

NOAC v klinické praxi

Indikace: prevence CMP u pacientů s nevalvulární FIS / léčba a prevence rekurentní HŽT a PE / prevence TEN u pacientů po náhradě kyčelního / kolenního kloubu

PARAMETRY	dabigatran (Pradaxa)	rivaroxaban (Xarelto)	apixaban (Eliquis)
Dávkování (prevence CMP u pacientů s nevalvulární FIS)	Základní: 150 mg 2× denně Redukované: 110 mg 2× denně; platí pro věk ≥ 80 let, nebo současná léčba verapamilem	Základní: 20 mg 1× denně Redukované: 15 mg 1× denně; platí pro CrCl = 30–50 ml/min	Základní: 5 mg 2× denně Redukované: 2,5 mg 2× denně za přítomnosti nejméně dvou rizikových faktorů z: ≥ 80 let, ≤ 60kg, kreatinin v séru ≥ 133 umol/l
Dávkování (léčba a prevence rekurentní HŽT a PE)	Po nejméně 5denní léčbě LMWHs/heparin. Základní: 150 mg 2× denně Redukované: 110 mg 2× denně	Prvních 21 dní: 15 mg 2× denně Základní: 20 mg 1× denně Redukované: 15 mg 1× denně	Prvních 7 dní: 10 mg 2× denně Základní: 5 mg 2× denně Prevence rekurence TEN: 2,5 mg 2× denně následuje po 6 měsících léčby 5 mg 2× denně či jiného antikoagulantia
Dávkování (prevence TEN u pacientů po náhradě kyčelního/ kolenního kloubu)	Základní: 220 mg 1× denně Redukované: 150 mg 1× denně; platí pro věk ≥ 75 let, nebo CrCl = 30–50 ml/min, nebo léčba verapamilem, amiodaronem či chinidinem užívaných ve stejnou denní dobu. Redukované: 75 mg 1× denně; platí pro CrCl = 30–50 ml/min a léčba verapamilem	Základní: 10mg 1× denně Redukované: bez redukce	Základní: 2,5mg 2× denně Redukované: bez redukce
Nutnost užívat s jídlem	NE	ANO	NE
Nástup účinku	2 h po podání	2–4 h po podání	1–4 h po podání
	DO NÁSTUPU ÚČINKU NOAC NEPODÁVAT PARENTERÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA (LMWHs)		
Vylučování (nerenální/renální)	20 %/80 %	65 %/35 %	73 %/27 %
Monitoring léčby – nelze použít INR!	aPTT: > 2× ULN při minimální koncentraci léčiva může ukazovat na vyšší riziko krvácení dTT: (např.Hemoclot) v minimu: >200 µg/l: zvýšené riziko krvácení TT: normální hodnoty = nulová koncentrace dabigatranu		Chromogenní metody stanovení anti-Xa(DiXal) s kalibrací
Antidotum	idarucizumab (Praxbind)		Připravuje se
Gravidita (dle FDA)	Kategorie C*	Kategorie C*	Kategorie B*
Laktace	Nejsou data – nedoporučuje se	Nejsou data – nedoporučuje se	Nejsou data – nedoporučuje se

Interakce a jiné faktory vedoucí k redukcí dávky či výběru jiné účinné látky

Červené pole: kontraindikováno/nedoporučuje se podání NOAC. **Oranžové pole:** redukcí dávky NOAC, v přítomnosti dvou a více oranžových faktorů zvážit jinou účinnou látku. **Žluté pole:** v přítomnosti dvou a více žlutých faktorů zvážit snížení dávky NOAC

	dabigatran (Pradaxa)	rivaroxaban (Xarelto)	apixaban (Eliquis)
Věk ≥ 80 let			
Věk ≥ 75 let	Prevence TEN v ortopedii		
RF (CrCl) < 50 ml/min**	Prevence TEN v ortopedii ***	Platí pro FIS, pro léčbu HŽT a PE redukcí až po zvážení rizika krvácení	
RF (CrCl) < 30 ml/min**			
RF (CrCl) < 15 ml/min**			
Hmotnost ≤ 60 kg			
Hmotnost > 120 kg nebo BMI > 40	U výrazně obézních pacientů by NOAC neměla být podávána. Pokud jsou podávány, měla by se stanovit hladina NOAC, jsou-li hladiny pod terapeutickým rozmezím, raději převést pacienta na warfarin.		
Jiné faktory spojené se zvýšeným rizikem krvácení	Farmakodynamické interakce (antiagregancia, NSAID, systémová léčba steroidy), krvácení do GIT v anamnéze, trombocytopenie (např.chemoterapie), alkoholismus, HAS-BLED≥3		
Interakce: kontraindikováno/nedoporučuje se	dronedaron, rifampicin, inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir), itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posaconazol, ciclosporin, tacrolimus, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka	rifampicin, inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir), itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posaconazol, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka	rifampicin, inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir), itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posaconazol, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka
Interakce: redukcí dávky NOAC	verapamil; u prevence TEN v ortopedii platí i pro amiodaron a chinidin		
Interakce: v přítomnosti dalších žlutých faktorů zvážit snížení dávky NOAC	amiodaron, chinidin, claritromycin, erytromycin, posaconazol, ticagrelol	amiodaron, dronedaron, chinidin, claritromycin, erythromycin, ciclosporin, tacrolimus, flukonazol	amiodaron, diltiazem, dronedaron, naproxen

CMP: cévní mozková příhoda, FIS: fibrilace síní, HŽT: hluboká žilní trombóza, PE: plicní embolie, TEN: tromboembolická nemoc, LMWHs: nízkomolekulární hepariny, aPTT: aktivovaný parciální tromboplastinový čas, ULN: horní hranice normálních hodnot, dTT: dilutovaný trombinový čas, TT: trombinový čas, FDA: Food and Drug Administration, BMI: body mass index, NSAID: nesteroidní antiflogistika, GIT: gastrointestinální trakt, HAS-BLED: skórovací systém rizika krvácení, NOAC: Non-vitamin K orální anti-coagulantia

* Kategorie B: Studie na zvířatech nepotvrdily riziko, kontrolované studie na těhotných nebyly provedeny. Kategorie C: Prokazatelné teratogenní nebo embryocidní efekt u zvířat, studie na těhotných nebyly provedeny; případně nejsou dostupné údaje u zvířat ani těhotných.

** RF (CrCl): renální funkce – clearance kreatininu počítaná dle **Cockcroft-Gaulta**.

*** Pokud je současně v medikaci verapamil redukuje se dávka na 75 mg 1× denně

Výkony nutně nevyžadující vysazení antikoagulace	Výkony s nízkým rizikem krvácení	Výkony s vysokým rizikem krvácení
<ul style="list-style-type: none"> Malé dentální výkony (extrakce 1–3 zubů, operace paradontu, incize abscesu) Operace pro kataraktu či glaukom Endoskopické diagnostické vyšetření bez následné intervence (gastroskopie, kolonoskopie, enteroskopie, ultrasonografie, ERCP bez sfinkterotomie) Stenting žlučových cest Menší chirurgické výkony (kožní excize, incize abscesu, aktinické keratózy) Kardioverze – nevysazovat, provádět při plné účinnosti NOAC 	<ul style="list-style-type: none"> Endoskopické vyšetření s odebráním bioptického vzorku Odebrání bioptického vzorku z prostaty nebo močového měchýře Elektrofyzilogické vyšetření nebo katetrizační ablace pro pravostrannou supraventrikulární tachykardii Nekoronární angiografie Elektivní SKG Implantace kardiostimulátoru nebo ICD 	<ul style="list-style-type: none"> Operace spojené s rozsáhlým poškozením tkání (hrudní, břišní, gynekologické, ortopedické, urologické, cévní) Odběr bioptického vzorku z vysoce prokrvených tkání (játra, ledviny) Neurochirurgické operace Lumbální punkce Litotryse mimotělní rázovou vlnou Perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG) Nefrostomie
<ul style="list-style-type: none"> Léčbu není nutno přerušovat, výkon však neprovádět v době vrcholné aktivity NOAC (2-4 hod po podání), ale při nejnižších koncentracích NOAC (výkon plánovat na dobu podání tablety a NOAC podat po výkonu). Případně u pacientů, kteří užívají NOAC dvakrát denně, může být vhodnější vynechat jednu ranní dávku, tedy výkon napláňovat na 18–24 hod po poslední tabletě (odpoledne) a další dávku podat 6 hod po výkonu (standardní večerní dávka). U dentálních výkonů je možná lokální hemostáza výplachem úst 5% roztokem kyseliny tranexamové v dávce 10 ml po 2 minuty, 5–10 min před zákrokem a 3–4× denně po dobu 1–2 dnů po zákroku (Exacyl 500 mg rozdrtit a rozmíchat v 10 ml vody, roztok je mírně zkalený kvůli nerozpustným pomocným látkám v tabletě a má nahořklou chuť). 	<ul style="list-style-type: none"> Vysazování dle nízkého rizika krvácení U pacientů užívajících NOAC není nutná přemostující terapie (pokud jsou vysazeny dle tabulky vpravo) Opětovné nasazení 24 hod po výkonu či ustálení hemostázy. Nástup účinku za 1-4 hod dle NOAC. 	<ul style="list-style-type: none"> Vysazování dle vysokého rizika krvácení U pacientů užívajících NOAC není nutná přemostující terapie (pokud jsou vysazeny dle tabulky vpravo)

Doporučení k přerušení podávání NOAC před chirurgickým výkonem dle významnosti rizika krvácení a renálních funkcí*

Lék	Riziko krvácení	CrCl (ml/min)	4 dny před výkonem	3 dny před výkonem	2 dny před výkonem	1 den před výkonem	den výkonu	1 den po výkonu	2 dny po výkonu	
dabigatran	Nízké	>80				≥24 h	X	Dle hemostázy a rizika TEN (nástup úč. za 1–4h)		
		50–80				≥36 h	X		X	
		>30				≥48 h	X		X	
	Vysoké	>80				≥48 h	X		X	X
		50–80			≥72 h	X	X		X	X
	>30		≥96 h	X	X	X	X	X		
rivaroxaban	Nízké	>30				≥24 h	X	Dle hemostázy a rizika TEN (nástup úč. za 1–4h)		
	15–30				≥36 h	X	X			
apixaban	Vysoké	>30				≥48 h	X	X	X	
		15–30				≥48 h	X	X	X	

Červená pole: NOAC nepodávat, časový údaj v červeném poli udává, jak dlouho před výkonem by měl být NOAC vysazen. CrCl: clearance kreatininu počítaná dle **Cockcroft-Gaulta**. Kalkulátor k online výpočtu clearance kreatininu najdete na stránkách: www.lekovypruvodce.cz/cs/pro-lekare
*Neplatí pro spinální / epidurální anestezie.

Postup při lehkém krvácení (mírné kožní či slizniční krvácení, lehká epistaxe nebo mírná hematurie): odložit následující dávku/ přerušit léčbu, kontrola hemodynamiky (krevní tlak, puls), krevního obrazu a koagulačních testů. Udržování dostatečné diurézy. Zvážit redukci dávky/změnu NOAC.

Zdroje:

- Čihák R, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 58 (2016) e153–e174.
- Doporučení ČSTH 2015: Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními antikoagulanty (NOACs): dabigatran-etexilát (PRADAXATM), rivaroxaban (XARELTOTM) a apixaban (ELIQUISTM).
- Veitch AM, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. Endoscopy 48 (2016) e1-e18.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer F, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141 (2012) e326–e350.
- Martin K, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis 14 (2016) e1308-e1313
- SPC přípravků: PRADAXA, XARELTO, ELIQUIS, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> [10.1.2017].