



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 65 • Suplementum 1 • Květen/Červen | May/June 2023

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

Cor et Vasa

SUPLEMENTUM 1

EDITOR: MILOŠ TÁBORSKÝ

- Antitrombotická léčba u starších pacientů
- Akutní, periprocedurální a dlouhodobá antitrombotická terapie u starších dospělých
- Praktický průvodce EHRA pro používání DOAC u pacientů s FS

Vydáno u příležitosti XXXI. sjezdu České kardiologické společnosti

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

Časopis České kardiologické společnosti a České společnosti kardiovaskulární chirurgie *Cor et Vasa* vychází šestkrát ročně a pokrývá všechny aspekty kardiologie, angiologie, kardiovaskulární chirurgie, kardiovaskulárního zobrazování, pediatrické kardiologie, hypertenze, kardiovaskulární prevence a některé z aspektů intervenční radiologie.

Obsahuje úvodníky, původní sdělení, přehledové články i krátká sdělení z klinické a experimentální kardiologie. Počínaje rokem 2012 jsou v *Cor et Vasa* publikovány také souhrny (5 000 slov) z doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti, připravené předními českými odborníky.

Příloha *Cor et Vasa Kardio* přináší recenze knih, abstrakta z vybraných kongresů, zprávy z kongresů a konferencí, voleb a diskusí, polemiky, komentáře, informace z České kardiologické společnosti, České společnosti kardiovaskulární chirurgie a Evropské kardiologické společnosti i aktuální mezinárodní zprávy a témata.

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině nebo v angličtině.

Časopis vychází ve dvou verzích se stejným obsahem: online a tištěné verzi. *Cor et Vasa* je dostupná v plném rozsahu také na webu ČKS.

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine, Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters a Web of Science.

Příspěvky do časopisů zpracované podle pokynů autorům zasílejte prosím prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-corevasa.cz/>. Příspěvky do *Kardia* můžete zasílat také na adresu vedoucího redaktora nebo odpovědné redaktorky.

Žádný z materiálů publikovaných v časopise *Cor et Vasa* nesmí být jakkoli kopírován nebo rozmnožován za účelem dalšího šíření bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Pořizovat a rozesílat kopie obsahu tohoto časopisu nebo jeho částí je oprávněna pouze redakce.

Vydavatel neodpovídá za údaje a názory uvedené autory v jednotlivých příspěvcích ani za faktickou a jazykovou stránku inzerce.

Adresa pro korespondenci s vedoucím redaktorem časopisu *Cor et Vasa*

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)

II. interní klinika kardiologie a angiologie,

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika

E-mail: Aschermann@seznam.cz

Vychází 6x ročně (+ 1 suplementum)

Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

© 2023, ČKS.

Vydavatel

Česká kardiologická společnost, z. s.

Netroufalky 6b, 625 00 Brno

Předseda

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Odpovědná redaktorka

Mgr. Klára Procházková

Tel.: +420 607 932 545

E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz

Inzerce

Bc. Denisa Ebelová

Tel.: +420 725 777 880

E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribuce, předplatné

Časopis je dostupný zdarma online všem

členům ČKS a ČSKVCH na webových stránkách společnosti (přihlášení cestou osobního účtu).

Distribuce vydaných čísel bude zajištěna cestou mailingu všem členům společnosti.

Pro členy ČKS je roční předplatné tištěného časopisu

600 Kč, pro nečleny ČKS 1 000 Kč, v případě zájmu

kontaktujte prosím paní Bc. Denisu Ebelovou:

ebelova@kardio-cz.cz

Vydavatel neručí za kvalitu a účinnost jakéhokoli výrobku nebo služby nabízených v reklamě nebo jiném materiálu komerční povahy.

Pre-press

Studio Franklin Praha

E-mail: franklin@franklin.cz

Tisk

Tiskárna Knopp s.r.o.

Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

WITH SUPPLEMENT **Kardio**

Cor et Vasa, the journal of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery, publishes 6 times a year and covers all aspects cardiology, angiology, cardiovascular surgery, cardiovascular imaging, pediatric cardiology, hypertension, cardiovascular prevention and some aspects of interventional radiology.

It features editorial, original articles, review articles, as well as short communications from clinical and experimental cardiology. Beginning 2012, *Cor et Vasa* has also been publishing summaries (5 000 words) of the European Society of Cardiology guidelines, developed by leading Czech experts in the field.

Its supplement, *Cor et Vasa Kardio* offers book reviews, abstracts from elected congresses and conferences, elections and discussions, polemics, commentaries, information from the Czech Society of Cardiology, Czech Society of Cardiovascular Surgery and European Society of Cardiology as well as topical international news items.

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

The journal publishes in two version with identical contents: online and printed versions. Fulltext *Cor et Vasa* is also available at the Czech Society of Cardiology website.

Cor et Vasa is indexed in the EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine databases, Emerging Sources Citation Index, the indexing database of Thomson and Reuters, and Web of Science.

Please submit your contributions formatted as per Instructions to Authors through the ACTAVIA editorial system to be entered at <http://actavia.e-corevasa.cz/>. Contributions to *Kardio* can also be submitted to Editor-in-Chief or Managing Editor.

None of the materials published in *Cor et Vasa* may be copied or reproduced in any form or by any means for the purpose of their dissemination without the written permission of the copyright holder. It is the sole responsibility of the Editorial Office to make and distribute copies of the content of this journal or parts thereof.

The Publisher cannot be hold responsible for data or opinions presented by authors in their individual contributions or the factual and linguistic aspects of advertising material.

Address for correspondence with the Editor-in-Chief of *Cor et Vasa*
Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (Editor-in-Chief)
2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology
School of Medicine I, Charles University and General University Hospital
U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Published 6 times a year (+ 1 supplement)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2023, ČKS.

Publisher

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

President

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Managing Editor

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz

Advertising information

Bc. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribution, subscription

The journal is available online free of charge to all members of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery on the societies' websites (log-in through your personal account).

Published issues will be distributed to all society members through regular mail.

The annual subscription rate of the printed journal for the Czech Society of Cardiology members is 600 CZK, for non-members 1,000 CZK; for further information, please contact Mrs Bc. Denisa Ebelová at ebelova@kardio-cz.cz.

The Publisher does not assume responsibility for the quality and efficacy of any product or service offered in advertisements or any other material of commercial nature.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Print

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

Michael Aschermann, 2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology, School of Medicine I, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic, e-mail: mascher@vfn.cz

DEPUTY EDITORS

Petr Widimský, Cardiocenter, Charles University Hospital "Royal Vineyards", Prague, Czech Republic, e-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

Jiří Vítovec, 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

Jozef Bartunek, Aalst, Belgium
Vladimír Džavík, Toronto, Canada
Jan Filipovský, Plzeň, Czech Republic
Petr Kala, Brno, Czech Republic

Hana Rosolová, Plzeň, Czech Republic
Miloš Táborský, Olomouc, Czech Republic
Michal Tendera, Katowice, Poland
Josef Veselka, Prague, Czech Republic

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Trinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Mořovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Trinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Goncalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir Grigorov , Johannesburg, South Africa	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Kurt Huber , Vienna, Austria	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Peter Kearney , Cork, Ireland	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Antoine Lafont , Paris, France	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Basil Lewis , Haifa, Israel	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Michael Želízko , Prague, Czech Republic
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	

Obsah | Contents

Svazek | Volume 65

Suplementum 1

Úvodník | Editorial

Antitrombotická léčba u starších pacientů

P. Ošťádal, M. Táborský, Z. Moťovská 6

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Akutní, periprocedurální a dlouhodobá antitrombotická terapie u starších dospělých. Aktualizace Pracovní skupinou ESC pro trombózu z roku 2022. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

M. Táborský, Z. Moťovská, P. Ošťádal 7

Praktický průvodce Evropské asociace srdečního rytmu pro používání přímých perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní, verze 2021. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

M. Táborský, J. Kautzner, M. Fedorco, K. Čurila, H. Wünschová, J. Pyszek, M. Novák, M. Kozák, M. Válek, R. Polášek, P. Kepř, M. Kubíčková, J. Plásek, V. Gloger, A. Bulava, V. Vančura, T. Skála, P. Pařízek, J. Daněk 24

Zpráva o knize

Jiří Vítovec, Peter Kollár, Karel Lábr: Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

M. Aschermann 76

Vyhlášení soutěže o nejlepší publikaci v roce 2023

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

výbor České kardiologické společnosti a redakční rada časopisu *Cor et Vasa* vyhlašují pro rok 2023 soutěž o nejlepší publikaci mladých autorů v *Cor et Vasa*. Do soutěže budou zařazeny všechny typy článků – review, originální články, kazuistická sdělení – publikované v roce 2023, první autor pak musí být členem ČKS a pracovní skupiny Kardio 35 ve věku do 35 let. K rukopisu prosím přidejte informaci, že rukopis může být zařazen do této soutěže.

Publikované práce bude hodnotit sedmičlenná porota tvořená členy výboru ČKS. Nejlepší práce bude ohodno-

cena odměnou 40 000 Kč, druhé místo odměnou 20 000 Kč a třetí místo odměnou 10 000 Kč. Vyhodnocení všech publikovaných článků bude provedeno v lednu 2024.

*Za výbor ČKS a redakční radu Cor et Vasa
prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FACC, FESC,
vedoucí redaktor Cor et Vasa*

Antitrombotická léčba u starších pacientů

(Antithrombotic therapy in older patients)

Petr Ošťádal^a, Miloš Táborský^b, Zuzana Mořovská^c

^a Kardiologické centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

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

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

Informace o článku

Historie článku:

Vložen do systému: 18. 4. 2023

Přijat: 19. 4. 2023

Dostupný online: 19. 4. 2023

V tomto supplementu *Cor et Vasa* je uveden v souladu se zavedenými pravidly český překlad odborného stanoviska Evropské kardiologické společnosti (ESC), které je zaměřeno na akutní, periprocedurální a dlouhodobou antitrombotickou léčbu u starších pacientů.^{1,2} Stárnutí populace v západních zemích je samozřejmě spojeno také s narůstajícími počty starších nemocných, kteří vyžadují antitrombotickou léčbu. Volba nejvhodnějších antitrombotik je však u starších nemocných komplikována řadou faktorů: (i) jedinci ve vyšším věku byli nedostatečně zastoupeni v řadě klinických studií, a proto současná evidence pro tuto populaci je často nedostatečná; (ii) starší nemocní mají více komorbidit, které je třeba zohlednit při výběru optimální léčby; (iii) vyšší věk je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro krvácivé komplikace; (iv) u starších jedinců je třeba vždy zohlednit celkový biologický stav, faktory křehkosti („frailty“) a dlouhodobou prognózu. Považujeme proto za velmi přínosné věnovat specifická doporučení pro volbu nejvhodnější antitrombotické léčby právě u této populace.

Odborné stanovisko ESC autorů Adreotti a spol.¹ přináší podrobný přehled této problematiky. Lze velmi ocenit důraz na individualizaci léčby u starších pacientů, která je jistě ještě důležitější než u mladších jedinců. Autoři stanoviska citlivě zohledňují především vyšší riziko krvácení a z tohoto pohledu doporučují volit strategii antitrombotické léčby se zásadním ohledem na bezpečnost a minimalizaci rizika komplikací. Velký důraz je kladen také na zlepšení adherence k léčbě a na mnoha místech textu je uvedeno doporučení k užívání fixních kombinací léků.

Autoři českého překladu² se zcela ztotožňují s většinou doporučení uvedených v originálním textu. Přesto nelze nezmínit některé body, které považujeme přinejmenším za diskutabilní. Především nepovažujeme za odůvodněné zvažovat preferenci prasugrelu před ticagrelor u nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS) na základě výsledků dominantně jediné klinické studie ISAR-REACT 5.³

Nejen že v této studii nebylo dostatečné zastoupení starších pacientů, ale především studie srovnávala dvě různé léčebné strategie (předléčení vs. nepředléčení inhibitorem P2Y₁₂), nikoli ticagrelor s prasugrelem a této studii se vytýká řada dalších metodologických nedostatků. Za další diskutabilní doporučení považujeme podávání trojitě antitrombotické léčby po dobu jednoho až dvou týdnů po AKS u nemocných vyžadujících dlouhodobou antikoagulaci, což je agresivnější postup ve srovnání s Guidelines ESC pro AKS bez elevací úseku ST,⁴ kde je doporučená doba trojitě léčby do 7 dnů (za hospitalizace) bez ohledu na věk. S vědomím nedostatečné evidence se domníváme, že právě u starších jedinců s vyšším rizikem krvácení může být kratší doba podávání trojitě léčby spojena s klinickým benefitem.

Bez ohledu na výše uvedené námítky však odborné stanovisko ESC pro antitrombotickou léčbu u starších nemocných představuje komplexní pohled na tuto problematiku a může být dobrým návodem pro volbu optimálního postupu a cestou ke zlepšení výsledků léčby u starších nemocných.

Literatura

1. Andreotti F, Geisler T, Collet JP, et al. Acute, periprocedural and longterm antithrombotic therapy in older adults: 2022 Update by the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2023;44:262–279.
2. Táborský M, Mořovská Z, Ošťádal P. Akutní, periprocedurální a dlouhodobá antitrombotická terapie u starších dospělých. Aktualizace Pracovní skupinou ESC pro trombózu z roku 2022: Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2023;65(Suppl 1):7–22.
3. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524–1534.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC, Kardiologické centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, e-mail: ostadal.petr@gmail.com

© 2023, ČKS.

DOI: 10.33678/cor.2023.037

Akutní, periprocedurální a dlouhodobá antitrombotická terapie u starších dospělých.

Aktualizace Pracovní skupinou ESC pro trombózu z roku 2022. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Acute, periprocedural and longterm antithrombotic therapy in older adults: 2022 Update by the ESC Working Group on Thrombosis. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Miloš Tábořský^a, Zuzana Mořovská^b, Petr Ošťádal^c

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

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

^c Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

**Autoři originálního textu European Society of Cardiology (ESC):¹
F. Andreotti, T. Geisler, J. P. Collet et al.**

Tento přeložený reprint je publikován Českou kardiologickou společností a tvořen textem vybraným a přeloženým Českou kardiologickou společností z textu původně publikovaného v angličtině v European Heart Journal 2023;44:262–279. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac515> („časopise“) vydavatelstvím Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

European Heart Journal © The European Society of Cardiology 2023

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

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

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

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

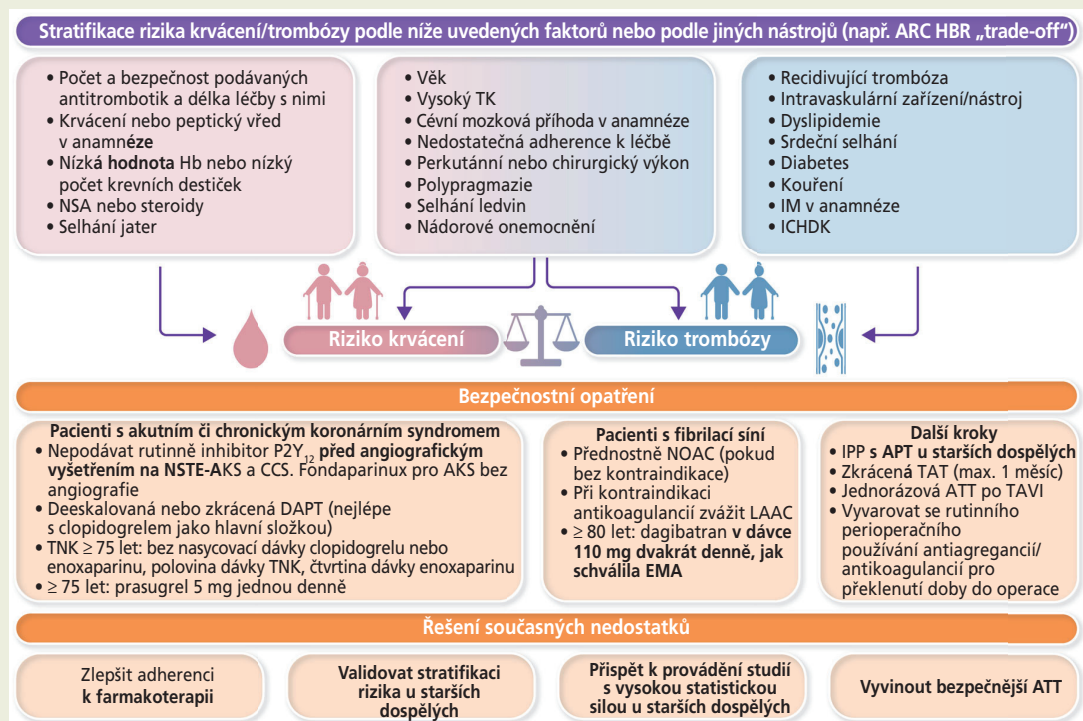
OUP, OPL ani ESC nejsou zodpovědné a v žádném případě neručí za přesnost překladu, za chyby, vynechání nebo nepřesnosti a jakékoli důsledky z toho vyplývající. Za překlad článku a tento reprint zodpovídá výhradně Česká kardiologická společnost.

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

DOI: 10.33678/cor.2023.012

Tento článek prosím citujte takto: Tábořský M, Mořovská Z, Ošťádal P. Akutní, periprocedurální a dlouhodobá antitrombotická terapie u starších dospělých. Aktualizace Pracovní skupinou ESC pro trombózu z roku 2022. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2023;65(Suppl. 1):7–22.

Grafický abstrakt



Antitrombotická léčba u starších dospělých: problémy a vybrané body, u nichž došlo ke konsenzu. FS – fibrilace síní; AKS – akutní koronární syndrom; AP – antiagregační (antiplatelet); APT – antiagregační terapie (antiplatelet therapy); ARC HBR – Academic Research Consortium High Bleeding Risk; ATT – antitrombotická léčba (antithrombotic therapy); CCS – chronický koronární syndrom (chronic coronary syndrome); DAPT – duální protidestičková léčba (dual antiplatelet therapy); EMA – Evropská léková agentura (European Medicines Agency); Hb – hemoglobin; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; IM – infarkt myokardu; IPP – inhibitor protonové pumpy (proton pump inhibitor); LAAC – uzávěr ouška levé síně (left atrial appendage closure); NOAC – nové přímé perorální antikoagulum (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant); NSA – nesteroidní antiflogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs); NSTE – bez elevace úseku ST (non-ST-elevation); TAT – trojitá antitrombotická terapie (triple antithrombotic therapy); TAVI – katetrizační implantace aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation); TK – krevní tlak; TNK – tenektepláza.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 2. 2023

Přijat: 17. 2. 2023

Dostupný online: 17. 3. 2023

Klíčová slova:

Antiagregancium
Antikoagulum
Fibrilace síní
Chirurgický výkon
Koronární syndromy
LAAC
Starší osoby
TAVI

SOUHRN

První mezinárodní doporučené postupy (guidelines) pro antitrombotickou léčbu publikovala Pracovní skupina pro trombózu u starších osob při Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis) v roce 2015. Stejná pracovní skupina aktualizovala svoji předchozí zprávu o antiagregancích a antikoagulancích pro starší pacienty s akutními nebo chronickými koronárními syndromy, fibrilací síní nebo pro pacienty podstupující operace nebo výkony typické pro starší osoby (katetrizační implantace aortální chlopně a uzávěr ouška levé síně). Cílem je nabídnout stručný a výstižný, a přitom komplexní nástroj pro čtenáře, aby se seznámili se základy antitrombotické léčby u starších pacientů, přestože existují ještě i další důležité faktory jako jsou komorbidity, komedikace a nejistá rovnováha mezi rizikem ischemie vs. krvácením. Údaje z nejnovějších studií a další důkazy jsou začleněny do 14 aktualizovaných konsenzuálních stanovisek se zvláštní pozorností věnovanou vysokému riziku krvácení. Doporučení tohoto dokumentu, pokud jsou uvedena, jsou zvýrazněna stejně jako dosud existující mezery v důkazech. Mezi klíčové body konsenzu patří úsilí o zlepšení adherence k farmakoterapii formou depreskripce a užívání fixních kombinací léků; přijetí univerzálních definic rizika pro krvácení, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu (CMP) a úmrtí z konkrétních příčin; četné strategie prevence krvácení počínaje gastroprotekcí s užíváním kyseliny acetylsalicylové až po volbu složení antitrombotik, dávkování a délky jejich podávání přesně nastavených podle řady proměnných (prostředí, anamnéza, celkové riziko, věk, tělesná hmotnost, ledvinová funkce, komedikace, výkony), jež je nutno zvláště brát v úvahu při péči o starší dospělé.

ABSTRACT

The first international guidance on antithrombotic therapy in the elderly came from the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis in 2015. This same group has updated its previous report on

Keywords:

Anticoagulant
Antiplatelet
Atrial fibrillation
Coronary syndromes
Elderly
LAAC
Surgery
TAVI

antiplatelet and anticoagulant drugs for older patients with acute or chronic coronary syndromes, atrial fibrillation, or undergoing surgery or procedures typical of the elderly (transcatheter aortic valve implantation and left atrial appendage closure). The aim is to provide a succinct but comprehensive tool for readers to understand the bases of antithrombotic therapy in older patients, despite the complexities of comorbidities, comedications and uncertain ischaemic- vs. bleeding-risk balance. Fourteen updated consensus statements integrate recent trial data and other evidence, with a focus on high bleeding risk. Guideline recommendations, when present, are highlighted, as well as gaps in evidence. Key consensus points include efforts to improve medical adherence through deprescribing and polypharmacy use; adoption of universal risk definitions for bleeding, myocardial infarction, stroke and cause-specific death; multiple bleeding-avoidance strategies, ranging from gastroprotection with aspirin use to selection of antithrombotic-drug composition, dosing and duration tailored to multiple variables (setting, history, overall risk, age, weight, renal function, comedications, procedures) that need special consideration when managing older adults.

Úvod

Klesající porodnost a prevence nebo oddalování závažných příčin úmrtí mají za následek, že starší vrstvy populace se zvětšují rychleji než kterákoli jiná vrstva. V roce 2020 bylo přibližně 100 milionů Evropanů ve věku ≥ 65 let a 25 milionů ve věku > 80 let, přičemž se odhaduje, že do roku 2100 dosáhne počet druhé z uvedených skupin hodnoty 75 milionů. Kardiovaskulární onemocnění (KVO) podmíněná aterosklerotickými zúžňujícími cévy vedoucí příčinou úmrtí dospělých jedinců, a multimorbidita (definovaná jako přítomnost $\geq$ dvou chronických onemocnění) je přítomna u 55–98 % jedinců ve věku > 65 let. Bez ohledu na pohlaví se incidence KVO a krvácení stále více posouvá za věkovou hranici 50–55 let. Degenerativní onemocnění chlopní a postižení vyžadující perkutánní výkony nebo operace rovněž převažují u starších dospělých. Vzhledem k časovým trendům v oblasti morbidit souvisejících s věkem a novým důkazům ze studií s antitrombotikou aktualizovala Pracovní skupina pro trombózu Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis) svůj odborný dokument z roku 2015 o antitrombotické léčbě u starších osob. Spárované dvojice autorů provedly rešerši hlavních databází literatury o KVO, fibrilaci síní (FS) a příslušných intervencích, vydané až do dubna 2022; záměrně byly vynechány texty na téma žilní tromboembolie, CMP nekardiometabolické etiologie a ischemická choroba dolních končetin (ICHDK). I když je pro definování „starých osob“ běžně přijímán věk ≥ 75 let, nebyla záměrně vzhledem k: (i) různým prahovým hodnotám ve studiích; (ii) obecně zdravějším současným starším dospělým ve srovnání s dřívějšími jedinci odpovídajícího věku; (iii) lineárnímu spíše než krokovému zvyšování rizika krvácení a trombózy striktně stanovena dolní mezní hodnota. Hlavní body konsenzu v tomto dokumentu zaměřeném na věk jsou uvedeny v tabulce 1.

Zlepšování adherence starších dospělých k léčbě antitrombotiky

Adherence je definována jako míra, v níž pacienti užívají medikaci podle toho, jak jim ji předepíše lékař, což platí i pro délku užívání léků (perzistence). Mezi opatření pro hodnocení adherence patří počítání pilulek, záznamy z lékáren, elektronické monitorování a podíl sledovaných dní. Adherence k antitrombotické léčbě je naprosto zásadní pro její optimální účinnost a bezpečnost a mezní hodnota > 80 % sledovaných dní (běžně používaných

k definování dobré adherence) může být vzhledem k preventabilním sledovaným kardiovaskulárním parametrům až příliš nízká. U starších dospělých s KVO je snížená adherence spojena s přítomností poruch kognitivních funkcí, negramotností v oblasti zdraví, nízkým socioekonomickým postavením, rasou/etnikem i s nežádoucími účinky, náklady, složitostí i délkou léčby. Na druhé straně jsou u starších pacientů s CMP v souvislosti s FS podávání medikace pečující osobou, funkční závislost i předchozí antitrombotická léčba spojeny se zvýšenou adherencí k perorální antikoagulaci (oral anticoagulation, OAC). Jak naznačila metaanalýza údajů jednotlivých pacientů z randomizovaných kontrolovaných studií (randomized controlled trial, RCT), může depreskripce, definovaná jako omezení nevhodné polypragmatiky pod dohledem, spolu s užíváním fixních kombinací („polypilulek“) zvýšit adherenci přibližně o 30 % a zvýšit účinnost léčby. V případě polypilulek (věk pacientů 63 ± 7 let, průměr $\pm$ standardní odchylka) bylo prokázáno, že tyto pilulky s fixní kombinací alespoň dvou hypotenziv plus statinu (spolu s kyselinou acetylsalicylovou nebo bez ní) snižují incidenci nežádoucích kardiovaskulárních příhod během sledování s mediánem pět let oproti běžné péči (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,62; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,53–0,73; $p < 0,0001$) bez statisticky významného zvýšení incidence závažného krvácení. Přínos byl stabilní ve všech věkových skupinách (< 60 , 60–66 a > 66 let).

Krvácení u starších dospělých: stanovení rizika, prevence a obecné zásady péče

Mezi nástroje pro stanovení přínosu a rizik antitrombotické léčby a vyvarování se nedostatečné léčby, byť již pouze pro domnělé riziko krvácení, patří systémy skórování rizika trombózy a/nebo krvácení CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, Bleeding MACS, ARC-HBR, DAPT a PRECISE-DAPT. Všechny jako jeden z parametrů používají věk a je při nich nutno provádět jisté výpočty nebo měřit hodnoty konkrétních biomarkerů. U pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) kvantifikovalo konsorcium ARC (Academic Research Consortium) vysoké riziko krvácení (high bleeding risk, HBR) jako jednoletou incidenci závažného krvácení ≥ 4 %; definovalo HBR i kvantitativně jako přítomnost jednoho závažného nebo dvou méně závažných jednoduchých rutinních kritérií (tabulka 2). Zatímco věk ≥ 75 let představuje kritérium rizika méně závažného krvácení, uvedly některé studie incidenci příhod závažného krvácení do jednoho roku v této věkové skupině ve výši ≥ 4 %, pravděpodobně v důsledku souběžného poškození

Tabulka 1 – Hlavní body konsenzu k antitrombotické terapii u starších dospělých	
Klinický scénář a strategie	Hlavní poznámky
Adherence k farmakoterapii u starších dospělých s KVO nebo FS	Podporujeme farmakologické i nefarmakologické strategie pro zvýšení adherence k farmakoterapii u starších dospělých, jako jsou např. depreskripce, užívání polypilulek, připomínáče užití pilulky a edukační intervence
Stanovování rizika krvácení a trombózy u starších dospělých s KVO nebo FS	Navrhujeme systematické stanovování poměru rizik krvácení vs. rozvoj trombózy u starších dospělých s využitím různých prediktorů rizika. U pacientů s KVO lze z aktuálních důkazů usuzovat, že vyšší věk je spojen spíše s krvácením než se vznikem trombotických příhod.
Kyselina acetylsalicylová u starších dospělých v primární a sekundární prevenci KVO	Dlouhodobé užívání kyseliny acetylsalicylové v nízkých dávkách, zvláště v kombinaci s IPP, má příznivé účinky na poměr přínosu a rizik u starších dospělých s prokázaným KVO a se SR.
	U dospělých ve věku ≥ 70 let bez prokázaného KVO a s odhadnutým rizikem závažných KV příhod $< 1\%$ ročně nepodporují současné údaje zahájení léčby kyselinou acetylsalicylovou v nízkých dávkách.
Inhibitory P2Y ₁₂ u starších pacientů s AKS a/nebo po PCI	Při volbě inhibitoru P2Y ₁₂ je nutno se řídit hlavně poměrem účinnosti a bezpečnosti. U pacientů ve věku ≥ 75 let s AKS léčenými pomocí PCI je dávka prasugrelu schválená agenturou EMA 5 mg denně. DAPT s clopidogrelem jako hlavní složkou doporučují guidelines ESC pro pacienty s CCS léčené pomocí PCI bez ohledu na věk a riziko krvácení a pro pacienty s HBR po AKS. Clopidogrel nebo ticagrelor nebo kyselina acetylsalicylová v monoterapii po nejméně jednoměsíční DAPT představují teprve rýsující se strategie léčby po AKS nebo PCI. Obecně nepodporujeme u pacientů ve věku ≥ 75 let provádění DAPT po dobu delší než 12 měsíců.
Perorální antikoagulace u starších dospělých s FS	Pokročilý věk nesmí být důvodem pro nedostatečné používání VKA nebo NOAC. U pacientů bez těžké CKD, mechanických chlopní nebo mitrální stenózy je obecně druhou volbou léčby po NOAC podávání VKA.
	Dabigatran je vhodnější než VKA (pokud není kontraindikován). U pacientů ve věku ≥ 80 let je dávkování schválené agenturou EMA 110 mg dvakrát denně.
	Inhibitory FXa mají u starších pacientů s FS příznivý profil účinnosti a bezpečnosti, a dává se jim tak přednost před VKA (pokud nejsou inhibitory FXa kontraindikovány).
Antiagregační strategie pro snížení rizika krvácení u starších pacientů s AKS a/nebo PCI	Mezi rozumné možnosti pro snížení rizika krvácení u starších pacientů s AKS a/nebo PCI patří vyvarování se (jinak rutinního) podávání inhibitorů P2Y ₁₂ před koronarografickým vyšetřením u pacientů s NSTE-AKS a CCS, deeskalace léčby z ticagreloru nebo prasugrelu na clopidogrel nebo prasugrel (v nižší dávce), případně monoterapie s kyselinou acetylsalicylovou, clopidogrelem či ticagrelem po 1–3 měsících DAPT.
Kombinace antitrombotické a antiagregační léčby v sekundární prevenci KVO u starších pacientů	U starších pacientů s CCS a/nebo s ICHDK a s vysokým rizikem ischemických příhod, avšak bez HBR je rozumným postupem DPI s rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně plus kyselinou acetylsalicylovou. Současné údaje podporují provádění DPI u starších pacientů s ICHDK podstupujících revaskularizační výkon na periferních tepnách.
Antitrombotická terapie u starších pacientů s FS a s AKS podstupujících PCI	U starších pacientů s FS a s AKS a/nebo podstupujících PCI je vhodné po krátké TAT (1–2 týdny) zahájit DAT (NOAC + clopidogrel). TAT lze prodloužit na 1 měsíc při vysokém riziku ischemie a/nebo pokud anatomické/procedurální charakteristiky převáží riziko krvácení. U starších pacientů s FS a s CCS lze doporučit podávání (N)OAC v monoterapii.
Periprocedurální podávání cangreloru a GPI starším pacientům s vysokým rizikem ischemie	U starších pacientů dříve neužívajících inhibitory P2Y ₁₂ a podstupujících PCI představuje vhodnou možnost léčby intravenózní podávání cangreloru. Intravenózní aplikace GPI je obecně omezena na nouzové záchranné řešení nebo na překlenutí doby do operace u pacientů s vysokým rizikem ischemie
Hepariny, fondaparinux a bivalirudin u starších pacientů s AKS	U starších pacientů se STEMI nebo s NSTE-AKS se obecně podává – pokud se bezprostředně plánuje PCI – UFH nebo enoxaparin. U starších, konzervativně léčených pacientů s NSTE-AKS, pokud netrpí těžkým onemocněním ledvin, se dává přednost fondaparinuxu. U starších jedinců se nedoporučuje rutinně dávat přednost bivalirudinu před UFH.
Fibrinolyza u starších pacientů se STEMI	U starších pacientů se STEMI, u nichž nelze provést primární PCI do 120 minut od stanovení diagnózy, se doporučuje provést – po důkladném zvážení kontraindikací a úpravě dávek tenekteplázy a doplňkové léčby pro věk ≥ 75 let – fibrinolyzu.
Antitrombotická léčba u pacientů podstupujících TAVI	Přednost před DAPT se dává antiagregační monoterapii, a OAC v monoterapii se dává přednost před kombinací OAC a clopidogrelu (u pacientů vyžadujících dlouhodobé podávání OAC). Podle guidelines a výsledků studií lze dávat přednost NOAC před VKA, i když je nutno se při volbě OAC řídit individuálními faktory (např. rizikem krvácení do GIT). Podávání OAC je kontraindikováno u pacientů podstupujících TAVI, u nichž není podávání OAC jednoznačně indikováno.

Tabulka 1 – Hlavní body konsenzu k antitrombotické terapii u starších dospělých (Dokončení)

Klinický scénář a strategie	Hlavní poznámky
Antitrombotická léčba u pacientů s FS a s velmi vysokým rizikem krvácení, podstupujících perkutánní LAAC	U pacientů s FS a velmi vysokým rizikem krvácení podstupujících perkutánní LAAC představují rozumný postup buď krátkodobé (např. 45 dní) podávání OAC, nebo 1–6měsíční DAPT (kyselina acetylsalicylová plus clopidogrel) s následnou antiagregační monoterapií nebo žádná antitrombotická léčba.
Perioperační antitrombotická léčba	Perioperační antitrombotická léčba je u mladších i starších pacientů podstupujících kardiochirurgické i nekardiochirurgické výkony v podstatě podobná.

AKS – akutní koronární syndrom; CCS – chronický koronární syndrom; CKD – chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease); DAPT – duální protidestičková léčba (dual antiplatelet therapy); DAT – duální antitrombotická léčba (dual antithrombotic therapy); DPI – kombinace antitrombotické a protidestičkové léčby (dual pathway inhibition); EMA – Evropská léková agentura (European Medicines Agency); FS – fibrilace síní; GIT – gastrointestinální trakt; GPI – inhibitor destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa inhibitor); HBR – vysoké riziko krvácení (high bleeding risk); ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; IPP – inhibitor protonové pumpy; LAAC – uzávěr ouška levé síně (left atrial appendage closure); NOAC – přímé perorální antikoagulancium (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant); NSTE – bez elevací úseku ST (non-ST-elevation); OAC – perorální antikoagulancium (oral anticoagulant); PCI – perkutánní koronární intervence; SR – sinusový rytmus; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST (ST-elevation myocardial infarction); TAT – trojitá antitrombotická terapie (triple antithrombotic therapy); TAVI – katetizační implantace aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation); UFH – nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin); VKA – antagonist vitamínu K (vitamin K antagonist).

ledvinných funkcí, anémie nebo užívání nesteroidních antiflogistik (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSA), jež dále zvyšují riziko krvácení (tabulka 2). Skórovací systém PRECISE-DAPT (uvedený v doporučených postupech), jímž se stanovuje i riziko příhod závažného a méně závažného krvácení u pacientů podstupujících PCI a který používá věk jako spojitou proměnnou, dává při hodnotách skóre ≥ 25 přednost krátké spíše než dlouhodobější duální protidestičkové léčbě (dual antiplatelet therapy,

DAPT). Na rozdíl od PRECISE-DAPT zahrnuje skóre ARC-HBR parametry chirurgický výkon, nádorové onemocnění i onemocnění jater a mozku. Protože dosud nebyly systémy PRECISE-DAPT a ARC-HBR validovány jejich přímým srovnáním u starších dospělých, nelze doporučit jeden systém jako vhodnější než druhý. Protože věk představuje jedno z mnoha kritérií (přičemž několik z nich je věkem ovlivněno), směřují oba skórovací systémy pravděpodobně ke stropovému účinku ≥ 75 let. Je třeba si povšimnout

Tabulka 2 – Definice vysokého rizika krvácení podle iniciativy Academic Research Consortium podle alespoň 1 významného nebo 2 méně významných kritérií

1 VÝZNAMNÉ		2 MÉNĚ VÝZNAMNÁ
Předpoklad dlouhodobé perorální antikoagulace ^a	NEBO	Věk ≥ 75 let
Vypočítaná GFR < 30 ml/min/1,73 m ²		Vypočítaná GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²
Hemoglobin < 11 g/dl		Hemoglobin 11–12,9 g/dl u mužů a 11–11,9 g/dl u žen
Spontánní krvácení vyžadující hospitalizaci nebo transfuzi do 6 měsíců nebo recidivující krvácení		Spontánní krvácení vyžadující hospitalizaci nebo transfuzi do 12 měsíců nesplňující významné kritérium
Počet krevních destiček $< 100 \times 10^9$ /litr		Chronické užívání NSA nebo steroidů
Hemoragická diatéza nebo cirhóza s portální hypertenzí		Jakákoli ischemická CMP nesplňující významné kritérium
Aktivní nádorové onemocnění ^b (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) do 12 měsíců		
Předchozí spontánní ICH (kdykoli)		
Předchozí traumatické ICH v posledních 12 měsících		
Přítomnost arteriovenózní malformace v mozku		
Středně těžká nebo těžká ischemická CMP ^c v posledních 6 měsících		
Neodložitelný větší chirurgický výkon při DAPT		
Větší chirurgický výkon nebo trauma v poslední době (v posledních 30 dnech)		

ARC – Academic Research Consortium (iniciativa); DAPT – duální protidestičková léčba (dual antiplatelet therapy); GFR – glomerulární filtrace (glomerular filtration rate); ICH – nitrolební krvácení (intracranial hemorrhage); NSA – nesteroidní antiflogistikum (non-steroidal anti-inflammatory drug).

^a Neplatí pro dávky kombinace antitrombotické a antiagregační léčby.

^b Aktivní nádorové onemocnění definované jako diagnóza stanovená do 12 měsíců a/nebo pokračující potřeba léčby (včetně chirurgické, chemoterapie nebo radioterapie).

^c Skóre ≥ 5 podle systému National Institutes of Health Stroke Scale.

Tabulka 3 – Antitrombotické režimy pro starší dospělé schválené Evropskou lékovou agenturou

Látka a dávkování	Indikace	Věk, tělesná hmotnost nebo dávkování upravené podle renálních funkcí	Poznámky schválené agenturou EMA
Perorální antiagregancia			
<i>Kyselina acetylsalicylová</i> 75–100 mg od (nasycovací dávka 150–300 mg)	Akutní a chronické koronární syndromy	Neuvedeno	
<i>Clopidogrel</i> 75 mg od (nasycovací dávka 600 mg)	Akutní a chronické koronární syndromy	Bez nasycovací dávky při fibrinolýze ve věku ≥ 75 let	
<i>Ticagrelor</i> 90 mg 2x denně (nasycovací dávka 180 mg)	AKS	Neuvedeno	Nepodávat při předchozím ICH
<i>Ticagrelor</i> 60 mg 2x denně	Prodloužená DAPT po IM	Neuvedeno	Nepodávat při předchozím ICH
<i>Prasugrel</i> 10 mg od (nasycovací dávka 60 mg)	PCI pro AKS	5 mg od pro věk ≥ 75 let nebo při tělesné hmotnosti < 60 kg	Nepodávat při předchozí CMP (včetně ICH) nebo TIA
Intravenózní antiagregancia			
<i>Cangrelor</i> 30 μ g/kg bolus + okamžitě infuze 4 μ g/kg/min ≥ 2 h. Perorálně inhibitor P2Y ₁₂ v nasycovací dávce během (pro ticagrelor nebo prasugrel) nebo na konci (pro clopidogrel) infuze	Pacienti dříve neužívající inhibitor P2Y ₁₂ s AKS a podstupující PCI	Neuvedeno	Celkově žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi věkovými skupinami < 75 vs. ≥ 75 let
<i>Eptifibatid</i> 180 μ g/kg bolus + infuze 2 μ g/kg/min	No-reflow fenomén nebo trombotická komplikace během PCI. Překlenutí doby do operace u pacientů s vysokým rizikem ischemie	Nepodávat při CrCl < 30 ml/min. 50% infuzní dávka při CrCl 30–49 ml/min	Nepodávat při předchozím ICH, ischemické CMP do 30 dnů, fibrinolýze nebo počtu krevních destiček $< 100\,000/\text{mm}^3$
<i>Tirofiban</i> 25 μ g/kg bolus + infuze 0,15 μ g/kg/min	No-reflow fenomén nebo trombotická komplikace během PCI. Překlenutí doby do operace u pacientů s vysokým rizikem ischemie	50% dávka při CrCl < 30 ml/min	Nepodávat při předchozím ICH, ischemické CMP do 30 dnů, fibrinolýze nebo počtu krevních destiček $< 100\,000/\text{mm}^3$
Perorální antikoagulancia			
<i>Apixaban</i> 5 mg 2x denně	FS	Nepodávat při CrCl < 15 ml/min. 2,5 mg 2x denně při ≥ 2 : věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérová koncentrace Cr = 133 μ mol/l nebo CrCl 15–29 ml/min jako jediném kritériu	Monitorovat renální funkce
<i>Dabigatran</i> 150 nebo 110 mg 2x denně	FS	Nepodávat při CrCl < 30 ml/min. 110 mg 2x denně pro věk ≥ 80 let. Zvážit 110 mg 2x denně pro věk 75–79 let	Monitorovat renální funkce
<i>Edoxaban</i> 60 mg 1x denně	FS	Nepodávat při CrCl < 15 ml/min. 30 mg od při CrCl 15–50 ml/min, hmotnosti < 60 kg nebo souběžném podávání cyklosporinu, dronedaronu, erythromycinu nebo ketoconazolu	Monitorovat renální funkce
<i>Rivaroxaban</i> 20 mg 1x denně	FS	Nepodávat při CrCl < 15 ml/min. 15 mg od při CrCl 15–49 ml/min	Monitorovat renální funkce
<i>Rivaroxaban</i> 2,5 mg 2x denně s kyselinou acetylsalicylovou 100 mg 1x denně	Pacienti s ICHS a/nebo ICHDK ^b	Nepodávat při CrCl < 15 ml/min	Důkladně posoudit riziko ischemie vs. krvácení
<i>Nepřímě působící antikoagulancia (antagonisté vitamínu K)</i>	FS, mechanická srdeční chlopeč	S přibývajícím věkem jsou pro dosažení cílové hodnoty INR nutné nižší dávky	Častější monitorování INR s přibývajícím věkem

Pokračování na další straně

Tabulka 3 – Antitrombotické režimy pro starší dospělé schválené Evropskou lékovou agenturou (Dokončení)

Látka a dávkování	Indikace	Věk, tělesná hmotnost nebo dávkování upravené podle renálních funkcí	Poznámky schválené agenturou EMA
Parenterální antikoagulancia			
Dávka iv UFH adjustovaná na aPTT	AKS, PCI	Neuvedeno	Lze podávat při CrCl < 15 ml/min
Dávka LMWH a cesta podávání se liší podle látky a indikace	AKS, PCI	Je vždy vhodné zvážení monitorace anti-Xa	
Fondaparinux 2,5 mg s.c. 1× denně	AKS	Nepodávat při CrCl < 20 ml/min	Obecně omezeno na konzervativně léčené pacienty s NSTE-AKS bez těžkého onemocnění ledvin
Bivalirudin 0,75 mg/kg i.v. bolus (dále 0,3 mg/kg bolus při ACT po 5 min < 225 s) + infuze 1,75 mg/kg/h po dobu až 4 h	PCI pro AKS	Nepodávat při CrCl < 30 ml/min. Při CrCl 30–59 ml/min snížit rychlost infuze na 1,4 mg/kg/h	Nepodávat při aktivním krvácení, maligní hypertenzi, subakutní bakteriální endokarditidě
Fibrinolytika			
Tenektepláza jeden i.v. bolus 30, 35, 40, 45 nebo 50 mg (při hmotnosti < 60, resp. 60–70, 70–80, 80–90 a > 90 kg)	STEMI, pokud nelze provést primární PCI do < 120 min od stanovení diagnózy	Tenektepláza v poloviční dávce při věku ≥ 75 let	Nepodávat při předchozím ICH nebo ischemické CMP/TIA v posledních 6 měsících ^a

AKS – akutní koronární syndrom; ACT – aktivovaný koagulační čas (activated clotting time); aPTT – aktivovaný částečný tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time); CrCl – clearance kreatininu (creatinine clearance); EMA – Evropská léková agentura (European Medicines Agency); FS – fibrilace síní; ICH – nitrolební krvácení (intracranial hemorrhage); ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; INR – mezinárodní normalizační poměr (international normalized ratio); IM – infarkt myokardu; i.v. – intravenózní; LMWH – nízkomolekulární heparin (low-molecular-weight heparin); NSTE – bez elevací úseku ST (non-ST-elevation); PCI – perkutánní koronární intervence; s.c. – subkutánní; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST (ST-elevation myocardial infarction); TIA – tranzitorní ischemická ataka; UFH – nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin).

^a Další kontraindikace: nedávné trauma nebo operace, aktivní krvácení, hemoragická diatéza, akutní perikarditida, podezření na disekci aorty, intrakraniální/intraspinalní tumor, arteriovenózní malformace nebo aneurysma, těžká nekontrolovaná hypertenze, INR ≥ 2, těžké onemocnění jater, hypersenzitivita.

^b Kritéria pro úhradu se liší podle zdravotnického systému dané země.

toho, že dosud bylo vypracováno málo skórovacích systémů konkrétně pro starší osoby. V případě pacientů s FS doporučují guidelines i nadále systém HAS-BLED jako nástroj pro stanovení rizika krvácení.

I když je antitrombotická terapie u starších pacientů s KVO (včetně těch s HBR) při zvýšeném riziku trombózy vzhledem k jejich věku čistě z klinického hlediska přínosná, doporučuje řada guidelines při hledání bezpečnějších strategií léčby systematické stanovování HBR. Studie z poslední doby skutečně ukazují, že vyšší věk může být spojen spíše s krvácením než se vznikem trombotických příhod a že rozpor („trade-off“) mezi krvácením a trombotickými příhodami lze řešit důkladným zvážením různých prediktorů rizika (grafický abstrakt). Mezi častá preventivní opatření proti intrakraniálnímu a extrakraniálnímu krvácení patří udržování optimálního krevního tlaku, gastroprotektce pomocí inhibitorů protonové pumpy (IPP), používání vhodných kritérií při revaskularizačních výkonech, vyvarování se rutinního používání inhibitoru P2Y₁₂ před koronarografickým vyšetřením pacientů s chronickými koronárními syndromy, případně s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST (non-ST-elevation acu-

te coronary syndrome, NSTE-AKS), používání radiálního přístupu, výběr stentu, úprava složení/délky DAPT a nastavování lékových režimů podle věku, tělesné hmotnosti, renálních funkcí, CMP v anamnéze a kategorie rizika krvácení podle doporučení Evropské lékové agentury (European Medicines Agency, EMA) (tabulka 3). Použití IPP spolu s antitrombotickou léčbou je indikováno při souběžném podávání steroidů nebo NSA, při kombinované léčbě antiagregancii a OAC, při DAPT a v přítomnosti rizikových faktorů krvácení do gastrointestinálního traktu (např. peptický vřed v anamnéze, krvácení do gastrointestinálního traktu v anamnéze, pokročilý věk) (viz níže). Pro kombinaci s clopidogrelem dávají doporučené postupy přednost podávání IPP pantoprazolu nebo rabeprazolu spíše než omeprazolu nebo esomeprazolu, protože druhá z uvedených dvojic může být spojena s klinicky významnými interakcemi. Pokud dojde ke krvácení, obvykle lze v antitrombotické léčbě pokračovat – nebo ji po zastavení krvácení obnovit – po snížení počtu léčiv nebo po úpravě dávky (je-li to vhodné), spolu s dalšími opatřeními sekundární prevence (tzn. gastroprotektci, eradikaci *Helicobacter pylori*).

Strategie používání perorálních antitrombotik u starších dospělých

Primární a sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění

Protidestičková léčba v monoterapii

V sekundární prevenci KVO je poměr přínosu vs. rizika při dlouhodobém podávání kyseliny acetylsalicylové vs. nepoužití antiagregancia u osob vyššího i nižšího věku příznivý. S postižením sliznice gastrointestinálního traktu se lze setkat u > 90 % pacientů užívajících kyselinu acetylsalicylovou nebo clopidogrel v monoterapii. U pacientů ve věku ≥ 75 let je dlouhodobé riziko invalidizujícího nebo fatálního krvácení antiagregancii vyšší než u osob mladšího věku, polovina případů závažného krvácení postihuje horní gastrointestinální trakt a odhad počtu pacientů vyžadujících léčbu pro rutinní užívání IPP v prevenci závažného krvácení do gastrointestinálního traktu je obzvláště nízký (338 < 65 let vs. 25 > 85 let věku). Proto podporujeme u starších dospělých komedikaci IPP s protidestičkovou léčbou. Současné studie sekundární prevence – bez ohledu na všechny jejich limitace – ukazují, že incidence závažného krvácení při monoterapii kyselinou acetylsalicylovou v nízkých dávkách je obecně podobná incidenci při užívání ticagreloru (včetně staršími osobami) a vyšší než při improvizované monoterapii clopidogrelem (viz podkapitola Bezpečnější antiagregační režimy).

Pokud se týče primární prevence KVO u dospělých ve věku ≥ 70 let, s prokázaným ateroskleroticky podmíněným KVO a s vypočteným rizikem závažných kardiovaskulárních příhod < 1 % za rok ukazují současné údaje na nepříznivý poměr přínosu a rizik při dlouhodobém užívání kyseliny acetylsalicylové v nízké dávce, což hovoří proti rutinnímu používání takového režimu. Podle doporučení nedávno publikované metaanalýzy údajů individuálních pacientů může být u starších osob s vyšším rizikem rozvoje KVO a bez HBR přínosné podávání kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci.

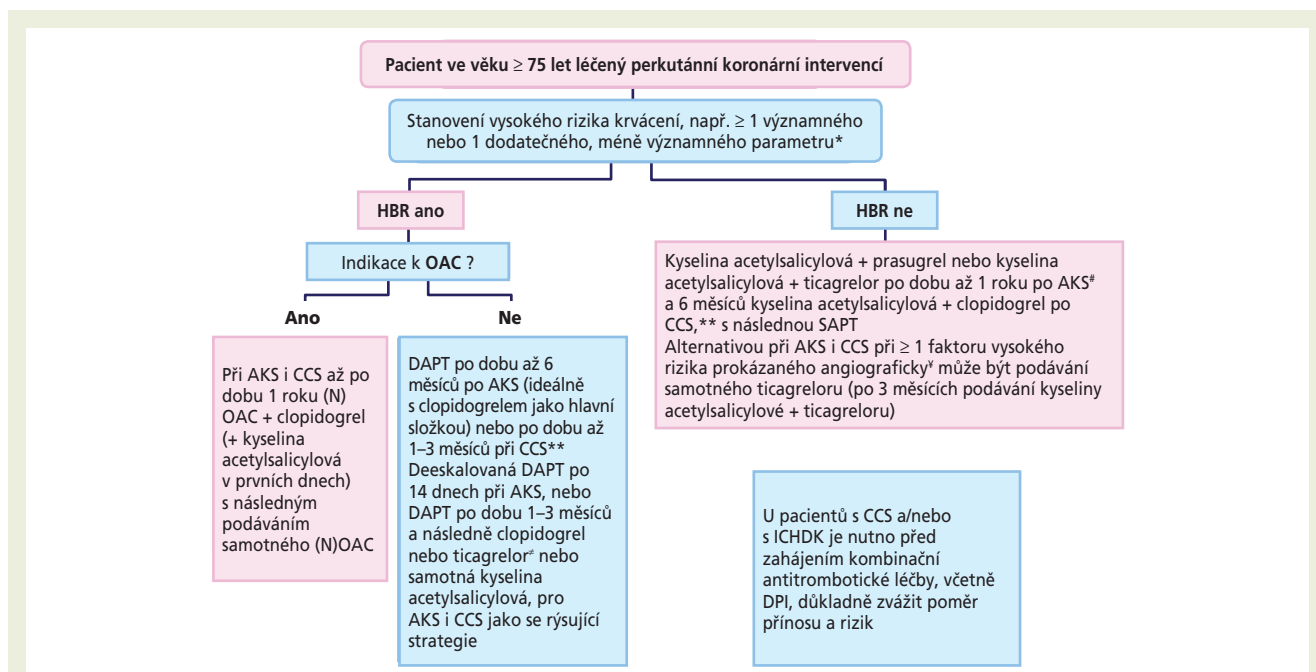
Duální protidestičková léčba u starších dospělých s akutním koronárním syndromem a/nebo podstupujících perkutánní koronární intervenci

Bez ohledu na věk doporučují současné guidelines podávat inhibitor P2Y₁₂ v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (tzn. DAPT) po akutním koronárním syndromu (AKS) a/nebo po implantaci stentu do koronární tepny po různé dlouhou dobu podle pacientova rizika krvácení a rozvoje ischemie. Volba inhibitoru P2Y₁₂ se řídí údaji o jeho účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti, klinickými projevy (viz níže) i strategií další léčby a péče, zvláště u pacientů s komorbiditami a komedikací. V případě ticagreloru je časným nežádoucím účinkem dyspnoe, jež může vést k vysazení léčby, přičemž v případě clopidogrelu byla prokázána široká interindividuální variabilita v inhibici krevních destiček. Z farmakokinetických a farmakodynamických údajů lze usuzovat, že vyšší věk ovlivňuje metabolismus a maximální antiagregační účinek prasugrelu a ticagreloru v menší míře než u clopidogrelu, i když bez jednoznačných důsledků pro klinickou praxi. Pokud se týče chronických koronárních syndromů (CCS), zůstává u starších i mladších pacientů podstupujících PCI clopido-

grel nadále inhibitorem P2Y₁₂ volby, doporučeným současnými guidelines ESC.

Pokud se týče kombinace s kyselinou acetylsalicylovou, byla ve srovnání s clopidogrelem v dávce 75 mg denně prokázána v randomizovaných studiích vyšší účinnost prasugrelu 10 mg denně u pacientů s AKS léčených PCI při sledování s mediánem 14,5 měsíce a ticagreloru 90 mg dvakrát denně s/bez PCI při sledování s mediánem devět měsíců, i když došlo ke zvýšení rizika krvácení. Analýza podskupin se 2 878 pacienty s AKS ve věku ≥ 75 let ukázala, že podávání ticagreloru v dávce 90 mg dvakrát denně je u této skupiny stejně jako u mladších pacientů spojeno s příznivějším výsledkem než podávání clopidogrelu. Na druhé straně bylo u 1 002 randomizovaných pacientů, všech ve věku ≥ 70 let a s NSTE-AKS, podávání clopidogrelu – ve srovnání s ticagrelem – spojeno s nižší incidencí krvácení bez zvýšení složeného sledovaného parametru úmrtí z jakýchkoli příčin, IM, CMP nebo krvácení za období 12 měsíců. Údaje z registru SWEDEHEART se 14 005 pacienty s AKS ve věku ≥ 80 let naznačily, že užívání ticagreloru může být spojeno s 17% a 48% zvýšením relativního rizika úmrtí, resp. krvácení, a s 20% a 22% snížením relativního rizika IM, resp. CMP oproti pacientům užívajícím clopidogrel. Evropská léková agentura a guidelines ESC doporučují na základě farmakokinetických údajů a údajů z klinické praxe snížit u pacientů ve věku ≥ 75 let dávku prasugrelu z 10 na 5 mg denně. Při těchto dávkách vykazoval prasugrel srovnatelnou účinnost a bezpečnost jako clopidogrel u randomizovaných pacientů s AKS ve věku ≥ 75 let, léčených buď invazivně (n = 1 443), nebo farmakologicky (n = 2 083), a vyšší účinnost ve srovnání s ticagrelem v nedávno publikované studii s AKS s 4 018 pacienty. Ve skupině s ticagrelem však bylo ve věku ≥ 75 let pouze 982 pacientů. Nedávno publikovaná metaanalýza 12 randomizovaných studií, neotevřených (s účastníky s průměrným věkem 66 [rozmezí 62–80] let), zjistila, že ticagrelor a prasugrel, ve srovnání s clopidogrelem, jsou spojeny se zvýšeným rizikem závažného krvácení a že ticagrelor, ne však prasugrel je spojen se sníženou mortalitou. Obrázek 1 shrnuje postup při rozhodování o antitrombotické léčbě u pacientů ve věku ≥ 75 podstupujících PCI na základě HBR, indikace k OAC a klinického prostředí.

Současné guidelines ESC doporučují až 12měsíční podávání kyseliny acetylsalicylové + DAPT s inhibitorem P2Y₁₂ jako hlavní složkou po AKS, s nebo bez PCI, přičemž dobu 12 měsíců lze dále prodloužit u vybraných pacientů po IM s vysokým rizikem ischemie a s nízkým rizikem krvácení. Nicméně u starších osob prokázaly analýzy podskupin v randomizovaných studiích menší čistý přínos DAPT po 12 měsících (při kombinacích kyseliny acetylsalicylové v nízké dávce buď s ticagrelem 60 mg dvakrát denně, nebo s clopidogrelem 75 mg denně, nebo s prasugrelem 5 mg denně). Autoři dospěli ke shodě, že prodloužení DAPT u starších pacientů je nutno pečlivě zvážit poté, co se vezmou v úvahu faktory krvácení a ischemie, případně DAPT neprodlužovat, zvláště u pacientů s tranzitorní ischemickou atakou jiné než kardiometabolické etiologie nebo s CMP; spíše je nutno v souladu s údaji ze studií z poslední doby zvážit zkrácení DAPT (viz níže).



Obr. 1 – Antitrombotická terapie (v závislosti na riziku krvácení, indikaci k perorální antikoagulaci a klinickém stavu) u starších dospělých podstupujících perkutánní koronární intervenci. * Vysoké riziko krvácení podle tabulky 2. # Kontraindikace a dávkování, viz tabulku 3. * Výsledky studie MASTER DAPT. * Alespoň jeden faktor vysokého rizika podle angiografického vyšetření: mnohočetné postižení koronárních tepen, celková délka stentu > 30 mm, trombotické změny, bifurkace vyžadující implantaci nejméně dvou stentů, stenóza na kmeni levé věnčité tepny ($\geq 50\%$) nebo na přední sestupné větvi (RIA) ($\geq 70\%$), kalcifikovaná cílová léze vyžadující aterektomii. ** U starších i mladších pacientů s chronickým koronárním syndromem podstupujících perkutánní koronární intervenci je léčbou volby clopidogrel + kyselina acetylsalicylová.

AKS – akutní koronární syndrom; CCS – chronický koronární syndrom (chronic coronary syndrome); DAPT – duální protidestičková léčba (dual antiplatelet therapy); DPI – kombinace antitrombotické a protidestičkové léčby (dual pathway inhibition); HBR – vysoké riziko krvácení (high bleeding risk); ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; NOAC – přímé perorální antikoagulantium (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant); OAC – perorální antikoagulantium (oral anticoagulant); PCI – perkutánní koronární intervence; SAPT – antiagregační monoterapie (single antiplatelet therapy).

Antitrombotika v prevenci cévních mozkových příhod při fibrilaci síní

Prevence cévních mozkových příhod nepřímo působícími antikoagulanty

Ve studii BAFTA bylo randomizováno 973 pacientů ve věku ≥ 75 let (průměr 82 ± 4 let) s FS a bez mechanické srdeční chlopně nebo těžké stenózy mitrální chlopně do skupin s podáváním buď antagonisty vitamínu K (vitamin K antagonist, VKA), nebo kyseliny acetylsalicylové v nízkých dávkách po průměrnou dobu 2,7 roku. Hodnota relativního rizika CMP/embolie výrazně hovořila ve prospěch užívání OAC oproti kyselině acetylsalicylové (0,48; 95% CI 0,28–0,80; $p = 0,003$), bez statisticky významných rozdílů v incidenci nitrolebního krvácení (intracranial hemorrhage, ICH, 8 vs. 6). Vzhledem k omezenému množství údajů z randomizovaných studií byly následující údaje získány z observačních studií. V kohortě pacientů s FS ve věku ≥ 90 let bylo podávání warfarinu – ve srovnání s antiagregační léčbou nebo bez podávání antitrombotik – spojeno s čistým klinickým přínosem, ale s vyšším rizikem ICH ve srovnání s přímými perorálními antikoagulanty (non-VKA anticoagulant, NOAC). V metaanalýze 26 randomizovaných a observačních studií s pacienty s FS ve věku ≥ 65 let se podávání warfarinu zdálo být v prevenci

CMP výhodnější než podávání kyseliny acetylsalicylové, případně nepoužití antitrombotické léčby, se statisticky nevýznamným zvýšením rizika závažného krvácení. V metaanalýzách randomizovaných nebo observačních studií (s adjustovanými hodnotami) s pacienty s FS ve věku ≥ 75 let se zdálo, že warfarin méně účinně – ve srovnání s NOAC – brání rozvoji tromboembolie při vyšší incidenci ICH, vyšší nebo srovnatelné incidenci závažného krvácení a nižší nebo srovnatelné incidenci krvácení do gastrointestinálního traktu. Při podávání warfarinu nebo jiných VKA pacientům s komorbiditami a komedikacemi je nutno mít na paměti řadu lékových interakcí i interakcí mezi léčivem a potravinami.

Přímý inhibitor trombinu dabigatran

Ve studii RE-LY bylo 18 113 pacientů s FS randomizováno do skupin s podáváním buď warfarinu, nebo dabigatranu (110 nebo 150 mg dvakrát denně); 40 % ($n = 7\,245$) účastníků bylo ve věku > 74 let. Bez ohledu na věk byla incidence CMP/systémové embolie ve srovnání s warfariem podobná při užívání dabigatranu 110 mg, a statisticky významně nižší při užívání dabigatranu 150 mg; incidence ICH byla nižší při obou dávkách dabigatranu, zatímco krvácení do gastrointestinálního traktu bylo častější při užívání

dabigatranu 150 mg. Dabigatran v dávce 110 nebo 150 mg dvakrát denně ve srovnání s warfarinem byl spojen se statisticky významně nižší celkovou incidencí závažného extrakraniálního krvácení u jedinců ve věku < 75 let, ale s podobným rizikem při dávce 110 mg a s trendem k vyššímu riziku při dávce 150 mg u jedinců ve věku ≥ 75 let. Věk je nezávislým prediktorem zvýšených plazmatických koncentrací dabigatranu. Podle EMA je nutno uvažovat o dávkování 110 mg dvakrát denně u pacientů s FS ve věku 75–79 let a u jedinců ve věku ≥ 80 let je nutno toto dávkování používat vždy. Dabigatran je kontraindikován při clearance kreatininu (creatinine clearance, CrCl) < 30 ml/min a při souběžném užívání dronedaronu, cyklosporinu a některých antimykotik nebo antiretrovirotik. Idarucizumab, specifické a nitrožilně aplikované antidotum dabigatranu, je účinný a dobře snášený bez ohledu na věk.

Přímé inhibitory faktoru Xa: rivaroxaban, apixaban a edoxaban

Ve studiích ROCKET AF, ARISTOTLE a ENGAGE AF-TIMI 48 bylo 20 136 pacientů s FS ve věku ≥ 75 let randomizováno do skupin užívajících rivaroxaban 20 mg denně, apixaban 5 mg dvakrát denně nebo edoxaban 60 nebo 30 mg denně ve srovnání s warfarinem (44 %, resp. 31 % a 40 % všech účastníků). Analýza podskupin prokázala superioritu nebo non-inferioritu každého inhibitoru faktoru Xa vůči warfarinu z hlediska prevence CMP bez ohledu na věk. Incidence ICH byla statisticky významně nižší při užívání kteréhokoli z inhibitorů faktoru Xa ve srovnání s warfarinem. Zvýšená incidence krvácení do gastrointestinálního traktu ve srovnání s warfarinem byla pozorována při užívání rivaroxabanu a vyšších dávek edoxabanu, ne však při podávání apixabanu nebo nižší dávky edoxabanu (dosud neschváleno).

U 984 japonských pacientů s FS ve věku ≥ 80 let (průměrný věk 87 ± 4 let), kteří nebyli kandidáty antikoagulace ve standardních dávkách (na základě krvácení v anamnéze, komedikací, onemocnění ledvin nebo velmi nízké tělesné hmotnosti), byl edoxaban v dávce 15 mg jednou denně (v současnosti ještě neschválené dávkování) při sledování s mediánem 1,3 roku výhodnější než placebo v prevenci CMP/systémové embolie (absolutní snížení roční incidence 4,4 %; $p < 0,001$) bez statisticky významného zvýšení incidence závažného krvácení (absolutní roční nárůst 1,5 %; $p = 0,09$). Zatím není známo, zda tato zjištění platí i pro jiná etnika.

Ve srovnání s warfarinem bylo podávání apixabanu a edoxabanu spojeno s nižší incidencí krvácení u starších než u mladších pacientů. Protože však zatím nebyla provedena přímá randomizovaná srovnání v rámci lékové skupiny NOAC, není jasné, zda je některé NOAC bezpečnější než ta ostatní. Agentura EMA kontraindikuje užívání inhibitorů faktoru Xa při hodnotách CrCl < 15 ml/min a podávání některých antimykotik a antiretrovirotik. Při hodnotách CrCl 15–29 ml/min (bez ohledu na věk) je nutno dávku apixabanu snížit na polovinu, stejně jako (u jedinců s CrCl ≥ 30 ml/min) v přítomnosti dvou a více faktorů u pacientů ve věku ≥ 80 let, s tělesnou hmotností ≤ 60 kg nebo s koncentrací kreatininu v séru ≥ 1,5 mg/dl; v případě edoxabanu a rivaroxabanu není nutno dávky upravovat podle věku, ale při hodnotách

CrCl ≤ 50 ml/min, resp. ≤ 49 ml/min. Intravenózně aplikované antidotum inhibitorů faktoru Xa andexanet alfa bylo dobře snášeno a účinné bez ohledu na věk. Rychlé, bezpečné a trvalé zrušení inhibice faktoru Xa zajistí i intravenózně aplikovaná látka ciraparantag dospělým ve věku 50 až 75 let.

Další teprve se rýsující strategie antitrombotické léčby

Bezpečnější antiagregační režimy

U většiny starších pacientů existuje vysoké riziko krvácení (viz výše). Aby se omezil vznik krvácení v souvislosti s DAPT, doporučují guidelines ESC vyvarovat se rutinního podávání inhibitorů P2Y₁₂ před koronarografickým vyšetřením pacientů s NSTEMI-ACS (pro případ, že byla stanovena diagnóza vyžadující chirurgický výkon na koronárních tepnách nebo na aortě), zkrácení DAPT na šest, tři, nebo dokonce na jeden měsíc s následnou antiagregační léčbou v monoterapii a deeskalace dávky inhibitorů P2Y₁₂ u pacientů s ACS. U pacientů s HBR doporučené postupy ESC přímo uvádějí, že DAPT lze zkrátit na jeden měsíc po plánované PCI a na tři měsíce (nebo dokonce na jeden měsíc u pacientů s velice vysokým rizikem krvácení) po ACS, s následným užíváním kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu v monoterapii. Ticagrelor v monoterapii lze začít užívat po třech až šesti měsících DAPT v závislosti na poměru rizika krvácení a ischemie. Výše uvedená doporučení ESC vycházejí z údajů nedávno publikovaných randomizovaných studií obecně konstatujících ne nižší, případně vyšší („noninferior“ nebo „superior“) bezpečnost a podobnou účinnost po 1–3 měsících DAPT s následným užíváním ticagreloru, clopidogrelu nebo kyseliny acetylsalicylové v monoterapii na rozdíl od dlouhodobějšího provádění DAPT u pacientů s ACS nebo CCS (tabulka 4). Nedávná studie STOPDAPT-2 ACS se 4 136 východoasijskými pacienty s ACS, většinou bez HBR (průměrný věk 67 ± 12 let), jimž byly implantovány lékové stenty, zpochybnila předchozí výsledky, protože nepotvrdila podřadnost (non-inferioritu) jednoměsíční DAPT s následným podáváním clopidogrelu v monoterapii vůči 12měsíční DAPT z hlediska složeného sledovaného parametru bezpečnosti a rozvoje ischemie do jednoho roku (tabulka 4). Naproti tomu studie MASTER DAPT, jejíž výsledky byly publikovány teprve velice nedávno, s 4 579 pacienty s ACS nebo CCS (průměrný věk 76 ± 9 let), všichni s HBR (věk ≥ 75 let jako kritérium pro HBR), jimž byl implantován lékový stent, a s jednoměsíční DAPT prokázala, že podávání kyseliny acetylsalicylové nebo inhibitoru P2Y₁₂ v monoterapii ve srovnání s prodloužením DAPT na tři měsíce nebo déle nebylo z hlediska složeného sledovaného parametru nežádoucích příhod a závažných kardiocerebrálních příhod po 11 měsících při nižší incidenci závažného nebo klinicky významného, nezávažného krvácení – „inferiorní“. Výsledky obou nedávných studií byly shodné pro všechny věkové kategorie (tabulka 4). Zajímavé bylo zjištění, že většina z výše uvedených studií typu RCT zahrnovala smíšené populace (ACS i CCS), měla nedostatečnou statistickou sílu a byly otevřené s uspořádáním maskovaným pro hodnotitele.

U pacientů s AKS studie deeskalace z ticagreloru nebo prasugrelu na clopidogrel nebo prasugrel v nízké dávce prokázaly – ve srovnání se studiemi bez deeskalace (obecně bez ohledu na věk) – ne horší (non-inferiorní), nebo dokonce vyšší (superiorní) bezpečnost, i když z hlediska účinnosti neměly dostatečnou statistickou sílu (tabulka 4). I když důkazy z poslední doby ukazují na příznivější výsledky při volbě léčiv podle doporučených vs. ne doporučených postupů, vyšetření funkce krevních destiček ani genetické testování pro rozhodování o eskalaci/deeskalaci dávek inhibitoru P2Y₁₂ se zatím nestalo běžnou praxí.

Ve studii HOST-EXAM bylo randomizováno 5 438 východoasijských pacientů s CCS (průměr 63 ± 11 let), kteří bez problémů dokončili 6–18 měsíců DAPT po PCI, do skupin užívajících buď clopidogrel 75 mg denně, nebo kyselinu acetylsalicylovou 100 mg denně po dobu dvou let. Clopidogrel vykázal lepší hodnoty složeného parametru účinnosti a bezpečnosti bez ohledu na věk (≥ 65 let nebo < 65 let), bez statisticky významného rozdílu v celkové mortalitě (51 úmrtí [1,9 %] u clopidogrelu vs. 36 [1,3 %] u kyseliny acetylsalicylové [HR 1,43; 95% CI 0,93–2,19; *p* = 0,101]) a podobné trendy úmrtí z kardiálních a nekardiálních příčin. Zatím není jasné, zda lze tato zjištění zevšeobecnit i na jiné geografické oblasti.

U starších pacientů podporujeme postup vyhýbání se rutinnímu podávání inhibitoru P2Y₁₂ před koronarografickým vyšetřením u pacientů s NSTE-AKS a CCS. U pacientů s HBR a po AKS nebo PCI obecně doporučujeme podávat DAPT s clopidogrelem jako hlavní složkou nebo případně antiagregační monoterapii buď s clopidogrelem, ticagrelorem, nebo s kyselinou acetylsalicylovou, nejméně po jednom měsíci DAPT (tabulka 1, obr. 1).

Kombinace antikoagulační a antiagregační léčby

Termínem „dual pathway inhibition“ (DPI) se označuje kombinace antikoagulační a protidestičkové léčby. Ve studii COMPASS se třemi rameny bylo 18 278 pacientů s CCS a/nebo ICHDK (průměrný věk 68 ± 8 let) náhodně zařazeno do skupin buď s DPI (kyselinou acetylsalicylovou 100 mg denně plus rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně) nebo se samotným rivaroxabanem 5 mg dvakrát denně, nebo se samotnou kyselinou acetylsalicylovou; DPI ve srovnání se samotnou kyselinou acetylsalicylovou snížila incidenci složeného sledovaného parametru úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM nebo CMP během sledování o průměrné délce 23 měsíců při současném zvýšení incidence závažného krvácení podle modifikované definice odborné společnosti International Society on Thrombosis and Haemostasis, ne však incidenci ICH nebo fatálního krvácení. Nebyla nalezena statisticky významná interakce mezi věkem a účinky léčby, i když poměr přínosu a rizik u DPI byl numericky méně příznivý u 21 % pacientů ve věku ≥ 75 let ve srovnání s mladšími účastníky studie,¹²² což ukazuje na nutnost důkladně individualizovaného rozhodování (tabulka 1, obr. 1). Za pozornost stojí skutečnost, že u pacientů ve věku < 65 let byla pro zařazení nutná přítomnost dalších rizikových faktorů ischemie. Modely hodnotící celoživotní přínos a riziko krvácení u jedince mohou pomoci vybrat starší pacienty pro podávání rivaroxabanu v nízké dávce jako

doplňkovou léčbu. Ve studii VOYAGER-PAD se 6 564 pacienty s nedávno provedenou revaskularizací dolních končetin (medián [interkvartilní rozmezí] 67 [61–73] let) snížila strategie podávání rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně plus kyselina acetylsalicylová vs. samotná kyselina acetylsalicylová během sledování s mediánem 2,3 roku incidenci závažných kardiovaskulárních příhod a ischemii dolních končetin, bez statisticky významného zvýšení incidence závažného krvácení podle indexu TIMI. Dvačet procent pacientů ve věku ≥ 75 let vykázalo obzvláště příznivý poměr přínosu a rizika.

Péče o pacienty s fibrilací síní a současně s ischemickou chorobou srdeční

Metaanalýzy šesti randomizovaných studií s pacienty s FS a současně s AKS nebo podstupující PCI (průměrný věk 70 let) ukázaly, že triple antitrombotická terapie (TAT s kombinací buď VKA, nebo NOAC plus kyselina acetylsalicylová a clopidogrel) zvyšuje – ve srovnání s duální antitrombotickou léčbou (double antithrombotic therapy, DAT s OAC a clopidogrelem) – incidenci závažného nebo klinicky významného krvácení, ale snižuje incidenci trombózy stentu a IM. Všechny tyto studie měly nedostatečnou statistickou sílu pro registraci ischemických příhod ani pro získávání spolehlivých informací o používání ticagreloru nebo prasugrelu. U této skupiny pacientů doporučují guidelines ESC nejdříve maximálně týdenní podávání TAT, zatímco metaanalýzy doporučují délku TAT až jeden měsíc. Časné zahájení DAT lze preferovat u pacientů nepodstupujících PCI vzhledem k tomu, že u nich neexistuje riziko trombózy stentu. Novým přímým perorálním antikoagulantem (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) se pro jejich příznivější profil bezpečnosti dává přednost před VKA.

U 2 236 japonských pacientů s FS, s CCS a s PCI v anamnéze (průměrný věk 74 ± 8 let) bylo podávání rivaroxabanu v monoterapii během sledování v délce 23 měsíců spojeno s nižší incidencí ischemických příhod, závažného krvácení, hemoragických CMP a úmrtí z jakýchkoli příčin ve srovnání s podáváním rivaroxabanu plus antiagregancia, bez ohledu na věk < nebo ≥ 75 let. U 696 pacientů s FS a CCS (z plánovaného počtu 2 000, průměrný věk 75 ± 8 let) byla při užívání OAC v monoterapii (VKA nebo NOAC) vs. OAC plus antiagregancium po 2,5 letech nalezena podobná incidence kombinace ischemických příhod a příhod závažného krvácení, i když primární sledovaný parametr ischemických příhod nebyl z hlediska non-inferiority splněn.

U starších pacientů s FS-AKS/FS-PCI, v souladu se současnými guidelines a s výsledky studie MASTER DAPT s pacienty s HBR (36 % užívalo OAC; průměrný věk 73 ± 9 let), podporuje náš konsenzus podávání DAT s jedním NOAC (při doporučené dávce pro prevenci CMP) a s jedním antiagreganciem (ideálně/nejlépe clopidogrelem) po krátké TAT (do 1 týdne po akutní příhodě). Triple antitrombotickou terapii lze prodloužit, pokud riziko ischemie nebo jiné anatomické/procedurální charakteristiky převažují riziko krvácení, s následnou DAT po dobu až jednoho roku a dále s (N)OAC (tabulka 1, obr. 1).

Tabulka 4 – Studie z poslední doby se zkrácenou nebo deeskalovanou duální protidestičkovou léčbou po perkutánní koronární intervenci, s analýzami podle věku											
Název studie (uspořádání)	Počet pacientů	Typ pacientů	% AKS	Průměrný věk (% starších)	Experimentální rameno (Exp.)	Kontrolní rameno (Ctrl)	Sledování	Příhody v souvislosti s bezpečností Exp. vs. Ctrl	Ischemické příhody Exp. vs. Ctrl	Kombinované nežádoucí příhody Exp. vs. Ctrl	Analýzy podle věku
Zkrácená DAPT s následným podáváním inhibitoru P2Y ₁₂ nebo ASA v monoterapii											
GLOBAL LEADERS (otevřená)	15 968	PCI	47	65 let (16 % > 75 let)	1 měs. Tic + ASA → 23 měs. Tic 90 bid	12 měs. DAPT → 12 měs. ASA	24 měs.	Krvácení BARC st. 3 nebo 5: 2,0 % vs. 2,1 % (RR 0,97; 95 % CI 0,78–1,20; p = 0,77)	Úmrtí, nový Q IM: 3,8 % vs. 4,4 % (RR 0,87; 95 % CI 0,75–1,01; p = 0,073)	Úmrtí, CMP, IM, krvácení BARC st. 3 nebo 5: 7,72 % vs. 8,17 % (RR 0,95; 95 % CI 0,85–1,06; p = 0,34)	Int-p mezi věkem ≤ nebo > 75 let a strategií léčby = 0,06 pro bezpečnost a 0,23 pro ischemické příhody
TWILIGHT (dvojitě zaslepená)	7 119	PCI	71	65 let (52 % ≥ 65 let)	12 měs. Tic 90 2x denně + placebo (po 3 měs. DAPT s Tic jako hlavní složkou, bez příhod)	12 měs. Tic + ASA (po 3 měs. DAPT s Tic jako hlavní složkou, bez příhod)	12 měs.	Krvácení BARC st. 2, 3 nebo 5: 4,0 % vs. 7,1 % (HR 0,56; 95 % CI 0,45–0,68; p < 0,001)	Úmrtí, IM, CMP: 3,9 % vs. 3,9 % (HR 0,99; 95 % CI 0,78–1,25; p pro NI < 0,001)	Bez statisticky významné interakce mezi věkem < nebo ≥ 65 let (nebo HBR podle ARC) a mezi věkem pro bezpečnost a ischemické příhody	
SMART-CHOICE (otevřená)	2 993	PCI	58	65 let (51 % ≥ 65 let)	3 měs. DAPT → 9 měs. Clo	12 měs. DAPT	12 měs.	Krvácení BARC st. 2–5: 2,0 % vs. 3,4 % (HR 0,58; 95 % CI 0,36–0,92; p = 0,02)	MACCE: 2,9 % vs. 2,5 % (rozdíl 0,4 %, 1směr. 95 % CI –∞ až 1,3; p pro NI = 0,007)	MACCE plus krvácení BARC st. 2–5: 4,5 % vs. 5,6 % (HR 0,81; 95 % CI 0,58–1,12; p = 0,2)	Int-p mezi věkem < nebo ≥ 65 let = 0,10 pro bezpečnost a = 0,90 pro ischemické příhody
STOPDAPT-2 (otevřená)	3 045	PCI	38	69 let (32 % ≥ 75 let)	1 měs. DAPT → 11 měs. Clo	12 měs. DAPT	12 měs.	Krvácení BARC st. 3 nebo 5: 0,54 % vs. 1,81 % (HR 0,30; 95 % CI 0,13–0,65; p = 0,003)	Úmrtí z KV příčin, IM, jednoznačná TS, ischemická nebo krvácivá CMP: 1,96 % vs. 2,51 % (HR 0,79; 95 % CI 0,49–1,29; p = 0,34)	Úmrtí z KV příčin, IM, jednoznačná TS, ischemická nebo krvácivá CMP, závažné nebo méně závažné krvácení podle TIMI: 2,4 % vs. 3,7 % (HR 0,64; 95 % CI 0,42–0,98; p = 0,04)	Int-p mezi věkem < nebo ≥ 75 let a strategií léčby = 0,20 pro nežádoucí příhody dohromady
TICO (otevřená)	3 056	PCI	100	61 let (39 % ≥ 65 let)	3 měs. Tic + ASA → 9 měs. Tic 90 2x denně	12 měs. Tic + ASA	12 měs.	Závažné krvácení podle TIMI: 1,7 % vs. 3,0 % (HR 0,56; 95 % CI 0,34–0,91; p = 0,02)	MACCE: 2,3 % vs. 3,4 % (HR 0,69; 95 % CI –0,45 až 1,06; p = 0,09)	Úmrtí, IM, CMP, jednoznačná nebo pravděpodobná TS, revask. TV, závažné krvácení podle TIMI: 3,9 % vs. 5,9 % (HR 0,66; 95 % CI 0,48–0,92; p = 0,01)	Int-p mezi věkem ≥ 64 let a přínos Exp. vs. Ctrl = 0,036 pro nežádoucí příhody dohromady
MASTER DAPT (otevřená)	4 579	HBR PCI (33 % FS)	37	76 let (69 % ≥ 75 let)	11 měs. inhibitor P2Y ₁₂ nebo ASA po 1 měs. DAPT bez příhod	≥ 2 měs. DAPT po 1 měs. DAPT bez příhod	11 měs.	BARC 2, 3, 5: 6,5 % vs. 9,4 % (p < 0,001)	Úmrtí, CMP, IM: 6,1 % vs. 5,9 % (p pro NI = 0,001)	Úmrtí, CMP, IM, BARC krvácení st. 3 nebo 5: 7,5 % vs. 7,7 % (p pro NI < 0,001)	Bez statisticky významné interakce mezi věkem < nebo ≥ 75 let a strategií léčby pro bezpečnost, ischemické, nebo nežádoucí příhody dohromady
STOPDAPT-2 ACS (otevřená)	4 136	PCI	100	67 let	1 měs. DAPT → 11 měs. Clo	12 měs. DAPT	12 měs.	Jakékoli krvácení podle TIMI: 0,54 % vs. 1,17 % (p < 0,05)	Úmrtí z KV příčin, IM, jednoznačná TS, CMP: 2,76 % vs. 1,86 % (p > 0,05)	Úmrtí z KV příčin, IM, jednoznačná TS, CMP, TIMI krvácení st.: 3,2 % vs. 2,8 % (p pro NI = 0,06)	Int-p mezi věkem ≤ nebo > 75 let a strategií léčby = 0,47 pro bezpečnost; 0,75 pro ischemické a 0,46 pro nežádoucí příhody dohromady
Deeskalace z novějšího inhibitoru P2Y ₁₂ na clopidogrel nebo nízké dávky prasugrelu											
TROPICAL-ACS (otevřená)	2 610	PCI	100	59 let (14 % > 78 let)	PFT-Clo + ASA nebo Pra + ASA po 2 týdnech → 12 měs.	12 měs. Pra + ASA	12 měs.	Krvácení BARC st. ≥ 2: 5 % vs. 6 % (HR 0,82; 95 % CI 0,59–1,13; p = 0,23)	Úmrtí z KV příčin, IM, CMP: 3 % vs. 3 % (HR 0,77; 95 % CI 0,48–1,21; p pro NI)	Úmrtí z KV příčin, IM, CMP, krvácení BARC st. ≥ 2: 7 % vs. 9 % (HR)	Int-p mezi věkem jako spojitou proměnnou

Název studie (uspořádání)	Počet pacientů	Typ pacientů	% AKS	Průměrný věk (% starších)	Experimentální rameno (Exp.)	Kontrolní rameno (Ctrl)	Sledování	Příhody v souvislosti s bezpečností Exp. vs. Ctrl	Ischemické příhody Exp. vs. Ctrl	Kombinované nežádoucí příhody Exp. vs. Ctrl	Analýzy podle věku
									= 0,0115)	0,81; 95% CI 0,62–1,06; p pro NI = 0,0004; p = 0,12)	a strategii léčby = 0,027 (bezpečnost a ischemie, přínos souhrnného sledovaného parametru Exp. vs. Ctrl ≤ 70 let)
POPular-Genetics (otevřená)	2 488	PCI	100	62 let (15 % > 75 let)	Clo u jedinců nenosičích CYP 2C19*2 nebo *3 + ASA → 12 měs.	12 měs. Tic (91 %) / Pra + ASA	12 měs.	Závažné nebo méně závažné krvácení podle PLATO: 9,8 % vs. 12,5 % (HR 0,78; 95% CI 0,61–0,99; p = 0,04)	Úmrtí z KV příčin, IM, jednoznačná TS, CMP: 2,7 % vs. 3,3 % (HR 0,83; 95% CI 0,53–1,31)	Úmrtí z jakýchkoli příčin, IM, jednoznačná TS, CMP, závažné krvácení podle PLATO: 5,1 % vs. 5,9 % (p pro NI < 0,001)	Int- p mezi věkem < nebo ≥ 75 let a strategií léčby = 0,88 pro bezpečnost a 0,72 pro nežádoucí příhody dohromady
POPular-AGE (otevřená)	1 002	PCI	100	77 let (100 % ≥ 70 let, 35 % ≥ 80 let)	26 dnů Clo + ASA	12 měs. Tic (95 %) / Pra + ASA	12 měs.	Závažné nebo méně závažné krvácení podle PLATO: 17,6 % vs. 23,1 % (HR 0,74; 95% CI 0,56–0,97; p = 0,03)	Úmrtí, IM, CMP: 12,8 % vs. 12,5 % (HR 1,02; 95% CI 0,72–1,45; p = 0,91)	Úmrtí, IM, CMP, závažné nebo méně závažné krvácení podle PLATO: 27,3 % vs. 30,7 % (p pro NI = 0,06)	Všichni pacienti ≥ 70 let
TOPIC (otevřená)	646	PCI	100	60 let	1 měs. Tic (44 %) / Pra + ASA → 11 měs. Clo + ASA	12 měs. Tic (41 %) / Pra + ASA	12 měs.	Krvácení BARC st. ≥ 2: 4,0 % vs. 14,9 % (HR 0,30; 95% CI 0,18–0,50; p < 0,01)	Jakákoli ischemická příhoda: 9,3 % vs. 11,5 % (HR 0,80; 95% CI 0,50–1,29; p = 0,36)	Úmrtí z KV příčin, urgentní revask., CMP, BARC krvácení st. ≥ 2: 13,4 % vs. 26,3 % (HR 0,48; 95% CI 0,34–0,68; p < 0,01)	Údaje nejsou k dispozici
HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS (otevřená)	2 338	PCI	100	59 let (0,1 % ≥ 75 let)	1 měs. Pra 10 + ASA → 11 měs. Pra 5 + ASA	12 měs. Pra 10 + ASA	12 měs.	Krvácení BARC st. ≥ 2: 2,9 % vs. 5,9 % (HR 0,48; 95% CI 0,32–0,73; p = 0,0007)	Úmrtí z KV příčin, IM, TS, ischemická CMP: 1,4 % vs. 1,8 % (HR 0,76; 95% CI 0,40–1,45; p = 0,40)	Úmrtí, IM, TS, revask. pro ischemii, CMP, krvácení BARC st. ≥ 2: 7,2 % vs. 10,1 % (HR 0,70; 95% CI 0,52–0,92; p < 0,012)	Int- p mezi věkem < nebo ≥ 65 let a strategií léčby = 0,68 pro nežádoucí příhody dohromady
TALOS-AMI (otevřená)	2 697	PCI	100	60 let (27 % ≥ 75 let)	1 měs. Tic + ASA → 11 měs. Clo + ASA	12 měs. Tic + ASA	12 měs.	BARC ≥ 2: 3,0 % vs. 5,6 % (HR 0,52; 95% CI 0,35–0,77; p = 0,0012)	Úmrtí z KV příčin, IM, CMP: 2,1 % vs. 3,1 % (p = 0,15)	Úmrtí z KV příčin, IM, CMP, krvácení BARC st. ≥ 2: 4,6 % vs. 8,2 % (p pro NI < 0,001; p = 0,0001)	Int- p mezi věkem < nebo ≥ 75 let a strategií léčby = 0,98 pro nežádoucí příhody dohromady

AKS – akutní koronární syndrom; ARC – Academic Research Consortium (iniciativa); ASA – kyselina acetylsalicylová; BARC – Bleeding Academic Research Consortium (iniciativa); CI – interval spolehlivosti (confidence interval); Clo – clopidogrel jednou denně; CMP – cévní mozková příhoda; Ctrl – kontrolní (control); DAPT – duální protidestičková léčba (dual antiplatelet therapy); Exp. – experimentální; HBR – vysoké riziko krvácení (high bleeding risk); HR – poměr rizik (hazard ratio); IM – infarkt myokardu; int- p – p pro interakci; KV – kardiiovaskulární; MACCE – závažné srdeční a cerebrovaskulární příhody (major adverse cardiac and cerebrovascular events); měs. – měsíc(-e); NI – non-inferiorita; PCI – perkutánní koronární intervence; PFT – testování funkce krevních destiček (platelet function testing); PLATO – Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes; Pra – prasugrel; revask. – revaskularizace; RR – rate ratio; Tic. – ticagrelor; TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction; TS – tromboza stentu; TV – cívová tepna (target vessel); 5 – 5 mg; 10 – 10 mg; 60 – 60 mg; 90 – 90 mg.

Parenterální podávání antitrombotik starším dospělým

Cangrelor a inhibitory destičkových receptorů glykoproteinu IIb/IIIa

Bylo provedeno srovnání intravenózně aplikovaného cangreloru, rychle a reverzibilně působícího přímého antagonisty destičkových receptorů P2Y₁₂, s perorálně užívaným clopidogrelem, s podáváním zahájeným buď před, nebo v průběhu PCI. U mladších i starších (≥ 75 let) prokázala studie statisticky významné snížení incidence ischemických příhod po 48 hodinách aplikace cangreloru vs. podání clopidogrelu v nasycovací dávce 600 nebo 300 mg bez zvýšení incidence těžkého krvácení. Převádění údajů ze studie do současné praxe však mohou omezovat následující fakta: (i) 25 % pacientů užívalo clopidogrel v nasycovací dávce 300 mg; (ii) 37 % pacientů užívalo clopidogrel během, nebo po PCI, spíše než před výkonem a (iii) neuvádění intervalů mezi podáním léčiva a PCI u 63 % pacientů užívajících clopidogrel před výkonem.

Většina studií hodnotících intravenózně aplikované přímé antagonisty destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa abciximabu, eptifibatidu a tirofibanu u pacientů s AKS nebo PCI byla provedena v éře před DAPT a podávání nasycovacích dávek novějších inhibitorů P2Y₁₂. Dnes vzhledem k neprokázanému příznivému účinku na incidenci ischemických příhod po přidání k DAPT a k jednoznačnému nárůstu incidence krvácení doporučují guidelines ESC intravenózní aplikaci GPI pouze v případech „no-reflow“ fenoménu nebo jakéhosi „záchranného“ řešení (bailout) trombotických komplikací během PCI, případně pro přemostění doby do operace u pacientů s velmi vysokým rizikem ischemie. U pacientů ve věku ≥ 70 let, zvláště u těch s HBR, je čistý přínos ještě nejistější, což podporuje omezené používání GPI.

Hepariny, pentasacharid fondaparinux a bivalirudin

U mladých stejně tak jako u starších jedinců doporučují guidelines ESC parenterální podávání nefrakcionovaného heparinu (unfractionated heparin, UFH) nebo nízkomolekulárního heparinu (low-molecular-weight heparin, LMWH) enoxaparínu u pacientů podstupujících PCI při IM s elevací úseku ST (ST-elevation MI, STEMI), při NSTEMI-AKS nebo při CCS. U pacientů s NSTEMI-AKS (průměrný věk 67 ± 11 let) snížil fondaparinux – ve srovnání s enoxaparinem – na polovinu počty případů závažného krvácení a snížil šestiměsíční mortalitu při podobné incidenci ischemických příhod. Výsledky pacientů ve věku ≥ 65 i < 65 let byly shodné. Invazivně léčeným pacientům s NSTEMI-AKS je nicméně nutno k fondaparinuxu přidávat UFH (60–85 U/kg) s cílem zabránit tvorbě trombů v katétru. Podle EMA je nutno terapeutickou dávkou enoxaparínu snížit na polovinu při hodnotách CrCl < 30 ml/min a tato látka je přímo kontraindikována při CrCl < 15 ml/min, zatímco fondaparinux je kontraindikován při hodnotách CrCl < 20 ml/min. Metaanalýzy srovnávající bivalirudin se samotným UFH nepotvrdily sníženou incidenci krvácení při intravenózní aplikaci bivalirudinu vs. UFH nebo LMWH, ať již spolu s GPI, nebo bez nich, před, během i po PCI. Navíc se zvýšila incidence trombózy stentu při aplikaci bivalirudinu vs. UFH, bez ohledu na (ne)podávání GPI. V podskupině 1 592 pacientů s IM ve věku ≥ 75 let, zařazených do stu-

die VALIDATE-SWEDEHEART, nicméně nebyl pozorován žádný rozdíl v 180denní incidenci ischemie a krvácení při aplikaci bivalirudinu vs. heparinu v monoterapii. Delší infuze bivalirudinu ve vysoké dávce (1,75 mg/kg/h po dobu 3–4 h) může snížit riziko trombózy stentu. Při heparinem indukované trombocytopenii lze bivalirudin i fondaparinux podávat.

Fibrinolýza

Bez ohledu na věk zlepšuje intravenózní fibrinolýza ve srovnání s placebem přežití, pokud se provede u pacientů se STEMI do 12 hodin od nástupu symptomů, a to i přes časné riziko ICH. Při podobném zdržení do zahájení léčby však primární PCI představuje z hlediska časného i dlouhodobého přežití vhodnější strategii reperfuze než fibrinolýza, což je přednost potvrzená u starších pacientů. Intravenózní fibrinolýza s následnou záchrannou PCI v případě potřeby stále ještě představuje alternativu k primární PCI, pokud tu nelze provést do 120 minut od stanovení diagnózy STEMI. Významnými prediktory vzniku ICH během fibrinolýzy jsou pokročilý věk, nižší tělesná hmotnost, ženské pohlaví, prodělané cerebrovaskulární onemocnění v anamnéze a hypertenze při příjmu do nemocnice. U pacientů ve věku ≥ 75 let s aplikací tenecteplázy doporučují guidelines ESC snížit dávku fibrinolytika na polovinu bez aplikace nasycovací dávky clopidogrelu a enoxaparínu a pro snížení nadměrného rizika ICH snížit udržovací dávku enoxaparínu o 25 %.

Periprocedurální antitrombotické režimy u starších dospělých

Invazivní vs. konzervativní léčba starších pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST

U pacientů s NSTEMI je pro zabránění ischemických příhod vhodnější invazivní strategie než strategie konzervativní, přičemž přínos je největší u skupin s vysokým rizikem včetně jedinců ve věku ≥ 70 a ≥ 80 let. Bez ohledu na akutní stav pro věk ≥ 80 let je obvykle vhodnější koronární revaskularizace formou PCI než koronární bypass. Úloha konzervativní vs. invazivní léčby u starších pacientů s NSTEMI-AKS je dále předmětem hodnocení ve studii SENIOR-RITA (ClinicalTrials.gov NCT03052036). Otázky periprocedurálních antitrombotických režimů jsou diskutovány výše.

Konzervativní léčba NSTEMI-AKS není u starších jedinců ničím neobvyklým (67 % ve věku > 80 let vs. 33 % ve věku < 70 let v registru GRACE) kvůli nevhodné anatomii koronárních tepen, kontraindikaci vůči PCI nebo méně často absenci obstrukčních koronárních stenóz. Podle současných guidelines ESC je u farmakologicky léčených starších pacientů s NSTEMI-AKS nutno zahájit DAPT spolu s krátkodobou parenterální antikoagulací (fondaparinux nebo enoxaparin). Relativní čistý přínos různých typů a délek antitrombotických režimů u starších jedinců v těchto situacích nicméně zatím nebyl určen.

Katetrizační implantace aortální chlopně

U pacientů ve věku ≥ 75 let s těžkou aortální stenózou představuje katetrizační implantace aortální chlopně

(transcatheter aortic valve implantation, TAVI) život zachraňující výkon, vhodnější než operace, pokud se použije femorální přístup. Pacienti podstupující TAVI jsou průměrně ve věku ≥ 80 let; 40–50 % z nich má současně FS, chronické onemocnění ledvin nebo CCS. Časté jsou krvácivé komplikace (až třikrát častější než ischemická CMP), které ovlivňují přežití. Pro predikci krvácivých příhod do 30 dnů byly s použitím umělé inteligence vypracovány a u více než 10 000 pacientů podstupujících TAVI i validovány rizikové skóre a webový kalkulátor (zahrnující nízké hodnoty hemoglobinu, malý průměr femorálních tepen, nízké hodnoty CrCl, provádění DAPT, podávání OAC, a – v optimálním případě – nízké hodnoty železa v séru).

Definovat optimální antitrombotický režim pro TAVI je problematické vzhledem k tomu, že časná doporučení vycházela z malých randomizovaných studií nebo ze zkušeností s PCI. Ve studiích, registrech i v rutinní praxi se běžně používá intraprocedurální antikoagulace aplikací UFH, při níž se dosáhne aktivovaného koagulačního času (activated clotting time, ACT) 200–300 sekund. Zatím není známo, zda její inhibice podáváním protamin sulfátu podle hodnoty ACT zvyšuje bezpečnost léčby. Po výkonu doporučují guidelines buď (i) celoživotní podávání antiagregancií (obvykle kyselinu acetylsalicylovou) v monoterapii, nebo (ii) celoživotní užívání OAC (pro pacienty s jinými indikacemi pro antikoagulaci). Podávání kyseliny acetylsalicylové – ve srovnání s podáváním kyseliny acetylsalicylové plus clopidogrelu – bylo v kohortě A pacientů ve studii POPular-TAVI (665 pacientů, průměrný věk 80 let) spojeno s nižší incidencí závažného krvácení, nižší incidencí kombinace krvácení a ischemických příhod a s non-inferiorností z hlediska ischemických příhod. U pacientů s jednoznačnou indikací OAC bylo podávání OAC v monoterapii spojeno s nižší celkovou incidencí krvácení než podávání OAC plus clopidogrelu, bez statisticky významného zvýšení počtu ischemických příhod (313 pacientů, kohorta B, průměrný věk 81 let).

Údaje o podávání NOAC vs. VKA v registrech pacientů s TAVI, kteří potřebují užívat OAC, byly z hlediska přežití, bezpečnosti i ischemických příhod rozporuplné. Užívání NOAC vs. obvyklá péče u pacientů s TAVI dosud hodnotily čtyři studie. Studie GALILEO s 1 644 pacienty s TAVI se sinusovým rytmem (průměrný věk 81 let) byla ukončena po 17 měsících pro vyšší riziko – ve srovnání s pacienty užívajícími clopidogrel plus kyselinu acetylsalicylovou – úmrtí, tromboembolie a krvácení v rameni užívajícím rivaroxaban 10 mg denně plus kyselinu acetylsalicylovou. Studie ENVISAGE-AF s 1 426 pacienty s TAVI a FS (průměrný věk 82 let) prokázala rovnocenný (non-inferiorní) čistý klinický přínos, ale zvýšenou incidenci krvácení z gastrointestinálního traktu při edoxabanu 60/30 mg denně vs. VKA po dobu s mediánem 1,5 roku. Studie ATLANTIS s 1 500 pacienty s TAVI (průměrný věk 82 let) s jednoznačnou indikací k OAC nebo bez ní prokázala podobnou jednorocní incidenci závažného krvácení při užívání apixabanu v dávce 5 mg dvakrát vs. obvyklá péče, bez ohledu na indikovanou OAC. Apixaban ve srovnání s antiagregační léčbou výrazně snížil incidenci trombózy chlopní do tří a šesti měsíců, ale s náznakem zvýšené incidence úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin. V nedávno publikované studii ADAPT-TAVR bylo randomizováno 229 pacientů bez jednoznačné indikace k OAC (průměrný věk 80 let) do skupiny užívající edoxaban 60/30 mg den-

ně nebo do skupiny s DAPT. Po šesti měsících byly počty případů subklinické trombózy v oblasti chlopní nižší, ale počet pacientů s novými mozkovými lézemi byl vyšší ve skupině užívající NOAC. Ve shodě s indikacemi uvedenými v doporučených postupech výše uvedené údaje naznačují, že po TAVI lze uvažovat o užívání NOAC spíše než o VKA, ne však spíše než o antiagregační léčbě. Vzhledem k tomu, že nebyla prokázána inferiorita léčby podáváním VKA oproti užívání apixabanu nebo edoxabanu se zvýšenou incidencí závažného krvácení (z gastrointestinálního traktu) u druhého z uvedených xabanů, se klade důraz na pečlivé vyšetření při volbě typu OAC po TAVI. Přímým perorálním antikoagulancím dávají doporučené postupy přednost před VKA pro dlouhodobou prevenci CMP u starších nemocných s FS s výjimkou jedinců s klinicky významnou mitrální stenózou nebo s mechanickými srdečními chlopněmi.

Uzávěr ouška levé síně

Hlavní indikací k uzavěru ouška levé síně (left atrial appendage closure, LAAC) je prevence CMP u pacientů s FS a HBR, u nichž je kontraindikována celoživotní OAC. Předběžné údaje ukazují, že perkutánní LAAC u starších osob je účinný a přiměřeně bezpečný. Přesto je rozumné individuálně zvážit možný přínos a rizika (CMP, krvácení, nežádoucí účinky v souvislosti s výkonem a použitým zařízením). V přehledu údajů 10 154 pacientů podstupujících katetrizační LAAC s použitím zobrazovací techniky během sledování (průměrný věk 73 ± 9 let) byla trombóza v souvislosti s použitím zařízení během výkonu popsána v 3,8 % případů (do ≤ 90 dní v 42 %, mezi 90–365 dny v 57 % a po > 1 roce v 1 %). Zatímco probíhají další studie (NCT03463317 Closure-AF and NCT03642509 Occlusion-AF), nedávno publikovaná metaanalýza údajů 1 516 randomizovaných pacientů sledovaných po dobu tří let (průměrný věk 73 ± 8 let) podporuje provádění perkutánní LAAC oproti OAC (warfarin nebo apixaban) z hlediska bezpečnosti (statisticky významně nižší incidence ICH a neprocedurálního závažného krvácení) a náznaku příznivého výsledku z hlediska mortality z kardiovaskulárních příčin. Do profilu bezpečnosti nicméně nebyly započítávány komplikace v souvislosti s výkonem. Konceptně pochází podpora LAAC z nedávno publikované studie LAAOS III, v níž bylo 4 770 pacientů s FS a antikoagulací a s hodnotou $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ podstupujících kardiochirurgický výkon (průměrný věk 71 ± 8 let) randomizováno buď do ramene s chirurgickým LAAC, nebo do ramene bez operace: po 3,8 roku byly ischemická CMP/systémová embolie zaznamenány v 4,8 %, resp. 7,0 % pacientů ($p = 0,001$, počet nutných k léčbě = 37), bez statisticky významných rozdílů v incidenci krvácení, srdečního selhání nebo úmrtí. Účinek byl nejvýraznější u pacientů ve věku ≥ 72 let.

Periprocedurální antikoagulace během perkutánní LAAC je naprosto povinná. Antitrombotická terapie po výkonu obvykle zahrnuje krátkodobou antikoagulaci (např. po dobu 45 dní s použitím systému Watchman), případně se podává DAPT s kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem po dobu 1–6 měsíců (až do úplné endotelizace trombogenního cizího povrchu) s následnou antiagregační monoterapií, případně bez antitrombotické léčby.

Kardiochirurgické a nekardiochirurgické výkony

U starších osob se operace provádějí často. Perioperační podávání kyseliny acetylsalicylové – oproti nepodávání kyseliny acetylsalicylové – při extrakardiálních chirurgických výkonech (noncardiac surgery, NCS) vykazují podobnou mortalitu, snížené riziko žilní tromboembolie je však spojeno se zvýšenou incidencí závažného krvácení u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin, CMP v anamnéze, případně s četnými faktory KV rizika včetně vyššího věku. V jedné randomizované studii bylo pro podskupinu s prodělanou PCI (průměrný věk 68 let) přínosné peroperační podávání kyseliny acetylsalicylové. U pacientů s HBR nebo těch, kteří odmítají transfuzi krve, doporučují guidelines ESC vysadit předoperačně kyselinu acetylsalicylovou nebo clopidogrel na dobu pět dní, ticagrelor na dobu 3–5 dní a prasugrel na dobu sedm dní. U pacientů s DAPT po nedávno provedené PCI se doporučuje NCS odložit. Pokud NCS odložit nelze, je rozumným opatřením dočasné vysazení perorálního inhibitoru P2Y₁₂ spolu s překlenutím doby do výkonu (nebo bez tohoto překlenutí) intravenózním podáváním rychle působícího GPI (tirofiban, eptifibatid) s reverzibilním účinkem nebo cangreloru (tabulka 3), v závislosti na riziku krvácení a rozvoje ischemie u pacienta i v souvislosti s výkonem.

U pacientů užívajících warfarin doporučují guidelines ESC předoperační snížení mezinárodního normalizovaného poměru (international normalized ratio, INR) na < 1,5. Při velmi vysokém riziku tromboembolie (např. FS v kombinaci s CHA₂DS₂-VASc ≥ 4, mechanická srdeční chlopeč, náhrada mitrální chlopně v poslední době, prodělaná epizoda žilní tromboembolie nebo trombofilie) je rozumné vysadit před operací warfarin na 3–5 dní a současně denně monitorovat INR a překlenout dobu do výkonu podáváním LMWH v terapeutických dávkách přizpůsobených renálními funkcím (tabulka 3). Pro posouzení reziduálních hodnot anti-Xa nebo anti-IIa a péči o pacienta s mechanickou srdeční chlopní nebo s těžkou obezitou lze doporučit měření aktivity anti-FXa s cílovými maximálními hodnotami 0,5–1,0 U/ml nebo dilutovaný trombinový čas, případně ekarínový čas („ecarin clotting time“). U pacientů užívajících NOAC se podávání LMWH na překlenutí doby do operace nedoporučuje vzhledem k reverzibilní farmakodynamice a krátkému poločasu NOAC. Při operacích se středně vysokým nebo vysokým rizikem krvácení se doporučuje vysadit dabigatran na dobu 24–48, resp. 48–96 hodin před, a inhibitory FXa 24 nebo 48 hodin před výkonem v závislosti na stavu renálních funkcí. Při operacích s nízkým rizikem krvácení (např. katarakty nebo při menších dermatologických nebo dentistických výkonech) není podle doporučených postupů ESC nutno podávání OAC přerušit, přičemž u pacientů užívajících warfarin se hodnoty INR udržují v nižším terapeutickém rozmezí. Výše uvedené poznatky platí pro všechny věkové skupiny.

Budoucí úkoly a potřeby

Je třeba podporovat snahy o zlepšení adherence k užívání léčiv a zajištění účinné depreskripce u starších dospělých. Zároveň je nutno věnovat pozornost i používání nových i již dříve vypracovaných – s využitím umělé inteligence

a *in silico* modelování – skórovacích systémů pro zvážení rizik krvácení vs. vzniku trombózy u kohort starých a velmi starých jedinců. Protože se s přibývajícím věkem rizika zvětšují, bude pravděpodobně vhodné používat přednostně kvantitativní spíše než kvalitativní skórovací systémy. Stejně tak se pro stanovení kritických věkových rozmezí v klinických studiích podporuje provádění analýz podle kontinuálních spíše než arbitrárních mezních hodnot analýzy. Je třeba provádět randomizované kontrolované studie s dostatečnou statistickou silou pro stanovení účinnosti a bezpečnosti antitrombotických režimů s jedním léčivem nebo s jejich kombinací u starých a velmi starých dospělých s akutním nebo chronickým KVO a/nebo s FS. Nová antitrombotika s potenciálně příznivými profily bezpečnosti (např. inhibitory FXI/XIa) je nutno hodnotit zvláště u starších jedinců.

Závěry

Čistý přínos antitrombotik a antitrombotických intervencí je u starších pacientů s KVO nebo s FS do značné míry příznivý a ve srovnání s mladšími pacienty jsou absolutní účinky větší. Volba optimálních režimů pro starší dospělé, i když je obtížná, je možná na základě individuálních charakteristik (tabulky 2 a 3) i díky paletě možností léčby shrnutých v tomto dokumentu (tabulka 1). Vyslovujeme se pro depreskripci, užívání fixních kombinací, systematické snižování rizika krvácení a přijímání opatření bránících vzniku krvácení (např. IPP, zkrácená nebo deeskalovaná DAPT), zvláště u pacientů s HBR (grafický abstrakt, tabulky 1–4, obr. 1). I když přibývá spolehlivých důkazů o zdokonalování antitrombotické léčby u starších dospělých, jsou stále potřebné další studie konkrétně zaměřené na toto téma a s dostatečnou statistickou silou.

Financování

Neuveďeno.

Střet zájmů: Autoři prohlašují, že nikdo z nich nebyl příjemcem plateb konkrétně souvisejících s tímto dokumentem: „Akutní, periprocedurální a dlouhodobá antitrombotická terapie u starších dospělých: Aktualizace Pracovní skupinou ESC pro trombózu z roku 2022“, autoři Felicita Andreotti, Tobias Geisler, Jean-Philippe Collet, Bruna Gigante, Diana A Gorog, Sigrun Halvorsen, Gregory YH Lip, Joao Morais, Eliano Pio Navarese, Carlo Patrono, Bianca Rocca, Andrea Rubboli, Dirk Sibbing, Robert F. Storey, Freek W.A. Verheugt a Gemma Vilahur.

Dostupnost údajů

Pro účely tohoto rukopisu nebyly generovány žádné původní údaje ani nebyly takové údaje analyzovány.

Literatura*

1. Andreotti F, Geisler T, Collet JP, et al. Acute, periprocedural and longterm antithrombotic therapy in older adults: 2022. Update by the ESC Working Group on Thrombosis. Eur Heart J 2023;44:262–279.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.

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

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DOI: 10.33678/cor.2023.024

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

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

EP Europace © The European Society of Cardiology 2023

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

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

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

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

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 3. 2023

Přiját: 20. 3. 2023

Dostupný online: 19. 4. 2023

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

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

Úvod

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

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

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

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

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

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

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

Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování

Vhodnost podávání NOAC

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

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

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

Šrafované plochy – omezené množství údajů; podrobnosti viz text.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dávkování

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

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

Vynechaná dávka

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

Dvojitá dávka

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

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

Nejistota ohledně užití dávky

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

Praktické otázky zahájení léčby a sledování pacientů

Výběr antikoagulancia a zahájení léčby

Indikace k antikoagulaci a volba mezi VKA a NOAC

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

Výběr typu a dávky NOAC

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

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

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

Prevence CMP při FS (stroke prevention in atrial fibrillation, SPAF)

	Standardní dávka	Poznámky/snížení dávky
Apixaban	5 mg 2x denně	2,5 mg 2x denně při splnění dvou ze tří kritérií: tělesná hmotnost ≤ 60 kg, věk ≥ 80 let, koncentrace kreatininu v séru ≥ 133 μmol/l (1,5 mg/dl) (nebo jediné kritérium: CrCl 15–29 ml/min)
Dabigatran	150 mg 2x denně / 110 mg 2x denně	Žádná předem specifikovaná kritéria pro snížení dávky ve studii fáze III ^a
Edoxaban	60 mg 1x denně	30 mg 1x denně, pokud: tělesná hmotnost ≤ 60 kg <i>nebo</i> CrCl 15–49 ml/min <i>nebo</i> souběžná léčba se silným inhibitorem P-gp (viz kapitola Farmakokinetika a lékové interakce u NOAC)
Rivaroxaban	20 mg 1x denně	15 mg 1x denně, pokud CrCl ≤ 15–49 ml/min

SmPc znamená evropský Souhrn údajů o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda; CrCl – clearance kreatininu; GI – gastrointestinální; NOAC – přímá perorální antikoagulační.

^a SmPc: 110 mg 2x denně, pokud věk ≥ 80 let, souběžné užívání verapamilu, zvýšené riziko krvácení do GI traktu.

Dávkování NOAC u pacientů s FS po AKS/PCI (viz kapitola Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční)

	Standardní dávka	Poznámky/snížení dávky
Apixaban	5 mg 2x denně	Snížení dávky jako v SPAF
Dabigatran	150 mg 2x denně, nebo 110 mg 2x denně	110 mg jako v SPAF
Edoxaban	60 mg 1x denně	Snížení dávky jako v SPAF
Rivaroxaban	15 mg 1x denně	Snížení dávky na 10 mg 1x denně, pokud CrCl 30–49 ml/min

Navíc k antiagregační monoterapii/duální protidestičkové léčbě ve vhodných případech. Podrobnosti viz kapitola Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční.

CrCl – clearance kreatininu; SPAF – prevence cévní mozkové příhody při fibrilaci síní (stroke prevention in atrial fibrillation).

Léčba DVT/PE

	Zahájení léčby	Zbytek léčebné fáze
Apixaban	10 mg 2x denně, 7 dní	5 mg 2x denně, bez snížení dávky
Dabigatran	Heparin/LMWH	150 mg 2x denně, bez snížení dávky ^a
Edoxaban	Heparin/LMWH	60 mg 1x denně stejné snížení dávky jako v SPAF (viz výše)
Rivaroxaban	15 mg 2x denně, 21 dní	20 mg 1x denně bez snížení dávky ^b

GI – gastrointestinální; LMWH – nízkomolekulární heparin; SPAF – prevence cévní mozkové příhody při fibrilaci síní (stroke prevention in atrial fibrillation).

^a Podle SmPc: 110 mg 2x denně, pokud věk ≥ 80 let, souběžné užívání verapamilu, zvýšené riziko GI krvácení (na základě údajů o farmakokinetice/farmakodynamice; v těchto situacích nehodnoceno).

^b Podle SmPc: 15 mg, pokud riziko krvácení převládá riziko recidivy DVT a PE (na základě údajů o farmakokinetice/farmakodynamice; v těchto situacích nehodnoceno).

Dlouhodobá prevence recidivující DVT/PE

	Standardní dávka	Poznámky/úprava dávky
Apixaban	2,5 mg 2x denně	
Dabigatran	150 mg 2x denně	Žádná předem specifikovaná kritéria pro snížení dávky v klinické studii ^a
Edoxaban	60 mg 1x denně ^b	
Rivaroxaban	10 mg 1x denně	^c

DVT – hluboká žilní trombóza; PE – plicní embolie.

^a SmPc: 110 mg 2x denně, pokud věk ≥ 80 let, souběžné užívání verapamilu (obojí na základě farmakokinetických/farmakodynamických údajů; v těchto situacích nehodnoceno).

^b Konkrétně nehodnoceno, údaje ze sledování dostupné po dobu až 12 měsíců ve studii fáze III.

^c SmPc: 20 mg 1x denně u pacientů s vysokým rizikem recidivy.

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

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

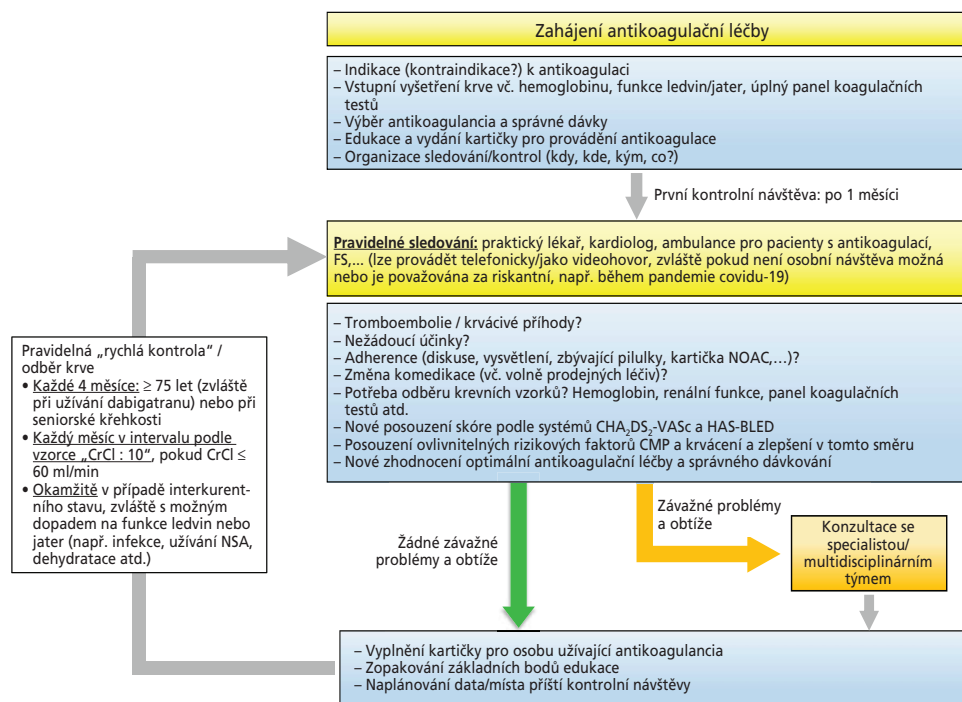
dardní dávky snižené podle předem definovaných charakteristik pacientů. Naproti tomu ve studii RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) s dabigatranem, a ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis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

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

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

Praktické otázky adherence a perzistence

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



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

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

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

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

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

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

Postup při sledování pacienta a následné péči

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

Přecházení mezi jednotlivými antikoagulačními režimy

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

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

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

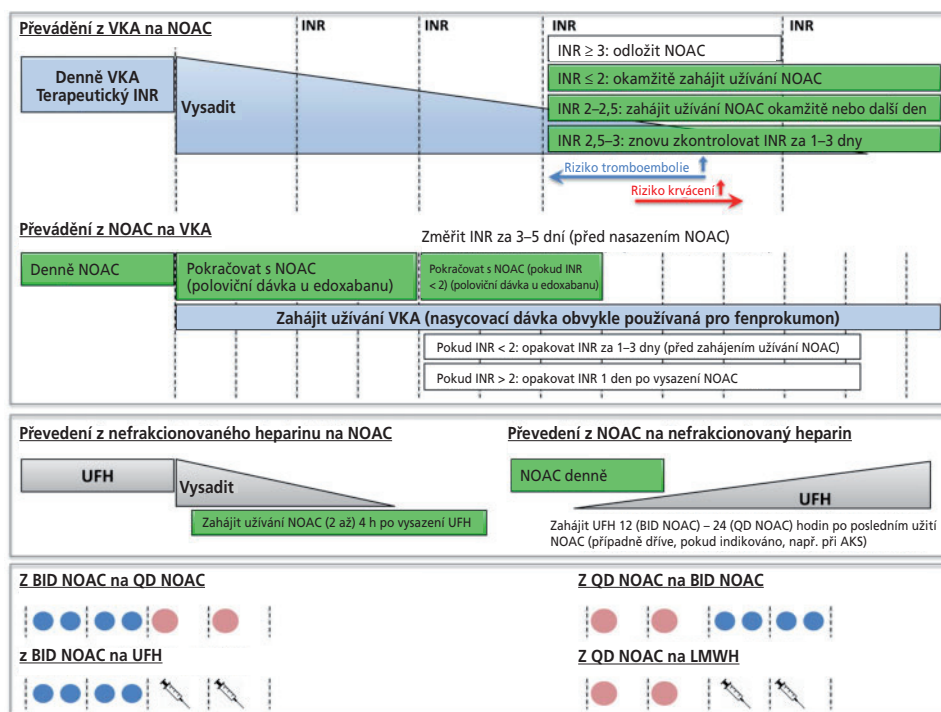
Léčba podáváním NOAC je nicméně nutně spojena s určitými problémy, protože vyžaduje dobře koordinovaný a dodržovaný postup při sledování pacientů (obr. 3) pro optimální nastavení účinnosti a bezpečnosti podávaných léků (viz nahoře). Během hlavní vlny pandemie je naopak třeba se vyvarovat uvažování ve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

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

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

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

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



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

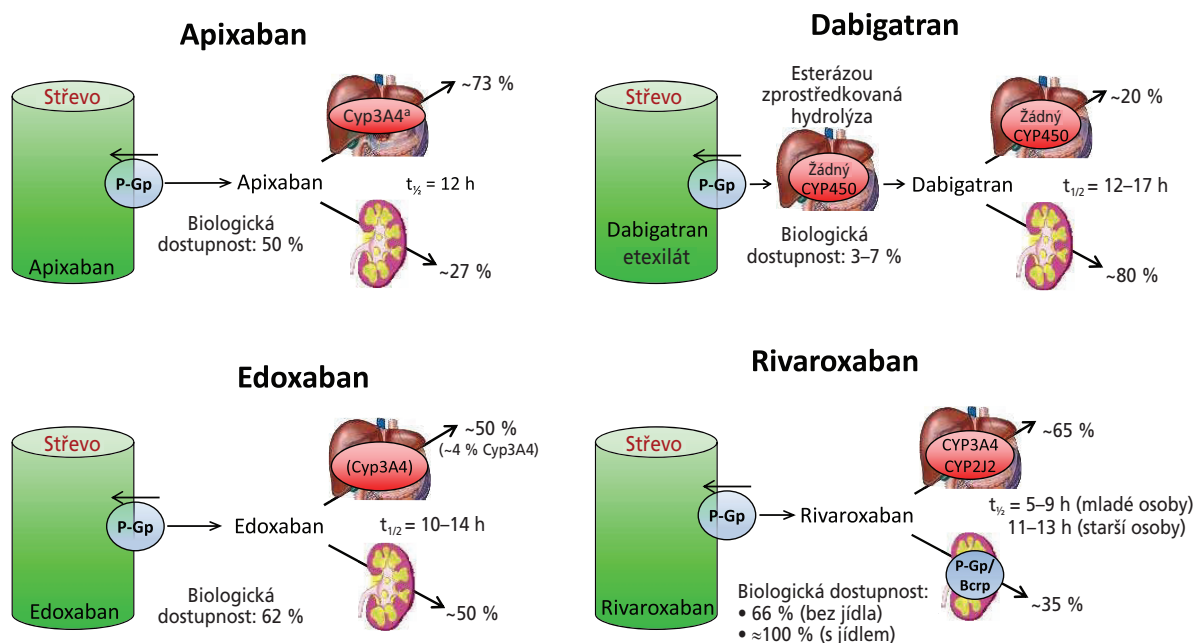
- při užívání NOAC v režimu QD: užít vynechanou raní dávku tři hodiny po injekci (platí zvláště v případě vysokého rizika CMP a užívání NOAC v režimu QD) a
- při užívání NOAC v režimu BID: obnovit užívání NOAC při následující obvyklé dávce.

Farmakokinetika a lékové interakce NOAC

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

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

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



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

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

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

Tabulka 4 – Vstřebávání a metabolismus různých NOAC

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

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

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

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

Pokračování na další straně

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

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

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

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

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

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

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

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

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

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

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

AUC – plocha pod křivkou; BCRP – protein rezistence karcinomu prsu; CrCl – clearance kreatininu; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; NSA – nesteroidní antiflogistikum; PPI – inhibitor protonové pumpy.

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

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

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

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

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

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

Pokračování na další straně

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

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

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

Pokračování na další straně

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

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

Tabulka 6 – Očekávané účinky běžných protinádorových léčiv na plazmatické koncentrace přímých perorálních antikoagancií (Dokončení)					
	Cestou	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Hormonální látky					
Abirateron	Středně silné inhibice CYP3A4, silné inhibice P-gp; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Enzalutamid	Silné indukce CYP3A4, silné inhibice P-gp; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Bicalutamid	Středně silné inhibice CYP3A4				
Tamoxifen	Silné inhibice P-gp, mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Anastrozol	Mírné inhibice CYP3A4				
Flutamid	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				
Letrozol, fulvestrant	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				
Raloxifen, leuprolid, mitotan	Žádná významná interakce se neočekává				
Imunomodulancia					
Cyklosporin	Silné až středně silné inhibice P-gp, středně silné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp	SmPC	SmPC	+73 % AUC (snížení dávky na 30 mg jednou denně, jak schváleno)	
Dexamethason	Středně silné indukce CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Tacrolimus	Středně silné inhibice P-gp, mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp	SmPC	Raději se vyvarovat použití	Raději se vyvarovat použití	Raději se vyvarovat použití
Prednison	Středně silné indukce CYP3A4; kompetice s CYP3A4				
Temsirolimus, sirolimus	Mírné inhibice CYP3A4; kompetice s CYP3A4/P-gp				
Everolimus	Kompetice s CYP3A4; žádná významná interakce se neočekává				

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

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

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

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

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

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

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

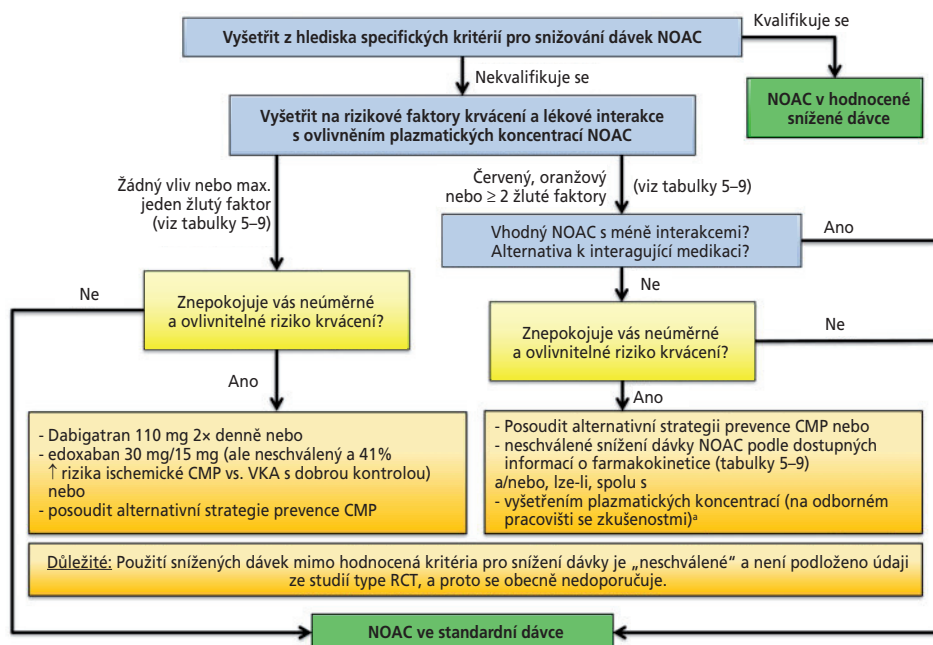
faktory lze uvažovat o měření plazmatických koncentrací (včetně přirozených omezení, jak uvedeno výše).

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

Příjem potravin, antacida a podávání NOAC nazogastrickou sondou

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

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



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

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

Farmakodynamické interakce

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

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

Fibrilace síní a chronické onemocnění ledvin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bílá: neočekávají se žádné významné lékové interakce.

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

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

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

Růžová: nelze získat jakékoli informace.

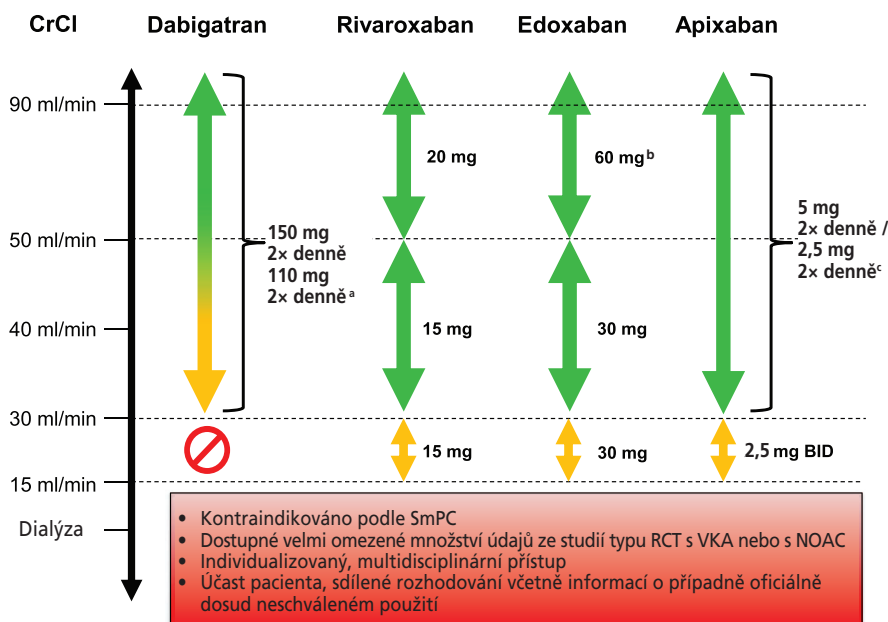
V případech chybějících údajů nebo pokynů v SmPC vycházely názory expertů obecně z následujících zásad:

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a(ml/min/1,73 m²)

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

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

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

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

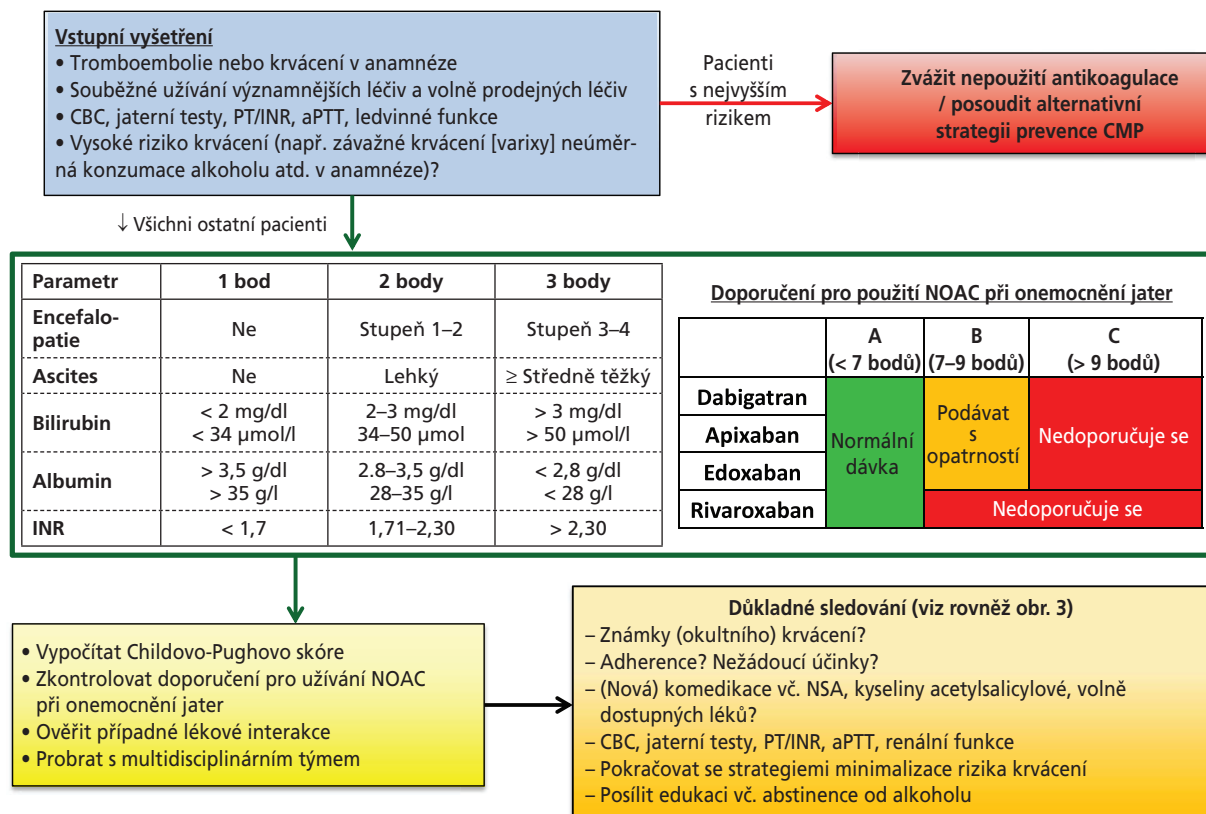
Užívání NOAC při onemocnění jater

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

Měření plazmatických koncentrací NOAC: technika měření, indikace, úskalí

Hodnocení antikoagulačního účinku NOAC

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



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

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

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

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

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

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

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

Důsledky podání NOAC při použití jiných parametrů srážlivosti

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

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

Vliv podávání NOAC na výsledky vyšetření na trombofilii

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

Možné indikace pro měření plazmatických koncentrací NOAC

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

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

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

Řešení krvácení během léčby podáváním NOAC

Obecné poznámky

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

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

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

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

(1) Typ krvácení: obtěžující/mírné, závažné, ale ne život ohrožující nebo život ohrožující.

- Podle úsudku lékaře v klinické praxi – včetně místa, rozsahu, věku pacienta, komorbidit,...
- Potenciálně podporované „oficiálními“ definicemi krvácení (např. TIMI, International Society of Thrombosis and Hemostasis [ISTH], GUSTO a další).

(2) Pacient a jeho léčba včetně:

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

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

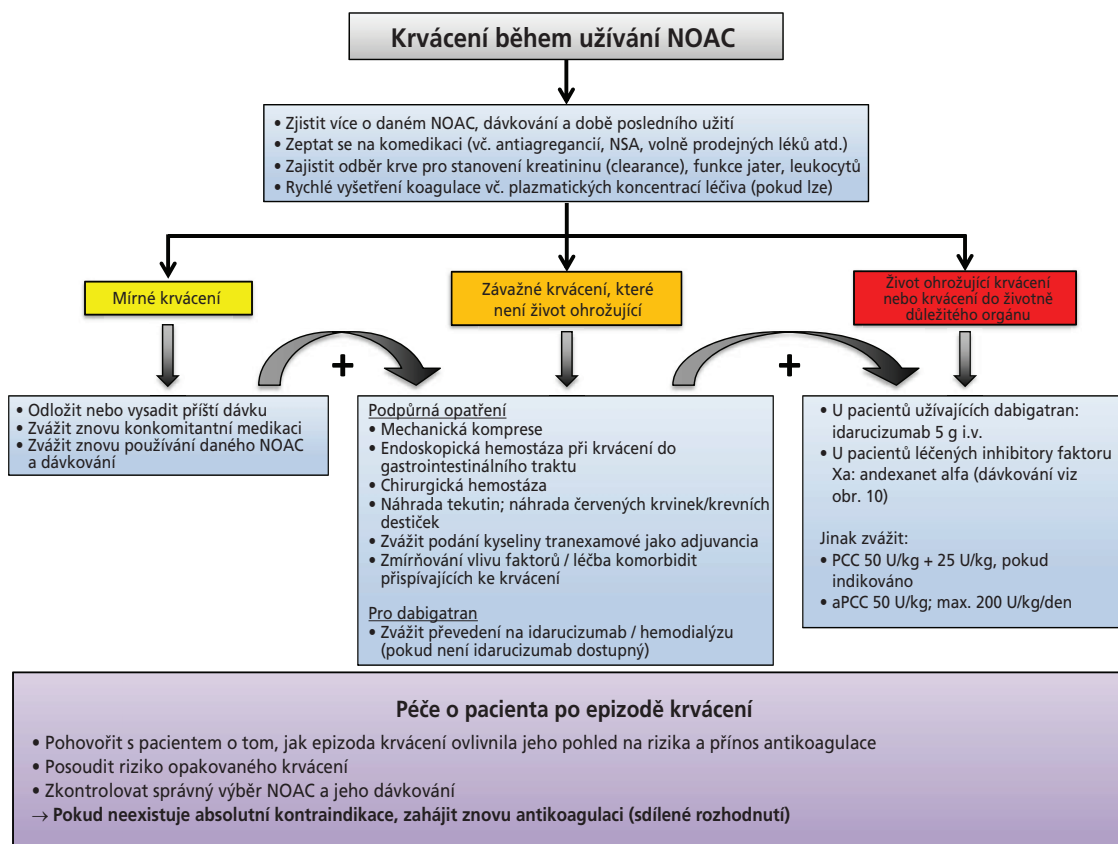
Praktické rady pro řešení *obtěžujícího/mírného krvácení a ne život ohrožujícího závažného krvácení* nabízí *obrázek 9* a jsou podrobněji uvedeny v Doprovodném materiálu originálního textu online.

Život ohrožující krvácení nebo krvácení do životně důležitých orgánů

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

Idarucizumab

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



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

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

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

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

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

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

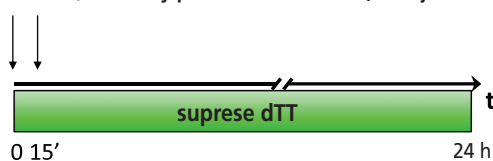
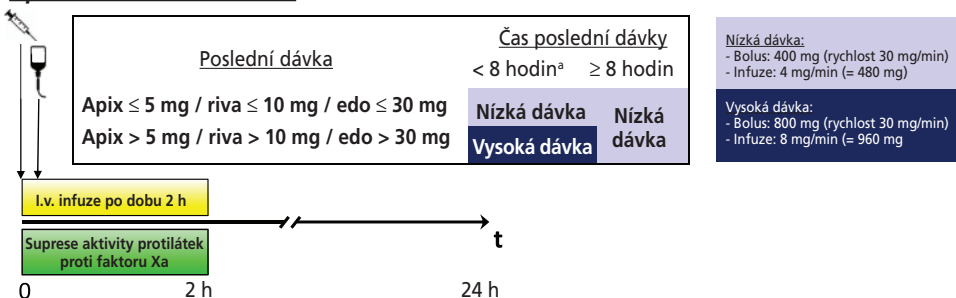
faktoru Xa a tak brání všem těmto inhibitorům (včetně nízkomolekulárních heparinů a UFH) v blokádě faktoru Xa. Ve studii ANNEXA-4 (Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors 4) byl andexanet alfa úspěšně použit při závažném nebo život ohrožujícím krvácení; na rozdíl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

Koagulační faktory

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

Aplikace idarucizumabu

5 g i.v. ve dvou po sobě následujících infuzích
2,5 i.v. vždy po dobu 5–10 minut (nebo jako bolus)

**Aplikace andexanetu alfa**

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

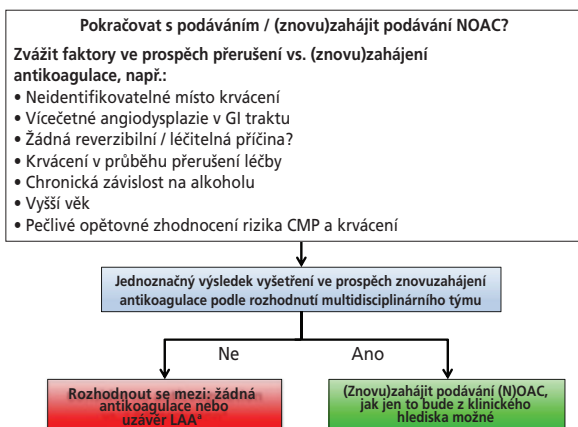
Ve skutečnosti je nutno jakýkoli účinek látky blokující účinek NOAC pečlivě vyvážit s potenciálním protrombotickým účinkem. Pokusy se zvířaty i studie se zdravými dobrovolníky naznačily potenciální užitečnost koncentrátů protrombinových komplexů (prothrombin complex concentrate, PCC) a aktivovaného PCC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

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

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

(Znovu)zahájení antikoagulace po extrakraniálním krvácení

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Pacienti vyžadující urgentní chirurgický výkon

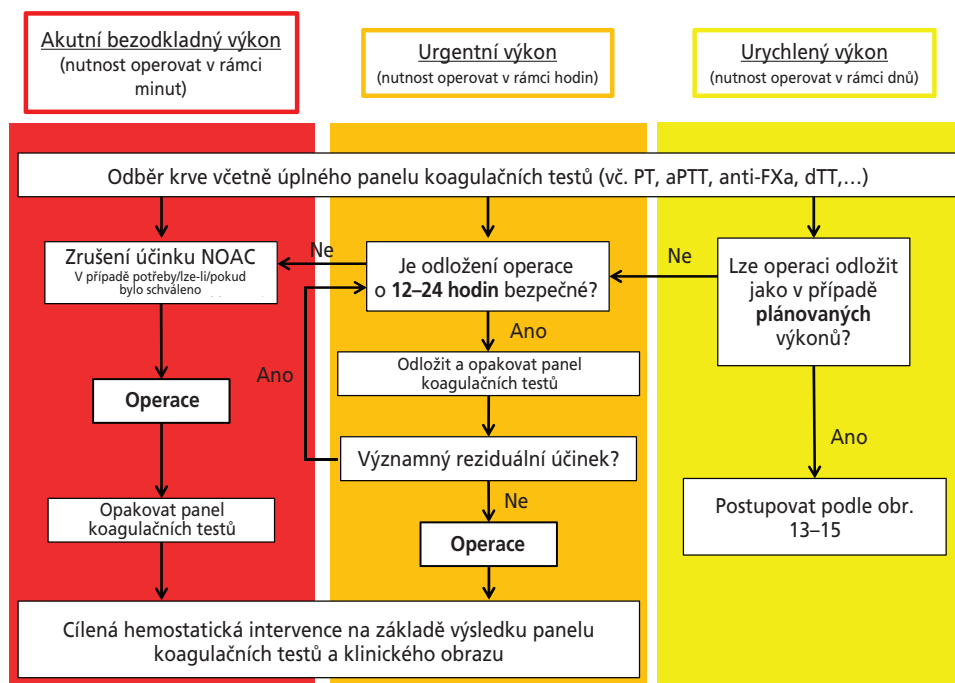
V případě nutné urgentní intervence je třeba okamžitě vysadit jakékoli podávané NOAC. Řešení nastalé situace závisí na míře nebo její naléhavosti (akutní urgence, urgentní nebo urychlené řešení), jak přehledně ukazuje obrázek 12 a je popsáno v doprovodném materiálu originálního textu online.

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

Pacienti podstupující plánovaný invazivní výkon, operaci nebo ablací

Obecné poznámky

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

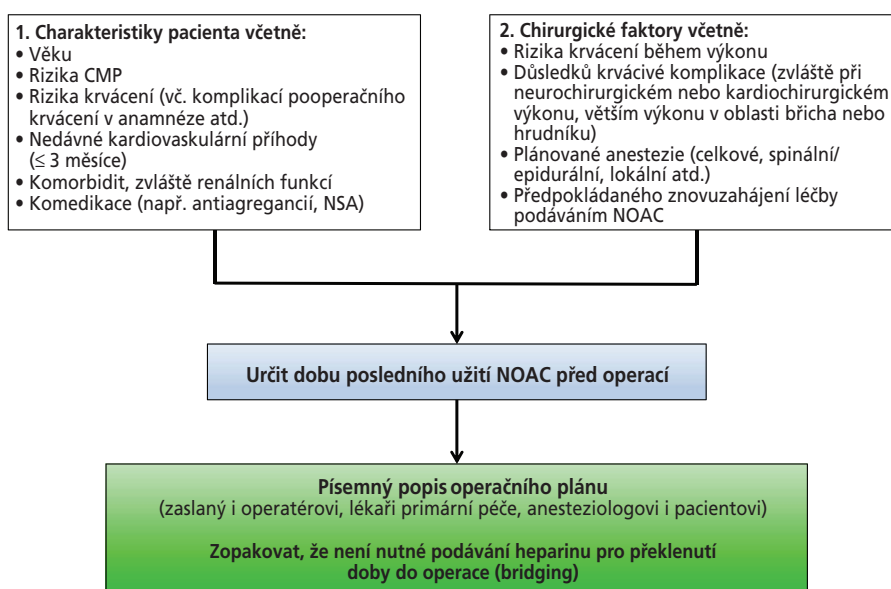


Obr. 12 – Podávání NOAC při neplánovaném chirurgickém výkonu. aPTT – aktivovaný částečný tromboplastinový čas; dTT – dilutovaný trombinový čas; NOAC – přímá perorální antikoagulancia; PT – protrombinový čas.

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

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

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



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

	Dabigatran	Apixaban – edoxaban – rivaroxaban		
Bez překlenování doby v okolí výkonu podáváním LMWH/UFH				
Výkony s nižším rizikem: – provést výkon při minimální („údolní“) koncentraci NOAC (tzn. 12/24 h po posledním užití) – Obnovit užívání v tentýž den nebo nejpozději příští den				
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h		
CrCl 30–49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h		
CrCl 15–29 ml/min	Neindikováno	Neindikováno	≥ 36 h	
CrCl < 15 ml/min	Oficiálně neindikováno k použití			

Důležité

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laboratorní testy před operací invazivními výkony

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

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

Délka vysazení podle klasifikací rizika krvácení

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

Překlenutí doby do výkonu (bridging)

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

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

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

Znovuzahájení léčby podáváním NOAC po invazivním výkonu

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

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

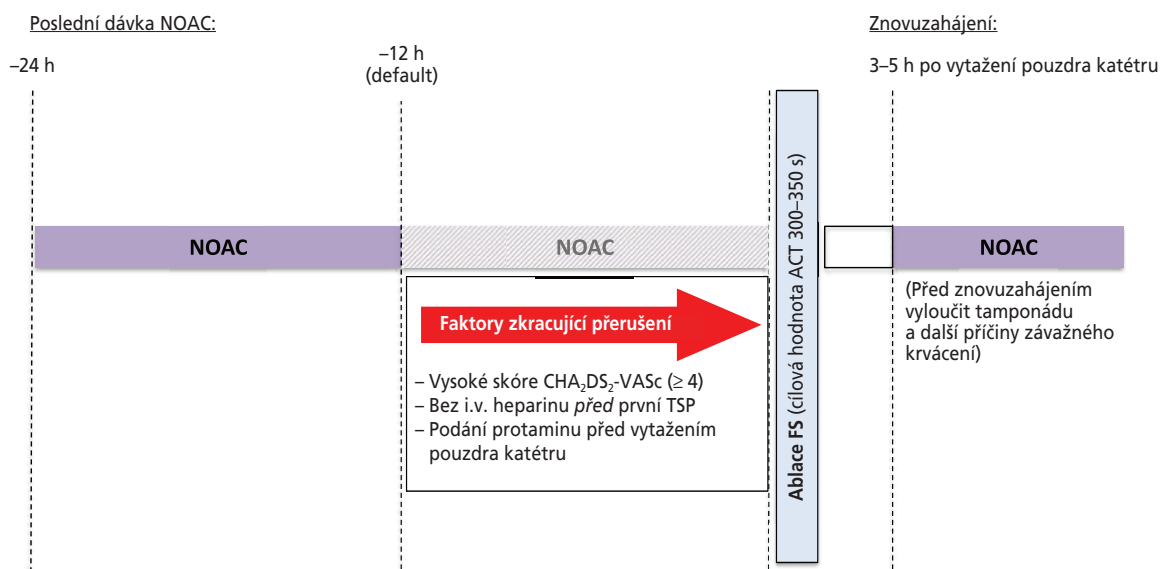
Speciální otázky u vybraných výkonů

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

Speciální otázky týkající se ablačních výkonů pro fibrilaci síní

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

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



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

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

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

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

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

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

Speciální otázky týkající se kardiokirurgických výkonů

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

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

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

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

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

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

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

Podávání NOAC při FS po operaci

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

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

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

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

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

Podávání NOAC po koronárním bypassu

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

NOAC po chirurgické léčbě FS ± uzávěru/exkluzi LAA

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

Pacienti s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční

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

Trojité vs. duální terapie

NOAC vs. VKA v duální vs. trojité terapii

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

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

Délka trojité terapie po AKS/PCI

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

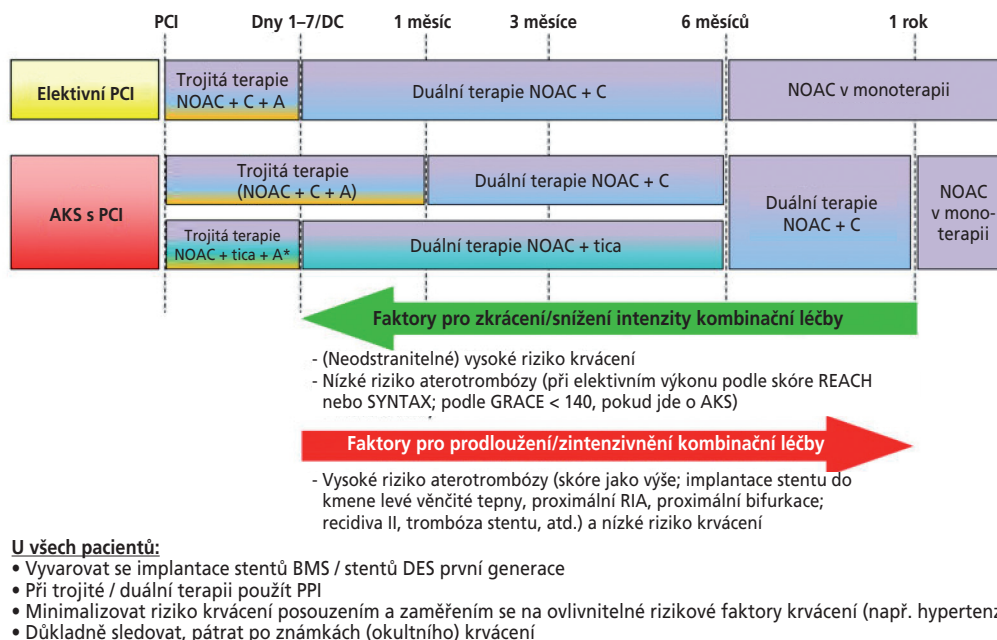
terapii v délce až jednoho týdne. U farmakologicky léčených nemocných s NSTEMI-AKS se doporučuje podávat od příhody dále kombinaci NOAC pouze s jediným antikoagulanciem (nejlépe s clopidogrelem). Nicméně rozmezí ve čtyřech výše uvedených studiích typu RCT s NOAC se pohybovalo v řádu několika hodin až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

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

Dávkování NOAC při duální/trojité terapii

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

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



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

Výběr inhibitoru P2Y₁₂

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

Léčba pacientů s chronickým koronárním syndromem

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

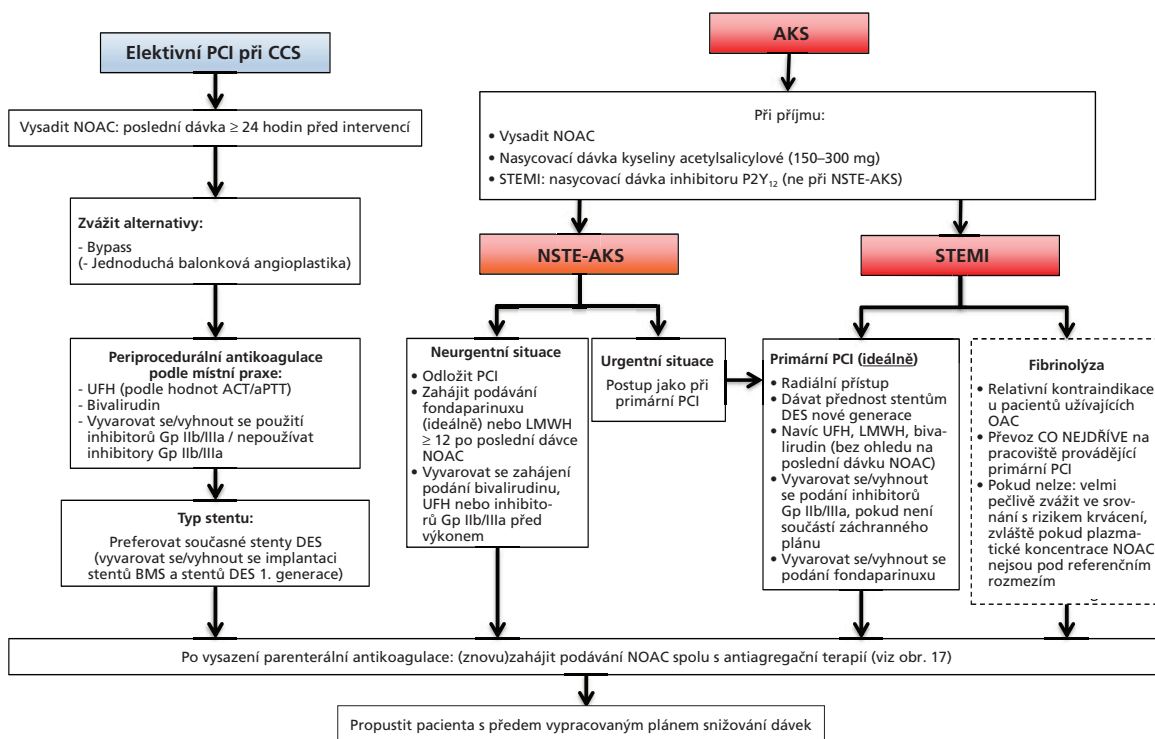
v doprovodném materiálu originálního textu online a jejím přehledu na obrázku 18.

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

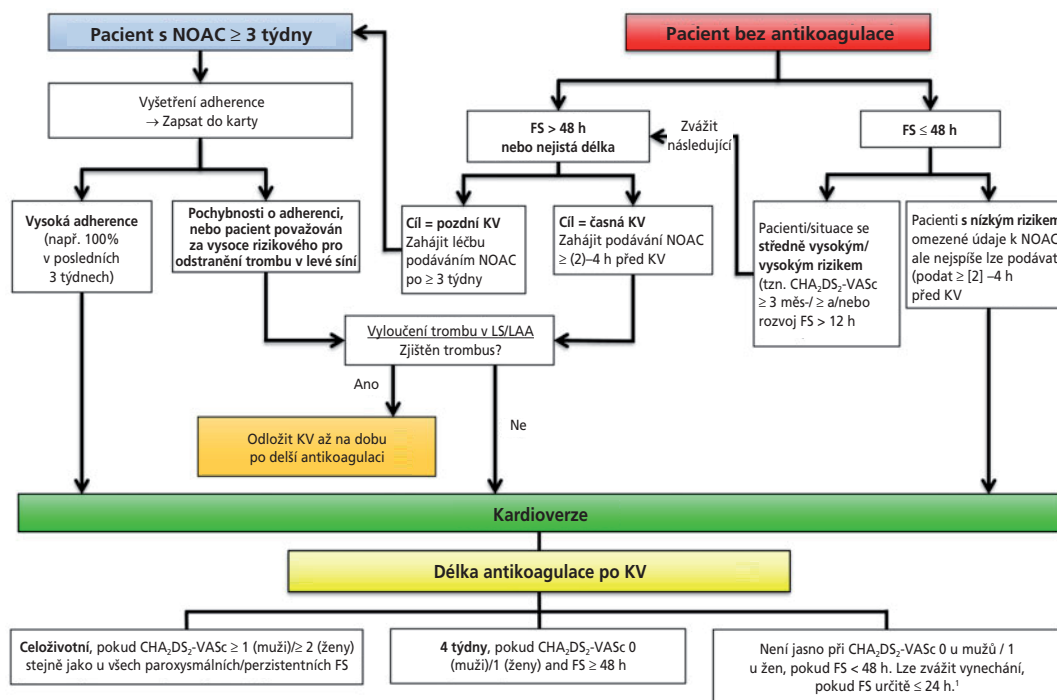
U nemocných bez indikace k užívání OAC se doporučné postupy pro léčbu AKS přiklání k provádění DAPT po dobu až jednoho roku po akutní příhodě; vysoce rizikové pacienti by přitom mohli potřebovat ještě delší DAPT. U pacientů s AKS a s velmi vysokým rizikem krvácení však současné doporučené postupy ESC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

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

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



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



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

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

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

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

Kardioverze u pacienta léčeného podáváním NOAC

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

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

Délka antikoagulace po kardioverzi

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

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

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

Péče o pacienta s prokázaným trombem v oušku levé síně

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

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

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

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

Pacienti s FS a akutní CMP během terapie podáváním NOAC

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

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

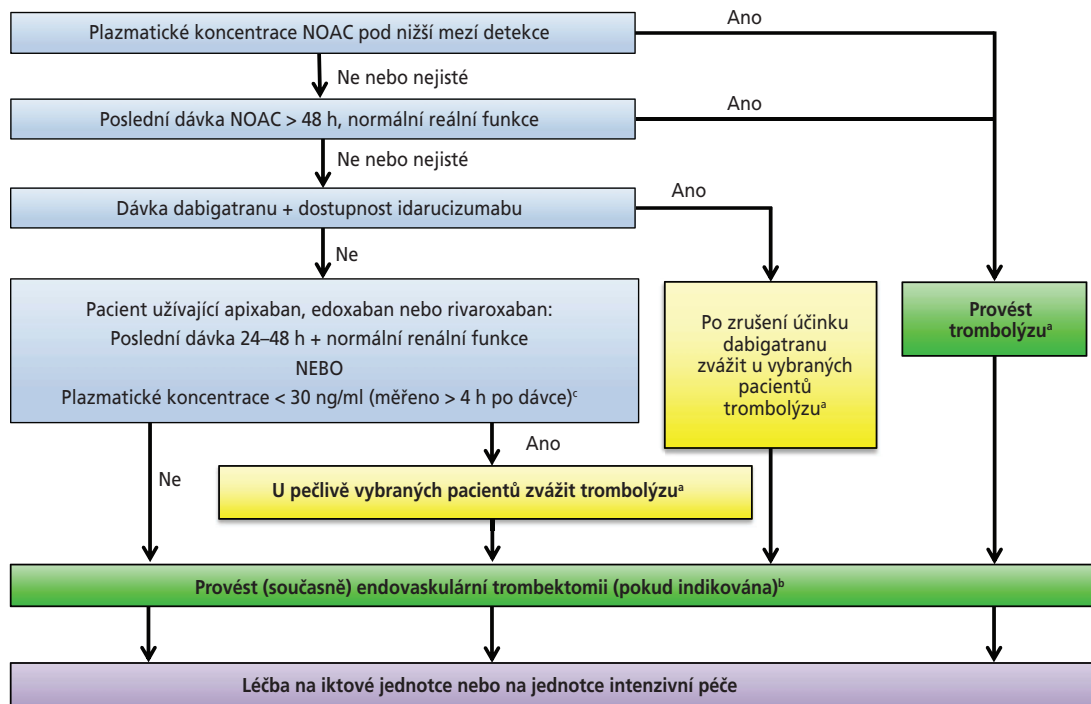
Péče o pacienty s FS, kteří užívají NOAC a ocitnou se v akutní fázi CMP

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

Péče o pacienty s FS po akutní fázi CMP

Pacienti s FS po ischemické CMP nebo tranzitorní ischemické atace

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



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

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

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

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

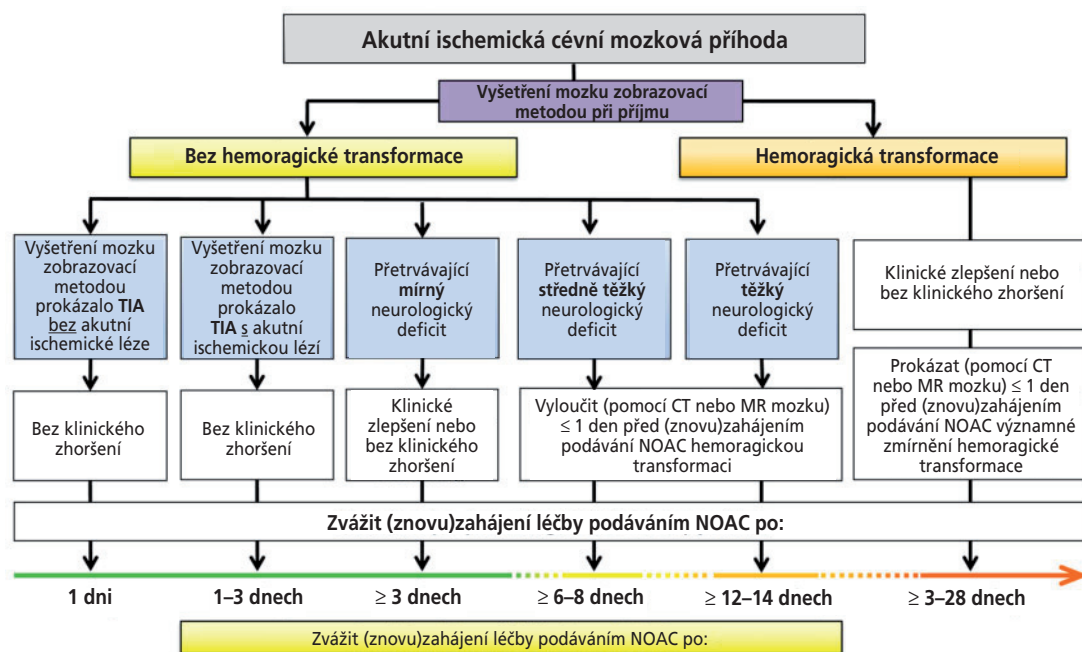
řením konkrétních komorbidit a sepsáním komedikace daného pacienta (viz kapitolu Vhodnost podávání NOAC a jejich dávkování). Stanovení adherence alespoň v době rozvoje CMP může napomoci měření plazmatických koncentrací NOAC v době příjmu do nemocnice.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

dární prevenci CMP jsou vhodné dávkování NOAC a adherence pacientů.

Pacienti s FS a s ischemickou CMP v přítomnosti aterosklerózy

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

Pacienti s FS po nitrolebním krvácení

Pacienti s FS po krvácení do mozku

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

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

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

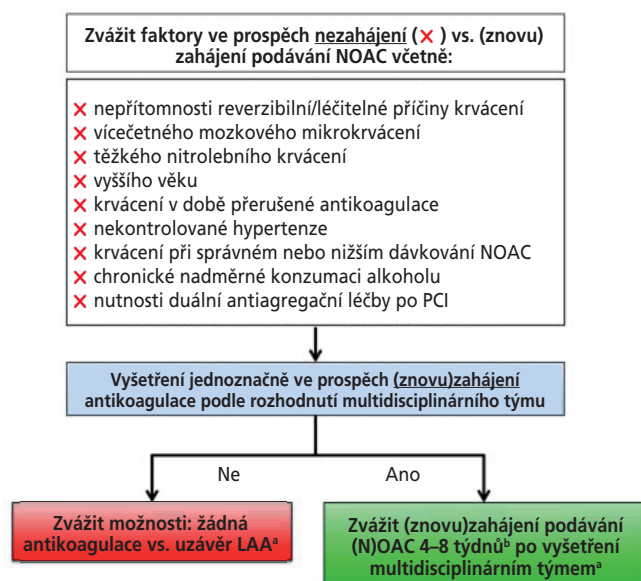
Proto, jak se uvádí v doporučených postupech ESC pro léčbu FS z roku 2020, je nutno zvážit každý případ samostatně a rozhodnout, zda (znovu)zahájit antikoagulaci (jakéhokoli typu) u pacientů, u nichž došlo k ICB v souvislosti s perorální antikoagulací (obr. 22). U všech pacientů po ICB je naprosto nezbytná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

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

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

Pacienti s FS po subarachnoidálním krvácení

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



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

Pacienti s FS po epidurálním hematomu nebo subdurálním hematomu

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

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

Užívání NOAC u starších populací

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

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

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

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

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

Tabulka 13 – Užívání NOAC pacienty se seniorskou křehkostí

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Seniorská křehkost a pády

Seniorská křehkost

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

Riziko pádu

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

Tabulka 14 – Příklady stanovení rizika pádu

(A) Vysoké riziko pádu^a

Přítomnost jedné nebo více z níže uvedených příčin pádu v anamnéze

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

(B) Stanovení pravděpodobnosti pádu^b

1 bod za každé „ano“

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

Doporučuje se přístup multidisciplinárního týmu včetně formálního geriatrického vyšetření.

^a Upraveno podle Steffela et al.

^b Upraveno podle Tiedemann et al.

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

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

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

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

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

Porucha kognitivních funkcí a demence

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

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

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

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

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

Užívání NOAC osobami s vysokou a nízkou tělesnou hmotností

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

Užívání NOAC pacienty s vysokou tělesnou hmotností

Vliv obezity na plazmatické koncentrace NOAC

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

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

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

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

Účinnost a bezpečnost NOAC u obézních pacientů

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

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

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

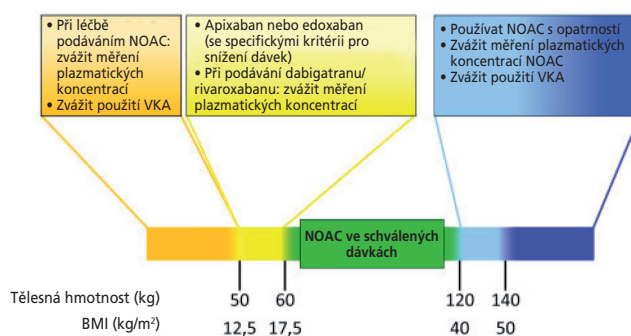
Několik studií z denní klinické praxe popsalo nepodstatné zvýšení incidence sledovaných parametrů u obézních vs. neobézních pacientů užívajících NOAC. Systematický přehled a metaanalýza vlivu tělesné hmotnosti na účinnost a bezpečnost NOAC ve srovnání s VKA našla celkově vyšší účinnost při všech hodnotách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

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

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

Užívání NOAC po bypassu žaludku

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



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

Vstřebávání *dabigatranu* může být ovlivněno (sníže-no) vyšším pH a použitím antacid (tabulka 4). I když se to za normálních okolností nepovažuje za důležité, mohou tyto změny u pacientů po bypassu žaludku hrát jistou roli. Biologická dostupnost *rivaroxabanu* použitého v prevenci CMP při FS (20 mg, 15 mg) se zvyšuje konzumací jídla, nejspíše v důsledku lipofility *rivaroxabanu* a jeho omezené rozpustnosti ve vodě; pokud se *rivaroxaban* dostane do distálních segmentů žaludku, může dojít k omezení jeho vstřebávání a následně snížení jeho plazmatických koncentrací. *Rivaroxaban* (v dávce pro prevenci CMP) tak nemusí představovat – v důsledku potenciálně významné snížené expozice – ideální primární léčivo po bypassu žaludku. Jedna malá studie popsala očekávané hodnoty *dabigatranu* a *apixabanu*, ale nižší než očekávaná rozmezí u pěti ze sedmi pacientů užívajících *rivaroxaban* (včetně všech čtyř s rukávovou gastrektomií). *Edoxaban* je vysoce a mírně rozpustný při kyselých, resp. neutrálních hodnotách pH a k jeho vstřebávání dochází hlavně v proximální části střeva. Z výsledků jedné studie vyplynulo, že podání tohoto léčiva přímo do distálního segmentu střeva snížilo jak maximální (C_{max}), tak celkové koncentrace *edoxabanu* v plazmě (AUC).

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

Užívání NOAC pacienty s nízkou tělesnou hmotností

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

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

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

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

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

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

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

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

Užívání NOAC u jiných populací

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

Epilepsie a NOAC

Rozsah problematiky

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

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

Potenciální lékové interakce

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

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

Praktické rady

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

Užívání NOAC Asiaty a jinými etniky jiného než kavkazského původu

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

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

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

NOAC u Asiátů

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

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

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

Černoši, Hispánci a další etnika

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

Subanalýzy údajů pro různá etnika prokázaly pro

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

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

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

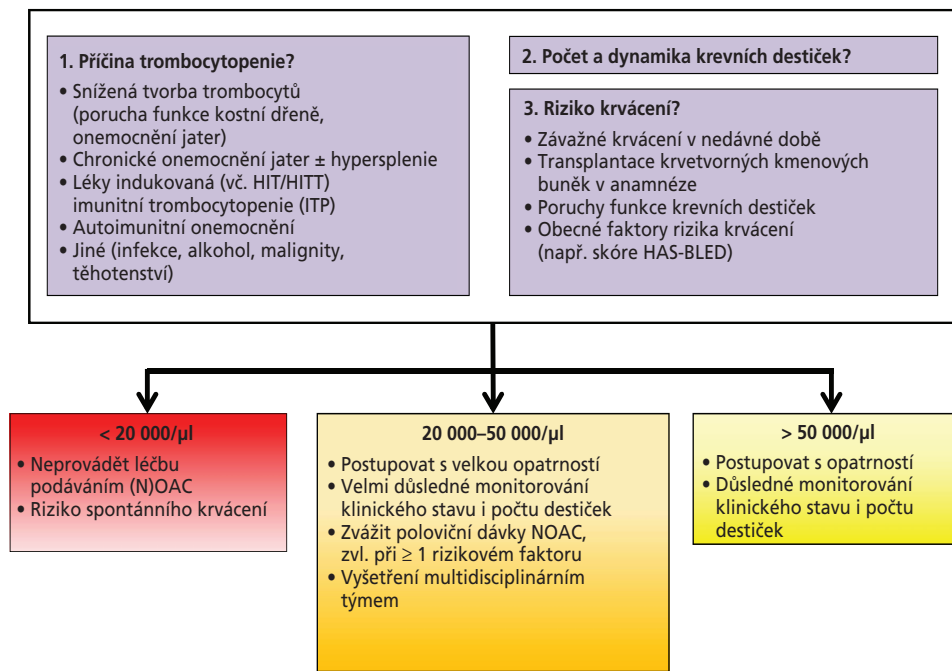
Pacienti s trombocytopenií

Užívání NOAC při trombocytopenii

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

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

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



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

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

NOAC a heparinem indukovaná trombocytopenie

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

NOAC u pacientů s fibrilací síní a malignitami

Rozsah problému

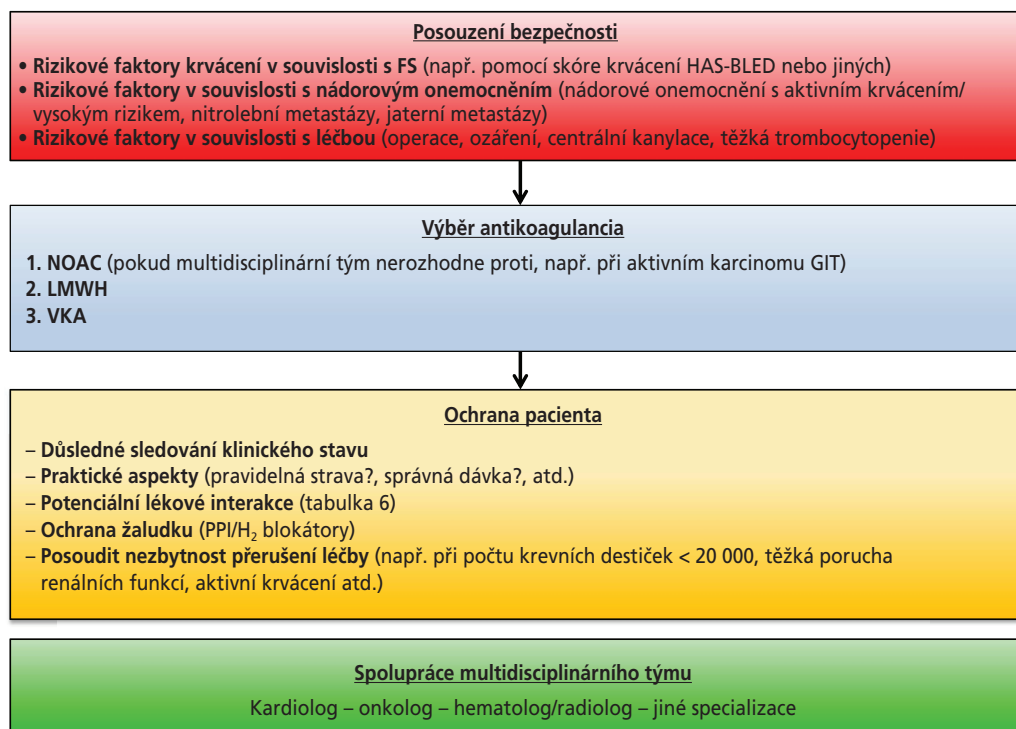
U starších pacientů nejsou karcinomy, podobně jako FS, ničím neobvyklým. Naopak nádory a protinádorová léčba

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

Antikoagulační léčba u pacientů s nádorovým onemocněním

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

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



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

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

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

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

Optimalizace úpravy dávek antagonistů vitamínu K

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

Doprovodný materiál originálního textu

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

Poděkování

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

Financování

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

v podobě neomezeného edukačního grantu (Unrestricted Educational Grant).

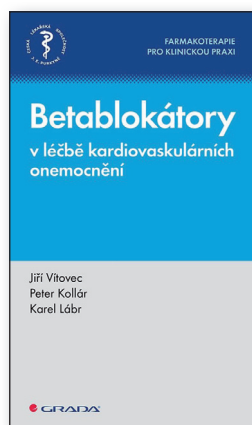
Střet zájmů: J. S. obdržel platby jako konzultant a/nebo přednášející od společností Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Medscape, Medtronic, Merck/MSD, Novartis, Portola, Roche Diagnostics, Pfizer, Portola,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

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

Literatura*

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

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.



Jiří Vítovec, Peter Kollár, Karel Lábr: Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Praha, Grada Publishing a.s., 2022, 130 stran.

Vydání první, formát 120 × 205 mm, brožovaná vazba.

ISBN: 978-80-271-6759-3 (ePub).

ISBN: 978-80-271-6758-6 (pdf).

ISBN: 978-80-271-3220-1 (print).

Cena: 254 Kč.

Shrnutí problematiky betablokátorů u kardiovaskulárních onemocnění se ujali tři autoři s velkými zkušenostmi s touto skupinou léků pod vedením profesora Jiřího Vítovce, kardiologa a internisty, který je v problematice klinické farmakologie uznávanou kapacitou již mnoho let. Autoři rozdělili celé téma do 11 kapitol (v závorce počet stran):

1. Historie betablokátorů (2 s.), 2. Farmakologie betablokátorů (8 s.), 3. Betablokátory a hypertenze (10 s.), 4. Betablokátory a ischemická choroba srdeční (18 s.), 5. Betablokátory a poruchy srdečního rytmu (13 s.), 6. Betablokátory a chronické srdeční selhání (11 s.), 7. Betablokátory před nekardiální operací (6 s.), 8. Betablokátory a disekce aorty (5 s.), 9. Betablokátory v těhotenství (7 s.), 10. Ostatní indikace betablokátorů (10 s.), 11. Nežádoucí účinky a kontraindikace betablokátorů (7 s.).

V závěru monografie je seznam zkratk a rejstřík, které jistě čtenář rád použije, literatura je uváděna přehledně za každou kapitolou.

Útlá a hezká knížka je první českou monografií na téma betablokátorů (!), stručně a jasně shrnuje více než 50 let používání látek této skupiny v klinické praxi. Vzhledem k tomu, že betablokátory patří mezi farmaka v kardiologii užívaná v celé řadě indikací, připravili autoři přehled právě podle klinických indikací. Ty se postupně významně

rozšiřovaly, po první fázi využívání jejich bradykardizujících účinků, kdy byly používány především u tachyarytmií, se dále staly jedním ze základních farmak v léčbě chronického srdečního selhání. Jistě přínosné jsou pak souhrny o indikacích betablokátorů u dalších onemocnění. Cenná je i kapitola o jejich využití v těhotenství, kdy mají také celou řadu indikací.

Autoři dokázali do textu zahrnout důležitou část vývoje indikací betablokátorů – shrnují přehledně výsledky mnoha randomizovaných studií, které byly s betablokátory provedeny. Přehled výsledků těchto studií vhodně doplňují jejich uspořádáním do tabulek.

Komu knihu doporučit?

Monografie o betablokátorech bude jistě oblíbeným zdrojem informací o této skupině farmak nejen pro kardiology, ale také pro internisty, praktiky, velmi pravděpodobně i pro další specialisty. Autorům je možné blahopřát k pěknému dílu a vydavatelství Grada poděkovat za kvalitní zpracování a perfektní redakční práci.

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.,

II. interní klinika kardiologie a angiologie,

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, e-mail: aschermann@seznam.cz

