

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod.....</b>	<b>21</b>
	(Jiří Veselý, Tereza Švarcová)	
<b>2</b>	<b>Epidemiologie, patofyziologie a klinický obraz fibrilace síní ..</b>	<b>22</b>
	(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)	
2.1	Epidemiologie a prevalence fibrilace síní .....	22
2.2	Definice fibrilace síní .....	25
2.3	Rizikové faktory fibrilace síní .....	26
2.3.1	Hypertenze .....	27
2.3.2	Chlopenní vady .....	27
2.3.3	Další srdeční onemocnění .....	27
2.3.4	Nekardiální faktory .....	27
2.3.4.1	Nadváha a obezita .....	28
2.3.4.2	Obstrukční spánková apnoe .....	28
2.3.4.3	Alkohol .....	28
2.3.4.4	Vliv stresu .....	29
2.3.4.5	Tyreopatie .....	29
2.3.4.6	Genetické faktory .....	29
2.3.4.7	Laboratorní parametry .....	29
2.4	Klasifikace fibrilace síní .....	30
2.5	Klinický obraz fibrilace síní .....	30
2.6	Patofyziologie a mechanismy vzniku fibrilace síní .....	31
2.7	Klinické vyšetření a diagnostika fibrilace síní .....	32
2.7.1	Anamnéza .....	33
2.7.2	Fyzikální vyšetření .....	33
2.7.3	Echokardiografické vyšetření .....	33
2.7.4	Doplňující vyšetření .....	33
2.8	Minimum pro klinickou praxi .....	34
<b>3</b>	<b>Fibrilace síní a tromboembolické příhody .....</b>	<b>36</b>
	(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)	
3.1	Rizikové faktory cévní mozkové příhody .....	36
3.1.1	Předchozí CMP či TIA .....	37
3.1.2	Věk .....	37
3.1.3	Hypertenze .....	40
3.1.4	Strukturální onemocnění srdce .....	40
3.1.5	Diabetes mellitus .....	41

3.1.6	Echokardiografické nálezy jako rizikový faktor emboligenních příhod .....	42
3.2	Stratifikace rizika pro cévní mozkové příhody a tromboembolii .....	45
3.2.1	CHADS <sub>2</sub> a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skóre .....	45
3.2.2	Trvání arytmie jako rizikový faktor CMP .....	47
3.2.3	ATRIA Stroke Risk Score .....	48
3.3	Stratifikace rizika krvácení při antikoagulační léčbě .....	53
3.3.1	HAS-BLED skóre .....	53
3.4	Minimum pro klinickou praxi .....	54
<b>4</b>	<b>Hemostáza</b> .....	<b>58</b>
	<i>(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)</i>	
4.1	Endotelové buňky .....	58
4.1.1	Inhibice trombocytů .....	58
4.1.2	Antikoagulační aktivita endotelu .....	58
4.1.3	Fibrinolytická aktivita .....	59
4.2	Trombocyty .....	59
4.2.1	Adheze trombocytů .....	59
4.2.2	Aktivace trombocytů .....	60
4.2.3	Agregace trombocytů .....	61
4.3	Plazmatická koagulace .....	61
4.3.1	Zevní systém koagulace .....	62
4.3.2	Vnitřní systém koagulace .....	62
4.3.3	Protrombinázový komplex .....	62
4.3.4	Tvorba fibrinu .....	63
4.3.5	Kontaktní systém .....	63
4.4	Fibrinolytický systém .....	64
4.5	Minimum pro klinickou praxi .....	64
<b>5</b>	<b>Perorální antikoagulancia – kumariny</b> .....	<b>67</b>
	<i>(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)</i>	
5.1	Mechanismus účinku warfarinu .....	67
5.2	Farmakologie warfarinu .....	68
5.3	Farmakogenetika warfarinu .....	68
5.4	Interakce warfarinu .....	71
5.5	Důkazy o účinnosti a bezpečnosti warfarinu v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní .....	75
5.6	Řešení vybraných klinických situací při léčbě warfarinem ...	76
5.7	Monitorace léčby warfarinem .....	77

5.8	Zahájení antikoagulační léčby (warfarinem) .....	81
5.9	Management léčby při neterapeutických hodnotách INR.....	85
5.10	Nastavení chronické dávky warfarinu u pacientů s neterapeutickými hodnotami INR .....	86
5.11	Nežádoucí účinky warfarinu .....	87
5.12	Antikoagulace a těhotenství .....	89
5.13	Vysazení warfarinu při elektivních výkonech .....	91
5.14	Kontraindikace užití warfarinu.....	95
5.15	Minimum pro klinickou praxi .....	95
<b>6</b>	<b>Antiagregancia jako alternativa antikoagulační léčby.....</b>	<b>101</b>
	<i>(Jiří Veselý, Tereza Švarcová)</i>	
6.1	Antiagregační léčba versus placebo .....	101
6.2	Warfarin versus antiagregans.....	102
6.3	Duální antiagregační léčba.....	103
6.4	Antiagregancia versus nová perorální antikoagulancia.....	104
6.5	Minimum pro klinickou praxi .....	105
<b>7</b>	<b>Nová perorální antikoagulancia .....</b>	<b>108</b>
	<i>(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)</i>	
7.1	Úvod.....	108
7.2	Dabigatran.....	110
7.2.1	Mechanismus účinku dabigatranu .....	110
7.2.2	Farmakologie dabigatranu .....	110
7.2.3	Interakce dabigatranu .....	112
7.2.4	Důkazy o bezpečnosti a účinnosti dabigatranu v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní.....	113
7.2.4.1	Studie PETRO (Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation) .....	113
7.2.4.2	Studie RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy - warfarin compared with dabigatran) .....	113
7.2.4.3	Studie RELY-ABLE (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy - warfarin compared with dabigatran) .....	115
7.2.4.4	Dánská prospektivní národní kohortová studie (Efficacy and safety of dabigatran exetilate and warfarin in "real world" patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study) .....	117
7.2.4.5	Studie RE-ALIGN™ .....	119

7.2.5	Indikace dabigatranu při fibrilaci síní .....	122
7.2.6	Dávkování dabigatranu .....	122
7.2.7	Nežádoucí účinky dabigatranu .....	123
7.2.8	Kontraindikace užití dabigatranu .....	123
7.2.9	Monitorování léčby dabigatranem .....	124
7.2.10	Doporučení v případě předávkování .....	126
7.2.11	Minimum pro klinickou praxi .....	127
7.3	Rivaroxaban .....	128
7.3.1	Mechanismus účinku rivaroxabanu .....	128
7.3.2	Farmakologie rivaroxabanu .....	131
7.3.3	Interakce rivaroxabanu .....	131
7.3.4	Důkazy o bezpečnosti a účinnosti rivaroxabanu v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní.....	132
7.3.5	Indikace rivaroxabanu při fibrilaci síní.....	137
7.3.6	Dávkování rivaroxabanu.....	138
7.3.7	Nežádoucí účinky rivaroxabanu .....	138
7.3.8	Kontraindikace léčby rivaroxabanem.....	139
7.3.9	Monitorování léčby rivaroxabanem.....	140
7.3.10	Doporučení v případě předávkování rivaroxabanem .....	141
7.3.11	Převody mezi různými antikoagulačními režimy.....	142
7.3.12	Vynechání dávky .....	144
7.3.13	Alternativní možnosti podávání .....	145
7.3.14	Minimum pro klinickou praxi.....	145
7.4	Apixaban .....	146
7.4.1	Mechanismus účinku apixabanu .....	146
7.4.2	Farmakologie apixabanu .....	146
7.4.3	Interakce apixabanu .....	147
7.4.4	Důkazy o bezpečnosti a účinnosti apixabanu v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní.....	148
7.4.5	Indikace apixabanu .....	151
7.4.6	Dávkování apixabanu .....	152
7.4.7	Nežádoucí účinky apixabanu.....	152
7.4.8	Kontraindikace apixabanu .....	153
7.4.9	Monitorování léčby apixabanem.....	153
7.4.10	Doporučení v případě předávkování .....	154
7.4.11	Léčba apixabanem v klinické praxi .....	154
7.4.12	Minimum pro klinickou praxi.....	155
7.5	Edoxaban .....	156
7.5.1	Mechanismus účinku edoxabanu.....	156
7.5.2	Farmakologie edoxabanu .....	156

7.5.3	Interakce edoxabanu .....	156
7.5.4	Důkazy o bezpečnosti a účinnosti edoxabanu v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní.....	157
7.5.5	Minimum pro klinickou praxi.....	160
<b>8</b>	<b>Srdeční selhání a nová perorální antikoagulancia .....</b>	<b>162</b>
	<i>(Jiří Veselý, Tereza Švarcová)</i>	
8.1	Srdeční selhání jako rizikový faktor cévní mozkové příhody ...	162
8.2	Subanalýzy pacientů se srdečním selháním v léčbě novými perorálními antikoagulancii.....	162
8.2.1	Studie RE-LY .....	163
8.2.2	Studie ROCKET AF.....	163
8.2.3	Studie ARISTOTLE.....	165
8.3	Minimum pro klinickou praxi .....	167
<b>9</b>	<b>Antikoagulační léčba u pacientů s poruchou funkce ledvin ...</b>	<b>170</b>
	<i>(Jiří Veselý, Tereza Švarcová)</i>	
9.1	Stanovení glomerulární filtrace.....	170
9.1.1	Clearance inulinu .....	171
9.1.2	Radionuklidové metody .....	171
9.1.3	Clearance kreatininu .....	171
9.1.4	Hodnocení sérového kreatininu.....	172
9.1.4.1	Výpočet podle Cocrofta a Gaulta .....	172
9.1.4.2	Formule MDRD .....	172
9.1.5	Hodnocení cystatinu C.....	173
9.2	Vliv renálních funkcí na účinky antikoagulancií.....	173
9.2.1	Warfarin .....	173
9.2.2	Nefrakciovaný heparin, nízkomolekulární hepariny .....	175
9.2.3	Nová perorální antikoagulancia .....	175
9.2.3.1	Subanalýzy studií s novými perorálními antikoagulancii .....	175
9.3	Doporučené dávkování nových perorálních antikoagulancií u pacientů s renálním onemocněním .....	179
9.3.1	Dabigatran.....	179
9.3.2	Rivaroxaban .....	180
9.3.3	Apixaban.....	180
9.3.4	Přístup k pacientům s chronickým renálním selháním ve stadiu IV a V .....	181
9.4	Minimum pro klinickou praxi .....	182

<b>10</b>	<b>Antikoagulační léčba u fibrilace síní v sekundární prevenci cévní mozkové příhody .....</b>	<b>184</b>
	<i>(Jiří Veselý, Tereza Švarcová)</i>	
10.1	Riziko recidivy CMP .....	184
10.2	Postupy v sekundární prevenci CMP .....	185
10.3	Klinické studie v sekundární prevenci CMP .....	185
10.4	Doporučení evropských a amerických guidelines pro sekundární prevenci CMP .....	186
10.5	Zahájení antikoagulační léčby v sekundární prevenci CMP ...	187
10.6	Přerušení antikoagulační léčby .....	187
10.7	Sekundární prevence ischemické CMP a nová antikoagulancia .....	188
10.8	Minimum pro klinickou praxi .....	188
<b>11</b>	<b>Pacienti s akutní cévní mozkovou příhodou léčení novými perorálními antikoagulancii .....</b>	<b>190</b>
	<i>(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)</i>	
11.1	Pacienti s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou ...	190
11.2	Pacienti s akutní hemoragickou cévní mozkovou příhodou ...	191
11.3	Minimum pro klinickou praxi .....	192
<b>12</b>	<b>Antikoagulační léčba u pacientů s fibrilací síní a ischemickou chorobou srdeční .....</b>	<b>194</b>
	<i>(Jiří Veselý, Tereza Švarcová)</i>	
12.1	Stabilní formy ICHS .....	195
12.2	Nová perorální antikoagulancia u ICHS .....	195
12.3	Plánované koronární intervence .....	198
12.4	Akutní koronární syndrom .....	199
12.4.1	Infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI) .....	199
12.4.2	Akutní koronární syndrom bez ST elevací (NSTEMI) ...	200
12.5	Antitrombotická léčba po koronární intervenci .....	200
12.5.1	Strategie antitrombotické a antikoagulační léčby po zavedení lékového stentu - elektivní PCI .....	201
12.5.2	Strategie antitrombotické a antikoagulační léčby po zavedení kovového stentu - elektivní PCI .....	202
12.5.3	Strategie antitrombotické a antikoagulační léčby - akutní koronární syndrom .....	202
12.6	Pacienti po AKS s nově vzniklou fibrilací síní .....	203
12.7	Minimum pro klinickou praxi .....	204

<b>13</b>	<b>Antikoagulační léčba u pacientů s kardioverzí .....</b>	<b>206</b>
	<i>(Jiří Veselý, Tereza Švarcová)</i>	
13.1	Postup před provedením kardioverze stran antikoagulační léčby .....	206
13.2	Nová antikoagulancia a kardioverze .....	206
13.3	Minimum pro klinickou praxi .....	208
<b>14</b>	<b>Riziko krvácení a antikoagulační léčba .....</b>	<b>210</b>
	<i>(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)</i>	
14.1	Definice závažného krvácení .....	210
14.2	Klasifikace krvácení podle EHRA .....	211
14.2.1	Krvácení neohrožující život .....	211
14.2.2	Život ohrožující krvácení .....	212
14.3	Výskyt krvácení při léčbě jednotlivými antikoagulancii .....	213
14.4	Minimum pro klinickou praxi .....	214
<b>15</b>	<b>Antikoagulační léčba a plánované chirurgické výkony .....</b>	<b>216</b>
	<i>(Jiří Veselý, Tereza Švarcová)</i>	
15.1	Perioperační management při užívání warfarinu .....	217
15.2	Nová antikoagulancia a chirurgické výkony .....	218
15.3	Zahájení antikoagulační léčby po výkonu .....	221
15.4	Urgentní chirurgické intervence .....	221
15.4.1	Urgentní chirurgické intervence při léčbě warfarinem ...	222
15.4.2	Urgentní chirurgické intervence u pacientů užívajících nová perorální antikoagulancia .....	223
15.5	Minimum pro klinickou praxi .....	224
<b>16</b>	<b>Antikoagulační léčba během katetrizační ablace fibrilace síní .....</b>	<b>226</b>
	<i>(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)</i>	
16.1	Tromboembolické komplikace .....	226
16.2	Krvácivé komplikace .....	227
16.3	Periprocedurální antikoagulační léčba .....	227
16.4	Nepřerušovaná léčba warfarinem .....	228
16.5	Zkušenosti s dabigatranem .....	229
16.6	Léčba po ablaci .....	230
16.7	Minimum pro klinickou praxi .....	230

<b>17</b>	<b>Specifika antikoagulační léčby u pacientů s plicním onemocněním.....</b>	<b>231</b>
	<i>(Michal Švarc)</i>	
17.1	Incidence a dělení nejčastějších plicních onemocnění.....	231
17.2	Nemoci s obstrukční složkou (CHOPN, astma).....	231
17.3	Respirační infekce (zejména pneumonie).....	234
17.4	Nádory .....	235
17.5	Syndrom spánkové apnoe .....	236
17.6	Intersticiální plicní nemoci .....	237
17.7	Minimum pro klinickou praxi .....	237
<b>18</b>	<b>Poznámky k farmakokinetice a metabolismu antikoagulancií .....</b>	<b>240</b>
	<i>(Tereza Švarcová, Jiří Veselý)</i>	
18.1	Glykoprotein P.....	240
18.1.1.	Struktura a funkce glykoproteinů P .....	240
18.1.2	Specifické substráty glykoproteinů P .....	242
18.1.3	Spojitosť mezi glykoproteiny P a CYP3A4 .....	242
18.1.4	Inhibitory glykoproteinů P .....	243
18.1.5	Induktory glykoproteinů P .....	243
18.1.6	Glykoproteiny P a biologická dostupnost léčiv .....	243
18.1.7	Význam glykoproteinů P v klinické praxi .....	244
18.1.8	Minimum pro klinickou praxi.....	244
18.2.	Systém cytochromů .....	245
18.2.1	Cytochromový systém P450.....	245
18.2.2	Minimum pro klinickou praxi.....	247
<b>19</b>	<b>Přehled doporučení o antikoagulační léčbě fibrilace síní .....</b>	<b>248</b>
	<b>Rejstřík.....</b>	<b>251</b>