



## Doporučení pro... | Guidelines

## Praktická doporučení European Heart Rhythm Association k používání nových perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní – aktualizace 2018

Souhrn dokumentu připravený  
Českou kardiologickou společností

(The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide  
on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.  
Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Robert Čihák<sup>a</sup>, Luděk Haman<sup>b</sup>, Miloš Táborský<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

<sup>b</sup> *I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika*

<sup>c</sup> *I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika*

### Autoři originálního textu EHRA v plném znění [1]: Jan Steffel, Peter Verhamme jménem European Heart Rhythm Association

#### INFORMACE O ČLÁNKU

Dostupný online: 16. 8. 2018

Tato publikace zahrnuje přeložený souhrn oficiální plné verze The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, jež původně vyšla v angličtině v *European Heart Journal* 2018; 39 (16): 1330–1393, doi:10.1093/eurheartj/ehy136, Oxford University Press pod licencí Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

#### Prohlášení týkající se léčiv a materiálu

Zmínka o obchodních názvech, komerčních výrobcích společností a zahrnutí inzerátů do čísla neznámá schválení časopisem *European Heart Journal*, redakce 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 časopise a interpretaci publikovaného textu nese lékař a redakce ani vydavatel nemohou přijmout zodpovědnost za škody způsobené chybou nebo vynecháním v časopise. Prosím informujte redakci o jakýchkoli chybách.

Názory vyjádřené v *European Heart Journal* jsou názory autorů a přispěvatelů a nutně neodrážejí názory Evropské kardiologické společnosti, redakce, redakční rady, Oxford University Press nebo společností, jichž jsou autoři členy.

OUP ani ESC nejsou zodpovědné za přesnost překladu, za chyby, vynechání nebo nepřesnosti a jakékoli důsledky z toho vyplývající. Za překlad článku v tomto reprintu zodpovídá výhradně MUDr. Renáta Aiglová.

Published on behalf of the European Society of Cardiology © The Author 2018.  
Pro svolení s publikací pište prosím na e-mail: [ehra@escardio.org](mailto:ehra@escardio.org)

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

**Adresa:** Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: [milos.taborsky@fnol.cz](mailto:milos.taborsky@fnol.cz)

**DOI:** 10.1016/j.crvasa.2018.05.001

## Obsah

1	Vhodnost podávání nových perorálních antikoagulancií. . . . .	492
2	Praktické schéma pro zahájení a sledování léčby novými perorálními antikoagulancií. . . . .	492
3	Ověření adherence k doporučené perorální antikoagulační terapii. . . . .	494
4	Převádění mezi antikoagulačními režimy. . . . .	495
5	Farmakokinetika a lékové interakce NOAC. . . . .	496
6	NOAC u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo pokročilým jaterním onemocněním. . . . .	500
7	Jak měřit antikoagulační účinek NOAC. . . . .	503
8	Měření plazmatických koncentrací NOAC: vzácné indikace, preventivní opatření a potenciální úskalí. . . . .	503
9	Jak řešit chyby v dávkování. . . . .	503
10	Co dělat v případě podezření z předávkování bez krvácení nebo když koagulační vyšetření ukazuje potenciální riziko krvácení. . . . .	504
11	Léčba krvácení u NOAC. . . . .	504
12	Pacienti podstupující plánované invazivní výkony, operace nebo ablace. . . . .	507
13	Pacienti vyžadující urgentní chirurgickou intervenci. . . . .	509
14	Pacient s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční. . . . .	510
15	Jak se vyhnout zmatkům v dávkování NOAC napříč indikacemi. . . . .	512
16	Kardioverze u pacientů léčených NOAC. . . . .	512
17	Pacienti s akutní cévní mozkovou příhodou a FS užívající NOAC. . . . .	514
18	NOAC ve zvláštních situacích. . . . .	516
19	Antikoagulace u pacientů s fibrilací síní a malignitou. . . . .	517
20	Optimalizace úprav dávek VKA. . . . .	517

## Úvod

Nová perorální antikoagulancia (NOAC) se jako alternativa k antagonistům vitamínu K (VKA) v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní (FS) stala preferenční léčbou volby, zvláště u pacientů s nově zahájenou antikoagulací. Název NOAC je všeobecně známý a užíván již mnoho let, je užíván i v platných doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu FS, a proto je preferováno použití termínu NOAC, i když někteří autoři označují tyto látky jako přímá perorální antikoagulancia (DOAC).

Nová perorální antikoagulancia mají lepší poměr účinnost/bezpečnost, předvídatelný antikoagulační účinek bez nutnosti rutinní monitorace koagulačních parametrů a méně potravinových a lékových interakcí ve srovnání s antagonisty vitamínu K. Vlastní užívání NOAC však vyžaduje pečlivě zvážený přístup k mnoha praktickým aspektům. European Heart Rhythm Association (EHRA) se

rozhodla vytvořit jednotný postup pro lékaře k užívání NOAC. První vydání praktických doporučení bylo publikováno v roce 2013 jako dodatek doporučených postupů pro léčbu FS, první aktualizace byla zveřejněna v roce 2015. Tento text je aktualizací původních doporučení. Pracovní skupina vytvořila praktické odpovědi k 20 klinickým scénářům, založené na dostupných a aktuálních znalostech. S cílem vytvořit jednoduchý a praktický postup zvolili autoři v některých případech doporučení, která plně nekorespondují se všemi souhrny údajů o přípravku (SPC).

Podrobnější informace lze nalézt na webových stránkách EHRA – [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu).

## 1 Vhodnost podávání nových perorálních antikoagulancií

Nová perorální antikoagulancia jsou schválena v prevenci cévní mozkové příhody (CMP) u nevalvulární fibrilace síní. Přesněji řečeno, pojem nevalvulární fibrilace síní označuje fibrilaci síní u pacientů bez mechanické chlopenní protézy nebo se střední až těžkou mitrální stenózou (obvykle revmatického původu) (tabulka 1), což byla vylučovací kritéria ve studiích NOAC vs. warfarin u FS. Na základě nových doporučení byla nedávno přednesena novelizovaná klasifikace, kde je navržena funkční kategorizace EHRA (Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial) v závislosti na typu užívaného perorálního antikoagulancia u pacientů s FS. V tomto schématu EHRA typ 1 odpovídá pacientům s chlopenní vadou, zejména střední–těžkou mitrální stenózou revmatického původu a mechanickou cévní protézou, kteří vyžadují terapii antagonisty vitamínu K. Naproti tomu EHRA typ 2 odpovídá pacientům s ostatními vadami nativních chlopní, plastikou mitrální chlopně, náhradami bioprotézou a transkatérovou implantací aortální chlopně (TAVI), u kterých je indikováno vzhledem k prevenci tromboembolismu buď podávání antagonistů vitamínu K, nebo NOAC. Pacienti s chlopenní vadou EHRA typ 2 byli do studií zařazováni různě a ve srovnání s warfarinem NOAC prokázala srovnatelnou účinnost i bezpečnost u pacientů s chlopenní vadou vs. bez chlopenní vady.

## 2 Praktické schéma pro zahájení a sledování léčby novými perorálními antikoagulancií

### Indikace antikoagulační terapie a volba mezi antagonisty vitamínu K a novými perorálními antikoagulancií

Před samotným nasazením NOAC u pacienta s FS je nutné zvážit indikaci antikoagulace na základě posouzení rizika a přínosu. Výběr antikoagulancia (VKA nebo NOAC, výběr vhodného NOAC) by měl být založen na indikačních kritériích schválených regulačními autoritami a specifikovanými doporučeními postupy odborných společností. Je nutná znalost renálních funkcí pacienta, jelikož všechna NOAC mají omezení a kontraindikace založené na clearance kreatininu (CrCl). Zváženy by také měly být charakteristiky léčiv (popsané v SPC), klinický stav pacienta a preference pacienta.

Tabulka 1 – Vybrané indikace a kontraindikace nových perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní	
Podmínka	Schválení terapie NOAC
Mechanická chlopní protéza	Kontraindikováno
Středně těžká až těžká mitrální stenóza (obvykle revmatického původu)	Kontraindikováno
Jiná lehká až středně těžká nativní chlopní vada (tj. lehká až středně těžká aortální stenóza nebo regurgitace, degenerativní mitrální regurgitace atd.)	Zahrnuto do studií s NOAC
Těžká aortální stenóza	Omezená data (vyloučeno ve studii RE-LY) Většina podstoupí intervenci
Náhrada chlopně bioprotézou (po více než třech měsících od operace)	Nedoporučováno pro revmatickou mitrální stenózu
	Akceptovatelné u degenerativní mitrální regurgitace nebo v aortální pozici
Plastika mitrální chlopně (po více než třech měsících od operace)	Někteří pacienti zahrnuti do studií s NOAC
PTAV a TAVI	Dosud nejsou prospektivní data Může vyžadovat kombinaci s jednoduchou nebo duální protidestičkovou léčbou
Hypertrofická kardiomyopatie	Málo dat, ale pacienti jsou vhodní pro NOAC

Šrafování – limitovaná data.

PTAV – perkutánní transluminální plastika aortální chlopně; TAVI – transkatérová implantace aortální chlopně.

Evropské doporučené postupy preferují NOAC před VKA v prevenci CMP u pacientů s FS, zejména v případech nově zahajované antikoagulační terapie. Tato doporučení (třídy I, úrovně důkazů A) jsou založena na všeobecném přínosu z léčby NOAC. V některých zemích může být terapie NOAC předepsána (a/nebo je hrazena), pouze pokud kontroly mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících VKA ukázaly suboptimální antikoagulaci (tj. selhala terapie VKA). Pro většinu pacientů by na základě pozitivních výsledků velkých studií a v návaznosti na platné doporučené postupy ESC měla být NOAC zvážena jako antikoagulační první volba.

### Volba typu a dávky nového perorálního antikoagulancia

Vzhledem k dostupnosti čtyř nových perorálních antikoagulancií v různých dávkách pro různé indikace a s rozdílnými kritérii pro redukci dávky se identifikace a volba správné dávky stala komplikovanější a je jednou z klíčových výzev každodenního používání a individualizace léčby (viz kapitolu 15). Nová antikoagulační nemají v každé zemi přesně stejná pravidla preskripce a dostupnosti.

Všechna NOAC byla testována ve velkých randomizovaných prospektivních studiích, které vedly k potvrzení bezpečnosti a účinnosti jednotlivých látek. Testování různých dávek bylo provedeno rozdílně. Redukce dávky NOAC je primárně doporučena pouze dle kritérií pro redukci dávky zjištěných ve velkých studiích III. fáze (viz kapitolu 15). Pokud je to možné, měla by být užitá testovaná standardní dávka NOAC. Důležité je posoudit konkomitantní medikaci, protože některé léky mohou být

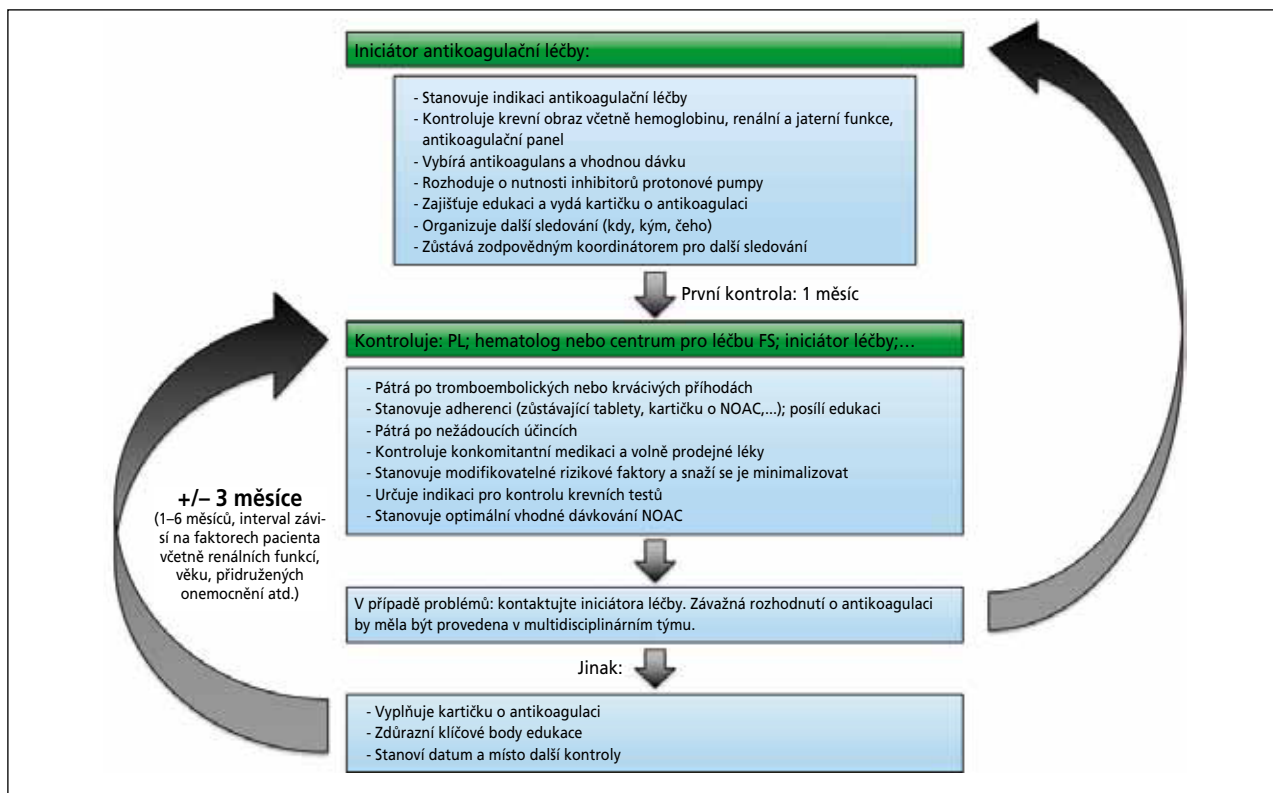
kontraindikovány nebo mohou vést k závažným lékovým interakcím (viz kapitolu 5). Také věk pacienta, hmotnost, renální funkce (viz kapitoly 6 a 18) a jiná přidružená onemocnění ovlivňují výběr. U některých pacientů by mělo být zváženo nasazení inhibitorů protonové pumpy (PPI) k redukci rizika gastrointestinálního krvácení. Tento gastroprotektivní účinek byl pozorován u pacientů, kteří užívali antiagregační terapii nebo VKA, zatímco data o preventivním vlivu u pacientů léčených NOAC jsou omezená.

### Karta pacienta užívajícího nová perorální antikoagulační a význam edukace

Pacienti léčení VKA jsou rutinně edukováni, aby u sebe nosili informace o antikoagulační terapii tak, aby poskytovatel zdravotní péče byl upozorněn na jejich léčbu. Je stejně důležité, aby i pacienti léčení NOAC nosili u sebe detaily o své léčbě. Každý výrobce poskytuje vlastní informační kartičky, nicméně doporučujeme jejich nahrazení jednotnou kartičkou. Navrhovaná NOAC kartička prezentovaná v této verzi praktických doporučení byla aktualizována a bude dostupná ke stažení v různých jazycích na [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu).

### Jak organizovat sledování?

Sledování pacientů s FS, kteří užívají antikoagulační terapii, musí být pečlivě specifikováno a sdíleno mezi jednotlivými poskytovateli zdravotní péče. Užití jakéhokoliv antikoagulancia je spojeno s některými lékovými interakcemi, které mohou zvýšit riziko vážného krvácení nebo snížit protekci před CMP. Léčba vyžaduje dohled



**Obr. 1 – Strukturované sledování. Zahájení a strukturované sledování pacientů s novými perorálními antikoagulancii. Je povinností zajistit bezpečnost a účinnost užívání léčiva. Do kartičky o antikoagulaci se zaznamenává každá plánovaná kontrola, každé významné vyšetření, jakákoliv změna medikace, takže každá osoba sledující pacienta je dobře informována. Psaná komunikace mezi poskytovateli zdravotní péče je vyžadována k informování o plánu kontrol a sledování pacienta.**  
FS – fibrilace síní; NOAC – nová perorální antikoagulancia; PL – praktický lékař.

nad potenciálními vážnými komplikacemi a měla by být kontrolována v pravidelných intervalech (preferenčně po jednom měsíci od zahájení a nejméně každé tři měsíce poté). Pacient může být sledován praktickým lékařem se zkušenostmi v této oblasti a/nebo příslušnými odbornými lékaři (obr. 1).

Tabulka 2 a obr. 1 uvádějí vhodné časové rozvržení pro sledování aspektů, které je třeba systematicky posuzovat během léčby. Pro praktickou léčbu má zásadní přínos korekce a minimalizace ovlivnitelných rizikových faktorů tak, aby se minimalizovalo riziko krvácení při léčbě NOAC. Fragilita a riziko pádu by neměly být důvodem, proč pacientům nepodávat antikoagulancia, ale raději je pečlivě edukovat o nejlepší volbě perorálního antikoagulancia, o zvolené dávce a o sledování pacienta (viz kapitulu 18).

### 3 Ověření adherence k doporučené perorální antikoagulační terapii

Přísná adherence k terapii NOAC je klíčová pro vlastní antikoagulační účinek, který klesá během 12–24 h po posledním užití. Plazmatická koncentrace nových perorálních antikoagulancí ani standardní koagulační testy nemohou být užívány jako nástroje k monitoraci adherence, protože odrážejí pouze příjem během posledních 24(–48) h a měřené koncentrace jsou významně závislé na času mezi poslední dávkou a odběrem (viz kapitulu 7).

#### Praktické poznámky:

- (1) Důležitá je edukace pacientů ohledně potřeby perorální antikoagulační terapie a významu přísné adherence k terapii. K zajištění edukace může být využito mnoha souběžných postupů včetně letáků a instrukcí v úvodu terapie, kartičky o antikoagulaci, skupinových sezení a reedukace při každé další preskripci.
- (2) Do péče o pacienta by měli být zahrnuti i členové rodiny, aby pochopili důležitost adherence a byli pacientovi v tomto ohledu nápomocni.
- (3) Mezi praktickými lékaři, kardiology, farmaceuty, personálem antikoagulační kliniky a jinými poskytovateli zdravotní péče by měl být známý a sdílený předem specifikovaný rozvrh sledování pacientů užívajících NOAC. Každý z výše zmíněných je zodpovědný za zvýšení adherence.
- (4) Některé země mají vysoce vyvinutou databázi lékáren, která pomáhá sledovat počet preskribovaných NOAC u jednotlivých pacientů.
- (5) Ke zlepšení adherence slouží mnoho technických pomůcek: blister s vyznačenými názvy dnů, dávkovací boxy (konvenční či s elektronicky verifikovaným užitím), aplikace pro smartphony s upomínkami a/nebo SMS zprávy připomínající další užití medikace, některé dokonce vyžadující potvrzení, že dávka byla užita.
- (6) Režim užívání jedenkrát denně obecně vede ve srovnání s režimem dvakrát denně k lepší adheren-

Tabulka 2 – Parametry ke kontrolování během sledování pacientů s fibrilací síní užívajících antikoagulační terapii

	Interval	Komentář
1. Adherence	Každou návštěvu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edukace pacienta, aby u sebe nosil kartičku o NOAC a kompletní seznam užívané medikace: zapsat a posoudit adherenci</li> <li>Reedukovat co do důležitosti přesného užívání medikace</li> <li>Informovat o pomůckách k udržení adherence (speciální boxy, aplikace pro smartphony). Zvážit využití specifických metod ke stanovení adherence (přehled o doplňování léků, elektronické monitorování, edukační sezení...).</li> </ul>
2. Tromboembolismus	Každou návštěvu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Systémová cirkulace (TIA, CMP, periferní)</li> <li>Plicní cirkulace</li> </ul>
3. Krvácení	Každou návštěvu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nepatrné krvácení: možnost preventivních opatření? Motivace pacienta pokračovat v antikoagulaci</li> <li>Krvácení s vlivem na kvalitu života: možnost prevence? Potřeba revize indikace antikoagulační terapie, dávky nebo časování?</li> </ul>
4. Jiné nežádoucí účinky	Každou návštěvu	Pečlivé stanovení vztahu k NOAC: rozhodnutí o pokračování (nebo motivace), dočasné přerušení nebo změna antikoagulace
5. Konkomitantní medikace	Každou návštěvu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preskripce léků, volně prodejné léky (farmakokinetika a lékové interakce nových antikoagulancií)</li> <li>Pečlivé sledování délky užívání: také dočasné užívání může být rizikové</li> </ul>
6. Krevní testy (včetně hemoglobinu, renálních a jaterních funkcí)	Každý rok	Pacienti, kteří nejsou uvedeni níže
	Za šest měsíců	≥ 75 let (zejména léčení dabigatranem) nebo fragilní (viz kapitulu 2)
	Za x měsíců	Při renálních funkcích s CrCl ≤ 60 ml/min: znovu zkontrolovat interval = CrCl/10
	Pokud je to nutné	Pokud má současný stav vliv na renální nebo jaterní funkce
7. Stanovení a minimalizace ovlivnitelných rizikových faktorů krvácení	Každou návštěvu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jak je doporučeno v platných guidelines</li> <li>Zejména: u nekontrolované hypertenze (systolický TK &gt; 160 mm Hg). U medikace predisponující ke krvácení (např. kyselina acetylsalicylová, NSA), labilního INR (pokud užívají VKA), u excesivního příjmu alkoholu.</li> </ul>
8. Volba optimálního NOAC a správné dávky	Každou návštěvu	Zejména na základě výše uvedeného, znovu posoudit, jestli <ol style="list-style-type: none"> <li>vybraný NOAC je pro pacienta ten nejlepší,</li> <li>je vybraná dávka správná</li> </ol>

Pro četnost návštěv: viz obr. 1.

CMP – cévní mozková příhoda; CrCl – clearance kreatininu (preferenčně měřená metodou Cockcrofta–Gaulta); NOAC – nová perorální antikoagulantia; NSA – nesteroidní antiflogistika; TIA – transitorní ischemická ataka; TK – tlak krve; VKA – antagonisté vitamínu K.

ci u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními. Nicméně stále není známo, jestli je nějaký konkrétní režim superiority v garanci klinického preventivního tromboembolického účinku a bezpečnostního profilu. Proto je zatím zásadní dodržování předepsaného dávkování.

- (7) V případech, kdy je podezření na suboptimální adherenci, může v edukaci pacientů pomoci elektronické monitorování vynechaných dávek.
- (8) Někteří pacienti mohou preferovat monitoraci INR před režimem bez monitorace nebo VKA před terapií NOAC. Při edukaci pacienta je nutné diskutovat preference v kontextu dostupných dat z klinických studií (včetně redukce intrakraniálního krvácení při terapii NOAC i přes dobré parametry času v terapeutickém rozmezí při léčbě warfarinem).
- (9) U pacientů užívajících NOAC, u kterých je navzdory předchozí edukaci a doplňujícím prostředkům podezření na nízkou adherenci, by měla být zvážena změna na VKA. Měli bychom ale mít na paměti, že špatná adherence u pacientů léčených VKA je spojena s kolísáním INR a neuspokojivými výsledky.

## 4 Převádění mezi antikoagulačními režimy

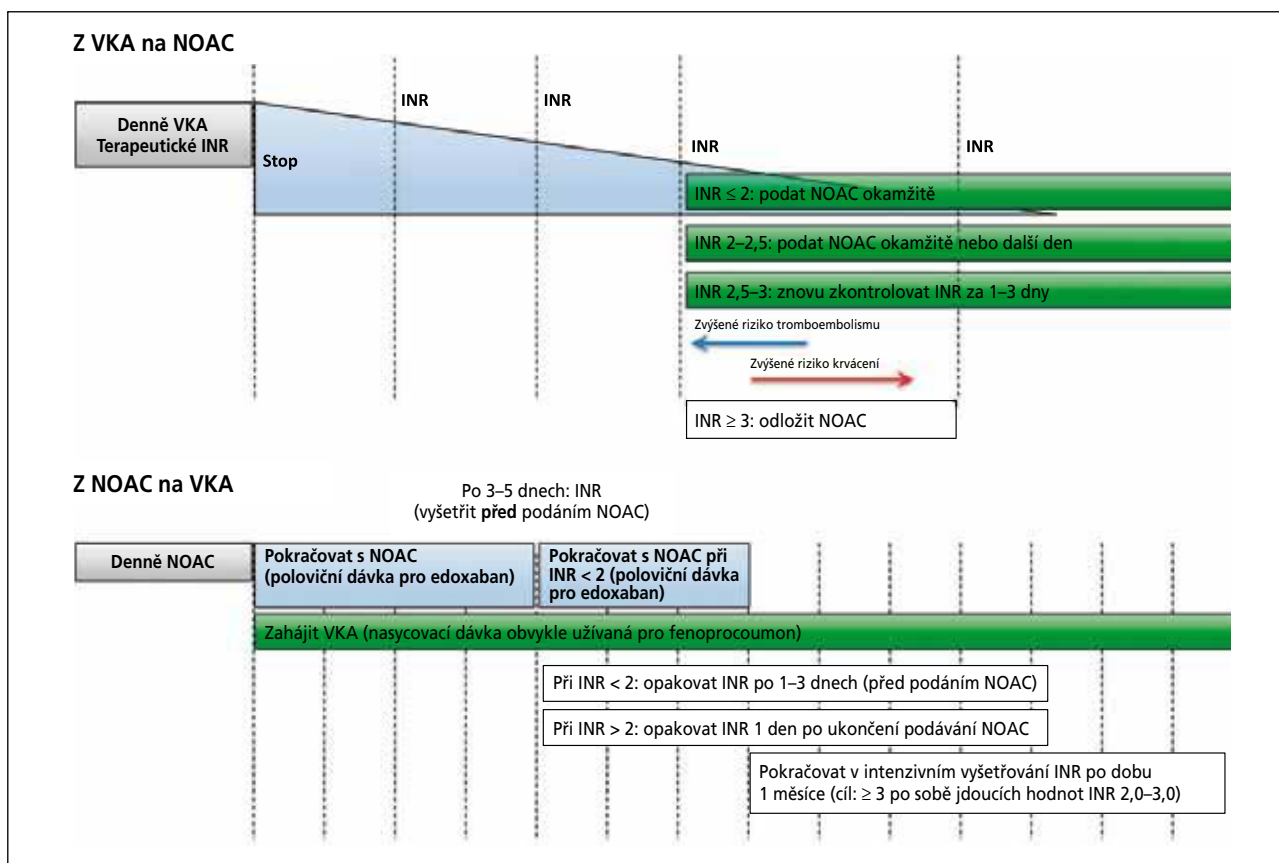
### Z antagonistů vitamínu K (VKA) na nová perorální antikoagulantia (NOAC)

Terapie NOAC může být zahájena okamžitě, pokud je INR ≤ 2,0. Pokud je INR 2,0–2,5, podávání NOAC může začít ihned nebo (lépe) další den. U INR > 2,5 musí být zvážena aktuální hodnota INR a poločas VKA, abychom mohli odhadnout dobu, kdy se INR dostane pod tento práh. Navrhované schéma (taktéž zobrazeno v obr. 2) se pokouší sjednotit rozdílné specifikace z SPC, které tvrdí, že terapie NOAC může být zahájena v případě rivaroxabanu u INR ≤ 3, v případě edoxabanu u INR ≤ 2,5 a v případě apixabanu a dabigatranu u INR ≤ 2.

### Z NOAC na VKA

Protože léčba VKA má pomalý nástup účinku, může trvat pět až deset dnů, než INR dosáhne terapeutického rozmezí (ale s velmi širokou individuální variabilitou). Proto by NOAC a VKA měly být podávány současně do doby, než je dosaženo vhodné hodnoty INR (obr. 2). Pro warfarin a acenocumarol není doporučena nasycovací dávka.





Obr. 2 – Změna z antagonistů vitamínu K na nová perorální antikoagulantia a naopak. TE – tromboembolismus.

Vzhledem k tomu, že NOAC mohou ovlivnit hodnotu INR, je důležité, aby bylo INR (i) měřeno před dalším užitím NOAC během současného podávání a (ii) bylo znovu stanoveno po ukončení medikace NOAC (odráží pouze terapii VKA), aby byla zajištěna adekvátní antikoagulace. Během prvního měsíce, než je dosaženo stabilních hodnot INR, je doporučena pečlivá monitorace INR.

Pokud konkomitantní medikace NOAC během zahájení terapie VKA není vhodná, podávání VKA může být zahájeno po převedení z NOAC na nízkomolekulární heparin (LMWH) (viz níže), které by mělo být zváženo zvláště u pacientů s vysokým rizikem tromboembolismu.

### Z NOAC na parenterální antikoagulantia

Léčba parenterálními antikoagulantii (nefrakcionovaný heparin [UFH] a LMWH) může být zahájena v době další plánované dávky NOAC.

### Z parenterálních antikoagulantii na NOAC

Intravenózní UFH: terapie NOAC může být zahájena dvě až čtyři hodiny po přerušení terapie intravenózním UFH (poločas dvě hodiny). Nízkomolekulární heparin: terapie NOAC může být zahájena v době, kdy by měla být podána další dávka LMWH. U pacientů s renálním poškozením je zapotřebí dát pozor na možné prodloužení eliminace LMWH.

### Z NOAC na NOAC

Terapie jiným NOAC může být zahájena v době, kdy měla být podána další dávka původního NOAC s výjimkou situací, kdy je očekávána plazmatická koncentrace vyšší než terapeutická (např. u pacientů s renální insuficiencí).

### Z kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu na NOAC

Terapie NOAC může být zahájena okamžitě po zastavení podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) nebo clopidogrelu, pokud není indikována kombinovaná terapie (viz kapitulu 14).

## 5 Farmakokinetika a lékové interakce NOAC

I přes malý počet lékových interakcí NOAC by lékaři měli při preskripci zvážit farmakokinetické interakce konkomitantní medikace a přidružená onemocnění pacienta.

Absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece různých NOAC je shrnuta v předchozí verzi doporučení. Důležitým mechanismem interakcí všech NOAC je významná gastrointestinální resekrece přes transportér P-glykoprotein (P-gp) po absorpci ve střevě. Kompetitivní inhibice v této dráze vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím. Řada léčiv užívaných u pacientů s FS jsou inhibitory P-gp (např. verapamil, dronedaron, amiodaron a chinidin). Eli-

Tabulka 3 – Efekt lékových interakcí a klinických faktorů na plazmatické koncentrace NOAC („ pod křivkou“)

	Přes	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	Ano (≈25 %)	Ne (< 4 %)	Ano (≈18 %)
<b>Antiarytmika</b>					
Amiodaron	Střední kompetici P-gp	+12 až 60 %	Žádná PK data <sup>a</sup>	+40 %	Malý účinek <sup>a</sup>
Digoxin	Kompetici P-gp	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Diltiazem	Kompetici P-gp a inhibici CYP3A4	Žádný účinek	+40 %	Dosud žádná data	Žádný účinek
Dronedaron	Kompetici P-gp a inhibici CYP3A4	+70 až 100 % (US 2x 75 mg při CrCl 30–50 ml/min)	Žádná PK nebo PD data: opatrnost	+85 % <sup>b</sup>	Střední účinek, neměl by být užíván
Chinidin	Kompetici P-gp	+53 %	Dosud žádná data	+77 % (není vyžadována redukce dávky)	Rozsah zvýšení není znám
Verapamil	Kompetici P-gp (a inhibici CYP3A4)	+12 až 180 % (pokud jsou užívány současně)	Žádná PK data	+53 % (není vyžadována redukce dávky)	Žádný účinek
<b>Jiné kardiovaskulární léky</b>					
Atorvastatin	Kompetici P-gp a inhibici CYP3A4	Žádné relevantní interakce	Dosud žádná data	Žádný účinek	Žádný účinek
Ticagrelor	Kompetici P-gp	+25 % (podejte nasycovací dávku 2 h po dabigatranu) <sup>d</sup>	Žádná data	Žádná data	Žádná data
<b>Antibiotika</b>					
Clarithromycin, erythromycin	Střední kompetici P-gp a silnou inhibici CYP3A4	+15 až 20 %	+60 % AUC +30 % C <sub>max</sub>	+90 %	+34 % (erythromycin)/+54 % (clarithromycin)
Rifampicin	Induktory P-gp/BCRP a CYP3A4/CYP2J2	-66 %	-54 %	-35 %, ale s kompenzačním zvýšením aktivních metabolitů	Až -50 %
<b>Antivirotika</b>					
HIV proteázové inhibitory (např. ritonavir)	Kompetici P-gp a BCRP nebo indukci a inhibici CYP3A4	Dosud žádná data	Silný vzestup	Dosud žádná data	až +153 %
<b>Fungostatika</b>					
Fluconazol	Střední inhibici CYP3A4	Dosud žádná data	Dosud žádná data	Dosud žádná data	+42 % (při systematickém podávání)
Itraconazol, ketoconazol, voriconazol	Silnou kompetici P-gp a BCRP, inhibici CYP3A4	+140–150 % (US: 2x 75 mg při CrCl 30–50 ml/min)	+100 %	+87 až 95 % (redukce dávky NOAC o 50 %)	Až -160 %
Posaconazol	Mírnou až střední inhibici P-gp	SPC	SPC		SPC
<b>Jiné</b>					
Naproxen	Kompetici P-gp farmakodynamicky zvýšená doba krvácení	Dosud žádná data	+55 %	Žádný účinek	Dosud žádná data
H <sub>2</sub> B, PPI, Al-Mg-hydroxid	Absorpci v GIT	-12–30 %	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Třezalka tečkovaná	Induktory P-gp/BCRP a CYP3A4/CYP2J2				

Pokračování na další straně

Tabulka 3 – Efekt lékových interakcí a klinických faktorů na plazmatické koncentrace NOAC („pod křivkou“) (Dokončení)

Jiné faktory				
Věk ≥ 80 roků	Potenciál pro zvýšení plazmatických koncentrací		b	c
Věk ≥ 75 roků	Potenciál pro zvýšení plazmatických koncentrací			c
Hmotnost ≤ 60 kg	Potenciál pro zvýšení plazmatických koncentrací		b	b
Renální funkce	Zvýšené plazmatické koncentrace	Viz obr. 4		
Jinak zvýšené riziko krvácení		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konkomitantní protidestičkové léky, NSA, systémová steroidní terapie, jiná antikoagulancia</li> <li>• Anamnéza krvácení do GIT</li> <li>• Nedávný výkon na kritických orgánech (mozek, oko)</li> <li>• Fragilita/riziko pádu</li> <li>• Stav po krvácení nebo predispozice (anemie, trombocytopenie)</li> </ul>		

Šrafované barevné kódování ukazuje nedostupnost klinických nebo farmakokinetických dat, doporučení jsou založena na dostupných SPC nebo názoru odborníků.

Bílá: Nejsou očekávány relevantní lékové interakce.

Žlutá: Zvážená změna dávky NOAC při dvou a více „žlutých“ faktorech (viz obr. 3). Oranžová: Zvážit změnu dávky nebo volbu jiného NOAC (viz obr. 3).

Červená: Kontraindikováno/nedoporučováno.

Hnědá: Kontraindikováno pro snížené plazmatické koncentrace NOAC.

Modrá: Doporučení pro edoxaban zmiňuje, že souběžné podávání je v těchto případech možné, navzdory sníženým plazmatickým koncentracím, které ale nejsou klinicky významné. Vzhledem k tomu, že nebyly prospektivně testovány, je třeba toto souběžné podávání používat s opatrností, a pokud je to možné, vyhnout se mu.

BCRP – breast cancer resistance protein; GIT – gastrointestinální trakt; H<sub>2</sub>B – H<sub>2</sub>-blokátory; PD – farmakodynamický; P-gp – P-glykoprotein;

PK – farmakokinetický; PPI – inhibitory protonové pumpy; NSA – nesteroidní antiflogistika.

<sup>a</sup> Založeno na *in vitro* studiích, srovnání IC50 pro inhibici P-gp na maximální plazmatické koncentrace v terapeutické dávce a/nebo na interakční analýze účinnosti a bezpečnosti ve studiích III. fáze. Nejsou dostupná žádná data o interakcích.

<sup>b</sup> Redukce dávky na základě publikovaných kritérií (viz tabulku 11, obr. 3).

<sup>c</sup> Věk nemá signifikantní účinek po vztažení na hmotnost a renální funkce.

<sup>d</sup> Data ze studie I. fáze. Důkazy z Re-DUAL PCI ukazují bezpečnost v (malé) podskupině užívající dabigatran a ticagrelor.

minace závislá na cytochromu P450 typu CYP3A4 se významně podílí na jaterní clearance rivaroxabanu a apixabanu. Silná inhibice nebo indukce CYP3A4 může ovlivnit plazmatické koncentrace a měla by být posuzována v kontextu (viz tabulku 3 a barevné kódování, diskutováno dále). Nemetabolická clearance apixabanu je různorodá (včetně exkrece nezměněné sloučeniny ve více než 50 %), což redukuje potenciální lékové interakce.

Obecně se užívání NOAC v kombinaci s léky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp, nedoporučuje. Naopak silné induktory P-gp a/nebo CYP3A4 (jako rifampicin, carbamazepin atd.) výrazně redukují plazmatické koncentrace NOAC, takovým kombinacím bychom se měli vyhnout nebo je užívat se zvýšenou opatrností.

Pokud je to možné, měly by být užívány standardní testované dávky NOAC. Nicméně existují důvody pro snížení dávky NOAC u pacientů s vysokým rizikem krvácení a/nebo pokud lze při kombinaci různých faktorů očekávat vyšší plazmatickou koncentraci. Užití monitorace plazmatických koncentrací NOAC pro úpravu dávky nebo při stanovení nižších „off-label“ dávek (viz kapitoly 7 a 8) je pro převážnou část pacientů nevhodné pro nedostatek výstupních dat, která by podpořila tento postup. Díky překrývající se rizikovým faktorům (pokročilý věk, fragilita atd.) se zvýšené riziko krvácení a riziko CMP mohou

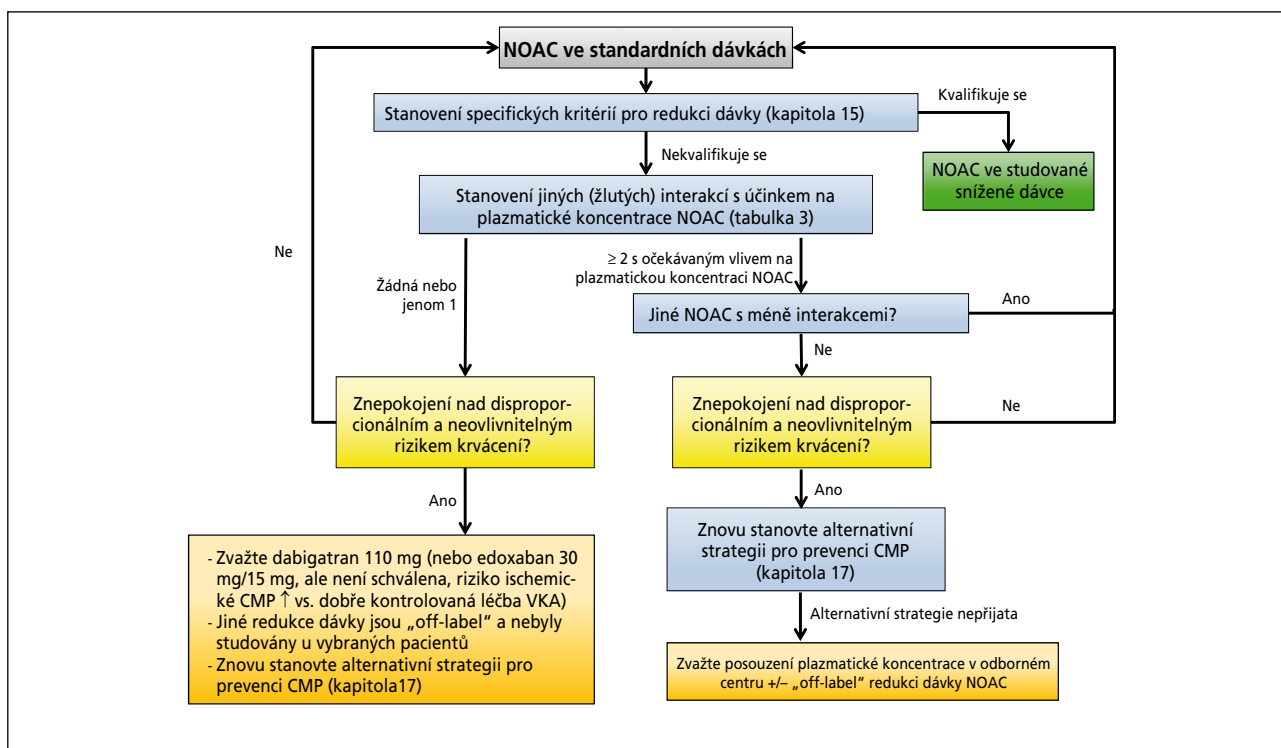
vyskytovat společně a nevhodné užití redukované dávky může vést k nedostatečné prevenci CMP.

Možné lékové interakce navíc v kombinaci s jinými rizikovými faktory ovlivňují plazmatické koncentrace a jsou důležitými aspekty ve výběru vhodného NOAC pro konkrétního pacienta. Tabulka 3 ukazuje přehled účinků různých často užívaných léčiv na plazmatické koncentrace NOAC, tabulka zaměřená na běžné léky proti nádorovým onemocněním a na antiepileptika je dostupná v původním dokumentu. S přihlédnutím k těmto faktorům stejně jako k výsledkům velkých randomizovaných studií může algoritmus ukázaný v obr. 3 pomoci k racionální volbě specifického NOAC a/nebo redukcii dávky na základě lékových interakcí a jiných rizikových faktorů. Bohužel pro řadu léků užívaných pacienty s FS nejsou dosud k dispozici detailní informace o lékových interakcích (vyšrafováno v tabulkách).

### Příjem potravy, antacida a podávání nazogastrickou sondou

Rivaroxaban 15 mg/20 mg by v prevenci CMP u FS měl být užíván společně s jídlem, zatímco ostatní NOAC nemají interakce s potravou. Konkomitantní užívání PPI a H<sub>2</sub>-blokátorů vede k malému snížení biologické dostup-





Obr. 3 – Volba NOAC založená na lékových interakcích a/nebo riziku krvácení. Využití měření plazmatických koncentrací k vedení dávkování není všeobecně doporučováno a mělo by být použito pouze ve vzácných případech potenciálně významných interakcí nebo zvláštních situací a pouze v centrech s velkou zkušeností v provádění a interpretaci takových vyšetření stejně jako v péči o pacienty léčené NOAC. CMP – cévní mozková příhoda; NOAC – nová perorální antikoagulancia; VKA – antagonisté vitamínu K.

nosti dabigatranu, ale bez vlivu na klinickou účinnost. Pro ostatní NOAC není známa relevantní interakce s antacidy. Data ukázala, že podávání v rozdrčené formě, např. přes nazogastrickou sondu, nemá vliv na biologickou dostupnost apixabanu, rivaroxabanu a edoxabanu. Byl také vyvinut perorální roztok apixabanu, který vykazuje stejnou expozici jako tabletová forma. Naproti tomu kapsle dabigatranu nesmějí být otevírány, protože to může vést ke zvýšení biologické dostupnosti léčiva.

### Léky ke kontrole rytmu a frekvence

Možné interakce jsou vyjmenovány v tabulce 3. Je doporučeno užívat nižší dávku dabigatranu (110 mg dvakrát denně) v kombinaci s verapamilem (tabulka 3). Podobná interakce byla vstupně zaznamenána i u edoxabanu. Nicméně po analýze dat studií III. fáze byla tato interakce vyhodnocena jako klinicky irelevantní a v EU není doporučována redukce dávky. Na obecnější úrovni tyto poznatky podtrhují rozdíly mezi změnami plazmatické koncentrace a jejich vlivem na klinické výstupy. Nejsou dostupná data o specifické interakci apixabanu nebo rivaroxabanu s verapamilem.

Na plazmatické koncentrace dabigatranu má silný vliv dronedaron, což vedlo ke kontraindikaci konkomitantního užití. U edoxabanu je potenciál interakce považován za střední (oranžová) a v protokolu studie ENGAGE-AF byl příjem dronedaronu indikací ke snížení dávky. Data o interakci pro rivaroxaban a apixaban nejsou dostupná, ale účinek na jejich plazmatickou koncentraci může být

předpokládán díky interakci na P-gp a CYP3A4, což vyžaduje opatrnost (žlutá) nebo vyhnout se současnému užívání (pro rivaroxaban).

### Jiné léky

Tabulka 3 ukazuje potenciální mechanismy interakcí pro jiné léky a jejich klinickou relevanci. Obecně platí, že ačkoliv jsou NOAC substrátem pro enzymy CYP nebo P-gp/BCRP (breast cancer resistance protein), neinhibují ani neindukují žádný z nich. Společné podávání NOAC s jinými substráty CYP3A4 (např. midazolam), P-gp (např. digoxin) nebo obou (např. atorvastatin) signifikantně nemění plazmatické koncentrace těchto léčiv.

Protidestičkový lék ticagrelor je inhibitor P-gp. Užití ticagreloru a dabigatranu po PCI bylo zkoumáno ve studii RE-DUAL PCI, bude diskutováno později (viz kapitola 14).

Je třeba poznamenat, že přírodní/rostlinná léčiva jsou často podceňována ve vztahu k jejich potenciálním interakcím, včetně silného induktoru CYP3A4 a P-gp třezalky tečkované (ačkoliv relevantní interakce již byly publikovány, taktéž mimo oblast antikoagulace). Vzhledem k výraznému poklesu koncentrací NOAC se konkomitantní podávání třezalky tečkované nedoporučuje.

### Farmakodynamické interakce

Kromě farmakokinetických interakcí zvyšuje riziko krvácení společné podávání NOAC s jinými antikoagulanty, protidestičkovými léky (např. ASA, clopidogrel, ticlopidin,

prasugrel, ticagrelor a jiné) a nesteroidními antiflogistiky (NSA). Proto by u těchto kombinací měl být pečlivě posouzen potenciální klinický přínos. Společné podávání NOAC s duální protidestičkovou léčbou vyžaduje aktivní opatření ke zkrácení doby na trojitě terapii (viz kapitolu 14).

## Polypragmazie

Polypragmazie je dobře známý rizikový faktor vedoucí k nežádoucím účinkům plynoucím z lékových interakcí. Nicméně polypragmazie není sama o sobě kontraindikací pro užití NOAC, ale při léčbě těchto zranitelných pacientů je nutná speciální péče (tabulka 3, obr. 3).

## 6 NOAC u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo pokročilým jaterním onemocněním

### Perorální antikoagulační terapie u chronického onemocnění ledvin

Mezi fibrilací síní a chronickým onemocněním ledvin je oboustranná interakce: FS urychluje rozvoj a progresi chronické renální insuficience a prevalence a incidence FS stoupá s klesajícími renálními funkcemi. Pacienti s FS a chronickou renální insuficiencí mají vyšší morbiditu a mortalitu pro jejich výrazně vysoké riziko jak tromboembolických, tak závažných krvácivých příhod, díky čemuž je riziková stratifikace a léčba těchto pacientů náročná. Navíc všechna čtyři NOAC jsou částečně eliminována ledvinami. Dabigatran má největší míru eliminace ledvi-

nami (80 %), zatímco 50 %, 35 % a 27 % edoxabanu, rivaroxabanu a apixabanu se v nezměněné formě vylučuje ledvinami (tabulka 4).

Klinické rozhodnutí, jak léčit pacienty s FS a chronickou renální insuficiencí, kteří potřebují perorální anti-koagulační léčbu, vyžaduje stanovení renálních funkcí. National Kidney Foundation doporučuje k odhadu glomerulární filtrace rovnici CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), protože se ukázala spolehlivá ve všech fázích chronického onemocnění ledvin (tabulka 5). Nicméně v kontextu léčby NOAC by renální funkce měly být preferenčně stanovovány metodou dle Cockrofta–Gaulta, která byla užívána ve většině studií s NOAC. Důležité je, že chronické onemocnění ledvin lze diagnostikovat a hodnotit ve stabilních situacích a neměli bychom jej zaměňovat s akutním selháním ledvin. Pokud jsou renální funkce zhoršeny (tj.  $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ) je doporučováno častější hodnocení (např. dělením  $\text{CrCl}$  deseti k získání minimální frekvence testování v měsících). U pacientů s dalšími rizikovými faktory (např. vyšší věk, fragilita, četná přidružená onemocnění atd.) by renální funkce měly být kontrolovány častěji, zvláště u pacientů léčených dabigatranem. Interkurentní akutní onemocnění může přechodně ovlivnit renální funkce a mělo by také vést ke kontrolnímu vyšetření. Důležité je, aby pacienti byli varováni, že v takových situacích by měli kontaktovat svého poskytovatele zdravotní péče.

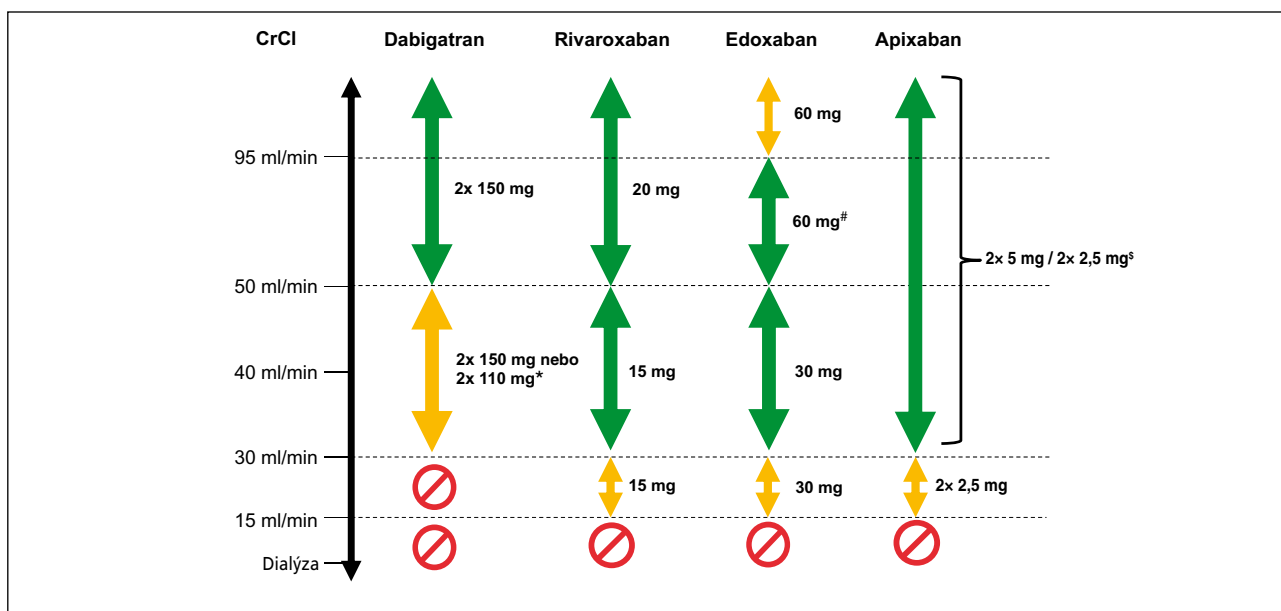
Na druhé straně byla pozorována snížená účinnost edoxabanu 60 mg jednou denně v porovnání s warfarinem u pacientů s  $\text{CrCl} > 95 \text{ ml/min}$ . Je zajímavé, že v důsledku těchto zjištění vedly další post-hoc analýzy k nalezení podobného účinku u rivaroxabanu a apixabanu. V roce

**Tabulka 4 – Absorpce a metabolismus různých NOAC**

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Biologická dostupnost	3–7 %	50 %	62 %	15 mg/20 mg: 66 % bez jídla, 80–100 % s jídlem
Prodrug	Ano	Ne	Ne	Ne
Renální/nerenální clearance absorbované dávky	20 %/80 %	73 %/27 %	50 %/50 %	65 %/35 %
Vazba na plazmatické proteiny	35 %	87 %	55 %	95 %
Dialyzovatelnost	50–60 % (částečně dialyzovatelný)	14 % (částečně dialyzovatelný)	Nedostupné (částečně dialyzovatelný)	Nedostupné (částečně dialyzovatelný)
Jaterní metabolismus: přes CYP3A4	Ne	Ano (eliminace, částečný příspěvek [≈25 %] <sup>a</sup> )	Minimální (< 4% eliminace)	Ano (hepatální eliminace ≈18 %)
Absorpce s jídlem	Žádný účinek	Žádný účinek	6–22 % více; minimální efekt na expozici	+39 % více (viz výše)
Absorpce s H <sub>2</sub> B/PPI	–12 % až 30 % (není klinicky významný)	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Asijské etnikum	+25 %	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Eliminační poločas	12–17 h	12 h	10–14 h	5–9 h (mladí) 11–13 h (starší)
Jiné	Dyspepsie (5–10 %)			Příjem 15 mg/20 mg s jídlem povinný

H<sub>2</sub>B – H<sub>2</sub>-blokátory; PPI – inhibitory protonové pumpy.

<sup>a</sup> Hepatální metabolismus celkem ≈25 %, převážně přes CYP3A4, s malým příspěvkem CYP1A2, 2J2, 2C8, 2C9 a 2C19.



**Obr. 4 – Použití nových perorálních antikoagulantů ve vztahu k renálním funkcím.** \* 2x 110 mg u pacientů s vysokým rizikem krvácení (SPC). # Mohou být užitá jiná kritéria pro redukcí dávky (hmotnost ≤ 60 kg, konkomitantní terapie potentními inhibitory P-Gp). <sup>§</sup> 2x 2,5 mg pouze při splnění nejméně dvou ze tří: věk ≥ 80 roků, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l). Oranžové šipky označují užití jen s opatrností (dabigatran u středně pokročilé renální insuficience, inhibitory FXa u těžké renální insuficience, edoxaban u supranormálních renálních funkcí); viz text pro další detaily. CrCl – clearance kreatininu.

**Tabulka 5 – Kritéria diagnostiky chronického onemocnění ledvin, odhad renálních funkcí a kategorie renální dysfunkce**

Snížená GFR <sup>a</sup>	GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
Známky poškození ledvin (≥ 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excesivní albuminurie (AER ≥ 30 mg/24 h; ACR ≥ 30 mg/g nebo ≥ 3 mg/mmol)</li> <li>• Abnormality močového sedimentu</li> <li>• Elektrolytové nebo jiné abnormality způsobené tubulárními poruchami</li> <li>• Abnormální histologie</li> <li>• Strukturální abnormality detekované zobrazovacími metodami</li> <li>• Anamnéza transplantace ledviny</li> </ul>		
Kategorie GFR	Stupeň CKD	GFR <sup>a</sup>	Popis
G1	1	≥ 90	Normální nebo vysoká
G2	2	60–89	Mírně snížená
G3a	3	45–59	Mírně až středně snížená
G3b		30–44	Středně až těžce snížená
G4	4	15–29	Těžce snížená
G5	5	< 15	Selhání ledvin (vyžaduje RRT – dialýzu nebo transplantaci ledviny)

Odhad renálních funkcí u pacientů na NOAC nejlépe dle clearance kreatininu (Cockroft–Gault):

$$\text{CrCl [mg/dl]} = \frac{(140 - \text{věk}) \times \text{hmotnost (kg)} \times [0,85 \text{ u žen}]}{72 \times \text{kreatinin v séru (mg/dl)}}$$

Online kalkulátory dostupné na: [www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator); [www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi](http://www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi); [www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation](http://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation); <https://reference.medscape.com/calculator/creatinine-clearance-cockcroft-gault>.

Populární aplikace jsou NephroCalc, MedMath, MedCalc, Calculate od QxMD a Archimedes.

ACR – poměr exkrece albuminu/kreatininu (albumin-to-creatinine ratio); AER – exkrece albuminu (albumin excretion rate); CKD – chronické onemocnění ledvin; CrCl – clearance kreatininu; GFR – glomerulární filtrace; RRT – metoda nahrazující funkci ledvin (renal replacement therapy).

<sup>a</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

2015 vydal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) varování před užitím edoxabanu u jedinců s vyšší normální CrCl a doporučil u těchto pacientů užívání jiných perorálních antikoagulantů. Také Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA) varovala, aby u pacientů s vyšší CrCl

byl edoxaban užíván pouze po pečlivém přehodnocení individuálního rizika tromboembolismu a krvácení.

Vlastní dávkování je zvláštní kapitolou, která je řešena u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (obr. 4). Zatímco dávky rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu byly v jednotlivých randomizovaných klinických studiích

Tabulka 6 – Childovo–Turcotteovo–Pughovo skóre a užívání NOAC u jaterní insuficience

Parametry	Jeden bod	Dva body	Tři body
Encefalopatie	Ne	Stupeň 1–2 (potlačeno medikací)	Stupeň 3–4 (refrakterní/chronická)
Ascites	Ne	Mírný (s reakcí na diuretika)	Střední a těžký (refrakterní na diuretika)
Bilirubin	< 2 mg/dl	2–3 mg/dl	> 3 mg/dl
	< 34 μmol/l	34–50 μmol/l	> 50 μmol/l
Albumin	> 3,5 g/dl	2,8–3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
	> 35 g/l	28–35 g/l	< 28 g/l
INR	< 1,7	1,71–2,30	> 2,30

Childova-Pughova kategorie	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
A (5–6 body)	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky
B (7–9 body)	Užít s opatrností	Užít s opatrností	Užít s opatrností	Neužívat
C (10–15 bodů)	Neužívat	Neužívat	Neužívat	Neužívat

s ohledem na renální funkce sníženy, ve studii RE-LY byli pacienti randomizováni do skupin s dabigatranem 150 mg dvakrát denně nebo 110 mg dvakrát denně bez ohledu na renální insuficienci.

### Perorální antikoagulační terapie u pacientů s CrCl 15–29 ml/min

Neexistují žádná data z randomizovaných klinických studií o užití NOAC u pacientů s FS a těžkým chronickým onemocněním ledvin nebo léčených metodami nahrazujícími funkci ledvin (renal replacement therapy, RRT), neboť všechny studie NOAC v zásadě vylučovaly pacienty s CrCl < 30 ml/min (s výjimkou několika málo pacientů léčených apixabanem s CrCl 25–30 ml/min). Nicméně ani VKA nebyly nikdy prospektivně zkoumány v randomizovaných kli-

nických studiích u této populace pacientů. Rivaroxaban, apixaban a edoxaban (ale ne dabigatran) jsou v Evropě schváleny pro pacienty s těžkým chronickým onemocněním ledvin (stupeň 4, tj. CrCl 15–29 ml/min) v redukovaných dávkách.

### Perorální antikoagulační terapie u pacientů s CrCl < 15 ml/min a v dialyzačním programu

Četné observační studie přinesly protichůdné výsledky pro VKA ve vztahu k účinnosti bez jasného konzistentního přínosu VKA u pacientů s těžkou renální insuficiencí. Většina studií potvrdila signifikantně nižší incidenci iktu a embolizací u warfarinu, ale zároveň významně zvýšené riziko krvácení. Jediný registr, který hodnotil čistý přínos, neznamenal změny v celkové mortalitě u pacientů závislých

Tabulka 7 – Plazmatické koncentrace a koagulační testy u pacientů léčených novými perorálními antikoagulanty

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Očekávané plazmatické koncentrace NOAC u pacientů léčených pro FS (založeno na dTT/ECA pro dabigatran a anti-FXa pro inhibitory Xa)				
Očekávané rozmezí vrcholových plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml) <sup>a</sup>	64–443	69–321	91–321	184–343
Očekávané nejnižší rozmezí plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml) <sup>a</sup>	31–225	34–230	31–230	12–137
Očekávaný vliv NOAC na rutinní koagulační testy				
PT	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
aPTT	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
ACT	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	–	–	–

<sup>a</sup> Rozmezí ukazuje P5/95. percentil pro dabigatran, rivaroxaban a apixaban a mezikvartilní rozmezí pro edoxaban.

Reagencia ovlivňují citlivost PT pro FXa inhibitory a aPTT pro dabigatran. Pokud jsou užity senzitivní testy, normální aPTT vylučuje vyšší koncentrace léčiv u pacientů léčených dabigatranem a normální PT vylučuje vyšší koncentrace léčiv u pacientů léčených rivaroxabanem a edoxabanem, ale ne u pacientů léčených apixabanem. Point-of-care zařízení ke stanovení INR u antagonistů vitamínu K neodráží přesně antikoagulační stav u pacientů léčených NOAC.

ACT – aktivovaný čas srážení (clotting time); aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time); dTT – dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time); ECA – ekarinový koagulační test (ecarin clotting assay); INR – mezinárodní normalizovaný poměr; PT – protrombinový čas (pro-thrombin time).

na dialýze na warfarinu. Užití warfarinu u pacientů s terminálním selháním ledvin může v některých případech vést ke kalcifylaxi, bolestivému a mnohdy letálnímu stavu způsobenému kalcifikacemi a okluzemi kožních arterií a arterií. Účinnost a bezpečnost NOAC u pacientů s terminálním selháním ledvin a dialyzovaných pacientů je nejasná.

## NOAC u onemocnění jater

Pokročilá onemocnění jater jsou asociována se zvýšeným rizikem krvácení, ale také s protrombotickými stavy. Navíc závažné jaterní onemocnění může hluboce ovlivnit jaterní clearance a metabolismus léčiv a změněná funkce jaterních enzymů a transportérů může ovlivnit odpověď léčiva a napomoci lékem způsobenému poškození jater. Užití VKA u pacientů s pokročilým onemocněním jater a koagulopatií je náročné vzhledem ke spontánně zvýšeným hodnotám INR, a ztěžuje tak volbu vhodné dávky VKA. Dabigatran, apixaban a edoxaban mohou být s opatrností užívány u pacientů s jaterní cirhózou Child B (tabulka 6). Zahájení léčby a sledování je doporučeno ve specializovaných centrech multidisciplinárním týmem (zahrnujícím hepatologa a hematologa).

## 7 Jak měřit antikoagulační účinek NOAC

Běžné koagulační testy (protrombinový čas [PT] a aktivovaný parciální tromboplastinový čas [aPTT]) nejsou schopny poskytnout přesné stanovení antikoagulačního účinku NOAC. Naproti tomu může být měřen pomocí specifických koagulačních testů vyvinutých pro kvantifikaci plazmatických koncentrací NOAC. Většina rutinních koagulometrů je schopna měřit plazmatické koncentrace NOAC během  $\leq 30$  minut. Pro zdravotnická zařízení se doporučuje zvážit dostupnost těchto testů pro urgentní situace v režimu 24/7. Point-of-care testy nebyly dosud pro pacienty léčené NOAC vyvinuty. Přehled očekávaných vrcholových a nejnižších koncentrací NOAC a jejich vliv na koagulační testy najdete v tabulce 7.

## 8 Měření plazmatických koncentrací NOAC: vzácné indikace, preventivní opatření a potenciální úskalí

### Měření v urgentních stavech

U urgentních stavů, jako jsou krvácení, urgentní výkony nebo CMP, jsou běžné koagulační testy rychle dostupné a mohou lékaře informovat o recentní expozici. Specifické testy mohou poskytnout přesné stanovení plazmatických koncentrací. V případě závažného krvácení mohou koagulační testy lékaři napomoci k podpoře hemostázy. Koagulační testy mohou také odhalit asociované poruchy krvácivosti. V případě urgentního výkonu, stejně jako ve výjimečných případech u plánovaného výkonu s vysokým rizikem krvácení, mohou koagulační testy lékaři pomoci k načasování výkonu.

### Měření před elektivními výkony

Obecně vzato se rutinní měření antikoagulační aktivity před elektivními výkony nedoporučuje. Pokud je načasování

výkonu neznámé nebo nejisté nebo pokud existují obavy z ovlivnění vylučování léku kvůli specifickým situacím (potenciální lékové interakce, změny renálních nebo jaterních funkcí), je opodstatněné zkontrolovat nepřítomnost klinicky relevantních plazmatických koncentrací (pokud jsou specifické testy dostupné).

## Monitorace během dlouhodobé expozice

Očekávané koncentrace léčiv během terapie, získané z klinických studií, jsou ukázány v tabulce 7. Důležité je, že žádná studie nezkontrolovala, jestli měření koncentrací léčiva a úprava dávky na základě laboratorně zjištěných koagulačních parametrů snižuje riziko krvácení nebo tromboembolických komplikací, např. snížením dávky v případě vyšších koncentrací nebo zvýšením dávky v případě nižších koncentrací během chronické léčby.

## Pacienti s nadváhou nebo podvýživou

Pacienti na okrajích váhového spektra (tj.  $< 50$  kg a  $> 120$  kg) byli v klinických studiích nedostatečně zastoupeni a užívání NOAC může být u těchto jedinců komplikované. Pokud se u těchto pacientů rozhodneme pro léčbu NOAC, mělo by být zváženo testování plazmatických koncentrací léčiva.

## 9 Jak řešit chyby v dávkování

### Vynechaná dávka

Zapomenutá dávka by měla být užitá dříve, než uplyne 50 % intervalu mezi dávkami. To znamená, že u NOAC užívaných dvakrát denně (tj. každých 12 h) by zapomenutá dávka měla být užitá do 6 h od plánovaného užití. U pacientů s vysokým rizikem CMP a nízkým rizikem krvácení může být tato doba prodloužena do další dávky. U NOAC s dávkováním jedenkrát denně by zapomenutá dávka měla být užitá do 12 h od plánovaného užití. Po této době může být dávka vynechána a bude užitá další plánovaná dávka. Dvanáctihodinový interval může být prodloužen u pacientů s vysokým rizikem CMP.

### Zdvojená dávka

U NOAC s dávkováním dvakrát denně by další plánovaná dávka (tj. po 12 h) měla být vynechána a pravidelné užívání opět zahájeno za 24 hodin od užití dvojité dávky. U NOAC s dávkováním jedenkrát denně by pacient měl pokračovat v normálním režimu dávkování, tj. bez přeskočení jedné denní dávky.

### Nejisté užití dávky

U NOAC s dávkováním dvakrát denně je všeobecně doporučováno neužít další tabletu/kapsli, ale jednoduše pokračovat v pravidelném dávkování, tj. další dávku užít za 12 h. U NOAC s dávkováním jedenkrát denně v případech vysokého rizika tromboembolismu ( $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ ) je všeobecně doporučováno užít další tabletu a poté pokračovat v pravidelném režimu dávkování. V případech, kdy je riziko tromboembolismu nízké ( $CHA_2DS_2-VASc \leq 2$ ), je doporučováno počkat do další plánované dávky.



## 10 Co dělat v případě podezření z předávkování bez krvácení nebo když koagulační vyšetření ukazuje potenciální riziko krvácení

Nadměrné koncentrace NOAC v plazmě vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení. K tomu může dojít, pokud pacient užil (úmyslně) dávku navíc. Také interkurentní stavy jako akutní selhání ledvin (obzvláště při terapii dabigatranem) nebo užívání léčiv se známými interakcemi mohou zvýšit plazmatické koncentrace NOAC do supratherapeutických hodnot. Z pohledu dalšího postupu je velmi důležité rozlišovat mezi předávkováním s krvácením nebo bez krvácení.

V případě podezření z předávkování mohou koagulační testy napomoci ke stanovení jeho stupně a možného rizika krvácení. Normální aPTT vylučuje vysoké koncentrace dabigatranu, normální PT vylučuje vysoké koncentrace rivaroxabanu a edoxabanu.

Díky relativně krátkému poločasů NOAC může být ve většině případů bez aktivního krvácení zvolena strategie „počkáme a uvidíme“. Eliminační poločas může být odhadnut s pomocí věku a renálních funkcí. V důsledku omezené absorpce můžeme u supratherapeutické dávky rivaroxabanu  $\geq 50$  mg pozorovat stropový efekt s malým

nebo žádným dalším nárůstem plazmatické expozice. V tomto ohledu nejsou žádná data k jiným inhibitorům FXa nebo dabigatranu. V případě recentního akutního předávkování (zejména  $\leq 2$  h zpětně) může být zváženo podání aktivního uhlí k redukovaní absorpce u kterékoliv NOAC (standardní dávkování u dospělých je 30–50 g), ačkoliv klinická data potvrzující efektivitu chybí.

## 11 Léčba krvácení u NOAC

Studie fáze III u NOAC shodně ukazují, že NOAC způsobují méně intrakraniálních a méně život ohrožujících krvácení než warfarin navzdory rozdílným strategiím těchto studií. Důležité je, že jakékoliv krvácení je příležitostí k opětovnému zhodnocení volby a dávky NOAC a ke zhodnocení modifikovatelných faktorů rizika krvácení, včetně suboptimální léčby arteriální hypertenze, labilního INR (pokud užívá VKA) nebo nepravdělného dávkování, alkoholových excesů a konkomitantní protidestičkové léčby, užívání NSA, glukokortikoidů atd. Doporučujeme v rámci každého zdravotnického zařízení sjednocení přístupu ke krvácení při užívání NOAC (vyvinutou v interdisciplinárním pojetí s kardiologií, hematologií, lékaři odděle-

Tabulka 8 – Vhodná opatření v případě krvácení

	Přímé inhibitory trombinu (dabigatran)	Inhibitory FXa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
Velké život neohrožující krvácení	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dotaz na poslední příjem + režim dávkování</li> <li>Lokální hemostatická opatření</li> <li>Hrazení tekutin</li> <li>Substituce RBC, pokud nutná</li> <li>Substituce trombocytů (v případě trombocytopenie <math>\leq 60 \times 10^9/l</math> nebo trombocytopenie)</li> <li>Čerstvě zmrazená plazma ne jako antidotum (může být zvážena jako plazmaexpander)</li> <li>Tranexamová kyselina může být zvážena jako adjuvans (1 g i.v., opakovat každých 6 h, pokud nutno)</li> <li>Desmopressin může být zvážen ve zvláštních případech jako koagulopatie nebo trombocytopenie; 0,3 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> i.v. infuze (max. dávka 20 <math>\mu\text{g}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalizace plazmatických koncentrací: 12–24 h</li> </ul>
Život ohrožující krvácení	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odhadovaná normalizace plazmatických koncentrací: <ul style="list-style-type: none"> <li>Normální renální funkce: 12–24 h</li> <li>CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h</li> <li>CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h</li> <li>CrCl &lt;30 ml/min: <math>\geq 48</math> h</li> </ul> </li> <li>Udržujte diurézu</li> <li>Zvažte idarucizumab (viz níže)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vše uvedené výše</li> <li>Specifické antidotum: andexanet alfa (pokud je dostupný a schválený)<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolus 15–30 min, následovaný 2h infuzí</li> <li>Rivaroxaban (poslední příjem před &gt; 7 h) nebo apixaban: 400 mg bolus, 480 mg infuze 4 mg/min</li> <li>Rivaroxaban (poslední příjem před &lt; 7 h nebo neznámý) nebo enoxaparin nebo edoxaban: bolus 800 mg, 960 mg infuze – 8 mg/min</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koncentrát protrombinového komplexu (PCC) 50 U/kg (s dalšími 25 U/kg, pokud klinicky nutně)</li> <li>Aktivovaný PCC 50 U/kg; max. 200 U/kg/den: nejsou jasná data o dalším přínosu oproti PCC. Může být zvážen před PCC, pokud je dostupný.</li> </ul>	

RBC – červené krvinky (red blood cells); CrCl – clearance kreatininu; PCC – koncentrát protrombinového komplexu.

<sup>a</sup> Andexanet alfa není v současné době ani schválený, ani dostupný a výsledky studie ANNEXA-4 jsou očekávány.

ni urgentního příjmu a jinými). Strategie léčby krvácivých komplikací u pacientů léčených NOAC závisí na precizní analýze klinické situace.

- (1) Typ krvácení: malé, velké neohrožující život, život ohrožující.
- (2) Pacient a jeho léčba: Přesný čas posledního užití NOAC, předepsaný režim dávkování, renální funkce, jiné faktory ovlivňující plazmatické koncentrace (včetně konkomitantní medikace) a jiné faktory ovlivňující hemostázu (jako současné užívání protidestičkové léčby).

**V závislosti na klinickém scénáři mohou být antikoagulační účinky u pacientů léčených NOAC s krvácením řešeny pomocí následujících strategií:**

- (1) Vyčkat, než odezní antikoagulační účinek NOAC v důsledku spontánní clearance léčiva (tabulka 8), usnadněná diurézou (potenciálně stimulovanou).
- (2) Specifické antidotum: Specifické antidotum je dostupné pro dabigatran (idarucizumab, fragment humanizované monoklonální protilátky, která specificky váže dabigatran). Specifická antidota pro inhibitory FXa procházejí klinickým testováním, jedná se o andexanet alfa (rekombinantní humánní analog FXa, který kompetitivně váže inhibitory FXa) a ciraparantag (PER 977) (malá syntetická molekula, která může mít větší všeobecný antagonistický účinek).
- (3) Nespecifická podpora hemostázy s využitím koncentrátů koagulačních faktorů. Přibývá informací o účinku koncentrátu (aktivovaného) protrombinového komplexu v kohortě pacientů s krvácením léčených NOAC. Naproti tomu užití čerstvě zmrazené plazmy

se nepovažuje za užitečnou strategii, především kvůli plazmatické dostupnosti NOAC, která inhibuje nově podané koagulační faktory po aktivaci a v důsledku toho musí být podán velký objem. Podání vitamínu K a protaminu nemá žádnou roli v řešení krvácení u NOAC, ale je užitečné při léčbě krvácení u NOAC, pokud je podezření z deficitu vitamínu K nebo v případě konkomitantní léčby heparinem.

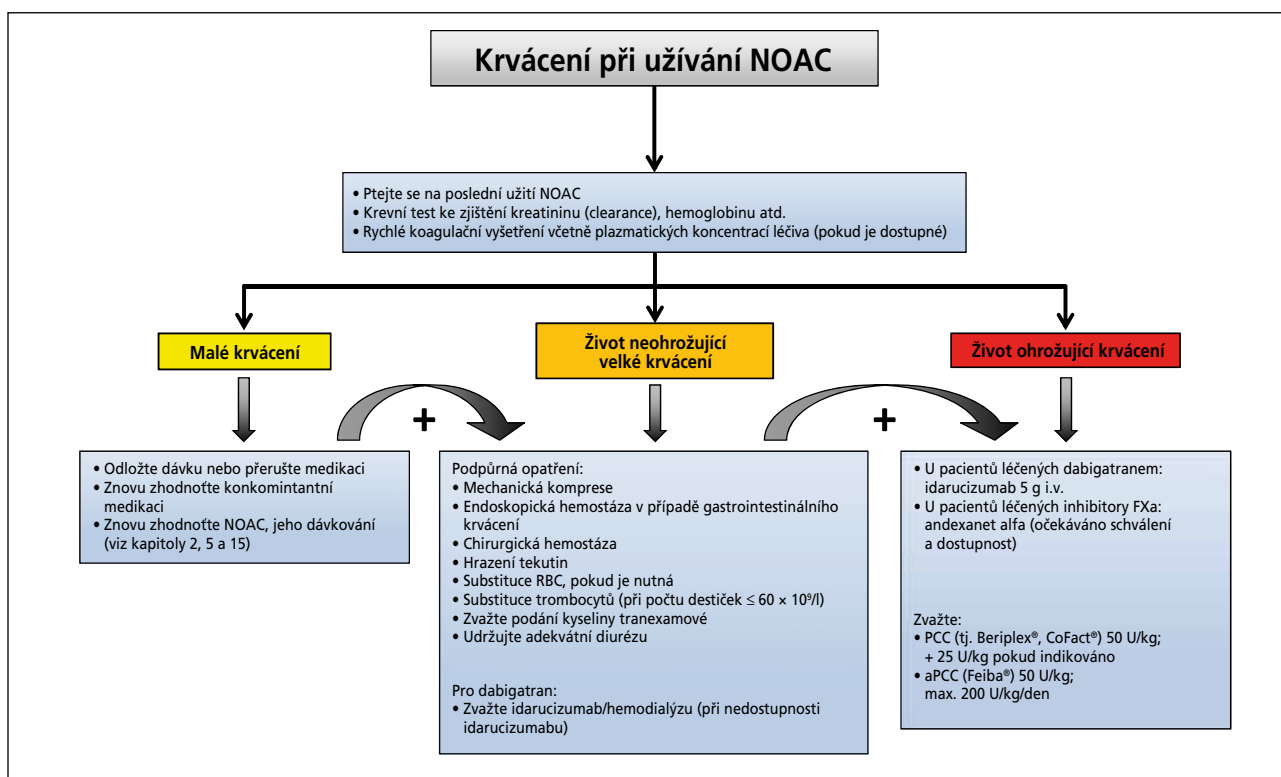
## Malé a nepatrné krvácení

Klinická relevance malého krvácení u NOAC by neměla být podceňována, protože je častou příčinou přerušení léčby. Pacienti by měli být poučeni o známkách a příznacích takového krvácení a že mají informovat svého poskytovatele zdravotní péče. Nepatrné krvácení může být řešeno oddálením nebo vynecháním maximálně jedné dávky.

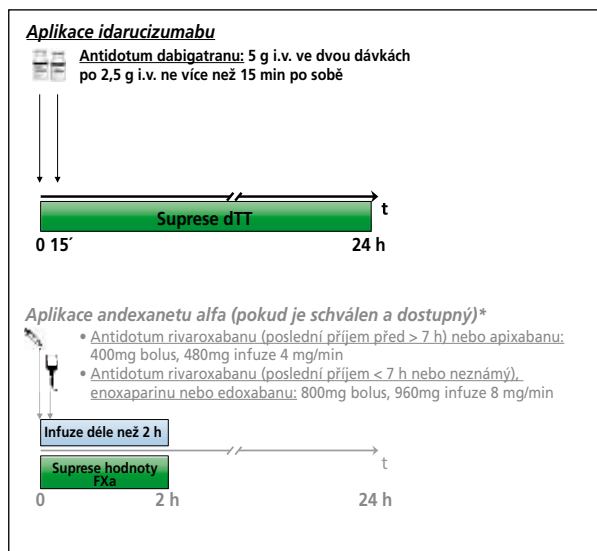
Malá krvácení mohou vyžadovat více agresivní terapii zacílenou na zdroj krvácení (např. PPI u žaludeční ulcerace, antibiotika u močových infekcí atd.). Epistaxe a krvácení z dásní lze řešit aplikací lokálních antifibrinolytik.

## Život neohrožující velké krvácení

Kauzální terapie k zastavení krvácení a standardní podpůrná opatření (jako mechanická komprese, endoskopická nebo chirurgická hemostáza, hrazení tekutin, transfuze a jiné hemodynamické podpory) jsou hlavními pilíři v léčbě život neohrožujícího velkého krvácení. S přibývajícím časem lze očekávat snížení antikoagulační aktivity v souvislosti s krátkým eliminačním poločasem všech NOAC (obr. 5).



**Obr. 5 – Léčba krvácení u pacientů užívajících nová perorální antikoagulantia.** aPCC – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu; NOAC – nová perorální antikoagulantia; PCC – koncentrát protrombinového komplexu; RBC – červené krvinky (red blood cells).



Obr. 6 – Aplikace a účinek idarucizumabu a andexanetu alfa. \* Pro protokol studie ANNEXA-4. Andexanet alfa: Výsledné ukazatele (ANNEXA-4) jsou stále očekávány, léčivo ještě není schváleno a není dostupné. dTT – dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time).

Užití antifibrinolytik (např. kyselina tranexamová 1 g i.v., opakováno každých 6 h, pokud je to nutné) nebo infuze desmopressinu 0,3 mg/kg i.v. (maximální dávka 20 mg) – může být zváženo, zejména ve zvláštních situacích se současnou koagulopatií a trombopatií.

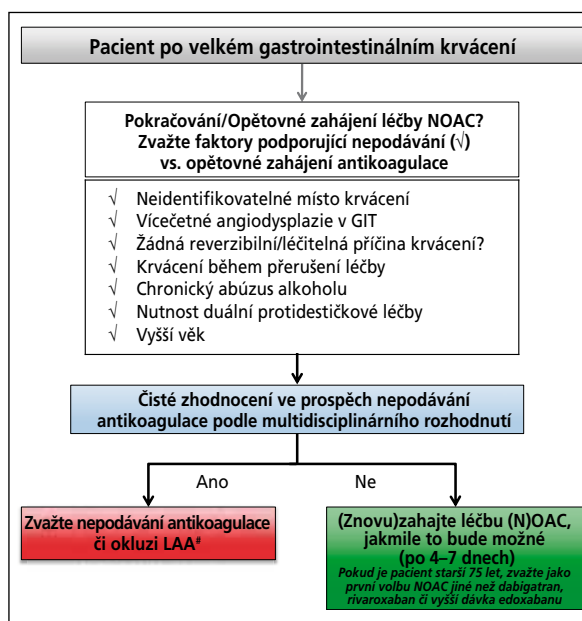
### Život ohrožující krvácení

Pacienti s život ohrožujícím krvácením užívající NOAC mohou kromě standardních výše zmíněných opatření mít užitek z užití antidota. Je důležité, že dokonce i po podání antidota se u některých pacientů může znovu objevit signifikantní koncentrace NOAC a vést k rekurenci či pokračování krvácení (částečně po podání andexanetu alfa, méně po podání idarucizumabu). Je tedy nutné pokračovat v klinickém i laboratorním monitorování (obr. 6).

Podání koncentráту protrombinového komplexu (PCC) nebo koncentráту aktivovaného protrombinového komplexu (aPCC) by mělo být zváženo u pacientů s život ohrožujícím krvácením, pokud je nutná okamžitá hemostatická podpora, zejména v situacích, kde není dostupné specifické antidotum (tabulka 8). Volba mezi PCC a aPCC může záviset na jejich dostupnosti a zkušenosti léčebného centra.

### Antikoagulace po extrakraniálním krvácení

Ve většině případů nepatrného či malého krvácení může být antikoagulační terapie opět zahájena, někdy jednoduše zpožděním nebo vynecháním jedné dávky. Všechna ostatní krvácení, zejména epizody život ohrožujícího krvácení, vyžadují pečlivé opětovné zhodnocení rizikových



Obr. 7 – Opětovné zahájení antikoagulace po krvácení do GIT. GIT – gastrointestinální trakt. # Bez důkazu; ideálně zahrnutí pacienti v probíhající studii.

Tabulka 9 – Načasování posledního užití nového perorálního antikoagulantia před elektivním výkonem

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	Žádné významné riziko krvácení a/nebo možnost adekvátní lokální hemostázy: proveditelné při nejnižší koncentraci (tj. 12 h nebo 24 h po posledním užití)			
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–29 ml/min	Neindikováno	Neindikováno	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl <15 ml/min	Žádná oficiální indikace pro užití			
<b>Žádné přemostění LMWH/UFH</b>				
Pokračujte v plné dávce NOAC ≥ 24 h po výkonu s nízkým rizikem krvácení a 48(–72) h po výkonu s vysokým rizikem krvácení (viz také obr. 8)				
Pacienti podstupující plánovaný výkon by měli obdržet zprávu s uvedeným dnem a časem posledního užití NOAC (a jakékoliv jiné medikace)				

Nízké riziko: s nízkou četností krvácení a/nebo významem krvácení; vysoké riziko: s vysokou četností krvácení a/nebo velkým klinickým významem. Viz také tabulku 10.

CrCl – clearance kreatininu; LMWH – nízkomolekulární heparin; UFH – nefrakcionovaný heparin.

**Tabulka 10 – Klasifikace elektivních chirurgických výkonů ve vztahu k riziku krvácení**

<b>Intervence s minimálním rizikem krvácení</b>
Dentální intervence
Extrakce 1–3 zubů
Parodontální chirurgie
Incize abscesu
Implantace náhrady
Intervence pro kataraktu nebo glaukom
Endoskopie bez biopsie nebo resekce
Superficiální chirurgie (tj. incize abscesu, malé kožní excize:...)
<b>Intervence s malým rizikem krvácení (tj. málo časté nebo s malým klinickým významem)</b>
Endoskopie s biopsií
Biopsie prostaty nebo močového měchýře
Elektrofyzilogická vyšetření nebo katetrizační ablace (s výjimkou komplexních výkonů, viz níže)
Nekoronární angiografie (pro koronární angiografii a AKS: viz pacienti podstupující plánovanou invazivní proceduru, operaci nebo ablaci)
Pacemaker nebo implantace ICD (pokud nejsou komplexní anatomické podmínky, tj. kongenitální poruchy srdce)
<b>Intervence s vysokým rizikem krvácení (tj. časté a/nebo s vysokým významem)</b>
Komplexní endoskopie (tj. polypektomie, ERCP se sfinkterotomií atd.)
Spinální nebo epidurální anestezie: diagnostická lumbální punkce
Hrudní chirurgie
Břišní chirurgie
Velká ortopedická chirurgie
Biopsie jater
Transuretrální resekce prostaty
Biopsie ledviny
Extrakorporální litotrypse (ESWL)
<b>Intervence s vysokým rizikem krvácení a zvýšeným rizikem tromboembolismu</b>
Komplexní levostranná ablace (izolace plicních žil, některé ablace KT)

AKS – akutní koronární syndrom; ERCP – endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KT – komorová tachykardie.

Pro každého pacienta, individuální faktory ve vztahu k riziku krvácení a tromboembolismu musejí být zváženy a diskutovány s operatěrem.

faktorů a přínosů z opětovného zahájení antikoagulace. Ve většině případů krvácení ze sekundárních důvodů (např. posttraumatické krvácení) nebo reverzibilní příčiny (např. urogenitální krvácení z důvodu tumoru) může být antikoagulace obnovena po odstranění příčiny krvácení. U krvácení do gastrointestinálního traktu, tj. jednoho z nejčastějších krvácení, by měly být zváženy i další faktory (obr. 7). Zejména u těžkého a život ohrožujícího krvácení bez jasné sekundární nebo reverzibilní/kurabilní příčiny převažují rizika nad přínosy z opětovného zahájení antikoagulace. V takových případech by měla být zvážena implantace okludéru do ouška levé síně nebo chirurgická okluze ouška levé síně.

## 12 Pacienti podstupující plánované invazivní výkony, operace nebo ablace

### Kdy přerušit podávání NOAC

Přibližně jedna čtvrtina antikoagulovaných pacientů vyžaduje během dvou let dočasné přerušení pro plánované intervence. Různé společnosti vydaly doporučené postupy pro načasování přerušení terapie NOAC před operacemi a jinými intervencemi. Je nemožné shrnout všechna doporučení, a proto se poskytovatelům zdravotní péče doporučuje zkontrolovat doporučení této příručky s relevantními doporučeními jejich země nebo odborné společnosti. Praktická doporučení EHRA mají za cíl poskytnout jednotný přístup, který je jednoduchý a dovoluje široké využití.

V otázce přerušení a dalšího zahájení léčby NOAC je zapotřebí zvážit charakteristiky pacienta (včetně věku, historie krvácivých komplikací, konkomitantní medikace a renální funkce) a povahu výkonu (tabulka 9). I když invazivní operační výkony vyžadují dočasné přerušení léčby NOAC, méně invazivní výkony přinášejí relativně malé riziko krvácení, a nevyžadují tedy nutně přerušení antikoagulace (tabulka 10, obr. 8). Všichni pacienti podstupující plánované intervence stejně jako zdravotníci (lékaři v primární péči atd.) by měli dostat písemnou zprávu s očekávaným datem a časem jejich výkonu stejně jako s datem a časem posledního užití NOAC (a další medikace).

### Minimální riziko krvácení

Pro většinu malých chirurgických výkonů a pro výkony, u nichž je snadno kontrolovatelné krvácení, je doporučeno nepřerušovat antikoagulační terapii. Všeobecně vzato, tyto výkony mohou být provedeny 12–24 h po posledním užití NOAC. Může být praktické naplánovat výkon na dobu 18–24 h po poslední dávce NOAC a znovu zahájit šest hodin poté (vynechat jednu dávku dabigatranu nebo apixabanu nebo nevynechat žádnou dávku edoxabanu nebo rivaroxabanu).

### Nízké riziko krvácení

V případě invazivních výkonů s nízkým rizikem krvácení (tj. s nízkou frekvencí krvácení a/nebo s malým klinickým významem) je doporučováno užít poslední dávku NOAC 24 h nebo déle před výkonem.

### Vysoké riziko krvácení

V případě invazivních výkonů s vysokým rizikem krvácení (tj. s vysokou frekvencí krvácení a/nebo velkým klinickým významem) je doporučováno užít poslední dávku NOAC 48 h nebo déle před výkonem. Při rozhodování, zda zastavit terapii na delší dobu, by mělo být zváženo riziko tromboembolismu vs. riziko krvácení u konkrétního pacienta. U pacientů se zhoršenými renálními funkcemi je nutné delší přerušení terapie NOAC, zejména u léčby dabigatranem.

### Bridging

Předoperační bridging LMWH nebo heparinem není u pacientů léčených NOAC doporučen, protože predikovatelný pokles antikoagulačního účinku dovoluje krátkodobé přerušení terapie NOAC před operací.

		Den -4	Den -3	Den -2	Den -1	Den operace	Den +1	Den +2
<b>Minimální riziko krvácení</b>	Dabi					Žádné přemístění		
	Apix					Žádné přemístění		
	Edo/Riva (ranní příjem)					Žádné přemístění		
	Edo/Riva (večerní příjem)					Žádné přemístění		
<b>Nízké riziko krvácení</b>	Dabi		 (při CrCl ≥ 30)	 (při CrCl ≥ 50) (při CrCl ≥ 80)		Žádné přemístění		
	Apix					Žádné přemístění		
	Edo/Riva (ranní příjem)					Žádné přemístění		
	Edo/Riva (večerní příjem)					Žádné přemístění		
<b>Vysoké riziko krvácení</b>	Dabi	 (při CrCl ≥ 30)	 (při CrCl ≥ 50) (při CrCl ≥ 80)	<b>Žádné přemístění (heparin / LMWH)</b>	<b>Zvažte stanovení plazmatických koncentrací (ve zvláštních situacích)*</b>	Žádné přemístění	<b>Zvažte pooperační tromboprotekci v hospitalizačním protokolu</b>	
	Apix			<b>Žádné přemístění (heparin / LMWH)</b>	<b>Zvažte stanovení plazmatických koncentrací (ve zvláštních situacích)*</b>	Žádné přemístění	<b>Zvažte pooperační tromboprotekci v hospitalizačním protokolu</b>	
	Edo/Riva (ranní příjem)			<b>Žádné přemístění (heparin / LMWH)</b>	<b>Zvažte stanovení plazmatických koncentrací (ve zvláštních situacích)*</b>	Žádné přemístění	<b>Zvažte pooperační tromboprotekci v hospitalizačním protokolu</b>	
	Edo/Riva (večerní příjem)			<b>Žádné přemístění (heparin / LMWH)</b>	<b>Zvažte stanovení plazmatických koncentrací (ve zvláštních situacích)*</b>	Žádné přemístění	<b>Zvažte pooperační tromboprotekci v hospitalizačním protokolu</b>	

Obr. 8 – Přerušení a opětovné zahájení léčby novými perorálními antikoagulancii u elektivních výkonů. Žlutá hvězda, čas výkonu/operace. Zvažte přerušení na 24 h v situacích pravděpodobně vedoucích ke zvýšeným plazmatickým koncentracím (tj. pacientů užívajících verapamil, tělesná hmotnost < 50 kg, významné interakce [viz kapitolu 5]). \* Zvažte stanovení plazmatických koncentrací (viz kapitolu 7) ve velmi zvláštních situacích, tj. největší riziko u neurochirurgického/kardiochirurgického výkonu, těžké renální insuficience a kombinace koncentrací antikoagulancií (viz kapitolu 5). Rivaroxaban by měl být užíván s jídlem v případě prevence CMP u FS, což by mělo být sledováno v pooperačním období. Apix – apixaban; CrCl – clearance kreatininu; Dabi – dabigatran; Edo – edoxaban; LMWH – nízkomolekulární heparin; Riva – rivaroxaban.

## Stomatologické výkony

Stomatologické výkony jsou všeobecně považovány za výkony s malým rizikem krvácení a s možností adekvátní lokální hemostázy. Většina odborných stanovisek ke stomatologickým výkonům doporučuje nepřerušovat terapii NOAC a zamezit užívání NSA. Nicméně doporučení jsou často založena na nízké úrovni důkazů a většinou se spoléhají na farmakologické informace. Extrakce zubů mohou být bezpečně provedeny v ambulantních zařízeních s aplikací lokálních hemostatických prostředků, bez přerušení antikoagulace nebo pouze s vynecháním ranní dávky NOAC. Periprocedurální léčba zahrnuje specifické hemostatické techniky včetně použití oxidované celulózy nebo absorpční želatinové houby, sutury, výplachu kyselinou tranexamovou nebo kompresní gázou namočenou v kyselině tranexamové.

## Implantace přístrojů

Implantace přístrojů jsou všeobecně považovány za výkony s nízkým rizikem krvácení. U pacientů podstupujících

implantaci přístroje užívajících VKA prokázala prospektivní, randomizovaná data nižší počty tromboembolických i krvácivých komplikací, pokud antikoagulace nebyla přerušena. U pacientů léčených NOAC nedávno prezentovaná studie BRUISE-CONTROL 2 ukázala stejné počty krvácivých i embolických komplikací jak u pacientů, kteří užili poslední dávku rivaroxabanu/apixabanu 48 h před implantací (a u dabigatranu dle hodnoty glomerulární filtrace), tak při nepřerušeném užívání NOAC (do rána v den výkonu). Proto je ve většině případů doporučována strategie jako u výkonů s nízkým rizikem krvácení, kdy je poslední dávka užita ráno den před plánovaným výkonem a terapie je opět zahájena den poté (tabulka 10 a obr. 8).

## Regionální anestezie a léčba bolesti

Invasivní výkony jako spinální anestezie, epidurální anestezie a lumbální punkce vyžadují plně funkční hemostázu a spadají do kategorie s vysokým rizikem krvácení. Evropská stejně jako severoamerická doporučení nedoporučují neuraxiální anestezii nebo hlubokou blokádu při nepřerušování léčby NOAC.



rušené léčbě NOAC a doporučují přerušeni léčby až na pět poločasů (to odpovídá přerušeni na tři dny u inhibitorů FXa a čtyři až pět dnů u dabigatranu). Terapie NOAC může být obvykle obnovena 24 h po intervenci. Na druhé straně výkony s nízkým rizikem (jako periferní nervové blokády nebo periferní kloubní a muskuloskeletální injekce) nutně nevyžadují přerušeni léčby NOAC, a pokud ano, tak na krátkou dobu (tj. dva poločasy).

### Kdy po invazivním výkonu znovu zahájit terapii NOAC

Po výkonu s okamžitou a kompletní hemostázou může být terapie NOAC znovu zahájena za šest až osm hodin po výkonu. Nicméně existují chirurgické výkony, u kterých navrácení antikoagulace v plné dávce během prvních 48–72 h po výkonu přináší riziko krvácení, které převažuje riziko embolismu ve spojitosti s FS. V těchto případech by mělo být zváženo zahájení pooperační tromboprotekce šest až osm hodin po výkonu a obnovení antikoagulace NOAC 48–72 h po výkonu (ale co nejdříve).

Neexistují žádná data o bezpečnosti a účinnosti pooperačního využití redukovaných dávek NOAC (stejně jako o využití v prevenci žilního tromboembolismu po náhradě kyčelního/kolenního kloubu) u pacientů s FS, kteří podstupují chirurgický výkon. Důrazně se doporučuje vypracovat a implementovat doporučené postupy perioperačního vedení antikoagulační terapie v různých chirurgických provezech v rámci nemocnice, které budou snadno dostupné.

### Zvláštnosti při ablaci pro fibrilaci síní

Levosíňová katetrizační ablace je výkonem s rizikem vážného krvácení v důsledku transeptální punkce nebo rozsáhlé manipulace a ablace v levé síni. Velká krvácení v tříslech nejsou neobvyklá. Na druhé straně levosíňová katetrizační ablace vytváří protrombotický stav a zvyšuje riziko tromboembolických komplikací. Nedávné mezinárodní odborné stanovisko a doporučené postupy doporučují provádění levosíňové katetrizační ablace při nepřerušené léčbě warfarinem (cílové INR 2–2,5), jelikož tato strategie je spojena s menším výskytem tromboembolických i krvácivých komplikací. Randomizovaná studie RE-CIRCUIT (srovnávající dabigatran s warfarinem v návaznosti s periintervenčním podáváním heparinu) stejně jako studie VENTURE AF (srovnávající rivaroxaban s warfarinem v návaznosti s periintervenčním podáváním heparinu) ukázaly stejné riziko embolismu při nepřerušené léčbě NOAC vs. warfarinem. Obdobné studie pro apixaban (AXAFA-AFNET 5) stejně jako pro edoxaban (ELIMINATE-AF) probíhají.

Rozhodnutí, zda podat poslední dávku NOAC krátce před výkonem (tj. skutečně nepřerušená léčba) nebo zvolit přerušeni na krátkou dobu (poslední dávka NOAC den před výkonem), závisí na řadě faktorů včetně renálních funkcí, skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, zkušenosti operátora a rutinní praxi v podávání heparinu před (první) transeptální punkcí. Je žádoucí podat poslední dávku NOAC 12 h před začátkem výkonu, zejména pokud je transeptální punkce provedena bez periprocedurálního zobrazení (jako ve většině případů v Evropě). Zejména pokud je během týdnu před intervencí nejistá adherence k užívání NOAC, tak

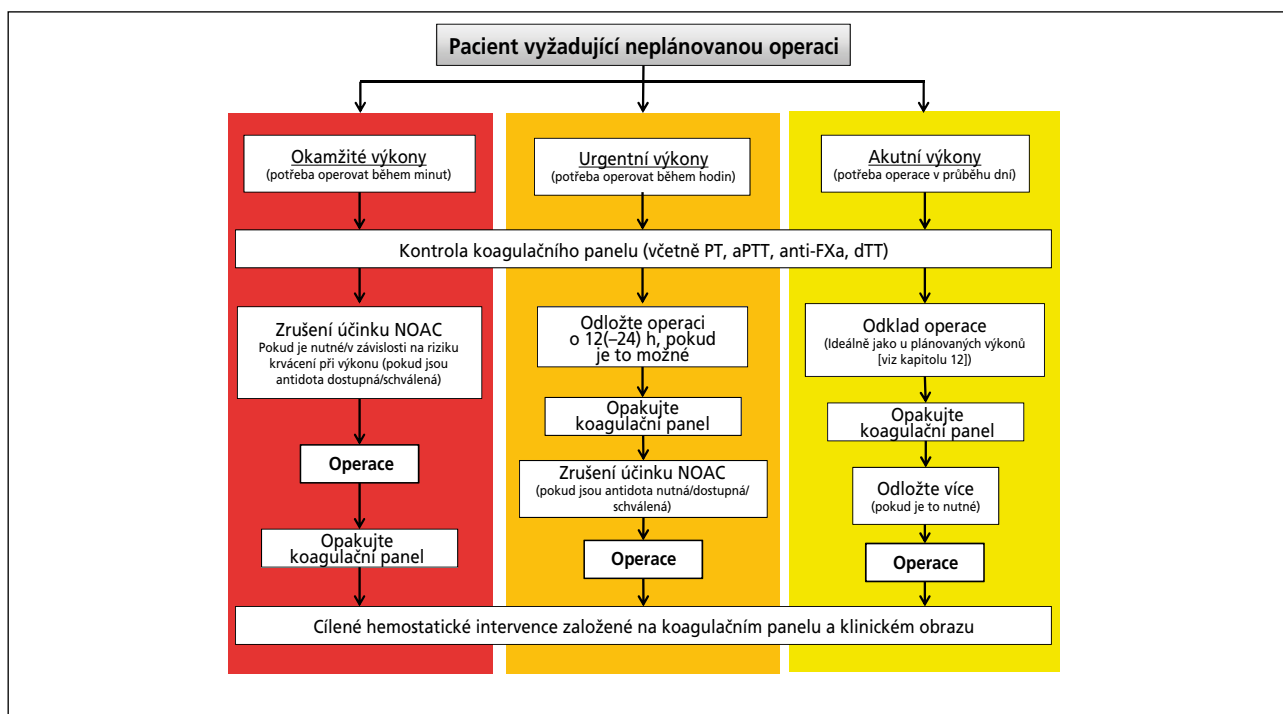
by měla být před výkonem vyloučena přítomnost trombu v levé síni. Podobný přístup je vhodný, pokud byla poslední dávka NOAC užita  $\geq 36$  h před intervencí, stejně tak i pokud by pacient byl bez adekvátní antikoagulace po delší dobu a u pacientů ve vysokém riziku tromboembolismu. Během ablace by měl být podáván intravenózní heparin k dosažení aktivovaného času srážení (ACT) 300–350 s. Zdá se opodstatněné užívat stejné cílové hodnoty ACT pro titraci heparinu u pacientů léčených NOAC i u pacientů podstupujících (nepřerušenu) antikoagulaci VKA. Bylo zaznamenáno, že celková potřeba heparinu a doba k dosažení cílového ACT byla vyšší u některých pacientů léčených NOAC. To pravděpodobně odráží rozdíl v koagulační schopnosti celé krve, pokud je podávání NOAC přerušeno nějakou dobu před výkonem, spíše než přímou interakci mezi NOAC a testem ACT. Podávání NOAC může být obnoveno tři až pět hodin po odstranění zavaděčů, pokud je dosaženo adekvátní hemostázy a byla vyloučena perikardiální efuze.

### 13 Pacienti vyžadující urgentní chirurgickou intervenci

Pokud je nutná emergentní intervence, tak by užívání NOAC mělo být přerušeno okamžitě. Specifický postup závisí na stupni naléhavosti (okamžitý, urgentní nebo akutní, obr. 9).

- (1) Okamžité výkony by měly být provedeny během minut od rozhodnutí operovat a neměly by být odkládány. V těchto případech by mělo být zváženo užití antidota (idarucizumab pro dabigatran). Studie s andexanetem alfa, antidotem pro inhibitory FXa, zařazuje pouze pacienty s akutním velkým krvácením, ale ne pacienty vyžadující urgentní chirurgické intervence. Po schválení léčiva (očekávaném koncem roku 2018) by jeho užití v těchto situacích mělo být přehodnoceno. Pokud specifická antidota nejsou dostupná, mělo by být zváženo podání PCC nebo aPCC.
- (2) Urgentní výkony by měly být provedeny během hodin od rozhodnutí operovat. V těchto situacích by operace nebo výkon měly být odloženy, pokud možno alespoň o 12 h nebo ideálně o 24 h od poslední dávky. Také výsledky koagulačních testů nám v této situaci pomohou rozhodnout o nutnosti aplikace antidota nebo PCC.
- (3) Akutní výkony by měly být provedeny během dnů od rozhodnutí operovat. V těchto situacích by přerušeni medikace NOAC mělo být provedeno dle pravidel pro elektivní výkony.

Ve všech takových situacích, zejména před aplikací hemostatických látek, by měl být užit k posouzení koagulačního statusu pacienta plný panel koagulačních testů (včetně PT, aPTT, anti-FXa nebo dilutovaného trombinového času [dTT]/ekarinového koagulačního testu [ECA] atd.). Specifické koagulační testy (dTT nebo ECA pro dabigatran, anti-FXa chromogenní testy pro inhibitory FXa) a testy plazmatických koncentrací mohou pomoci v interpretaci aktuálního antikoagulačního stavu, stejně jako odeznívání antikoagulačního účinku.



Obr. 9 – Nová perorální antikoagulační léčba při neplánované operaci. aPCC – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu; dTT – dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time); NOAC – nová perorální antikoagulační léčba; PCC – koncentrát protrombinového komplexu.

## 14 Pacient s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční

Kombinace FS a ischemické choroby srdeční (ICHs) je stavem s vazbou na antikoagulační a antiagregační terapii, který je spojen s významně vyšší morbiditou a mortalitou. Praxe s přidáním ASA nebo inhibitoru P2Y<sub>12</sub> k perorálnímu antikoagulačnímu se označuje jako duální terapie, přidání ASA i inhibitoru P2Y<sub>12</sub> k perorálnímu antikoagulačnímu se nazývá trojitá terapie. Duální protidestičková léčba se označuje jako DAPT a je důležitá v prevenci trombózy stentu, ale nedostatečná pro prevenci CMP. Perorální antikoagulační léčba jsou esenciální pro prevenci CMP, ale sama o sobě nejsou vhodná pro prevenci nových koronárních příhod. Kombinace nejméně jednoho protidestičkového léčiva navíc k perorálnímu antikoagulačnímu se doporučuje až na dobu 12 měsíců po akutním koronárním syndromu nebo implantaci stentu. Metaanalýza kombinující WOEST, PIONEER AF-PCI a RE-DUAL PCI říká, že pravděpodobnost tromboembolické příhody během duální terapie ve srovnání s trojitou terapií je velmi nízká. Dvě probíhající studie AUGUSTUS a ENTRUST-AF PCI doplní další informace.

Ve studii PIONEER AF-PCI byly porovnávány dva rozdílné režimy s rivaroxabanem se standardní trojitou terapií s VKA a DAPT u 2 124 pacientů s FS postupujících PCI: nízká dávka rivaroxabanu 15 mg s inhibitoru P2Y<sub>12</sub> a velmi nízká dávka rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně kombinovaná s ASA a inhibitoru P2Y<sub>12</sub>. Žádná z dávek rivaroxabanu v PIONEER AF-PCI nebyla vyšetřována pro prevenci CMP u pacientů s FS. V RE-DUAL PCI byla porovnávána bezpečnost dvou dávek dabigatranu (110

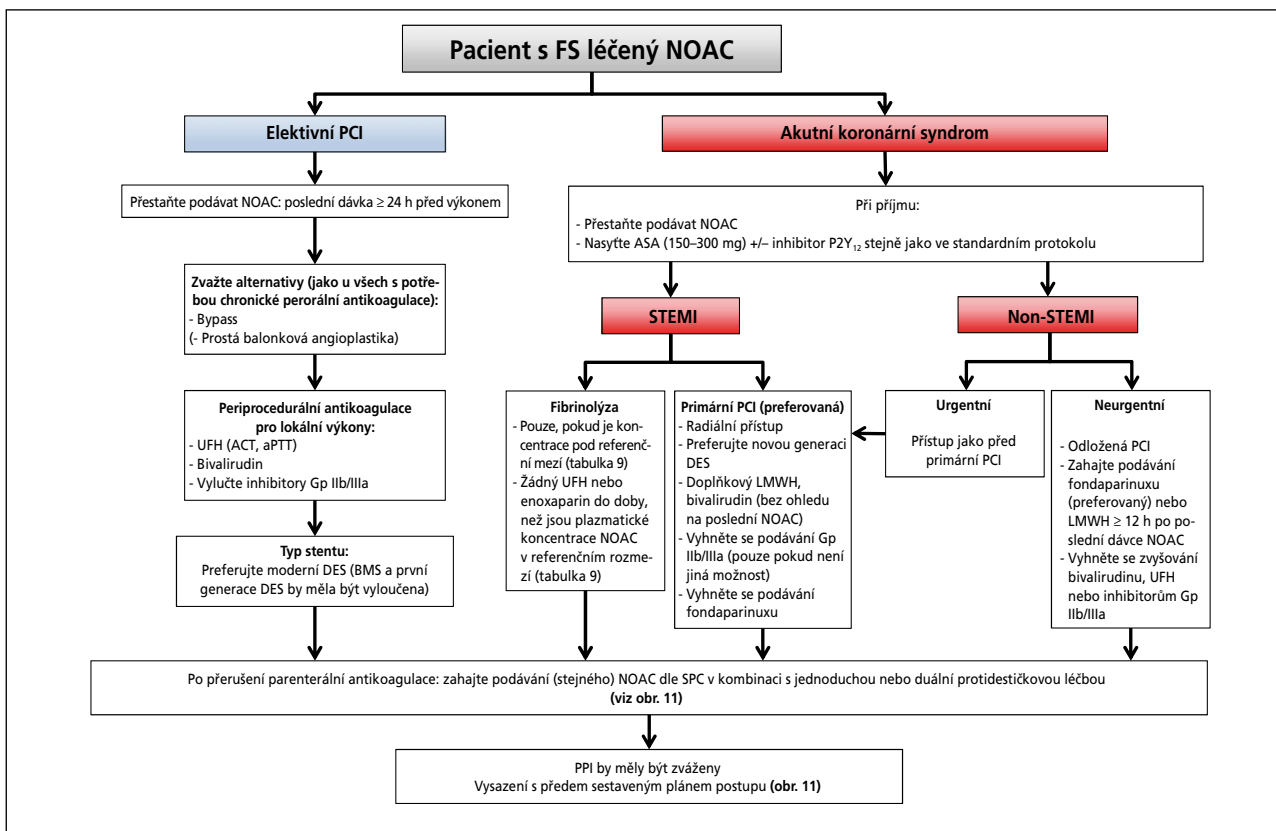
nebo 150 mg dvakrát denně) v kombinaci s clopidogrelem nebo ticagrelor (tj. duální terapie bez ASA) se standardní trojitou terapií s VKA u 2 725 pacientů s FS podstupujících PCI.

### Co je známo:

- (1) Přidání ASA a/nebo inhibitoru P2Y<sub>12</sub> k perorálnímu antikoagulačnímu podstatně zvyšuje riziko krvácení, a tato kombinace by se proto neměla podávat pacientům s FS bez jasné indikace.
- (2) Doporučené postupy ESC jasně tvrdí, že délka DAPT nezávisí na typu stentu, ale na klinickém obrazu pacienta.
- (3) Klinické studie s moderními lékovými stenty (DES) tvrdí, že (velmi) krátké duální protidestičkové režimy (tj. jeden měsíc po elektivním stentingu nebo šest měsíců v případě akutního koronárního syndromu [AKS]) jsou bezpečné a účinné.
- (4) Rivaroxaban 15 mg nebo dabigatran 110/150 mg dvakrát denně v duální terapii s inhibitoru P2Y<sub>12</sub>, převážně clopidogrelem (ale bez ASA), je bezpečnější z pohledu rizika krvácení než trojitá terapie s VKA.

### Koronární intervence u pacientů se známou fibrilací síní již užívajících NOAC

Zatímco guidelines doporučují ponechat pacienty na nepřerušené léčbě VKA během elektivní i urgentní PCI, podávání NOAC by preferenčně mělo být na elektivní intervence dočasně přerušeno. Ticagrelor nebo prasugrel by neměl být podáván jako součást trojité terapie. V podskupině studie RE-DUAL PCI se užití ticagreloru



**Obr. 10 – Provedení elektivní perkutánní koronární intervence nebo léčba akutního koronárního syndromu u pacientů s FS léčených novými perorálními antikoagulancii.** ACT – aktivovaný čas srážení (activated clotting time); aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time); ASA – kyselina acetylsalicylová; BMS – kovový stent; DES – lékový stent; FS – fibrilace síní; NOAC – nová perorální antikoagulační léčiva; non-STEMI – infarkt myokardu bez elevací úseku ST; PCI – perkutánní koronární intervence; PPI – inhibitory protonové pumpy; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; UFH – nefrakcionovaný heparin.

ukázalo bezpečným a účinným ve formě duální terapie (obr. 10).

Neexistuje žádné opodstatnění pro přechod NOAC na VKA po (nebo těsně před) elektivní PCI. Terapie NOAC by měla být přerušena a výkon proveden nejméně (12–)24 h po posledním užití. Při absenci kontraindikací všichni pacienti užívající NOAC, kteří mají akutní koronární syndrom, by měli dostat nízkou dávku ASA stejně jako inhibitor P2Y<sub>12</sub>. U fragilních pacientů s vysokým rizikem krvácení může být bezpečnější iniciační terapie pouze s ASA. Doporučuje se podávat parenterální antikoagulační léčbu bez ohledu na načasování poslední dávky NOAC. U stabilních pacientů může být antikoagulační terapie obnovena co nejdříve po zastavení parenterální antikoagulace.

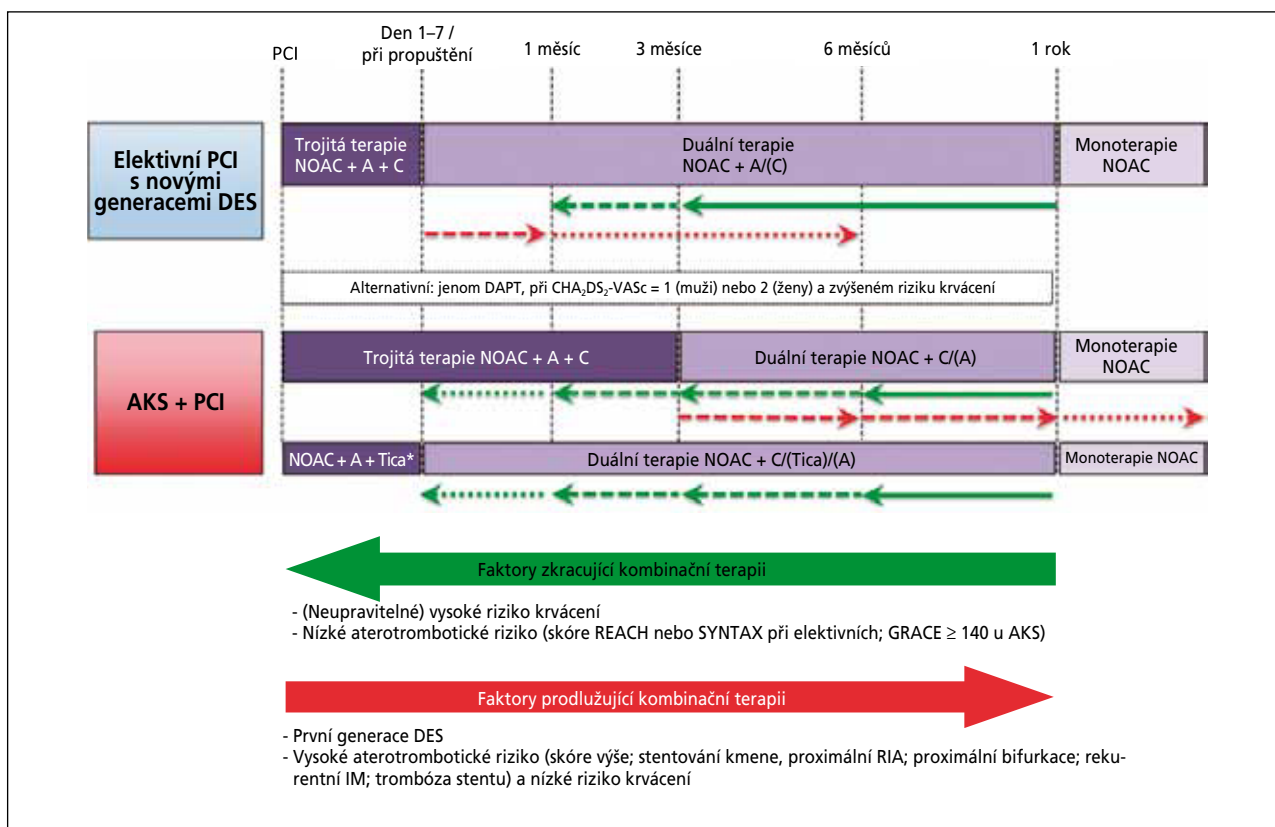
Počáteční kombinace protidestičkových léčiv a NOAC stejně jako následné trvání léčby ASA nebo inhibitorem P2Y<sub>12</sub> musí být individualizované, založené na pečlivém stanovení rizika ischemie a rizika krvácení (obr. 11). Trojitá terapie by měla být užívána co nejkratší dobu. Alternativou je volba duální terapie s NOAC a inhibitorem P2Y<sub>12</sub> během jednoho až sedmi dnů po akutní fázi. Do zveřejnění výsledků studií s apixabanem a edoxabanem se duální terapie s dabigatranem 150 mg zdá být preferovanou volbou před trojitou terapií u většiny pacientů. Duální terapie užívající dabigatran 110 mg nebo rivaroxaban 15 mg (10 mg u renální insuficience) je patrně alternativou u pacientů s odhadovaným vysokým rizikem krvácení.

### Léčba pacientů s recentním akutním koronárním syndromem (< jeden rok), u kterých nově vznikne fibrilace síní

Platné guidelines pro léčbu akutního koronárního syndromu doporučují trvání DAPT až po dobu jednoho roku po akutní příhodě u pacientů bez indikace perorální antikoagulace, u vysoce rizikových pacientů může být tato doba dokonce delší. U pacientů s AKS s nízkým rizikem krvácení dovolují dobu trvání DAPT kratší (tři až šest měsíců). Pokud vznikne FS během prvního roku po AKS, je třeba zahájit perorální antikoagulační léčbu, nutnost podávání DAPT je třeba pečlivě zvážit s ohledem na zvýšené riziko krvácení.

### Stabilní ischemická choroba srdeční a vznik fibrilace síní

Pacienti se stabilní ICHS, u kterých vznikne FS, by měli dostat antikoagulační terapii bez doplňujících protidestičkových léčiv. Ve čtyřech studiích NOAC ve III. fázi asi jedna třetina pacientů měla ICHS a 15–20 % pacientů prodělalo dříve IM. Z pohledu bezpečnosti a účinnosti nebyly mezi pacienty bez anamnézy IM a s prodělaným IM zaznamenány žádné rozdíly. Je pravděpodobné, že výhody NOAC (v monoterapii) proti VKA jsou zachovány i u pacientů s ICHS. Také u dabigatranu byl klinický přínos podobný.



Obr. 11 – Dlouhodobá léčba pacientů novými perorálními antikoagulanty po PCI nebo AKS. Existují nespočetné možné variace na toto globální téma, jak je diskutováno v textu. Charakteristiky pacienta a praxe zařízení by měla vést k individualizaci přístupu pro každého pacienta. Tento obrázek chce vytvořit základního průvodce individualizovaných přístupů. A: kyselina acetylsalicylová 75–100 mg jednou denně; C: clopidogrel 75 mg jednou denně; Tica: Ticagrelor 90 mg dvakrát denně. \* Pokud je nutné pokračovat v trojité terapii po propuštění, je clopidogrel preferován před ticagrelorem (díky nedostatku dat). AKS – akutní koronární syndrom; DAPT – duální protidestičková léčba; DES – lékový stent; IM – infarkt myokardu; RIA – ramus interventricularis anterior; NOAC – nová perorální antikoagulantia.

Protože přímá komparativní data stále chybějí, neexistuje u pacientů se stabilní ICHS žádný silný argument pro výběr jednoho konkrétního NOAC.

## 15 Jak se vyhnout zmatkům v dávkování NOAC napříč indikacemi

Aby byly pozitivní nálezy randomizovaných klinických studií reprodučibilní, je důležité dodržovat správné dávkování. Se čtyřmi dostupnými NOAC v různých dávkách pro různé indikace a s rozdílnými kritérii pro snížení dávky se volba správné dávky stala komplikovanou a je to jednou z klíčových výzev denní praxe (tabulka 11).

## 16 Kardioverze u pacientů léčených NOAC

U pacientů s FS trvající  $\geq$  48 h (nebo neznámou dobou trvání) podstupujících elektrickou nebo farmakologickou kardioverzi je potřeba dodržet alespoň tři týdny před kardioverzí účinnou antikoagulační terapií nebo by měla být provedena jícnová echokardiografie k vyloučení trombózy levé síně. Po kardioverzi je nutná antikoagulační terapie minimálně po dobu čtyř týdnů (obr. 12).

## Kardioverze pacientů léčených NOAC po dobu tří týdnů

Pokud bylo užívání NOAC pravidelné a nepřerušované, a byla tak po dobu tří týdnů před kardioverzí účinná antikoagulace, je kardioverze bezpečná i bez jícnové echokardiografie. Musí být ověřena adherence pacienta během posledních týdnů a jeho odpověď musí být dokumentována. V případě nejisté adherence by měla být před kardioverzí provedena jícnová echokardiografie. Tromby v levé síni se však mohou tvořit navzdory dlouhodobé adekvátní perorální antikoagulaci. Proto záleží na individuálním rozhodnutí, jestli kardioverzi provést s předchozí jícnovou echokardiografií, nebo ne.

## Kardioverze fibrilace síní s trváním > 48 h u pacientů neužívajících NOAC

Strategie kardioverze je buď časná (s TEE), nebo odložená (bez TEE, tj. s třemi až osmi týdny antikoagulace před kardioverzí). Celkově neexistuje rozdíl mezi ischemickými nebo krvácivými příhodami mezi NOAC a VKA (s výjimkou nižšího počtu ischemických příhod s apixabanem ve studii EMANATE) ani mezi časnou a odloženou kardioverzí. Strategie s nejméně jednou dávkou NOAC  $\geq$  čtyři hodiny před kardioverzí ( $\geq$  dvě hodiny po apixabanu) se jeví

Tabulka 11 – NOAC a schválené/studované dávky napříč indikacemi

Prevence CMP u fibrilace síní		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Apixaban	2x 5 mg	2x 2,5 mg, pokud dva ze tří: hmotnost ≤ 60 kg, věk ≥ 80 let, sérová koncentrace kreatininu ≥ 133 μmol/(1,5 mg/dl) (nebo při CrCl 15–29 ml/min)
Dabigatran	2x 150 mg / 2x 110 mg	Žádná předem specifikovaná kritéria k redukcí dávky <sup>a</sup>
Edoxaban	1x 60 mg	1x 30 mg při: hmotnosti ≤ 60 kg, CrCl ≤ 50 ml/min, konkomitantní terapii silnými inhibitory P-gp (viz kapitolu 5)
Rivaroxaban	1x 20 mg	1x 15 mg při CrCl ≤ 50 ml/min
Léčba hluboké žilní trombózy/plicní embolie		
	Vstupní terapie	Zbytek léčby
Apixaban	2x 10 mg, sedm dnů	2x 5 mg, žádná redukce dávky
Dabigatran	Heparin/LMWH	Žádná předem specifikovaná kritéria redukce dávky <sup>b</sup>
Edoxaban	Heparin/LMWH	1x 60 mg, stejná redukční kritéria (viz výše)
Rivaroxaban	2x 15 mg, 21 dnů	1x 20 mg, žádná redukce dávky <sup>c</sup>
Dlouhodobá prevence rekurence HŽT/PE (tj. po šesti měsících)		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Apixaban	2x 2,5 mg	
Dabigatran	2x 150 mg	Žádná předem specifikovaná kritéria redukce dávky <sup>d</sup>
Edoxaban	Specificky nestudováno	
Rivaroxaban	1x 10 mg	<sup>e</sup>
Prevence žilního tromboembolismu po velké ortopedické operaci		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Apixaban	2x 2,5 mg	
Dabigatran	1x 220 mg	<sup>f</sup>
Edoxaban	1x 30 mg	Neschváleno v Evropě (studováno pouze v Asii)
Rivaroxaban	1x 10 mg	
Prevence iktu po PCI (s konkomitantní fibrilací síní) <sup>g</sup>		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Apixaban	Má být určena (očekávány výsledky studie AUGUSTUS)	
Dabigatran	150 mg dvakrát denně nebo 110 mg dvakrát denně	+ Clopidogrel nebo ticagrelor; žádná redukce dávky
Edoxaban	Má být určena (očekávány výsledky studie ENTRUST-AF PCI)	
Rivaroxaban	15 mg jednou denně (+ clopidogrel)	Redukce dávky na 10 mg jednou denně při CrCl 30–49 ml/min
Sekundární prevence aterotrombotických příhod po AKS (bez FS)		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Rivaroxaban	2,5 mg dvakrát denně	Navíc k ASA ± inhibitorům P2Y <sub>12</sub>
Sekundární prevence aterotrombotických příhod u stabilní ICBS (bez FS) <sup>h</sup>		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Rivaroxaban	2,5 mg dvakrát denně	Navíc k ASA <sup>h</sup>

ASA – kyselina acetylsalicylová; AKS – akutní koronární syndrom; FS – fibrilace síní; HŽT – hluboká žilní trombóza; ICBS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence.

<sup>a</sup> SPC: 2x 110 mg při věku ≥ 80 let, konkomitantní medikací verapamilu, zvýšeném riziku krvácení do GIT.

<sup>b</sup> SPC: 2x 110 mg při věku ≥ 80 let, konkomitantní medikací verapamilu, zvýšeném riziku krvácení do GIT (založeno na farmakokinetických/farmakodynamických analýzách; v tomto směru nestudováno).

<sup>c</sup> SPC: 15 mg, pokud riziko krvácení převládá riziko rekurence hluboké žilní trombózy a plicní embolie (založeno na farmakokinetických/farmakodynamických analýzách; v tomto směru nestudováno).

<sup>d</sup> SPC: 2x 110 mg při věku ≥ 80 let, konkomitantní medikací verapamilu (založeno na farmakokinetických/farmakodynamických analýzách; v tomto směru nestudováno).

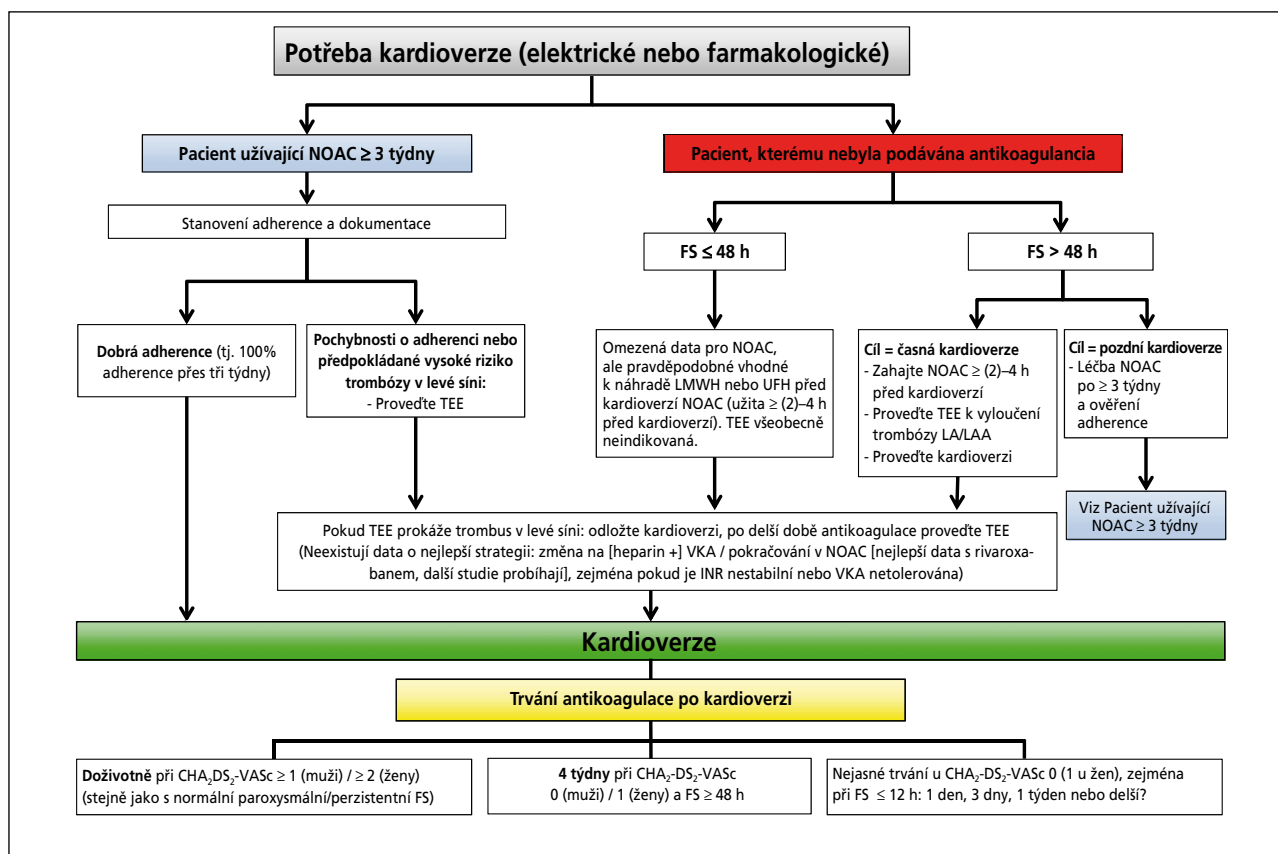
<sup>e</sup> SPC: 1x 20 mg u pacientů s vysokým rizikem rekurence.

<sup>f</sup> SPC: 1x 150 mg při CrCl 30–50 ml/min; konkomitantní medikací verapamilu, amiodaronu, chinidinu, věku > 75 let.

<sup>g</sup> Jak zdůrazněno v kapitole 14, PIONEER AF-PCI stejně jako RE-DUAL PCI byly hodnoceny z hlediska bezpečnosti a byly podceňovány v určení non-inferiority pro individuální cílové ukazatele účinnosti.

<sup>h</sup> Sledováno ve studii COMPASS, schválení této indikace a režimu se očekává.





Obr. 12 – Kardioverze u pacientů s fibrilací síní léčených NOAC, závisící na trvání arytmie a předchozí antikoagulaci. LA/LAA – levá síň / ouško levé síně; LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – nová perorální antikoagulancia; TEE – jícnová echokardiografie; UFH – nefrakcionovaný heparin; VKA – antagonisté vitamínu K.

bezpečná a účinná u pacientů s  $FS \geq 48$  h, u kterých je před kardioverzí provedena TEE. Alternativou je zahájení antikoagulace NOAC nejméně tři týdny před kardioverzí.

### Kardioverze fibrilace síní trvající $\leq 48$ h u pacientů, kteří neužívali antikoagulancia

Dokonce i u pacientů s FS nedávného vzniku a trváním  $FS \leq 48$  h různé observační studie ukázaly nižší výskyt tromboembolií při antikoagulaci než bez ní. Užití jedné dávky NOAC před kardioverzí místo LMWH může být oprávněné i u pacientů s  $FS \leq 48$  h.

### Trvání antikoagulace po kardioverzi

Dlouhodobá léčba pacientů po kardioverzi závisí na skóre  $CHA_2DS_2-VASc$  pacienta. Muži a ženy s  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  a  $\geq 3$  vyžadují dlouhodobou antikoagulaci nezávisle na úspěšnosti kardioverze.

### Postup u pacientů s dokumentovanou trombózou ouška levé síně

U pacientů, u kterých jícnová echokardiografie zjistila trombus v levé síni, by neměla být kardioverze provedena. Neexistují žádná obsáhlá klinická data o volbě nejlepší strategie, jak léčit trombus jakoukoliv formou antikoagulace. Pro rozpuštění trombu lze použít NOAC (nejlepší data jsou dostupná pro rivaroxaban a apixaban), a to

zejména u pacientů, kde VKA nejsou dobře tolerovány nebo nelze dosáhnout adekvátního INR.

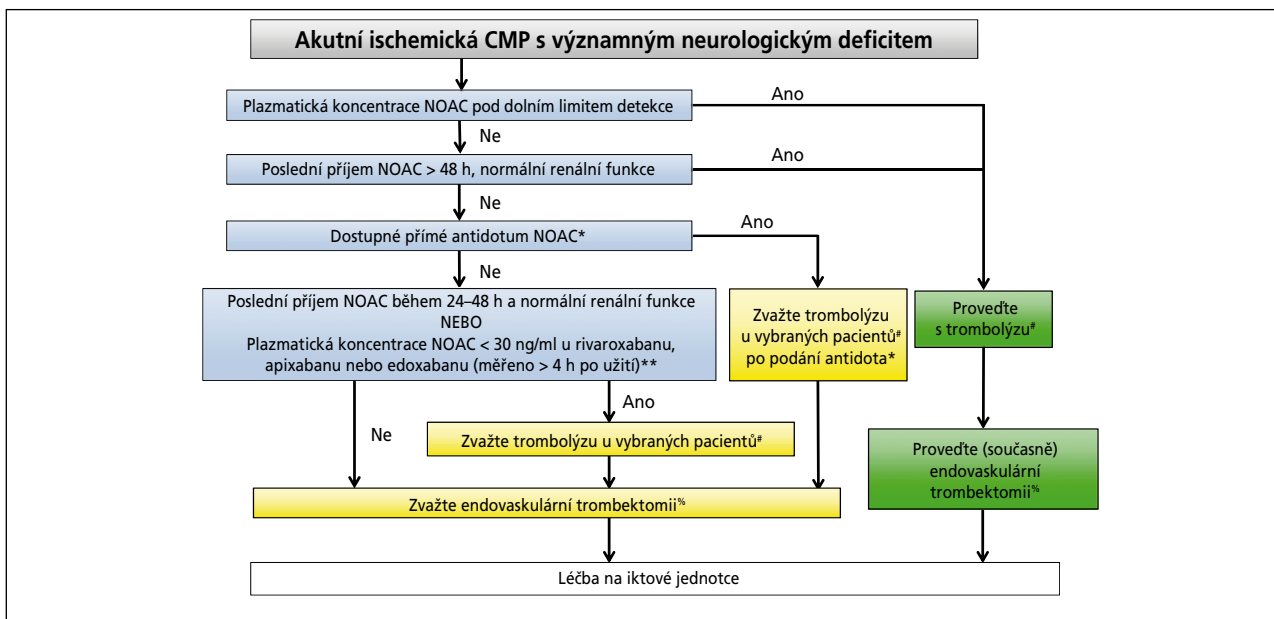
### 17 Pacienti s akutní cévní mozkovou příhodou a FS užívající NOAC

Podle klinických studií incidence ischemické CMP u pacientů s FS zůstává 1–2 % ročně bez ohledu na antikoagulační léčbu. V případě CMP musí být ověřena adherence k léčbě. Měření plazmatických koncentrací antikoagulantů v době přijetí do nemocnice může pomoci k optimalizaci sekundární prevence CMP.

### Postup v akutní fázi CMP

U pacientů s ischemickou CMP je trombolýza rekombinantním aktivátorem tkáňového plazminogenu (rt-PA) schválena do 4,5 h od nástupu příznaků, ale nesmí být podána pacientům užívajícím plnou antikoagulanci (tj.  $INR \geq 1,7$  u pacientů léčených VKA). Trombolýza nesmí být podána během 24 h po posledním podání NOAC (obr. 13). U dabigatranu je situace jiná díky dostupnosti antidota.

U vybraných pacientů bez antikoagulační léčby je prokázán příznivý vliv endovaskulární trombektomie do 7,3 h od nástupu CMP. Ačkoliv studie, ze kterých tato doporučení vycházejí, měly jen málo pacientů léčených VKA nebo NOAC, endovaskulární trombektomie může být bezpečná i u těchto jedinců.



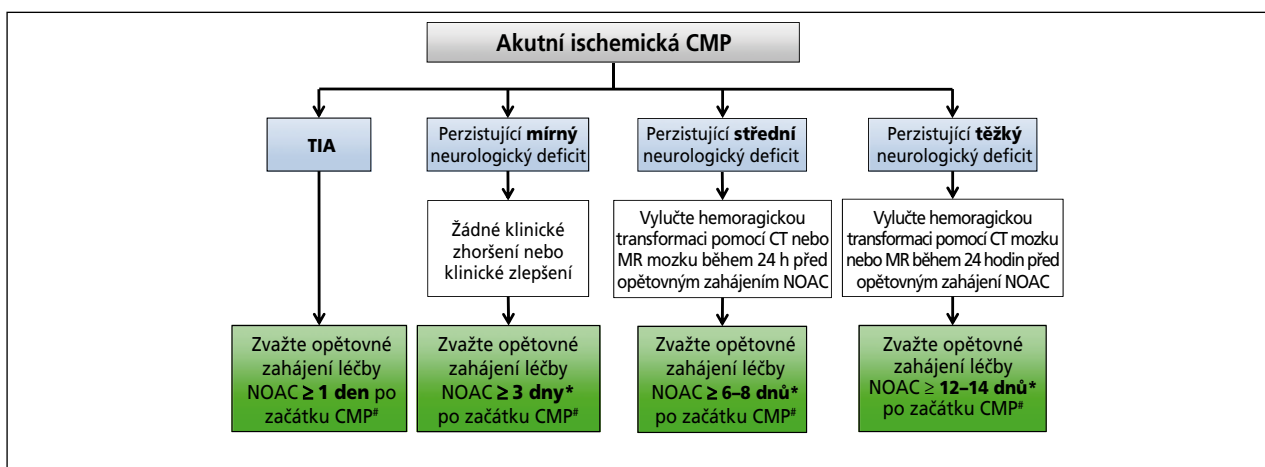
Obr. 13 – Přístup k léčbě akutní CMP u pacientů užívajících nová perorální antikoagulantia. \* Nyní pouze dostupné pro dabigatran (idarucizumab). # Provedte systémovou trombolýzu, pokud nejsou (jiné) kontraindikace pro intravenózní aplikaci rekombinantního aktivovaného tkáňového plazminogenu. % Provedte endovaskulární trombektomii jenom, pokud je cílová tepna uzavřena a výkon je indikován a schůdný v souladu s platnými důkazy. \*\* V souladu s konsenzem expertů. CMP – cévní mozková příhoda; NOAC – nová perorální antikoagulantia.

Asi dvě třetiny všech intrakraniálních krvácení ve spojitosti s NOAC jsou intracerebrální a jedna třetina je subduralní krvácení. Pacienti s intracerebrálním krvácením užívající NOAC (bez užití idarucizumabu jako specifického antidota pro dabigatran) měli stejně špatnou prognózu jako pacienti užívající VKA. Novější data ukazují lepší výsledek u NOAC ve srovnání s VKA. Podobně jako u pacientů s akutním intrakraniálním krvácením při léčbě warfarinem je třeba vysadit NOAC a rychle korigovat krevní tlak i stav koagulace. Je předmětem debat, zda má u intrakraniálního krvácení při užívání NOAC význam podání PCC.

### Postup po akutní fázi CMP

Neexistuje žádný důkaz z randomizovaných klinických studií, jestli preferovat jedno NOAC před ostatními nebo zda v případě anamnézy ischemické CMP při terapii NOAC změnit typ užívaného NOAC (obr. 14). Vlastní dávkování stejně jako stav pacienta musí být zváženy.

Kromě prognózy bezprostředně po příhodě je intrakraniální krvácení při FS spojeno s rizikem pozdější ischemické CMP. Anamnéza spontánního intracerebrálního krvácení vede ke kontraindikaci antikoagulace, pokud nelze příčinu krvácení odstranit. Nedávná metaanalýza



Obr. 14 – Opětovné zahájení antikoagulace po TIA/CMP. Opětovné zahájení jenom při absenci kontraindikací a pokud velikost CMP nezvýší riziko sekundární hemoragické transformace. \* Zvažte kratší odstup k opětovnému zahájení podávání nových perorálních antikoagulantii při velmi vysokém riziku rekurence CMP (např. trombolýza LAA) a nepřítomnosti hemoragické transformace při kontrolním zobrazení mozku (pomocí CT a MR). Zvažte delší odstup před opětovným zahájením léčby novými perorálními antikoagulantii v souladu s doporučeními ESC pro léčbu FS 2016. Bez prokázaných důkazů; zvažte zahrnutí pacientů v probíhajících studiích. CMP – cévní mozková příhoda; CT – výpočetní tomografie; MR – magnetická rezonance; NOAC – nová perorální antikoagulantia; TIA – transitorní ischemická ataka.

observačních studií ukazuje, že opětovné zahájení anti-koagulace VKA (ale ne protidestičkových léčiv) je spojeno s nižším počtem ischemických CMP bez významného zvýšení rizika recurence intrakraniálního krvácení. Jako možná alternativa může být zvážena okluze ouška levé síně. V analogii k postupu u intracerebrálního krvácení ve spojitosti s VKA může být podávání NOAC opět zahájeno za čtyři až osm týdnů po krvácení.

## 18 NOAC ve zvláštních situacích

### 18.1 NOAC u fragilních a starších pacientů

Prevence CMP u starších pacientů s FS je důležitá, jelikož riziko s věkem dramaticky narůstá. Perorální antikoagulancia jsou však u starších lidí stále málo užívaná. Všechny studie s léčbou NOAC u FS zahrnovaly signifikantní populace starších osob (definováno jako  $\geq 75$  let). Je důležité, že i přes vyšší rizikovitost vedlo užívání NOAC místo VKA k většímu poklesu absolutního rizika. Starší pacienti mají více krvácení, ale obecně nebyl typ krvácení mezi NOAC a VKA odlišný. U obou dávek dabigatranu byla nalezena signifikantní interakce mezi věkem a velkým extrakraniálním krvácením. U apixabanu, edoxabanu nebo rivaroxabanu nebyl pozorován žádný vliv věku na počty velkých extrakraniálních krvácení.

**Fragilní a prefragilní stavy** jsou běžné s věkem a vzbuzují specifické obavy s ohledem na poměr rizik a přínosů u perorální antikoagulace. Mimo jiné je fragilita rizikem pro rychlé zhoršení renálních funkcí a také rizikem pádů. Pády a riziko subdurálního krvácení jsou často zvažovány lékaři jako kontraindikace perorální antikoagulace. Markovův analytický model ukázal, že při léčbě VKA by pacient musel spadnout 295krát, aby riziko subdurálního hematomu převážilo přínos antikoagulace. Fragilita sama o sobě by neměla být vylučujícím kritériem antikoagulace. U této populace pacientů byl nejvíce prokázán přínos NOAC proti VKA u edoxabanu a apixabanu.

Cévní mozková příhoda je velmi závažnou příhodou pro pacienty s demencí s větším rizikem kognitivního a funkčního poklesu, ztráty soběstačnosti ve srovnání s pacienty bez demence. Fibrilace síní je rizikovým faktorem pro demenci a přibývá důkazů, že užívání perorální antikoagulace může u pacientů s FS riziko demence snižovat. Demence by neměla být nahlížena jako obecná kontraindikace k antikoagulaci, zejména pokud ji lze z logistického hlediska dobře řídit. Na adherenci k perorální antikoagulační terapii by měla být kladena velká pozornost. Medikace jednou denně, týdenní tabletové boxy, připomínky nebo blistry s léky mohou být nápomocny.

### 18.2 Obezita a nízká tělesná hmotnost

WHO definuje nadváhu a **obezitu** jako body mass index (BMI) větší než 25 a 30 kg/m<sup>2</sup>. Redukce hmotnosti je součástí léčby pacientů s FS a obezitou. Mnoho studií s VKA ukazuje, že obézní pacienti potřebují větší dávky a delší zahajovací dobu. Existují kasuistiky o selhání léčby s nízkými sérovými koncentracemi dabigatranu v případech těžké obezity (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). U apixabanu nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti a bezpečnosti u pacientů < 60 kg

vs. > 60 kg, ale u pacientů s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> byl trend k lepšímu průběhu ve srovnání se zbytkem studie (nezávisle na léčbě). Stejně jako v ROCKET AF bylo u obézních pacientů (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) sníženo riziko CMP ve srovnání se zbytkem kohorty. Studie ENGAGE-AF ještě neuveřejnila subanalýzu účinnosti a bezpečnosti edoxabanu ve vztahu k hmotnostním kritériím. Protože data o extrémní obezitě jsou limitována, lze u pacientů s BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> nebo hmotností > 120 kg zvážit podávání VKA. Ve vzácných případech, kdy je za těchto okolností léčba NOAC nutná, je vhodné zvážit specifická měření koncentrace léčiv.

**Nízká tělesná hmotnost** může zvýšit koncentraci kteréhokoliv NOAC, a tak zvýšit riziko krvácení. Pacienti s nízkou tělesnou hmotností mají často stavy a přidružená onemocnění, které mohou zvýšit riziko CMP stejně jako krvácení (vyšší věk, fragilita, malignity a renální insuficience). Renální funkce mohou být u pacientů s nízkou tělesnou hmotností nadhodnoceny. Tělesná hmotnost  $\leq 60$  kg byla kritériem k redukci dávky u apixabanu stejně jako u edoxabanu, obě léčiva by měla být u takových pacientů preferována. Dabigatran byl u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) studován post-hoc a měl stejnou účinnost a bezpečnost jako ve zbytku studijní kohorty. Pro časté spojení nízké tělesné hmotnosti a renální insuficience se zdá být u těchto pacientů dabigatran méně vhodnou volbou. Rivaroxaban ukázal stejnou účinnost i bezpečnost v analýze nízké tělesné hmotnosti, ale byli srovnáváni pouze pacienti s hmotností < 70 kg s těmi s hmotností > 70 kg. Pacienti s těžkou podváhou (< 50 kg) byli ve velkých studiích reprezentováni málo. Pokud je u těchto jedinců zvolena terapie NOAC, mělo by být zváženo měření koncentrací.

### 18.3 Ženy v reprodukčním věku

Všechna perorální antikoagulancia by měla být u žen v reprodukčním věku pečlivě uvážena a před zahájením terapie by měl být proveden test k vyloučení těhotenství a doporučeny metody kontracepce. V nedávné sérii případů užití NOAC v léčbě žilního tromboembolismu u žen v reprodukčním věku byl rivaroxaban spojen s prodlouženým menstruačním krvácením ve srovnání s VKA. Stejný trend směrem ke zvýšenému abnormálnímu děložnímu krvácení (dříve nazýváno menoragie) byl popsán u rivaroxabanu ve srovnání s enoxaparinem. Ženy by měly být při podávání NOAC o riziku zvýšeného menstruačního krvácení informovány a pečlivě sledovány zvláště během prvních cyklů po zahájení terapie. **Důležité je, že NOAC jsou kontraindikovány v těhotenství stejně jako během kojení.**

### 18.4 NOAC u atletů

Fibrilace síní je nejčastější arytmií u atletů, vytrvalostní atleti mají FS častěji. Pro atlety užívající perorální antikoagulační léčbu pro žilní tromboembolismus se doporučuje vyhnout se kontaktním sportům. O užívání NOAC pro FS u této populace je velmi málo publikovaných dat.

### 18.5 Epilepsie

Perorální antikoagulancia přinášejí zvláštní riziko pro pacienty s epilepsií kvůli riziku zranění během záchvatu

(s pádem nebo bez něj). Pacienti, kteří trpí vzácnými generalizovanými atonickými záchvaty, jsou ohroženi zejména traumatem hlavy, zatímco generalizované tonické záchvaty jsou rizikem pokousání jazyka. Antikoagulační terapie má s antiepileptiky četné interakce, tabulka je dostupná v původním textu. V některých případech těžkých interakcí by NOAC neměla být preferovanou volbou.

## 19 Antikoagulace u pacientů s fibrilací síní a malignitou

Nádory jsou podobně jako FS u starších pacientů časté. Nádory stejně jako jejich léčba mohou vyvolat FS, zatímco věk i malignita jsou nezávislými rizikovými faktory trombozy a krvácení. Zatím jediná publikovaná randomizovaná klinická studie specificky zacílená na onkologicky nemocné je HOKUSAI-VTE, která srovnávala edoxaban s LMWH u pacientů se žilním tromboembolismem (ale ne FS). Několik metaanalýz malých podskupin pacientů s nádorem ve studiích s žilním tromboembolismem popsalo stejnou nebo lepší účinnost NOAC ve srovnání s VKA nebo LMWH v prevenci žilního tromboembolismu. Většina těchto onkologických pacientů může být klinicky stabilní oproti těm, kteří vyžadují aktivní terapii nebo paliativní přístup. U onkologicky nemocných, u kterých došlo ke vzniku FS, byla dosud dáována přednost VKA nebo LMWH před NOAC, a to na základě větší klinické zkušenosti s těmito léčivými, možnosti přesnějšího monitorování a možnosti zvratu účinku. Důkazy pro prevenci CMP u pacientů s FS pro LMWH chybějí. Aktivní malignita byla vylučujícím kritériem ve většině studií NOAC u FS. Analýza dat u pacientů s aktivní malignitou nebo anamnézou malignity ve studii ARISTOTLE ukázala trvale vyšší účinnost a bezpečnost apixabanu ve srovnání s warfarinem u pacientů s tumorem a bez tumoru. Antitrombotická terapie pacientů s FS trpících malignitou vyžaduje interdisciplinární přístup.

## 20 Optimalizace úprav dávek VKA

Navzdory upřednostňování použití NOAC v prevenci CMP u vhodných pacientů s FS některé situace stále vyžadují užití VKA. Existují různé algoritmy použití rozdílných VKA a zkušenosti z posledních dekád mohou vést k různé klinické praxi. Jeden ukazatel je však k úspěchu u pacientů léčených VKA klíčový: udržení vysokého TTR snížilo riziko ischemických a krvácivých příhod a mělo by být primárním cílem v léčbě pacientů. Automatizované kalkulátory dávek jsou dostupné a mohou pomoci k volbě optimálního úvodního režimu (např. <http://www.warfarindosing.org>). Dávkování založené na genotypu se obecně nedoporučuje, protože pro tento postup chybí evidence.

**Tabulka 12 – Dávkování warfarinu u hodnot INR mimo terapeutické rozmezí**

INR	Úprava dávky za týden
≤ 1,5	↑ o 15 %/týden
1,6–1,9	↑ o 10 %/týden
2–2,9	Nezměněno
3–3,9	↓ o 10 %/týden
4–4,9	Vynechat jednu dávku, poté opět zahájit terapii s dávkou ↓ o 10 %/týden
≥ 5	Vynechat do poklesu INR 2–3, poté opět zahájit s dávkou ↓ o 15%/týden

Předpokládaná úprava dávky v případě INR mimo terapeutické rozmezí.

Je důležité, aby dávkování nebylo optimalizováno úpravou denní dávky, ale úpravou týdenního příjmu warfarinu.

Variabilita optimálního dávkování je mezi pacienty enormní. Dokonce u stabilních pacientů mohou mít vliv na hodnotu INR interkurentní choroby, změny dietních návyků, změny konkomitantní medicíny atd. Data ukazují užitečnost použití dávkovacích algoritmů k optimalizaci dávek VKA a TTR. Jeden takový algoritmus je prezentován v tabulce 12. Měření INR nejméně každé čtyři týdny a nejméně každý týden v případě hodnot mimo terapeutické rozmezí je důležitou podmínkou. U pacientů s opakovaně naměřenými hodnotami mimo terapeutické rozmezí může být vyžadována redukce pacientů o riziku a přínosu terapie VKA. Péče na pracovištích věnujících se antikoagulaci stejně jako self-monitoring a self-management ukázaly, že mohou zlepšit kontrolu INR. Důležitý je výběr vhodných pacientů.

Souhrnně je zapotřebí vynaložit veškeré úsilí u pacientů léčených VKA k optimalizaci individuálního TTR. Současně je však třeba mít na paměti, že ani dosažení terapeutického rozmezí nechrání před krvácivými komplikacemi. Recentní studie ukazují, že převážná část příhod v absolutních číslech se objevuje u INR v terapeutickém rozmezí.

### Literatura\*

- [1] The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Jan Steffel, Peter Verhamme, Tatjana S. Potpara, Pierre Albaladejo, Matthias Antz, Lien Desteghe, Karl Georg Haeusler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling, Nigel Rowell, Peter Sinnaeve, Ronan Collins, A. John Camm, Hein Heidbüchel. Originální verze je volně dostupná na webu <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493> a vyšla v časopise European Heart Journal 39 (2018) 1330–1393.

\* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu ESC [1].