

XXVII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti  
Brno, květen 2019

# Antikoagulační léčba v roce 2019



Jan Kvasnička

*Trombotické centrum a 1.interní klinika VFN a 1. LF UK Praha*



**Česká společnost pro trombózu a hemostázu**

České lékařské společnosti J.E. Purkyně



č.1190

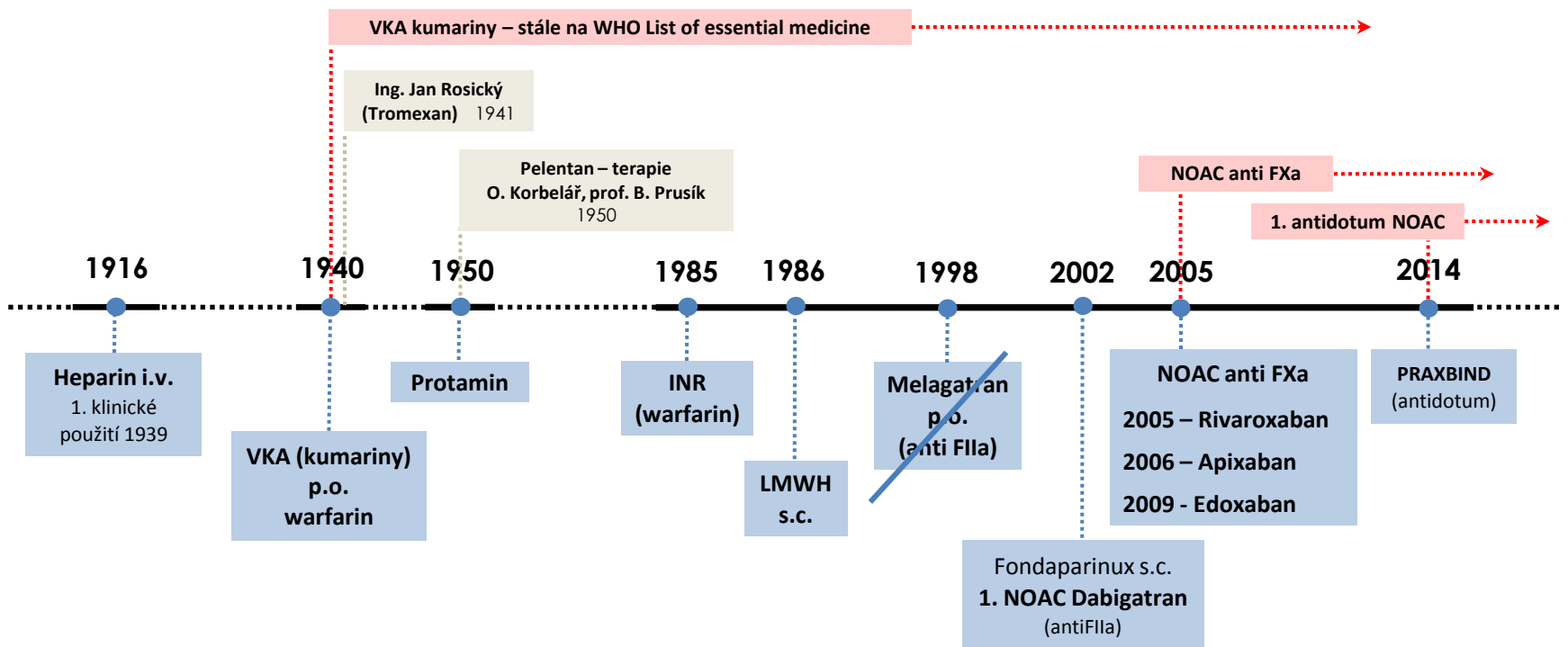
# Osnova přednášky

- Úvod – vývoj a přehled antikoagulancií
- Hlavní indikace antikoagulancií
- Warfarin : NOAC : LMWH
- Závěr – výhled do budoucnosti

# Antikoagulancia dnes patří k nejvíce používaným lékům v kardiologii

**Konečným cílem jejich účinku je inhibice trombinu**  
a je jedno, zda působí inhibici koagulace na několika  
místech koagulační kaskády, nebo jsou přímými  
inhibitory účinku některého z koagulačních faktorů

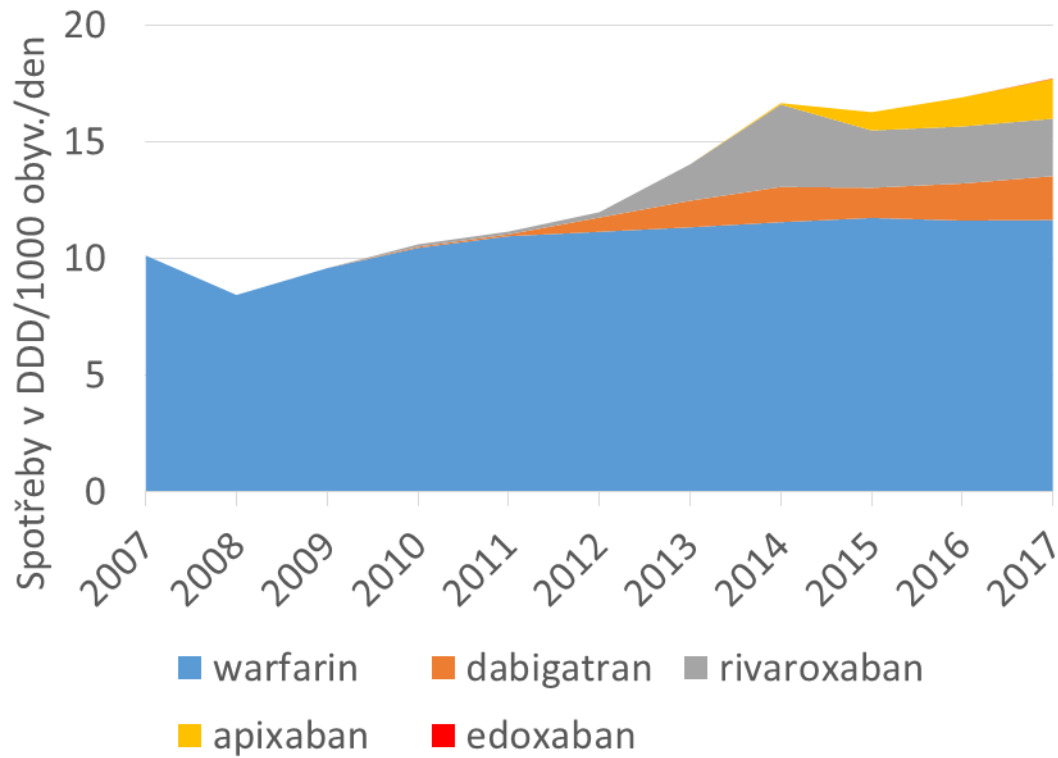
# Vývoj a použití antikoagulancií



Kvasnička J. Farmakoterapie poruch hemostázy. In: Marek J. Farmakoterapie vnitřních nemocí, 5., zcela přepracované a doplnění vydání, Grada, Praha, in press

Prokeš M, Suchopár J, DrugAgency, a.s.

Graf 1 Spotřeby perorálních antikoagulancií  
v ČR



**Antikoagulační léčba je však stále balanc mezi  
rizikem krvácení a trombózy**



# HAS-BLED skórovací systém k zjištění rizika krvácení při léčbě warfarinem

- **H**ypertension (Systolický  $\geq 160$ mmHg) 1
- **A**bnormal renal function 1
- **A**bnormal liver function 1
- **A**ge  $\geq 65$  years 1
- **S**troke ( v osobní anamneze ) 1
- **B**leeding ( v anamnese ) 1
- **Labilní INR při léčbě** 1
- Užívání jiných antitrombotik (ASA, clopidogrel a j) 1
- Konsumce alkoholu (  $\geq 8$  alkohol.nápojů/týden 1
- -----
- **Při skóre  $\geq 3$  body zvyšuje se riziko velkého krvácení** = intrakraniálního, vyžadujícího hospitalizaci, pokles Hgb o 20g/l či vyžadující krevní převody/ během 1 roku terapie warfarinem.

- Pisters R et al. [A novel user-friendly score \(HAS-BLED\) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey](#). Chest 2010;138:1093-100

# Nová přímá perorální antikoagulancia (NOAC)

přímý inhibitor trombinu: **dabigatran**

přímé inhibitory Xa: **apixaban, edoxaban a rivaroxaban**

Mají jednotné dávkování a nevyžadují laboratorní kontrolu  
antikogulačního účinku.

Je však také

třeba dodat, že pro to zatím nemáme ani vhodné testy.



# Odhad výše rizika krvácení – zde opět:

## • Skórovací systém HAS-Bled

Ageno W, Crowther M, Baglin T et al. Selection and assessment of patients treated with the novel oral anticoagulant drugs: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 177–179.

Čihák R, Haman L, Táborský M. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 56(2014) e42–56.

Čihák R, Haman L, Heinc P. Souhrn Aktualizace doporučených po stupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012. *Cor Vasa* 2012; 54: e341-e351.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings Met al. European HeartRhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651.

**SPC NOAC – dabigatranu, apixabanu, rivaroxabanu a edoxabanu. ( [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) )**

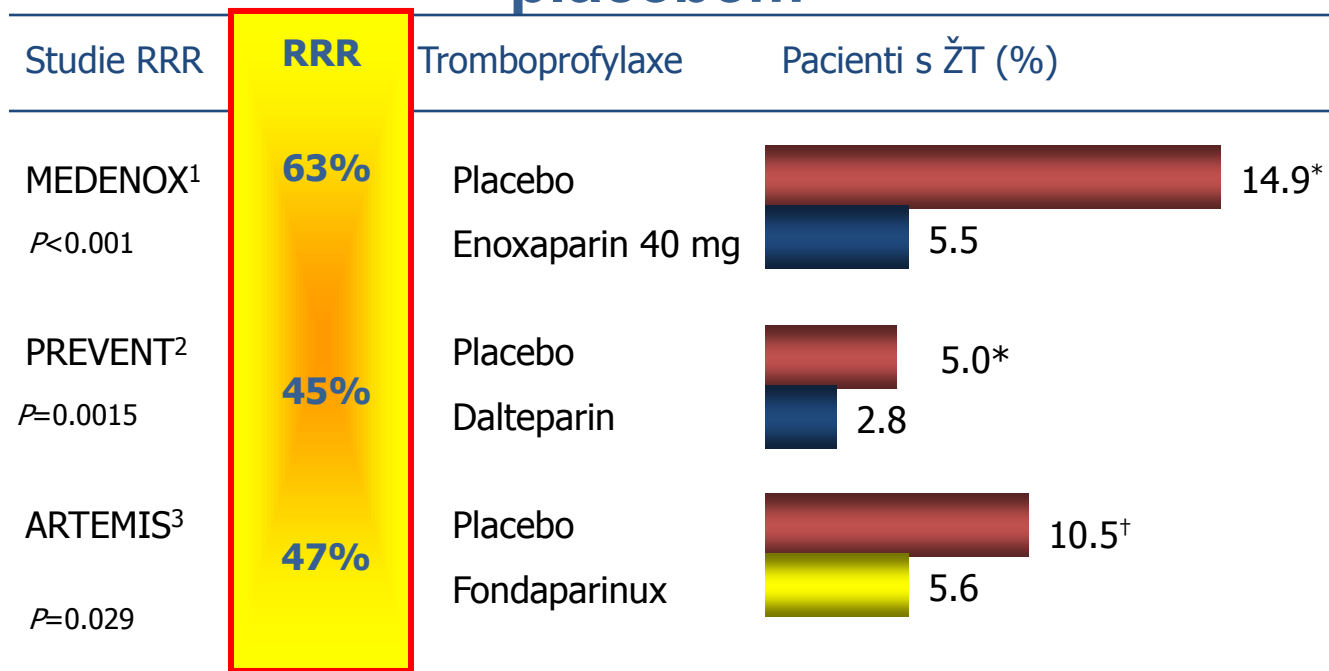
# Hlavní indikace antikoagulancií

- Prevence a léčba TEN
- Prevence iCMP u nemocných s FS
- Sekundární prevence aterotrombotických komplikací v kombinaci s protidestičkovými léky

a) **Antikoagulancia v prevenci TEN**  
u hospitalizovaných  
interně nemocných pacientů

NOAC : LMWH

# Jasný benefit tromboprolaxie LMWH nebo fondaparinuxu ve srovnání s placebem



\*VŽT – 14.den 14; <sup>†</sup> ŽT 15. den

<sup>1</sup>Samama MM et al. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.

<sup>2</sup>Leizorovicz A et al. *Circulation* 2004;110:874-9.

<sup>3</sup>Cohen AT et al. *J Thromb Haemost* 2003;1 (Suppl 1):P2046.

RRR = relative risk reduction

# Doporučení 9. konsensu ACCP (2012)

- U akutně nemocných interních pacientů, kteří jsou přijímáni s **městnavým srdečním selháním NYHA III a IV**, nebo se závažným respiračním onemocněním,
- nebo u **imobilních pacientů** s jedním nebo více dalšími rizikovými faktory TEN jako je aktivní nádorové onemocnění, dříve prodělaná TEN, sepse, akutní neurologické onemocnění, nespec. střevní zánětlivá onemocnění
- je doporučována profylaxe nízkými dávkami UFH s.c., nebo LMWH nebo fonaparinuxem ( **Stupeň 1A**)
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(suppl):e195S-226S.

2) **NOAC jako náhrada za enoxaparin ?**  
**při prevenci TEN**  
**u hospitalizovaných interně nemocných –**  
jejich **superiorita potvrzena nebyla**, naopak bylo  
zjištěno **vyšší riziko krvácení**  
proto **Doporučení ASH 2018** zde stále doporučují  
**jen LMWH.**

[Schünemann HJ](#) et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients.

[Blood Adv.](#) 2018 Nov 27;2(22):3198-3225

- **Studie ADOPT<sup>®</sup>** - Apixaban 2,5 mg 2x denně při prodloužení profylaxe 30 dní proti účinku krátkodobé tromboprofylaxe s enoxaparinem 40 mg 1x denně s.c. (6-14 dnů)
- Goldhaber S. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. N Engl J Med 2011; 365:2167–77
- **Studie MAGELLAN<sup>®</sup>** - Rivaroxaban 10 mg 1x denně při prodloužení profylaxe ŽTE ( $35 \pm 4$  dny) proti krátkodobé tromboprofylaxi jen během hospitalizace ( $10 \pm 4$  dny) s enoxaparinem 40 mg s.c. 1 x denně.
- Cohen AT et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med 2013; 368: 513–23

# MARINER<sup>®</sup>: RIVA (10mg/7,5 mg ) při profylaxi TEN u interně nemocných po jejich dimisi



## Primary Efficacy Outcome up to Day 45

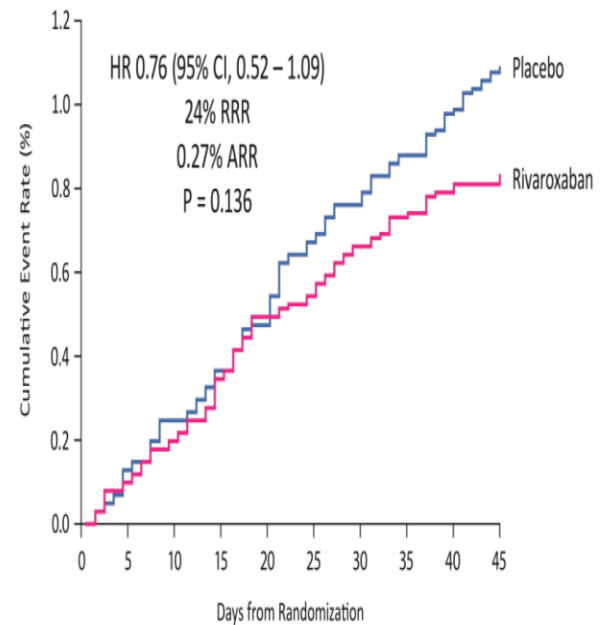
ORIGINAL ARTICLE

### Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness

Alex C. Spyropoulos, M.D., Walter Ageno, M.D., Gregory W. Albers, M.D., C. Gregory Elliott, M.D., et al., for the MARINER Investigators\*

August 26, 2018

DOI: 10.1056/NEJMoa1805090



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Placebo	6012	5989	5970	5959	5943	5922	5910	5902	5890	0
Rivaroxaban	6007	5989	5972	5962	5948	5934	5927	5919	5913	0



# b) antikoagulancia v léčbě TEN

## warfarin : NOAC



Cor et Vasa

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/crvasa](http://www.elsevier.com/locate/crvasa)



Doporučení pro... | Guidelines

**Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2014.**

Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností

(2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Richard Rokyta<sup>a</sup>, Martin Hutyra<sup>b</sup>, Pavel Jansa<sup>c</sup>



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST  
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

# Antikoagulace má být prováděna 3 měsíce po vyprovokované TEN a u idiopatické TEN nejméně 6 měsíců.

**Pokud však u nemocných perzistuje vysoké riziko TEN má se pokračovat dále.**

Initial (0 to ~7 d)	Long-term (~7 d to ~3 mo)	Extended (~3 mo to indefinite)
Apixaban 10 mg BID x 7 d; Rivaroxaban 15 mg BID x 21 d; LMWH for min 5 d* and INR ≥ 2 for 2 d	Apixaban 5 mg BID; Dabigatran 150 mg BID; Edoxaban 60 mg daily <sup>†</sup> ; Rivaroxaban 20 mg daily; Warfarin for INR 2-3	Apixaban 5 mg BID or 2.5 mg BID <sup>**</sup> ; ASA 81-100 mg daily, if anticoagulation not possible <sup>***</sup> ; Dabigatran 150 mg BID; Edoxaban 60 mg daily <sup>†</sup> ; Rivaroxaban 20 mg daily or 10 mg daily <sup>**</sup> ; Warfarin for INR 2-3 or INR 1.5-2 <sup>***</sup>

# Při léčbě TEN se nyní již preferují NOAC!

10th ACCP. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST  
Guideline and Expert Panel Report.

*Chest.* 2016;149(2):315-352

Pro nemocné s HŽT nebo s PE, **kteří nemají karcinom**, se k antikoagulační léčbě  
doporučuje dabigatran, rivaroxaban, apixaban, nebo edoxaban  
před léčbou s VKA ( stupeň 2B).

Prevence ischemické CMP a  
systémové embolizace při NVFS

**Warfarin : NOAC**

## FS : co uvádějí evropské i americké doporučené postupy?

U pacientů s **NVFS** se v primární i sekundární prevenci CMP dává **přednost NOAC před VKA**, a to na základě celkového klinického přínosu.

U pacientů vhodných k léčbě NOACs může terapie s NOAC zabránit většině ischemických CMP (dabigatran, ostatní NOAC jsou non inferiorní) a **snižuje riziko závažného krvácení** (všechna NOAC).

***VKA (s cílovým INR 2,0-3,0 nebo vyšším) je ale doporučována jako prevence ischemické CMP u pacientů s FS , se středně závažnou až závažnou mitrální stenózou, nebo u nemocných s mechanickou srdeční chlopní.***

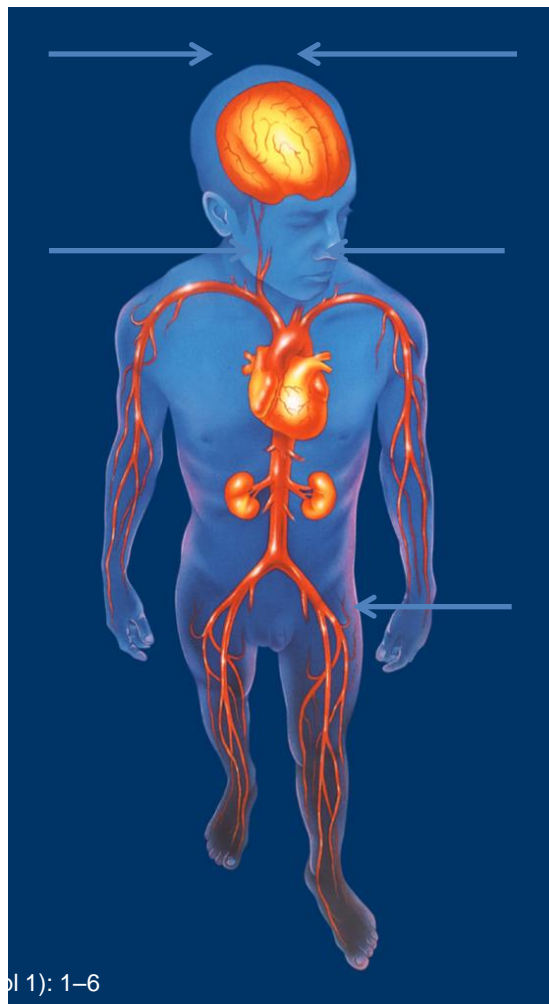
Čihák R. et al., Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS. Česká kardiologická společnost, Cor et Vasa, 2016, dostupné z: <http://www.kardio-cz.cz>  
2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary, Journal of the American College of Cardiology, 2014, dostupné z: <http://circ.ahajournals.org>

Čihák R. et al., Aktualizovaná praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, dostupné: <http://www.kardio-cz.cz>

# c) Antikoagulancia při sek. prevenci kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotické etiologie spolu s protidestičkovými léky .

Iktus

Infarkt myokardu



Přechodná ischemická příhoda (TIA)

Angina pectoris:

- Stabilní
- Nestabilní

Ischemická choroba dolních končetin (PAD)

Vychází se zde z hypotézy o společné roli  
**koagulace** a krevních destiček v  
etiopatogenezi trombotických příhod  
aterosklerotického původu

# Akutní koronární syndrom:

## sekundární prevence s antikoagulancii.

Léčba s VKA + ASA sice snížila rekurenci CAD, ale za cenu zvýšeného krvácení (studie **WARIS II** a **ASPECT-2**). (N Engl J Med 2002;347:969-74; Lancet 2002;360:109-11)

### NOAC + protidestičková léčba :

- 1) studie **APPRAISE-2**: apixaban 2x5 mg + duální protidestičková léčba ( ASA a P2Y<sub>12</sub> inhibitor) **byla předčasně ukončena**. Docházelo k zvýšení rekurence CAD a zvýšilo se krvácení. (N Engl J Med 2011;365:699-708)
- 2) **studie ATLAS ACS-2: nízké dávky 2 x 2,5 mg rivaroxabanu spolu s ASA + clopidogrel snížily primární kompozitní cílový parametr kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody, ale za cenu vyššího krvácení. Redukují také trombózu stentu .** (N Engl J Med 2012; 366:9-19).

Nyní je rivaroxaban 2 x 2,5 mg + DAPT schválen k léčbě akutního koronárního sy.

(SPC Xarelto, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) )



## Antikoagulancia dále indikovaná k sekundární prevenci u osob s **chronickým aterotrombotickým onemocněním.**

**studie COMPASS** (27 395 pacientů, 78,0 % mužů a 22,0 % žen) prokázala účinnost a bezpečnost **rivaroxabanu spolu s ASA** při sekundární prevenci kompozitu **KV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody** u pacientů s **ICHS** a vysokým rizikem ischemických příhod nebo se **symptomatickým onemocněním periferních tepen ( PAD)** ve srovnání s léčbou **ASA**.

( N Engl J Med 2017; 377:1319-1330; Lancet 2018;391:219-229 )

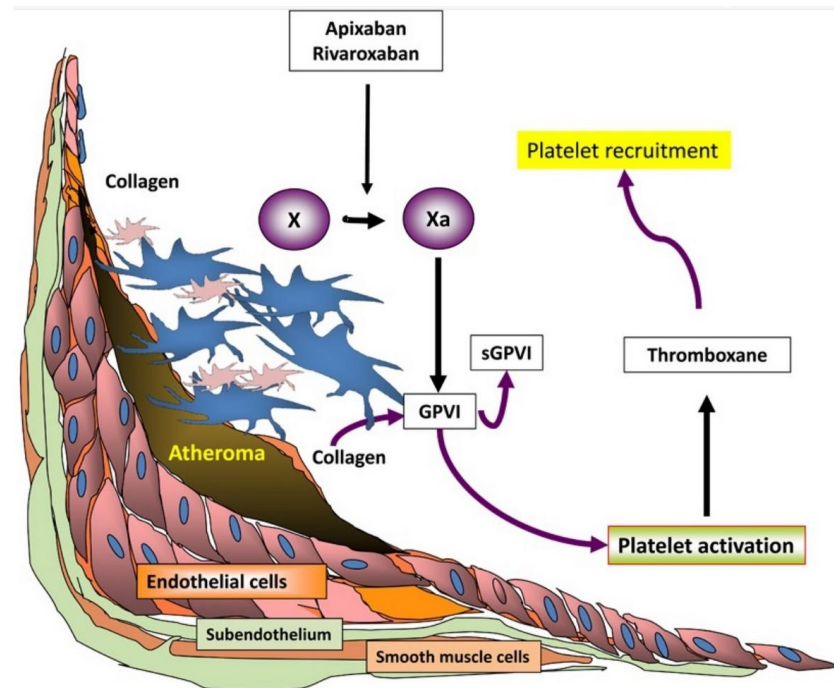
### **Nově doporučená indikace:**

**Rivaroxaban 2 x 2,5 mg** podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou **(ASA) 100mg denně**, je nyní indikován i k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají **stabilní ischemickou chorobu srdeční (ICHS)**, nebo symptomatické **onemocnění periferních tepen (PAD)**.

SPC Xarelto ( [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) )

# Anti Xa oral anticoagulants inhibit in vivo platelet activation by modulating glycoprotein VI shedding

Pignatelli P. et al., Pharm.Res. 2016;113:484



# Prevence s antikoagulancí a protidestičkovými léky při **NVFS u osob po AKS nebo PCI**

- Stávající **Triple therapy** – warfarin a DAPT – je spojena s vysokým rizikem krvácení
- Studie **AUGUSTUS**® - samotný inhibitor P2Y12 (klopidogrel 92,6%): DAPT (clopidogrel + ASA 81mg)
- Spolu s antikoagulancii apixaban (2x5mg/2x2,5mg) : warfarin,
- sledování 6 měsíců
- Primární endpoint: ISTH **závažné** nebo **klinicky relevantní** nezávažné **krvácení**
- Sekundární kompozitní endpoint: **úmrtí, hospitalizace nebo trombotické komplikace – CMP, IM, trombóza stentu nebo urgentní revaskularisace.**
  
- Lopez RD et al, N Engl J Med 2019; 380:1509-1524

# Studie AUGUSTUS<sup>®</sup> - primární endpoint

- **31% redukce primárního endpointu – krvácení s apixabanem vs. VKA.**  
(absolutní redukce o 4.2% po dobu 6 měsíců)
- **50% redukce iktu a opakované hospitalizace**
- **Vynechání ASA bylo spojeno s 47% redukcí krvácení,**
- **Nejvíce se krvácelo při triple therapy VKA + DAPT ( 18,7%), po Apixabanu +P2Y12 jen 7,3%.**

# Studie AUGUSTUS<sup>®</sup>- sek. endpoint

- S apixabanem bylo o 50% méně CMP než s VKA.
- **Ale s ASA bylo zase o 50% méně trombotických komplikací, zejména trombóz stentu nebo IM.**
- Z hlediska kompozitního sekundárního endpointu však statisticky významný rozdíl zjištěn nebyl :  
(6,7% léčených apixabanem : 7,1% léčených VKA).
- **Z : U nemocných s vyšším rizikem krvácení je tedy vhodné použít kombinaci apixaban s P2Y12 inhibítorem bez ASA**

Další studie kde zatím NOAC  
nesplnila primární endpoint v  
klinických studiích:

1) Prevence trombotických komplikací srdečního selhání u nemocných s CAD.

**Studie Commander HF** ( Riva 2 x 2.5 mg : placebo)  
u nemocných s chron. srdečním selháním (EFLK  $\leq$  40%) –  
sledován výskyt úmrtí, IM nebo CMP (HR 0,94),  
či krvácení ( HR 0.80 )

Zannad F.et al., NEJM 2018;379: 1332

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

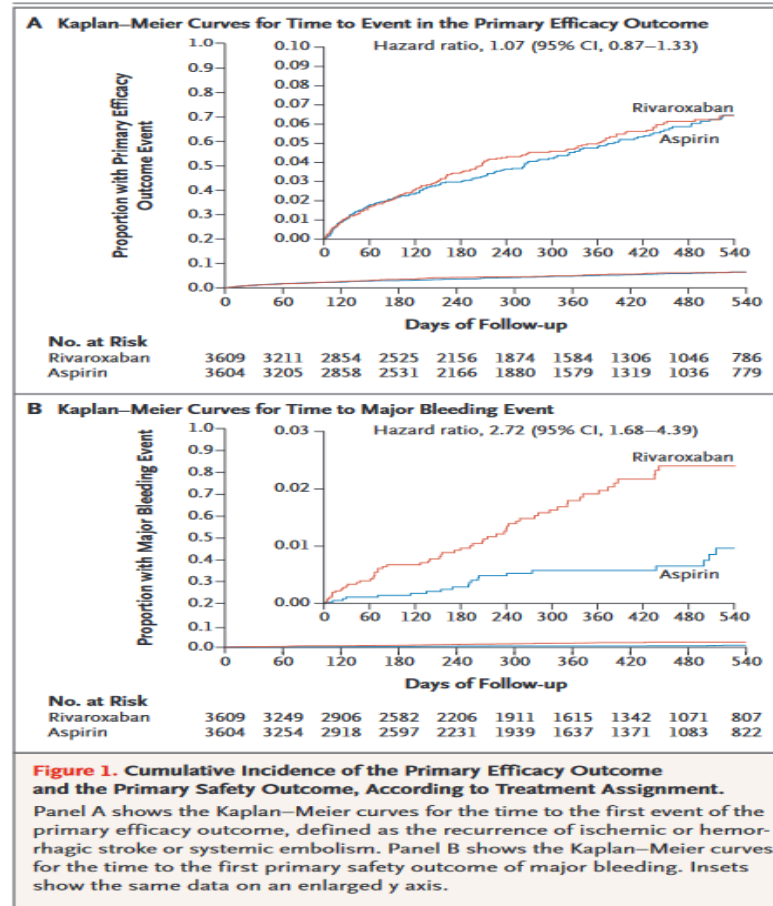
## Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease

Faiez Zannad, M.D., Ph.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., William M. Byra, M.D.,  
John G.F. Cleland, M.D., Min Fu, Ph.D., Mihai Gheorghiade, M.D.,\*  
Carolyn S.P. Lam, M.D., Ph.D., Mandeep R. Mehra, M.D., James D. Neaton, Ph.D.,  
Christopher C. Nessel, M.D., Theodore E. Spiro, M.D.,  
Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D., and Barry Greenberg, M.D.,  
for the COMMANDER HF Investigators†

## 2) Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source.

R.G. Hart et NAVIGATE ESUS Investigators; N Engl J Med 2018;378:2191

**RIVA 15 mg : ASA 100 mg**





# Závěr

- V oblasti optimální indikace antikoagulační léčby se v budoucnu bude stále více uplatňovat **multidisciplinární přístup**.
- Při volbě antikoagulancí se má zatím postupovat **individuálně** po **vyhodnocení obou rizik, to je trombogeneze nebo krvácení**, s využitím **validovaných skórovacích systémů**.
- Měly by se však také vyvíjet nové jednoduché laboratorní testy pro sledování farmakodynamického účinku NOAC.

Děkuji za pozornost

