

Složité situace v antikoagulační léčbě

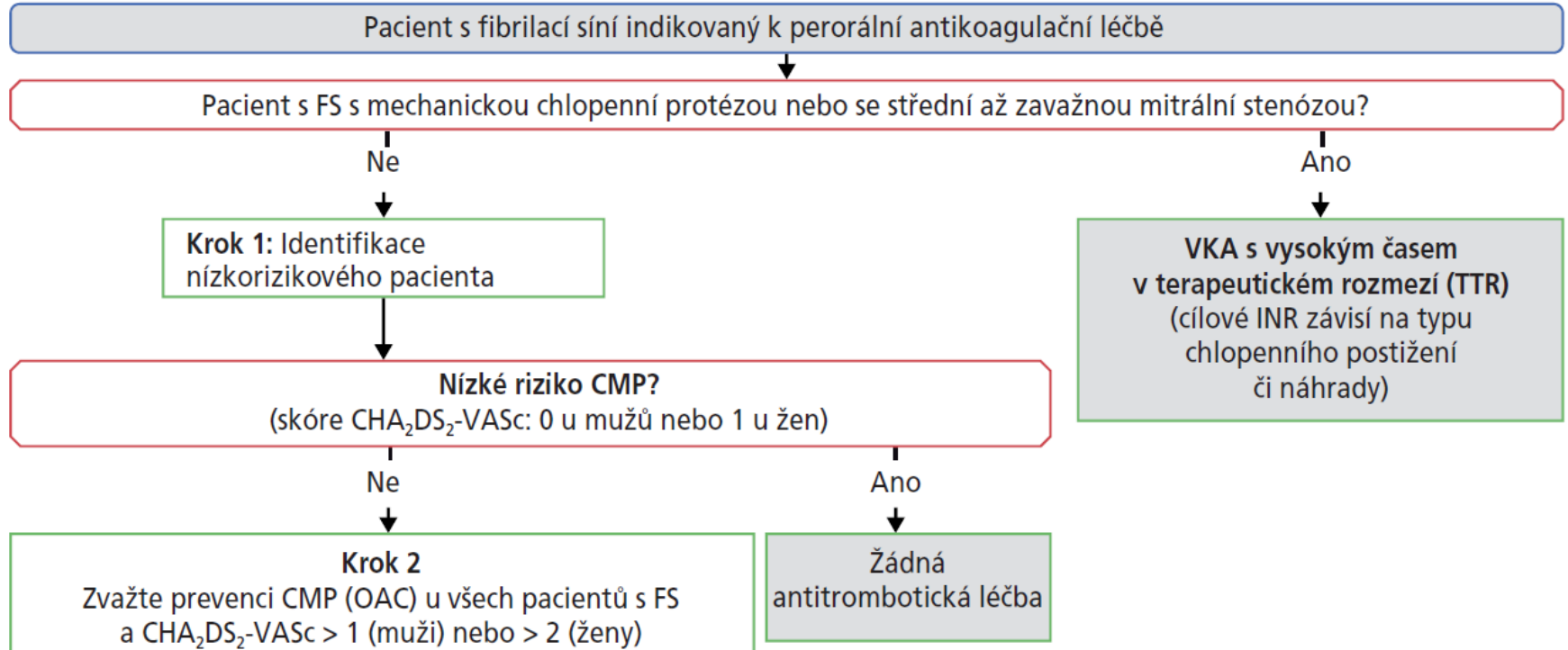
prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM

Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

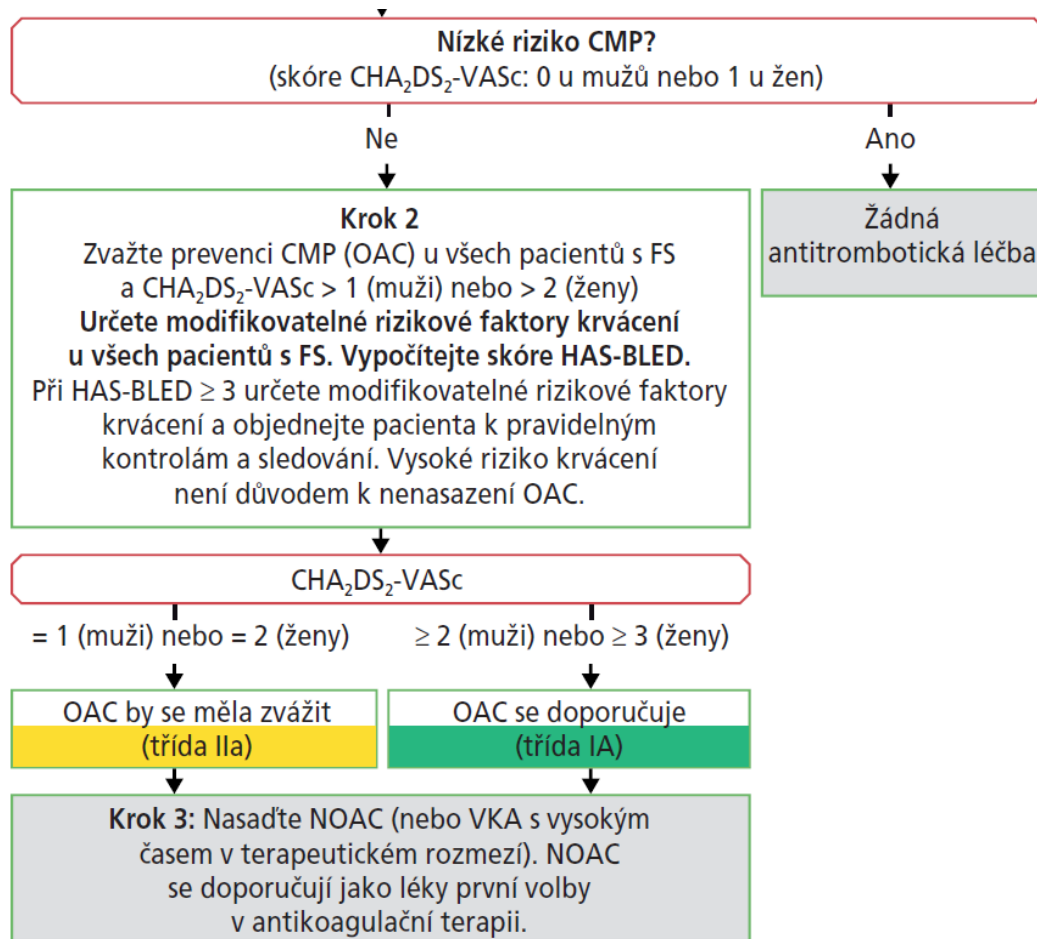
Nasazujeme antikoagulaci správným pacientům?



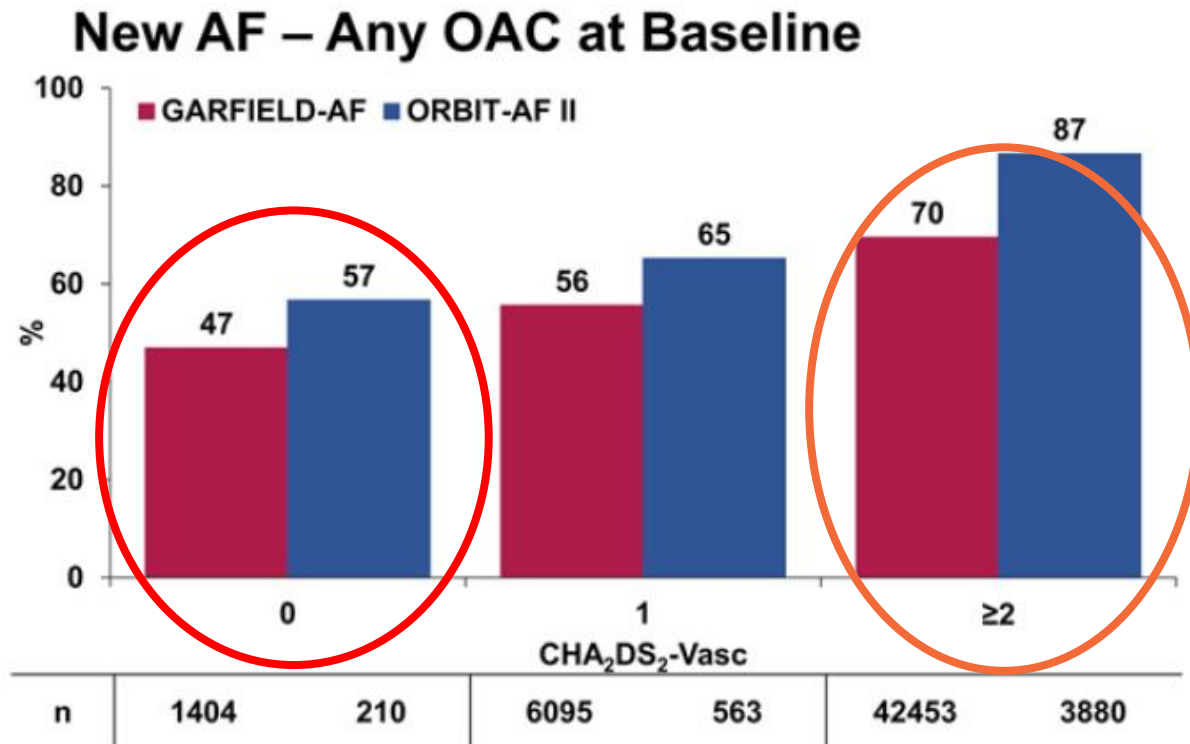
Antikoagulace u FiSi – pacienti s nízkým rizikem



Antikoagulace u FiSi

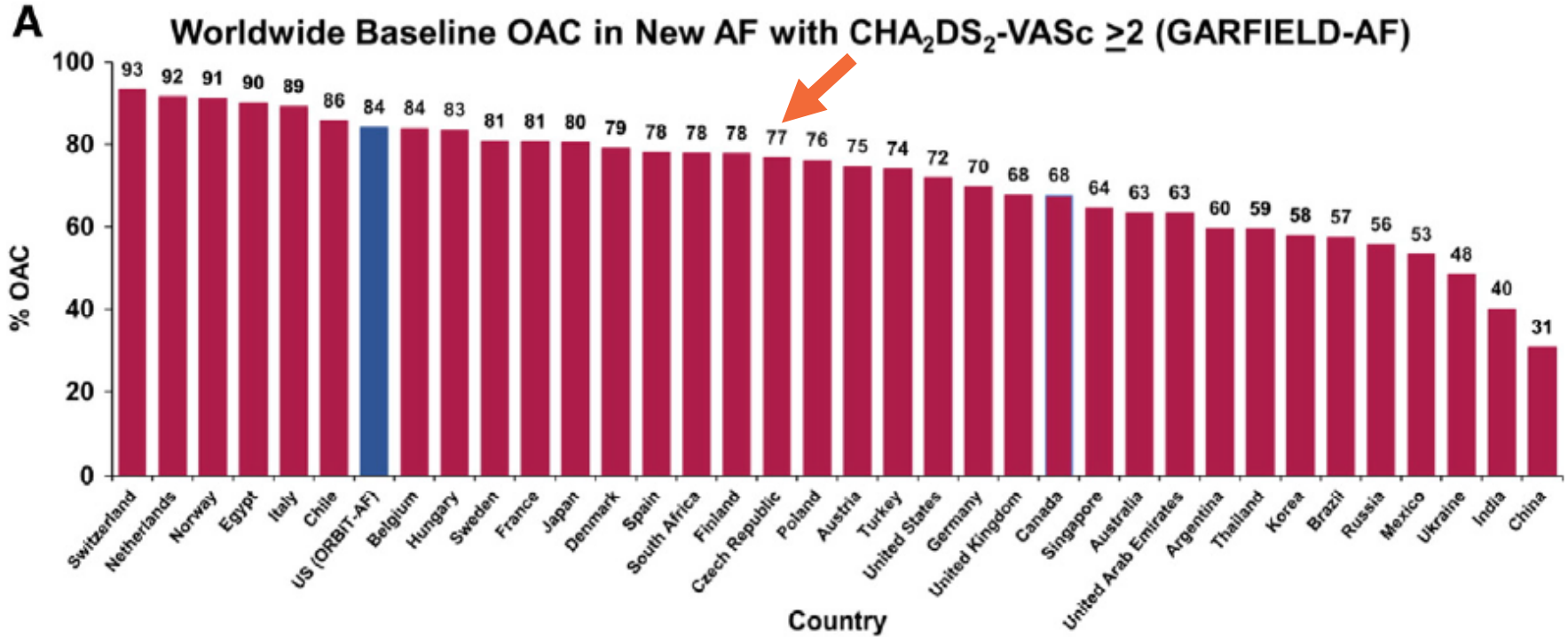


Risk-treatment paradox



Převzato a upraveno dle Steinberg BA et al. Am Heart J 2017;194:132-40.

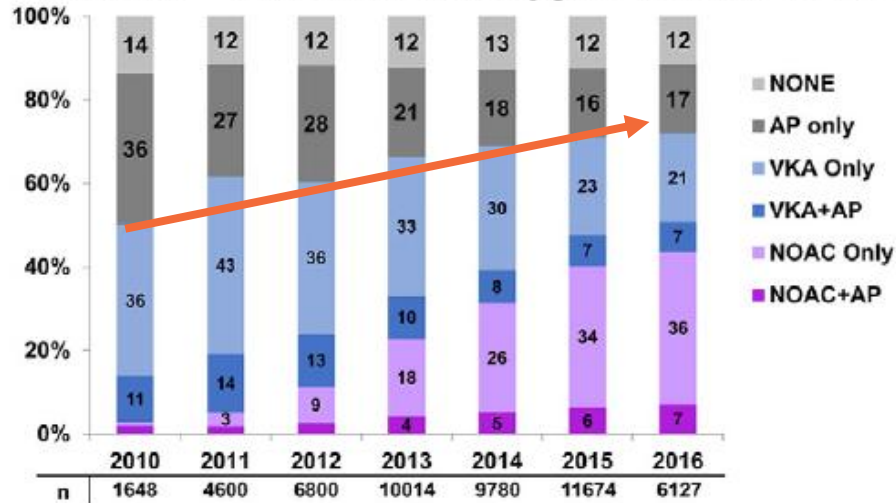
Nasazování perorální antikoagulace u nově zjištěné FiS



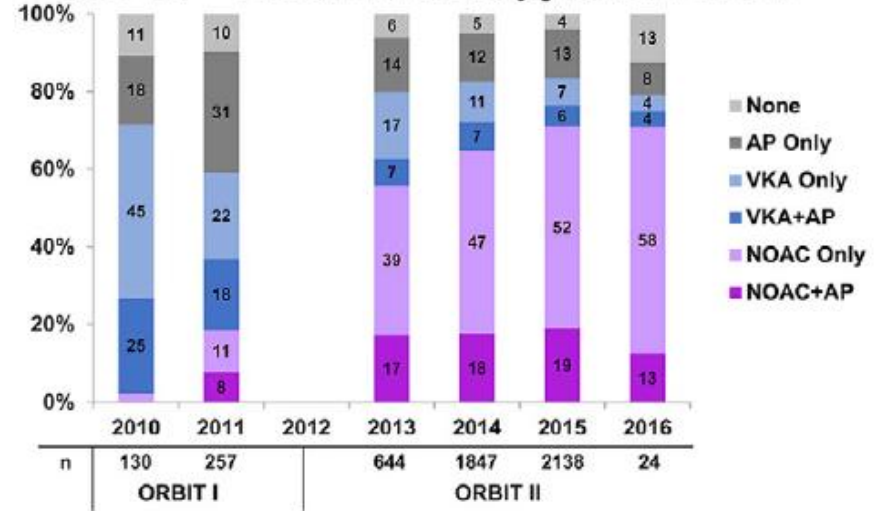
Převzato a upraveno dle Steinberg BA et al. Am Heart J 2017;194:132-40.

Díky NOACs je antikoagulováno více pacientů s FiS

A New AF – Baseline Therapy in GARFIELD-AF



B New AF – Baseline Therapy in ORBIT-AF



Antiplatelet and anticoagulation therapies in patients with new-onset AF within 6 weeks in **(A)** GARFIELD-AF and **(B)** ORBIT-AF. AP, antiplatelet; VKA, vitamin K antagonist.

Kdy antikoagulovat pacienty s CHADS-VASc 1 (2 u žen)?



CHADS-VASc skóre 1 (2 u žen): koho antikoagulovat?

Table 1 Event rates within categories of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores

CHA ₂ DS ₂ -VASc score		HAS-BLED score	
Category	Thromboembolic event rate/year	Category	Bleeding event rate/year
0	0	0	0.59–1.13
1	0.6–1.3	1	1.02–1.51
2	1.6–2.2	2	1.88–3.20
3	3.2–3.9	3	3.74–19.51
4	1.9–4.0	4	8.70–21.43
5	3.2–6.7		
6	3.6–9.8		
7	8.0–9.6		
8	6.7–11.1		
9	>15.2		

Vzhledem k roční četnosti závažného krvácení 1,88 - 3,20 % ročně u pacientů s HAS-BLED skóre 2 roční riziko krvácení převažuje nad tromboembolickým rizikem spojeným se skóre CHA₂DS₂-VASc 1 (ženy 2), což činí pouze 0,6 % až 1,3 % ročně.

U pacientů s CHADS-VASc skóre 1 a HAS-BLED skóre ≥ 2 by antikoagulace neměla být podávána.

CHADS-VASc skóre 1 (2 u žen): koho antikoagulovat?

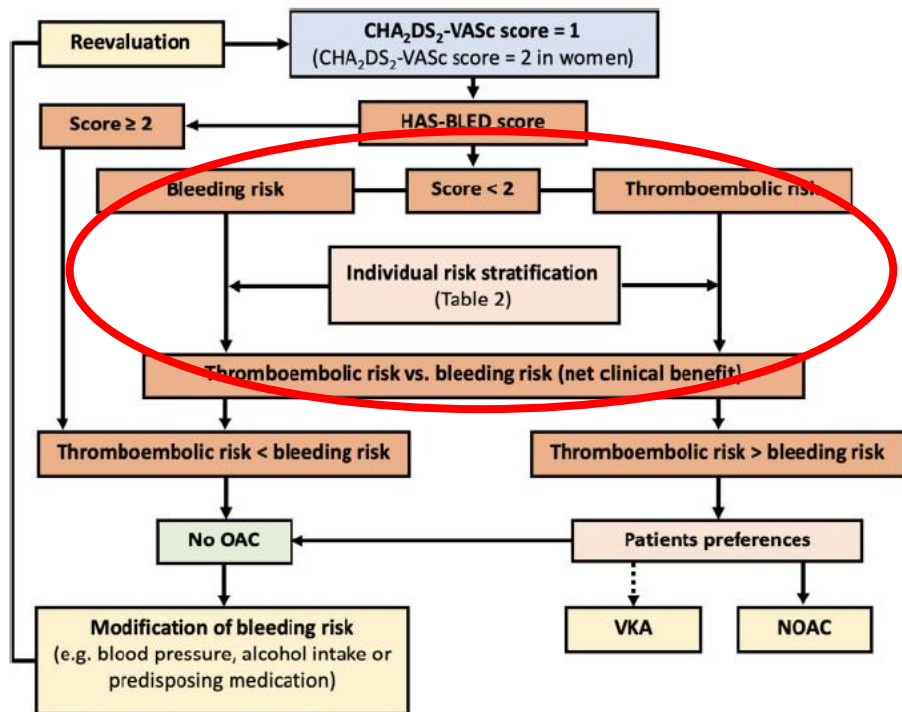


Table 2 Values for individual risk stratification

Favors oral anticoagulation (in case of low bleeding risk)

- Age (>65 years)
- Type II diabetes mellitus
- Atrial fibrillation (not atrial flutter)
- Persistent/permanent atrial fibrillation

Additional factors for thromboembolic risk modification

- Obesity (body mass index ≥ 30 Kg/m²)
- Proteinuria (>150 mg/24 h or equivalent)
- eGFR (<45 mL/h)
- Nt-proBNP (>1400 ng/L)
- Positive cardiac troponin T and I
- Enlarged LA volume (≥ 73 mL) or diameter (≥ 4.7 cm)
- LAA emptying velocity (<20 cm/s)
- ABC (age/biomarker/clinical history) score

Values that favour oral anticoagulation and allow individual thromboembolic risk stratification in patients with a CHADS₂-VASc of 1.

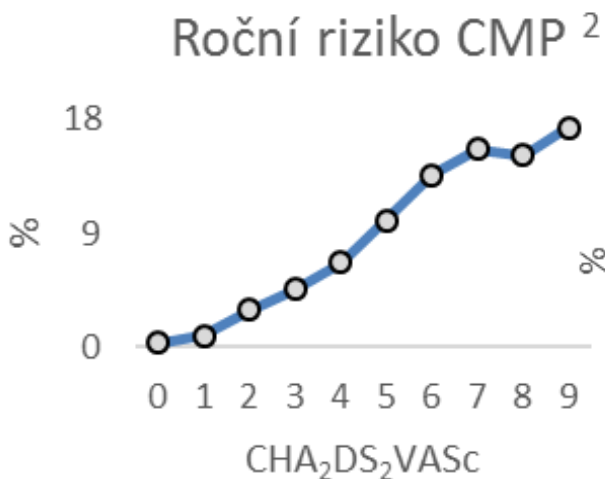
CHADS-VASc skóre 1 (2 u žen): koho antikoagulovat?

- Nejsilnějšími izolovanými rizikovými faktory pro vznik tromboembolických příhod jsou věk a přítomnost DM 2. typu
- Je nutno přihlédnout k preferenci pacienta
- Vzhledem k superiornímu „net-clinical benefit“ by u těchto pacientů měla být preferována terapie NOACs

Lze snížit riziko krvácivých komplikací?



Riziko tromboembolie a krvácení u nemocných s FiS



HAS-BLED ¹	Skóre
Hypertenze dekompenzovaná > 160 mmHg	+ 1
Abnormální fce jater	+ 1
Abnormální fce ledvin	+ 1
Stroke - CMP	+ 1
Bleeding - krvácení	+ 1
Labilní INR – TTR < 60 %	+ 1
Elderly – věk ≥ 65	+ 1
Drugs užívání antitrombotik nebo NSAID	+ 1
Abusus alkoholu	+ 1

1. Kirchhof et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. 2. Friberg, L., et al. (2012). "Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study." Eur Heart J 33.

Rozhodnutí lékařů výrazně ovlivňuje vnímané riziko krvácení

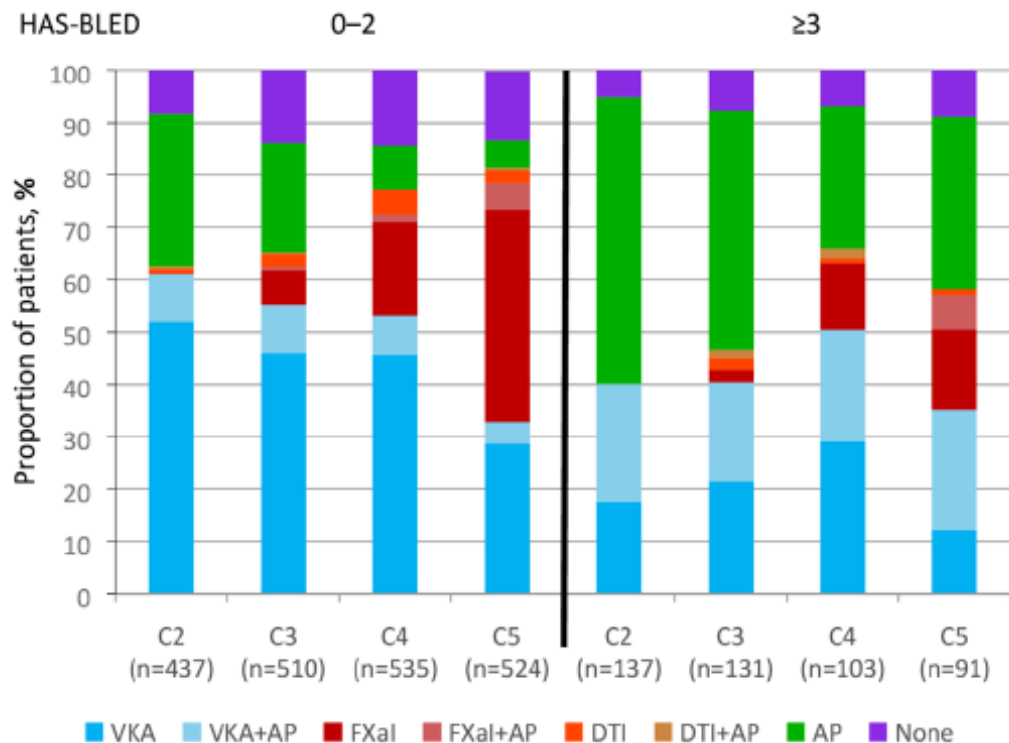


Figure 3 Antithrombotic treatment at diagnosis by HAS-BLED score and cohort, for patients with a score of 0-2 and ≥ 3 . AP, antiplatelet; DTI, direct thrombin inhibitor; FXaI, factor Xa inhibitor; HAS-BLED, hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly (1 point each); VKA, vitamin K antagonist.

HASBLED: Riziko krvácivých komplikací můžeme ovlivnit!

Risk factors and definitions		Points awarded
H	Uncontrolled hypertension Systolic BP >160 mmHg	1
A	Abnormal renal and/or hepatic function Dialysis, transplant, serum creatinine >200 µmol/L, cirrhosis, bilirubin > × 2 upper limit of normal, AST/ALT/ALP >3 × upper limit of normal	1 point for each
S	Stroke Previous ischaemic or haemorrhagic ^a stroke	1
B	Bleeding history or predisposition Previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1

HASBLED: Riziko krvácivých komplikací můžeme ovlivnit!

Risk factors and definitions		Points awarded
L	Labile INR^b TTR <60% in patient receiving VKA	1
E	Elderly Aged >65 years or extreme frailty	1
D	Drugs or excessive alcohol drinking Concomitant use of antiplatelet or non-steroidal anti-inflammatory drugs; and/or excessive ^c alcohol per week	1 point for each
Maximum score		9

^bOnly relevant if patient receiving a VKA.

^cAlcohol excess or abuse refers to a high intake (e.g. >14 units per week), where the clinician assesses there would be an impact on health or bleeding risk.

Table 9 factors for bleeding with OAC and antiplatelet therapy

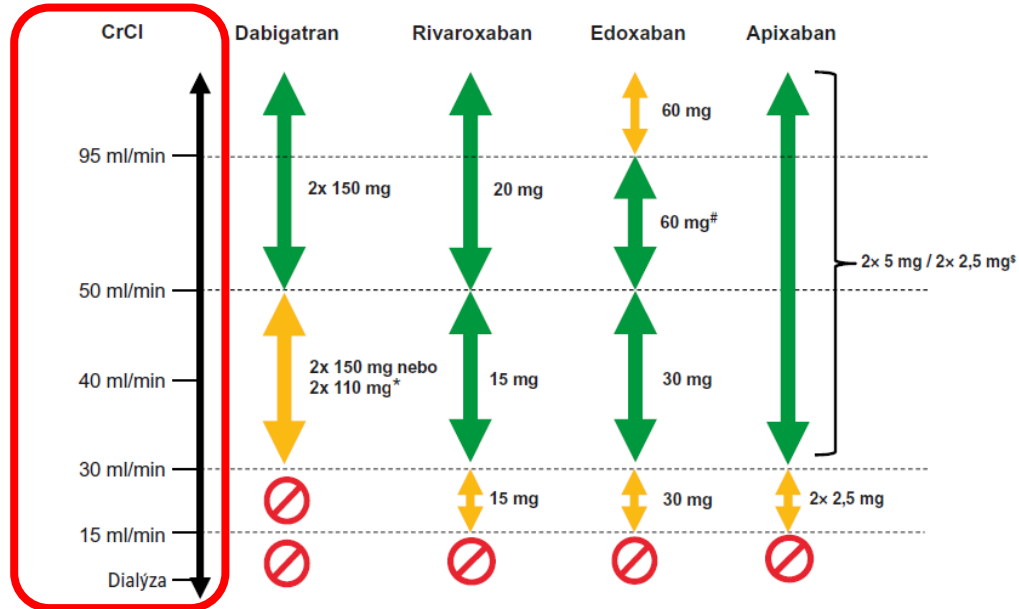
Non-modifiable	Potentially modifiable	Modifiable	Biomarkers
Age >65 years Previous major bleeding Severe renal impairment (on dialysis or renal transplant) Severe hepatic dysfunction (cirrhosis) Malignancy Genetic factors (e.g., CYP 2C9 polymorphisms) Previous stroke, small-vessel disease, etc. Diabetes mellitus Cognitive impairment/dementia	Extreme frailty ± excessive risk of falls ^a Anaemia Reduced platelet count or function Renal impairment with CrCl <60 mL/min VKA management strategy ^b	Hypertension/elevate SBP Concomitant antiplatelet/NSAID Excessive alcohol intake Non-adherence to OAC Hazardous hobbies / occupations Bridging therapy with heparin INR control (target 2.0–3.0), target TTR >70% ^c Appropriate choice of OAC and correct dosing ^d	GDF-15 Cystatin C / CKD-EPI cTnT-hs Von Willebrand factor (+ other coagulation markers)

^aWalking aids; appropriate footwear; home review to remove trip hazards; neurological assessment where appropriate. ^bIncreased INR monitoring, dedicated OAC clinicals, self-monitoring/self-management, educational/behavioural interventions. ^cFor patients receiving VKA treatment. ^dDose adaptation based on patient's age, body weight, and serum creatinine level.

Úprava dávky NOAC u pacienta s chronickým onemocněním ledvin



NOAC a chronická renální insuficience



Obr. 4 – Použití nových perorálních antikoagulancií ve vztahu k renálním funkcím. * 2x 110 mg u pacientů s vysokým rizikem krvácení (SPC). # Mohou být užitá jiná kritéria pro redukcí dávky (hmotnost ≤ 60 kg, konkomitantní terapie potentními inhibitory P-Gp). § 2x 2,5 mg pouze při splnění nejméně dvou ze tří: věk ≥ 80 roků, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l). Oranžové šipky označují užití jen s opatrností (dabigatran u středně pokročilé renální insuficience, inhibitory FXa u těžké renální insuficience, edoxaban u supranormálních renálních funkcí); viz text pro další detaily. CrCl – clearance kreatininu.

NOAC a chronická renální insuficience

K odhadu glomerulární filtrace (GF) se běžně užívá rovnice CKD-EPI

V kontextu léčby NOAC mají renální funkce být stanovovány metodou dle Cockrofta–Gaulta (výpočet CrCl), která byla užívána ve studiích s NOAC

„Skandál renálních funkcí u NOAC“

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation



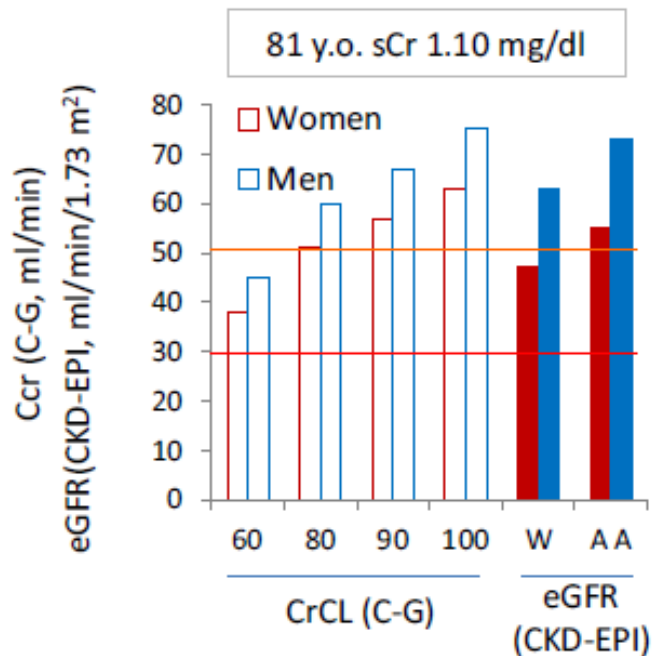
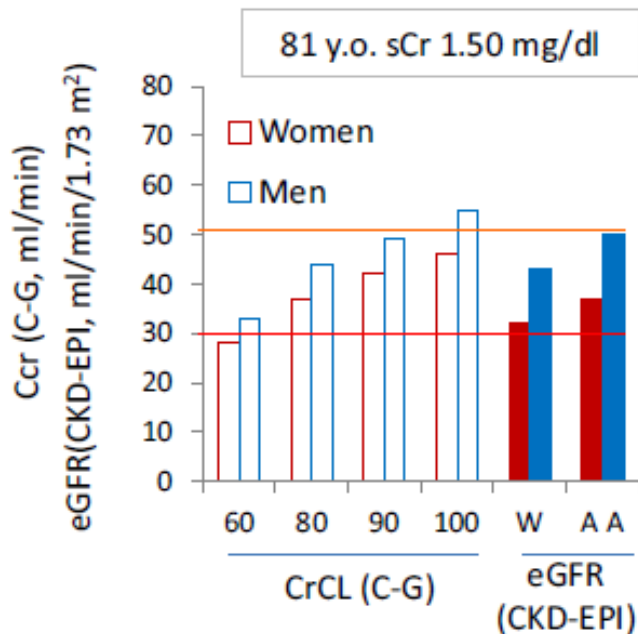
Raul Fernandez-Prado, MD,^{a,b,1} Esmeralda Castillo-Rodriguez, MD,^{a,b,1} Fernando Javier Velez-Arribas, MD,^a
Carolina Gracia-Iguacel, MD, PhD,^{a,b,c} Alberto Ortiz, MD, PhD^{a,b,c}

^aIIS-Fundación Jiménez Díaz-Universidad Autónoma de Madrid, Spain; ^bREDINREN, Madrid, Spain; ^cFundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo-IRSIN, Madrid, Spain.

Rozdílné hodnoty CrCl a eGFR

CLINICAL SIGNIFICANCE

- Creatinine clearance (CrCl) overestimates glomerular filtration rate (GFR) and estimated CrCl differs from estimated GFR.
- The Cockcroft-Gault equation estimates CrCl in mL/min while the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation estimates GFR in mL/min/1.73 m².



Odhad clearance kreatininu - kalkulátor

Creatinine Clearance (Cockcroft) X + [Add New Tab](#)

← → ↻ 🏠 <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation> 90% [Download](#) [Print](#)

⚙️ Nejnavštěvovanější [Aktuálně](#) [Medidata Rave](#) [Pošta FNO](#) [EZ3 Časopisy UP](#) [Yahoo Mail](#) [Mail Centrum](#) [Startpage Search](#) [Save to Mendeley](#) [Webmail :: Vítejte](#)

Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation) ☆

Calculates CrCl according to the Cockcroft-Gault equation.

When to Use ▾ Pearls/Pitfalls ▾ Why Use ▾

Sex	<input type="radio"/> Female	<input checked="" type="radio"/> Male
Age	<input type="text" value="69"/>	years
Weight	<input type="text" value="82"/>	kg ↕
Creatinine	<input type="text" value="134"/>	μmol/L ↕

53 mL/min

Creatinine clearance, original Cockcroft-Gault

About the Creator



Dr. Donald Cockcroft

[Are you Dr. Donald Cockcroft?](#)



Dr. Henry Gault

[Are you Dr. Henry Gault?](#)

Also from MDCalc...

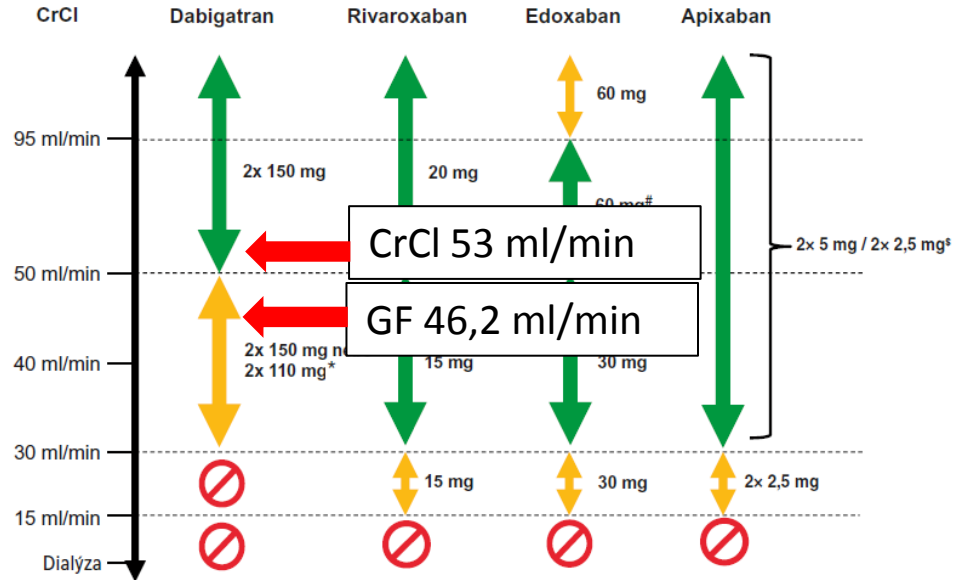
Related Calcs

- [MDRD GFR Equation](#)
- [CKD-EPI Equations for GFR](#)

Renální funkce v praxi

Pacient B.B.
69 let
hmotnost 82 kg

Urea 7,2 mmol/l,
Kreatinin **134** $\mu\text{mol/l}$
Odhadovaná GF
MDRD: **0,77** ml/s



Obr. 4 – Použití nových perorálních antikoagulancií ve vztahu k renálním funkcím. * 2x 110 mg u pacientů s vysokým rizikem krvácení (SPC).
[†] Mohou být užitá jiná kritéria pro redukcí dávky (hmotnost ≤ 60 kg, konkomitantní terapie potentními inhibitory P-Gp).
[§] 2x 2,5 mg pouze při splnění nejméně dvou ze tří: věk ≥ 80 roků, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$).
 Oranžové šipky označují užití jen s opatrností (dabigatran u středně pokročilé renální insuficience, inhibitory FXa u těžké renální insuficience, edoxaban u supranormálních renálních funkcí); viz text pro další detaily. CrCl – clearance kreatininu.

Renální funkce v praxi

Pacient 74 let, užívá dabigatran 2x150 mg, klinická kontrola 13.5.2023 – progrese renální insuficience

CKD-EPI Equations for Glomerular Filtration Rate (GFR) ☆

Sex	<input type="radio"/> Female	<input checked="" type="radio"/> Male
Age	<input type="text" value="74"/>	years
Serum creatinine	<input type="text" value="210"/>	μmol/L ↔

28 ml/min/1.73 m²

Estimated GFR by 2021 CKD-EPI Creatinine

Stage IV

CKD stage by CKD-EPI Creatinine

Copy Results 📄

Next Steps >>>

Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation) ☆

Sex	<input type="radio"/> Female	<input checked="" type="radio"/> Male
Age	<input type="text" value="74"/>	years
Weight	<input type="text" value="110"/>	kg ↔
Creatinine	<input type="text" value="210"/>	μmol/L ↔

42 mL/min

Creatinine clearance, original Cockcroft-Gault

Copy Results 📄

Next Steps >>>

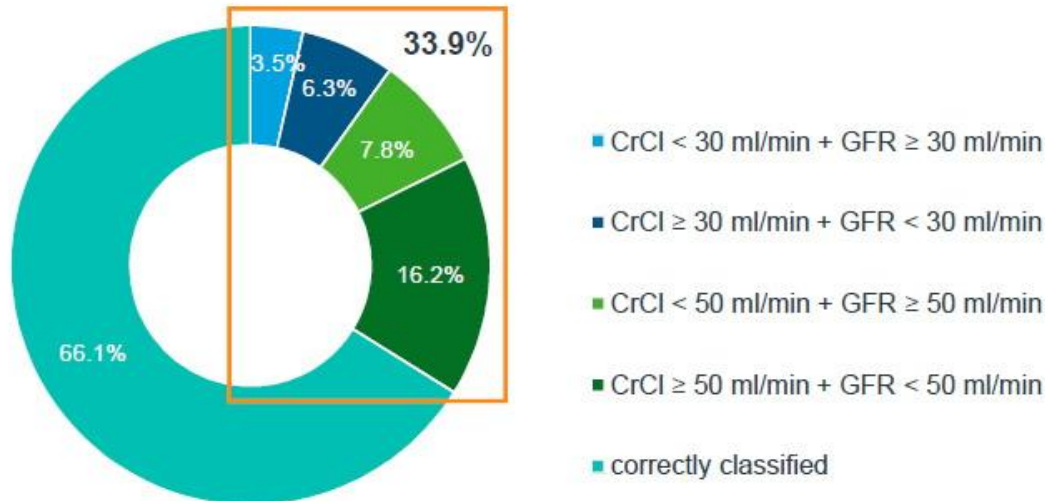
Srovnání CrCl a eGFR v České Republice

- U 2115 pacientů ze 423 institucí v České republice srovnávána u pacientů s CKD stadia 3 odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) dle rovnic MDRD nebo CKD-EPI s vypočtenou CrCl pomocí vzorce Cockrofta-Gaulta
- Průměrná CrCl byla 47,43 ml/min, průměrná eGFR vypočtená pomocí MDRD a CKD-EPI byla 43,88 a 43,53 ml/min
- Průměrný rozdíl mezi CrCl a eGFR u jednotlivých pacientů vypočtený pomocí MDRD a CKD-EPI byl 8,8 a 9,41 ml/min

Srovnání CrCl a eGFR v České Republice

- Při CrCl nad nebo pod 50 ml/min bylo 24,0% a 24,2% pacientů nesprávně klasifikováno při použití eGFR vypočtené pomocí MDRD a CKD-EPI
- Při CrCl nad nebo pod 30 ml/min bylo nesprávně klasifikováno 9,8% (MDRD) a 10,0% (CKD-EPI) pacientů

Patients with eGFR estimated by **MDRD**; N=821



Při použití eGFR místo CrCl je více než třetina pacientů s FiSi a CKD3 klasifikována nesprávně, a může jim být doporučena nesprávná dávka NOAC

Poddávkování NOAC v klinické praxi

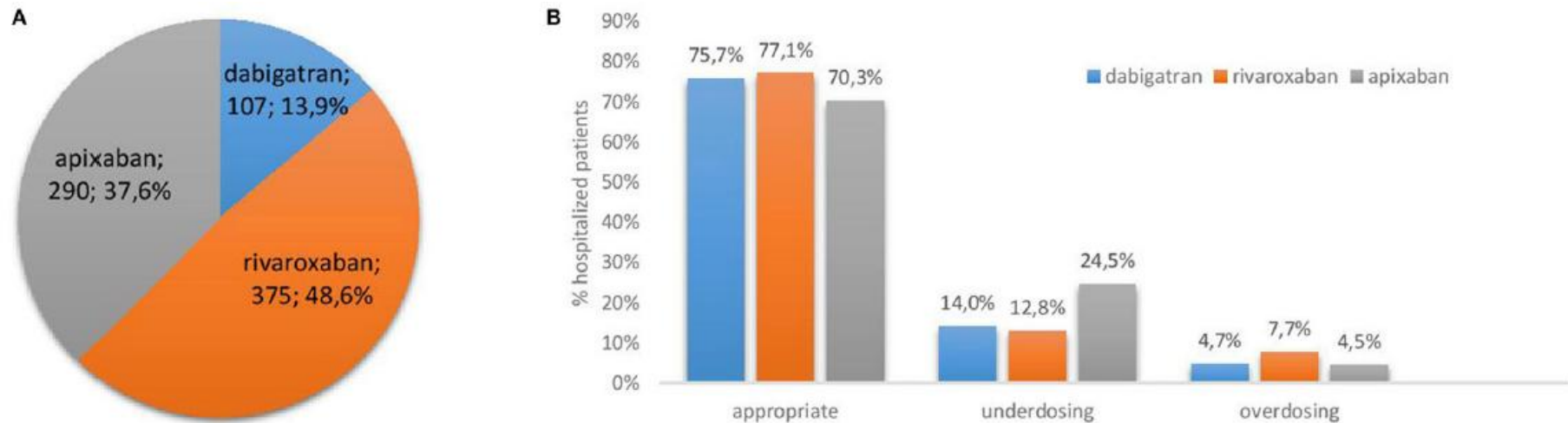
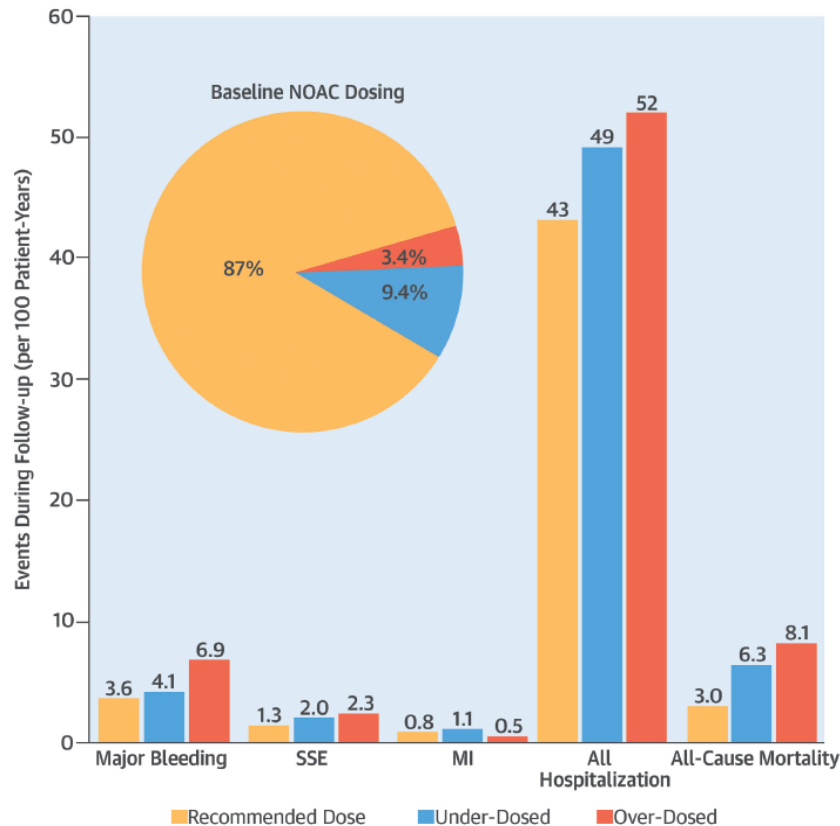
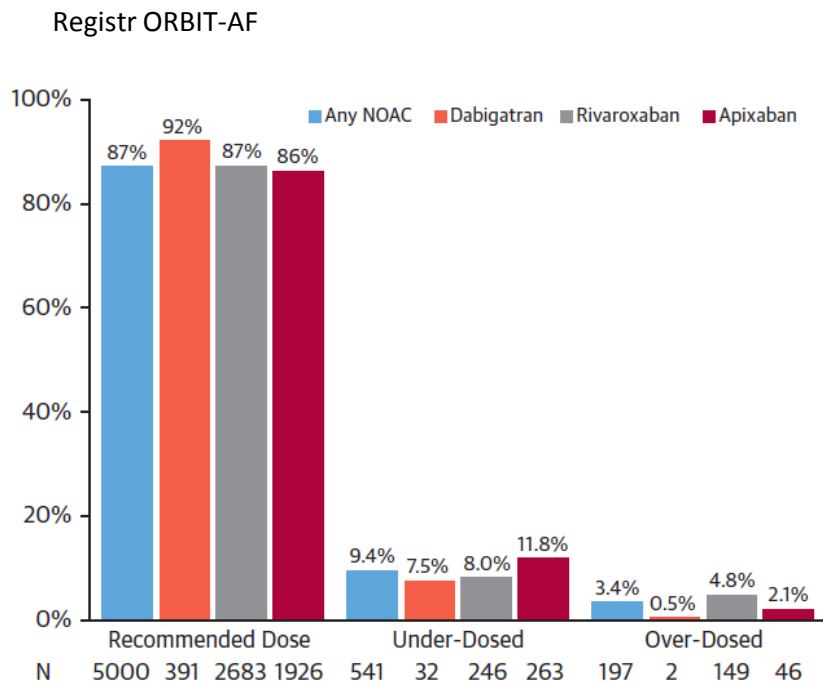


FIGURE 1 | (A) Proportion of admissions where a specific DOAC was administered; **(B)** Appropriate vs. inappropriate (under- and over-dosing) prescribing rates.

Poddávkování NOAC v klinické praxi má závažné klinické důsledky



Steinberg, B.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68(24):2597–604.

Jak často pacienty s CHRI kontrolovat?

Před zahájením léčby

1 x ročně

- Při fyziologické funkci ledvin

Co 6 měsíců

- Věk ≥ 75 -80 let
- ≥ 3 kritéria: nezamýšlený úbytek hmotnosti, pocit vyčerpanosti, slabost zjištěná měřením stisku ruky, pomalá chůze/apraxie, malá fyzická aktivita

Interval CrCl/10 měsíců

- Při CrCl ≤ 60 ml/min

Ad hoc

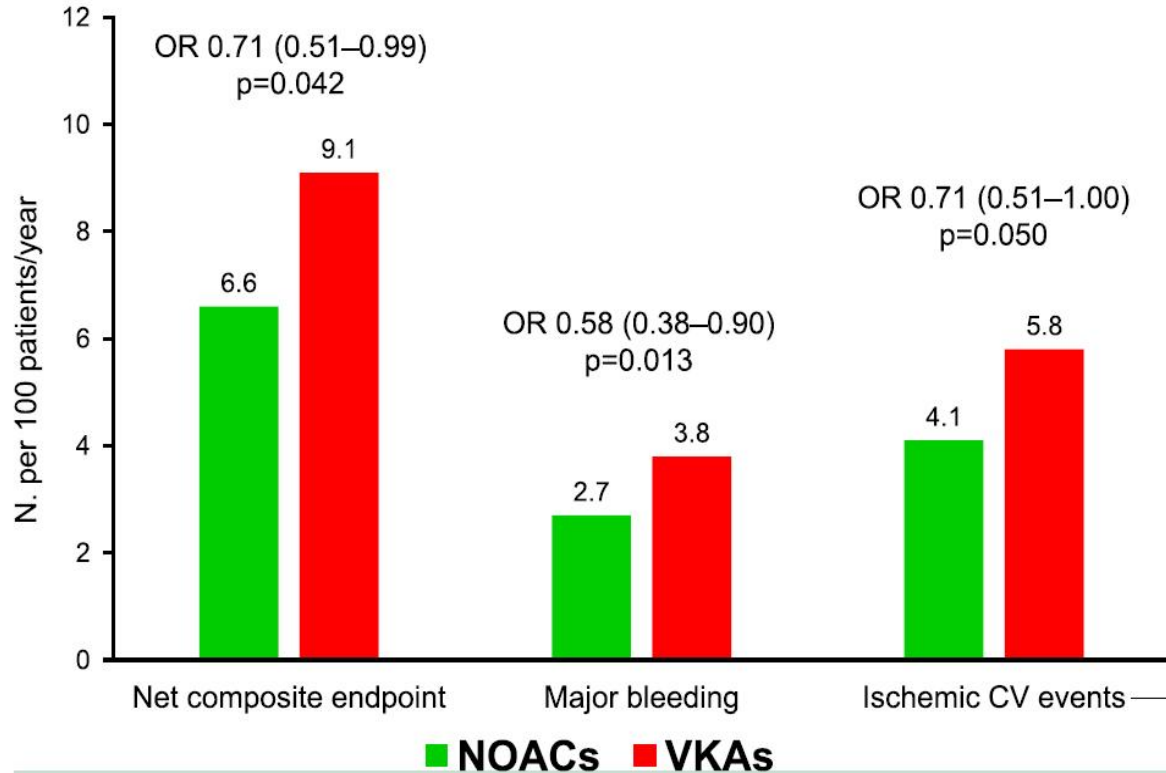
- Akutní změny zdravotního stavu

NOACs – non vitamin K perorální antikoagulancia. CrCl – Clearance kreatininu, ml/min - mililitr/minutu

Velmi starý pacient



Preference NOAC oproti warfarinu



Čistý klinický přínos léčby NOAC a VKA v registru PREFER u pacientů ≥ 75 let věku

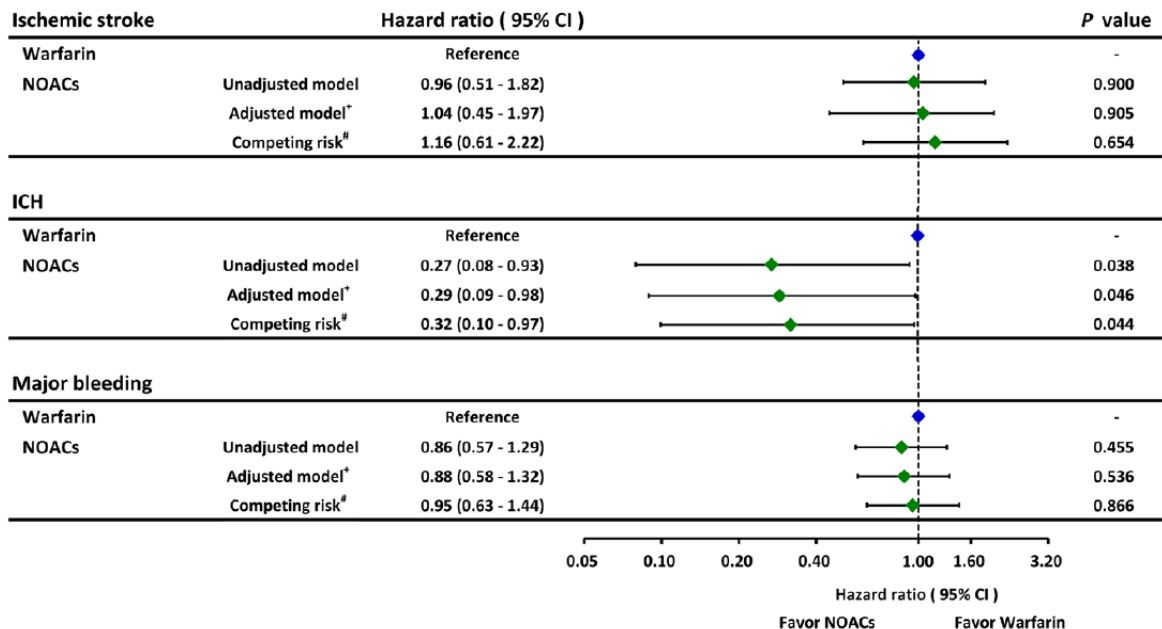
Celkový klinický přínos léčby zahrnul jak závažná krvácení, tak výskyt ischemických kardiovaskulárních příhod.

Antikoagulace pacientů >90 let

- I u pacientů nad 90 let věku je antikoagulace warfarinem oproti jejímu nepodání spojena s nižším rizikem ischemické cévní mozkové příhody a pozitivním čistým klinickým přínosem (zejména díky snížení výskytu CMP o 31%)

Antikoagulace pacientů >90 let

Ve srovnání s warfarinem byly ale i u devadesátníků NOAC spojeny s o 68% nižším rizikem intrakraniálního krvácení



Absolutní kontraindikace antikoagulace

- Absolutních kontraindikací antikoagulační léčby není příliš mnoho a zahrnují:
 - aktivní rozsáhlé krvácení
 - těžkou anémií
 - trombocytopenií <50 destiček/ μ l
 - nedávno prodělané vysocerizikové krvácení, např. intrakraniální

Myslíme na možné lékové interakce?



Účinek lékových interakcí a klinických faktorů na plazmatické koncentrace NOAC („plocha pod křivkou“)

	Přes	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrát		Ano	Ano	Ano	Ano
CYP3A4 substrát		Ne	Ano (<25 %)	Ne (< 4 %)	Ano (<18 %)
Antiaritmika					
Amiodaron	Mírnou P-gp kompetici	+12 až 60 %	Žádná data ^a	+40 %	Malý účinek ^a
Digoxin	P-gp kompetici	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Diltazem	P-gp kompetici a CYP3A4 inhibiči	Žádný účinek	+40 %	Dosud žádná data	Žádný účinek
Dronedaron	P-gp kompetici a CYP3A4 inhibiči	+70 až 100 % (US 2x 75 mg při C _{Cl} 30–50 ml/min)	Žádná data	+85 % ^a	Malý účinek, nemá by být užíván
Chinidin	P-gp kompetici	+53 %	Dosud žádná data	+77 % (není vyžadována redukce dávky)	Rozsah zvýšení není znám
Verapamil	P-gp kompetici (a CYP3A4 inhibiči)	+12 až 180 % (pokud jsou užívány současně)	Žádná data	+53 % (není vyžadována redukce dávky)	Žádný účinek
Jiné kardiovaskulární léky					
Atorvastatin	P-gp kompetici a CYP3A4 inhibiči	Žádné relevantní interakce	Dosud žádná data	Žádný účinek	Žádný účinek
Ticagrelor	P-gp kompetici	+25 % (podejte nasycovací dávku 2 h po dabigatranu) ^d	Žádná data	Žádná data	Žádná data
Antibiotika					
Clarithromycin; erythromycin	P-gp kompetici a CYP3A4 inhibiči	+15 až 20 %	+60 % AUC +30 % C _{max}	+90 %	+34 % (erythromycin) / +54 % (clarithromycin)
Rifampicin	Induktory P-gp/BCRP a CYP3A4/CYP2J2	-66 %	-54 %	-35 %, ale s kompenzatorním zvýšením aktivních metabolitů	Až -50 %
Antivirotika					
HIV proteázové inhibitory (např. ritonavir)	P-gp a BCRP kompetici nebo indukci; a CYP3A4 inhibiči	Dosud žádná data	Silný vzestup	Dosud žádná data	až +153 %
Fungostatika					
Fluconazol	CYP3A4 inhibiči	Dosud žádná data	Dosud žádná data	Dosud žádná data	+42 % (pri systematickém podávání)
Itraconazol; ketoconazol; voriconazol	P-gp a BCRP kompetici; CYP3A4 inhibiči	+140–150 % (US 2x 75 mg při C _{Cl} 30–50 ml/min)	+100 %	+87 až 95 % (redukce dávky NOAC o 50 %)	Až -160 %
Posaconazol	Mírný až střední P-gp	SPC	SPC		SPC
Jiné					
Naproxen	P-gp kompetici; farmakodynamicky zvýšená doba krvácení	Dosud žádná data	+55 %	Žádný účinek	Dosud žádná data
H2B; PPI; Al-mg-hydroxid	Absorpci v GIT	-12–30 %	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Třezalka tečkovaná	Induktory P-gp/BCRP a CYP3A4/CYP2J2				

Jiné faktory					
Věk ≥ 80 roků	Potenciál pro zvýšení plazmatických koncentrací		*	*	
Věk ≥ 75 roků	Potenciál pro zvýšení plazmatických koncentrací			*	
Hmotnost ≤ 60 kg	Potenciál pro zvýšení plazmatických koncentrací		*	*	
Renální funkce	Zvýšené plazmatické koncentrace	Viz obr. 4			
Jinak zvýšené riziko krvácení		<ul style="list-style-type: none"> • Konkomitanti protidětkové léky, NSA, systémové steroidní terapie, jiná antikoagulancia • Anamnéza krvácení do GIT • Nečlenný výkon na kritických orgánech (mozek, oko) • Fragilita riziko pádu • Stav po krvácení nebo predispozice (anémie, trombocytopenie) 			

Zachycené kódování pomocí barevného šrafování neukazuje klinická nebo farmakokinetická data, ale doporučení založená na (dostupných) SPC k NOAC nebo názoru odborníků.

Bílá: Nejsou očekávány relevantní lékové interakce.

Žlutá: Zvážení změny dávky NOAC při dvou a více „žlutých“ faktorech (viz obr. 3).

Oranžová: Zvážit změnu dávky nebo volbu jiného NOAC (viz obr. 3).

Červená: Kontraindikováno/nedoporučováno.

Hnědá: Kontraindikováno pro snížené plazmatické koncentrace NOAC.

Modrá: Doporučení pro edoxaban zmiňuje, že souběžné podávání je možné v těchto případech, navzdorem sníženým plazmatickým koncentracím, které nejsou klinicky významné. Vzhledem k tomu, že nebyly prospektivně testovány, je třeba toto souběžné podávání používat s opatrností, a pokud je to možné, vyhnout se mu.

BCRP – breast cancer resistance protein; GIT – gastrointestinální trakt; H2B – H2-blokátory; PPI – inhibitory protonové pumpy; P-gp – P-glykoprotein. NSA – nesteroidní antiflogistika

^a Založeno na in vitro studiích, srovnání IC50 pro P-gp inhibiči na maximální plazmatické koncentrace v terapeutické dávce a/nebo na interakční analýze účinnosti a bezpečnosti ve studiích fáze 3. Nejsou dostupná žádná data o interakcích.

^b Redukce dávky na základě publikovaných kritérií (viz tabulku 12, obr. 3).

^c Věk nemá signifikantní účinek po vztahování na hmotnost a renální funkce.

^d Data ze studie fáze I. Důkazy z Re-DUAL PCI ukazují bezpečnost v (malé) podskupině užívající dabigatran a ticagrelor.

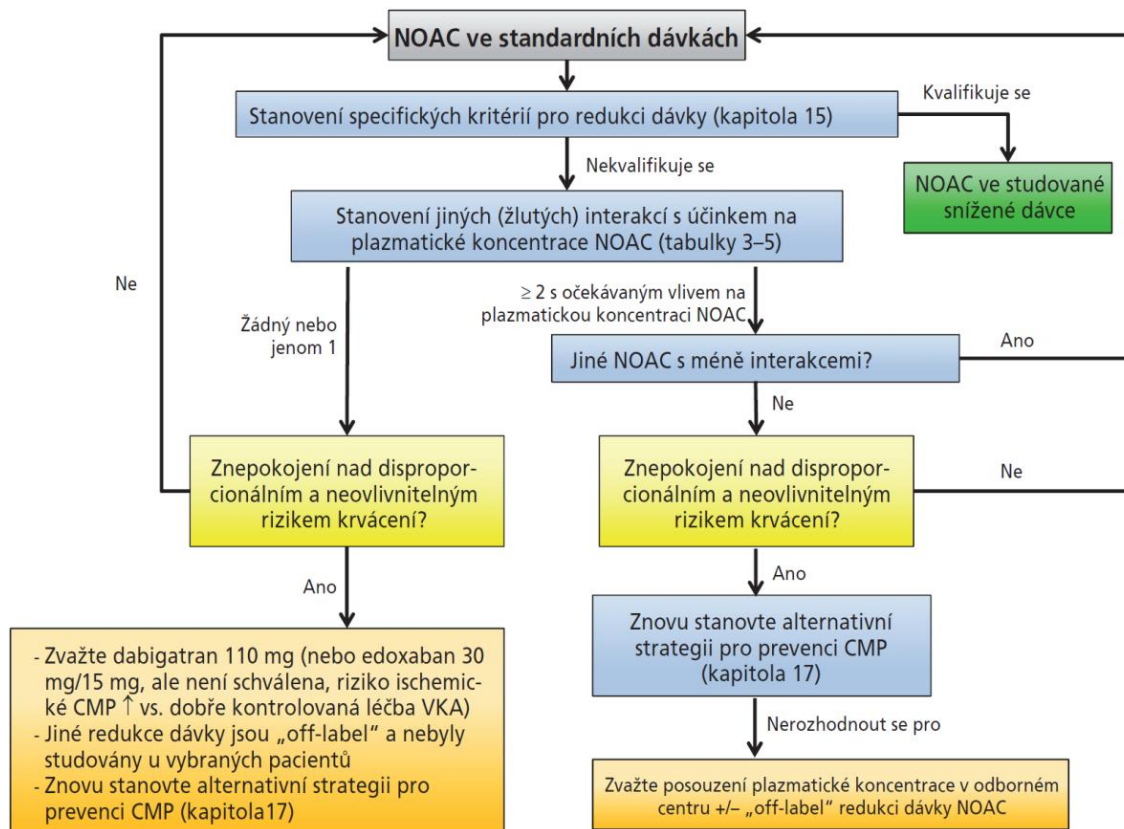
Steffel J., Eur Heart J 2018, 00, 1-64.

Lékové interakce NOAC v „reálné praxi“

Amiodaron	Zvyšuje plazmatickou koncentraci NOAC o 12-60%
Verapamil	↑ dabigatranu o 12-180%
Makrolidová antibiotika (klaritromycin, erytromycin)	↑ o 15-60%
	↑ o 90% u edoxabanu
Antimykotika (itraconazol, ketoconazol, voriconazol)	↑ Až hladinu NOAC až o 160%

Žlutá: Zvážení změny dávky NOAC při dvou a více „žlutých“ faktorech (viz obr. 3). Oranžová: Zvážit změnu dávky nebo volbu jiného NOAC
Červená: Kontraindikováno/nedoporučováno.

Volba NOAC založená na lékových interakcích a/nebo riziku krvácení



- Zvažte dabigatran 110 mg (nebo edoxaban 30 mg/15 mg, ale není schválena, riziko ischemické CMP ↑ vs. dobře kontrolovaná léčba VKA)
- Jiné redukce dávky jsou „off-label“ a nebyly studovány u vybraných pacientů
- Znovu stanovte alternativní strategii pro prevenci CMP (kapitola 17)

Zvažte posouzení plazmatické koncentrace v odborném centru +/- „off-label“ redukcí dávky NOAC

Pacient s těžkou obezitou



NOACs u velmi obézních pacientů: doporučení ISTH

- U pacientů **< 120 kg** nebo **BMI < 40** s FiSi i VTE – **standardní** dávkování NOACs
- U pacientů **> 120 kg** nebo **BMI > 40** by NOACs neměly být používány
- Pokud jsou u těchto výrazně obézních používány, měla by se stanovit hladina NOAC; jsou-li hladiny pod terapeutickým rozmezím, změnit NOAC a znovu otestovat hladinu, nebo převést pacienta na VKA

Koagulační testy pro NOAC

Tabulka 7 – Plazmatické koncentrace a koagulační testy u pacientů léčených novými perorálními antikoagulancií

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Očekávané plazmatické koncentrace NOAC u pacientů léčených pro FS (založeno na dTT/ECA pro dabigatran a anti-FXa pro inhibitory Xa)				
Očekávané rozmezí vrcholových plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml) ^a	64–443	69–321	91–321	184–343
Očekávané nejnižší rozmezí plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml) ^a	31–225	34–230	31–230	12–137

Pacienti podstupující operační výkony

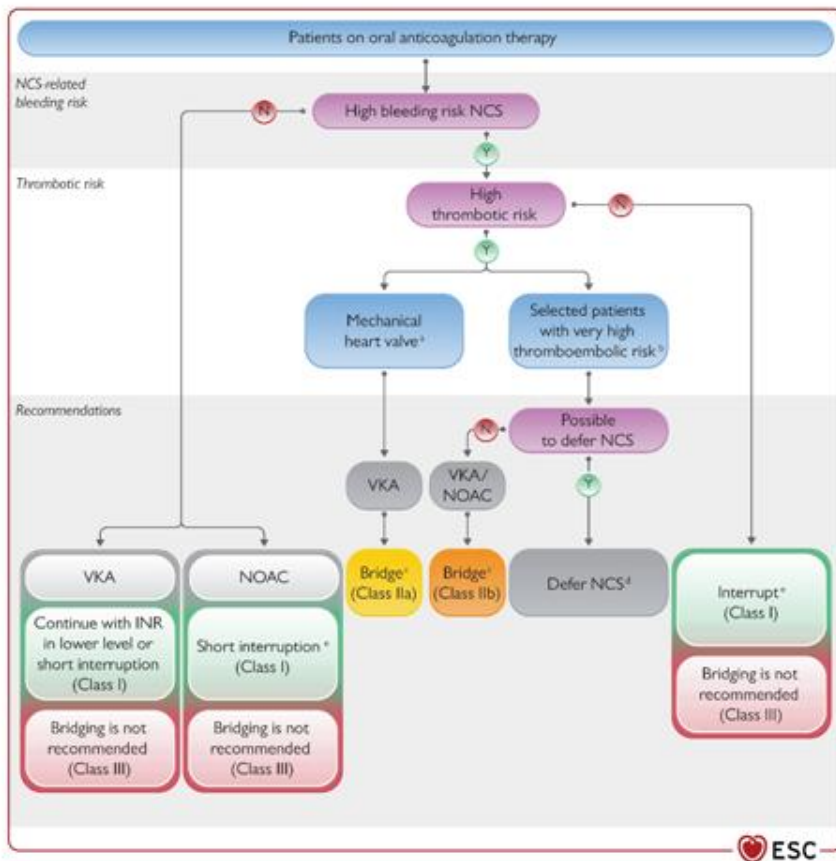


Antikoagulační léčba v perioperačním období

- Asi 1 ze 4 pacientů na antikoagulační léčbě bude během 2 let absolvovat chirurgickou operaci nebo invazivní proceduru

Figure 8

Recommendations for management of oral anticoagulation therapy in patients undergoing non-cardiac surgery



Bleeding risk according to type of non-cardiac surgery

Surgery with minor bleeding risk	Surgery with low bleeding risk (infrequent or with low clinical impact)	Surgery with high bleeding risk (frequent or with significant clinical impact)
<ul style="list-style-type: none">• Cataract or glaucoma procedure• Dental procedures: extractions (1–3 teeth), periodontal surgery, implant positioning, endodontic (root canal) procedures, subgingival scaling/cleaning• Endoscopy without biopsy or resection• Superficial surgery (e.g. abscess incision, small skin excisions/biopsy)	<ul style="list-style-type: none">• Abdominal surgery: cholecystectomy, hernia repair, colon resection• Breast surgery• Complex dental procedures (multiple tooth extractions)• Endoscopy with simple biopsy• Gastroscopy or colonoscopy with simple biopsy• Large-bore needles procedures, e.g. bone marrow or lymph node biopsy• Non-cataract ophthalmic surgery• Small orthopaedic surgery (foot, hand arthroscopy)	<ul style="list-style-type: none">• Abdominal surgery with liver biopsy, extracorporeal shockwave lithotripsy• Extensive cancer surgery (e.g. pancreas, liver)• Neuraxial (spinal or epidural) anaesthesia• Neurosurgery (intracranial, spinal)• Major orthopaedic surgery• Procedures with vascular organ biopsy (kidney or prostate)• Reconstructive plastic surgery• Specific interventions (colon polypectomy, lumbar puncture, endovascular aneurysm repair)• Thoracic surgery, lung resection surgery• Urological surgery (prostatectomy, bladder tumour resection)• Vascular surgery (e.g. AAA repair, vascular bypass)

Figure 9

Peri-operative management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant according to the periprocedural risk of bleeding

„Pravidlo 0-1-2“

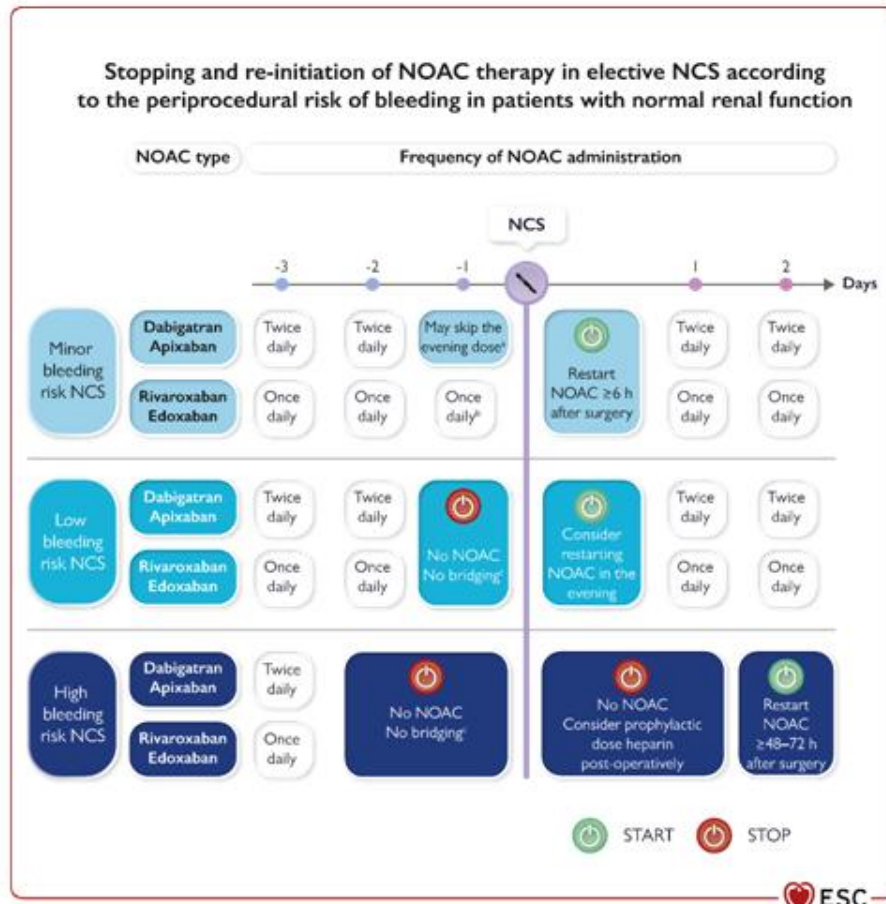
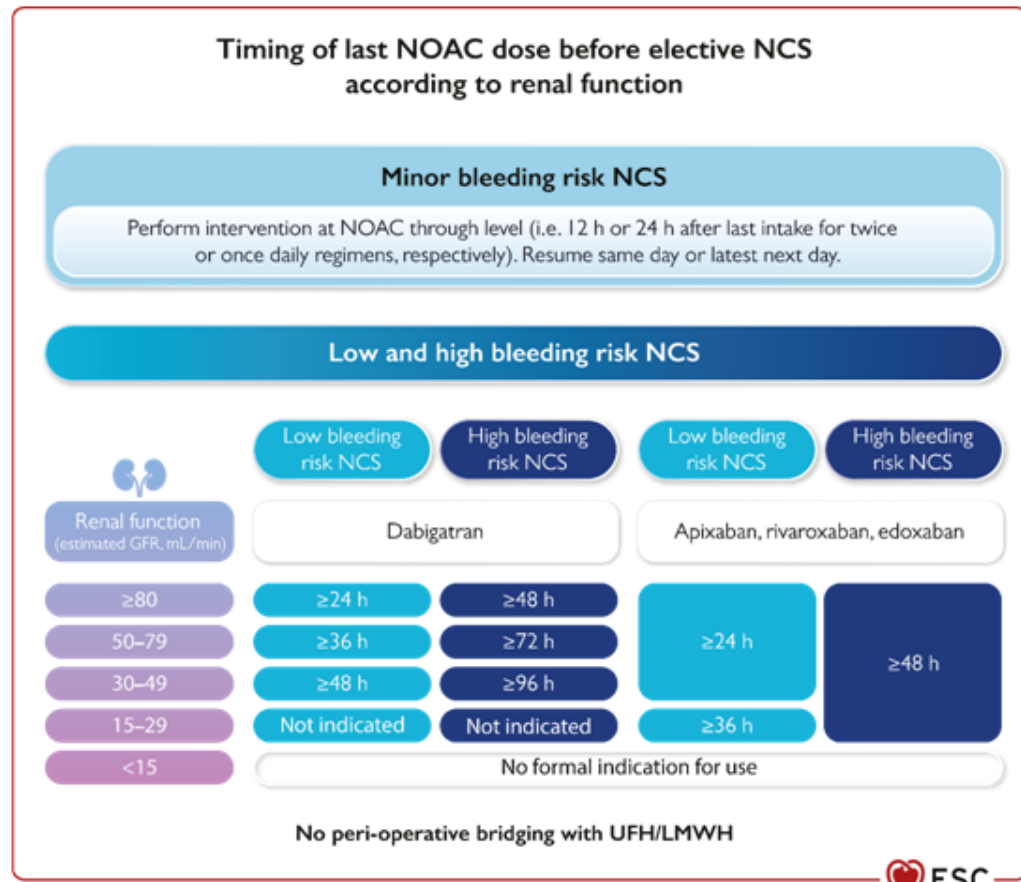


Figure 10

Timing of last NOAC dose before elective NCS according to renal function

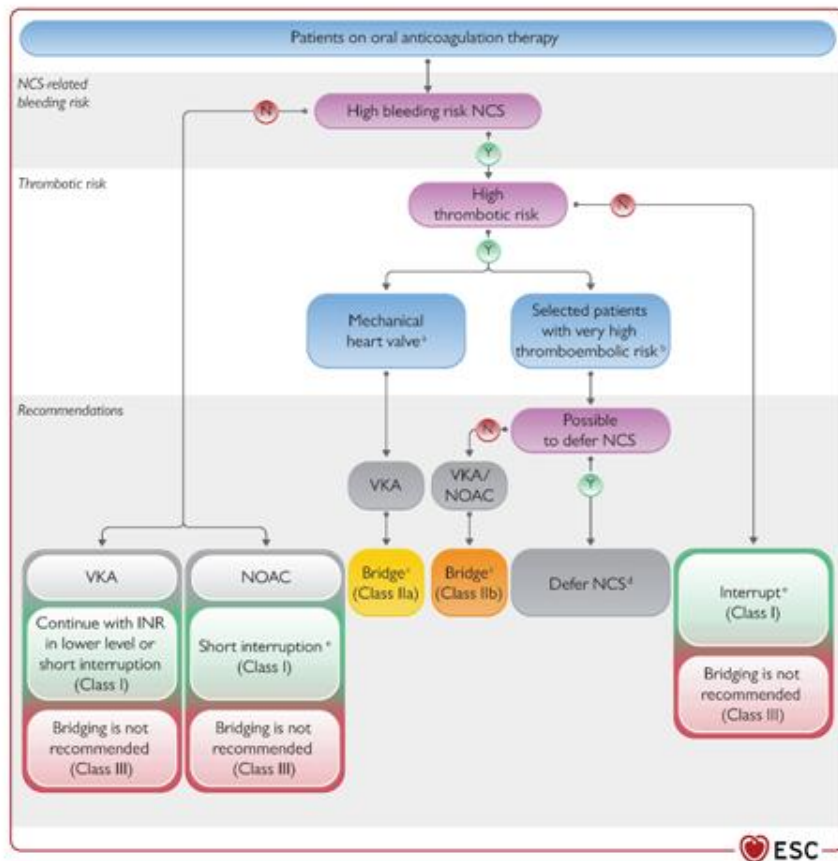


TERAPII NOAC PERIOPERAČNĚ NEPŘEMOŠTOVAT LMWH!



Figure 8

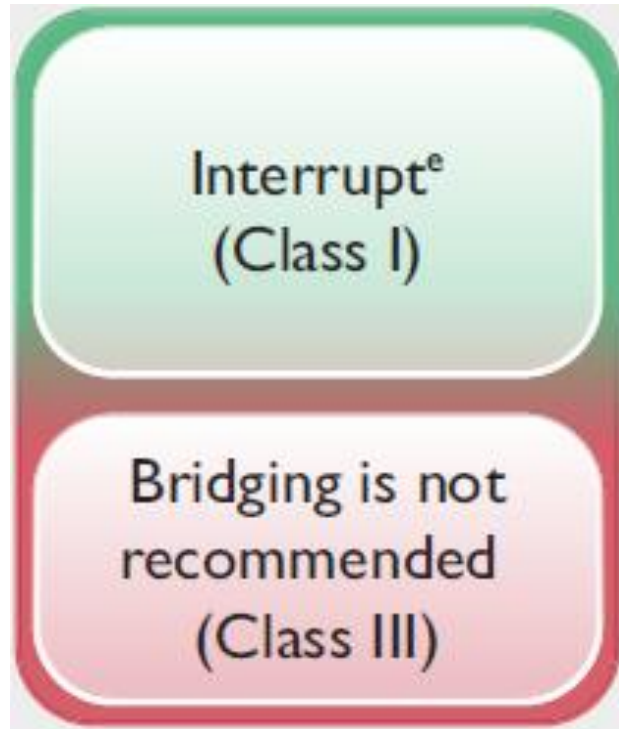
Recommendations for management of oral anticoagulation therapy in patients undergoing non-cardiac surgery



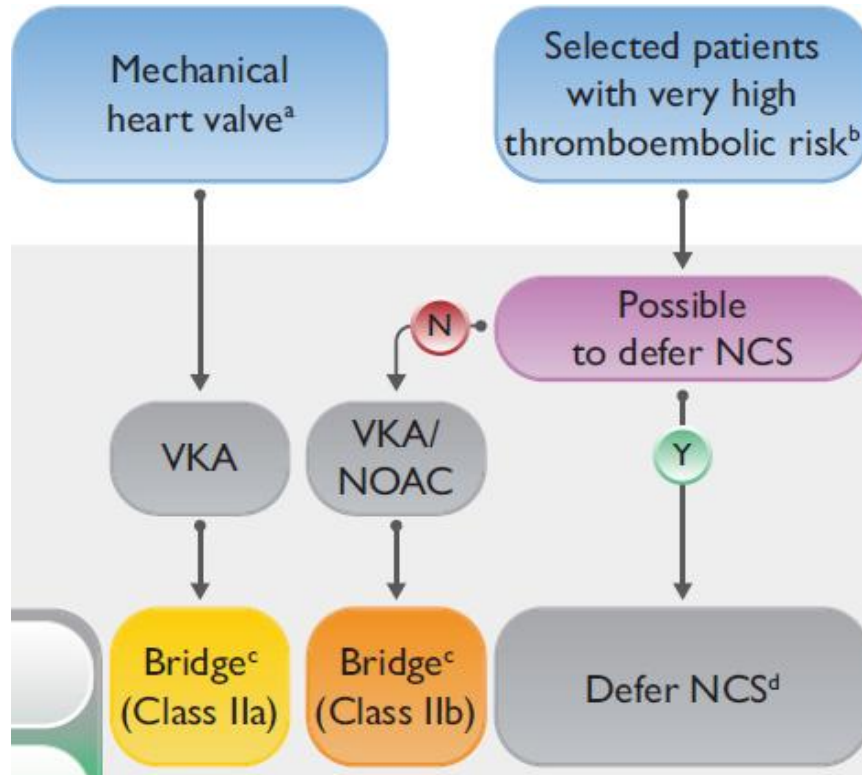
Výkony s nízkým a středním rizikem krvácení

VKA	NOAC
Continue with INR in lower level or short interruption (Class I)	Short interruption ^e (Class I)
Bridging is not recommended (Class III)	Bridging is not recommended (Class III)

Výkony s vysokým rizikem krvácení, bez vysokého rizika trombotických komplikací



Výkony s vysokým rizikem krvácení u pacientů s vysokým rizikem trombotických komplikací



^bRecent stroke <3 months, high risk of VTE recurrences (e.g. antithrombin 3 deficiency or protein C and/or S deficiency), left ventricular apex thrombus, atrial fibrillation with a very high stroke risk

^cBridging with unfractionated heparin or low molecular weight heparin

Krvácivé komplikace při užívání NOAC



Krvácivé komplikace při užívání NOAC

Krvácení při užívání NOAC

- Ptejte se na poslední užití NOAC
- Krevní test ke zjištění kreatininu (clearance), hemoglobinu atd.
- Rychlé koagulační vyšetření včetně plazmatických koncentrací léčiva (pokud je dostupné)

Laboratorní vyšetření u krvácivých komplikací

TABLE 3 Suggestions for Qualitative Assessment of DOACs When Assays Suitable for Quantitation Are Not Available

Drug	Clinical Objectives			
	Exclude Clinically Relevant* Drug Levels		Determine Whether On-Therapy or Above On-Therapy Levels Are Present	
	Suggested Test	Interpretation	Suggested Test	Interpretation
Dabigatran	TT, aPTT	<ul style="list-style-type: none"> • Normal TT excludes clinically relevant* levels. • Prolonged TT does not discriminate between clinically significant and insignificant levels. • Normal aPTT usually excludes clinically relevant* levels if a sensitive reagent is used. 	aPTT	<ul style="list-style-type: none"> • Prolonged aPTT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present. • Normal aPTT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive aPTT reagent is used.
Apixaban	UFH or LMWH anti-FXa	<ul style="list-style-type: none"> • Normal PT and aPTT do not exclude clinically relevant* levels. • UFH or LMWH anti-FXa below the lower limit of quantitation probably excludes clinically relevant* levels. 	PT	<ul style="list-style-type: none"> • Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present. • Normal PT may not exclude on-therapy or above on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used.
Betrixaban, edoxaban, or rivaroxaban	UFH or LMWH anti-FXa	<ul style="list-style-type: none"> • Normal PT and aPTT does not exclude clinically relevant* levels. • UFH or LMWH anti-FXa below the lower limit of quantitation probably excludes clinically relevant* levels. 	PT	<ul style="list-style-type: none"> • Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present. • Normal PT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used.

*The term "clinically relevant" refers to DOAC levels that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk. The minimum DOAC level that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk is unknown. The International Society on Thrombosis and Hemostasis recommends consideration of anticoagulant reversal for patients with serious bleeding and a DOAC level >50 ng/mL, and for patients requiring an invasive procedure with high bleeding risk and a DOAC level >30 ng/mL (10).

aPTT = activated partial thromboplastin time; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; FXa= factor Xa; LMWH = low-molecular-weight heparin; PT = prothrombin time; TT = thrombin time; UFH = unfractionated heparin.

Malé krvácení

Malé krvácení



- Odložte dávku nebo přerušte medikaci
- Znovu zhodnoťte konkomitantní medikaci
- Znovu zhodnoťte NOAC, jeho dávkování (viz kapitoly 2, 5 a 15)

Odeznění účinku NOAC u normálních funkcí ledvin

Interval since last dose — We consider anticoagulation to have resolved **fully** after five half-lives have elapsed since the last dose. We use the following half-lives for patients with normal renal function [1]:

- **Dabigatran** – 12 to 17 hours; five half-lives will have elapsed by day 2.5 to 3.5 after the last dose.
- **Rivaroxaban** – 5 to 9 hours; five half-lives will have elapsed by day 1 to 2 after the last dose.
- **Apixaban** – 8 to 15 hours; five half-lives will have elapsed by day 1.5 to 3 after the last dose.
- **Edoxaban** – 6 to 11 hours; five half-lives will have elapsed by day 1.3 to 2 after the last dose.

Velké krvácení

Život neohrožující
velké krvácení



Podpůrná opatření:

- Mechanická komprese
- Endoskopická hemostáza v případě gastrointestinálního krvácení
- Chirurgická hemostáza
- Hrazení tekutin
- Substitute RBC, pokud je nutná
- Substitute trombocytů (při počtu destiček $\leq 60 \times 10^9/l$)
- Zvažte podání kyseliny tranexamové
- Udržujte adekvátní diurézu

Pro dabigatran:

- Zvažte idarucizumab/hemodialýzu (při nedostupnosti idarucizumabu)

Život ohrožující krvácení – podání antidot

Život ohrožující krvácení

- U pacientů léčených dabigatranem: idarucizumab 5 g i.v.
- U pacientů léčených inhibitory FXa: andexanet alfa (očekáváno schválení a dostupnost)

Zvažte:

- PCC (tj. Beriplex[®], CoFact[®]) 50 U/kg; + 25 U/kg pokud indikováno
- aPCC (Feiba[®]) 50 U/kg; max. 200 U/kg/den

Praxbind – antidotum dabigatranu

Složení

- Jedna injekční lahvička obsahuje idarucizumabum 2,5 g v 50 ml*
- Lahvičky obsahují roztok připravený k infúzi; není zapotřebí další ředění → snadná použitelnost



Doporučená dávka idarucizumabu je 5 g intravenózně

- Dvě 50 ml injekční lahvičky (2 × 2,5 g) představují jednu dávku



Způsob podání idarucizumabu – intravenózní podání

Intravenózní infúze

Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se podává intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5 až 10 minut



Intravenózní bolusová injekce

nebo jako bolusová injekce



Lze použít stávající intravenózní linku, kterou je nutné před po infuzi propláchnout 0,9% roztokem NaCl. Stejným i.v. přístupem se nesmí současně podávat žádná jiná infuze.

Ondexxya (andexanet alfa) – antidotum xabanů

Mechanismus účinku



Andexanet alfa je rekombinantní formou lidského FXa proteinu, který byl upraven tím, že mu chybí enzymatická aktivita FXa. Serin aktivních míst byl nahrazen alaninem, což způsobuje, že molekula

4.1 Terapeutické indikace

Pro dospělé pacienty léčené přímo působícím inhibítorem faktoru Xa (FXa) (apixabanem nebo rivaroxabanem), když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení.

Ondexxya – volba dávkovacího režimu

Závisí na druhu FXa inhibitoru, jeho poslední dávce a čase od poslední dávky

FXa inhibitor	Poslední dávka	Čas od poslední dávky		
		< 8 hod.	≥ 8 hod.	neznámý
 Apixaban	≤ 5 mg	NÍZKÁ	NÍZKÁ	NÍZKÁ
	> 5 mg	VYSOKÁ	NÍZKÁ	VYSOKÁ
	neznámá	VYSOKÁ	NÍZKÁ	VYSOKÁ
 Rivaroxaban	≤ 10 mg	NÍZKÁ	NÍZKÁ	NÍZKÁ
	> 10 mg	VYSOKÁ	NÍZKÁ	VYSOKÁ
	neznámá	VYSOKÁ	NÍZKÁ	VYSOKÁ

Ondexxya: Dva dávkovací režimy

Závisí na druhu FXa inhibitoru, jeho poslední dávce a čase od poslední dávky

Úvodní
Intravenózní bolus

Pokračující
intravenózní infuze

Celkový počet lahviček
LP Ondexxya (200 mg)

NÍZKÁ
DÁVKA

400 mg, což odpovídá 40 ml,
180 ml/h podaných během 15 minut



480 mg, což odpovídá 48 ml,
24 ml/h podaných během 120 minut



5
×



VYSOKÁ
DÁVKA

800 mg, což odpovídá 80 ml,
180 ml/h podaných během 30 minut



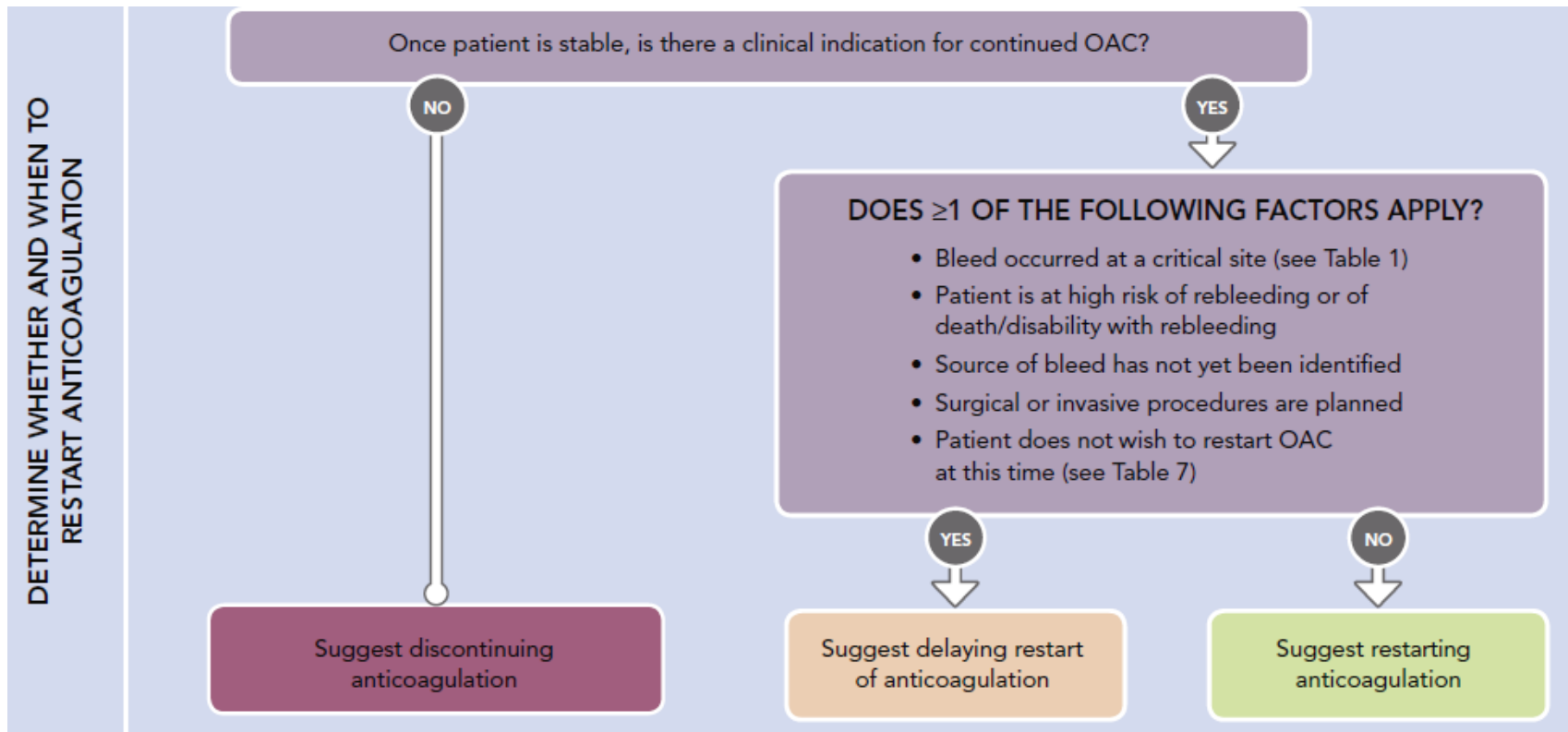
960 mg, což odpovídá 96 ml,
48 ml/h podaných během 120 minut



9
×



Znovunasazení NOAC po krvácení?



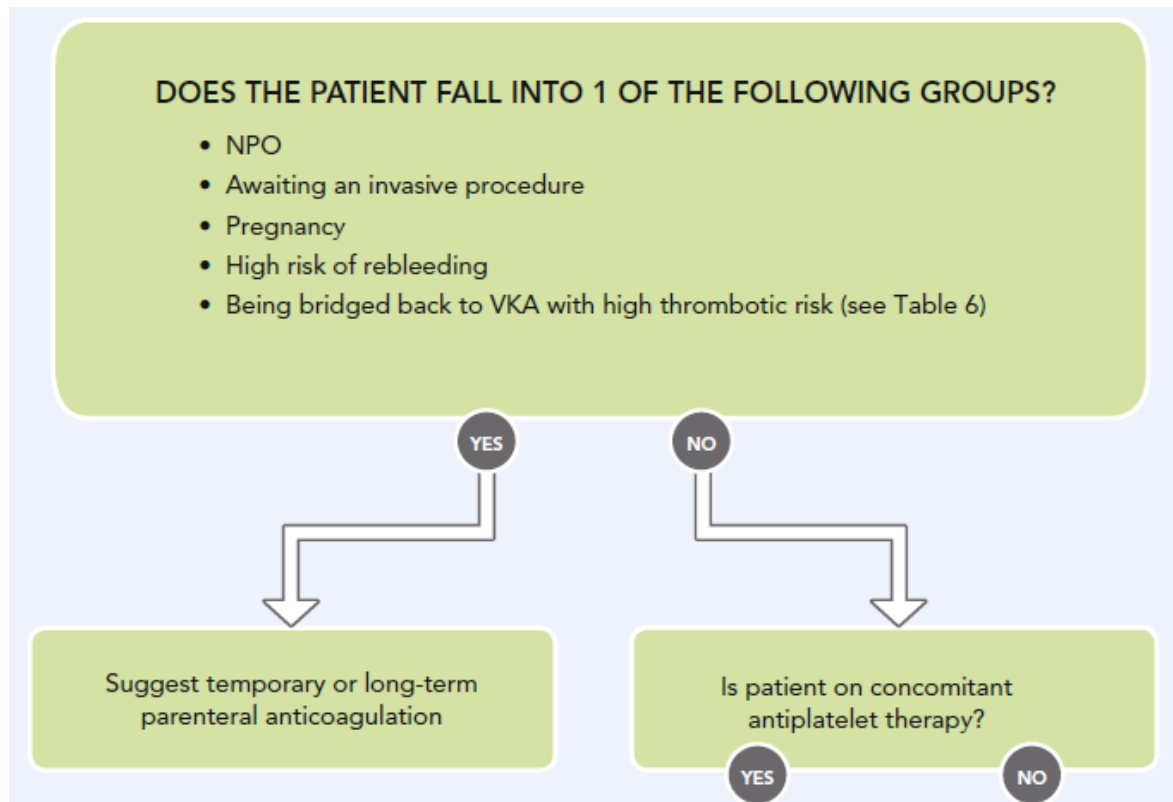
Znovunasazení NOAC po GIT krvácení

Pacient po velkém gastrointestinálním krvácení

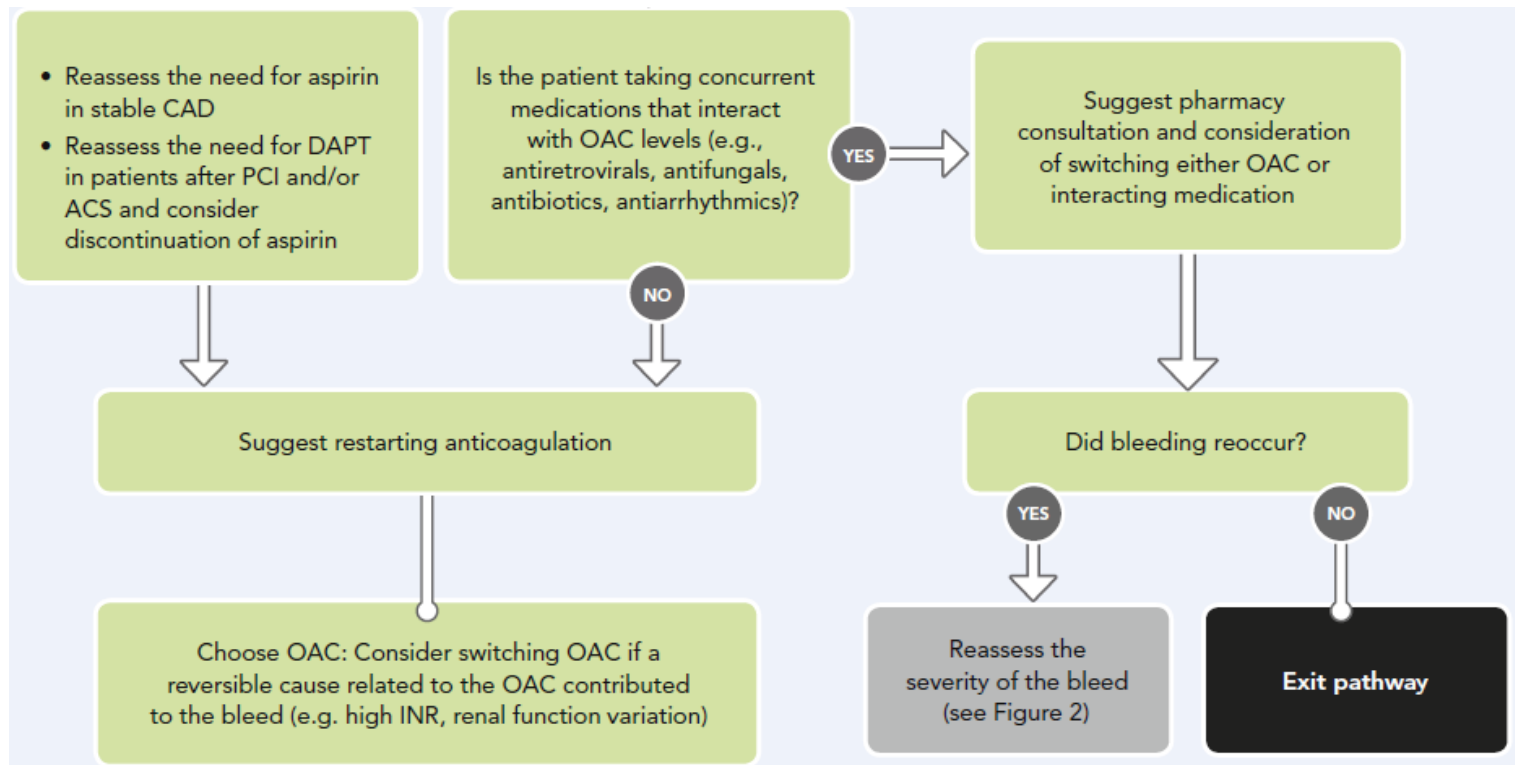
Pokračování/Opětovné zahájení léčby NOAC?
Zvažte faktory podporující nepodávání (✓)
vs. opětovné zahájení antikoagulace

- ✓ Neidentifikovatelné místo krvácení
- ✓ Vícečetné angiodysplazie v GIT
- ✓ Žádná reverzibilní/léčitelná příčina krvácení?
- ✓ Krvácení během přerušeni léčby
- ✓ Chronický abúzus alkoholu
- ✓ Nutnost duální protidestičkové léčby
- ✓ Vyšší věk

Znovunasazení NOAC



Znovunasazení NOAC – pokrač.



Závěry

- NOAC (DOAC) jsou preferovanými antikoagulačními léky u fibrilace síní
- CHADS-VASc skóre i HAS-BLED skóre se mění v čase, je potřeba je opakovaně reevaluovat
- Dávku NOAC redukovat pouze v indikovaných případech
- Pro volbu dávky v závislosti na funkci ledvin nutno využívat vypočítanou CrCl, nikoliv eGFR

Závěry

- NOAC se před operací vysazují s potřebným předstihem dle rizika krvácení dané operace, nepřemostují jiným antikoagulanciem – pravidlo 0-1-2
- Máme již dostupná antidota pro všechna NOAC: na trh nyní nově uváděna Ondexxya (andexanet alfa) – antidotum xabanů
- Postup znovunasazení NOAC po krvácivé komplikaci musí být individualizovaný