

XXV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 2017

Edukační blok České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

Antikoagulace v kardiologii

J. Kvasnička, Praha



Obsah

- I. Úvod.
Přehled antikoagulancií používaných v kardiologii
- II. Speciální část.
Antikoagulancia v léčbě VTE, FS
a jejich použití u nemocných s chorobami
aterosklerotického původu aj., kteří mají FS
- III. Nové trialy s NOAC, multidisciplinární přístup
a výzkum v oblasti
- IV. Závěr

I. ÚVOD

- V kardiologii patří antikoagulancia k nejvíce používaným lékům.
- Jejich cílem je inhibovat tvorbu trombinu, nebo přímo trombin.
- V kombinaci s protidestičkovými léky je ale třeba počítat s růstem hemoragických komplikací, který je možné omezit volbou individuálního postupu.

Indikace antikoagulační léčby v kardiologii - současný stav

Krátkodobá léčba :

- **Akutní koronární syndrom (AKS)**

1 - 8 dní : (UFH, LMWH, FONDA,

BIVALIRUDIN), zde ale vždy v

kombinaci s protidestičkovými léky –

ASA, Clopidogrel,



Indikace antikoagulační léčby v kardiologii - současný stav

Dlouhodobá léčba :

1) warfarin nebo NOAC

- **nevalvulární fibrilace síní**
- sekundární profylaxe VTE

2) jen warfarin

- **plicní hypertenze**
- **umělé chlopenní náhrady aj.**



Warfarin

- Antagonista vitamínu K1, který je nezbytný pro tvorbu (pro gama - karboxylaci) funkčních koagulačních faktorů II, VII, IX, X v játrech.
- **Dávkování je zde třeba upravovat dle pravidelných laboratorních kontrol INR.**
- Účinek ovlivňují genetické vlivy, potrava aj.
- **Poločas 45 hodin.**

Nová přímá antikoagulancia – NOAC

- Jejich účinek nemusí být laboratorně kontrolován, lze volit ze dvou možných dávkování dle výše rizika trombogeneze : krvácení.
- V porovnání s warfarinem však mají nižší výskyt krvácení.
- Mají krátký poločas 5 -17 hod.

Indikace a doporučené dávkování NOAC dle SPC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prevence ischemického iktu při fibrilaci síní (FiS)	150 mg 2× denně; nebo 110 mg 2× denně u nemocných ve věku ≥ 80 let, s CrCl = 30–50 ml/min, nebo při současné léčbě verapamilem, nebo ve věku 75–80 při vyšším riziku krvácení * (včetně gastritidy, ezofagitidy a refluxu)	20 mg 1× denně; nebo 15 mg 1× denně při CrCl = 30–50 ml/min	5 mg 2× denně; 2,5 mg 2× denně za přítomnosti nejméně 2 rizikových faktorů z: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, nebo kreatinin v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)	60 mg 1× denně; nebo 30 mg 1× denně u pacientů s 1 nebo více rizikovými faktory: CrCl = 15–50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitorů P-gp cyklosporinu, erythromycinu či ketakonazolu
Léčba HŽT a PE a prevence rekurence TEN	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 150 mg 2× denně nebo 110 mg 2× denně u rizika krvácení* stejně jako při FiS	15 mg 2× denně 21 dní, poté 20 mg 1× denně v případě zvýšení rizika krvácení* 15 mg 1× denně	léčba TEN 10 mg 2× denně 7 dní, potom 5 mg 2× denně; dále je možná prevence rekurence TEN 2,5 mg 2× denně u nemocných léčených 6 měsíců 5 mg 2× denně	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 60 mg 1× denně; nebo 30 mg 1× denně u pacientů s 1 nebo více rizikovými faktory: CrCl = 15–50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitorů P-gp cyklosporinu, erythromycinu či ketakonazolu
Prevence TEN v ortopedii (náhrada kyčelního anebo kolenního kloubu)	220 mg 1× denně; nebo 150 mg 1x denně u nemocných ≥ 75 let, s CrCl = 30–50 ml/min, nebo současně léčených verapamilem, amiodaronem nebo chinidinem	10 mg 1× denně	2,5 mg 2× denně	není indikace

* závisí na vyhodnocení individuálního rizika krvácení a trombotizace

II. Speciální část

a) antikoagulancia v léčbě VTE

Cor et Vasa

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: 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



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

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

Richard Rokyta^a, Martin Hutyrá^b, Pavel Jansa^c

VTE

- A) **prevence VTE**: s.c. LMWH, FONDA (NYHA III-IV)
- B) **terapie VTE**:
 - **NOAC** – LMWH s.c. 5 dní, pak Dabigatran 2x denně 150mg
 - LMWH s.c. 5 dní, pak Edoxaban 1x denně 60mg
 - Rivaroxaban 2x 15 mg 3 týdny, pak 1 x 20 mg
 - Apixaban 7 dní 2x10mg, pak 2x5 mg (6 měs)
 - prev. rekurence po 6. měs. 2x 2,5mg
- Warfarin : LMWH s.c. spolu s Warfarinem p.o. do INR 2.0,
- pak jen warfarin při INR 2.0-3.0

Při léčbě VTE 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 doporučují dabigatran, rivaroxaban, apixaban, nebo edoxaban před léčbou s VKA (stupeň 2B).

Prevence rekurence VTE

- Studie III EINSTEIN CHOICE® dokázala, že rivaroxaban 10mg, nebo 20 mg 1 x denně signifikantně ($p < 0.001$) redukuje v porovnání s aspirinem riziko rekurence VTE bez zvýšení krvácivých projevů.
- Weitz JI et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2017;376:1211-22



b) antikoagulancia v léčbě FS

Cor et Vasa

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa



Doporučení pro... | Guidelines

**Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu
fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS.**

Souhrn dokumentu připravený
Českou kardiologickou společností



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed
in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

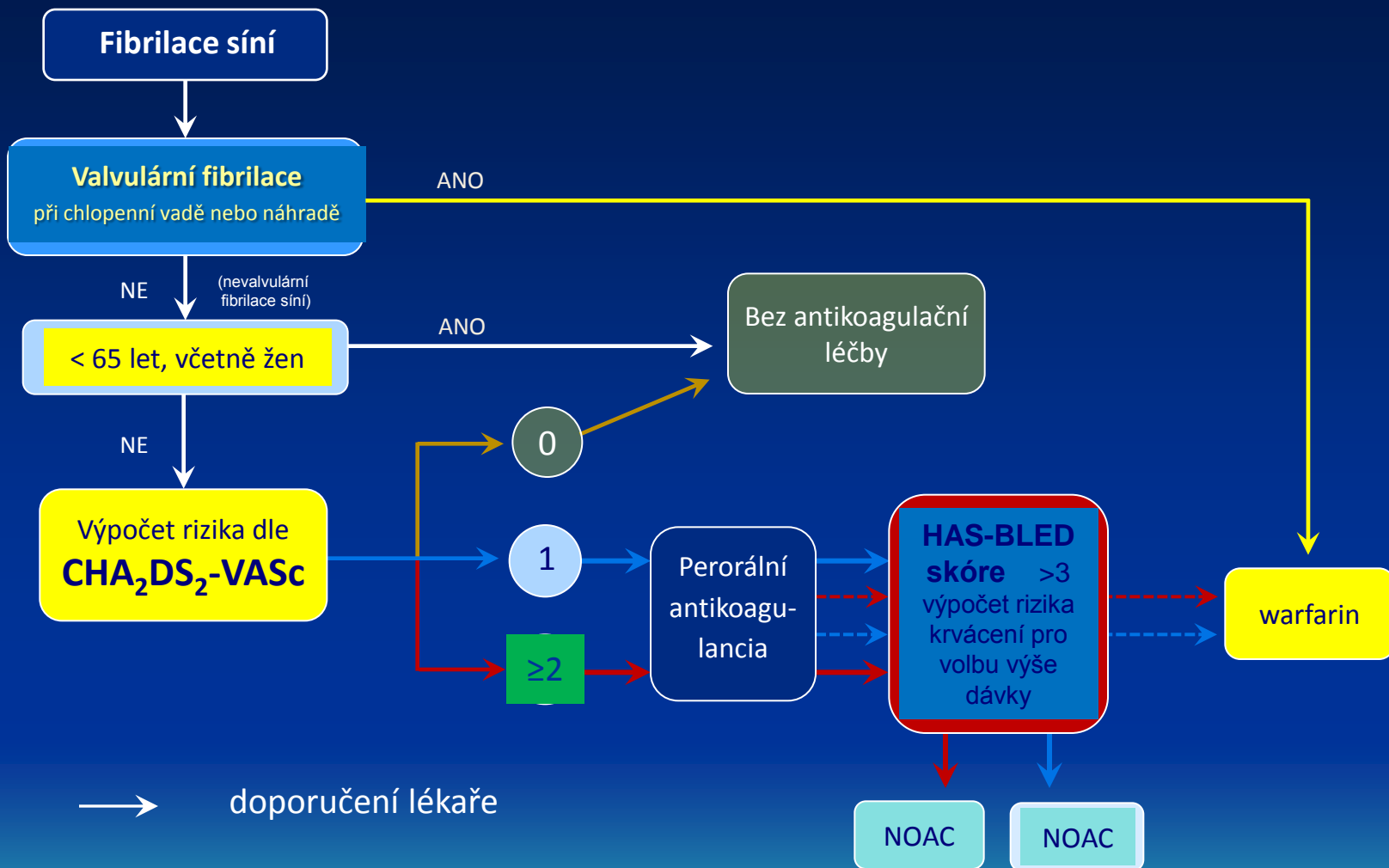
Robert Čihák^a, Luděk Haman^b, Miloš Táborský^c

Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní - antikoagulancia

Doporučení pro prevenci ischemické CMP u pacientů s fibrilací síní		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Perorální antikoagulační terapie je jako prevence tromboembolismu doporučována u všech pacientů s FS a skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc v hodnotě 2 nebo vyšší.	I	A
Perorální antikoagulační terapie je jako prevence tromboembolismu doporučována u všech pacientek s FS a skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc v hodnotě 3 nebo vyšší.	I	A
Perorální antikoagulační terapie by jako prevence tromboembolismu měla být zvážena u pacientů s FS a skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc v hodnotě 1 po zhodnocení individuálních charakteristik a pacientových preferencí.	IIa	B
Perorální antikoagulační terapie by jako prevence tromboembolismu měla být zvážena u pacientek s FS a skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc v hodnotě 2 po zhodnocení individuálních charakteristik a pacientčích preferencí.	IIa	B

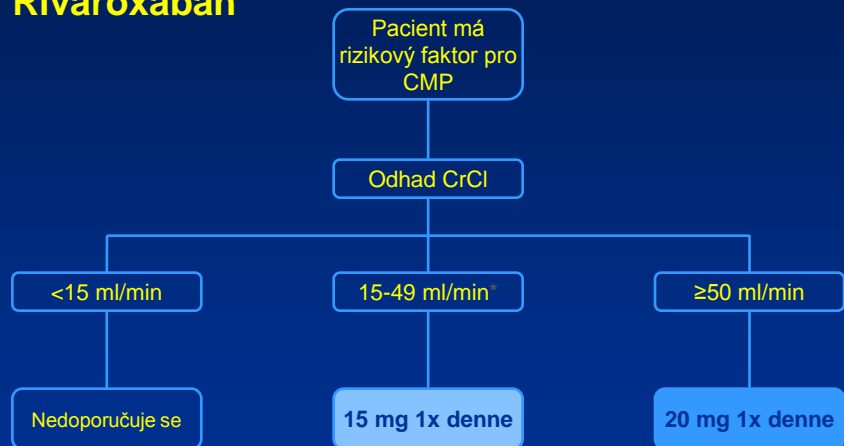
Doporučení pro prevenci ischemické CMP u pacientů s fibrilací síní		
Léčba antagonistou vitamínu K (s cílovým INR 2,0–3,0 nebo vyšším) je doporučována jako prevence ischemické CMP u pacientů s FS a středně závažnou až závažnou mitrální stenózou nebo s mechanickou srdeční chlopní.	I	B
Je-li perorální antikoagulace zahajována u pacienta s FS, jemu lze předepsat NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban nebo rivaroxaban), má být NOAC upřednostněno před antagonistou vitamínu K.	I	A
Je-li pacient léčen antagonistou vitamínu K, měla by být doba v terapeutickém rozmezí (time in therapeutic range – TTR) udržována na co nejvyšší úrovni a pečlivě sledována.	I	A
U pacientů s FS již léčených antagonistou vitamínu K lze zvážit převedení na NOAC, jestliže TTR není navzdory dobré adhezenci postačující nebo jestliže pacient sám NOAC upřednostní a nemá kontraindikace (např. umělou chlopeň).	IIb	A
Kombinace perorálních antikoagulancií a antiagregancií zvyšují riziko krvácení a pacientům s FS by neměly být podávány, pokud neexistuje další indikace pro inhibici trombocytů.	III (škodlivý vliv)	B

vyhodnocení rizika krvácení : výše antikoagulace

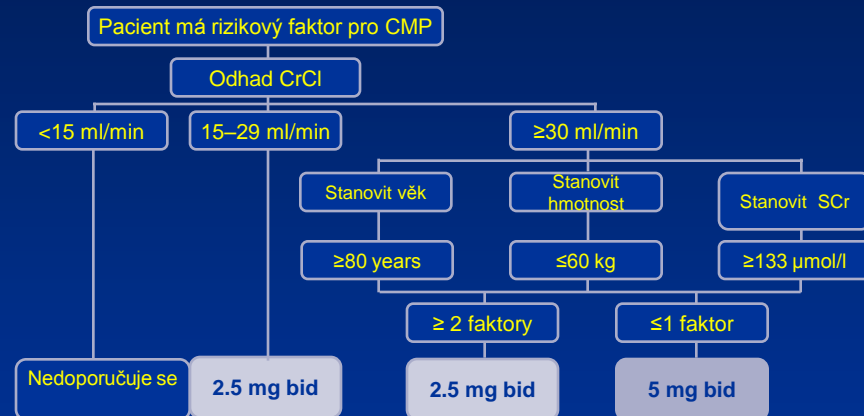


Respektování dalších rizik vede u pacientů s NVFS k rozdílnému dávkování NOAC

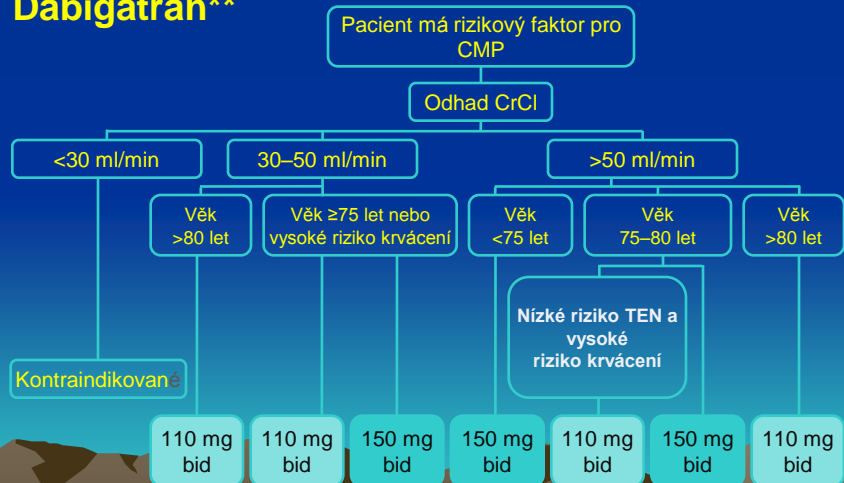
Rivaroxaban



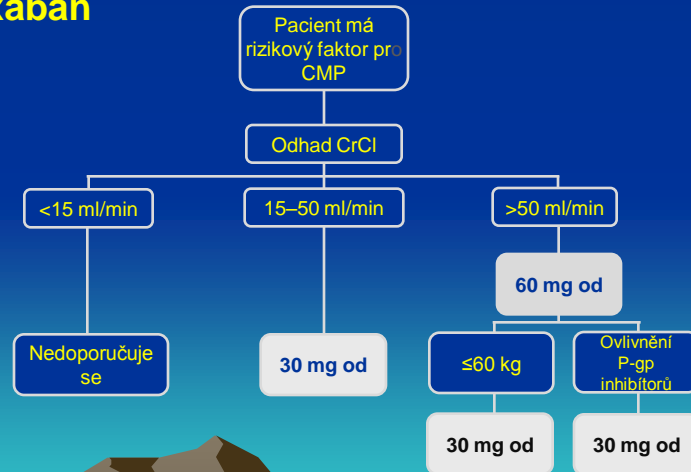
Apixaban



Dabigatran**



Edoxaban



Antikoagulancia a léčba akutních forem ICHS

Cor et Vasa

Available online at www.sciencedirect.com

ELSEVIER

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST z roku 2012.

Připraven Českou kardiologickou společností

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Cor et Vasa

Available online at www.sciencedirect.com

ELSEVIER

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Doporučení ESC 2015 pro léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST.

Připraven Českou kardiologickou společností

(Summary of the 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Petr Widimský^a, Richard Rokyta^b, Ota Hlinomaz^c

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Cor et Vasa

Available online at www.sciencedirect.com

ELSEVIER

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Doporučených postupů ESC/EACTS pro revaskularizaci myokardu z roku 2014.

Připraven Českou kardiologickou společností

(Summary of the ESC/EACTS 2014 Guidelines on myocardial revascularization. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Petr Kala^a, Michael Želízko^b, Jan Pirk^b

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Doporučení pro antitrombotickou léčbu u pacientů se STEMI podstupujících primární PCI - antikoagulancia spolu s protidestičkovými léky.

Antikoagulační léčba		
Antikoagulační léčba je doporučena během PCI u všech pacientů současně s antiagregační léčbou.	I	A
Antikoagulační léčba je vybrána podle rizika ischemie a krvácení a podle parametrů účinnosti a bezpečnosti vybraného léku.	I	C
Nefrakcionovaný heparin: bolus 70-100 U/kg i.v., když není plánováno podání inhibitoru GP IIb/IIIa; 50-70 U/kg i.v., když je plánováno podání inhibitoru GP IIb/IIIa.	I	C
Bolus bivalirudinu 0,75 mg/kg i.v. následovaný infuzí 1,75 mg/kg/h podávanou až čtyři hodiny po výkonu.	IIa	A
Enoxaparin 0,5 mg/kg i.v. s inhibitorem GP IIb/IIIa nebo bez něj.	IIa	B

Antikoagulancia indikovaná při non-STEMI a jejich modifikace **dle funkce ledvin**

Tabulka 11 – Dávkování antikoagulancií u pacientů s normální a sníženou funkcí ledvin

Léčivo	Doporučení		
	Normální funkce ledvin nebo CKD stadia 1–3 (eGF \geq 30 ml/min/1,73 m ²)	CKD stadia 4 (eGF 15–29 ml/min/1,73 m ²)	CKD stadia 5 (eGF < 15 ml/min/1,73 m ²)
Nefrakcionovaný heparin	<ul style="list-style-type: none"> • Před koronarografií: 60–70 IU/kg i.v. (max. 5 000 IU) a infuze (12–15 IU/kg/h) (max. 1 000 IU/h), cílové aPTT 1,5–2,5krát kontrola • Během PCI 70–100 IU/kg i.v. u předtím neantikoagulovaných pacientů (50–70 IU/kg při současném podávání inhibitorů GP IIb/IIIa) 	Bez úpravy dávky	Bez úpravy dávky
Enoxaparin	1 mg/kg s.c. dvakrát denně	1 mg/kg s.c. jednou denně	Nedoporučuje se
Fondaparinux	2,5 mg s.c. jednou denně	Nedoporučuje se při eGF < 20 ml/min/1,73 m ²	Nedoporučuje se
Bivalirudin	Bolus 0,75 mg/kg i.v., infuze 1,75 mg/kg/h	Bolus stejný, rychlost infuze snížena na 1 mg/kg/h	U nemocných na dialýze bolus stejný, infuze rychlostí 0,25 mg/kg/h

ACT – aktivovaný srážecí čas; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; CKD – chronické onemocnění ledvin; eGF – vypočtená glomerulární filtrace; IU – mezinárodní jednotky; i.v. – intravenózní; kg – kilogramů tělesné hmotnosti; s.c. – subkutánní.
Doporučení pro podání zde uvedených léčiv se může lišit v závislosti na přesném označení každého léčiva v zemi, kde je používáno.

Antikoagulancia u non-STEMI : přednost mají s nižším rizikem krvácení

Doporučení k antikoagulaci u akutních koronárních syndromů bez elevací úseku ST		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Parenterální antikoagulace se doporučuje v době diagnózy dle ischemického a krvácivého rizika.	I	B
Fondaparinux (2,5 mg s.c. denně) se doporučuje, neboť má nejpříznivější profil účinnosti/bezpečnosti bez ohledu na léčebnou strategii.	I	B
Bivalirudin (0,75 mg/kg i.v. bolus, následně 1,75 mg/kg/h až 4 h po výkonu) se doporučuje jako alternativa UFH plus inhibitorů GP IIb/IIIa během PCI.	I	A
UFH 70–100 IU/kg i.v. (50–70 IU/kg při současném podávání inhibitorů GP IIb/IIIa) se doporučuje pacientům podstupujícím PCI, kteří nedostávají žádné antikoagulans.	I	B
U pacientů užívajících fondaparinux (2,5 mg s.c. denně), kteří podstoupí PCI, se doporučuje během výkonu jeden i.v. bolus UFH (70–85 IU/kg nebo 50–60 IU/kg při současném podávání inhibitorů GP IIb/IIIa).	I	B
Enoxaparin (1 mg/kg s.c. dvakrát denně) nebo UFH se doporučují, není-li k dispozici fondaparinux.	I	B
Enoxaparin má být zvažován jako antikoagulans při PCI u pacientů předléčených enoxaparinem s.c.	IIa	B
Po iniciální léčbě UFH mohou být zvažovány během PCI další i.v. bolusy UFH řízené ACT.	IIb	B
Není-li indikováno jinak, má být po PCI zvažováno vysazení antikoagulace.	IIa	C

Doporučení k antikoagulaci u akutních koronárních syndromů bez elevací úseku ST (dokončení)		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Přechod z UFH na LMWH a naopak se nedoporučuje.	III	B
U pacientů s non-STEMI bez předchozí CMP/TIA a s vysokým ischemickým rizikem a s nízkým rizikem krvácení, kteří dostávají kyselinu acetylsalicylovou a clopidogrel, lze po vysazení parenterální antikoagulace zvažovat malou dávku rivaroxabanu (2,5 mg dvakrát denně přibližně po dobu jednoho roku).	IIb	B

Zásadní problém dneška - nemocný s
aterosklerotickým cévním
onemocněním, který má FS

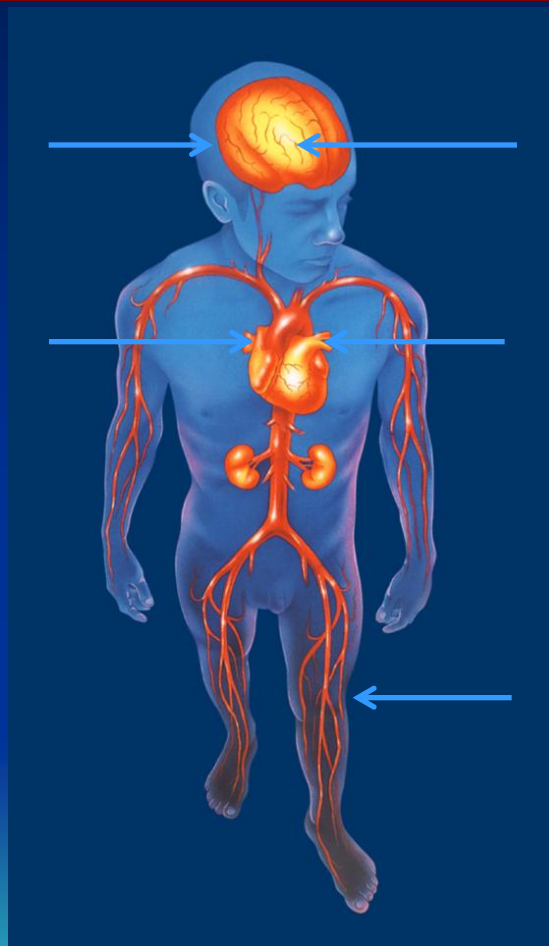
Má mít protidestičkovou léčbu
+ antikoagulans

Kdy warfarin ? a kdy NOAC ?

Hlavní cévní manifestace aterosklerózy – jak zde dále postupovat při indikované kombinované antitrombotické léčbě?

Iktus

**Infarkt
myokardu**



Angina pectoris:

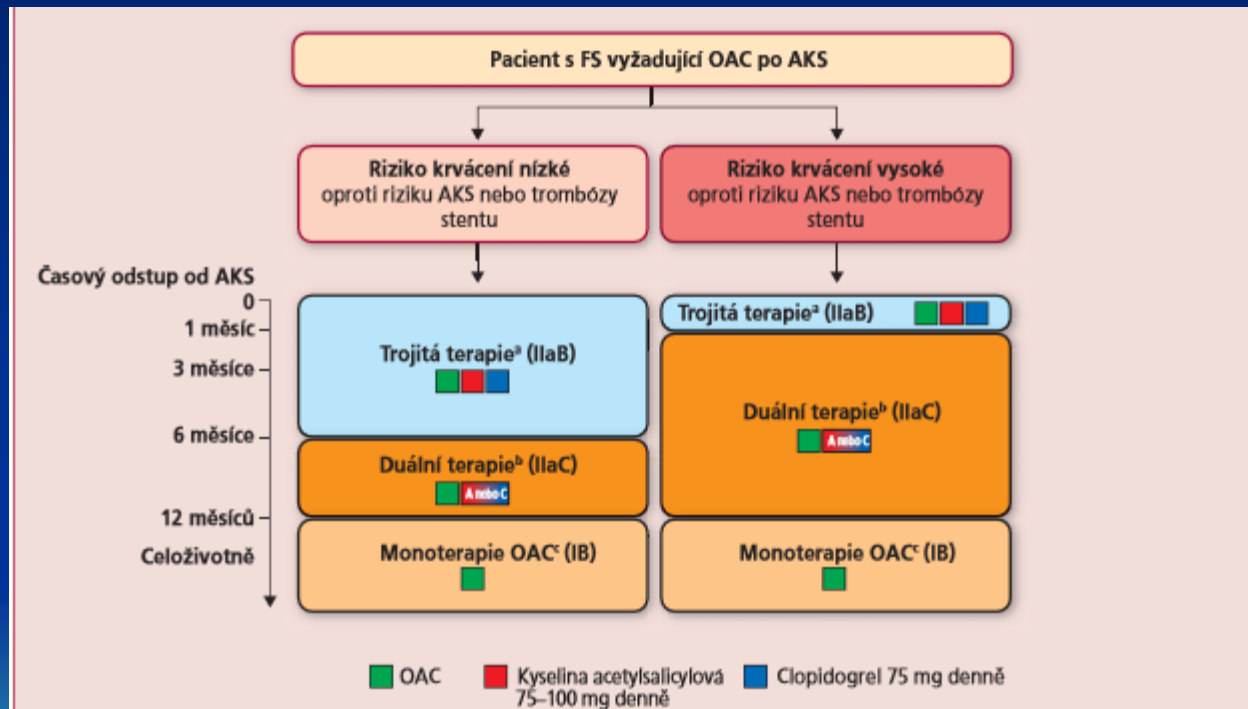
- Stabilní
- Nestabilní

**Ischemická choroba
dolních končetin**

•

Př
isc
(T

protidestičková léčba + antikoagulans při AKS a FS = **zvýšené riziko krvácení** po dobu kombinované léčby



IM přední stěny s nástěnným trombem, nebo s vysokým rizikem vzniku trombu (ejekční frakce pod 40%, abnormální motilita)

Warfarin (1B) + protidestičkové léky,
modifikováno dle
použití stentu (2C),

9th ACCP, Chest 2012

http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/e531S.full.html



Nemocný s NVFS a aterosklerotická cévní onemocnění : NOAC a protidestičkové léky – zatím konsensus.

Cor et Vasa

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect



journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa



Doporučení pro... | Guidelines

**Aktualizovaná Praktická doporučení
European Heart Rhythm Association
pro použití nových perorálních antikoagulancií
u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.**

Souhrn dokumentu připravený
Českou kardiologickou společností

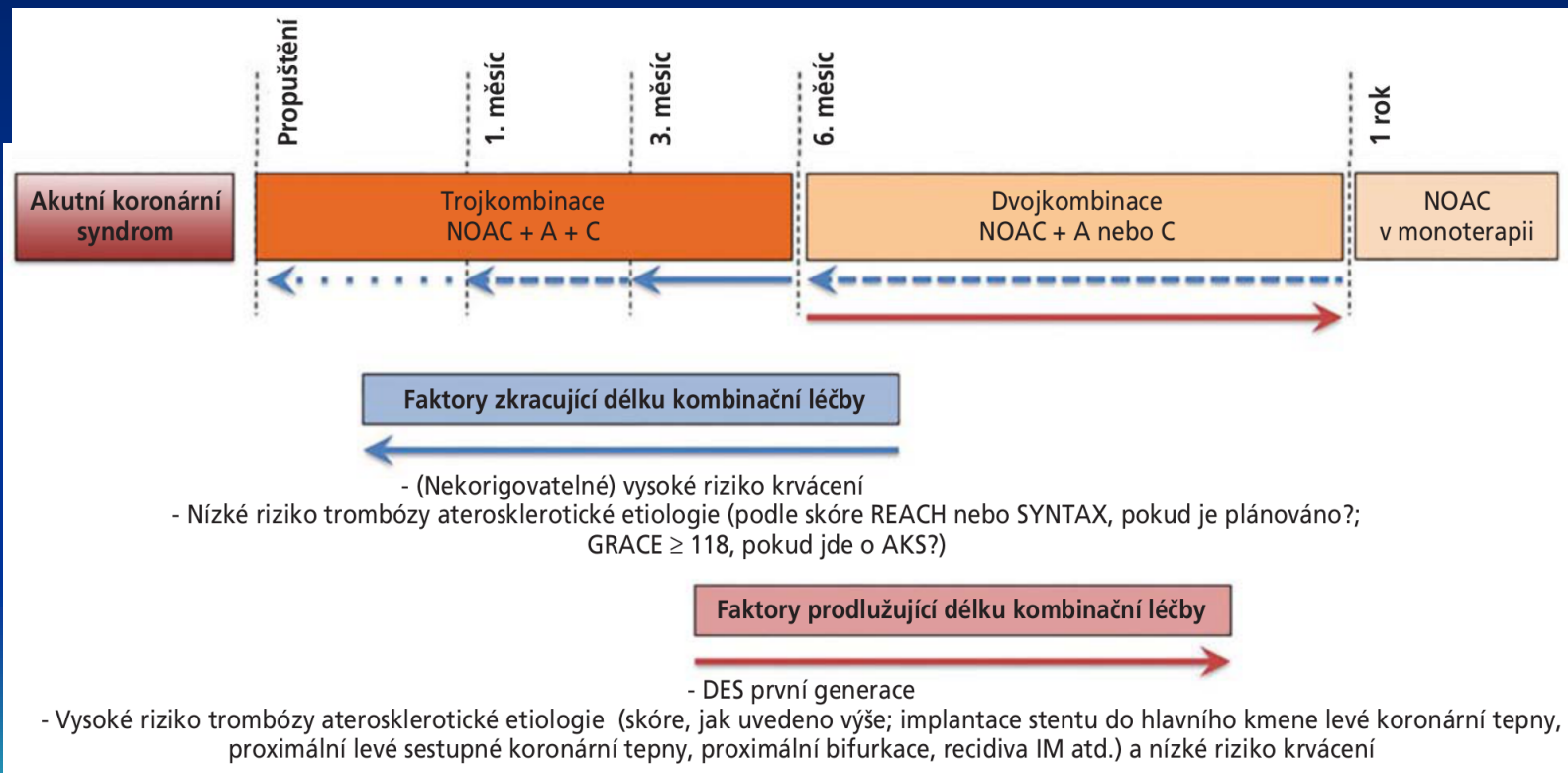


ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Robert Čihák^a, Luděk Haman^b, Miloš Táborský^c

Scénáře a kritéria pro úpravu dlouhodobé léčby pacientů užívajících NOAC po revaskularizaci nebo AKS. U individualizované léčby je třeba brát v úvahu charakteristiky pacienta a zavedené postupy zdravotnického zařízení. Tento obrázek má sloužit jako základ pro vypracování individualizované léčby. A: kyselina acetylsalicylová 75–100 mg OD; C: clopidogrel 75 mg OD.



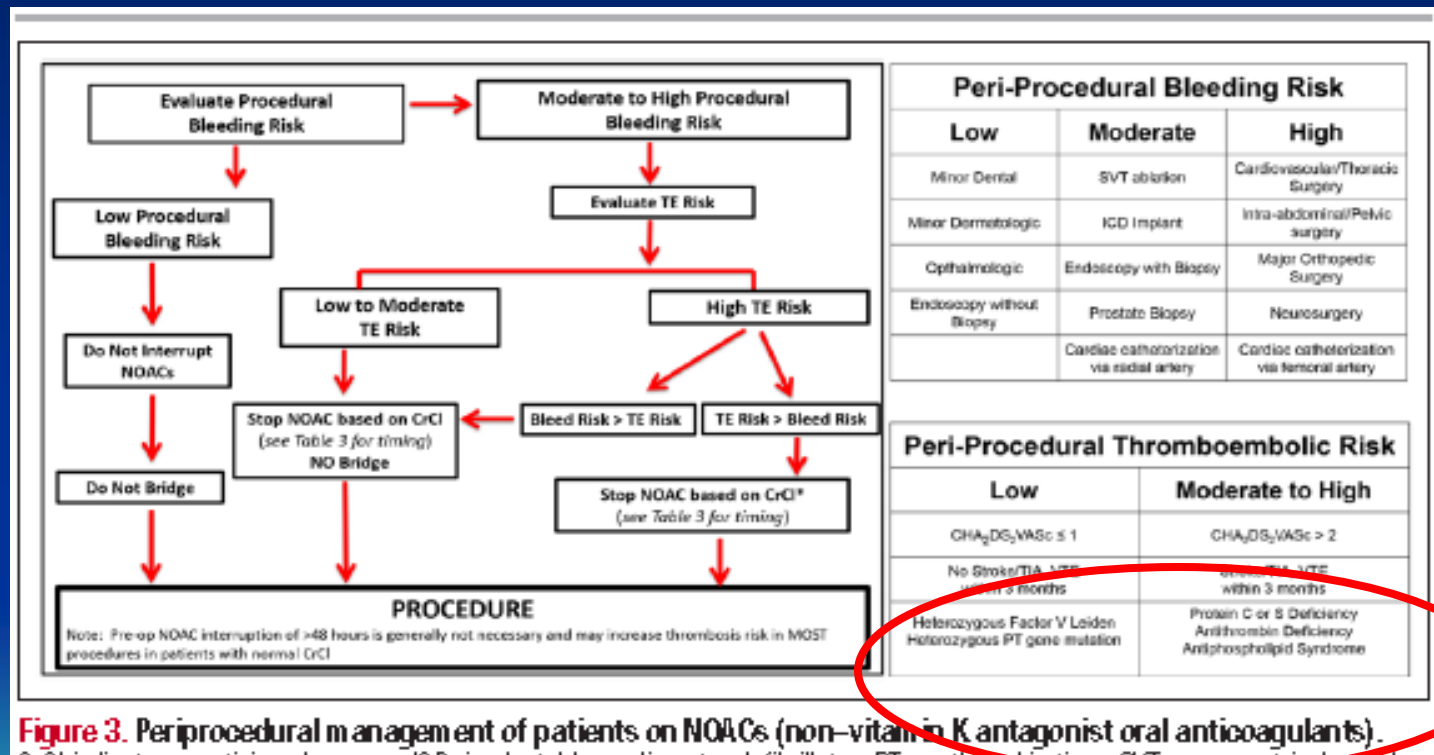
AKS – akutní koronární syndrom; BMS – nepotaženy kovový stent; DAPT – duální protidestičková terapie; DES – lékový stent; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; NOAC – nova perorální antikoagulancia; PCI – perkutánní koronární intervence.

Budeme při hodnocení periprocedurálního trombotického rizika vyšetřovat i trombofilie ?

Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting.

A Scientific Statement From the American Heart Association.

Circulation. 2017. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>

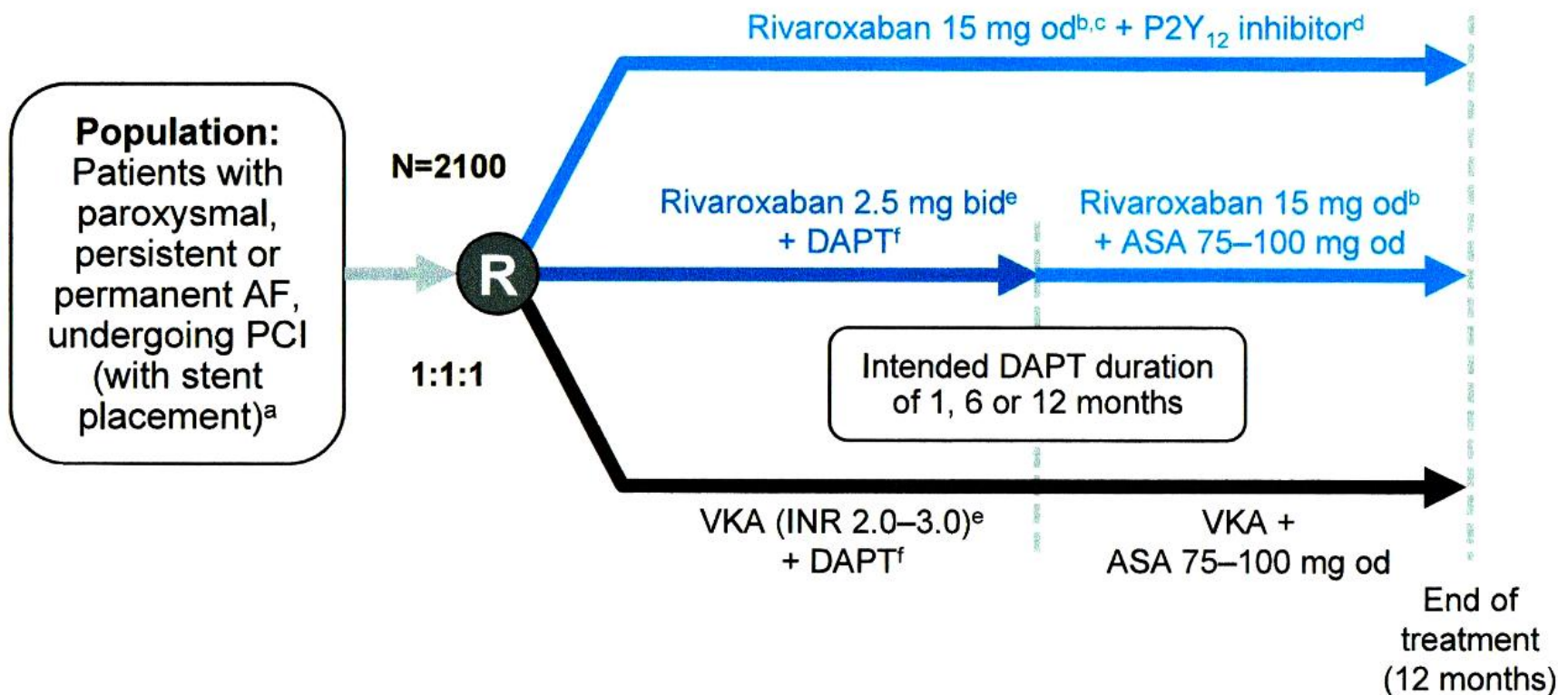


Definitivní rozhodnutí k postupu
při použití NOAC spolu s
protidestičkovou léčbou bude až
dle výsledků dalších
randomizovaných studií.

- III. Nové trialaly s NOAC a výzkum

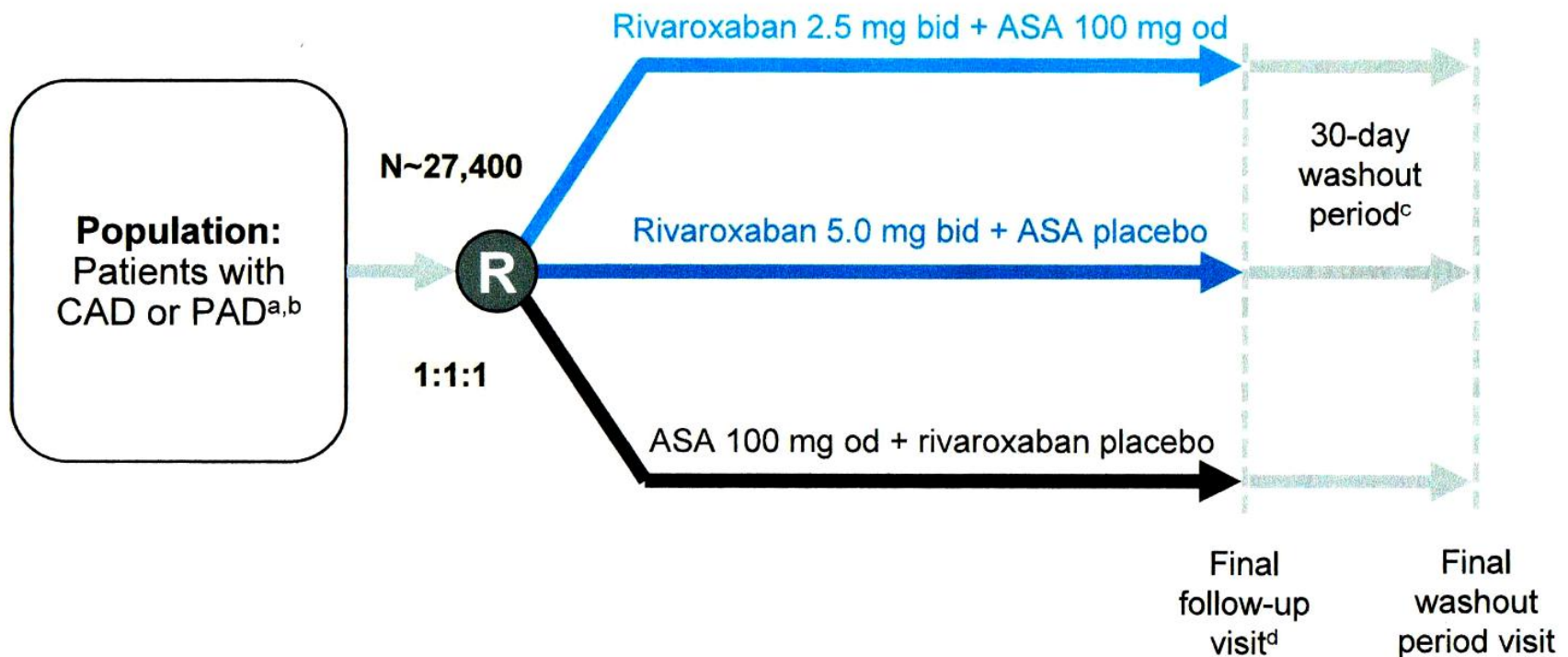
PIONEER-AF PCI Study Design

Objective: Safety of two rivaroxaban regimens versus VKA after PCI with stent placement in patients with non-valvular AF



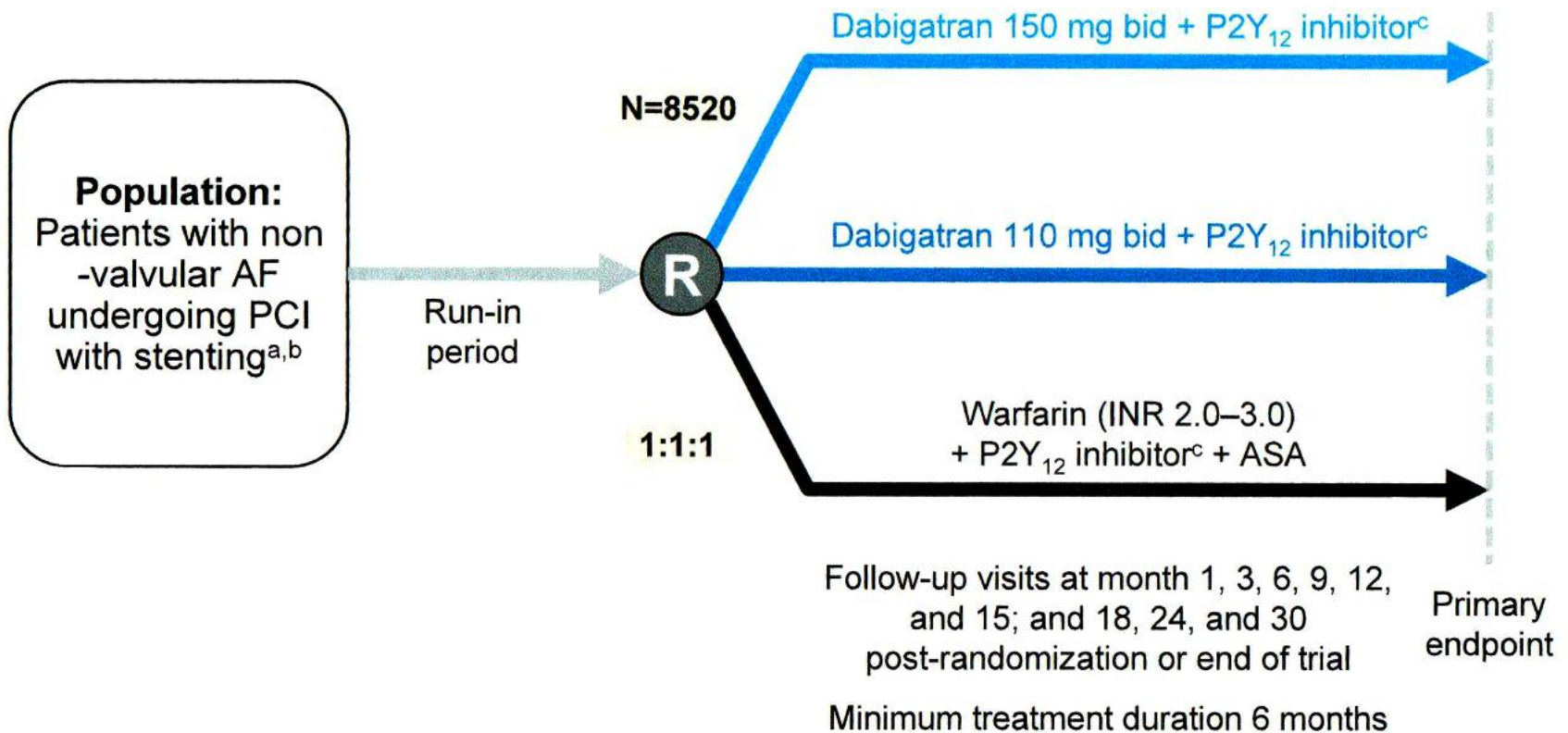
COMPASS Study Design

Objective: Efficacy and safety of rivaroxaban, low-dose rivaroxaban plus ASA or ASA alone for reducing risk of MI, stroke or CV death in patients with CAD or PAD



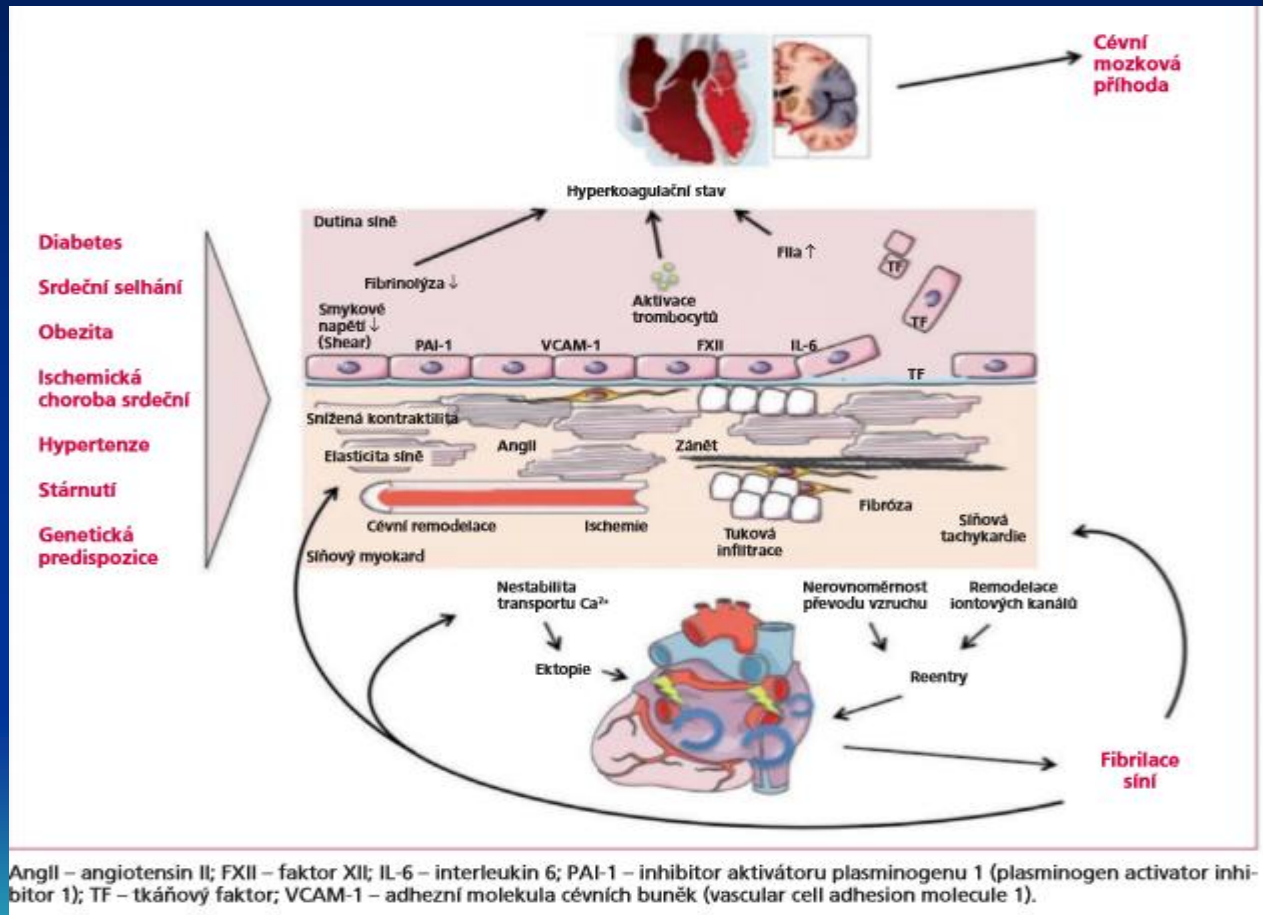
RE-DUAL PCI Study Design

Objective: Efficacy and safety of dual therapy with dabigatran plus a P2Y₁₂ inhibitor versus triple therapy consisting of warfarin and ASA and a P2Y₁₂ inhibitor in patients with non-valvular AF undergoing PCI



Výzkum : V etiopatogeneze NVFS se uplatňují zánět a hyperkoagulace

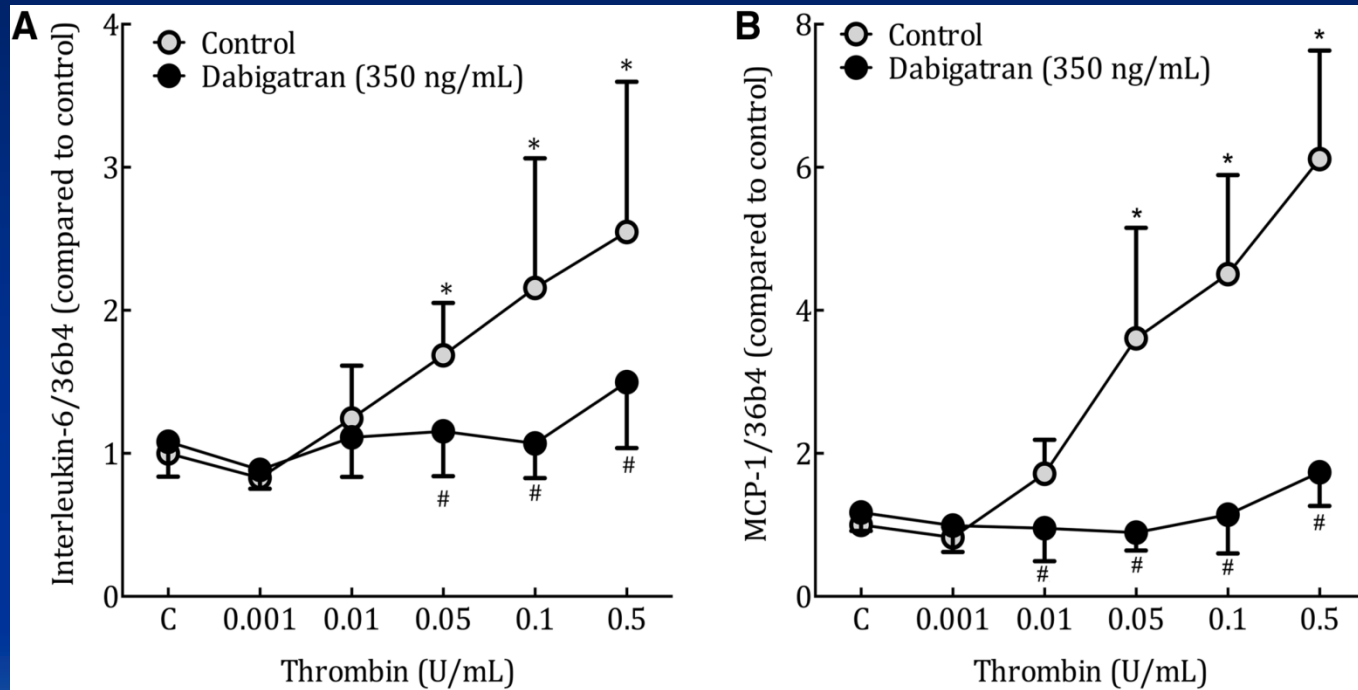
R. Čihák, et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 58 (2016) e636–e683



Nové poznatky o FS – editorial Lüscher T.F. : **Atrial fibrillation beyond the arrhythmia: hypercoagulability, adipose tissue, and fibrotic remodelling.**

Eur Heart J. 2017;38(1):1-3. doi:10.1093/eurheartj/ehw674

Inhibice trombinu dabigatranem zde snižuje tvorbu zánětlivých složek, které hrají roli v etiopatogenezi FS



Převzato z Spronk HM et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promoted atrial fibrillation.

Eur Heart J. 2017;38(1): 38-50

Thrombin dose-dependently increased expression of (A) interleukin-6 (n = 8–13) and (B) monocyte chemotactic protein-1 (n = 8–12). Dabigatran reduced these effects. IL6, interleukin-6; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1. *P < 0.05 compared with control; #P < 0.05 compared with thrombin only.

IV. Závěr

- V oblasti optimální indikace antikoagulační léčby se bude v budoucnu stále více uplatňovat multidisciplinární přístup.
- Při volbě antikoagulancí se zatím má postupovat individuálně po vyhodnocení obou rizik – trombogeneze nebo krvácení s využitím validovaných skórovacích systémů.

Děkuji za pozornost

