

Antikoagulační terapie

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Trombotické centrum, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Antikoagulační terapie zabraňuje různými mechanismy genezi trombinu a následné přeměny fibrinogenu na fibrin. Heparin je parenterálně aplikované antikoagulancium, které po aktivaci antitrombinu nepřímo blokuje trombotický účinek trombinu. Mezi injekčně podávaná antikoagulancia patří dále nízkomolekulární hepariny (LMWH) a fondaparinux, které nepřímo, za účasti antitrombinu, inhibují aktivovaný F Xa. Mezi perorální antikoagulancia (OAC) řadíme warfarin, který potlačuje tvorbu funkčních prokoagulačních faktorů závislých na vitaminu K (protrombinu, F VII, F IX a F X), a tzv. přímá perorální antikoagulancia (DOAC), která vyvolávají buď přímou inhibici trombinu (dabigatran etexilát), nebo přímou inhibici aktivovaného F Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban).

Klíčová slova: tromboembolismus, antikoagulancia, hemostáza, nízkomolekulární hepariny (LMWH), přímá orální antikoagulancia (DOAC).

Anticoagulation therapy

Anticoagulation therapy prevents the generation of thrombin and the subsequent conversion of fibrinogen to fibrin by various mechanisms. Heparin is a parenterally administered anticoagulant that indirectly blocks the thrombotic effect of thrombin after activation of antithrombin. Injectable anticoagulants also include low-molecular-weight heparins (LMWH) and fondaparinux, which indirectly, with the participation of antithrombin, inhibit activated F Xa. Oral anticoagulants (OACs) include warfarin, which suppresses the formation of functional procoagulation factors dependent on vitamin K (prothrombin, F VII, F IX, and F X), and so-called direct oral anticoagulants (DOACs), which cause either direct inhibition of thrombin (dabigatran etexilate) or direct inhibition of activated F Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban).

Key words: thromboembolism, anticoagulants, hemostasis, low molecular weight heparins (LMWH), direct oral anticoagulants (DOAC).

Úvod

Antikoagulační terapie svým zásahem v koagulačním systému brání narůstání a recidivě žilní či arteriální trombózy. Základní doporučení o jejich užívání v klinické praxi vycházejí z doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu (ČSTH) a dalších odborných společností. Nezbytnou součástí při indikaci a provádění antikoagulační terapie je zhodnocení poměru aktuálního rizika krvácení a rizika tromboembolické příhody, která jsou u každého pacienta individuální a jsou dána součtem vrozených a získaných rizikových faktorů. Významné je i zhodnocení ostatních léků, které mohou zvyšovat krvácení nebo zesilovat účinek antikoagulancií. Dále je

nutné zhodnocení chorob, které mohou ovlivnit hemostázu (onemocnění ledvin, jater, kardiovaskulární nebo hematoonkologické).

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

1. Parenterální (injekční) přípravky – hepariny (nefrakcionovaný standardní heparin /UHF/ a nízkomolekulární hepariny /LMWH a selektivně působící inhibitor aktivovaného FXa (syntetický pentasacharid fondaparinux)
2. Kumarinové preparáty (antagonisté vitaminu K, warfarin)
3. Přímé inhibitory trombinu (hirudin a podobné látky, např. bivalirudin)

4. Přímá orální antikoagulancia (DOAC), tj. perorální přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana)) a trombinu (dabigatran etexilát (Pradaxa)).

Parenterální (injekční) přípravky

Nefrakcionovaný heparin (ufh)

Má relativně nevýhodné farmakokinetické vlastnosti, rychlý nástup účinku, krátký poločas, nutnost monitorování účinku. Hodí se spíše k ošetření akutních stavů na lůžkovém oddělení. Heparin za účasti antitrombinu inhibuje zejména trombin. Je vyráběn ze zvířecí tkáně.

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Trombotické centrum, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Tomas.Kvasnicka@vfn.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(5):282-290

Článek přijat redakcí: 17. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 10. 2023

Nízkomolekulární hepariny (lmwh)

Jsou izolovány z UFH heparinu jeho frakcionací. LMWH mají pro ambulantní sféru nesporné výhody, mají příznivý poměr účinnost/bezpečnost a velmi dobře předvídatelnou antitrombotickou odpověď, takže je běžně není nutno monitorovat koagulačními testy.

Nízkomolekulární hepariny se významně váží na antitrombin, a tím selektivněji inhibují faktor Xa (FXa), zvyšují fibrinolýzu, snižují hladinu inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI), zvyšují hladinu inhibitoru tkáňového faktoru, a tím inhibují tkáňový faktor a zevní koagulační systém. LMWH jsou standardizovány podle inhibiční aktivity k FXa. LMWH spe-

cificky blokují receptor hladkých svalových vláken (SMC), a tím brání jejich proliferaci; toho se využívá u nemocných po koronárních angioplastikách. Léčba s LMWH je z důvodů jednoduché aplikace jednorázovou stříkačkou s přesným množstvím antitrombotika a delšího poločasu výhodnější, než když se používá standardní heparin. Při použití LMWH většinou také odpadá nutnost pravidelné laboratorní kontroly, a hodí se proto i pro domácí léčbu, kdy si je poučený pacient může sám aplikovat s. c. U LMWH je navíc ve srovnání se standardním heparinem zaznamenáno méně nežádoucích reakcí, zejména HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie) a osteoporózy. Druhou výhodou LMWH je rychlý nástup účinku. Další předností LMWH je bezpečnost užití v graviditě, nízký potenciál k lékovým a potravinovým interakcím a minimální intra- i interindividuální variabilita terapeutické odpovědi. Nevýhodou je snížení až selhání antikoagulačního efektu u nemocných s vrozenou či získanou deficiencí antitrombinu. LMWH jsou na rozdíl od nefrakcionovaného heparinu účinné i při dávce 1x denně s. c., protože se pozvolna uvolňují do cirkulace. Působí antitromboticky a blokují aktivovaný FXa, méně trombin (v poměru cca 3–8 : 1). Po s. c. aplikaci přetrvává jejich antitrombotický účinek 12–24 hodin. Poločas činí cca 8 hodin. Vylučují se převážně ledvinami.

Tab. 1. Léčivé přípravky s obsahem LMWH v ČR

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

*biosimilární preparát: Inhixa

Tab. 2. Indikace LMWH (SPC)

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

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

Tab. 3. Přehled dávkování LMWH u vybraných indikací

Indikace	Clexane	Clexane forte	Fraxiparine		Fraxiparine forte		Zibor		
	Enoxaparinum natriicum 10 000 IU anti-Xa/1 ml	Enoxaparinum natriicum 15 000 IU anti-Xa/1 ml	Nadroparinum calcicum 9 500 IU anti-Xa/1 ml		Nadroparinum calcicum 19 000 IU anti-Xa/1 ml		Bemiparinum natriicum 25 000 anti-Xa IU/1 ml		
Tromboprofylaxe u nižšího rizika VTE	0,2 ml 1x denně s. c.		0,3 ml 1x denně s. c.				2 500 IU 1x denně s. c.		
Tromboprofylaxe u vyššího rizika VTE (velké ortopedické operace, operace u malignit)	0,4 ml 1x denně s. c.		Tělesná hmotnost (kg)	Dávka 1x denně s. c.			3 500 IU 1x denně s. c.		
			< 50 50–60 ≥ 70	0,3 ml 0,4 ml 0,6 ml					
Léčba VTE	0,01 ml/kg 2x denně s. c.	0,01 ml/kg 1x denně s. c.	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka 2x denně s. c.	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka 1x denně s.c.	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka 1x denně s. c.	
			< 50	0,4 ml	<50	0,4 ml	< 50		
			50–59	0,5 ml	50-59	0,5 ml	50–70		
			60–69	0,6 ml	60-69	0,6 ml	> 70	0,2 ml	
			70–79	0,7 ml	70-79	0,7 ml	>100	0,3 ml	
			80–89	0,7 ml	80-89	0,7 ml		0,4 ml	
			90–99	0,9 ml	90-99	0,9 ml		115 IU/kg	
			≥ 100	1,0 ml	≥100	1,0 ml			
Profylaxe VTE u imobilních pacientů s akutním interním onemocněním a vy- sokým rizikem VTE	0,4 ml 1x denně s. c.		≤ 70	0,4 ml 1x denně s. c. 0,6 ml 1x denně s. c.					

Tab. 4. Dávkování nejčastěji používaných LMWH u pacientů s renální insuficiencí

Fraxiparine	
Mírné poškození ledvin (clearance kreatininu $\geq 0,83$ ml/s)	Není třeba snižovat dávku
Středně těžká poškození ledvin (ClCr 0,5–0,83 ml/s) a těžké poškození ledvin (ClCr $< 0,5$ ml/s)	↓ dávku o 25 až 33 %
Clexane	
Mírné poškození ledvin (clearance kreatininu $\geq 0,83$ ml/s)	Není třeba snižovat dávku
Středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 0,5–0,83 ml/s)	Není třeba snižovat dávku
Těžké poškození ledvin (ClCr $< 0,5$ ml/s)	↓ dávku o 50 %, 100 IU (1 mg)/kg 1x denně v terapii 2 000 anti-Xa IU s. c. (0,2 ml) 1x denně v profylaxi

Tab. 5. Pentasacharid (Arixtra) – indikace, dávkování (subkutánní aplikace)

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

Tab. 6. Nelékové interakce s warfarinem

Účinky warfarinu zvyšuje	Účinek warfarinu snižuje
Horečka, průjem, alkoholový exces, snížený příjem potravy a malnutrice, hypertyreóza, jaterní insuficience, nekompensovaná kardiální insuficience, produkty s obsahem brusinek, chinin obsažený v toniku	Potrava s vysokým obsahem vitamínu K, hypotyreóza

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

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

Doporučované referenční rozmezí hladin anti Xa:

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

Fondaparinux

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

3–10 cm od safenofemorální či safenopopliteální junkce (až 45 dní).

Perorální antikoagulancia (oac)

Warfarin

Je to přípravek kumarinu, antagonistu vitamínu K. Při vyvolaném nedostatku vitamínu K jsou pak při léčbě s warfarinem syntetizovány nefunkční koagulační faktory (protrombin, FVII, F IX a FX), které ztrácí svoji fyziologickou funkci vázat se na fosfolipidovou matrix – tzv. PIVKA faktory (protein induced by vitamin K antagonist) a nedochází k jejich aktivaci a tvorbě trombinu. Jeho indikace:

- Léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Je lékem volby při této indikaci u pacientů s potvrzeným antitrombotickým syndromem.
- Prevence ischemické CMP nebo systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní po výpočtu rizika kardioembolického iktu dle skórovacího systému CHA2DS2–VASc ≥ 2 .
- Sekundární prevence IM a prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po IM.
- Léčba a prevence TIA a iktu.
- Cílovou hodnotu INR stanovujeme individuálně podle rizika. Cílové terapeutické rozmezí INR u warfarinace je u všech indikací 2,5 $\pm$ 0,5. U profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů s náhradou srdeční chlopně je doporučeno INR 3,0 $\pm$ 0,5. Horní hranice léčebného rozmezí INR nikdy nepřesahuje 3,5. Podávání je v jedné denní dávce (poločas 34–45 h). Metabolická transformace warfarinu je ve 40 % podmíněna geneticky (CYP 450 2C9, nebo VKORC1), což je hlavní příčinou individuální variability efektu léčby warfarinem (ovlivňuje dávkování). Jedinci s mutacemi CYP 450 2C9 a haplotypu A genu VKORC1 jsou více senzitivní na účinek warfarinu (krvácením). Lékové interakce s warfarinem jsou časté, proto je potřeba u každého léku pečlivě kontrolovat jeho možné interakce popsané v SPC.

Aktuální doporučení pro perioperační postup při warfarinizaci se řídí podle míry rizika

INZERCE

Tab. 7. Farmakologické vlastnosti DOAC

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

krvácení. Během přemostující parenterální antikoagulační léčby je třeba před operací vyhodnotit riziko krvácení, provést klinické a laboratorní vyšetření hemokoagulace (krevní obraz, INR, aPTT). Warfarin se obvykle vysazuje 5 dnů před chirurgickým zákrokem. Při urgentních výkonech musí být účinek VKA co nejrychleji zrušen, nejčastěji pomalým nitrožilním podáním (během 20–30 minut) 5–10 mg vitamínu K₁ (působí během cca 24 hodin) nebo substitucí příslušných koagulačních faktorů (protrombinový komplex (PCC)), který vede k promptní úpravě hladin koagulačních faktorů potřebných k dosažení adekvátní hemostázy.

Před výkony s nízkým rizikem krvácení a stabilní hodnotou INR 2,5 +/-0,5 není nutno warfarin vysazovat v případech:

- extrakce zubů (ke stavění krvácení jsou doporučena lokální opatření),
- operace katarakty,
- artrocentéz,
- malé kožní excize,
- endoskopických vyšetření gastrointestinálního traktu (bez biopsie),
- kardiologie při provádění:
 - implantace kardiostimulátoru,
 - kardioverter-defibrilátoru (PM/ICD),
 - provedení katetrizační ablace fibrilace síní,
 - selektivní koronarografie (SKG) a u perkutánní koronární intervence (PCI) při radiální vstupu.

Přímá perorální antikoagulantia (DOAC)

DOAC, v minulosti označována jako NOAC, mají oproti warfarinu několik výhod, ke kterým patří široké terapeutické okno, podstatně méně lékových interakcí. Jejich účinek nastupuje rychle a relativně rychle

odeznívá a není prakticky ovlivněn složením potravy. Mechanismem účinku DOAC je přímá inhibice specifického koagulačního faktoru – v případě dabigatranu inhibice trombinu a v případě xabanů inhibice koagulačního faktoru Xa. Nástup max. jejich účinku je rychlý, cca 1,5–4 hod. po požití. Při terapii TEN je možné zahájit terapii s rivaroxabanem a apixabanem přímo, u dabigatranu a edoxabanu je nutné předléčení s léčebnými dávkami LMWH.

DOAC v ČR – současné indikace (spc)

1. Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (vyjma edoxaban).
2. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a hemodynamicky stabilní plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy.
3. Prevence ischemické cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (kardiální kongesce, hypertenze, věk nad 75 let, diabetes mellitus, stav po iCMP/TIA).
4. Součást prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (jen rivaroxaban 2,5 mg 2× denně podávaný společně s ASA samotnou, nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin 1× denně), obvykle na dobu 12 měsíců.
5. Součást prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/ICHDK (jen rivaroxaban 2,5 mg 2× denně společně s denní dávkou 75–100 mg ASA. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zváženo

riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení.

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

Úhradové podmínky zdravotních pojišťoven pro doac (v r. 2023)

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

1. Prevence pooperační VTE při totálních endoprotézách kolenních a kyčelních kloubů (TEP) (Xarelto, Pradaxa, Eliquis). Přípravek je hrazen na základě preskripce internisty, neurologa, kardiologa, angiologa, hematologa, ortopeda, chirurga a geriatra v indikaci primární prevence žilních tromboembolií u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní operativní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Max. doba úhrady: po elektivní náhradě: kolenního kloubu 14 dní / kyčelního kloubu 28–35 dní.
2. Léčba a sekundární prevence hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie (Xarelto, Pradaxa, Eliquis, Lixiana). Přípravek je hrazen na základě preskripce internisty, neurologa, kardiologa, angiologa, hematologa, ortopeda, chirurga, pneumologa, onkologa a geriatra v indikaci léčba a sekundární prevence hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Délka hrazené péče:
 - a. po dobu 12 týdnů, pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul – v případě „sekundární trombózy“, např. po operaci, po úrazu, po porodu,
 - b. po dobu 6 měsíců, pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu,
 - c. po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilií, zejména vrozenou (deficience antikoagulačně působících proteinů nebo kombinace heterozygotních mutací faktorů

INZERCE

Tab. 8. Dávkování DOAC dle indikací (denní dávky)

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

Pozn.: rivaroxaban je doporučeno užívat s jídlem

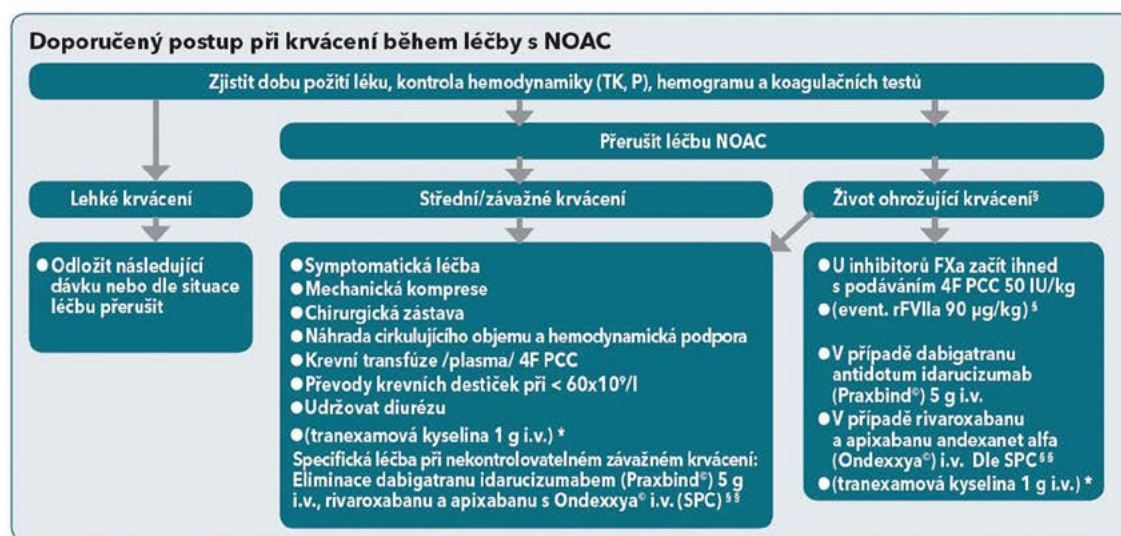
Tab. 9. Dávkování DOAC dle renálních parametrů (CrCl)

CrCl	≥ 50 ml/min (0,83 ml/s)	30–49 ml/min (0,5–0,82 ml/s)	15–29 ml/min (0,25–0,49 ml/s)	< 15 ml/min (0,25 ml/s)
dabigatran (PRADAXA)	2 × 150 mg 2 × 110 mg (současné užití verapamilu, věk > 80 let, ke zvážení ve věku 75–80, hmotnosti < 50kg, GER, gastritis, esofagitis, HAS-BLED > 3)	2 × 110 mg		
apixaban (ELIQUIS)	2 × 5 mg	2 × 2,5 mg přítomny ≥ 2 rizikové faktory: věk ≥ 80 let, kreatinin > 133 μmol/l, hmotnost ≤ 60 kg	2 × 2,5 mg	
rivaroxaban (XARELTO)	1 × 20 mg (s jídlem)	1 × 15 mg (s jídlem)		
edoxaban (LIXIANA)	1 × 60 mg 1 × 30 mg přítomnost ≥ 1 rizikového faktoru: P-gp inhibitory (cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketoconazol), hmotnost ≤ 60 kg	1 × 30 mg		

Tab. 10. Vhodné testy k hodnocení antikoagulačního účinku DOAC (www.csth.cz)

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

Schéma 1. Doporučený postup při krvácení během léčby s DOAC (NOAC)



4F PCC = koncentrát protrombinového komplexu se 4 faktory (II, VII, IX a X)

rFVIIa = rekombinantní aktivovaný faktor VII (NovoSeven®, NovoNordisk, Dánsko)

§ Doporučení je založené na omezených klinických zkušenostech.

* Uvádíme i mezioborové konsensuální stanovisko „Doporučený postup při život ohrožujícím krvácení (ZOK).“ (www.csth.cz, www.csarim.cz, www.kardio-cz.cz)

§§ Přípravek Ondexxya® má zatím v ČR podmíněnou registraci (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information-cs.pdf)

ČSTH: Postup při krvácení a management u nemocných léčených novými perorálními antikoagulanty (DOACs); https://csth.cz/wp-content/uploads/2020/05/Postup-pri-krvaceni-a-management-u-nemocnych-lezenych-novymi-peroralnimi-antikoagulanty.pdf

V a II, případně jejich samostatná homozygotní forma, pozitivita lupus antikoagulantů, případně jde-li o recidivu proximální flebotrombózy nebo symptomatické plicní embolie a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvalého trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický střevní zánět, pokročilé stavy srdeční nebo respirační insuficience – NYHA III a IV).

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

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

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

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

Závěr

Antikoagulačně působící preparáty jsou dnes s výhodou používány v mnoha preventivních i léčebných režimech u mnoha skupin pacientů. V ambulantní praxi je u jednotlivých preparátů účelné zohlednit jejich farmakodynamické i farmakokinetické vlastnosti, klinický efekt, indikace, toleranci,

Tab. 11. Přerušení léčby s DOAC před plánovanou operací v závislosti na CrCl a riziku krvácení při operaci

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

náklady, compliance pacienta a v neposlední řadě i jednoduchost dávkování. V článku je uveden základní přehled praktického postupu perioperační péče u pacientů na perorální antikoagulační léčbě. Je nutné

znovu zopakovat, že v případě plánovaného/urgentního operačního výkonu je vždy nutné u pacienta s perorální antikoagulační terapií individuálně vyhodnotit poměr mezi rizikem krvácení a rizikem tromboembolické

příhody a dle příslušného rizika pak volit další postup.

*Práce byla podpořena projektem
RVO-VFN64165.*

LITERATURA

1. Čihák R, Haman L, Táborský M. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*. 2016;58:e153-e174.
2. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnos-

ti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem [Guidelines of Czech Association for Thrombosis and Haemostasis of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně for safety treatment with new oral anticoagulants (NOAC) – dabigatran etexilate, apixaban and rivaroxaban]. *Vnitřní lékařství*. 2015 Jun;61(6):537-46. Czech. PMID: 26258969.

3. Kvasnička T. Antikoagulancia v ordinaci praktického lékaře. *Medical Tribune*. 2022;2:9-12.
4. Kvasnička T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab*. 2017;18(7):636-642. doi: 10.2174/1389200218666170518165443. PMID: 28524005.