

# Víme o antikoagulaci již vše?

**MUDr. Roman Miklík, Ph.D.**

Intervenční kardiologie, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí

Kardiologická klinika, FN Plzeň

Interní oddělení, VN Brno



Přednáška je podpořena společností Pfizer



# Co víme: 1. Koho antikoagulovat, postup AF-CARE

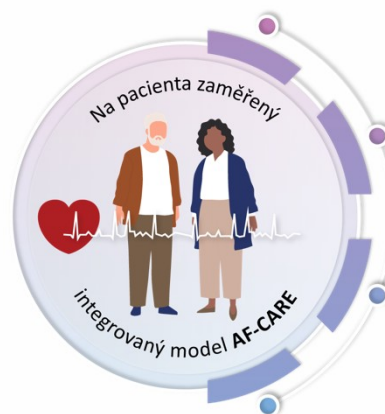
Komponenta CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VA		Přidělené body <sup>a</sup>
C	Chronické srdeční selhání	1
H	Hypertenze	1
A	Věk 75 let nebo více	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Předchozí CMP/TIA nebo arteriální TE	2
V	Cévní onemocnění (IM, AP, stp PCI, ICHDK, intervence aorty)	1
A	Věk 65–74 let	1

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA ≥ 2 (IC)



Hypertrofická KMP  
Srdeční amyloidóza (IB)

Typ FS nehraje roli, riziko krvácení jen modifikuje

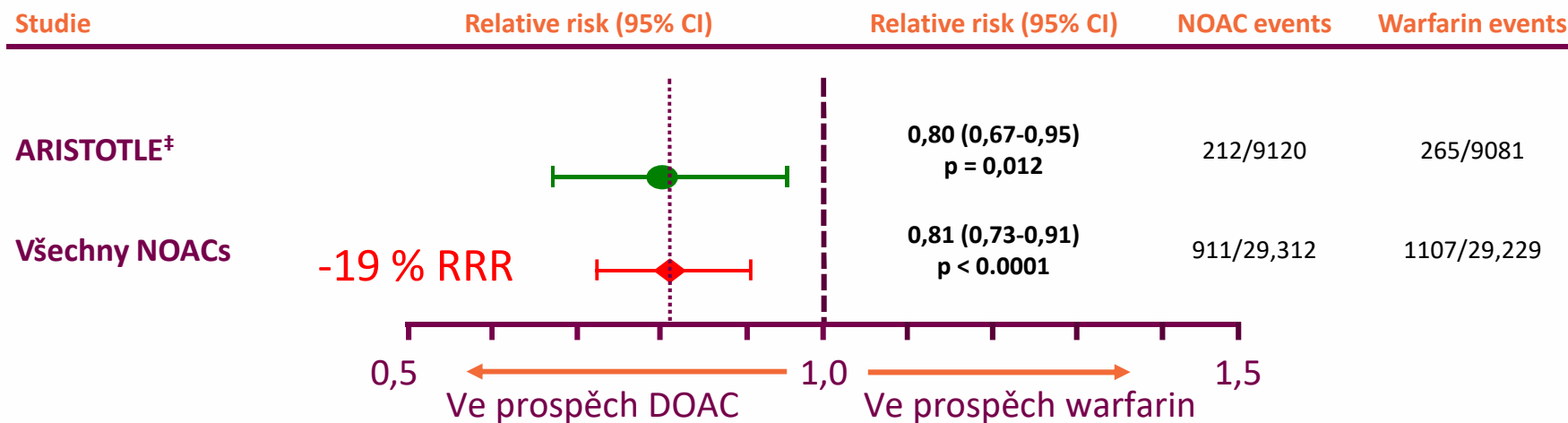


<b>C</b>	Komorbidity a management rizikových faktorů	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doporučení pro správnou životosprávu</li> <li>Primární péče</li> <li>Kardiologie</li> <li>Interní lékařství</li> <li>Ošetrovatelská péče</li> <li>Jiné</li> </ul>
<b>A</b>	Předcházení CMP a tromboembolismu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primární péče</li> <li>Kardiologie</li> <li>Neurologie</li> <li>Ošetrovatelská péče</li> <li>Antikoagulační léčba</li> <li>e-Zdraví</li> </ul>
<b>R</b>	Zmírnění příznaků prostřednictvím kontroly frekvence a rytmu srdeční akce	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primární péče</li> <li>Kardiologie</li> <li>Elektrofyzologie</li> <li>Kardiochirurgie</li> <li>e-Zdraví</li> </ul>
<b>E</b>	Vyšetření a dynamické přehodnocení	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primární péče</li> <li>Kardiologie</li> <li>Farmakoterapie</li> <li>Ošetrovatelská péče</li> <li>Rodiňá/pečovatelé</li> <li>e-Zdraví</li> </ul>

AF; fibrilace síní AF-CARE: (AF) – fibrilace síní, (C) – komorbidity a management rizikových faktorů, (A) – předcházení CMP a tromboembolismu; (R) – zmírnění příznaků prostřednictvím kontroly rychlosti a rytmu srdeční akce; (E) – vyšetření a dynamické přehodnocení; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA, městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let (2 body), diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda/transientní ischemická ataka/arteriální tromboembolismus (2 body), vaskulární onemocnění, věk 65–74 let.

<sup>a</sup>Další modifikující faktory: **rakovina, chronické renální selhání, etnikum** (afroamerické, Hispánci a Asiaté), **biomarkery** (troponin a BNP) a u specifických skupin také **zvětšení síní, hyperlipidemie, kouření a obezita**. Reference: Van Gelder et al. ESC Guidelines 2024 Atrial fibrillation, EHJ Sept2024; p. 3314-3414

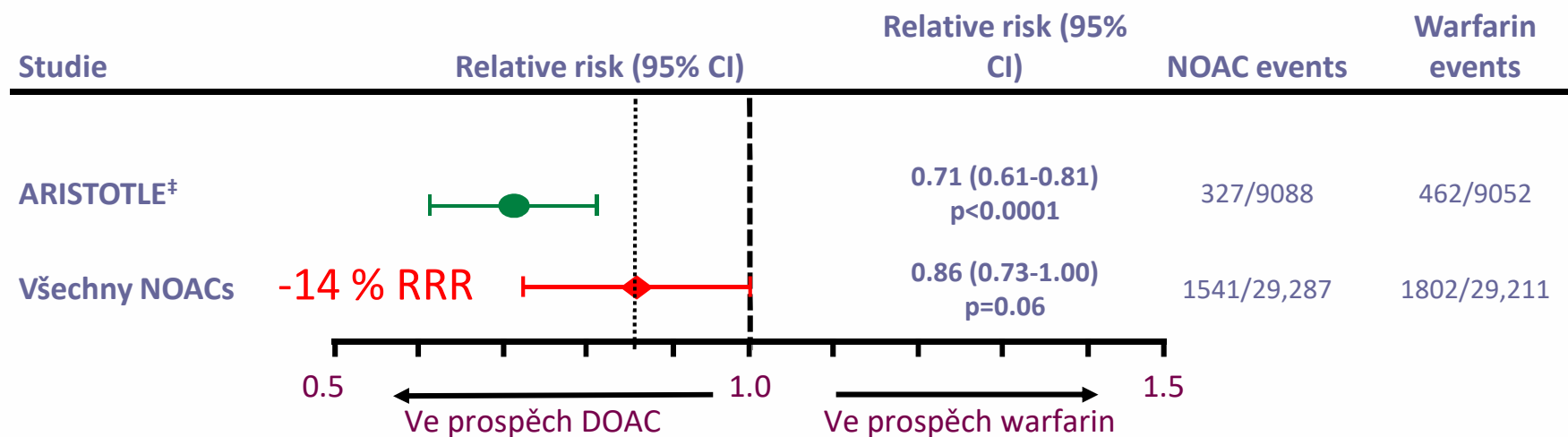
# Účinnost DOAC proti warfarinu: mozkové příhody a systémové embolizace



<sup>‡</sup>apixaban 5 mg BID

BID; dvakrát denně; RRR, snížení relativního rizika; DOAC, přímé perorální antikoagulancium  
Ruff CT et al. Lancet 2014; 383: 955–62

# Bezpečnost DOAC proti warfarinu: méně velkých krvácení



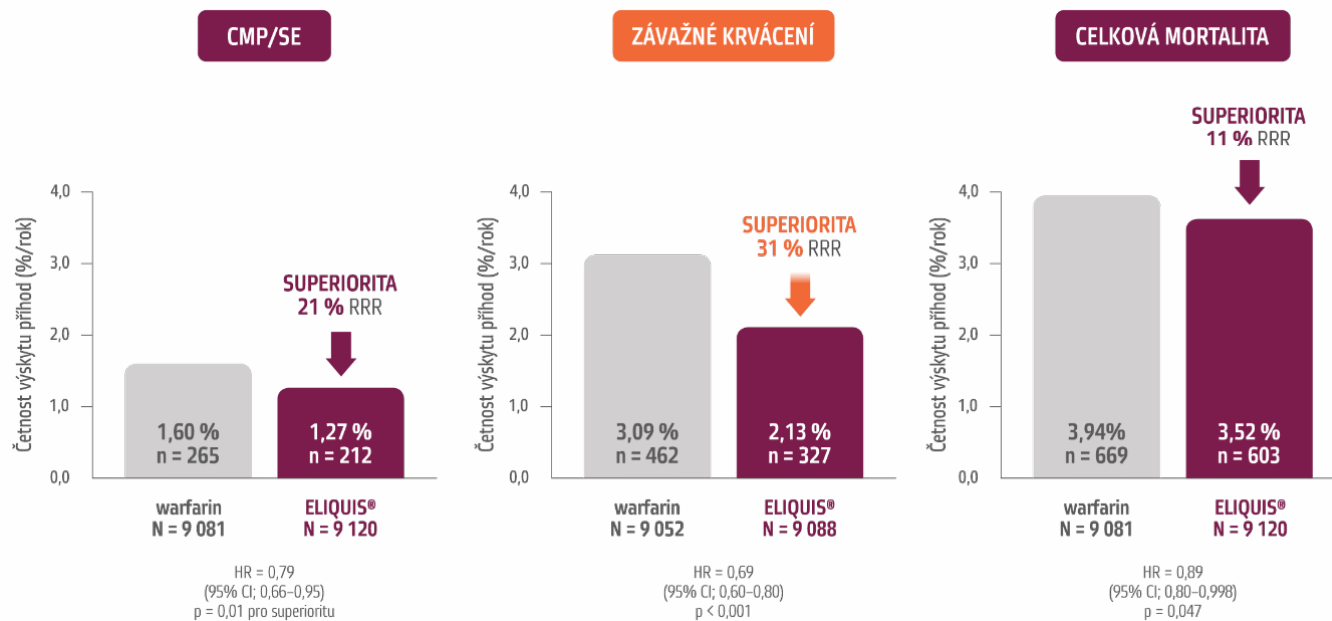
<sup>‡</sup>apixaban 5 mg BID

BID; dvakrát denně; RRR, snížení relativního rizika; DOAC, přímé perorální antikoagulancium  
Ruff CT et al. Lancet 2014; 383: 955–62

# Apixaban vs warfarin u FS pacientů – 3x superiorita



## Studie ARISTOTLE U PACIENTŮ S NEVALVULÁRNÍ FS



Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

## Co víme: 3. Kdy DOACs ano, kdy ne?



**Umělá srdeční chlopeč<sup>1</sup>**

**Středně těžká až těžká mitrální stenóza<sup>1</sup>**

**Pokročilé renální selhání:** clearance kreatininu < 15 ml/min (dabigatran < 30 ml/min)<sup>1-5</sup>

} warfarin

**Hematologické poruchy<sup>1,6,7</sup>**

anémie Hb < 100-110 g/l

trombocytopenie < 100 x 10<sup>9</sup>/l

trombocytopenie < 50 x 10<sup>9</sup>/l - **KI**

} individuálně

**Pokročilé jaterní selhání:** Child C (rivaroxaban Child B+C)<sup>1-5</sup> – **KI**

**Výrazná obezita** – v některých případech zvážit warfarin (nebo monitorace hladin DOAC)<sup>6</sup>

**Gravidita** – nejsou data - warfarin 2.-3. trimestr<sup>1\*</sup>

**Lékové interakce** –silné (i slabé – dle DOAC) inhibitory/induktory CYP3A4 P-gp (dle SPC jednotlivých přípravků)<sup>2-5</sup>

\*Během těhotenství je nutné pečlivě zvážit riziko ohrožení plodu vlivem užívání warfarinu a porovnat jej s možným rizikem pro matku a plod. Pokud je to možné, warfarin by neměl být používán během celého průběhu těhotenství.<sup>8</sup>  
KI, kontraindikace; Hb, hemoglobin

1. Hindricks G et al, Eur Heart J 2020;42(5):373–498, 2. SPC dabigatran; 3. SPC rivaroxaban; 4. SPC apixaban; 5. SPC edoxaban, 6. Steffel J et al., Europace 2021;23:1612–1676; 7. Bonde et al. Eur Heart J 2019;40(46):3782-3790; 9. SPC warfarin Orion

# Co víme: 3. Před kterými výkony přerušit DOACs a kdy



## !Nutné znát povahu operace, riziko krvácení, indikaci antikoagulace a renální funkce!

### Minor risk interventions (i.e. infrequent bleeding and with low clinical impact)

Dental extractions (1–3 teeth), paradontal surgery, implant positioning, subgingival scalling/cleaning  
Cataract or glaucoma intervention  
Endoscopy without biopsy or resection  
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions, skin biopsy)  
Pacemaker or ICD implantation (except complex procedures)  
Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures)  
Routine elective coronary/peripheral artery intervention (except complex procedures)  
Intramuscular injection (e.g. vaccination)

### Low-risk interventions (i.e. infrequent bleeding or with non-severe clinical impact)

Complex dental procedures  
Endoscopy with simple biopsy  
Small orthopaedic surgery (foot, hand, arthroscopy, . . .)

### High-risk interventions (i.e. frequent bleeding and/or with important clinical impact)

Cardiac surgery  
Peripheral arterial revascularization surgery (e.g. aortic aneurysm repair, vascular bypass)  
Complex invasive cardiologial interventions, including lead extraction, (epicardial) VT ablation, chronic total occlusion PCI etc.  
Neurosurgery  
Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture  
Complex endoscopy (e.g. multiple/large polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)  
Abdominal surgery (incl. liver biopsy)  
Thoracic surgery  
Major urologic surgery/biopsy (incl. kidney)  
Extracorporeal shockwave lithotripsy  
Major orthopaedic surgery

## !Nutné znát povahu operace, riziko krvácení, indikaci antikoagulace a renální funkce!



**Apixaban<sup>1</sup>** - vysadit nejméně **48 hodin** před výkonem se středním nebo vysokým rizikem krvácení, vysadit nejméně **24 hodin** před výkonem s nízkým rizikem krvácení.

**Rivaroxaban<sup>2</sup>** - vysadit minimálně **24 hodin** před zákrokem, pokud je to podle posouzení lékaře možné.

**Dabigatran<sup>3</sup>** - přerušit nejméně **24 hodin** před výkonem. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, je třeba zvážit vysazení dabigatran-etexilátu **2-4 dny před operací (s ohledem na renální funkce)**.

**Edoxaban<sup>4</sup>** - ukončit podávání edoxabanu co nejdříve, pokud možno nejméně **24 hodin** před zákrokem.

**Před implantacemi PM/ICD – přerušení DOAC na 24 hod**

**Před elektivními angio výkony – přerušení DOAC na 24 hod (warfarin INR 2 - 2,5)**

**Pokud se nejedná o léčebnou indikaci (TEN) nebo mechanickou protézu\* , poté BEZ BRIDGINGU !!! (až 7-denní přerušení OAC).<sup>5</sup>**

DOAC, přímá perorální antikoagulancia; OAC, perorální natikoagulancia; INR, mezinárodní normalizovaný poměr; PM, kardiostimulátor; ICD, kardioverter-defibrilátor; TEN; tromboembolická nemoc

\*U pacientů s náhradou srdeční chlopně nedoporučena léčba DOAC<sup>1-4</sup>

1. SPC Eliquis®; 2. SPC dabigatran, 3. SPC rivaroxaban, 4. SPC edoxaban, 5. Steffel et al. EHRA guide on NOAC therapy, Europace 2021;23:1612-1676



# Co víme: 4. Před kterými výkony ponechat DOACs

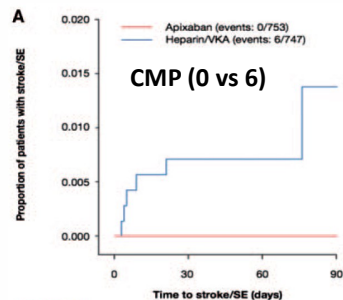


## Kardioverze<sup>4</sup>

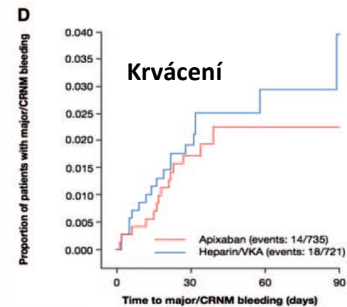
- Důraz na poučení pacienta o compliance k DOACs
- OAC 3 týdny před a minimálně 4 týdny po verzi, dále dle rizikovosti pacienta
- u FS < 24hod a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc **0 - 1** možno BEZ antikoagulace po verzi (IIb) (během verze vždy)

## EMANATE<sup>1</sup>

apixaban vs heparin/warfarin, FU 30 dnů



Number at risk	0	30	60	90
Apixaban	752	614	199	55
Heparin/VKA	747	565	231	88



Number at risk	0	30	60	90
Apixaban	735	580	186	51
Heparin/VKA	721	527	215	86

## Ablace FS<sup>4</sup>

- Nepřerušný (minimálně přerušný) DOAC minimálně 3 týdny před a 2 měsíce po ablaci
- U pacientů s riziky tromboembolismu dle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA pokračovat v DOAC (IC)

**AXAFA-AFNET 5<sup>2</sup>** nepřerušný apixaban (vs warfarin) – stejně krvácení, iktů i kognit. deficitů v průběhu 90 dnů

**AEIOU<sup>3</sup>** přerušný (1 dávka) vs nepřerušný apixaban (vs warfarin) – stejně krvácení, iktů i SE v průběhu 30 dnů.

1. Ezekowitz MD et al, Eur Heart J. 2018 Aug 21;39(32):2959-2971; 2. Kirchhof P et al. EHJ 2018; 3. Reynolds et al. JACC Clin Electrophysiol 2018; 4. Van Gelder et al. ESC Guidelines 2024 Atrial fibrillation, EHJ Sept2024; p. 3314-3414

## Co víme: 5. Kombinace DOAC + antiagregace u ICHS



- Studie s DOACs byly primárně zaměřené na redukci krvácení (underpowered pro ischemické endpointy).

### Studie s rivaroxabanem, dabigatranem a edoxabanem

- nehodnotily, zda snížení krvácení bylo způsobeno tím, že bylo zvoleno DOAC, nebo tím, že nebyla nasazena ASA (dual vs triple terapie)<sup>2</sup>
- vyloučily pacienty s anamnézou iCMP/TIA, anémií nebo GIT krvácením,<sup>1</sup>
- nezařadily pacienty s akutním koronárním syndromem léčené konzervativně (bez PCI).<sup>1-3</sup>

# Augustus: apixaban vs warfarin ± ASA

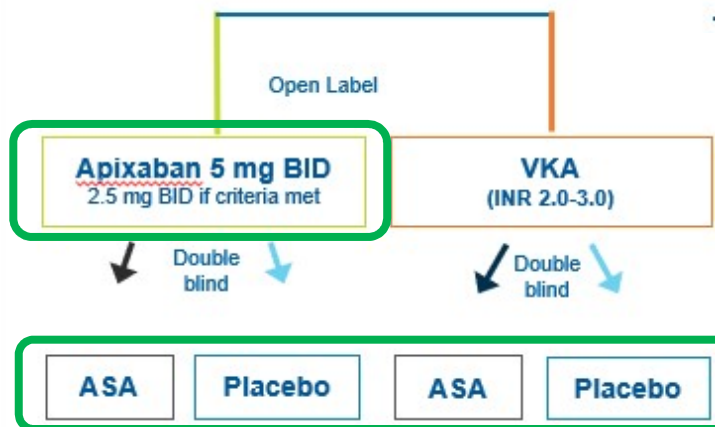


**Nemocní s FS s indikací antikoagulace +**

1/ AKS bez PCI (24 %)
                 
 2/ AKS+PCI (37 %)
                 
 3/ ICHS + PCI (39 %)

Srovnání antikoagulancí

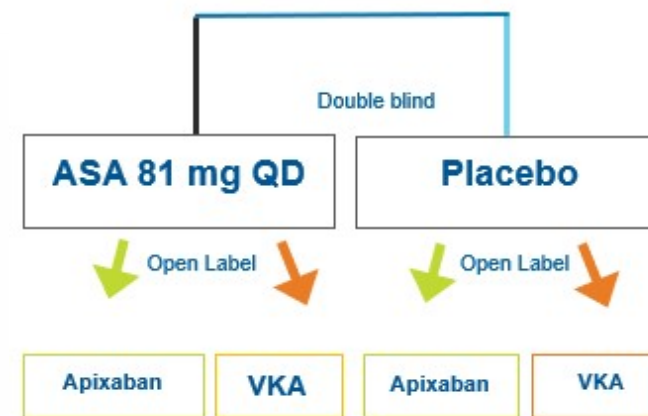
(n = 4 614)



**2x2 Factorial Design**  
**1:1:1:1 Randomizace**

Srovnání antiagregancí

(n = 4 614)



ASA u všech medián 6dnů

**P2Y<sub>12</sub> (92 % klopidogrel, 6,5 % tikagrelor, 1,5 % prasugrel) pro všechny pacienty na minimálně 6 měsíců.**

QD, jednou denně; ASA, kyselina acetylsalicylová; VKA, antařagonista vitamínu K; BID, dvakrát denně; pci, perkutánní koronární intervence; AKS, akutní koronární syndrom; n, počet; ICHS, ischemická choroba srdeční; FS, fibrilace síní  
Převzato a upraveno dle 1. Lopes RD, et al. Am Heart J 2018;200:17–23; 2. Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24.

# Hlavní výsledky a poznatky studie Augustus



## Krvácení:

Významná redukce krvácení při apixabanu o **-31%** (api 10,5 % vs warf 14,7 %)

Výrazně více krvácení při ASA o **+89 %** (ASA 16, 1% vs placebo 9,0 %)

Nejméně krvácení u apixaban + P2Y12 (7,3%), nejvíce u warf + ASA + P2Y12 (18,7%): NNT =9

## Sekundární ischemické endpointy a hospitalizace:

Úmrtí, IM, trombózy stentu NS při apixaban vs warfarin

Méně mozkových příhod u apixabanu o -50% (api 0.6% vs warf 1.1%)

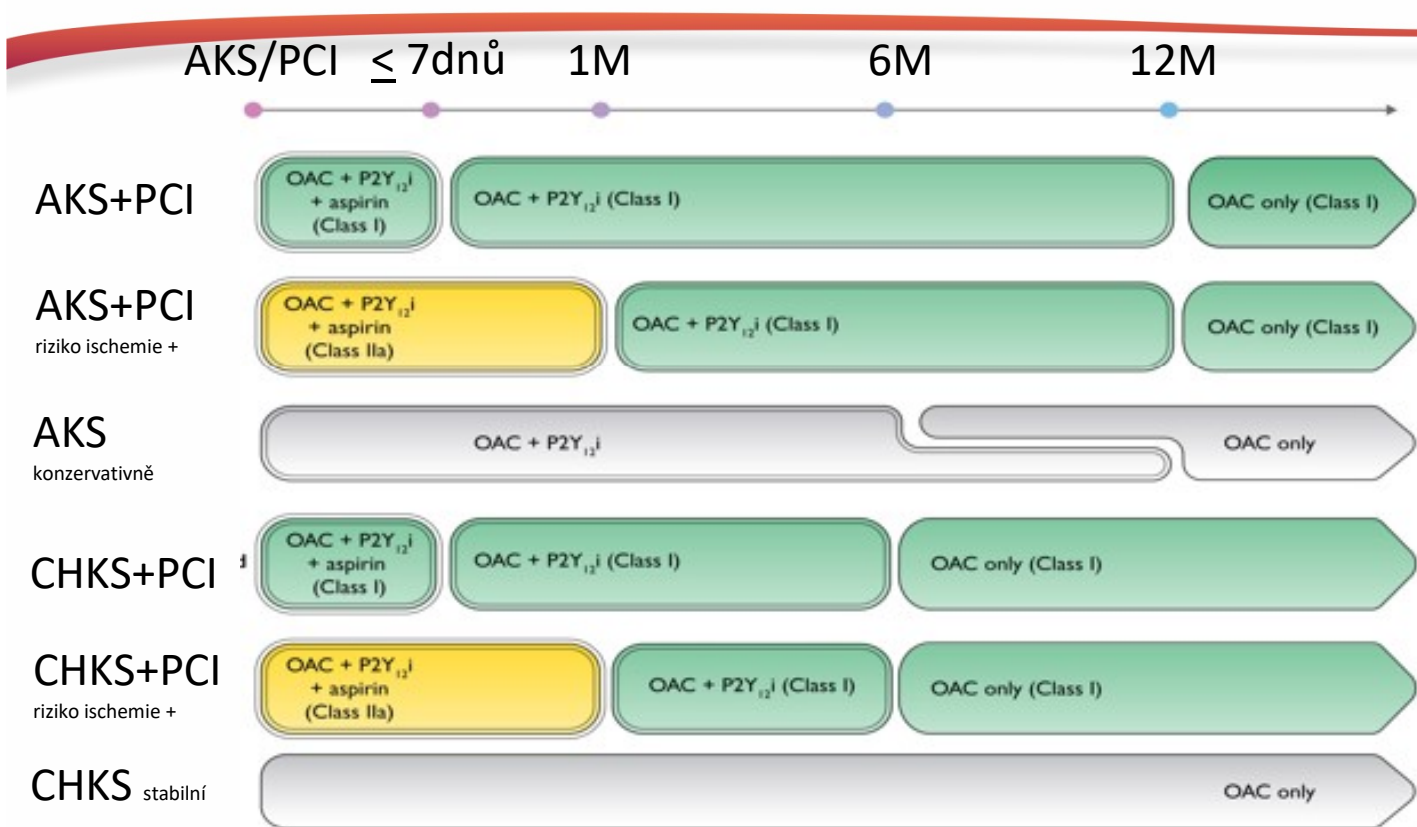
Méně hospitalizací pro krvácení při api vs warf (-19%) a při placebo vs ASA (-53%)

## Analýza ASA:

ASA vs placebo do 30 dnů: krvácení +0.97%; ischemie -0.97%

ASA vs placebo 31-180 dnů: krvácení +1.25%; ischemie -0.17%

# Kombinace DOAC + antiagregace u ICHS - doporučení



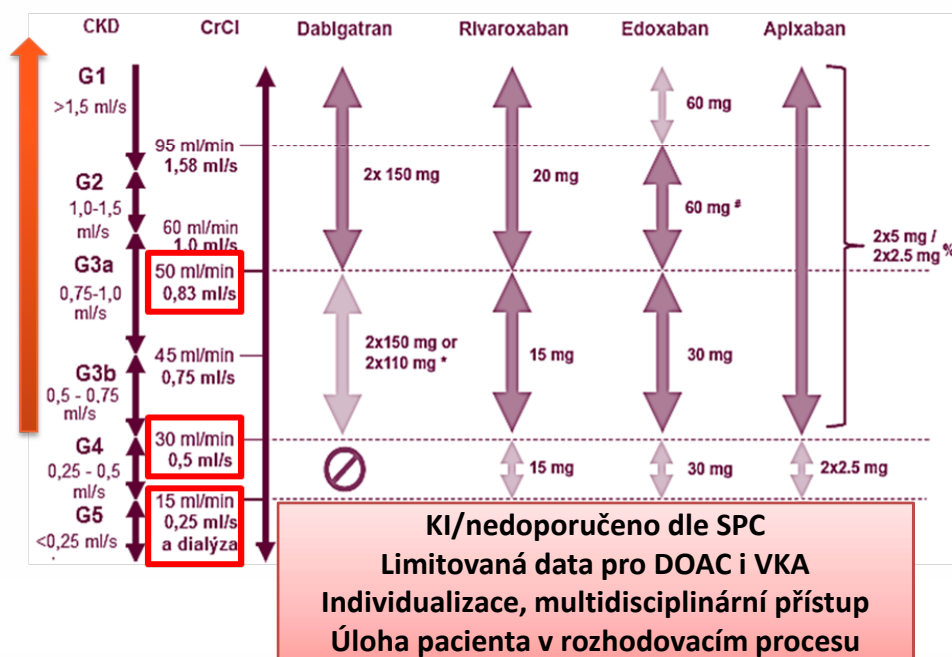
- Bez preference DOAC
- Plné dávky
- U vyššího rizika krvácení lze rivaroxan 15mg nebo dabigatran 110mg (IIaB)
- Preference clopidogrelu

OAC, orální antikoagulum; AKS, akutní koronární syndrom; CHKS, chronický koronární syndrom; PCI, perkutánní koronární intervence; DOAC, přímá perorální antikoagulační léčiva; P2Y<sub>12</sub><sup>i</sup>, Inhibitory destičkových receptorů pro adenosindifosfát  
 Van Gelder et al. ESC Guidelines 2024 Atrial fibrillation, EHJ Sept2024; p. 3314-3414



## Co víme: 6. DOACs u pacientů s CHRI

NUTNÉ pravidelné kontroly clearance kreat! - interval  $Cl_{Cr}$  (ml/s)/10 při  $CrCl \leq 60$  ml/min<sup>1</sup>  
Nepoddávkovávat ani nepředávkovávat! – nejčastější u apixabanu<sup>2</sup>



↕ Užití s opatrností

⊘ Nedoporučeno/  
kontraindikováno

\* Pacienti  
s ↑ rizikem krvácení

# zvážení redukce dávky  
při  $m \leq 60$  kg nebo  
současném užívání silného  
inhibitoru P-Gp

% při splnění nejméně 2  
z následujících podmínek:  
 $sCr \geq 133 \mu\text{mol/l}$ ,  $m \leq 60$ kg,  
věk  $\geq 80$ let

↑ „Evidence-based  
medicine“

# Co nevíme přesně..antikoagulovat ano/ne? Jak?



- Pacienti s  $CHA_2DS_2$ -VA = 0 nebo 1 (+ jiné markery, + jiné skóre)
- „Frailty“ a staří pacienti s polypragmázií, demencí..
- Pacienti s FS a nádorovým onemocněním
- Pacienti s FS a nedávným krvácením (včetně intracerebrálního – t.č. spíše ne)
- Antikoagulace u subklinické FS – náhodné krátké úseky v PM/ICD paměti (2 studie, ke zvážení DOAC u velkého burden arytmie, + rizika ischemie a - rizika krvácení)
- Pacienti s FS a trombem v oušku LS (2 pozitivní studie DOAC vs warfarin)
  
- Více využívat nefarmakologické přístupy? (LAAO – nyní IIbC)
- Nové režimy u pacientů s FS a ICHS – omezit dále riziko krvácení, ale i ischemie
- Vývoj nových antikoagulancií?

FS, fibrilace síní;  $CHA_2DS_2$ -VA, městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  let (2 body), diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda/transientní ischemická ataka/arteriální tromboembolismus (2 body), vaskulární onemocnění, věk 65–74 let; FS, fibrilace síní; LAAO, okluze ouška levé síně, ICHS, ischemická choroba srdeční; DOAC, přímá perorální antikoagulanica; PM, kardiostimulátor; ICD, kardioverter-defibrilátor

# Víme o antikoagulaci pacientů s FS vše? - Závěr



- DOACs jsou minimálně stejně účinná jako warfarin v prevenci CMP/SE, ale způsobují méně intrakraniálních a život ohrožujících krvácení (data z RCT i klinických registrů)<sup>1</sup>
- **Apixaban významně snižuje zároveň relativní riziko CMP/SE, celkové mortality a závažného krvácení<sup>2</sup>**
- DOACs mají jednoduché dávkovací schéma s jasně stanovenými podmínkami pro redukci dávky<sup>2,3,4,5</sup>
- Kardiologické výkony jsou bezpečné při nepřerušené terapii DOAC nebo s minimálním přerušením (max 1-2 dávky, dabigatran 2-4 dávky), bez nutnosti bridging LMWH<sup>6</sup>
- Při nutnosti kombinované antitrombotické terapie u pacientů s FS + ICCHS je preference duální terapie DOAC + clopidogrel (ASA < 7 dnů, max 30 dnů), upravitelné dle rizika krvácení/ischemie<sup>1</sup>
- Ne, nevíme ještě zdaleka vše..

Děkuji za pozornost

FS, fibrilace síní; DOAC, přímá perorální antikoagulanica; CMP/SE, cévní mozková příhoda / systémová embolizace; RCT, registrační klinické studie; LMWH, low-molecular-weight heparin (nizkomolekulární heparin); ICCHS, ischemická choroba srdeční; ASA, acetylsalicylová kyselina

1. Van Gelder et al. ESC Guidelines 2024 Atrial fibrillation, EHJ Sept2024; p. 3314-3414; 2. SPC Eliquis®; 3. SPC dabigatran; 4. SPC rivaroxaban; 5. SPC edoxaban; 6. Steffel et al. EHRA guide on DOAC therapy, Europace 2021;23:1612-1676;





- Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.
- Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
- Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.
- Úplná informace o přípravku je dostupná na <https://www.pfizer.cz/vpois>.
- Tento elektronický materiál je určen pouze pro zdravotnické odborníky a není určen pro tisk či distribuci.

**Pfizer, spol. s r.o.,**  
Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5,  
tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270,  
[www.pfizer.cz](http://www.pfizer.cz)

