

weight heparin) při léčbě VTE související s rakovinou, ačkoli rivaroxaban a edoxaban vykazovaly vyšší míru krvácení, zejména u gastrointestinálních nádorů. Rakovina se navíc jeví jako významný rizikový faktor pro NVAf (13).

Lékové interakce jsou důležité u léků, které jsou metabolizovány prostřednictvím systému cytochromu P450 a efluxního transportéru P-glykoprotein. Plazmatické hladiny DOACs mohou být, a tím i jejich antikoagulační účinky, ovlivněny současným užíváním silných inhibitorů cytochromu P450 a P-glykoproteinu. Souběžně s DOACs by neměly být používány klaritromycin, flukonazol, itraconazol, amiodaron, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a inhibitory proteáz. Amiodaron, digoxin, diltiazem, klaritromycin a flukonazol byly spojeny se zvýšeným rizikem GIB (2, 14).

Dále riziko GIB mohou zvyšovat index tělesné hmotnosti (BMI – Body Mass Index) $\geq 25,0$ kg/m², srdeční selhání (HF-heart failure), hyperurikemie, polyfarmacie ≥ 5 léků, vyšší dávky dabigatranu (150 mg dvakrát denně), etnikum (západní populace), anémie (2).

Prevence gastrointestinálního krvácení asociovaného s léčbou direktními antikoagulancií

Ke stanovení rizika krvácení u pacientů s AF užívajících warfarin lze využít **HAS-BLED skóre**. Prokázalo však omezenou přesnost a vyžaduje hodnocení kvality antikoagulace warfarinem pomocí monitorace INR v cílovém rozmezí, což nelze aplikovat na pacienty užívající DOACs. Pro hodnocení individuálního rizika krvácení u pacientů s AF užívajících DOACs lze použít **DOAC skóre**. Mělo silnější prediktivní hodnotu než HAS-BLED a bylo schopno předpovědět krvácení v samostatných velkých multinárodních kohortách, což podporuje jeho obecnou platnost. Pro pacienty s VTE užívajících OACs byla vyvinuta různá skóre rizika krvácení, např. **ACCP** (ACCP-American College of Chest Physician) a **VTE-BLEED** skóre. Celkově většina skóre vykazovala pouze mírnou schopnost předpovídat závažné krvácení, přičemž VTE-BLEED bylo nejcitlivější u pacientů léčených DOACs (2, 5, 15, 16).

Pacienti zahajující léčbu DOACs by měli být vyšetřeni na onemocnění jater a ledvin. Tak lze vybrat lék, který má nejvhodnější účinek a bezpečnostní profil vzhledem k pacientovým komorbiditám. 80 % dabigatranu se vylučuje ledvinami. Dabigatran je kontraindikován v případě těžké poruchy funkce ledvin, CrCl <30 ml/min. Eliminace rivaroxabanu je z 50 % hepatobiliární a proto by rivaroxaban neměli dostávat pacienti s jaterním onemocněním Child-Pugh třídy B nebo C (2).

Edoxaban je jediným z DOACs vyžadujícím snížení dávky v závislosti na tělesné hmotnosti pro léčbu VTE i AF. Pokud pacient váží <60 kg, je nutná redukce dávky edoxabanu z 60 mg na 30 mg denně (2).

Kombinace všech OACs s NSAIDs a koxiby nejsou doporučovány. Při nutnosti jejich souběžného užívání se dává přednost koxibům před tradičními NSAIDs (2).

Pacienti s anamnézou VCHGD mají být vyšetřeni na přítomnost HP a v případě jeho průkazu by měli podstoupit eradikační léčbu v rámci prevence krvácení. HP-eradikační léčba zlepšuje bezpečnostní profil léčby DOACs, zejména u křečkových pacientů (2).

Volba antikoagulancií u **onkologických pacientů** závisí na typu nádoru, riziku krvácení, souběžných lécích a komorbiditách. Pro léčbu s nádorem asociované trombózy během prvních 6 měsíců je vhodnou volbou LMWH, zejména u pacientů s malignitami gastrointestinálního traktu a urogenitálního systému, aby se snížilo riziko krvácení, ale účinnými alternativami jsou i DOACs, jako je apixaban, edoxaban a rivaroxaban. Warfarin zůstává sekundární volbou vyhrazenou pro případy, kdy LMWH nebo DOACs nelze použít. I pro dlouhodobou terapii zůstávají vhodnými možnostmi LMWH a DOACs, což potvrzují klinické studie a guidelines, které kladou důraz na individualizovanou péči a možnost sníženého dávkování. V metaanalýze, která zahrnovala nedávno publikované observační studie s cílem posoudit reálné důkazy o DOACs ve srovnání s VKAs u pacientů s AF a nádorovým onemocněním, bylo použití DOACs spojeno se sníženým rizikem trombotických a krvácivých příhod (MB, ICH, GIB). Dabigatran a apixaban ve srovnání s VKAs byly spojeny s nižším rizikem MB. Rivaroxaban však ve srovnání s VKAs neprokázal významné snížení rizika MB (17, 18).

Souběžná terapie inhibitory protonové pumpy

U pacientů současně užívajících OACs a PPIs byly DOACs celkově spojeny s nižším rizikem krvácení z horní části trávicího traktu (UGIB) ve srovnání s warfarinem. U pacientů léčených PPIs mohou být DOACs upřednostňovány před warfarinem z hlediska snížení rizika UGIB, MGIB a mortality. Redukce rizika byla výraznější u dabigatranu než u rivaroxabanu a apixabanu. Nejmenší snížení rizika GIB vykazoval rivaroxaban. U všech druhů OACs s výjimkou edoxabanu byla koterapie PPIs asociovaná se snížením pravděpodobnosti celkového a závažného UGIB o 24–44 %. Užívání PPI však není relevantní pro snížení rizika krvácení z jiných míst GIT, zejména kolon. Protektivní účinek PPIs na celkové UGIB byl významnější u současných uživatelů protidestičkové léčby nebo NSAIDs a u pacientů ve vysokém riziku krvácení (věk >75 let, historie GIB, HAS-BLED skóre ≥ 3 , základní gastrointestinální onemocnění). V absolutním měřítku byl protektivní účinek mírný a největší byl u vysoce rizikových pacientů (19, 20, 21).

Léčba krvácení u pacientů užívajících orální antikoagulancia

U pacientů s akutním GIB užívajících antikoagulační léčbu (VKAs, DOACs) se doporučuje tato vysadit (22).

U pacientů užívajících VKAs a s hemodynamickou nestabilitou by měla být podána nízká dávka vitamínu K doplněná intravenózním PCC (PCC – prothrombin complex concentrate), nebo FFP (FFP – fresh frozen plasma), pokud PCC není k dispozici. Nemělo by však dojít ke zpoždění endoskopie a endoskopické hemostázy. Antikoagulační účinek VKAs se měří pomocí INR (22).

U pacientů užívajících DOACs a se **závažným** probíhajícím krvácením by mělo být zváženo použití reverzního agens/antidota nebo intravenózního PCC. Vzhledem ke specifické farmakodynamice DOACs, je důležité znát čas poslední dávky DOACs, protože většina DOACs má 8 až 12hodinový poločas a jejich účinek mizí do 24 hodin. Ke stanovení antikoagulační aktivity DOACs lze využít například dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time – dTT, Hemoclot) pro dabigatran a vyšetření