

Postup při krvácení a management u nemocných léčených novými perorálními anticoagulancii (NOACs):



dabigatran-etexilát (PRADAXA®), rivaroxaban (XARELTO®), apixaban (ELIQUIS®) a edoxaban (LIXIANA®)

Literatura: SPC přípravků: www.sukl.cz, Doporučení pro bezpečnou léčbu s NOAC: www.csth.cz, www.kardio-cz.cz

Anamnéza pacienta

- ověření zda: pacient užívá NOAC - pokud popřena léčba warfarinem, ptát se cíleně na NOACs, jaký přípravek, jakou dávku, kdy byla užitá poslední dávka, souběžná medikace, komorbidity

Laboratoř

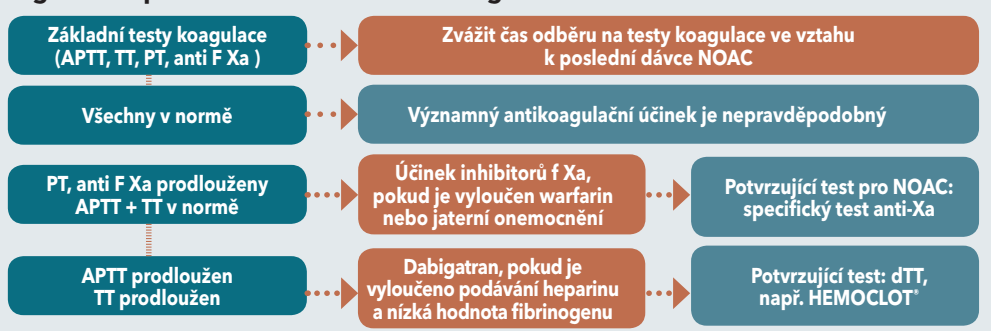
- koagulační testy ke zhodnocení, zda může být koagulopatie příčinou krvácení, pokud užíváno NOAC nutno uvažovat, kdy byla užitá poslední dávka
- zhodnocení renálních funkcí (časový odhad k normalizaci hemostázy)
- zhodnocení celkového stavu pacienta, zejména TK, P, závažnosti krvácení - lehké, středně těžké, závažné

Farmakokinetika NOAC a možnost laboratorního vyšetření

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 hod. po podání	1-4 hod. po podání	2-4 hod. po podání	1-2 hod. po podání
Minimální („through“) koncentrace v plazmě	12-24 hod. po podání	12-24 hod. po podání	16-24 hod. po podání	10-14 hod. po podání
Renální / nerenální clearance adsorbované dávky	20% / 80%	73% / 27%	65% / 35%	50% / 50%
Eliminační poločas	12-17 hod.	12 hod.	5-9 hod. (mladí) 11-13 hod. (staří)	10-14 hod.
PT sec	Nevhodný	Nevhodný	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace	Nevhodný
INR	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
aPTT sec	>2x ULN při minimální („through“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
dTT (Hemoclot)*	V minimu: >200 µg/l: zvýšené riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
Chromogenní metody stanovení anti-Xa(DiXal) s kalibrací *	Nevhodné	Kvantitativní; nálezní porovnat s údaji v SPC apixabanu	Kvantitativní; nálezní porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu	Kvantitativní; nálezní porovnat s údaji v SPC edoxabanu
TT (trombinový čas) sec	Normální hodnoty = nulová koncentrace dabigatranu	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný

* Pozn. Laboratoře by měly vydávat s výsledky i rozmezí hodnoty plasmatických koncentrací NOAC v době maxima a minima účinku. ULN= horní hranice normálních hodnot

Algoritmus pro zhodnocení stavu antikoagulace



CrCl by měla být vypočítána dle Cockcroft-Gaulta

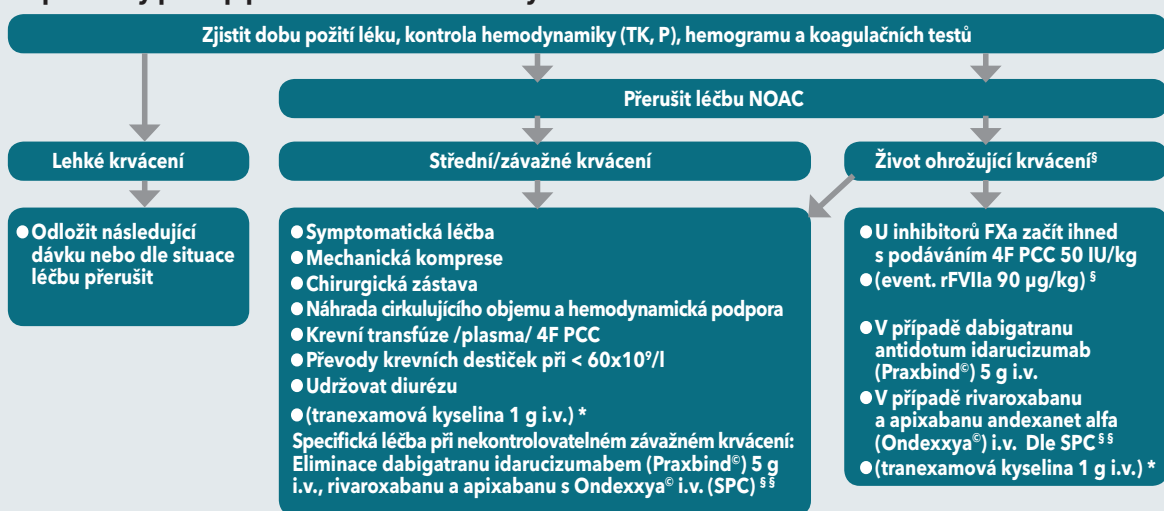
Pro kreatinin v µmol/l:

$$CrCl = \frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{váha [kg]} \times (x 0,85 \text{ žena})}{\text{kreatinin v séru [µmol/l]}}$$

Pro kreatinin v mg/dl:

$$CrCl = \frac{140 - \text{věk [roky]} \times \text{váha [kg]} \times (x 0,85 \text{ žena})}{72 \times \text{kreatinin v séru [mg/dl]}}$$

Doporučený postup při krvácení během léčby s 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 (ŽOK).“ (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)

Indikace a doporučené dávkování NOAC dle SPC (www.sukl.cz)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prevence ischemického iktu při fibrilaci síní (FiS)	150 mg 2x denně; nebo 110 mg 2x denně u nemocných ve věku ≥ 80 let, s CrCl = 30-50 ml/min, nebo při současně léčbě verapamilem, nebo ve věku 75-80 při vyšším riziku krvácení* (včetně gastritidy, ezofagitidy a refluxu)	20 mg 1x denně; nebo 15 mg 1x denně při CrCl = 30-50 ml/min	5 mg 2x denně; 2,5 mg 2x denně za přítomnosti nejméně 2 rizikových faktorů z: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, nebo kreatinin v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)	60 mg 1x denně; nebo 30 mg 1x denně u pacientů s 1 nebo více rizikovými faktory: CrCl = 15-50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitorů P-gp cyklosporinu, erythromycinu či ketakonazolu
Léčba HŽT a PE a prevence rekurence TEN	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 150 mg 2x denně nebo 110 mg 2x denně u rizika krvácení* stejně jako při FiS	15 mg 2x denně 21 dní, poté 20 mg 1x denně v případě zvýšení rizika krvácení* 15 mg 1x denně	léčba TEN 10 mg 2x denně 7 dní, potom 5 mg 2x denně; dále je možná prevence rekurence TEN 2,5 mg 2x denně u nemocných již léčených 6 měsíců 5 mg 2x denně	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 60 mg 1x denně; nebo 30 mg 1x denně u pacientů s 1 nebo více rizikovými faktory: CrCl = 15-50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitorů P-gp cyklosporinu, erythromycinu či ketakonazolu
Prevence TEN v ortopedii (náhrada kyčelního anebo kolenního kloubu)	220 mg 1x denně; nebo 150 mg 1x denně u nemocných ≥ 75 let, s CrCl = 30-50 ml/min, nebo současně léčených verapamilem, amiodaronem nebo chinidinem	10 mg 1x denně	2,5 mg 2x denně	není indikace
Prevence aterotrombotických příhod po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami biomarkerů	není indikace	2,5 mg 2x denně **	není indikace	není indikace
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHs) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD)	není indikace	2,5 mg 2x denně ***	není indikace	není indikace

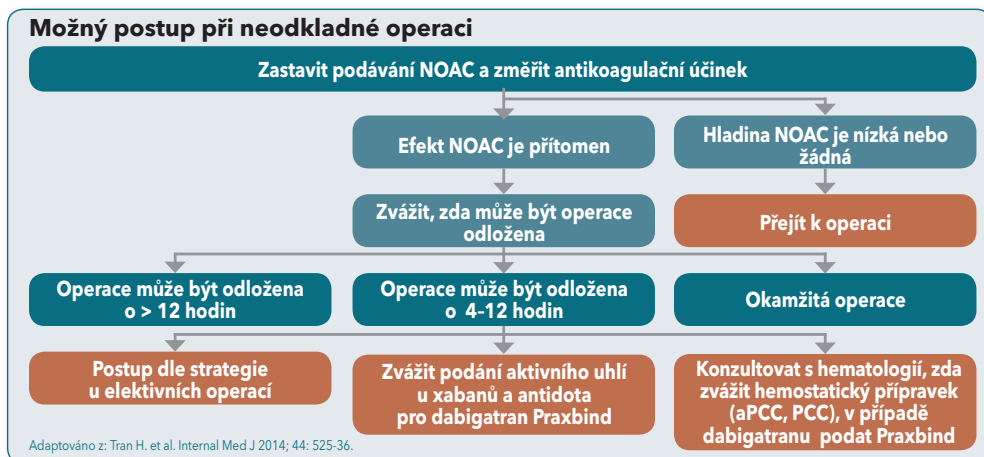
* závisí na vyhodnocení individuálního rizika krvácení a trombotizace

** spolu s ASA 75-100 mg, nebo ASA 75 mg spolu s klopidogrelem 75 mg

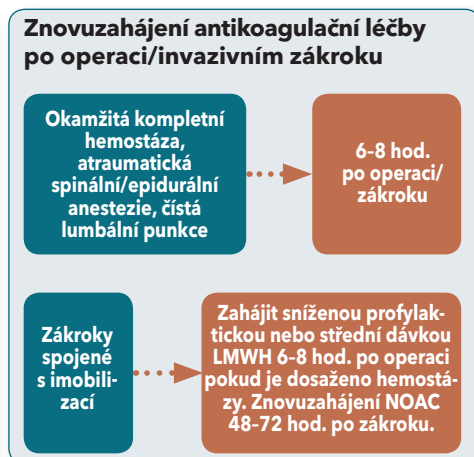
*** spolu s ASA 75-100 mg

Přerušeni léčby před plánovanou operací/invazivním zákrokem v závislosti na CrCl a riziku krvácení

CrCl	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban	
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
≥80 ml/min	≥24 hod.	≥48 hod.	≥24 hod.	≥48 hod.
50-80 ml/min	≥36 hod.	≥72 hod.	≥24 hod.	≥48 hod.
30-50 ml/min	≥48 hod.	≥96 hod.	≥24 hod.	≥48 hod.
15-30 ml/min	není indikován	není indikován	≥36 hod.	≥48 hod.
<15 ml/min	není oficiální indikace pro použití			



Adaptováno z: Tran H. et al. Internal Med J 2014; 44: 525-36.



- **Antidotum:** V případě dostupnosti použít při život ohrožujícím krvácení a nebo nekontrolovaném krvácení a při neodkladné operaci/výkonu (v poslední indikaci jen Praxbind®)
- **Léčbu není nutno přerušovat, neprovádět však v době vrcholné aktivity NOAC (2.-4. hod po požití) při:** kardioverzi, drobné kožní incisi, nekomplikované extrakci 1-3 zubů, endoskopii bez biopsie, zákroku pro kataraktu či glaukom; provedení ablace a dalších zákroků upravují doporučení České kardiologické společnosti podle EHRA 2018 dostupné na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865018300535>
- Dále dle těchto doporučení není u pacientů léčených NOAC nutný ani předoperační bridging LMWH vzhledem k predikovatelnému poklesu antikoagulačního účinku a je zde také uvedena možnost použít při vyšším riziku krvácení u nemocných s fibrilací síní a ICHS modifikovanou kombinací NOAC rivaroxabanu 15 mg 1x nebo dabigatranu 110 mg/150 mg 2x pouze s clopidogrelem bez ASA.
- **Spinální/epidurální anestezie:**
 - Dabigatran - katetr zavést při funkční hemostáze, další dávka nejdříve 2 hod. po vyjmutí katetru
 - Rivaroxaban - katetr zavést v době min. účinku, neodstraňuje se dříve než za 18 hod. po posledním podání, další dávka se nepodá dříve než 6 hod. po vyjmutí katetru
 - Apixaban - katetr zavést za 20-30 hod. po poslední dávce, další dávka za 5 hod. po vyjmutí katetru

V případě potřeby/nejasností volat: **Jméno:**

tel.:

Hematolog/Trombotické centrum:

tel.: