulzancií v závislosti na jejich plazmatických koncentracích. Jak již však bylo naznačeno a je uvedeno v kapitole Měření hodnot NOAC v plazmě: technika měření, indikace, úskalí – na rozdíl od situace s měřením koncentrací AED – se tento přístup neopírá o žádné důkazy získané z klinických studií s definovanými sledovanými parametry, zvláště pokud se týče dávkování NOAC na základě jejich naměřených hodnot. Takové pacienty je proto nutno léčit na odborných pracovištích s rozsáhlými zkušenostmi s měřením koncentrací NOAC v plazmě a s interpretací výsledků.

Užívání NOAC Asiaty a jinými etniky jiného než kavkazského původu

Již dříve bylo prokázáno, že etnická příslušnost je jedním z faktorů nedostatečného užívání VKA, nedostatečné úpravy INR a zvýšené incidence CMP a úmrtnosti u bělošských vs. nebělošských populací. Za významné faktory pro tento rozdíl ovlivňující účinnost a bezpečnost prevence CMP při FS byly označeny rozdíly v tělesné hmotě a genetické polymorfismy v systému cytochromu P450. Faktory vnějšího okolí jako strava a životospráva, socioekonomický a edukační status představují významné zkreslující prvky, jež nelze vždy snadno oddělit od biologických účinků. Často se rovněž hovoří o obavách, že výsledky velkých studií s NOAC nemusejí být obecně platné pro všechna etnika, s nimiž se lze v každodenní klinické praxi setkat.

Do všech velkých studií fáze III s dabigatranem, rivaroxabanem, apixabanem, a edoxabanem při FS byla zařazována převážně bělošská populace (70 %, resp. 82,9 %,

62,7 % a 76,5 %). I když počty zařazených asijských pacientů byly poměrně vysoké (16 %, resp. 12,7 %, 14,5 % a 13,6 % ve studiích RE-LY, resp. ROCKET-AF, ARISTOTLE a ENGAGE AF-TIMI 48), byly do uvedených studií zařazeny poměrně nižší počty Hispánců (6,9 %, resp. neuvedeno pro studii ROCKET-AF, 19,8 % a 12,4 %) a mnohem nižší procenta černošských pacientů (1 %, resp. 1,3 %, 1,2 %; neuvedeno ve studii ENGAGE AF-TIMI 48).

NOAC u Asiátů

Celkově představují Asiaté velmi rozmanitou etnickou skupinu. Asijské pacienty jsou ohroženi zvýšeným rizikem rozvoje jak CMP, tak krvácení. Z údajů z poslední doby lze skutečně usuzovat, že riziko CMP může narůstat od věku 50–55 let a že u asijských pacientů bude možná nutno modifikovat skórovací systém CHA₂DS₂-VASc. U pacientů užívajících VKA byla prokázána nižší účinnost v prevenci ischemické CMP při vyšším riziku nitrolebního krvácení u asijských vs. neasijských pacientů, což nejspíše souviselo s nižším terapeutickým rozmezím (TTR) v kombinaci s častěji se vyskytujícími zdroji CMP nekardioembolické etiologie. Příslušnost k asijskému etniku může ovlivňovat i metabolismus a vylučování NOAC, minimální koncentrace a aktivitu inhibitorů faktoru Xa v důsledku nižší tělesné hmotnosti a zvýšené incidence onemocnění ledvin, což omezuje možnost jednoduše extrapolovat údaje bělošské populace.

Do všech čtyř studií fáze III s NOAC bylo zařazeno celkem > 8 600 asijských pacientů. Stejně jako v předchozích studiích byla incidence nitrolebního krvácení i ischemické CMP vyšší u Asiátů než u neasijské populace. Snížení incidence závažného (hlavně nitrolebního) krvácení bylo nejméně stejně výrazné, ne-li vyšší, při užívání NOAC vs. VKA Asiaty, což mohlo naznačovat možná ještě vyšší bezpečnost oproti pacientům neasijského původu. Navíc, a co je důležité, nebyly pozorovány žádné známky snížené účinnosti v prevenci CMP a systémové embolie při všech schválených režimech užívání NOAC. Tato zjištění byla do velké míry potvrzena v observačních registrech.

Celkově uvedené údaje naznačují, že NOAC mohou představovat preferovanou lékovou skupinu pro antikoagulaci i u asijských pacientů, přičemž tento poznatek se může vztahovat i na asijské pacienty s nízkou tělesnou hmotností.

Černoši, Hispánci a další etnika

Je prokázáno, že černoští pacienti mají nižší incidenci FS, ale zřejmě vyšší riziko CMP. Incidence CMP při FS je rovněž zřejmě vyšší a výsledný stav může být horší u Hispánců než u nehispanšských pacientů. Proto by i tyto pacienty byly obzvláště zajímavou skupinou z hlediska výsledného stavu při užívání NOAC, avšak (jak již bylo uvedeno výše) počty černošských a hispánských pacientů zařazených do čtyř zásadních studií s NOAC byly poměrně nízké.

Subanalýzy údajů pro různá etnika prokázaly pro

- *dabigatran* (RE-LY):
- zachovanou účinnost a sníženou incidenci ICH ve všech etnických skupinách ve srovnání s VKA,
- účinnost a bezpečnost vs. warfarin byla zachována u pacientů zařazených v Latinské Americe.
- *rivaroxaban* (ROCKET-AF):

- účinnost a bezpečnost vs. warfarin byly podobné pro všechna etnika a oblasti zařazování pacientů,
- snížená incidence ICH vs. VKA u všech etnik in (při vyšší incidenci ICH u černošských vs. bělošských pacientů).
- *apixaban* (ARISTOTLE):
- žádný rozdíl mezi pacienty zařazenými v Latinské a Severní Americe nebo v Evropě z hlediska účinnosti a bezpečnosti vs. VKA,
- riziko ICH vyšší u pacientů zařazených v Latinské Americe vs. Evropa.
- *edoxaban* (ENGAGE AF-TIMI 48):
- vyšší riziko ICH u latinskoamerických pacientů vs. u nelatinskoamerických pacientů,
- statisticky významné snížení incidence ICH u obou populací užívajících edoxaban vs. VKA.

Celkem tedy uvedené údaje ukazují, že NOAC by měla být preferovanou lékovou skupinou i pro černošské a hispánské pacienty, zvláště vzhledem k často náročné a suboptimální alternativě VKA (což může být zčásti důsledkem zkreslení, jak uvedeno výše). Nicméně, a podobně jako v jiných situacích (viz kapitulu Praktické otázky zahájení léčby a sledování pacientů), pro uplatnění předností NOAC v každodenní klinické praxi naprosto zásadní přijetí opatření pro zlepšení péče, včetně zvýšení povědomí o onemocnění a jeho následcích, optimální léčba komorbidit (zvláště vysokého krevního tlaku, diabetu atd.), častá kontrola medikace a důkladné vyšetření pro posouzení kritérií pro případné snížení dávky. Uvedená zjištění navíc rovněž ukazují na jednoznačnou nutnost kvalitnějších údajů pro lepší poznání profilu účinnosti a bezpečnosti NOAC u různých etnických populací.

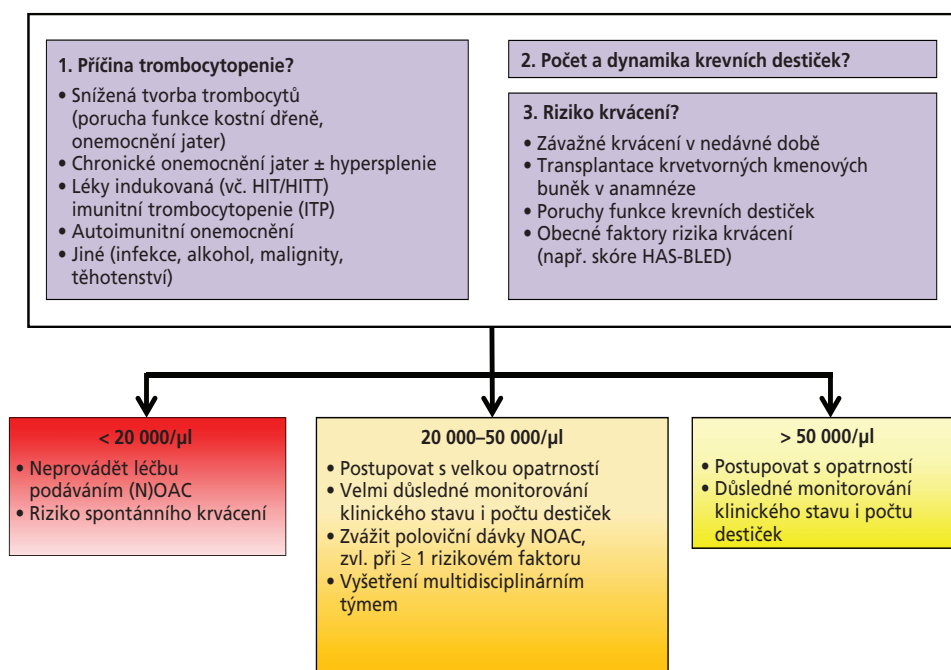
Pacienti s trombocytopenií

Užívání NOAC při trombocytopenii

Vyřazovacím kritériem ve studiích RE-LY (dabigatran vs. VKA) a ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban vs. VKA) byl počet destiček < 100 × 10³/μl, a ve studii ROCKET-AF (rivaroxaban vs. VKA) počet destiček < 90 × 10³/μl při FS. Ve studii ARISTOTLE srovnávající apixaban vs. VKA při FS nebyla trombocytopenie uvedena jako vyřazovací faktor. Pacienti s počty destiček až 50 × 10³/μl byli zařazováni do studií s edoxabanem a rivaroxabanem a s hodnotami 75 × 10³/μl do studií s apixabanem v léčbě VTE v souvislosti s nádorovým onemocněním.

Údaje z observačních studií naznačují, že NOAC jsou u pacientů s FS a trombocytopenií spojena s podobnou incidencí ischemických CMP a systémové embolie a s nižší incidencí krvácení než VKA. Malá prospektivní studie s pacienty s FS a mírnou trombocytopenií (50–100 × 10³/μl) užívajícími sníženou dávku dabigatranu (110 mg BID), apixaban (2,5 mg BID) a rivaroxaban (15 mg QD) nenalezla žádný rozdíl v incidenci závažného krvácení ani ischemických CMP ve srovnání s pacienty s normálním počtem trombocytů užívajícími doporučené dávky uvedených léčiv.

Neexistuje žádná „mezí“ hodnota, nad níž by podávání NOAC bylo pro pacienty s trombocytopenií bez rizika. Kromě absolutního počtu krevních destiček je nutno brát v úvahu i dynamiku počtu destiček, základní příči-



Obr. 24 – NOAC u pacientů s trombocytopenií. HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie; HITT – heparinem indukovaná trombocytopenie s trombózou; ITP – imunitní trombocytopenie; NOAC – přímá perorální antikoagulační.

nu trombocytopenie a speciální rizikové faktory (včetně pravděpodobnosti dysfunkčních destiček stejně jako dalších koagulačních abnormalit). Naše obecné rady shrnuje obrázek 24. Vzhledem k absenci většího množství důkazů, které by mohly sloužit jako případné vodítko, je nutno rozhodovat o léčbě podáváním NOAC individualizovaně, s přihlédnutím k názorům odborníků z jiných specializací i samotného pacienta a jeho potřeb i očekávání (sdílené rozhodování).

NOAC a heparinem indukovaná trombocytopenie

Trombocytopenie je sice v různých SmPC uváděna jako „ne častý“ ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ pacientů) nežádoucí účinek NOAC, izolované případy ale byly popsány. U heparinem indukované trombocytopenie ± trombózy (HIT/HITT) přibývá důkazů, že NOAC již přítomné protilátky proti HIT nerozpoznávají, nevytvářejí komplexy s destičkovým faktorem 4, ani nevyvolávají shlukování destiček. Léčba podáváním NOAC tak může představovat schůdnou, méně nákladnou a snaze prováděnou alternativu k náhradám parenterálně aplikovaného heparinu (např. argatrobanu, fondaparinuxu), zvláště pokud nejsou dostupné nebo jejich použití není považováno za vhodné. Je zapotřebí další výzkum v této oblasti, aby bylo možno potvrdit a případně dále podpořit tyto první pozitivní poznatky.

NOAC u pacientů s fibrilací síní a malignitami

Rozsah problému

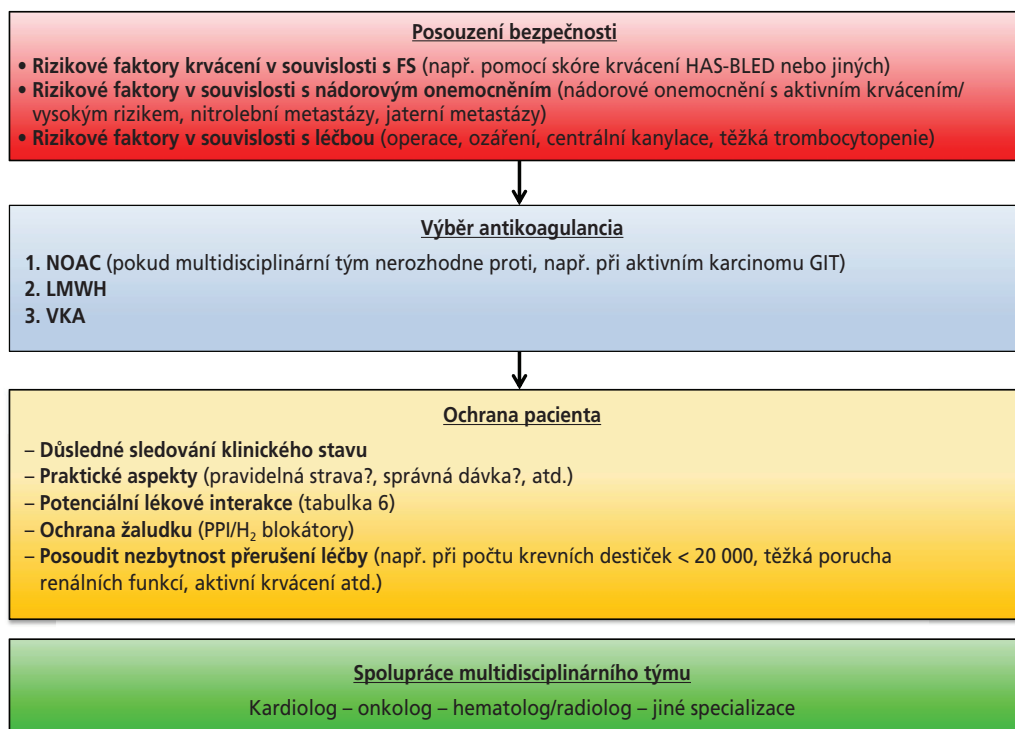
U starších pacientů nejsou karcinomy, podobně jako FS, ničím neobvyklým. Naopak nádory a protinádorová léčba

mohou urychlit rozvoj FS, přičemž jak věk, tak malignita představují nezávislé rizikové faktory rozvoje trombózy a krvácení. Rozsah celého problému spojení FS a malignit je detailně popsán v doprovodném materiálu originálního textu online.

Antikoagulační léčba u pacientů s nádorovým onemocněním

Ve studiích fáze III se žilní tromboembolickou příhodou (VTE), specificky zaměřených na pacienty s nádorovými onemocněními, nebyly edoxaban (Hokusai Cancer), rivaroxaban (Select-D) a apixaban (Caravaggio) v prevenci recidivující VTE celkově horší než dalteparin. I když byl pozorován náznak směrem k lepší účinnosti jak u edoxabanu, tak rivaroxabanu vs. dalteparinu, incidence krvácení vykazovala tendenci k vyšším hodnotám při dvou zmíněných NOAC na rozdíl od dalteparinu, na což měli vliv hlavně pacienti s karcinomy trávicího traktu. V případě apixabanu byla účinnost a bezpečnost NOAC a LMWH obecně dosti podobná.

Pokud se týče prevence CMP a systémové embolie u pacientů s FS a s karcinomem, jsou dostupné důkazy méně spolehlivé, protože aktivní nádorové onemocnění bylo ve většině studií fáze III s NOAC při FS výřazovacím kritériem. V nedávno publikované metaanalýze pěti studií (post hoc analýzy údajů ze studií ROCKET AF, ENGAGE AF-TIMI 48 a ARISTOTLE a dvou retrospektivních populačních kohort) bylo podávání NOAC ve srovnání s warfarinem spojeno se statisticky významným snížením rizika CMP, systémové embolie a VTE, s výrazným trendem směrem k menšímu počtu ischemických CMP ($p = 0,05$) a početně nižší incidencí IM, úmrtí ze všech příčin a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Byl pozorován i výrazný trend směrem k nižšímu počtu případů závažného krvácení ($p =$



Obr. 25 – Důležité aspekty léčby a péče o pacienty s FS při nádorovém onemocnění. FS – fibrilace síní; LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; PPI – inhibitor protonové pumpy; VKA – antagonisty vitamínu K.

0,05), statisticky významně nižšímu počtu případů nitrolebního krvácení nebo krvácení do GIT a srovnatelnému počtu případů klinicky významného závažného nebo nezávažného krvácení při užívání NOAC. Poolování (sloučení) výsledků *post hoc* analýz všech tří výše uvedených studií prokázalo podobné hodnoty účinnosti a bezpečnosti u NOAC vs. warfarinu u pacientů s FS s karcinomy i bez nich.

V jedné studii byly podle lékařských předpisů analyzovány údaje pacientů s FS užívajících VKA nebo NOAC s karcinomy nebo bez nich a vloženy do velkého registru; byla přitom prokázána shodná incidence krvácení a tromboembolie na jedné straně a (ne)přítomnosti karcinomu na straně druhé, i když incidence obojího byla u populace užívající NOAC nižší. Stále však zůstává mnoho nezodpovězených otázek o DDI mezi k NOAC a konkrétními chemoterapeutiky, což znamená, že používání těchto lékových skupin vyžaduje maximální opatrnost (tabulka 6).

Zdá se, že – na základě několika málo dostupných údajů ze studií typu RCT i extrapolace výsledků léčby VTE v souvislosti s karcinomy – antikoagulace podáváním NOAC celkově představuje plnohodnotnou alternativu léčby pacientů s FS a nádorovým onemocněním. Antitrombotická léčba u pacientů s FS a s nádorovým onemocněním vyžaduje speciální multidisciplinární přístup (obr. 25). Zvláště v případech, kdy se plánuje myelosupresivní chemoterapie nebo radioterapie, je nutno zvážit možnost dočasného snížení dávky nebo vysazení NOAC, přičemž je třeba vzít v úvahu počty všech krevních elementů včetně destiček, funkce ledvin i jater a fyzické známky krvácení. U všech těchto pacientů je nutno zvážit i gastroprotektici s použitím PPI nebo H₂ blokátorů.

Optimalizace úpravy dávek antagonistů vitamínu K

Specifické otázky optimalizace úpravy dávek VKA lze nalézt v doprovodném materiálu originálního textu online. Jeden algoritmus pro optimalizaci dávkování VKA, odvozený z ramene s warfarinem ve studii RE-LY, je uveden na obrázku 15.

Doprovodný materiál originálního textu

Doprovodný materiál originálního textu je dostupný na adrese [Europace online](http://Europaceonline.com).

Poděkování

Autoři děkují Výboru pro vědecké dokumenty EHRA (EHRA Scientific Document Committee), jehož členy jsou dr. Nikolaos Dagres, prof. Thomas Deneke, prof. Arthur Wilde, prof. Frank R. Heinzel, prof. Christian Meyer, prof. Lucas Boersma, prof. Radosław Lenarczyk, prof. Luigi Di Biase, dr. Elena Arbelo, dr. Avi Sabbag, prof. Pierre Jais, prof. Milos Táborský a doc. Markus Stühlinger.

Financování

Tento článek a z něj připravené edukační materiály (soubor diapositivů, internetová stránka, brožurka a kartička s instrukcemi pro užívání NOAC) připravila Evropská asociace srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association) a plně za ně zodpovídá; celý projekt finančně podpořily společnosti Bayer Pharma AG, Bristol-Myers Squibb a Pfizer Alliance, a rovněž Daiichi-Sankyo Europe GmbH.

v podobě neomezeného edukačního grantu (Unrestricted Educational Grant).

Střet zájmů: J. S. obdržel platby jako konzultant a/nebo přednášející od společností Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Medscape, Medtronic, Merck/MSD, Novartis, Portola, Roche Diagnostics, Pfizer, Portola, Saja, Servier, a WebMD. Uvádí vlastnictví společnosti CorXL. JS je příjemcem grantové podpory prostřednictvím jeho instituce od společností Abbott, Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, a Medtronic. R. C. obdržel honoráře za přednášky od společností Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, a Pfizer. MA uvádí osobní platby od společností Bayer, Biosense Webster, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo a Pfizer a platby jeho instituci od společností Abbott, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Novartis, Medtronic, Pfizer a Sanofi Aventis. K. G. H. uvádí studijní grant poskytnutý společností Bayer, platby za přednášky/platby za členství v dozorčích radách společností Abbott, AstraZeneca, Bayer, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Daiichi Sankyo, Edwards Lifesciences, Medtronic, Pfizer, Premier Research, a W. L. Gore & Associates. J. O. uvádí platby jeho instituci od společností Alexion, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Pfizer, Roche Diagnostics a Sanofi. H. R. uvádí osobní platby od společností Daiichi, Pfizer, MedUpdate, DiaPlan, NeoVasc, Plu-

ristem, NovoNordisk a Corvia. Dále byly přijaty granty od společností Pluristem, BMS, Pfizer, Bard a Biotronik. N. R. uvádí osobní platby od společností Bristol-Myers Squibb a Pfizer. P. S. uvádí menší platby své instituci za přednášky a členství v dozorčích radách společností Daiichi Sankyo, Boehringer Ing, BMS/Pfizer, Bayer, AstraZeneca. Je spolupříjemcem finanční podpory od společnosti Bayer na zřízení katedry na lovaňské univerzitě (University of Leuven). T. V. obdržel honoráře za členství v dozorčích radách, konzultační služby, a/nebo přednášky od společností Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS/Pfizer, Daiichi Sankyo, Sanofi Aventis a Leo Pharma. T. P. uvádí konzultace pro společnosti Bayer a Pfizer (žádné platby). A. J. C. uvádí osobní platby od společností Bayer, Daiichi-Sankyo a Pfizer/BMS. H. H. uvádí menší osobní honoráře od společností BMS, Pfizer, Biotronik a Daiichi-Sankyo a nepodmíněné podpory pro výzkum prostřednictvím univerzit v Antverpách nebo Hasseltu (University of Antwerp, University of Hasselt) od společností Bayer, Daiichi-Sankyo, Boehringer-Ingelheim, Bracco Imaging Europe, Medtronic, Boston-Scientific, Biotronik a St. Jude Medical. P. C., L. D. a V. R. S. prohlašují, že nemají žádné potenciální střety zájmů.

Literatura*

1. Steffel J, Collins R, Antz M, et al.; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23:1612–1676.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.