



Antitrombotická léčba a krvácení

Milan Hromádka

Kardiologické oddělení FN Plzeň



Kazuistika – 76 letý pacient

- **Flutter síní, léčen dabigatranem 2x 110 mg**
- **ICHS**
- **Akutní renální selhání při uroinfektu**
- **Arteriální hypertenze**
- **DM 2.typu na PAD**

Nynější onemocnění

- **rozvoj febrilií - ATB - uroinfekce**
- **progrese stavu - hematurie, oligurie**
- **hypotenze, tachykardie**
- **volumoterapie a NA podpora**
- **ECHO srdce – velký hemodynamicky významný perikardiální výpotek se známkami tamponády**



překlad na KJIP

Příjem na K JIP

- **NA v dávce 0,35 μ mol/l...TK 105/60 mmHg**
- **TF 95/ min**
- **oxygenoterapie O₂ polomaskou 5l/min SpO₂ – 96%, DF 20 – 25/min**
- **klidově dušný, opocení**
- **zn. centralizace oběhu**
- **ECHO**

Vstupní vyšetření

- dTT 700 ng/ml
- (doporučená hodnota dTT před podáním další dávky je 60-140 ng/ml)
- trombinový čas neměřitelný, Fbg 4,54, INR 5,2, APTT 95,1

- podán idarucizumab 2x 2,5 g
- dTT < 50 ng/ml

Perikardiocentéza

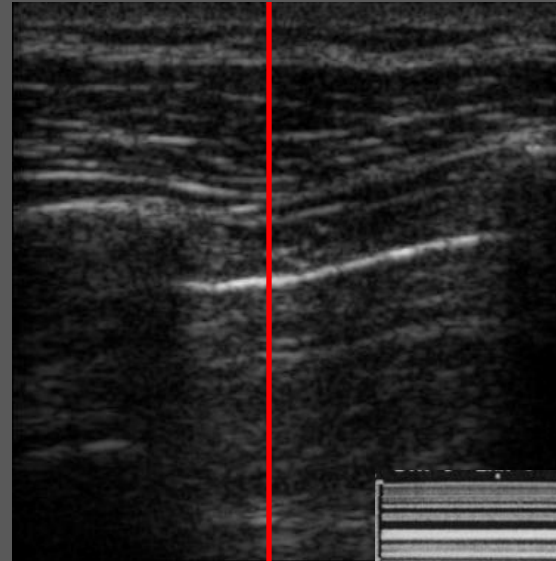
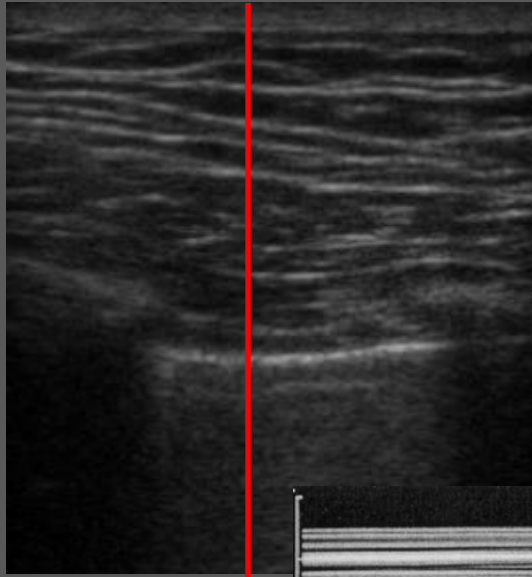
- Punkce perikardu (900 ml hemoragické tekutiny) – pigtail á 6 h



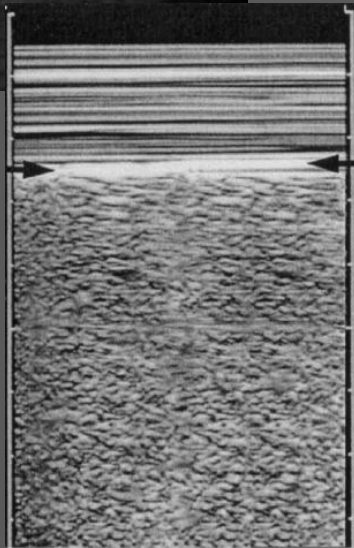
Ověření polohy drenu



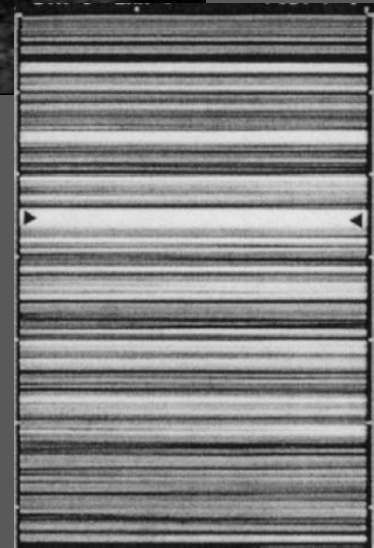
Stratosphere sign



M mód



Seashore sign



Stratosphere sign

2. den hospitalizace

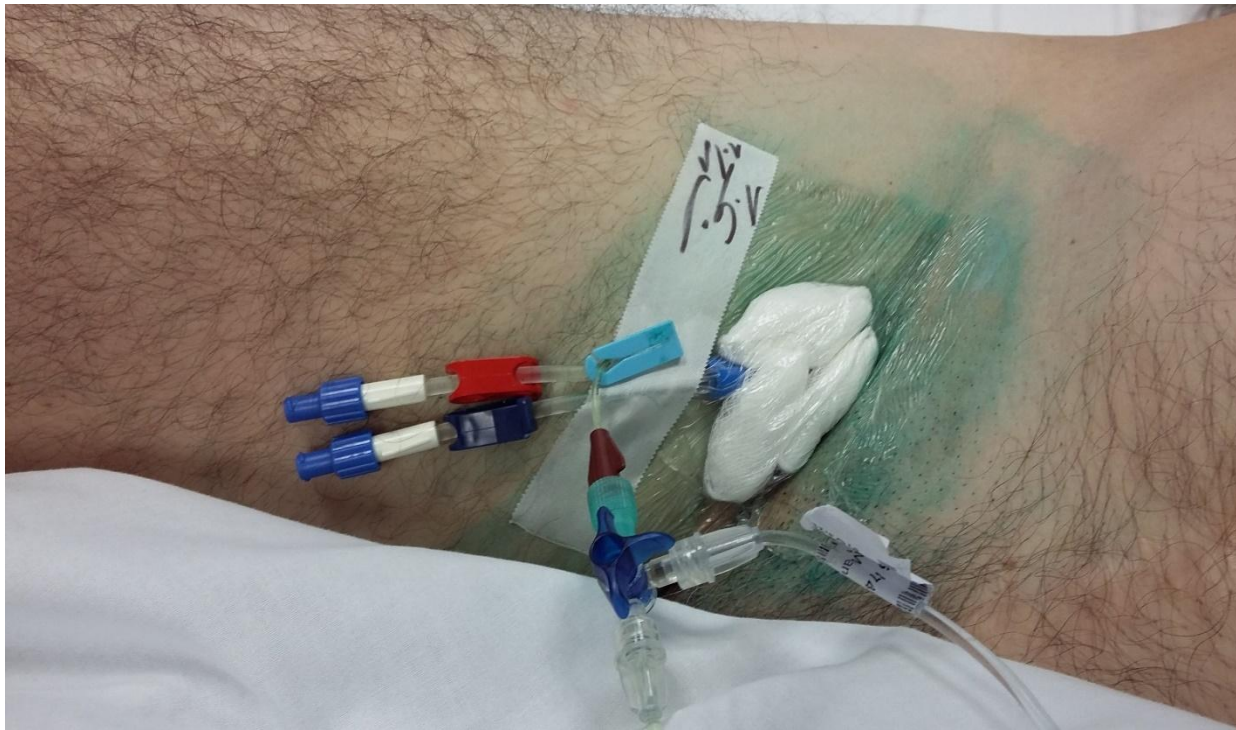
- oběhová stabilizace, minimální dávka NA
- progrese akutního renálního selhání
- dTT 470 ng/ml
- podána 2. dávka idarucizumabu



dTT < 50 ng/ml

zavedena dialyzační kanyla, zahájena IHD

Invazivní vstupy



Průběh hospitalizace

- 3. den dTT 330 ng/ml
- 4. den dTT 410 ng/ml



- podání 3. dávky idarucizumabu a odstraněn perikardiální dren
 - vysazení NA
 - FSM forte 1,7 ml/hod – diuréza 60 – 200ml/hod
 - INR 2,4, APTT 74,9

CHA₂DS₂-VASc x riziko krvácení



Rizikový faktor podle CHA ₂ DS ₂ -VASc	Body
Městnavé srdeční selhání Známky/symptomy srdečního selhání nebo objektivní důkazy pro pokles ejekční frakce levé komory	+1
Hypertenze Klidový krevní tlak > 140/90 mm Hg naměřený nejméně při dvou příležitostech nebo aktuální užívání antihypertenziva	+1
Věk 75 let nebo vyšší	+2
Diabetes mellitus Glykemie nalačno > 125 mg/dl (7 mmol/l) nebo léčba perorálním antidiabetikem a/nebo inzulinem	+1
Předchozí ischemická CMP, transitorní ischemická ataka nebo projev tromboembolismu	+2
Cévní onemocnění Předchozí infarkt myokardu, ischemická choroba (dolních) končetin nebo aortální plát	+1
Věk 65–74 let	+1
Kategorie pohlaví (ženské)	+1

Modifikovatelné rizikové faktory pro krvácení
Hypertenze (zejména při systolickém krevním tlaku > 160 mm Hg)
Labilní INR nebo doba v terapeutickém rozmezí < 60 % ^a u pacientů léčených antagonisty vitamínu K
Medikace predisponující ke krvácení, např. antiagregancia a nesteroidní antirevmatika ^{a,d}
Nadměrná konzumace alkoholu (≥ 8 drinků/týden) ^{a,b}
Potenciálně modifikovatelné rizikové faktory pro krvácení
Anemie ^{b,c,d}
Porucha funkce ledvin ^{a,b,c,d}
Porucha funkce jater ^{a,b}
Pokles počtu trombocytů nebo zhoršení jejich funkce ^b
Nemodifikovatelné rizikové faktory pro krvácení ^{a,b,c}
Věk ^e (> 65 let) ^a (≥ 75 let) ^{b,c,d}
Anamnéza závažného krvácení ^{a,b,c,d}
Předchozí ischemická CMP ^{a,b}
Onemocnění ledvin vyžadující dialýzu nebo stav po transplantaci ledviny ^{a,c}
Cirhóza jater ^a
Malignita ^b
Genetické faktory ^b
Rizikové faktory pro krvácení hodnocené na základě biomarkerů
Troponin stanovený vysoce senzitivní metodou ^e
Růstový diferenciační faktor-15 ^e
Koncentrace kreatininu v séru/odhadovaná CrCl ^e

HAS-BLED score

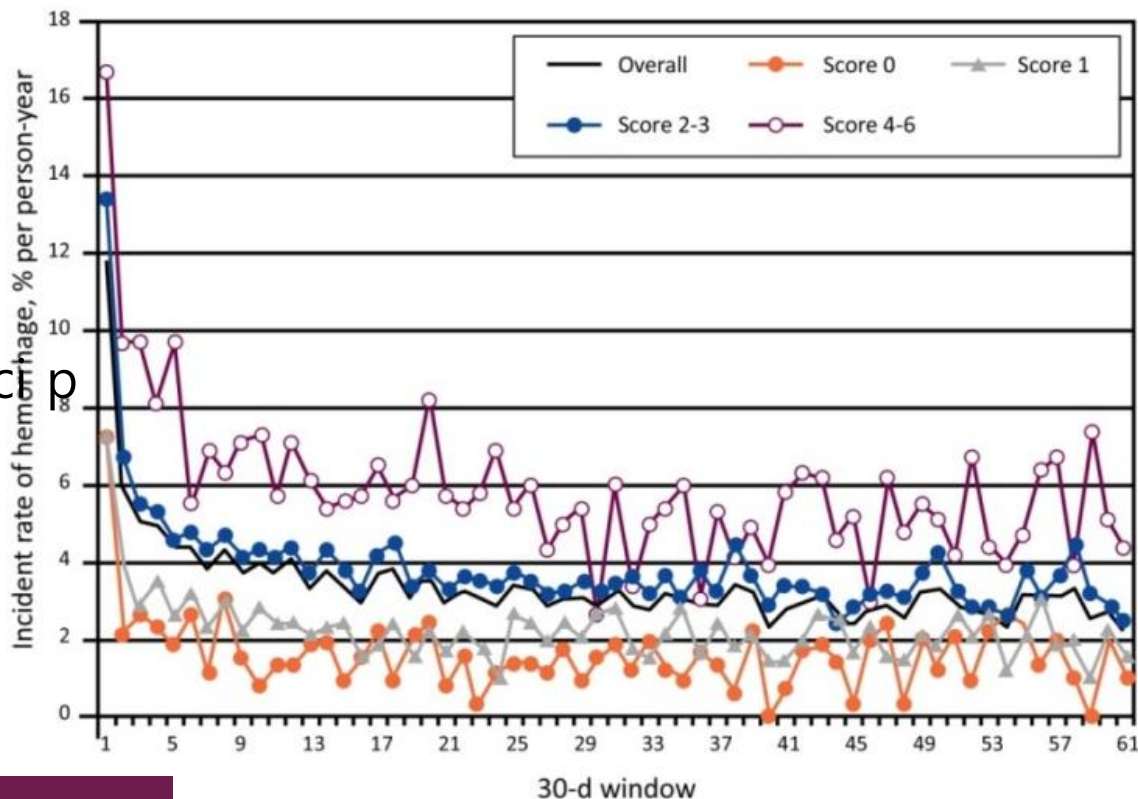


Letter	Clinical Characteristic	Points
H	Hypertension	1
A	Abnormal Liver or Renal Function	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age > 65)	1
D	Drugs or Alcohol	1 or 2
Maximum Score		9

HAS-BLED	Pisters et al. roční riziko ICH	Lip et al. roční riziko ICH
0	1,1%	0,9%
1	1%	3,4%
2	1,9%	4,1%
3	3,7%	5,8%
4	8,7%	8,9%
5	12,5%	9,1%

Warfarin má vyšší riziko krvácení než ve studiích

- celkově velká krvácení:
3.8%/ paciento-rok
(95% CI 3.8–3.9%)
- největší problém v 1. měsíci podávání: velká krvácení
11.8%/ paciento-rok
(95% CI 11.1–12.5%)



Kanadský registr :

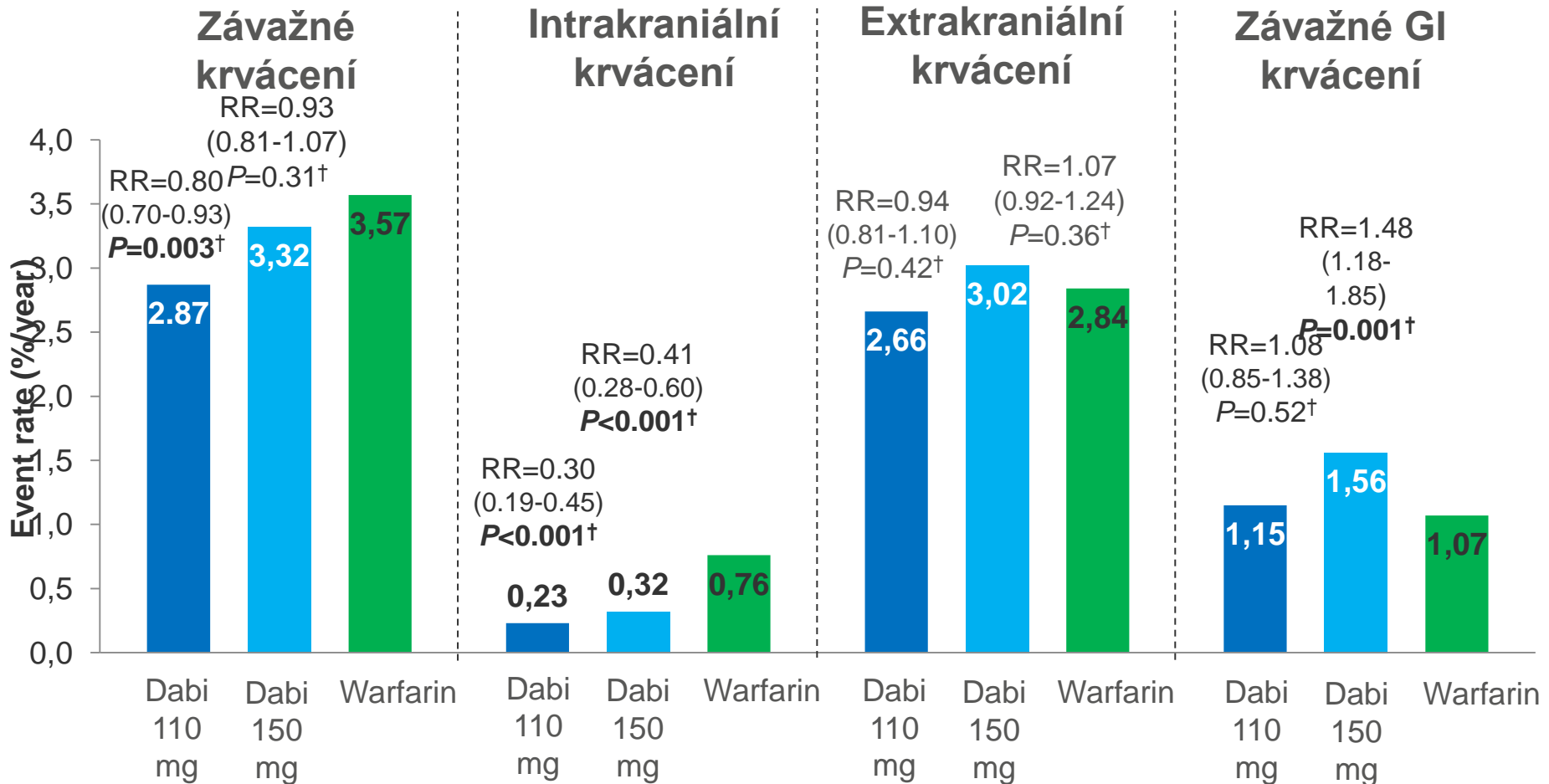
- 125 195 pacientů ≥66 let s FiS
- Zahájení léčby warfarinem
- Stratifikace podle CHADS₂ skóre
- Definice velkých krvácení = jakýkoliv příchod do nemocnice pro hemoragii

NOACs u pacientů s FS bazální charakteristiky

Data for overall study group	RE-LY ¹	ROCKET AF ²	ARISTOTLE ³	ENGAGE AF-TIMI 48 ⁵
N	18,113	14,264	18,201	21,105
Age, years (mean)*	71	73	70	72
Gender (men)	64%	60%	65%	62%
Type of AF*				
Persistent/permanent	67.2%	81.0%	84.7%	74.6%
Paroxysmal	32.8%	17.6%	15.3%	25.4%
Newly diagnosed	–	1.4%	–	–
Patient CHADS₂ score, mean*	2.1	3.5	2.1	2.8
0 or 1	31.9%	<1.0%	34.0%	–
2	35.6%	13.0%	35.8%	77.4% [†]
3–6	32.5%	87.0%	30.2%	22.6% [‡]
TTR in the warfarin group (mean % of the study period)	64%	55%	62%	68.4%

1. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151; 2. Patel et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891; 3. Granger et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992; 4. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2011;364:806–817; 5. Giugliano et al. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–2104.

Co víme ze studie RE-LY o krvácení u NVAF : dabigatran 150 mg a 110 mg vs. warfarin^{1,2}



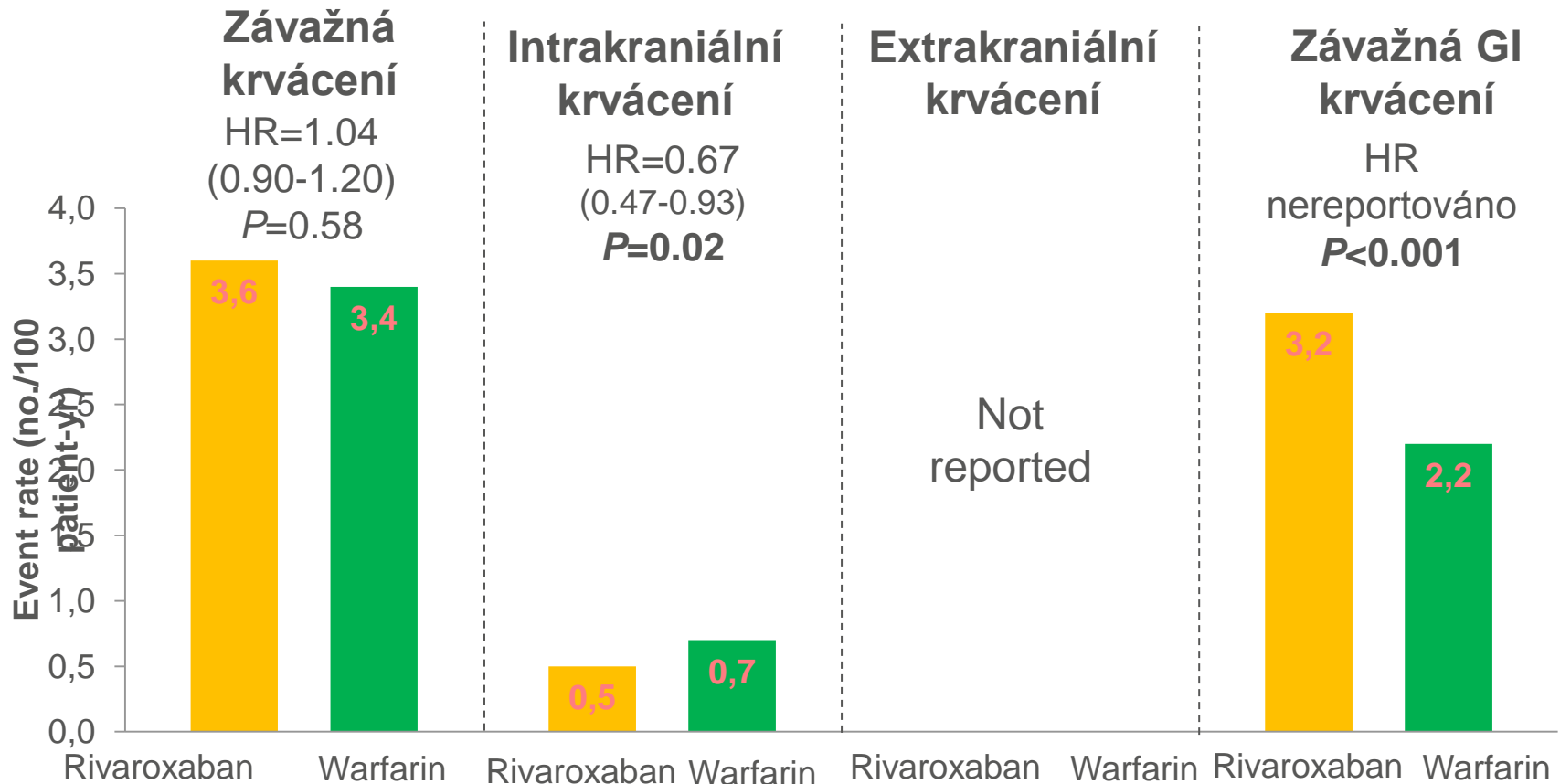
Created from Connolly et al. 2010²

†Data shown are relative risk (95% confidence interval) and P-value versus warfarin

dabi: dabigatran; RR: relative risk.

1. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151; 2. Supplementary appendix to: Connolly et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1875–1876.

Co víme ze studie ROCKET AF o krvácení u NVAF: rivaroxaban vs. warfarin¹



Created from Patel et al. 2011¹

Hazard ratio (HR) shown with 95% confidence interval.

1. Patel et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.

Safety outcomes: Major or clinically relevant non-major bleeding events

	Rivaroxaban		Warfarin		Rivaroxaban vs warfarin	
	Total, n (%)	Event rate*	Total, n (%)	Event rate*	HR (95% CI)†	p value‡
Major + CRNM bleeding	1,475 (20.7)	14.9	1,449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96, 1.11)	0.44
Major bleeding	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90, 1.20)	0.58
Decrease in Hb \geq 2 g/dL	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03, 1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01, 1.55)	0.04
Critical bleeding§	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53, 0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31, 0.79)	0.003
ICH	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47, 0.93)	0.02
CRNM bleeding	1,185 (16.7)	11.8	1,151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96, 1.13)	0.35

Rates are based on the first event in the safety population during treatment.

*Number of events per 100 patient-years.

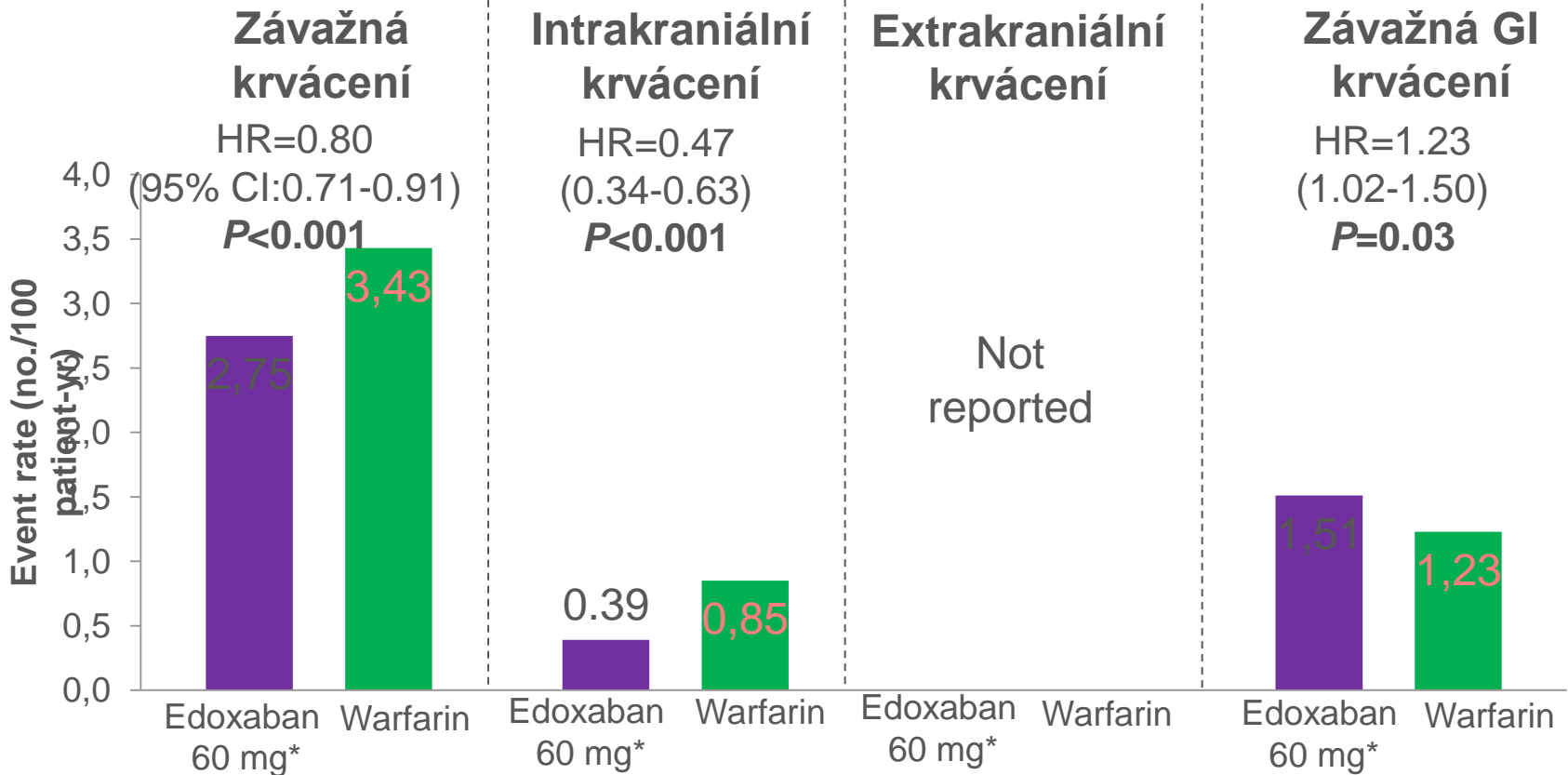
†HRs calculated using Cox proportional hazards models with the study group as a covariate.

‡p-value (2-sided) for superiority in rivaroxaban vs warfarin groups.

§ Bleeding events were critical if they occurred in intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intra-articular, intramuscular (with compartment syndrome), or retroperitoneal sites.

CI: confidence interval; CRNM: clinically relevant non-major; Hb: hemoglobin; HR: hazard ratio; ICH: intracranial hemorrhage.

Co víme ze studie ENGAGE AF-TIMI 48 o krvácení u NVAF : edoxaban vs. warfarin¹



Created from Giugliano et al. 2013¹

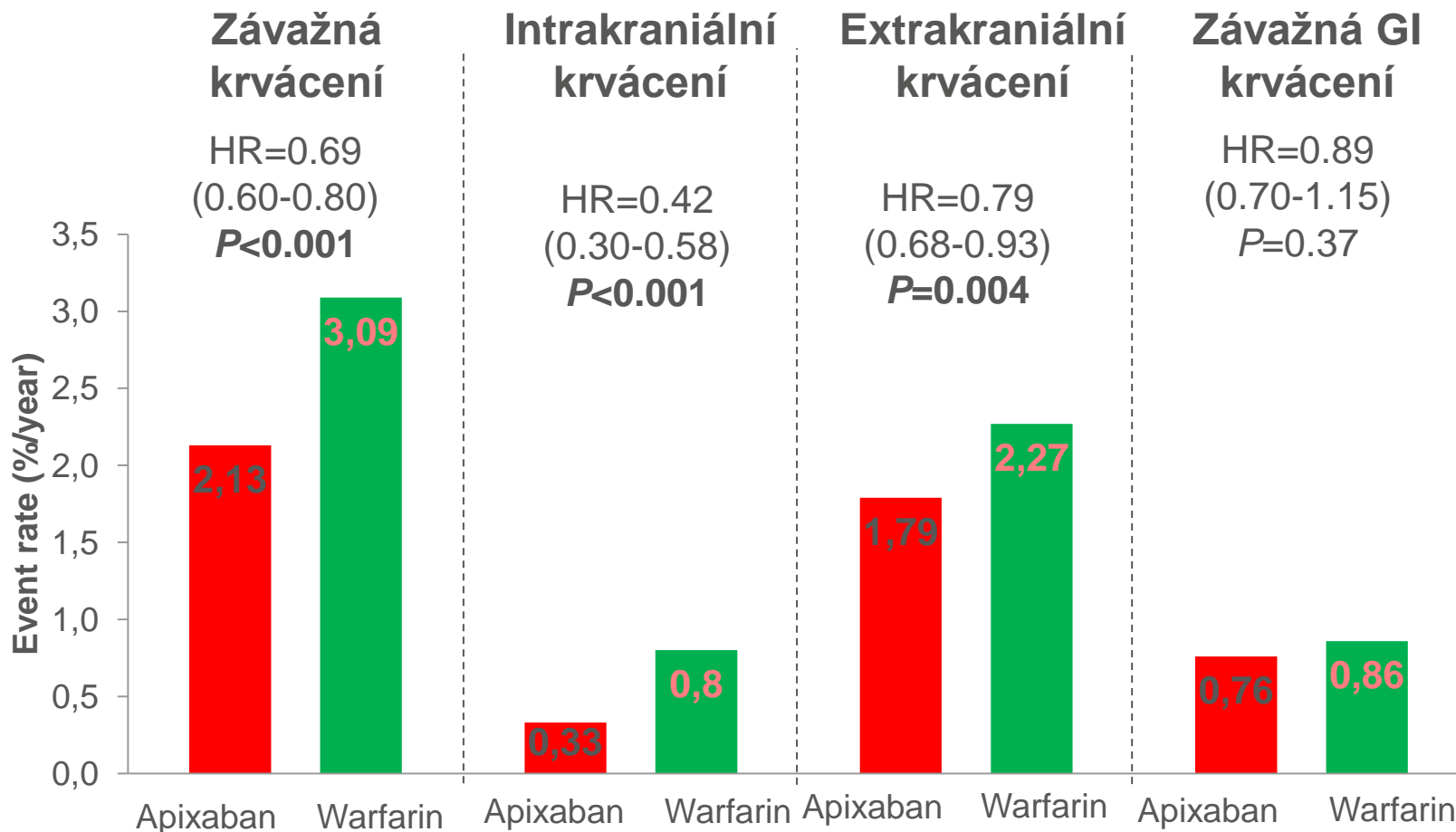
*In ENGAGE AF-TIMI 48, the edoxaban dose was halved from 60 mg to 30 mg in selected patients.¹

Per the SmPC, the recommended dose of edoxaban is 60 mg OD. A dose of 30 mg OD is recommended patients with ≥ 1 of:

CrCl 15-50 mL/min, body weight ≤ 60 kg, or concomitant use of specific P-gp inhibitors.² Hazard ratio (HR) shown with 95% confidence interval.

1. Giugliano et al. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–2104; 2. Edoxaban SmPC. Available at <http://www.ema.europa.eu>.

Co víme ze studie ARISTOTLE o krvácení u NVAF : apixaban vs. warfarin¹



Created from Granger et al. 2011¹

Hazard ratio (HR) shown with 95% confidence interval.

1. Granger et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.

Pacient s krvácením



Vhodné testy k hodnocení antikoagulačního účinku NOACs, pro rozhodnutí zda NOACs způsobuje krvácení

- **INR nevhodné!!!**
- dabigatran (Pradaxa)
 - aPTT, dilutovaný trombinový čas dTT (např. Hemoclot)
 - známé hodnoty pro zvýšené riziko krvácení

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání
Minimální („through“) koncentrace v plazmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
PT sec	Nevhodný	Nevhodný	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace
INR	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
aPTT sec	>2x ULN* při minimální koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
dTT (dilutovaný trombinový čas, např. Hemoclot*)	V minimu: >200 µg/l: zvýšené riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
Chromogenní metody stanovení anti-Xa (DiXal) s kalibrací	Nevhodné	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC apixabanu	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu
TT (trombinový čas) sec	Normální hodnoty = nulová koncentrace dabigatranu	Nevhodný	Nevhodný

*ULN – horní hranice normálních hodnot

U pacienta nutno provést akutní operaci/výkon



Možný postup při neodkladné operaci

Zastavit podávání NOAC a změřit antikoagulační účinek

Efekt NOAC je přítomen

Hladina NOAC je nízká nebo žádná

Zvážit, zda může být operace odložena

Přejít k operaci

Operace může být odložena
o >12 hodin

Operace může být odložena
o 4-12 hodin

Okamžitá operace

Volitelná strategie operace

Zvážit antidotum
pro dabigatran

Konzultovat s hematologií, zda zvážit hemostatický přípravek, v případě dabigatranu podat antidotum

Antikoagulace a aktivní krvácení

Aktivní krvácení u antikoagulovaného pacienta

Obecná opatření	• mechanická komprese	
	• zhodnocení hemodynamického statusu, TK, KO, koagulační parametry, renální funkce	
	• anamnéza antikoagulační farmakoterapie, kvantitativní posouzení účinnosti terapie (INR, dTT, antiXa)	
	Warfarin	NOAK
Malé krvácení	Přerušit terapii do poklesu INR < 2	Přerušit terapii na 1 den nebo nepodat 1 dávku
Střední krvácení	Symptomatická terapie <ul style="list-style-type: none"> • i.v. krystaloidy/koloidy • transfuzní terapie • ovlivnění zdroje krvácení Zvážit 1-10 mg vit. K i.v.	Symptomatická terapie <ul style="list-style-type: none"> • i.v. krystaloidy/koloidy • transfuzní terapie • ovlivnění zdroje krvácení Zvážit aktivní uhlí při recentně požitém NOAKu
Velké/život ohrožující krvácení	Zvážit PCC a FFP Zvážit trombokoncentrát	Zvážit specifické antidotum NOAKu/ PCC Zvážit trombokoncentrát

Antidota NOAKů

Idarucizumab (Praxbind®)

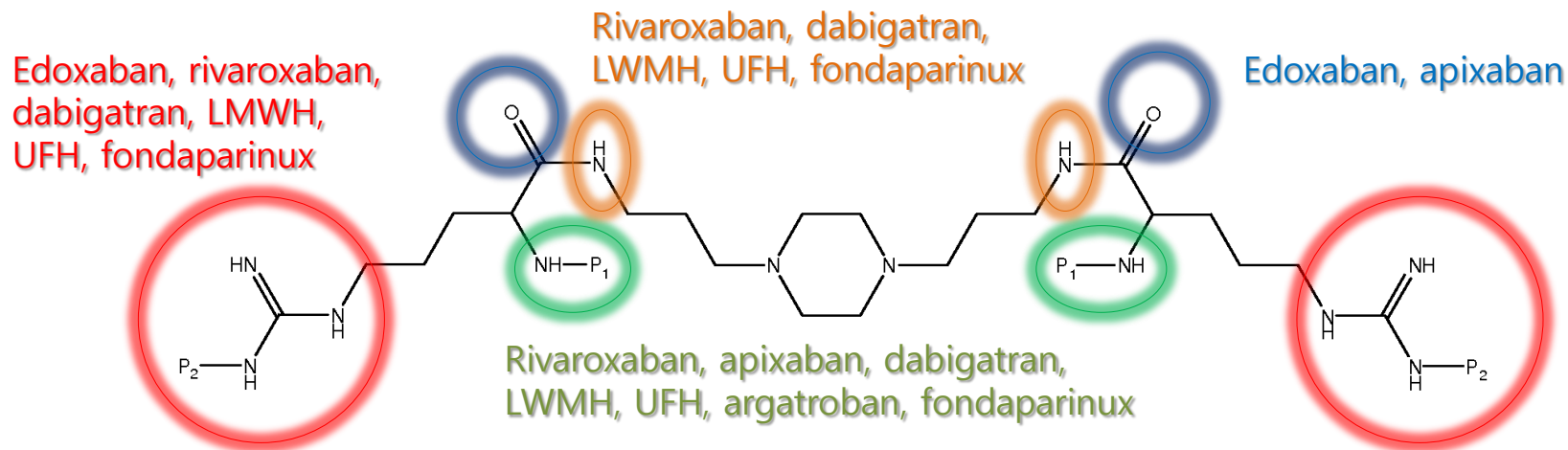
- specifické antidotum dabigatranu

Andexanet alfa

- specifické antidotum xabanů
- probíhá schvalovací proces v Evropě a USA

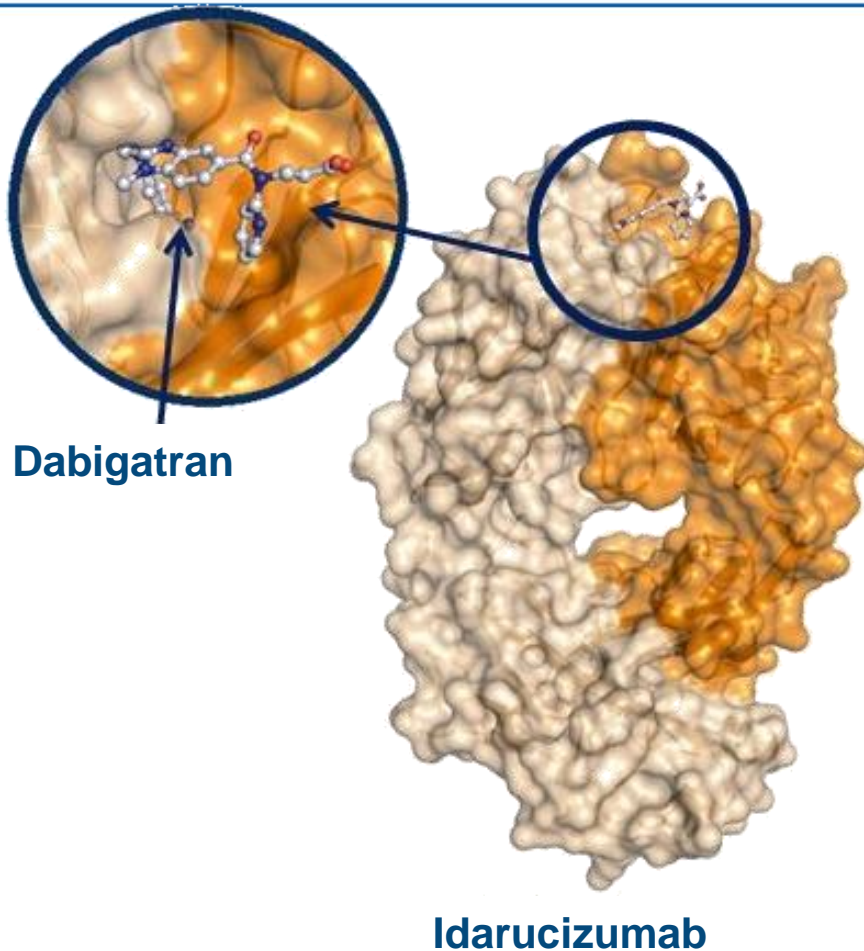
Ciraparantag (PER977, aripazine)

- i.v. antidotum dabigatranu, xabanů, LMWH, UFH, fondaparinuxu
- aktuálně probíhají klinické studie 2. fáze



Praxbind (idarucizumab)

Specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu



Fragment humanizované monoklonální protilátky (Fab)

Afinita ~ **300x vyšší** než afinita dabigatranu na trombin

Intravenózní podání, okamžitý nástup účinku

Krátký poločas

Bez vnitřního prokoagulačního nebo antikoagulačního účinku

Idarucizumab je indikován pro použití v případech, kde je zapotřebí rychlá reverze antikoagulačních účinků dabigatranu



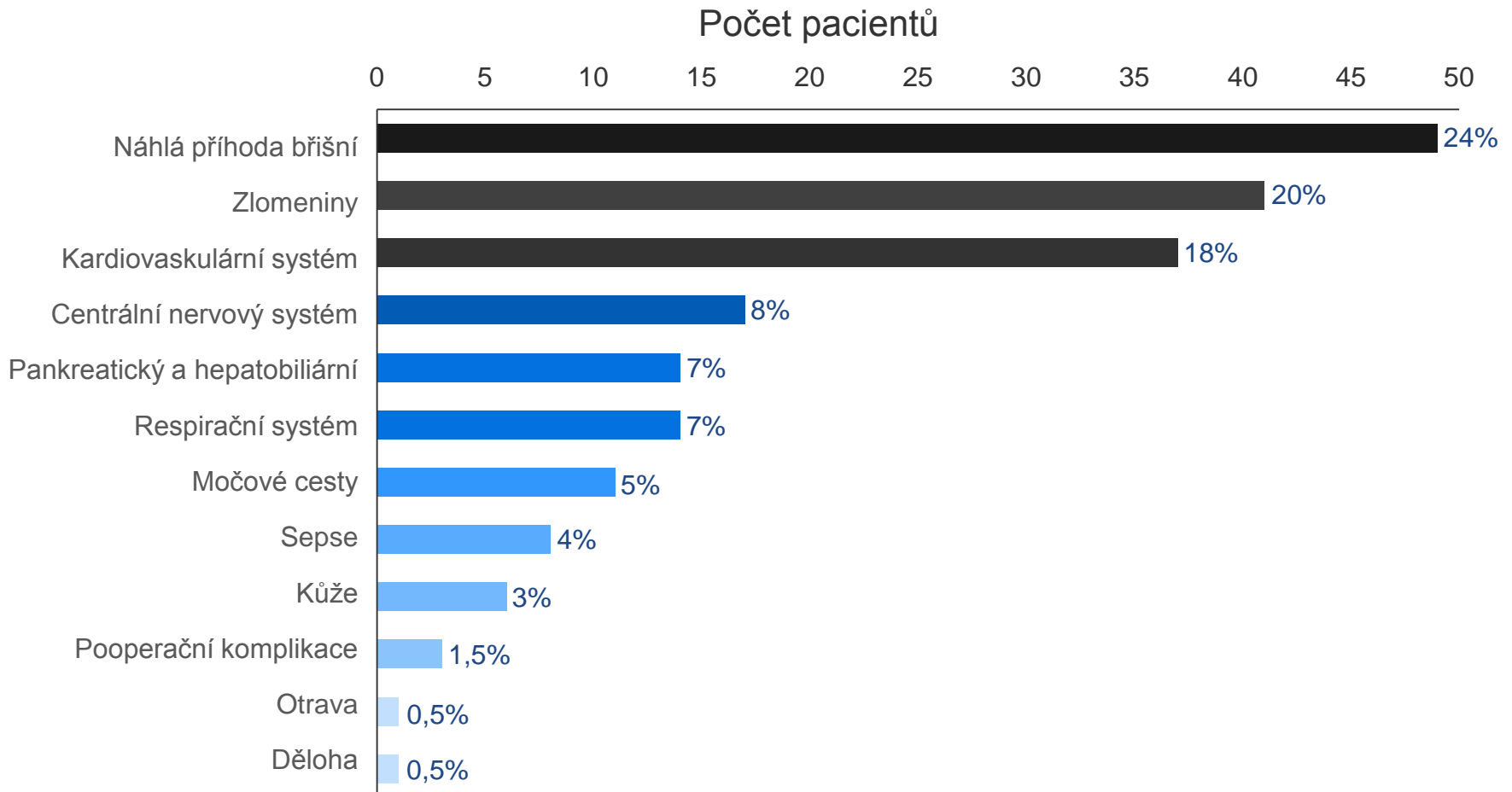
Praxbind je specifická látka ke zvrácení účinku dabigatranu a je indikována u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky:

- při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech

- při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení

Idarucizumab se váže specificky na dabigatran a antagonizuje jeho antikoagulační účinek; idarucizumab neantagonizuje účinky jiných antikoagulačních přípravků

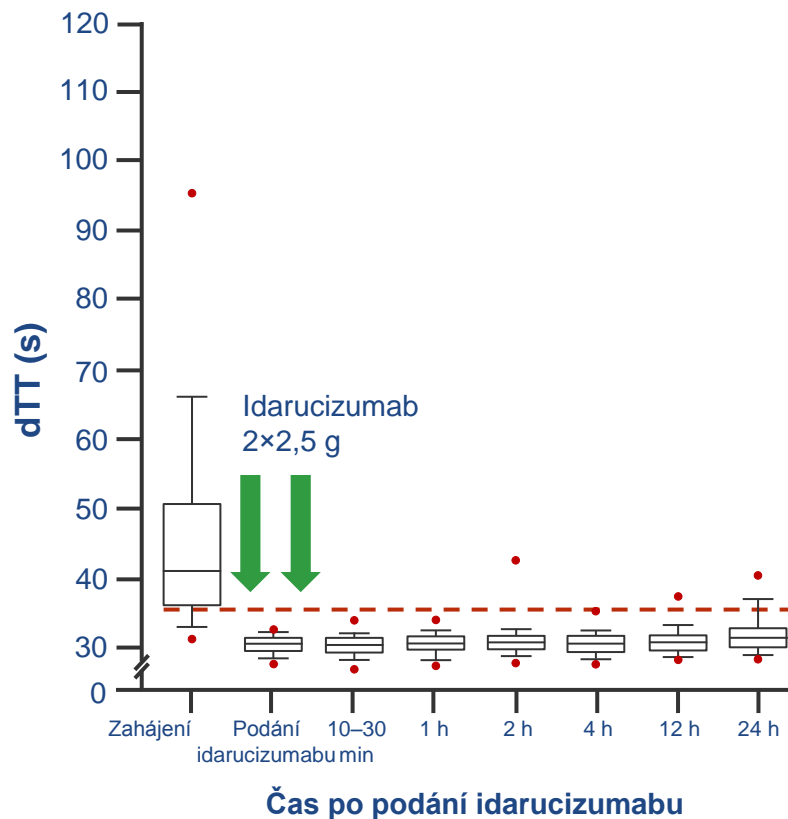
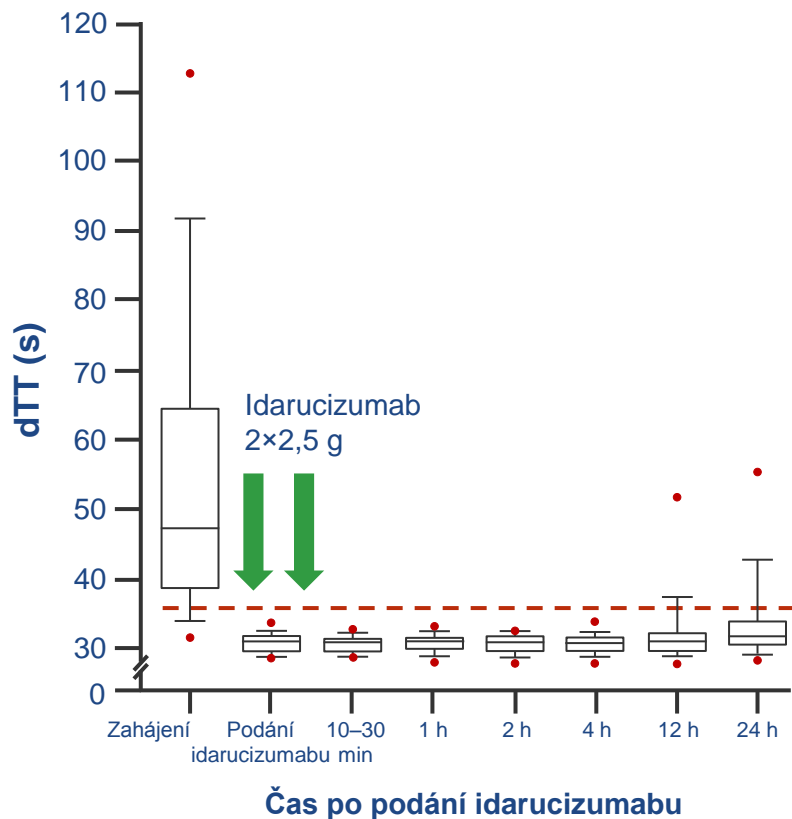
RE-VERSE AD skupina B (n=202): pacienti vyžadující urgentní zákrok - důvody pro urgentní operaci/výkon



RE-VERSE AD: reverze antikoagulačního účinku dabigatranu pomocí idarucizumabu na základě měření dTT

Skupina A: Nekontrolovatelné krvácení (N=293)

Skupina B: Urgentní operace nebo výkon (N=195)



dTT - dilutovaný trombinový čas

Pollack C et al. N Engl J Med 2017

Skupina A: zastavení krvácení do 2,5 hodin u pacientů s extrakraniálním krvácením

Intrakraniální krvácení:
98 pacientů



Neurčitelné:
sériové CT skenování
nebylo vyžadováno
protokolem

Extrakraniální krvácení:
203 pacientů
(hodnotitelné u
198)



GIT krvácení:
N=120
Krvácení mimo GIT:
N=78



Střední doba do zastavení
krvácení*:

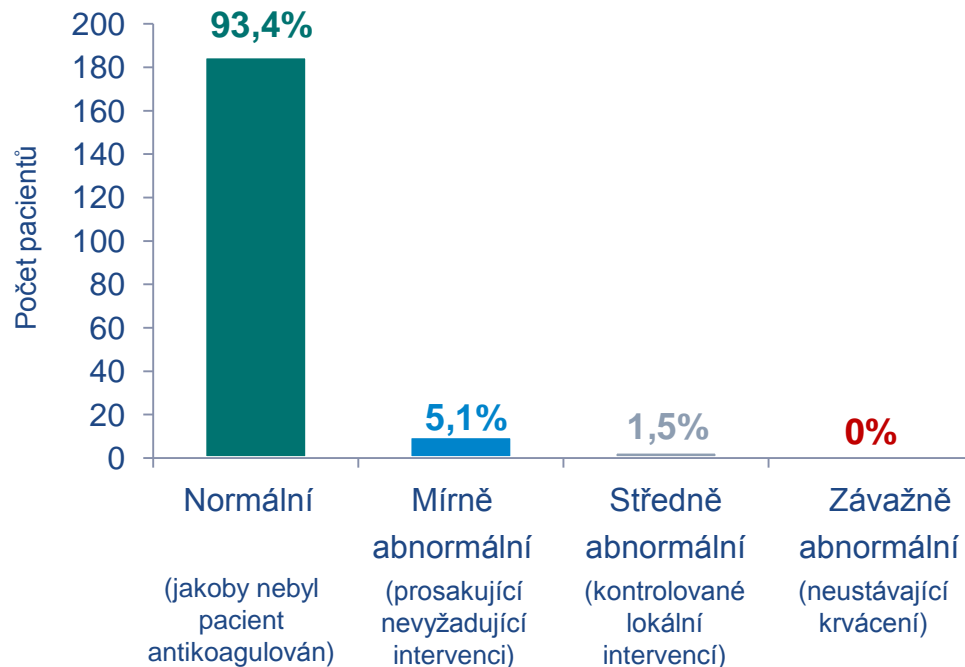


**2,5
hodiny**

*Čas zastavení krvácení stanoven lokálním pracovištěm
Pollack C et al. N Engl J Med 2017

Skupina B: většina pacientů měla normální hemostázu během operace či výkonu

197/202 (97,5%) pacientů podstoupilo operaci/výkon s periprocedurální hemostázou klasifikovanou jako:



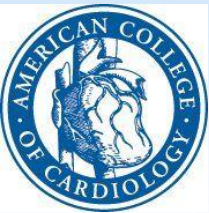
Střední doba od podání idarucizumabu do výkonu:



**1,6
hodin**

Děkuji za pozornost





Doporučené postupy - ACC

