



Individualizace antikoagulační léčby má tento přístup opodstatnění ???

Milan Hromádka

Kardiologická klinika FN Plzeň

Komplexní kardiovaskulární centrum



77-letý pacient

- Paroxysmální FiS
- St.p. iCMP 9/2017
- DM 2.typu na PAD
- Arteriální hypertenze
- Chronická kardiální insuficience

FA: Concor COR, Tritace, Furon, Stadamet,
Seropram, **Clopidogrel 75 mg 1-0-0**

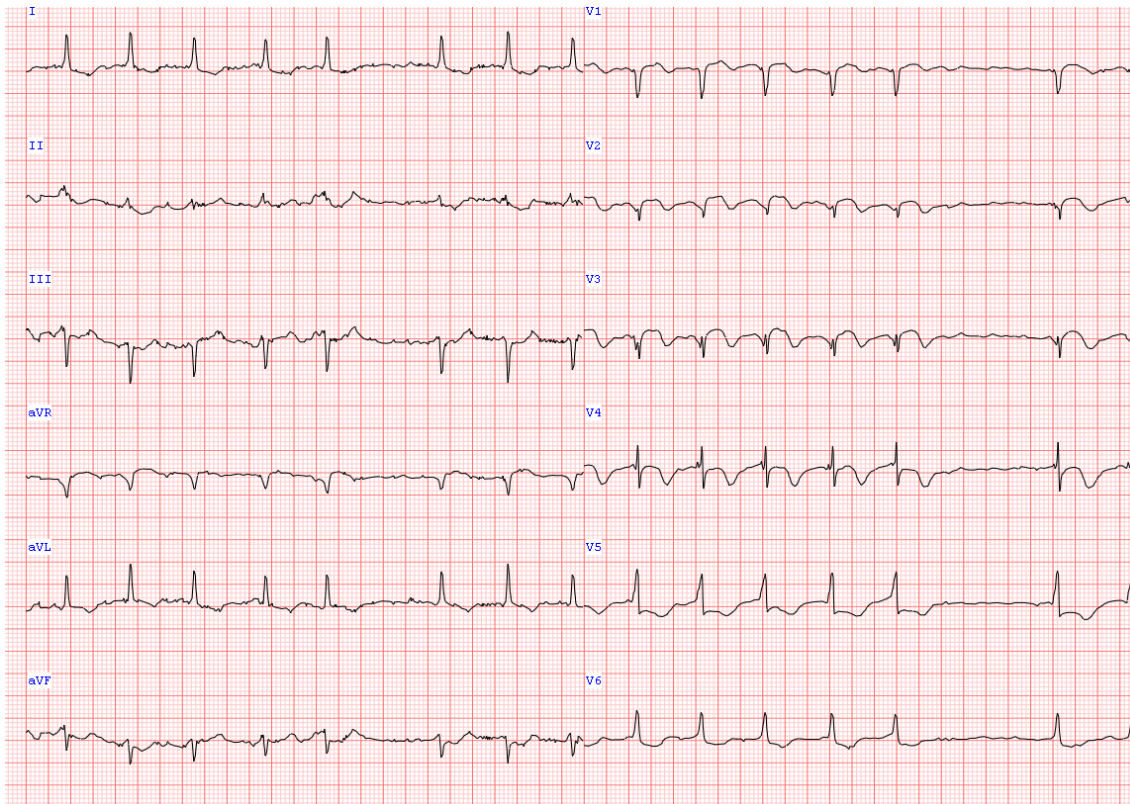


Rizikový faktor podle CHA ₂ DS ₂ -VASc	Body
Městnavé srdeční selhání Známky/symptomy srdečního selhání nebo objektivní důkazy pro pokles ejekční frakce levé komory	+1
Hypertenze Klidový krevní tlak > 140/90 mm Hg naměřený nejméně při dvou příležitostech nebo aktuální užívání antihypertenziva	+1
Věk 75 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

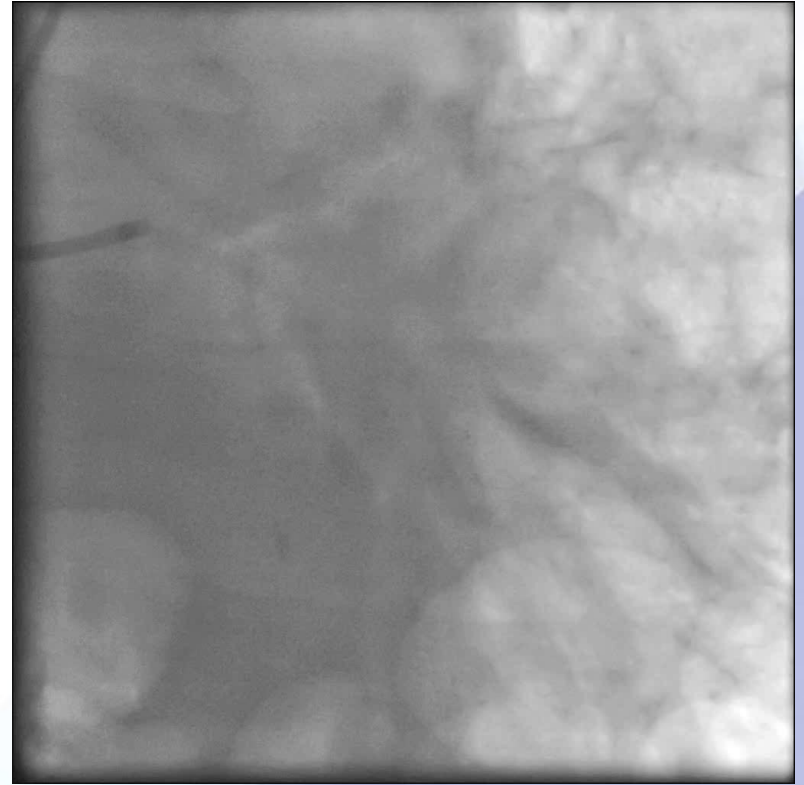
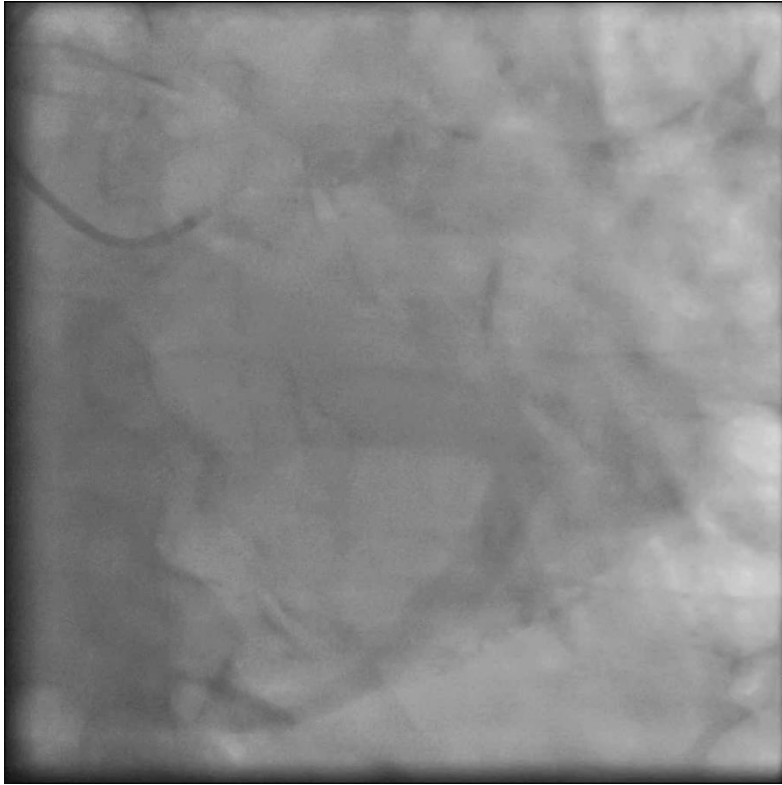


5.12.2018

- 24 hodin bolest na hrudi s progresí v posledních hodinách, dušnost



Kmen + RIA



Hospitalizace

- v úvodu NIV
- hsTnT 1245...9305 ng/l
- postupná oběhová stabilizace
- přechodně inotropní podpora



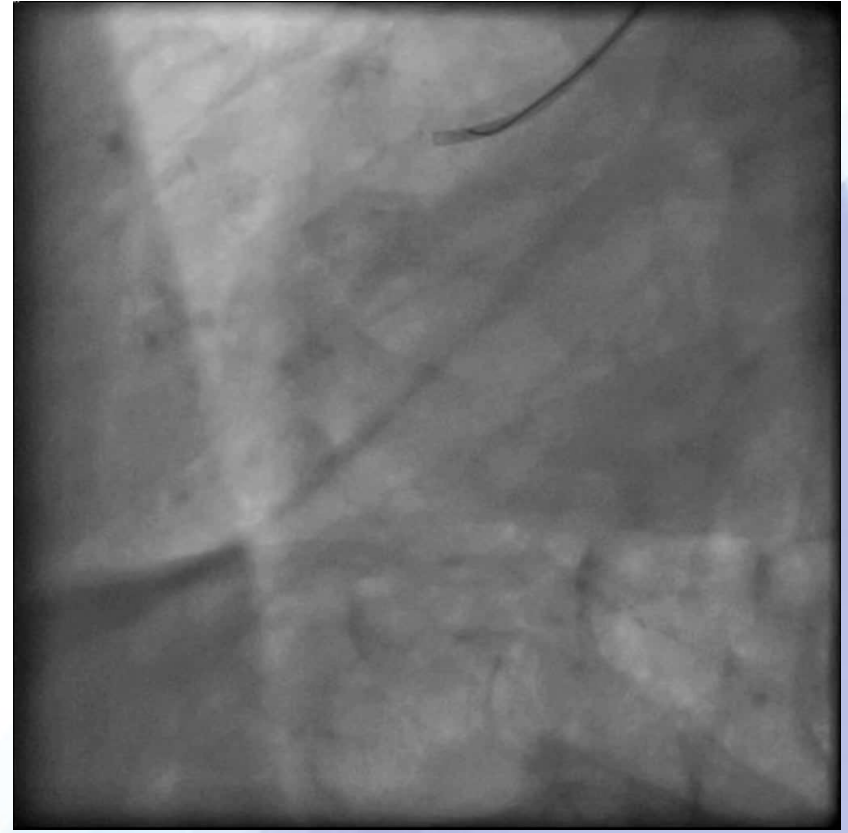
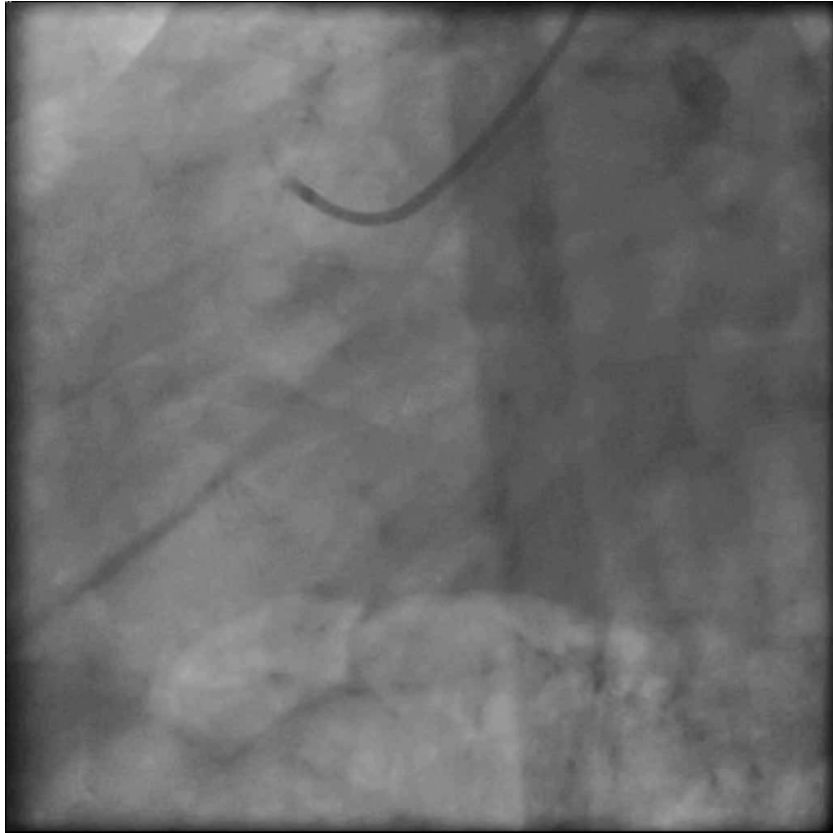
Dimise 13.den

- Anopyrin 100mg 1-0-0
- Trombex 75mg 1-0-0
- dabigatran 110mg 1-0-1

- plán reSKG 11.1.2019



ACD 11.1.2019



Dimise 2.den

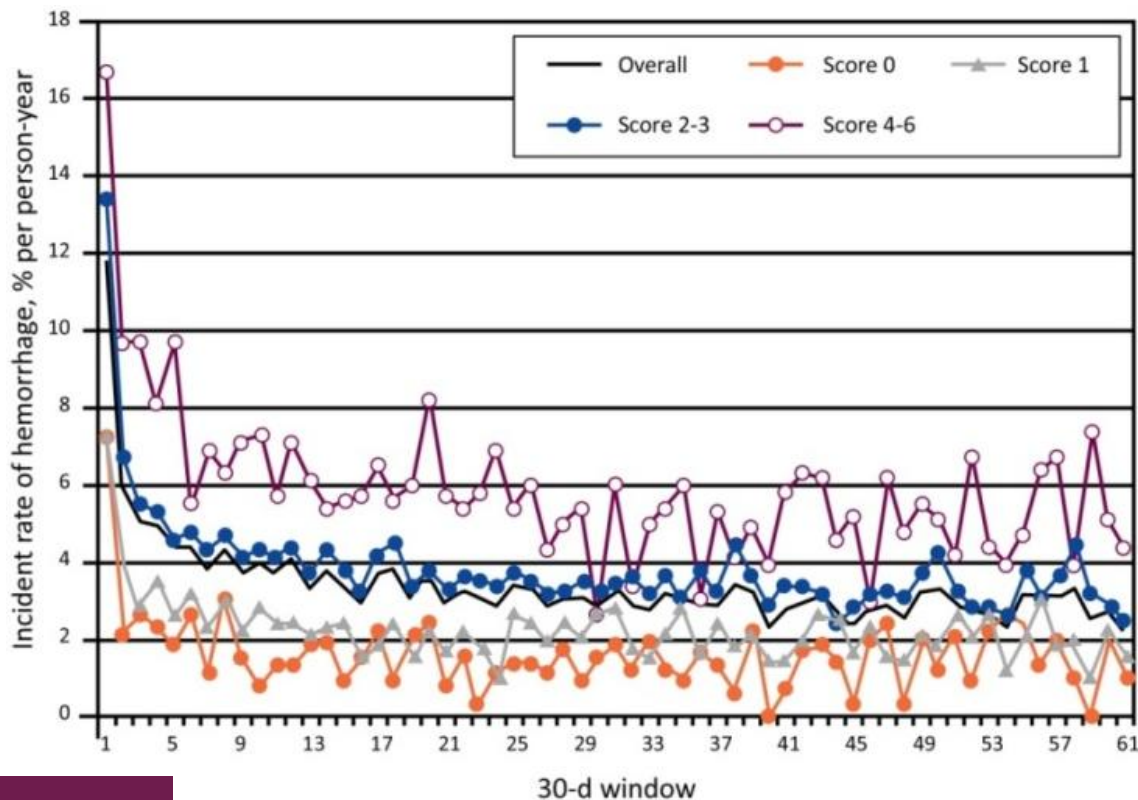
- Anopyrin 100mg 1-0-0
- Trombex 75mg 1-0-0
- Dobigatran 110mg 1-0-1
- Tritace 1,25mg 1-0-0
- Cordarone 200mg 1-0-0
- Verospiron 25mg 1-0-0
- Torvacard 40mg 0-0-1
- Furon 40mg 1-0-0



Warfarin má vyšší riziko krvácení než ve studiích

celkově velká krvácení:
3.8%/ paciento-rok
(95% CI 3.8–3.9%)

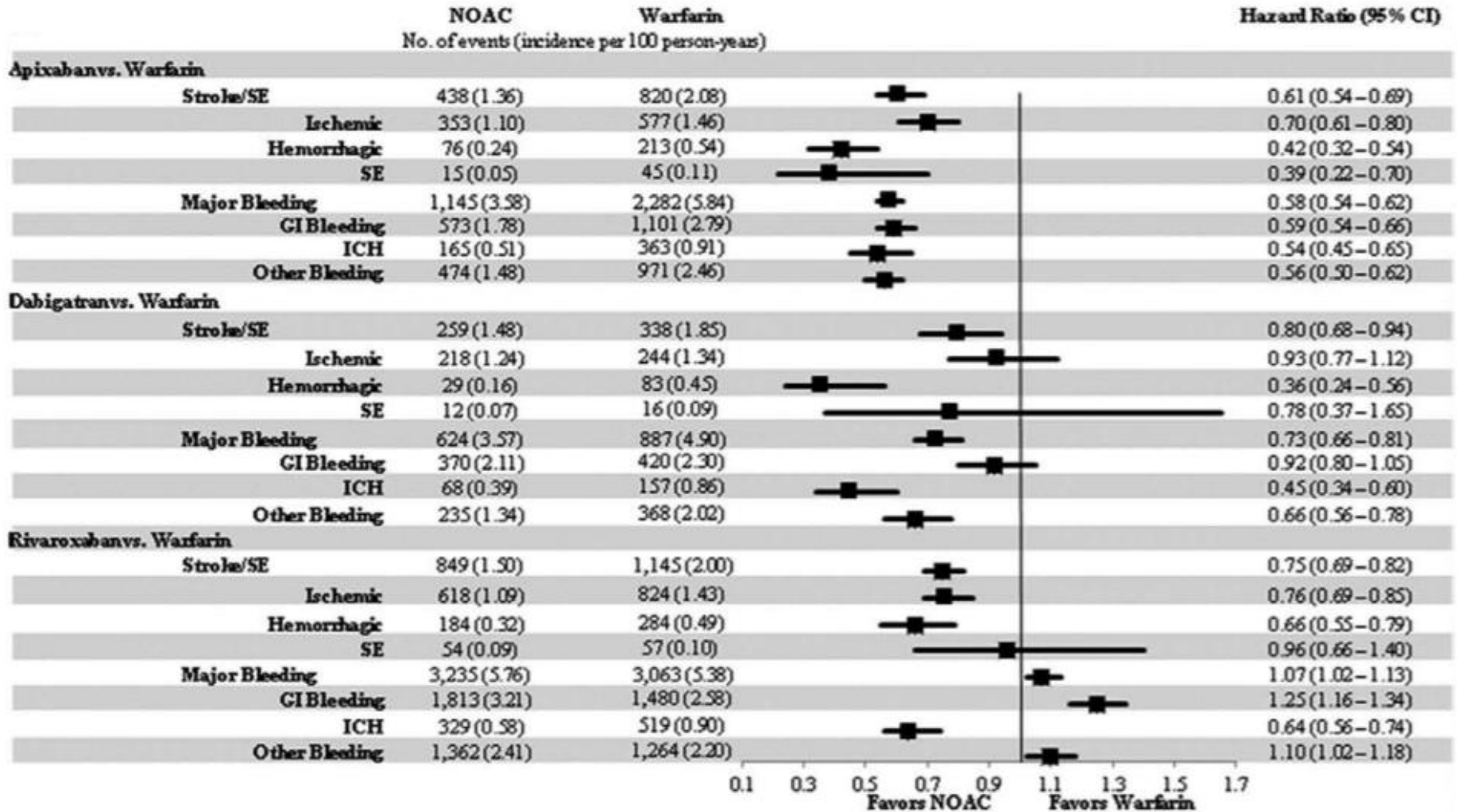
největší problém v 1. měsíci
podávání: velká krvácení
11.8%/ paciento-rok
(95% CI 11.1–12.5%)



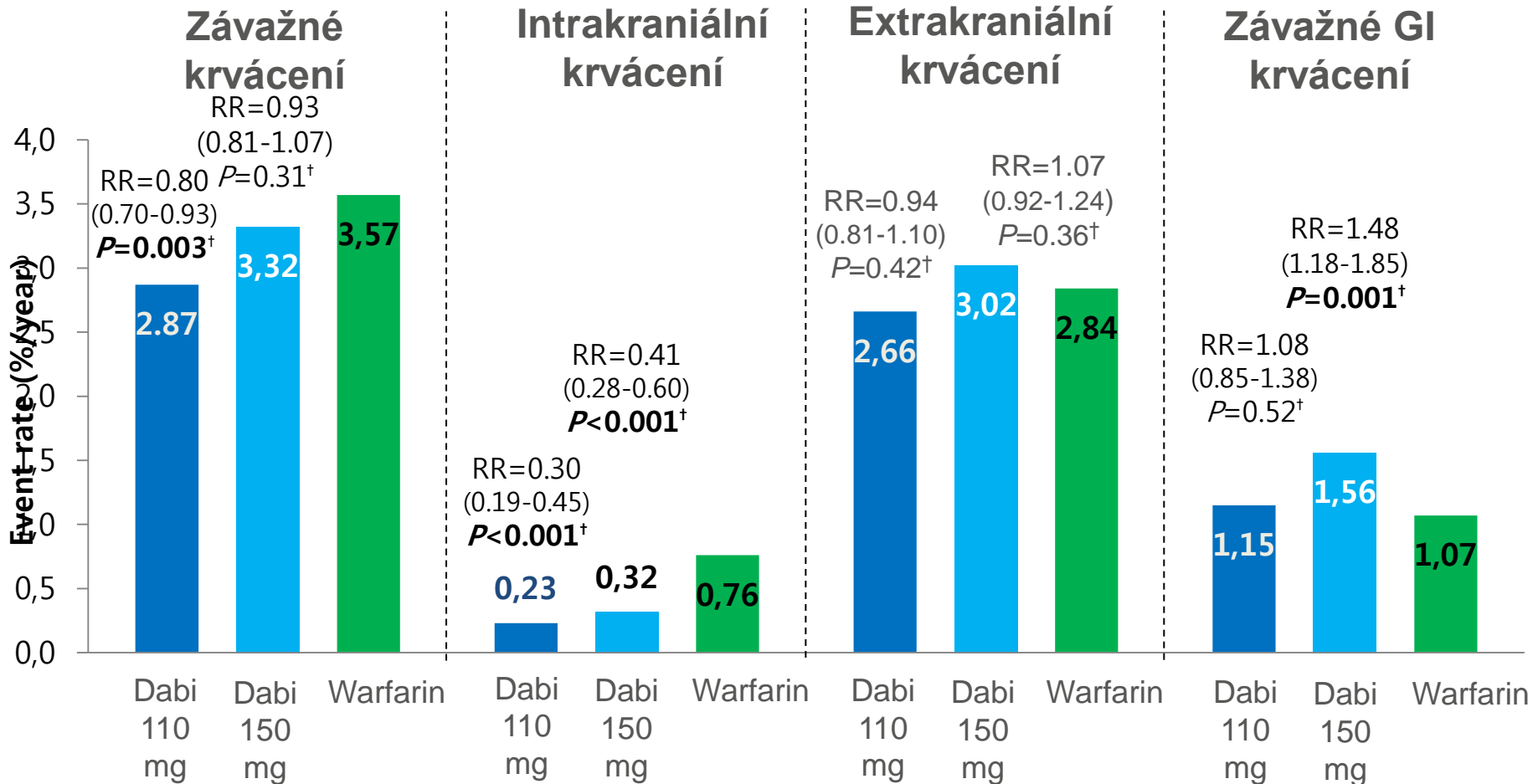
Kanadský registr :

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

Analýza NOAC versus warfarin



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.

Post hoc analýza studie RE-LY: Dabigatran podáván podle evropského SPC

RE-LY
populace

Dabigatran 150 mg 2x denně

N=6076

Dabigatran 110 mg 2x denně

N=6015

Warfarin

N=6022

Selekce pacientů léčených dabigatranem podle evropského SPC*

‘Přeléčení’
dle EU SPC
N=1780



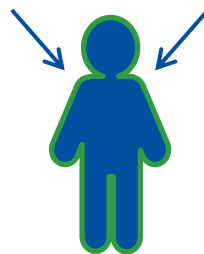
Léčení dle
EU SPC
N=4296



Léčení dle E
U SPC
N=1708



‘Podléčení’
dle EU SPC
N=4307



N=6004

Pacienti léčení dle EU SPC

*Dabigatran 110 mg 2x denně doporučeno pro ≥80 let nebo HAS-BLED ≥3 nebo užívající verapamil; dabigatran 150 mg 2x denně indikován pro <80 let, HAS-BLED <3

Post hoc analýza studie RE-LY:

Dabigatran podáván podle evropského SPC

Účinnost a bezpečnost dabigatranu vs warfarin

	Dabigatran 150 mg 2x denně Studie RE-LY	Dabigatran 110 mg 2x denně Studie RE-LY
ICH	↓ 59%	↓ 70%
Závažné krvácení	↔	↓ 20%
GI krvácení	↑ 48%	↔
CMP/SE	↓ 35%	↔
Mortalita	↔	↔

Dabigatran* 150/110 mg 2x denně Post hoc RE-LY
↓ 72%
↓ 15%
↔
↓ 26%
↓ 14%

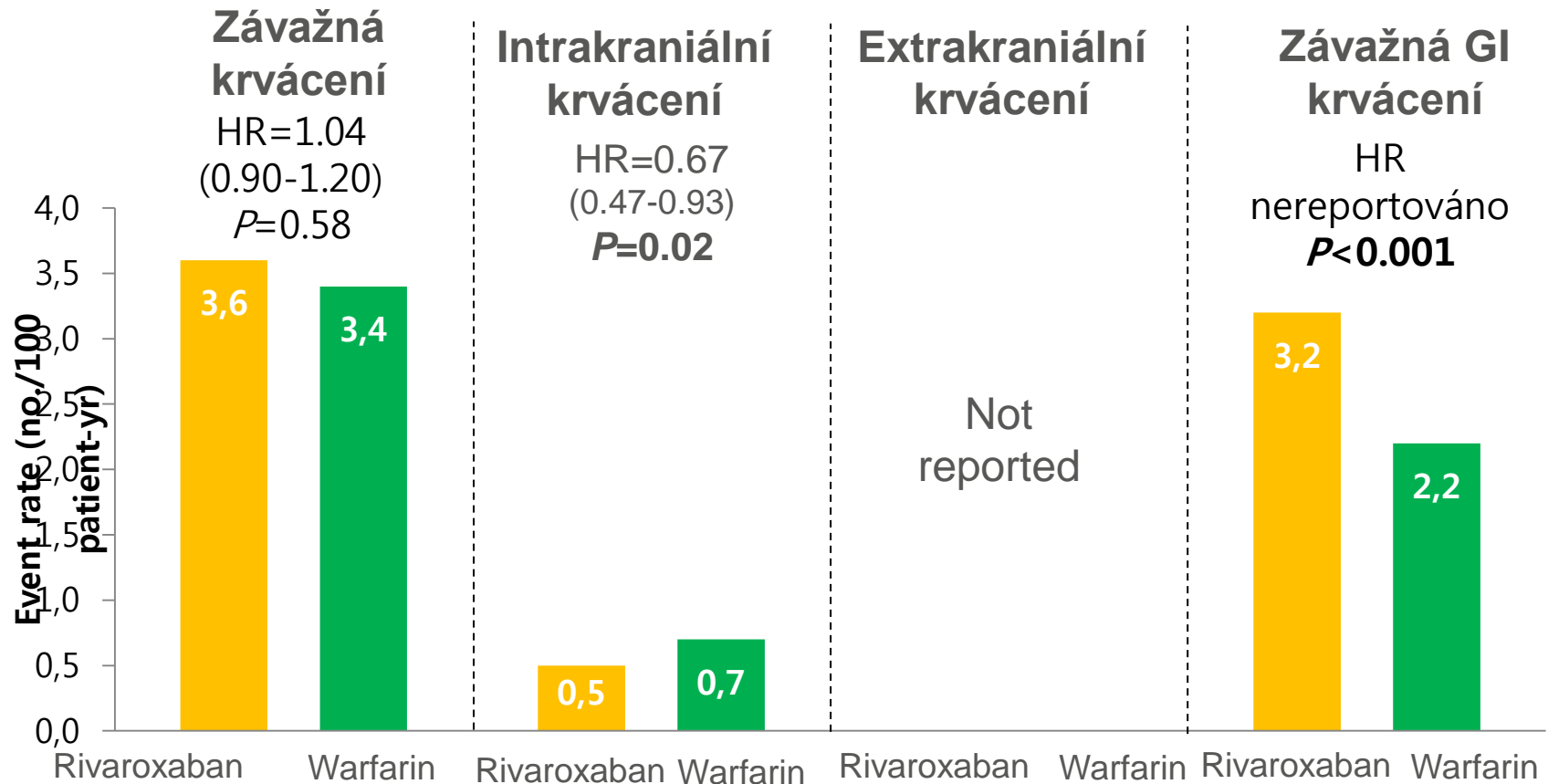
*Výsledky studie RE-LY podle post hoc analýzy dle evropského SPC;

ICH - intrakraniální krvácení ; GI - gastrointestinální; CMP – cévní mozková příhoda; SE – systémová embolie

↔ Statisticky nevýznamné vs warfarin

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2014; 371:1464–5; Lip GY et al. Thromb Haemost 2014;

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

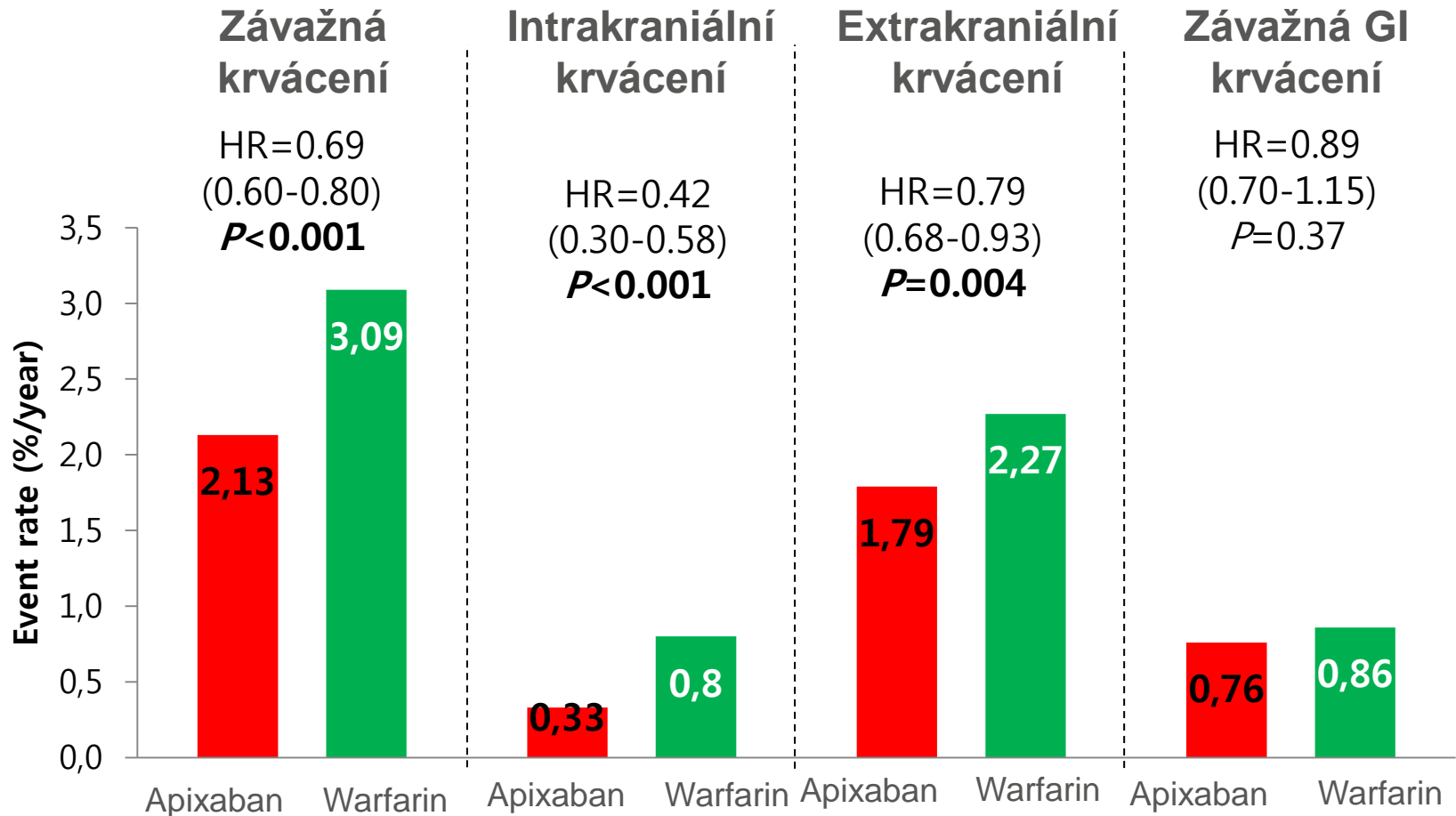


Created from Patel et al. 2011¹

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

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

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

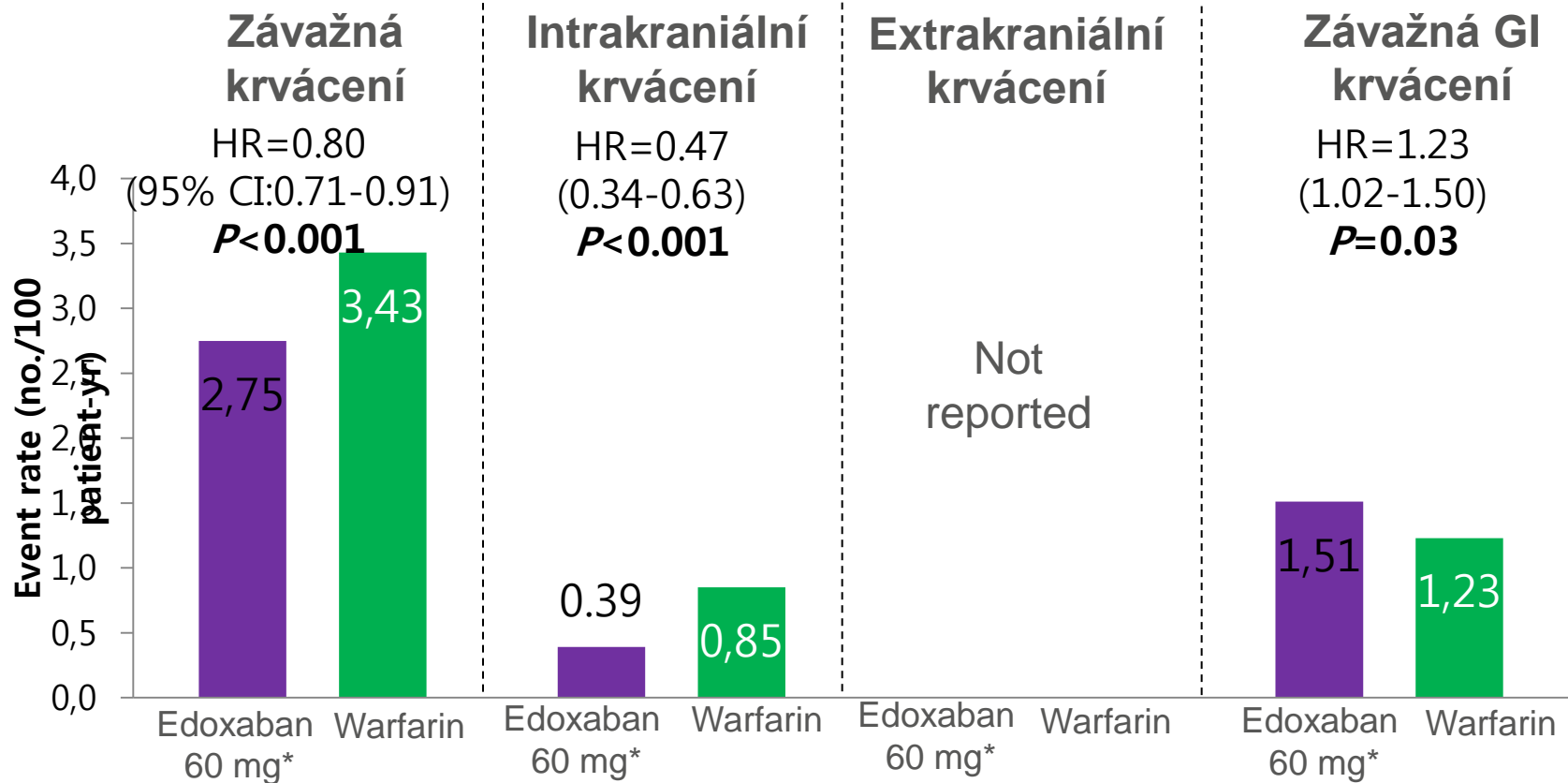


Created from Granger et al. 2011¹

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

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

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:

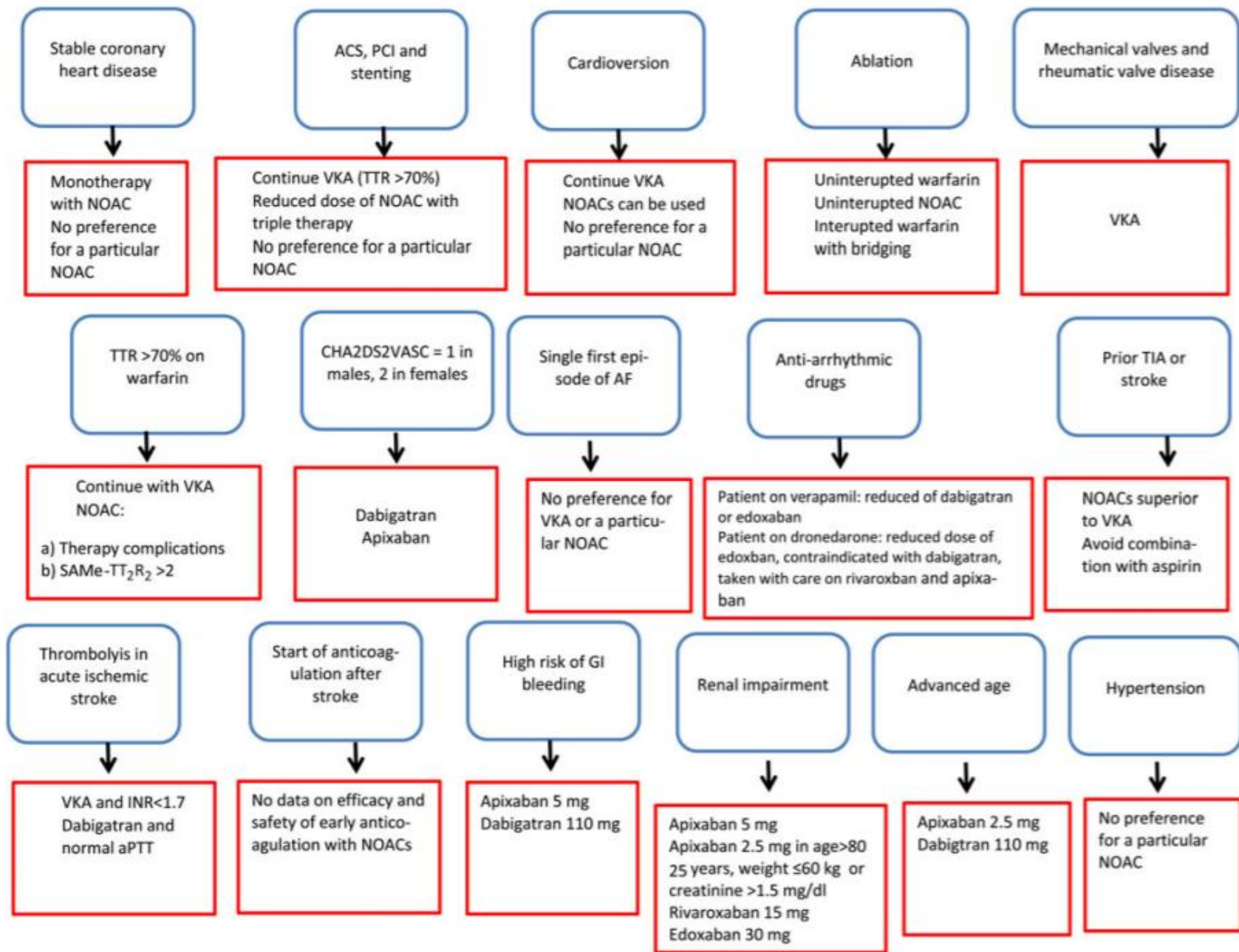
CrCl 15-50 mL/min, body weight ≤ 60 kg, or concomitant use of specific P-gp inhibitors.² Hazard ratio (HR) shown with 95% confidence interval.

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

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.



Zvýšené riziko GIT krvácení



1. volba: apixaban 5 mg 2xd
dabigatran 110 mg 2xd

2. volba: dabigatran 150 mg 2xd
edoxaban 60 mg 1xd
rivaroxaban 20 mg 1xd

Fibrilace síní a riziko IM

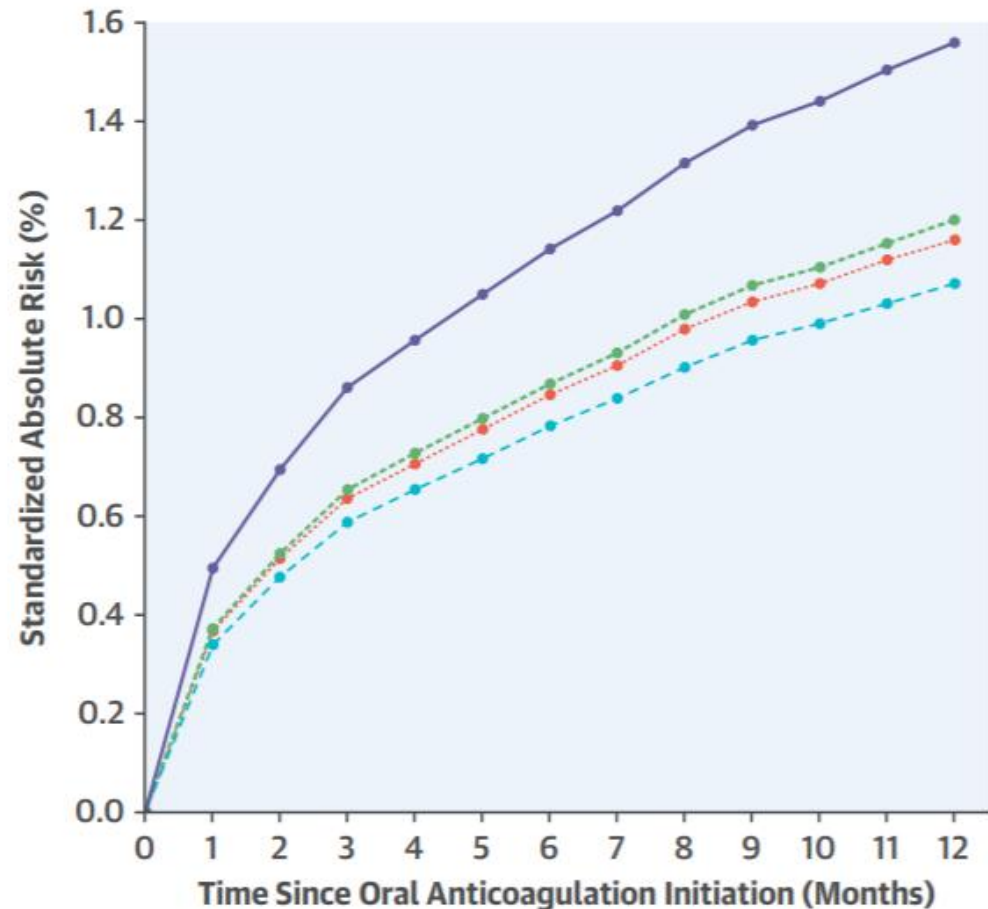


Standardized Absolute Risk of MI Within 1-Year

In patients with nonvalvular atrial fibrillation:

What is the risk of MI when treated with the following oral anticoagulants?

- Apixaban
- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Vitamin K Antagonist



Vyšší věk (nad 75 let)



1. volba: apixaban 5 mg 2xd

apixaban 2.5 mg 2xd při ≥ 2 kritériích:

věk ≥ 80 let

váha ≤ 60 kg

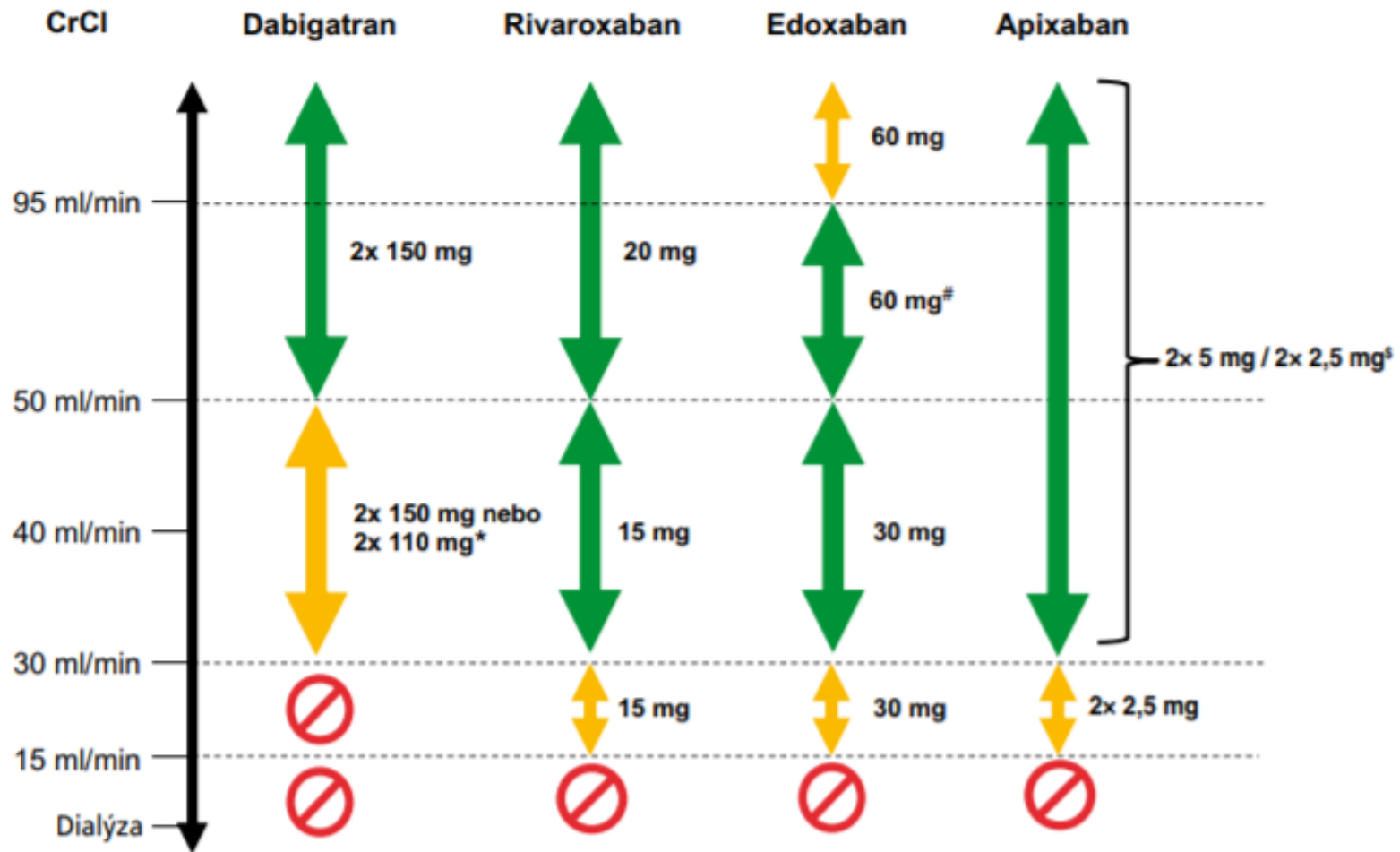
kreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$

2. volba: dabigatran 110mg 2xd

edoxaban 60mg 1xd

rivaroxaban 20mg 1xd

Renální selhání



Renální selhání (CrCl 30-49 ml/hod)



1. volba: apixaban 5 mg 2xd

apixaban 2.5 mg 2xd při ≥ 2 kritériích:

věk ≥ 80 let

váha ≤ 60 kg

kreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$

edoxaban 30 mg 1xd

rivaroxaban 15 mg 1xd

2. volba: dabigatran 110 mg 2xd

Jaterní selhání



Parametry	Jeden bod	Dva body	Tři body
Encefalopatie	Ne	Stupeň 1–2 (potlačeno medikací)	Stupeň 3–4 (refrakterní/chronická)
Ascites	Ne	Mírný (s reakcí na diuretika)	Střední a těžký (refrakterní na diuretika)
Bilirubin	< 2 mg/dl	2–3 mg/dl	> 3 mg/dl
	< 34 μmol/l	34–50 μmol/l	> 50 μmol/l
Albumin	> 3,5 g/dl	2,8–3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
	> 35 g/l	28–35 g/l	< 28 g/l
INR	< 1,7	1,71–2,30	> 2,30

Childova-Pughova kategorie	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
A (5–6 body)	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky
B (7–9 body)	Užít s opatrností	Užít s opatrností	Užít s opatrností	Neužívat
C (10–15 bodů)	Neužívat	Neužívat	Neužívat	Neužívat

Arteriální hypertenze



Trial	Drug and dose	Hypertension	No. of patients	NOAC	Warfarin	HR (95% CI)	P-interaction
RE-LY ¹	Dabigatran 110 mg twice daily	Yes	9488	1.46	1.78	0.82 ^a	0.06
		No	2549	1.79	1.36	1.31 ^a	
	Dabigatran 150 mg twice daily	Yes	9545	1.20	1.78	0.64 ^a	
		No	2453	0.78	1.36	0.57 ^a	
ROCKET AF ³	Rivaroxaban 20 mg once daily	Yes	12 801	2.73	3.47	0.79 (0.65–0.97)	0.85
		No	1342	2.18	3.06	0.71 (0.74–1.45)	
ARISTOTLE ²	Apixaban 5 mg twice daily	Yes	15 916	1.31	1.59	0.82 (0.68–1.00)	0.27
		No	2285	0.99	1.67	0.60 (0.35–1.02)	
ENGAGE AF ⁴	Edoxaban 60 mg once daily ^b	Yes	19 754	1.51	1.80	0.84*	0.09
		No	1351	2.49	1.79	1.38*	

Antidota NOAKů

Idarucizumab (Praxbind®)

- specifické antidotum dabigatranu

Andexanet alfa

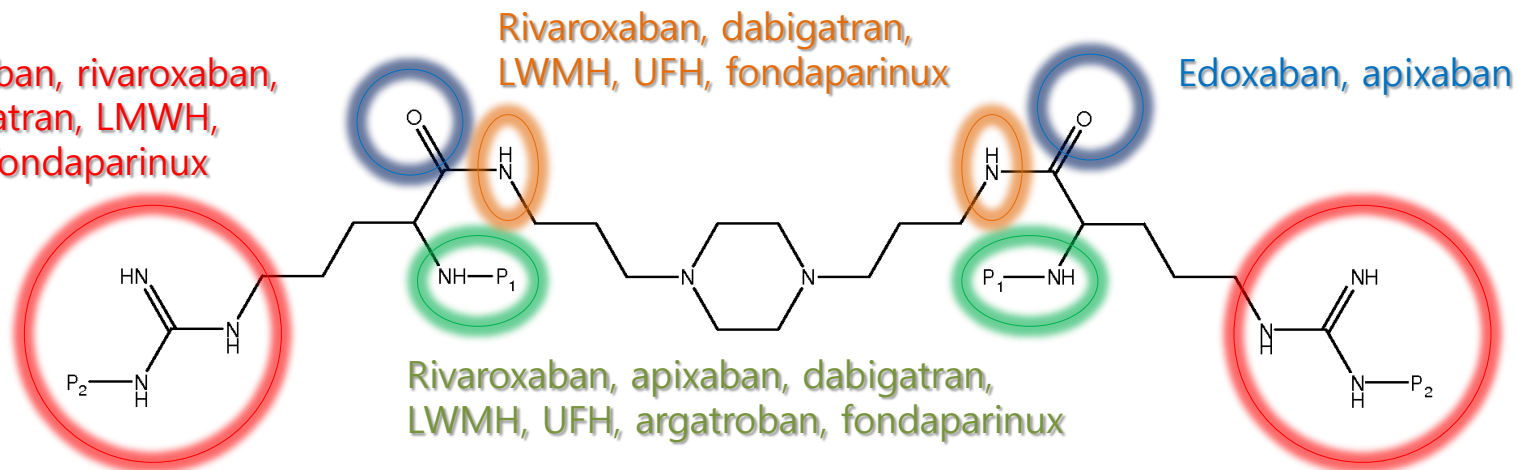
- specifické antidotum xabanů
- probíhá schvalovací proces v Evropě a USA

Ciraparantag (PER977, aripazine)

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



Edoxaban, rivaroxaban,
dabigatran, LMWH,
UFH, fondaparinux



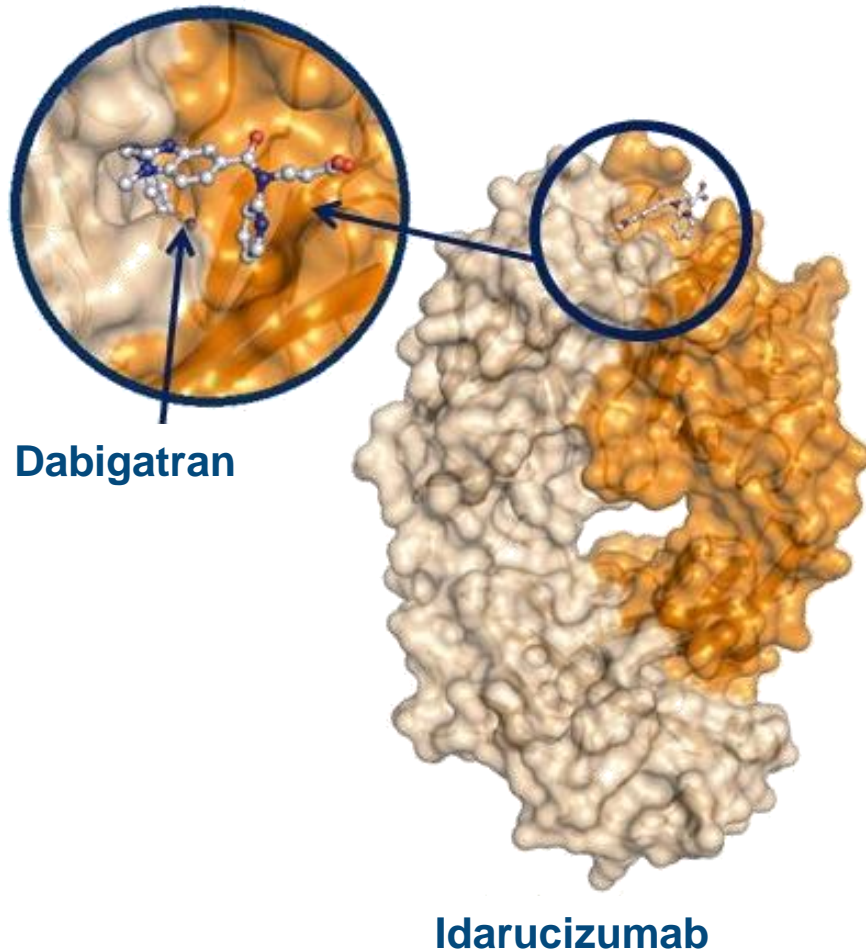
Antikoagulace a aktivní krvácení

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

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

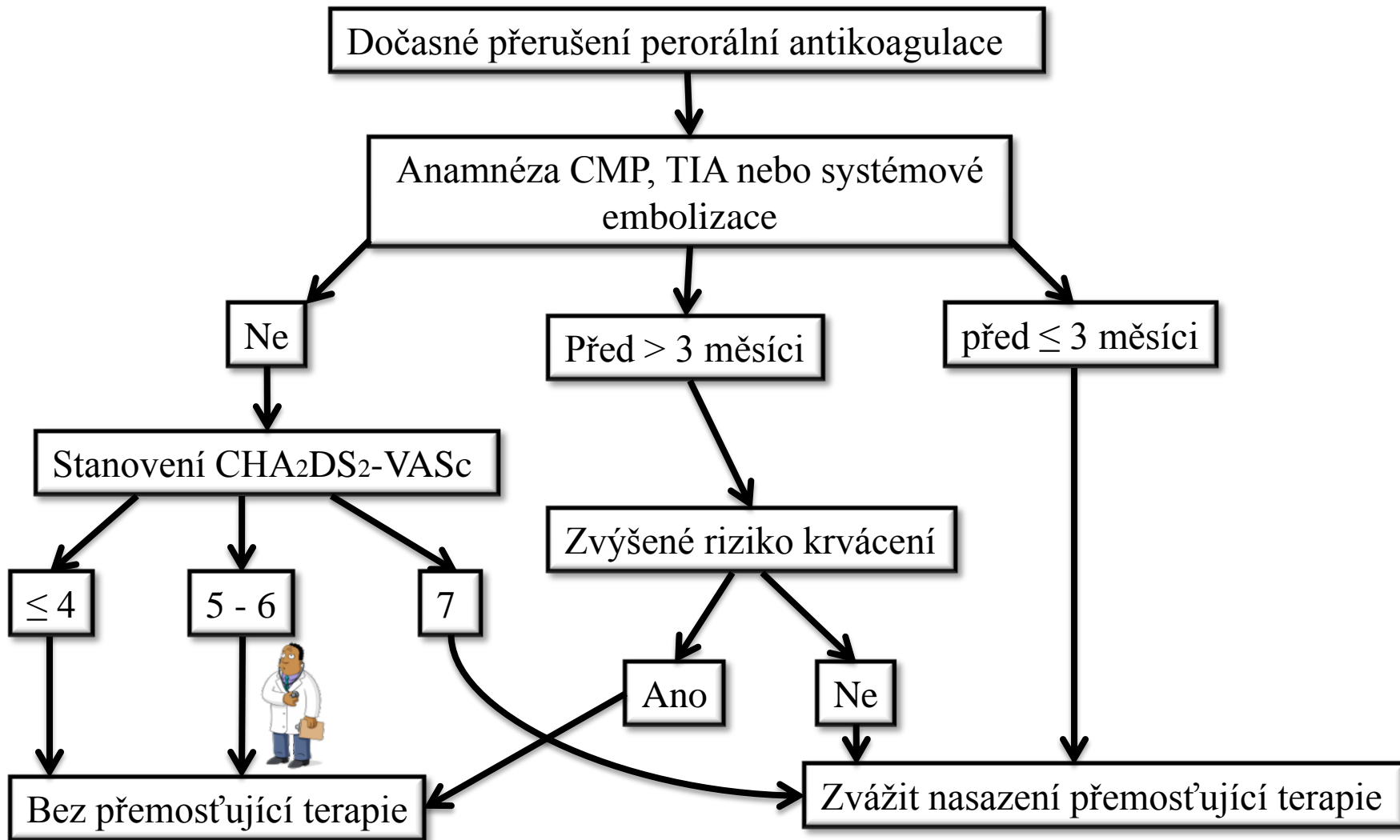
Lékové interakce

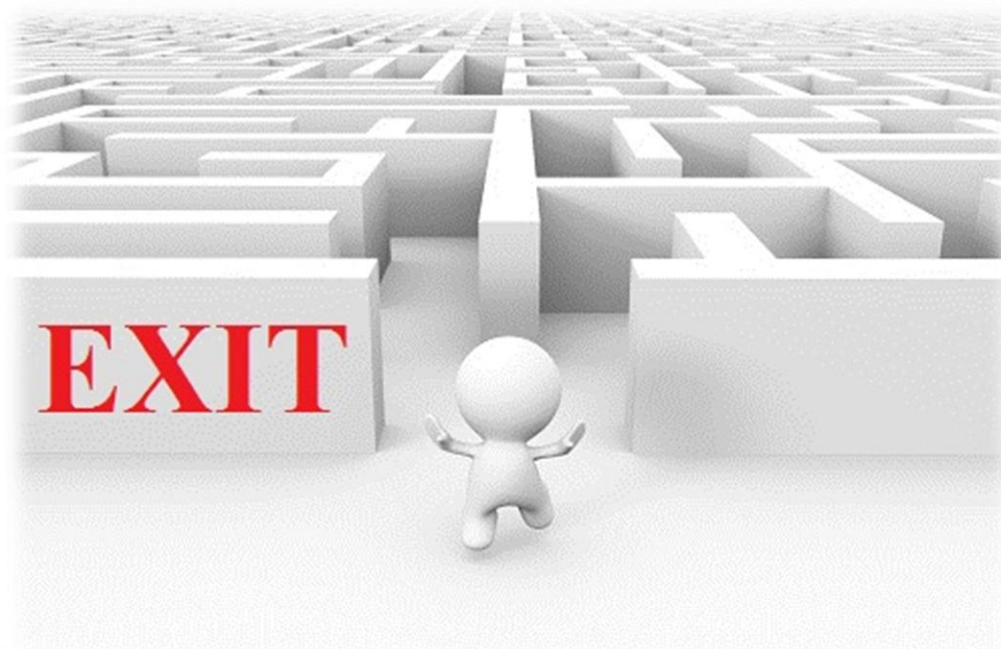


	Přes	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	Ano (≈25 %)	Ne (< 4 %)	Ano (≈18 %)
Antiarytmika					
Amiodaron	Střední kompetici P-gp	+12 až 60 %	Žádná PK data ^a	+40 %	Malý účinek ^a
Digoxin	Kompetici P-gp	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Diltiazem	Kompetici P-gp a inhibici CYP3A4	Žádný účinek	+40 %	Dosud žádná data	Žádný účinek
Dronedaron	Kompetici P-gp a inhibici CYP3A4	+70 až 100 % (US 2x 75 mg při CrCl 30–50 ml/min)	Žádná PK nebo PD data: opatrnost	+85 % ^b	Střední účinek, neměl by být užíván
Chinidin	Kompetici P-gp	+53 %	Dosud žádná data	+77 % (není vyžadována redukce dávky)	Rozsah zvýšení není znám
Verapamil	Kompetici P-gp (a inhibici CYP3A4)	+12 až 180 % (pokud jsou užívány současně)	Žádná PK data	+53 % (není vyžadována redukce dávky)	Žádný účinek
Jiné kardiovaskulární léky					
Atorvastatin	Kompetici P-gp a inhibici CYP3A4	Žádné relevantní interakce	Dosud žádná data	Žádný účinek	Žádný účinek
Ticagrelor	Kompetici P-gp	+25 % (podejte nasycovací dávku 2 h po dabigatranu) ^d	Žádná data	Žádná data	Žádná data



Doporučené postupy - ACC





Děkuji za pozornost