

JAK PŘEDEPISOVAT NOACS BEZPEČNĚ A ÚČINNĚ



MUDr. Hana Skalická, CSc., FESC

Olomouc 20. 1. 2017

1. Sjezd České asociace ambulantních kardiologů

NOACS V KLINICKÉ PRAXI

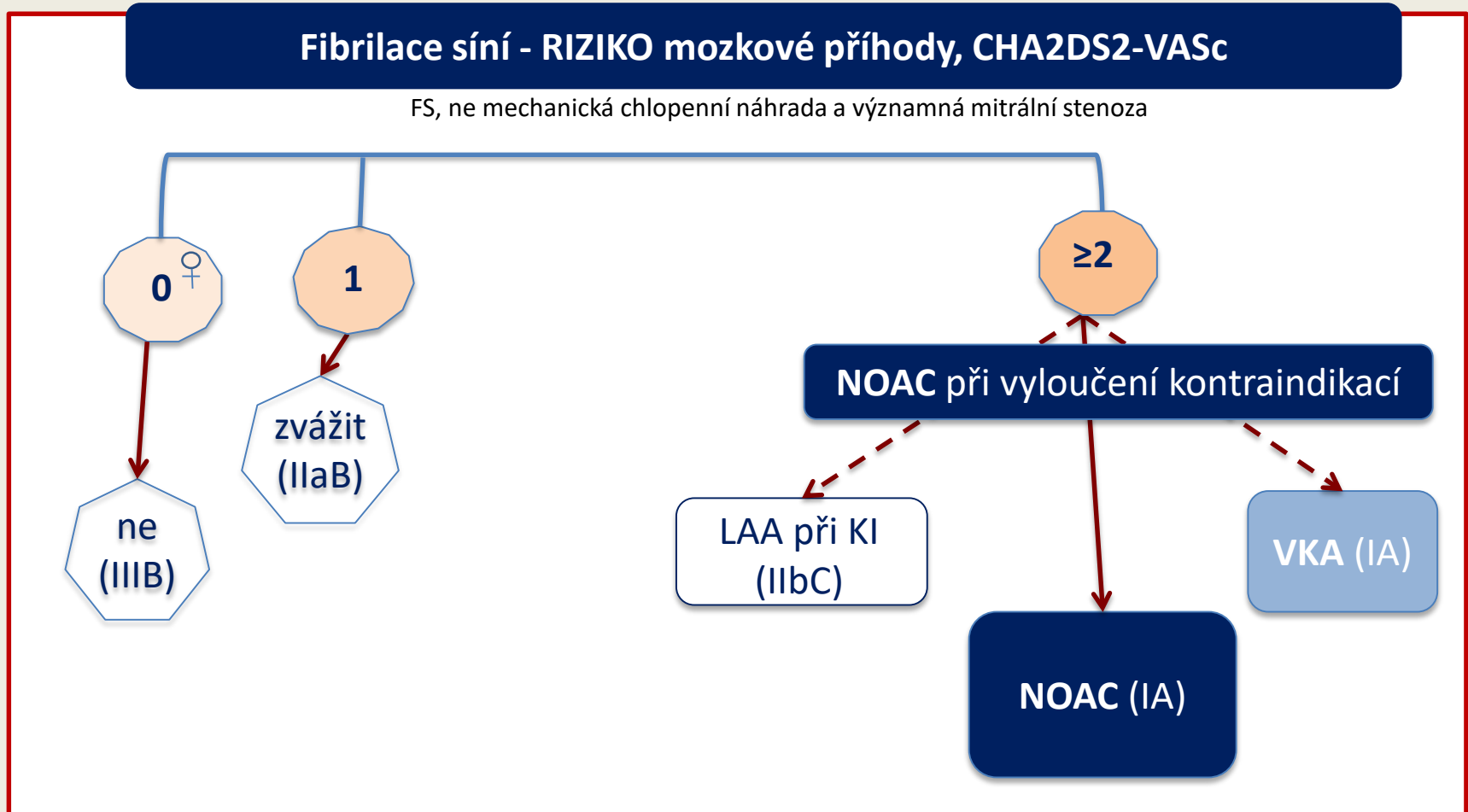
Výsledky dlouhodobých studií a doporučení směřují k jednoznačnému cíli
k rozšířenému podávání NOAC.

První indikací prevence tromboembolických příhod v rámci ortopedických operací
- preparát podávaný omezenou dobu (Dabigatran podávaný v dávce 110 a 75 mg)

Tč nejrozšířenější podávání prevence mozkových příhod u nemocných s nevalvulární
fibrilací síní NOACs (Dabigatran 2x150 mg, 2x 110 mg) trvale.

Novější indikace (léčba a prevence rekurence žilní trombózy a plicní embolie)
Omezenou dobu, obvykle 6 měsíců až rok.

DOPORUČENÍ ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE 2016



Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

INDIKACE – KONTRAINDIKACE DABIGATRANU

INDIKACE PRADAXY

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní, s jedním nebo více rizikovými faktory: CMP, TIA, věk nad 75 let, srdeční selhání nad NYHA II, DM, hypertenze
Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence rekurence

DÁVKOVÁNÍ

2x150 mg, 2x110mg (věk, tělesná hmotnost a funkce ledvin, současné podávání Verapamilu)

KONTRAINDIKACE

Hypersenzitivita na účinnou látku, těžká porucha funkce ledvin (před zahájením terapie a 1x ročně nutné kontrolovat renální funkce)

Stavy spojené s rizikem krvácení (GIT, malignity, úrazy, 2x zvýšené jaterní testy)

PŘEVOD MEZI ANTIKOAGULANTII

Warfarin → **Dabigatran**

pokles hodnoty INR pod 2,0 umožňuje zahájit podávání Dabigatranu v plné dávce

Dabigatran → **Warfarin**

Dabigatran a Warfarin podávat současně nedojde ke vzestupu INR nad 2 (INR je pouze orientační - zakreslené hodnoty, kontrolní hodnota INR je možná až 2 dny po vysazení Dabigatranu)

Heparin/LMWH → **Dabigatran**

- při kontinuální infuzi nasadit ihned v návaznosti na ukončení infuze
- při bolusovém podávání podat za 0-2 hodin před další plánovanou dávkou bolusu

Dabigatran → **LMWH/heparin**

- podání LMWH by mělo být zahájeno 12 hodin po poslední dávce (v době, kdy by měla následovat další dávka Dabigatranu)
- pokud převádíme nemocného na heparin – nemělo by být zahájeno bolusem

KRVÁCENÍ PŘI PODÁVÁNÍ ANTIKOAGULANTIÍ

Riziko každodenní praxe v souvislosti s podáváním antikoagulantů:
KRVÁCENÍ

neplánované urgentní výkony
a traumata



příprava k plánovaným operacím



Studie RE-LY: z 18 113 pacientů, 359 podstoupilo **urgentní výkon (roční výskyt 2%)**
Studie ARISTOTLE: z 18 201 pacientů, 266 podstoupilo **urgentní výkon (roční výskyt 1,5%)**

DABIGATRAN A PŘÍPRAVA K OPERACI

	DABIGATRAN
Cílový faktor	Ila (trombin)
Způsob podání	perorálně
Prolék	ano
Dávkování	2xdenně
Biologická dostupnost	6,5
Střední biologický poločas	12-14 hodin
Renální clearance	85
Doba do C ^{max}	1,25-3

Před operací
vysazení NOAC
na dobu odpovídající
**3 násobku poločasu
(24-48 hodin),**
u nemocných s renální
insuficiencí
**5 násobku poločasu
(3-4 dny)**

DABIGATRAN A PŘÍPRAVA K OPERACI

	DABIGATRAN
Cílový faktor	Ila (trombin)
Způsob podání	perorálně
Prolék	ano
Dávkování	2xdenně
Biologická dostupnost	6,5
Střední biologický poločas	12-14 hodin

Před operací
vysazení NOAC
na dobu odpovídající
**3 násobku poločasu
(24-48 hodin),**
u nemocných s renální
insuficiencí

Renál	DABIGATRAN renální funkce	nízké riziko krvácení	vysoké riziko krvácení
Doba	CrCl ≥80 ml/min	≥24 hodin	≥48 hodin
	CrCl 50-80 ml/min	≥36 hodin	≥72 hodin
	CrCl 30-50 ml/min	≥48 hodin	≥96 hodin
	CrCl <30	podávání dabigatranu je kontraindikováno	

KRVÁCENÍ PŘI OPERAČNÍCH VÝKONECH

Riziko krvácení při operacích a invazivních výkonech

nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko
stomatologické výkony	břišní operace	neurochirurgické operace
<ul style="list-style-type: none"> • extrakce 1-3 zubů • parodontální výkony • uložení implantátu 	torakotomie	hrudní chirurgie
	plastická chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • srdeční operace v mimotělním oběhu • kompletní levostranná izolace plicních žil
dermatologické výkony		břišní chirurgie
<ul style="list-style-type: none"> • incize, excize • povrchových tkání 		<ul style="list-style-type: none"> • resekce aneurysmatu břišní aorty
oční operace katarakta		velké cévní rekonstrukční operace
artroskopické operace		velké ortopedické operace
endoskopické výkony		<ul style="list-style-type: none"> • endoprotézy kyčelních a kolenních kloubů
		biopsie solidních nádorů
		<ul style="list-style-type: none"> • ledviny, játra
		spinální epidurální anestezie
		<ul style="list-style-type: none"> • diagnostická lumbální punkce

DABIGATRAN, ANTIKOAGULAČNÍ ÚČINEK

DABIGATRAN

poslední dávka

antikoagulační účinek
ANO

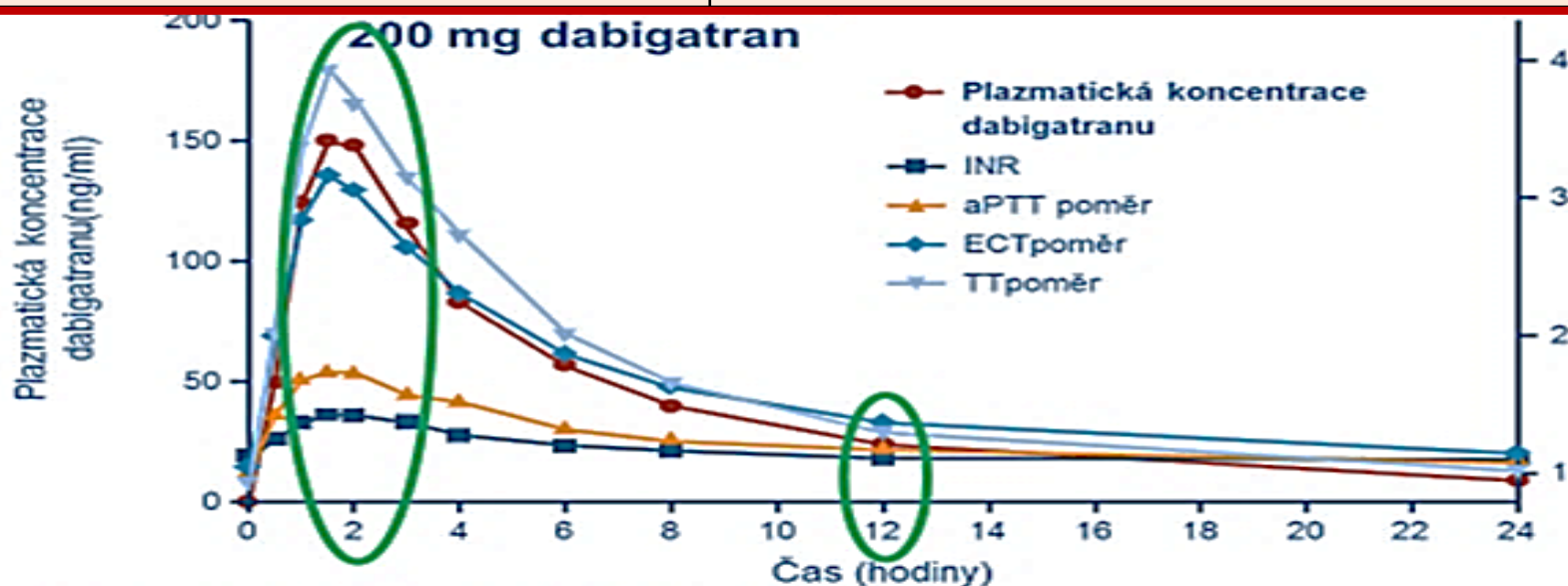
antikoagulační účinek
NE
nebo velmi nízká hladina

aPTT sec

> 2x ULN může ukazovat vyšší riziko krvácení

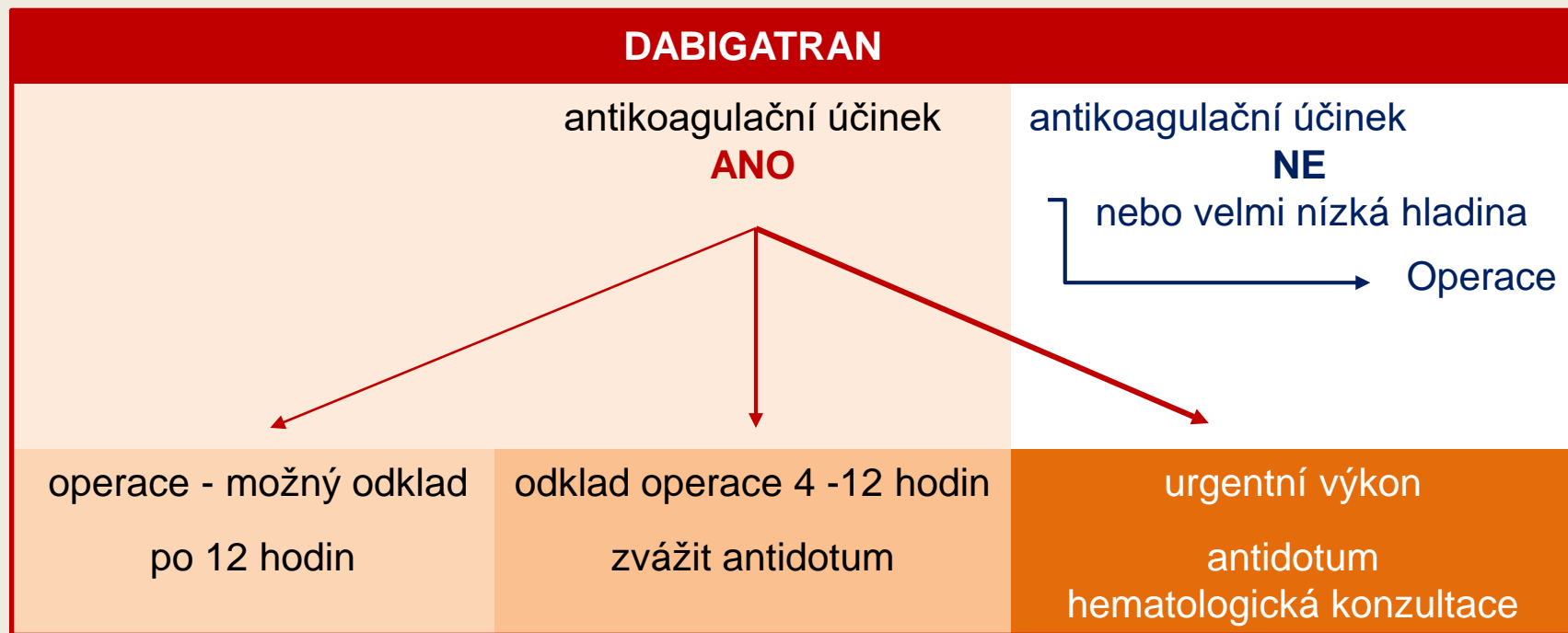
dTT (dilutovaný trombinový čas Hemoclot)

v minimu: do 200ug/l, zvýšené riziko krvácení



Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007;64:292–303

DABIGATRAN, KRVÁCENÍ A URGENNOST VÝKONU



ČSTH : Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených NOACs dabigatran-etexilát (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™)

DABIGATRAN, POSTUP PŘI KRVÁCENÍ

Zhodnotit hemodynamický stav

provést koagulační testy aPTT, diluční trombinový test (Hemocult)

krvácení lehké

odložit další dávku nebo přerušit léčbu

střední až těžké krvácení

symptomatická podpůrná léčba
mechanická komprese, chirurgická zástava
náhrada tekutin, krevní transfuze, kontrola diurézy
krevní transfuze
živočišné uhlí per os
pokud byl podán lék nedávno

život ohrožující krvácení

zvážit podání rFVIIa 90 ug/l, PCC (25 IU/kg)
filtrace přes aktivní uhlí / hemodialýza (Dabigatran)
ztráta objemu cirkul krve nad 50%, podat i.v. fibrinogen 3-4g



DABIGATRAN, POSTUP PŘI KRVÁCENÍ

Zhodnotit hemodynamický stav

provést koagulační testy aPTT, diluční trombinový test (Hemocult)

krvácení lehké

odložit další dávku nebo přerušit léčbu

střední až těžké krvácení

symptomatická podpůrná léčba
mechanická komprese, chirurgická zástava
náhrada tekutin, krevní transfuze, kontrola diurézy

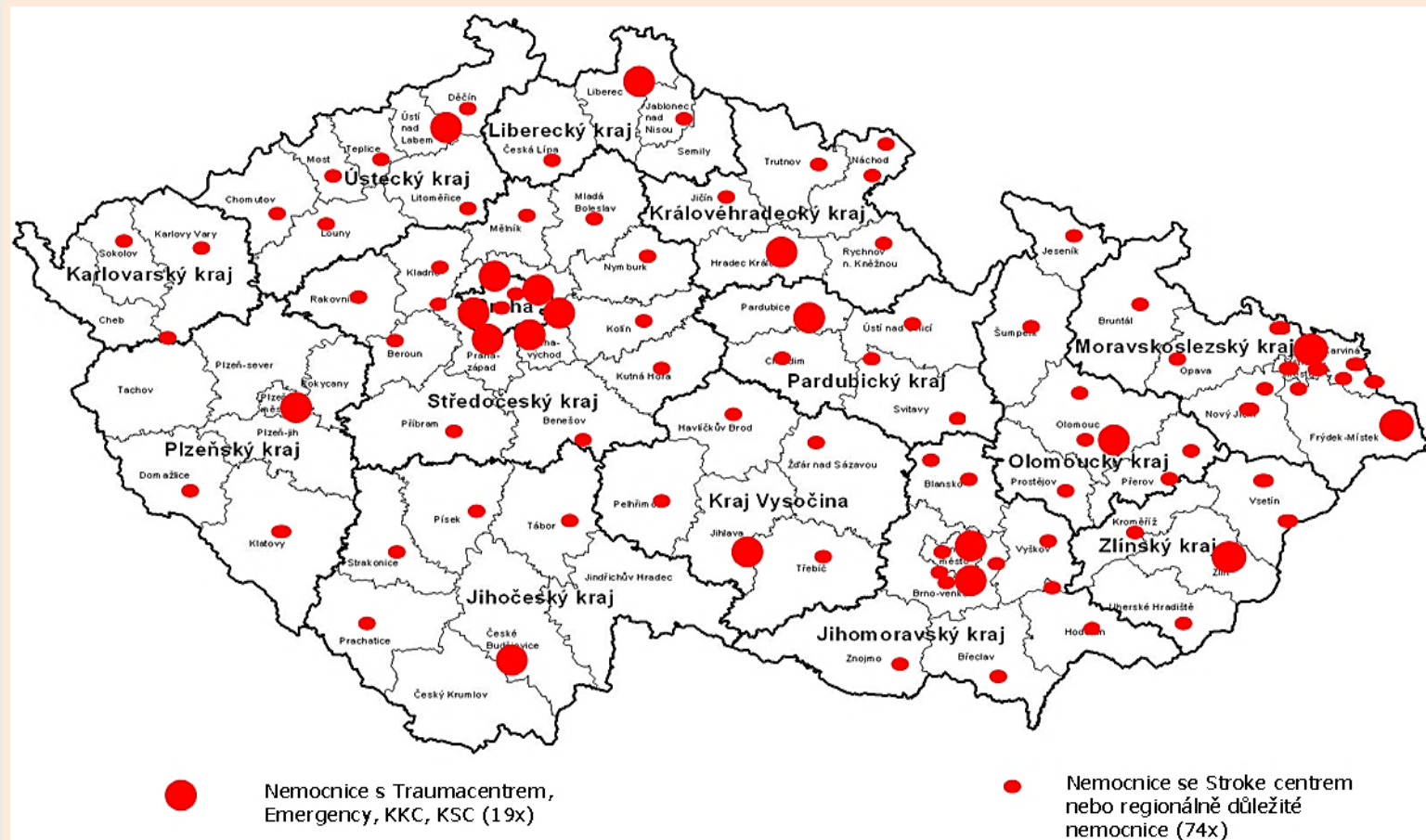
Dabigatran – při život ohrožujícím krvácení specifické antidotum idarucizumab (Praxbind) 5g i.v.

život ohrožující krvácení

zvážit podání rFVIIa 90 ug/l, PCC (25 IU/kg)
filtrace přes aktivní uhlí / hemodialýza (Dabigatran)
ztráta objemu cirkul krve nad 50%, podat i.v. fibrinogen 3-4g



PRAXBIND V ČR, 96 NEMOCNIC



PODÁNÍ PRAXBINDU V ČR 2016

Datum	KRVÁCENÍ, iCMP	Datum	AKUTNÍ VÝKON, TRAUMA
28.1.2016	Akutní výkon - bypass pro ischemickou CMP	12.1.2016	Úraz - zlomená žebra
11.2.2016	Akutní výkon - operace pro krvácení do GIT	18.2.2016	Úraz - zlomená žebra, pneumotorax
26.3.2016	Krvácení do GIT v důsledku akutního selhání ledvin	19.2.2016	Akutní výkon - neurochirurgická operace páteře
4.4.2016	Krvácení do GIT	19.2.2016	Akutní výkon - operace výpotku v oblasti ucha
9.4.2016	Intrakraniální krvácení	10.3.2016	Akutní výkon - hrudní drenáž pro spontánní pneumotorax
28.4.2016	Sepse, krvácení do GIT	27.3.2016	Akutní výkon - amputace DK z důvodu gangrény
30.5.2016	Srdeční tamponáda - výpotek po předchozí katetrizaci	5.4.2016	Akutní výkon - lumbální punkce pro podezření na zánět mozkových blan
5.6.2016	Krvácení do GIT	17.4.2016	Zlomenina
19.6.2016	Akutní výkon - kanylace pro ledvinovou nedostatečnost	24.4.2016	Náhlá příhoda břišní
19.6.2016	Krvácení do GIT	24.6.2016	Akutní výkon - disekce aorty
24.6.2016	Krvácení do GIT při selhání ledvin dehydratace, průjeme	20.7.2016	Úraz (pád z houpačky) - zlomenina pánve s protržením močového měchýře
19.7.2016	Krvácení z konečníku - hemoragický šok	2.3.2016	Úraz (pád na hlavu) - subdurální krvácení
28.9.2016	iCMP podán PXB následně akutní trombolýza, dobrá prognóza	18.8.2016	Náhlá příhoda břišní
10.10.2016	Enterorhagie s koaguly, Tu tlustého střeva,	26.8.2016	Náhlá příhoda břišní
15.10.2016	Krvácení GIT	27.8.2016	Náhlá příhoda břišní
28.11.2016	Krvácení z nosu doma, hemoragický šok, podán PX, úmrtí	13.9.2016	Neurochirurgický výkon
26.11.2016	Masivní hematurie, podán Praxbind - krvácení ustalo	20.9.2016	Srdeční selhání, akutní selhání ledvin, dialýza
4.12.2016	iCMP - podán Praxbind, následně akutní trombolýza	12.10.2016	Selhání ledvin, cholelystemie
13.12.2016	Krvácení do GIT - vředová choroba žaludku	19.10.2016	Uskřinutá kýla
21.12.2016	Intrakraniálním krvácení, nekontrolovaná hypertenze,	5.11.2016	Úraz s následným intrakraniálním krvácením
27.12.2016	Krvácení do GIT	6.11.2016	Náhlá příhoda břišní
		8.11.2016	Náhlá příhoda břišní - uskřinutá kýla
		10.11.2016	Zlomenina humeru + compartment syndrom, zvýšené aPTT, podán Praxbind
		14.11.2016	Náhlá příhoda břišní - uskřinutá kýla,
		17.11.2016	Náhlá příhoda břišní - podán PXB, apendektomie
		19.12.2016	Náhlá příhoda břišní - uskřinutá kýla
		23.12.2016	subdurální hematoma post-traumatický

PODÁNÍ PRAXBINDU V ČR

Datum	KRVÁCENÍ, iCMP	Datum	AKUTNÍ VÝKON, TRAUMA
28.1.2016	Akutní výkon - bypass pro ischemickou CMP	12.1.2016	Úraz - zlomená žebra
11.2.2016	Akutní výkon - operace pro krvácení do GIT	18.2.2016	Úraz - zlomená žebra, pneumotorax
26.3.2016	Krvácení do GIT v důsledku akutního selhání ledvin	19.2.2016	Akutní výkon - neurochirurgická operace páteře
4.4.2016	Krvácení do GIT	19.2.2016	Akutní výkon - operace výpotku v oblasti ucha
9.4.2016	Intrakraniální krvácení	10.3.2016	Akutní výkon - hrudní drenáž pro spontánní pneumotorax
28.4.2016	Sepse, krvácení do GIT	27.3.2016	Akutní výkon - amputace DK z důvodu gangrény
30.5.2016	Srdeční tamponáda - výpotek po předchozí katetrizaci	5.4.2016	Akutní výkon - lumbální punkce pro podezření na zánět mozkových blan
5.6.2016	Krvácení do GIT	17.4.2016	Zlomenina
19.6.2016	Akutní výkon - kanylace pro ledvinovou nedostatečnost	24.4.2016	Náhlá příhoda břichní
19.6.2016	Krvácení do GIT	24.6.2016	Akutní výkon - disekce aorty
24.6.2016	Krvácení do GIT při selhání ledvin dehydratace, podán Praxbind	26.6.2016	Úraz (pád z houpačky) - zlomenina pánve s protržením močového měchýře
19.7.2016	Krvácení z konečníku - hemoragický šok	26.6.2016	Úraz (pád na hlavu) - subdurální krvácení
28.9.2016	iCMP podán PXB následně akutní trombolýza	26.8.2016	Náhlá příhoda břichní
10.10.2016	Enterorhagie s koaguly, Tu tlustého střeva	26.8.2016	Náhlá příhoda břichní
15.10.2016	Krvácení GIT	27.8.2016	Náhlá příhoda břichní
28.11.2016	Krvácení z nosu doma, hemoragická diatéza, podán PX, úmrtí	13.9.2016	Neurochirurgický výkon
26.11.2016	Masivní hematurie, podán Praxbind, krvácení ustalo	20.9.2016	Srdeční selhání, akutní selhání ledvin, dialýza
4.12.2016	iCMP - podán Praxbind, následně trombolýza	12.10.2016	Selhání ledvin, cystektomie
13.12.2016	Krvácení do GIT - vředová krvácení, podán Praxbind, 41%	19.10.2016	Uskřinutá kýla
21.12.2016	Intrakraniálním krvácením, následně podána hypertenze,	5.11.2016	Úraz s následně intrakraniálním krvácením
27.12.2016	Krvácení do GIT	6.11.2016	Náhlá příhoda - uskřinutá kýla
		8.11.2016	Náhlá příhoda - uskřinutá kýla
		10.11.2016	Zlomenina hlavy - compartment syndrom, zvýšené aPTT, podán Praxbind
		14.11.2016	Náhlá příhoda - uskřinutá kýla,
		17.11.2016	Náhlá příhoda - podán PXB, apendektomie 59%
		19.12.2016	Náhlá příhoda - uskřinutá kýla
		23.12.2016	subdurální krvácení - m post-traumatický

NOAC DOPORUČENÍ A PŘEDPISY ÚHRADY

Výsledky dlouhodobých studií a doporučení směřují k jednoznačnému cíli **k rozšířenému podávání NOAC (FS).**

Postupně se rozšiřují: indikace (léčba žilní trombózy a plicní embolie)

Výhledově lze předpokládat, že předepisování těchto přípravků bude **bez omezení odborné specializace.**




V klinické praxi kritéria doporučení přesahují možnosti úhrad zdravotními pojišťovny. Proto jsou vyžadována striktní pravidla pro předepisování NOAC.

Vzhledem k dlouhodobým postojům politickým, je výrazně negativně ovlivňován pacientův finanční podíl na léčbě, je **prakticky jedinou cestou úhrada zdravotními pojišťovny**

PRAVIDLA PŘEDEPISOVÁNÍ NOAC

- předepisující lékař je povinen dodržovat **indikace** ke konkrétnímu preparátu, tak, jak jsou předložena **v souhrnných informacích o přípravku**.
- všechny léčivé přípravky prochází složitým zákonným procesem, vedoucím ke stanovení ceny léčivých přípravků, ale i ke stanovení podkladů pro úhrady zdravotními pojišťovnami

	počet záznamů	počet stran	podmínky úhrady
Pradaxa	19	175	ano
Xarelto	40	184	ano
Eliquis	15	78	ano
celkem	64	435	

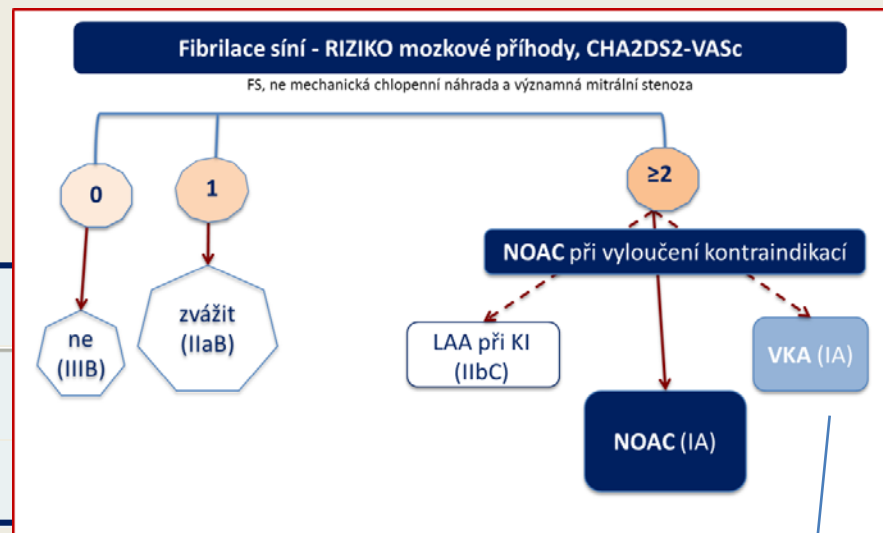
Samostatně je možné najít léky skupiny NOAC se souhrnnými informacemi tak, jak probíhaly jejich registrace SÚKL (EU).

Na webových stránkách SUKL jsou všechna tato pravidla dostupná ([www. sukl.cz](http://www.sukl.cz))

NOAC A PODMÍNKY ÚHRADY

www.sukl.cz

PRADAXA 150 MG	150MG CPS DUR 60X1 I
0168373 EU/1/08/442/011	pradaxa.pdf pradaxa.pdf B01AE07
PRADAXA 110 MG	110MG CPS DUR 10X1 I
0029326 EU/1/08/442/005	pradaxa.pdf pradaxa.pdf B01AE07
PRADAXA 75 MG	75MG CPS DUR 10X1 I
0029322 EU/1/08/442/001	pradaxa.pdf pradaxa.pdf B01AE07



Základní

Doprovodné texty

Ceny a úhrady

Dostupnost

Dovoz ve zvláštním režimu

Kontakty

1. Přípravek předepisuje internista, neurolog, kardiolog, angiolog, hematolog a geriatr v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu, tj.: - nemožnost pravidelných kontrol INR - nežádoucí účinky při léčbě warfarinem - nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí

Naši výhodou je, že zástupci firem znají tyto materiály a snaží se nám orientaci zjednodušit formou zkrácených SPC, zkrácených podmínek úhrady.

VZP problémy a jejich řešení

V roce 2014 a 2015 probíhaly **VZP revize** některých nemocnic a zdravotnických zařízení cíleně zaměřené na předepisování NOAC
Jednání za účasti zástupců odborných společností, SAS a zástupců VZP.
Zápisy těchto schůzek jsou volně dostupné na webu VZP.

1. Nemožnost pravidelných kontrol INR

Lze akceptovat jen výjimečně, neboť náběry INR lze realizovat cestou praktického lékaře (např. metodou POCT), službou home care

Neakceptovatelné případy:

- polymorbidní špatně pohyblivý pacient,
- pacient nechce docházet na kontroly INR, odmítá dodržovat warfarinovou dietu,
- pacient je senior žijící sám, bydliště na odlehlém místě se špatnou dopravní obsluhností
- pacient se často stěhuje, křehké žíly apod.

www.vzp.cz

VZP problémy a jejich řešení

2. Nežádoucí účinky při léčbě Warfarinem

- Musí se jednat o závažné nežádoucí účinky **vyžadující lékařskou intervenci**
- **Krvácení** samo o sobě není takovým nežádoucím účinkem, který by měl nutně vést k převedení pacienta na NOAC. Dle SPC jsou krvácivé stavy častou komplikací (1-10%) léčby Warfarinem,
- VZP konstatuje, **že krvácení do CNS při léčbě Warfarinem bude akceptovat jako nežádoucí účinek**, stejně tak bude jako **možný důvod k převedení na NOAC**

Neakceptovatelné případy:

anamnestické údaje jako hematomy, krvácení z dásní, epistaxe, menstruační krvácení s hodnotami INR v terapeutickém rozmezí,
pouhé konstatování pacient netoleruje Warfarin, pacient má „svědivku“.

3. Nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0-3,0, tzn. 2 z 6 měření nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí:

- Musí být zdokumentováno vyšetření INR v průběhu alespoň dvou měsíců, s doloženým dávkováním Warfarinu, dále musí být dokumentováno, že pacient byl edukován stran užívání a dietního režimu
- Hodnoty INR se hodnotí mimo iniciální fázi léčby ne v průběhu jednoho týdne metodou POCT

www.vzp.cz

VZP A VÝSLEDNÁ POZITIVA

- Preskripce v **kardiocentrech i kardiologických ambulancích**

Potřeba časně kardioverze u pacientů s FS a nízkým rizikem CHA2DS2-VASc (0-1)
antikoagulační léčba pokračuje 4 týdny po provedené kardioverzi, při zdokumentovaném stabilním SR, následně možno léčbu NOAC ukončit

- Preskripce pouze v **kardiocentrech**

Katetrizační ablace fibrilace síní u nízkorizikových pacientů s paroxysmální FS bez strukturálního poškození myokardu, léčba NOAC po dobu 3 měsíců po provedení katetrizační ablace. Při zdokumentovaném SR (7denní holterovské monitorování) a nízkém riziku tromboembolizmu možno léčbu ukončit

- Preskripce **neurologem**

Pacient po prodělané ischemické CMP s vysokým rizikem intrakraniálního krvácení. Pacienti indikovaní k antikoagulační léčbě s vysoce rizikovými zdroji potenciálního intrakraniálního krvácení (AV malformace, kavernomy)

NOAC V KARDIOLOGICKÉ AMBULANCI

NOAC indikovaná a nasazená v kardiocentrech/ nemocnicích:

Léčba může pokračovat jako hrazená služba v ambulantním režimu (tj. na recept)
v případě, že jsou splněna indikační omezení úhrady



Za předpis léku odpovídá vždy lékař vystavující recept,
včetně **plné odpovědnosti za splnění podmínek úhrady.**

při nesplnění indikačních kritérií pro úhradu NOAC z prostředků veřejného zdravotního pojištění je nutný převod na Warfarin event. plná úhrada pacientem

Pacienti s mechanickou srdeční chlopní náhradou

- lékem první volby je Warfarin, podávání NOAC je postupem non lege artis

Stanovení rizika TE a krvácení

V dokumentaci musí být vždy uvedené CHA2DS2-VASc skóre a HAS-BLED skóre
na základě kalkulace rizikových faktorů



KARDIOLOGICKÁ AMBULANCE A NOAC

Kardiolog v ambulanci rozhoduje o léčbě NOACs pod velký tlakem:

- musí znát aktuální doporučení ČKS, ECS
- dodržovat předpisy SUKLu a podmínky úhrad zdravotními pojišťovnami



- chybná doporučení kolegů lékařů, kteří neznají výše uvedená pravidla a nabádají nesprávně pacienty k převodům na NOAC (nebo jej nasadí)
- nepřesné informace pacientů získaných internetem

JAK PŘEDEPISOVAT NOACS BEZPEČNĚ A ÚČINNĚ



MUDr. Hana Skalická, CSc., FESC

Olomouc 20. 1. 2017

1. Sjezd České asociace ambulantních kardiologů