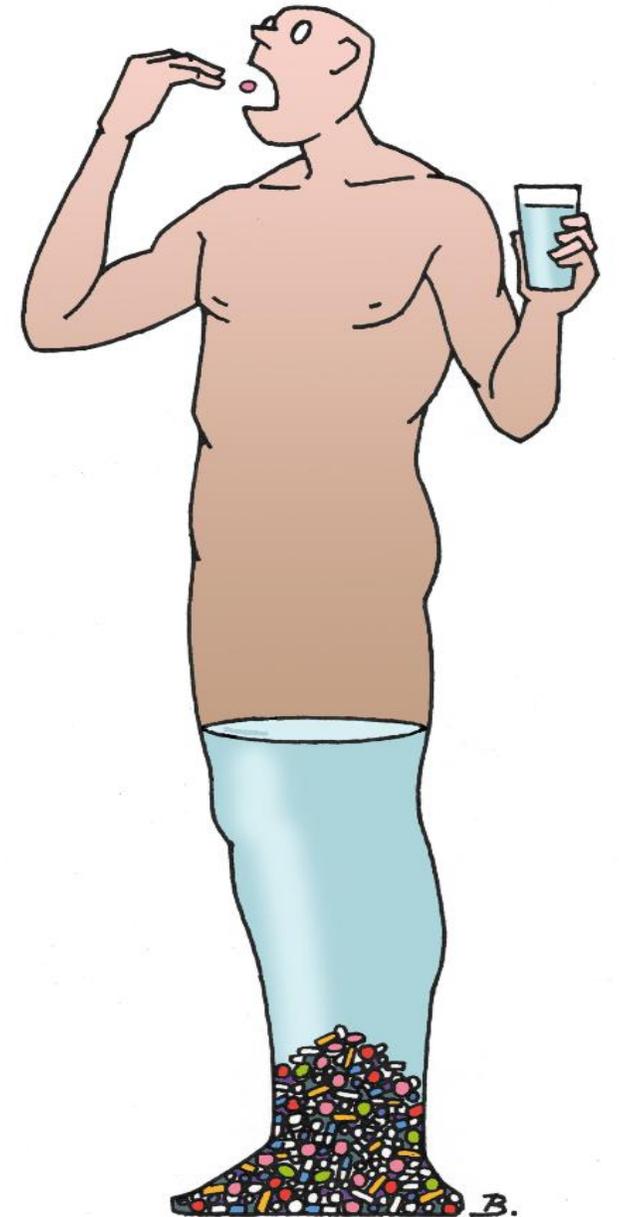


SPECIFIKA ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY U SENIORŮ

Jan Bultas

Ústav farmakologie,
3. LF UK Praha

XXXIII. VÝROČNÍ SJEZD ČKS,
Brno 2025



O čem budeme mluvit?

- Specifika farmakokinetiky antikoagulancií
- Poměr rizika a benefitu
- Přínos a specifika antikoagulace u seniorů
 - *kdy DOAC?*
 - *kdy redukovat dávku DOAC?*
 - *kdy ponechat warfarin a nepřevádět na DOAC?*
 - *kdy warfarin při iniciaci léčby?*

Změny farmakokinetiky antikoagulancií u seniorů

■ **absorpce**

- nevýznamné změny dané věkem
- snížení absorpce dabigatranu na polovinu při komedikaci s PPI (>40% seniorů)

■ **distribuce**

- nižší u malnutrice – redukce dávky

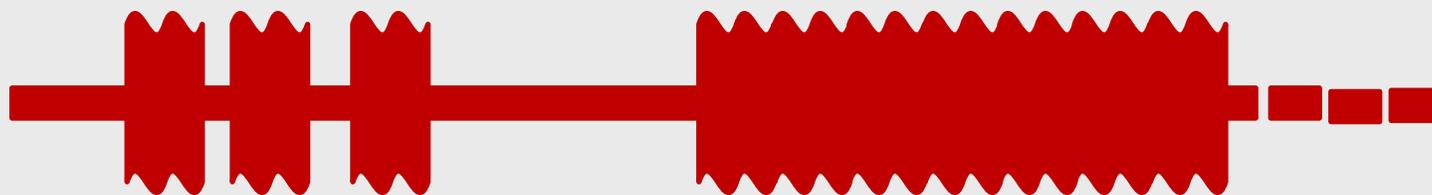
■ **metabolismus**

- nevýznamné změny dané věkem

■ **eliminace**

- zpomalení eliminace zejm. dabigatranu u seniorů – často výrazně snižená renální clearance glomerulární filtrací
- menší význam u edoxabanu, apixabanu a rivaroxabanu

Nejčastější indikaci antikoagulancí u seniorů je profylaxe CMP při FS



- ***warfarin***
- ***dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban***
- ***úhrada všech DOAC jako léků 1. volby***

Zejména u seniorů je antikoagulační léčba důležitá:

- **vysoká prevalence FS – 10-30%** (v 9. dekádě)
- **vysoké rizikové skóre CHA₂DS₂-VA ~ 4** (v 9. dekádě)
- **pokles tromboembolických příhod**
- **pokles aterotrombotických příhod**
- **redukce mikrovaskulárního postižení**

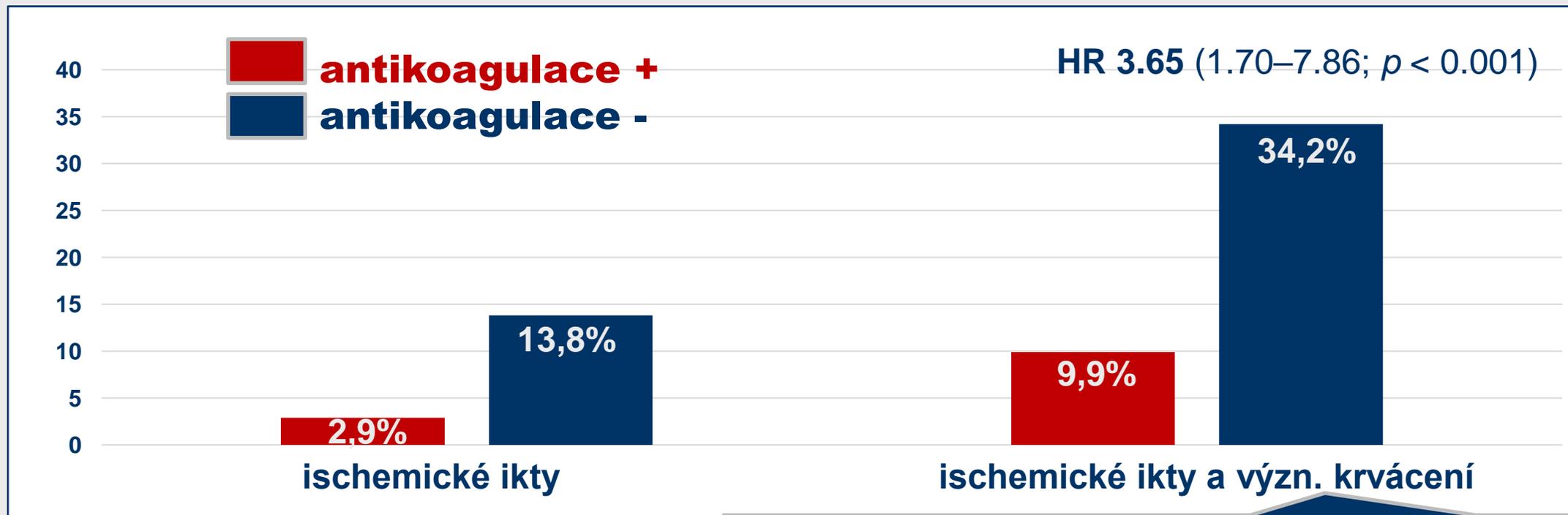
Významný pokles *tromboembolických mozkových příhod* u FS zejm. u seniorů

(≥75 let, real life study, Švédsko)



prevalence FS 47%, bez antikoagulační léčby 37% (bez reálné KI, resp. jen relativní KI pro věk, pády, anemii, demenci)

počet příhod (%) za 12 měs. sledování



vysoká účinnost a dostatečná bezpečnost antikoagulační léčby u seniorů s FS v 8. a 9. dekádě

Významný přínos antikoagulační léčby při FS u seniorů na *mikrovaskulární postižení* - snížení výskytu demence



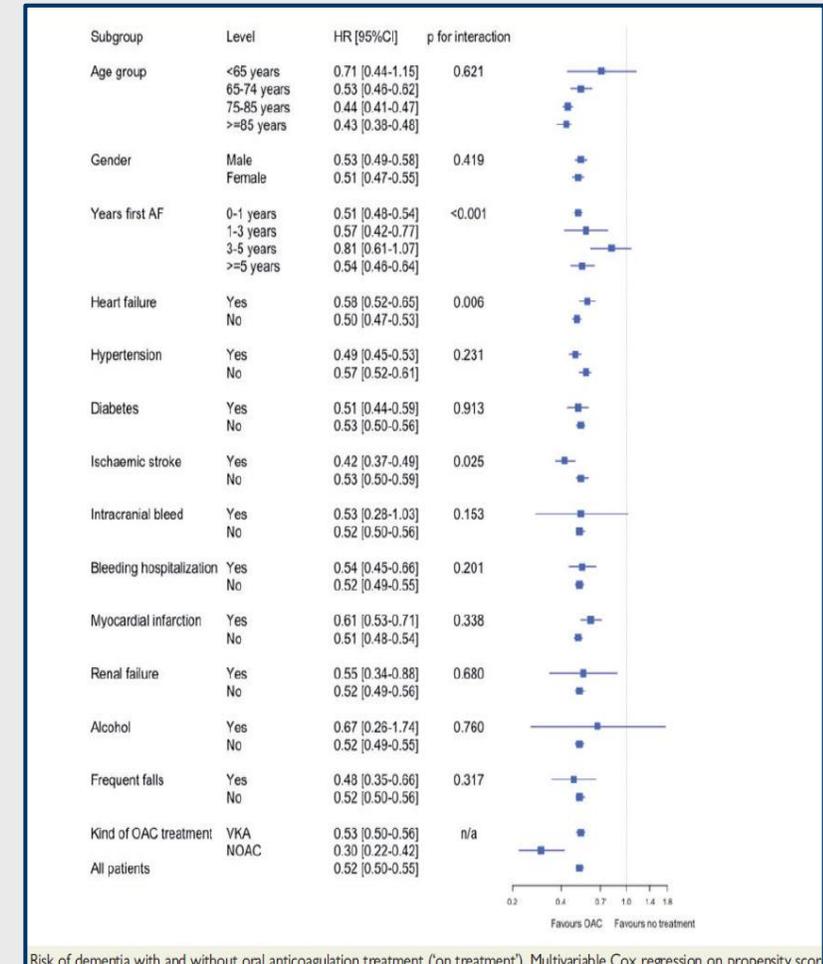
- švédský národní registr, N >1,5 mil. pac./roků

➤ **antikoagulace snížila výskyt demence o 29 % (RR 0,71; 0,68–0,74)**

➤ **nejvíce profitovali senioři >75 let**

➤ **riziko závažného krvácení při léčbě nebylo významně zvýšeno**

➤ **stejný efekt DOAC i warfarinu (HR 0,97; 0,67–1,4)**

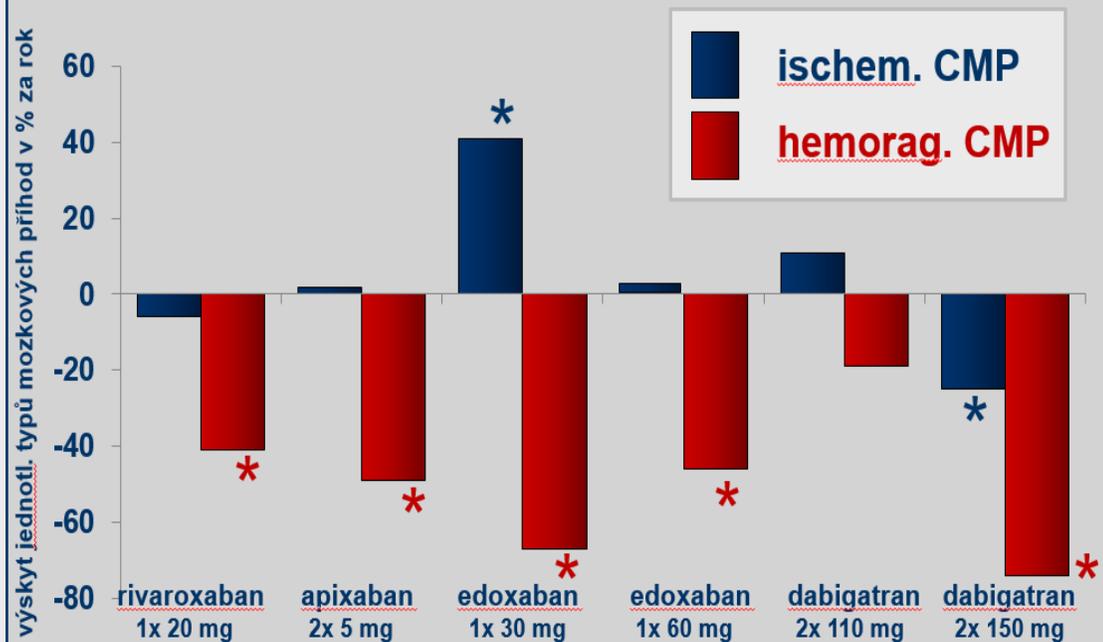


Risk of dementia with and without oral anticoagulation treatment (on treatment). Multivariable Cox regression on propensity score

V *iniciaci* antikoagulační léčby preferujeme DOAC, větší bezpečnost je dána poklesem velkých, zejm. *intrakraniálních krvácení*

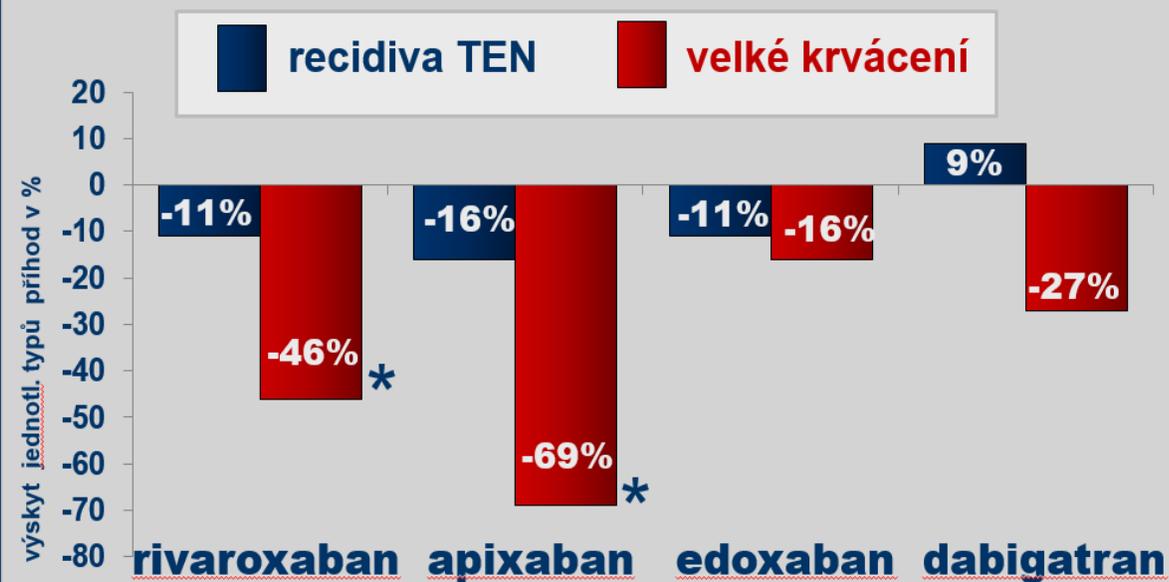
Efekt DOAC v profylaxi iktu při FS

(analýza ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE a RELY)



Efekt DOAC v léčbě tromboembolické nemoci (TEN)

(analýza st. EINSTEIN DVT+PE, AMPLIFY, HOKUSAI a RECOVER I+II)



Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.P.H., John V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elana M. Hain, M.D., M.P.H., Michael Torne, M.D., Hector R. Al-Khalid, Ph.D., Jack Anavek, M.D., Dan Han, M.D., Anne Aronson, M.D., Ph.D., M. Cecilia Rahn, M.D., Robert Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Cong Fahy, M.D., David Garcia, M.D., Margarita Castellà, Ph.D., Raymond J. Grant, M.D., George Grollman, M.D., Ph.D., Wong-Gook M.D., Antonio G. Hernandez, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Robert Hurler, M.D., Ph.D., Peter Janiak, M.D., David S. Lim, M.D., Jose Luis Lopez-Jordan, M.D., Peter Lau, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Frank R. Warren, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*

ABSTRACT

OBJECTIVE: Vitamin K antagonists are highly effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation but have several limitations. Apixaban is a novel oral direct factor Xa inhibitor that has been shown to reduce the risk of stroke in a similar population in comparison with apixiban.

DESIGN: In this randomized, double-blind trial, we compared apixaban (at a dose of 5 mg twice daily) with warfarin (target international normalized ratio, 2.0 to 3.0) in 18,201 patients with atrial fibrillation and at least one additional risk factor for stroke. The primary outcome was ischemic or hemorrhagic stroke or systemic embolism. The trial was designed to test for noninferiority, with no secondary objectives of testing for superiority with respect to the primary outcome and to the rates of major bleeding and death from any cause.

SETTING: The median duration of follow-up was 1.8 years. The rate of the primary outcome was 1.7% per year in the apixaban group, as compared with 1.6% per year in the warfarin group (hazard ratio with apixaban, 0.7% 95% confidence interval [CI], 0.6% to 0.8%; P=0.001 for noninferiority; P=0.01 for superiority). The rate of major bleeding was 2.3% per year in the apixaban group, as compared with 1.0% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.4% 95% CI, 0.3% to 0.5%; P<0.001). The rate of hemorrhagic stroke was 0.2% per year in the apixaban group, as compared with 0.7% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.3% 95% CI, 0.1% to 0.7%; P=0.001), and the rate of ischemic or nonfatal type of stroke was 0.6% per year in the apixaban group and 1.0% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.5% 95% CI, 0.4% to 0.7%; P=0.001).

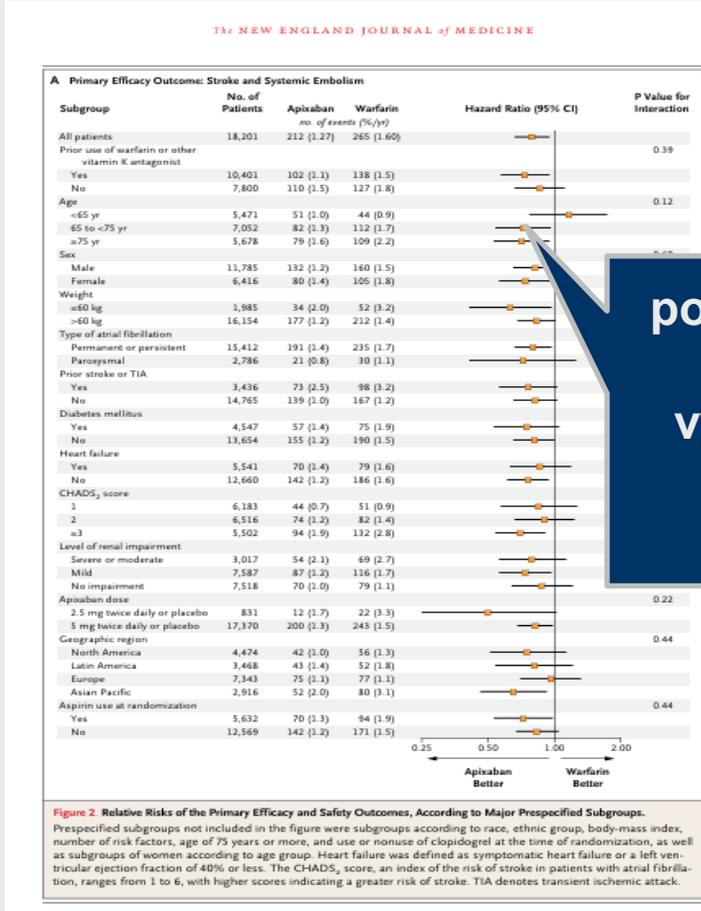
CONCLUSIONS: In patients with atrial fibrillation, apixaban was superior to warfarin in preventing stroke or systemic embolism, caused less bleeding, and resulted in lower mortality. (Funded by Bristol-Myers Squibb and Pfizer; ARISTOTLE ClinicalTrials.gov number, NCT00439844.)

The New England Journal of Medicine is published by the NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. No other uses without permission. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Platí to i pro seniory?

populace ve všech studiích (RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF) převážně v 8. deceniu

| | RE-LY Dabigatran | ROCKET-AF ² Rivaroxaban | ARISTOTLE ³ Apixaban | ENGAGE-AF ⁴ Edoxaban | Frail-AF ⁵ |
|---------------------------------|---------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Randomized, n | 18,113 | 18,164 | 18,201 | 21,105 | 1323 |
| Age, years | 72 +/- 9 | 73 [65-78] | 70 [63-76] | 72 [64-78] | 83 |
| Female, % | 37 | 40 | 35 | 38 | 38 |
| CHADS ₂ score ≥ 3, % | 32 | 87 | 30 | 53 | CHADSVASc 4 |
| Paroxysmal AF, % | 32 | 18 | 15 | 25 | |
| Prior stroke/TIA, % | 20 | 55 | 19 | 28 | 19 |
| VKA naíve, % | 50 | 38 | 43 | 41 | 0 |
| Aspirin use, % | 40 | 36 | 31 | 29 | |
| Median FU, years | 2.0 | 1.9 | 1.8 | 2.8 | 1 |
| Median TTR, % | 66 | 58 | 66 | 68 | 65-74% |

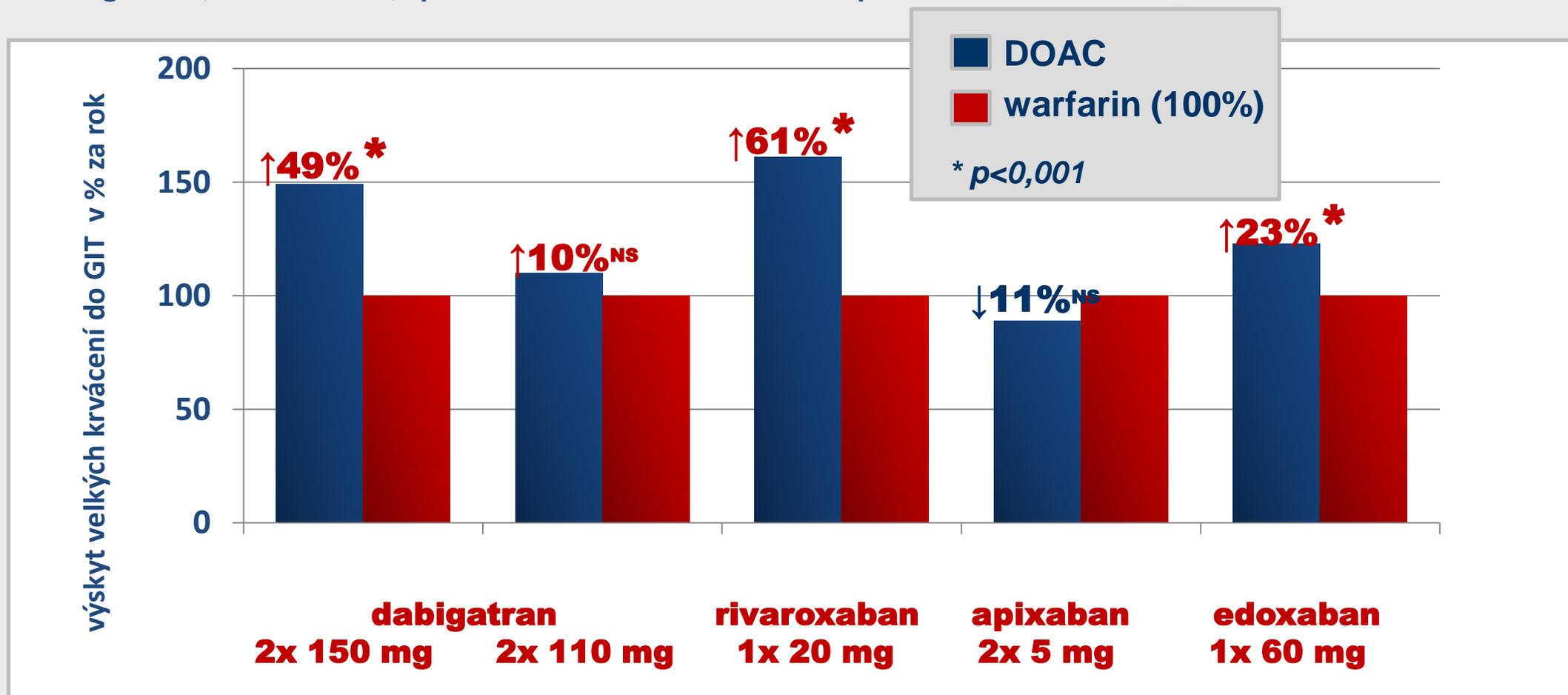


podskupinová analýza dokládá větší výhodnost DOAC ve vyšších věkových dekádách

„DOAC jsou bezpečnější neplatí plošně“

- s výjimkou apixabanu léčba DOAC zvyšuje riziko krvácení do GIT

- srovnání dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu s warfarinem v indikaci prevence iktu a SE u FS (ve studiích RELY, ROCKET AF a ARISTOTLE, hodn. ITT)



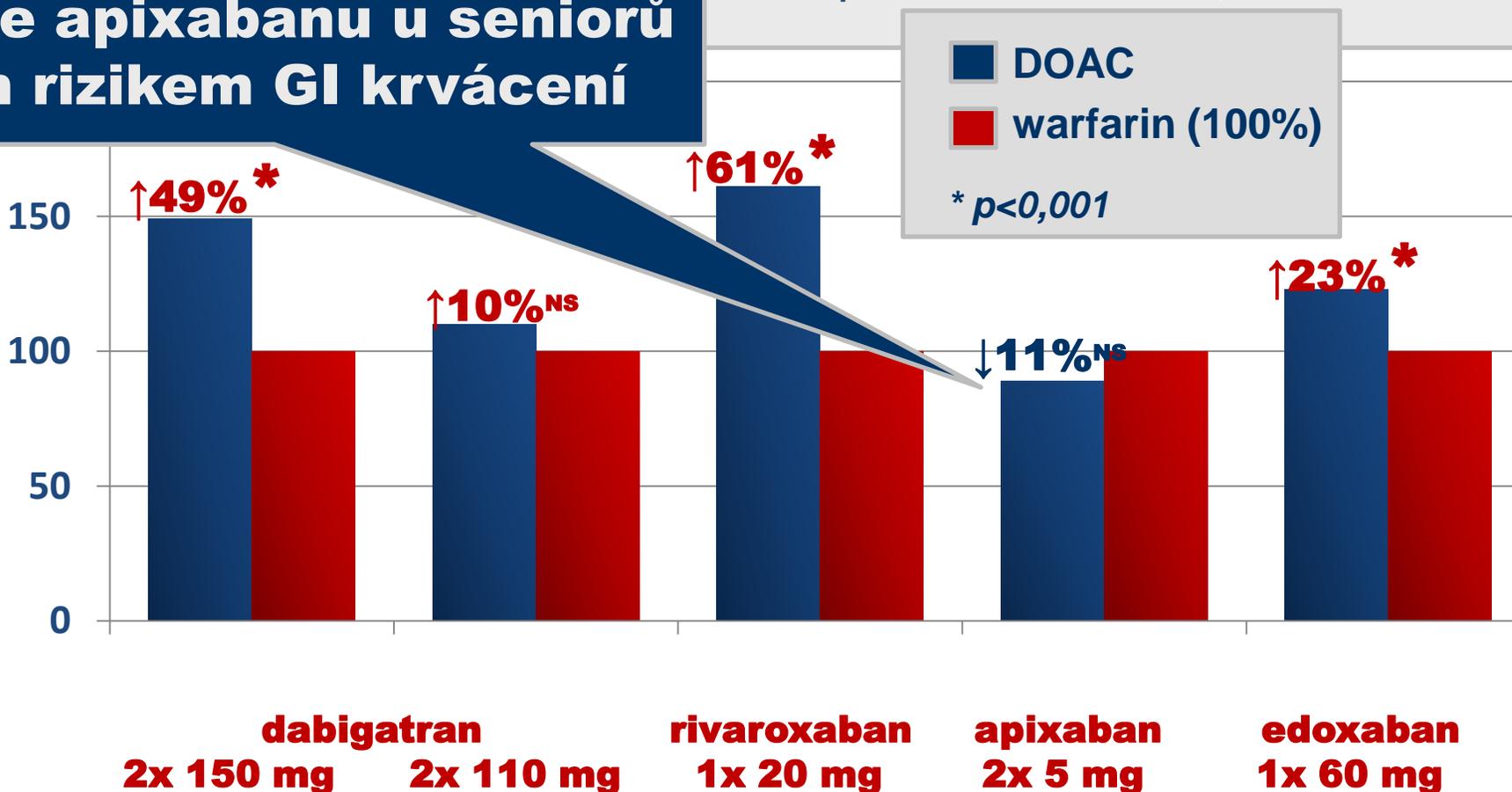
„DOAC jsou bezpečnější neplatí plošně“

- s výjimkou apixabanu léčba DOAC zvyšuje riziko krvácení do GIT

preferenze apixabanu u seniorů s vyšším rizikem GI krvácení

indikaci prevence iktu a SE u FS (ve studiích RELY, ROCKET AF a ARISTOTLE, hodn. ITT)

výskyt velkých krvácení do GIT v % za r



Máme převádět seniory s vysokým rizikem krvácení při fibrilaci síní z warfarinu na DOAC? Je převedení bezpečnější?

Studie FRAIL AF

randomizováno 1 330 pacientů, kteří splnili vstupní kritéria:

- věk >75 let (Ø věk 83 let), přítomnost dalších faktorů zvyšujících riziko krvácení (medián CHA₂ DS₂-VASc skóre 4)
- léčba warfarinem s uspokojivou kontrolou INR
- polovina převedena na DOAC, polovina ponechána na warfarinu
- sledování 12 měsíců

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial

Linda P.T. Joosten¹, MD, Sander van Doorn², MD, PhD, Peter M. van de Ven³, PhD, Bart T.G. Köhler, MD, MSc, Melchor C. Niemeijer⁴, MD, PhD, Hubertina L. Kooze⁵, MD, PhD, Martin E.W. Hienkes⁶, MD, PhD, Menno V. Hoorn⁷, MD, PhD, Moniek Krogh⁸, MD, PhD, Laura M. Faber⁹, MD, PhD, Nyssa M. Wiersma, MD, Wim F. Buijting¹⁰, PhD, Frits A.J. van't Hof-Antoni¹¹, MD, PhD, Krijn C. Rosse¹², PhD, Arno W. Hoes¹³, MD, PhD, Frans H. Rutten¹⁴, MD, PhD, Geert-Jan Geestma¹⁵, MD, PhD

BACKGROUND: There is ambiguity whether frail patients with atrial fibrillation managed with vitamin K antagonists (VKAs) should be switched to a non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC).

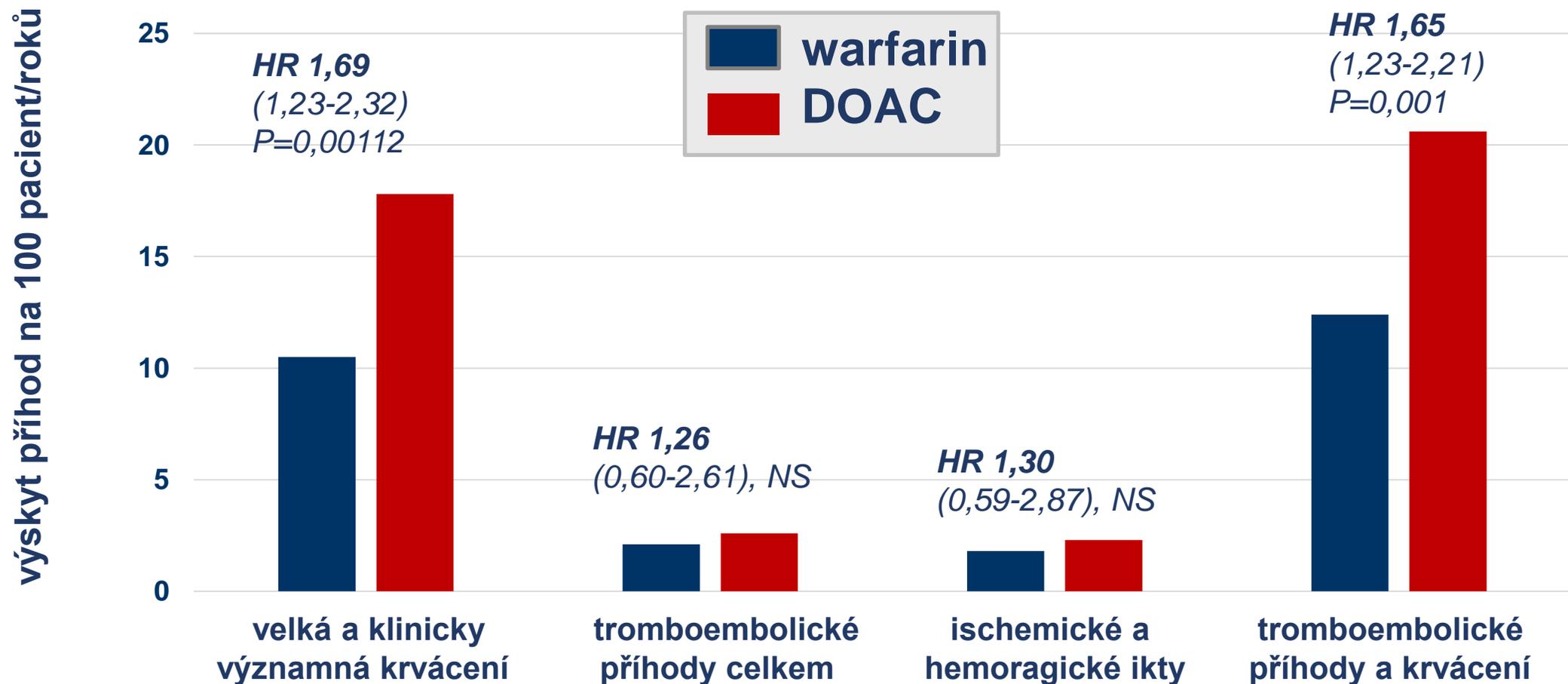
RESULTS: We conducted a pragmatic, multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. Older patients with atrial fibrillation living with frailty (≥75 years of age plus a Geriatric Frailty Indicator score ≥3) were randomly assigned to switch from international normalized ratio–guided VKA treatment to a NOAC or to continued VKA treatment. Patients with a glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m² or with valvular atrial fibrillation were excluded. Follow-up was 12 months. The cause-specific hazard ratio was calculated for occurrence of the primary outcome that was a major or clinically relevant nonmajor bleeding complication, whichever came first, accounting for death as a competing risk. Analyses followed the intention-to-treat principle. Secondary outcomes included thromboembolic events.

CONCLUSIONS: Switching international normalized ratio–guided VKA treatment to a NOAC in frail older patients with atrial fibrillation was associated with more bleeding complications compared with continuing VKA treatment, without an associated reduction in thromboembolic complications.

REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=FRAIL-AF&rank=1>; Unique identifier: 2017-00393-11. URL: <https://eudract.ema.europa.eu/>; Unique identifier: 6721 (FRAIL-AF study).

Key Words: anticoagulants • atrial fibrillation • frail elderly • oral anticoagulation • vitamin K

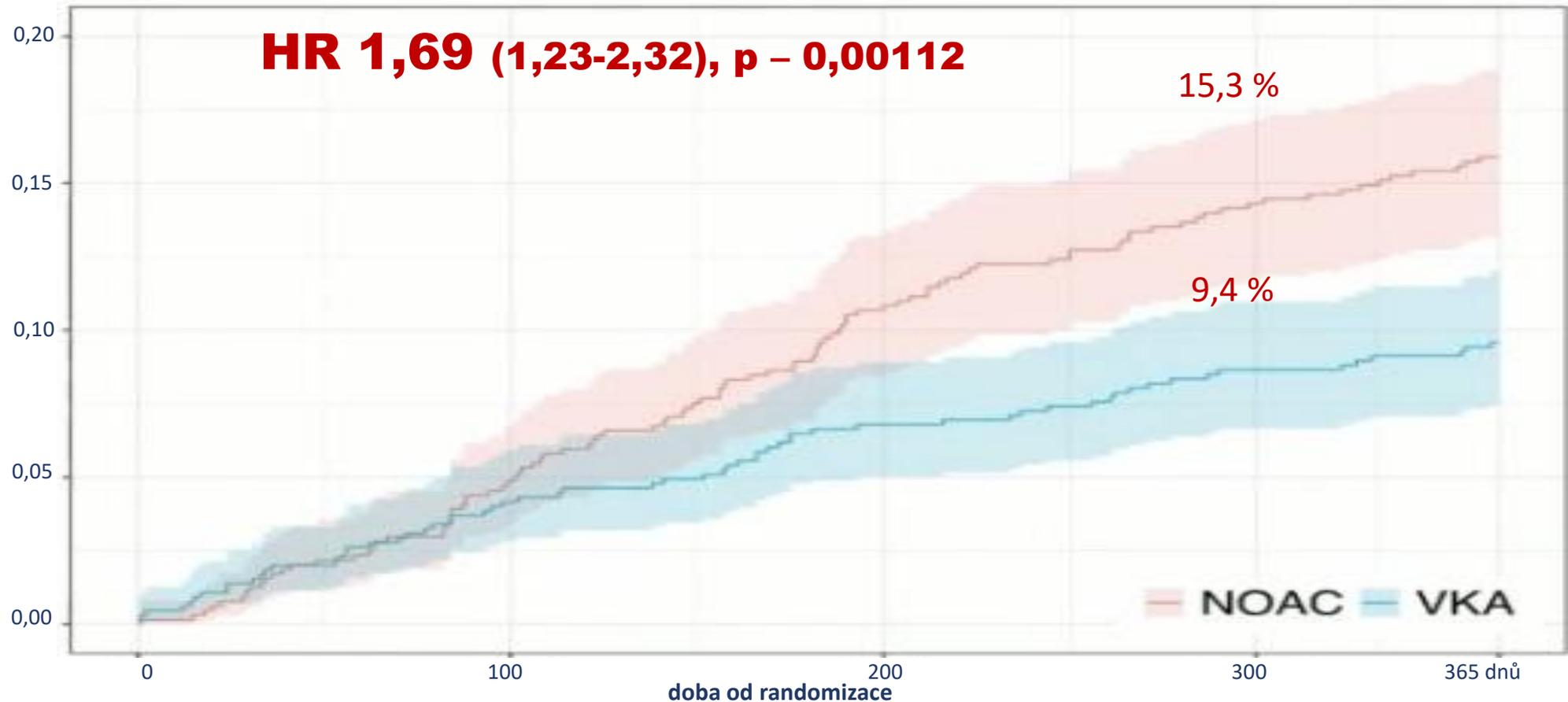
Převedení na DOAC zvýšilo u seniorů riziko krvácení a nesnížilo výskyt tromboembolizace



Vlastní převod z warfarinu na DOAC riziko krvácení nezvýšil – v prvních týdnech po převedení bez rozdílu

Incidenční křivky primárního ukazatele efektu (velká a klinicky významná krvácení), počet/1 000 pac./rok – studie FRAIL-AF

Kumulativní incidence primárního ukazatele účinku (velká a významná krvácení) - počet na 1 000 pacient/roků



Můžeme zevšeobecnit nálezy FRAIL AF?

Dominantní část nemocných s FS léčených antikoagulacii je v kategorii „senior frail/prefrail“

- analýza 309 tis. pacientů z USA s FS, Ø věk 78 let, vysoký CHA₂DS₂VASC 4,6
- jen 39% léčeno antikoagulancii (data z r. 2020)

Prevalence of Frailty and Associations with Oral Anticoagulant Prescribing in Atrial Fibrillation

Sahel B. Sangha, MD¹, Weiling Lu, PhD², Weiya Wang, MD MPH³, Subhendu Ganguli, MS⁴, Alesia S. Olshay, MD MPH⁵, Jane S. Saczynski, PhD⁶, Adam J. Rase, MD MSc⁷, Adik Kocovic, MD⁸, Wenjun Li, PhD⁹, Hong Yu, PhD^{10,11}, and David J. McManus, MD ScM¹²

BACKGROUND: Frailty is often cited as a barrier influencing oral anticoagulant (OAC) prescription in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). We sought to determine the prevalence of frailty and its association with OAC prescription in older veterans with NVAF.

METHODS: We used ICD-9 codes in Veterans Affairs (VA) records and Medicare claims data to identify patients with NVAF and CHA₂DS₂VASC ≥ 2 receiving oral OAC between February 2012 and September 2015. We examined rates of OAC prescription, further stratified by direct oral anticoagulant (DOAC) or vitamin K antagonist (VKA). Participants were characterized into 4 categories: non-frail, pre-frail, and frail based on a validated 30-item EDSS-derived frailty index. We examined interactions between frailty and OAC receipt, and frailty and type of OAC prescribed by regression models adjusted for factors related to OAC prescription.

RESULTS: Of 308,064 veterans with NVAF and a CHA₂DS₂VASC score ≥ 2, 224,828 (73%) were prescribed OAC (73% VKA). The mean age was 77.7 (±6) years. CHA₂DS₂VASC and ADLADL scores were 4.1 (±1.6) and 5.0 (±2.0) respectively. Approximately a third (30%) were frail, another third (32%) were pre-frail, and the remainder were not frail. Veterans prescribed OAC were younger, had higher bleeding risk, and were less likely to be frail than participants not receiving OAC (all p<0.001). After adjustment for factors associated with OAC use, pre-frail (OR 0.89, 95% CI 0.87-0.91) and frail (OR 0.66, 95% CI 0.64-0.68) veterans were significantly less likely to be prescribed OAC, per frail (OR 0.27, 95% CI 0.25-0.31) and frail (OR 0.17, 95% CI 0.15-0.19) veterans were significantly more likely than non-frail veterans to be prescribed a DOAC than a VKA.

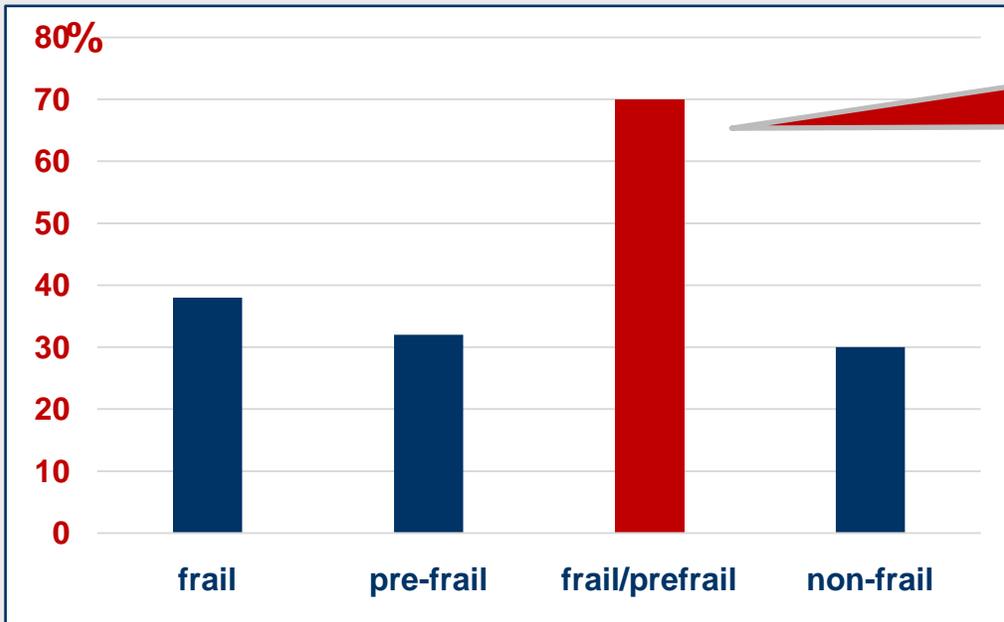
CONCLUSIONS: There are high rates of frailty among older veterans with NVAF. Frailty using an EDSS-derived index is associated with decreased OAC prescription, especially with DOACs and anti-Xa agents.

KEY WORDS: oral anticoagulant and anti-Xa agents.

Ann Intern Med 2021;174(10):1463-1471.
DOI: 10.1001/ajph.2021.06834

INTRODUCTION

Anticoagulation (OAC) decision-making in older individuals with atrial fibrillation (AF) is complex since age is associated both with an elevated risk for stroke from untreated AF and bleeding complications with oral anticoagulation (OAC).¹ In addition to advancing age, stroke risk ratios strongly to comorbid conditions that are prevalent among older adults, including hypertension and diabetes. Despite the fact that older AF patients are frequently at higher risk for stroke than younger patients, up to 40% of patients above the age of 65 years remain untreated with OAC in national registries.² Furthermore, for each decade after age 75, 15% lower rates of OAC prescription are observed, suggesting that age-related factors strongly influence OAC decision-making.³ When accepted, there is concern for withholding OAC in older adults, clinicians frequently point to concerns for falls and potential frailty as key factors that influence bleeding risk.⁴ Frailty is a condition associated with aging that results from depleted physiological reserve and is associated with increased vulnerability to illness in the face of stressors.⁵ Since cardiovascular disease can cause multiple organ systems, it can contribute directly to frailty.⁶ Whether frailty is associated with OAC prescribing patterns is unclear, with several studies suggesting that frail AF patients are less likely to receive OAC than non-frail patients,⁷⁻¹¹ and other studies finding no association between frailty and OAC prescribing.¹²⁻¹⁴



70% pacientů s fibrilací síní je v kategorii „křehkých seniorů“

**S vysokou mírou pravděpodobnosti se
dají výsledky studie FRAIL AF
generalizovat na celou populaci
seniorů
(≈70% seniorů splňuje vstupní kritéria)**

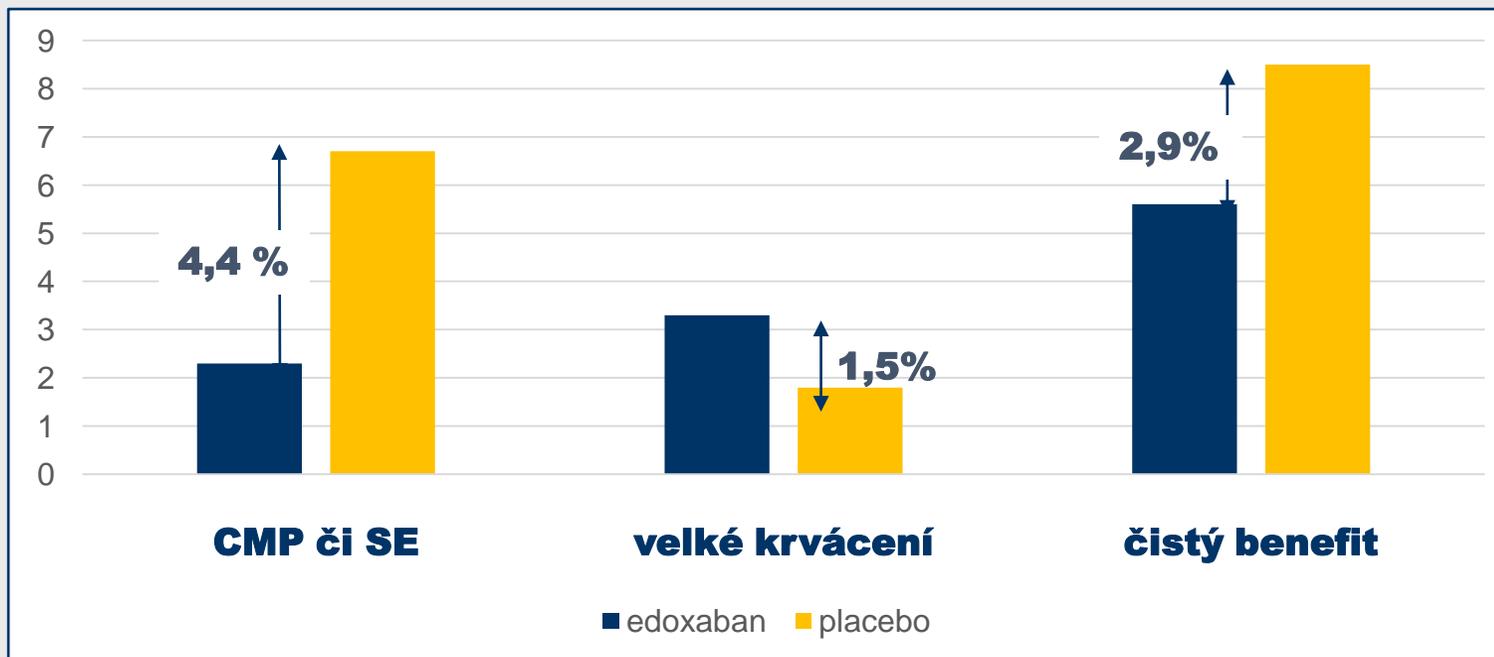
**seniory s fibrilací síní na zavedené léčbě
warfarinem nepřevádět na DOAC**

Při velmi vysokém riziku krvácení je možno u seniorů redukovat dávku DOAC, i malá dávka je lepší než vynechání antikoagulace

Antikoagulační léčba s podáním nízkých dávek DOAC u seniorů >80 let – je účinná a bezpečná!

N-984 pac. v 9. deceniu s FS, **léčba 1/4 běžné dávky edoxabanu (15 mg denně)**

- snížení CMP a syst. embolizace o relat. 66%, resp. absol. 4,4%
- zvýšení výskytu velkých krvácení o absol. 1,5%



Na každých 22 léčených zabráníme jednomu iktu za cenu nárůstu jednoho velkého krvácení na každých 75 léčených

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE

Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation

K. Ohmura, M. Akao, T. Yoshida, M. Kawata, O. Okazaki, S. Akashi, K. Eshima, K. Tanigawa, M. Fukuzawa, T. Hayashi, M. Akishita, G.-Y. Li, and T. Yamashita, for the ELDERABLE AF Consortium and Investigators

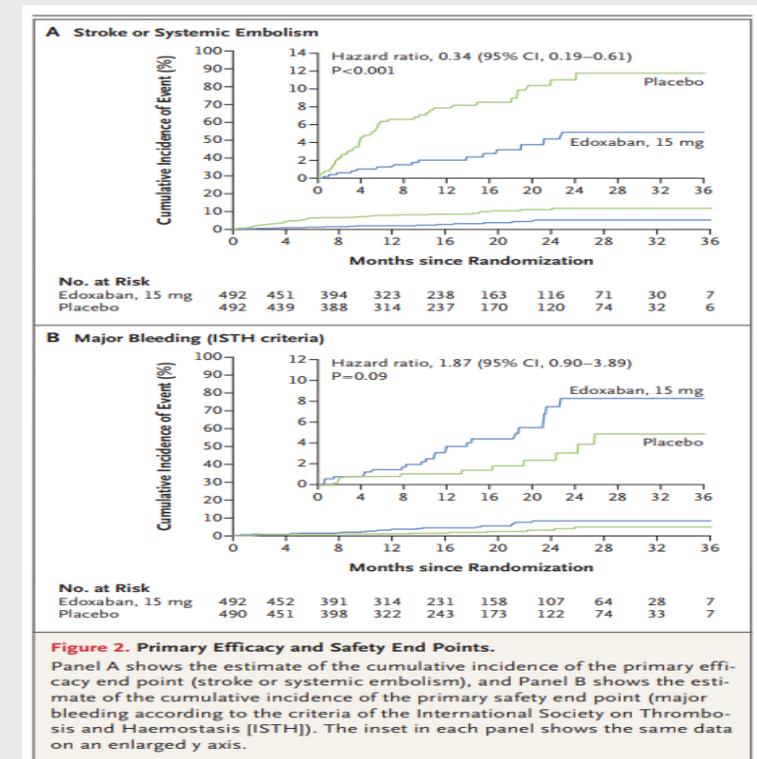
ABSTRACT

BACKGROUND: Implementation of appropriate oral anticoagulant treatment for the prevention of stroke in very elderly patients with atrial fibrillation is challenging because of concerns regarding bleeding.

DESIGN: We conducted a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, event-driven trial to compare a once-daily 15-mg dose of edoxaban with placebo in elderly Japanese patients (≥80 years of age) with nonvalvular atrial fibrillation who were not considered to be appropriate candidates for oral anticoagulant therapy as doses approved for stroke prevention. The primary efficacy end point was the composite of stroke or systemic embolism, and the primary safety end point was major bleeding according to the definition of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

RESULTS: A total of 984 patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive a daily dose of 15 mg of edoxaban (492 patients) or placebo (492 patients). A total of 661 patients completed the trial, and 303 discontinued (158 withdrew, 145 died, and 20 had other reasons); the numbers of patients who discontinued the trial were similar in the two groups. The annualized rate of stroke or systemic embolism was 2.7% in the edoxaban group and 6.7% in the placebo group (hazard ratio, 0.36; 95% confidence interval [CI], 0.19 to 0.61; P<0.001), and the annualized rate of major bleeding was 3.3% in the edoxaban group and 1.8% in the placebo group (hazard ratio, 1.87; 95% CI, 0.90 to 3.89; P=0.09). There were substantially more events of gastrointestinal bleeding in the edoxaban group than in the placebo group. There was no substantial between-group difference in death from any cause (0.9% in the edoxaban group and 10.2% in the placebo group; hazard ratio, 0.97; 95% CI, 0.69 to 1.36).

CONCLUSIONS: In very elderly Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation who were not appropriate candidates for standard doses of oral anticoagulants, a once-daily 15-mg dose of edoxaban was superior to placebo in preventing stroke or systemic embolism and did not result in a significantly higher incidence of major bleeding than placebo. (Funded by Daiichi Sankyo; ELDERABLE-AF ClinicalTrials.gov number, NCT02026693.)



Kdy redukovat dávku DOAC?

- v eliminaci a v riziku lékových interakcí zvyšujících expozici není významný rozdíl mezi jednotlivými xabany – zdvojnásobení koncentrace při souč. léčbě verapamilem, amiodaronem,...
- u dabigatranu je navíc vysoké riziko kumulace při snížení ClCr, významné je snížení absorpce při komedikaci s PPI
- u seniorů je vyšší riziko polyfarmacie a lékové interakce, snížení renálních funkcí i malnutrice

Volba optimální dávky DOAC u FS

| DOAC | standardní dávka |
|--------------------|-------------------------|
| dabigatran | 2 x 150 mg |
| rivaroxaban | 1 x 20 mg |
| apixaban | 2 x 5 mg |
| edoxaban | 1 x 60 mg |

vždy, nejsou-li podmínky pro redukci dávky, tj.:

- při stavech zvyšujících významně expozici léčiva
- zvyšujících riziko krvácení

Redukce dávky - doporučení SPC

J. Stuby et al.

Thrombosis Research 238 (2024) 1–10

Table 2
Dose adjustment for DOACs and VKAs for treatment of AF and acute VTE.

| | apixaban | Edoxaban | Dabigatran | Rivaroxaban | VKAs |
|------------------------------|--|---|---|--|--------------------|
| Pharmakokinetics | | | | | |
| Half-life, hours | 8–15 | 9–14 | 12–14 ² | 9–13 | 8–160 ⁵ |
| Metabolism/ transport | CYP3A4/P-gp | | | CYP3A4/P-gp | CYP2C9/ 3A4 |
| Renal elimination, % | 25 | | | 33 | 0 |
| fibrilace síní | | | | | |
| Standard dose | 2 × 5 mg | | | 1 × 20 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | 2 × 2.5 mg | | | 1 × 15 mg | INR 2–3 |
| Indications for reduction | If ≥2 of the following: <ul style="list-style-type: none">• Age ≥ 80 years• Body weight ≤ 60 kg• Serum creatinine ≥133 μmol/l | <ul style="list-style-type: none">• Body weight ≤ 60 kg• Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | <ul style="list-style-type: none">• Age ≥ 80 years• Concomitant use of moderate P-gp inhibitor⁴• Increased bleeding risk | If CrCl 15–50 ml/min | – |
| akutní TEN | | | | | |
| Standard dose | First 7 days: 2 × 10 mg After: 2 × 5 mg | | First 5 days: LMWH After: 2 × 150 mg | First 3 weeks: 2 × 15 mg After: 1 × 20 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | None | 1 × 30 mg | None ⁵ | None | INR 2–3 |
| Indications for reduction | – | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none">• CrCl 15–50 ml/min• Body weight ≤ 60 kg• Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | – | – | – |

redukce dávky při 2 a více faktorech:
 ➤ věk ≥80 let
 ➤ hmotnost ≥60 kg
 ➤ kreatinin ≥133 umol/l

žádné doporučení

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CrCl, creatinine clearance; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; P-gp, P-glycoprotein; VKAs, vitamin K antagonists; VTE, venous thromboembolism.

¹ Potent P-gp inhibitors: e.g., cyclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazole.

² CrCl <30 ml/min: 28 h.

³ United States: 2 × 75 mg if CrCl 15–30 ml/min.

Redukce dávky - doporučení SPC

J. Stuby et al.

Thrombosis Research 238 (2024) 1–10

Table 2
Dose adjustment for DOACs and VKAs for treatment of AF and acute VTE.

| | Apixaban | edoxaban | VKAs |
|------------------------------|--|---|--------------------|
| Pharmakokinetics | | | |
| Half-life, hours | 8–15 | 9–14 | 8–160 ⁵ |
| Metabolism/ transport | CYP3A4/P-gp | Minimal (CYP3A4)/P-gp | CYP2C9/ 3A4 |
| Renal elimination, % | 25 | 50 | 0 |
| fibrilace síní | | | |
| Standard dose | 2 × 5 mg | 1 × 60 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | 2 × 2.5 mg | 1 × 30 mg | INR 2–3 |
| Indications for reduction | If ≥2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 80 years • Body weight ≤ 60 kg • Serum creatinine ≥133 μmol/l | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–50 ml/min • Body weight ≤ 60 kg • Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | – |
| akutní TEN | | | |
| Standard dose | First 7 days: 2 × 10 mg After: 2 × 5 mg | First 5 days: LMWH After: 1 × 60 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | None | 1 × 30 mg | INR 2–3 |
| Indications for reduction | – | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–50 ml/min • Body weight ≤ 60 kg • Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | – |

redukce dávky při 1 a více faktorech:

- věk ≥80 let
- hmotnost ≥60 kg
- CrCl 15-50 ml/min
- léčba inhib. P-gp

redukce dávky při 1 a více faktorech:

- věk ≥80 let
- hmotnost ≥60 kg
- CrCl 15-50 ml/min
- léčba inhib. P-gp

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CrCl, creatinine clearance; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; P-gp, P-glycoprotein; VKAs, vitamin K antagonists; VTE, venous thromboembolism.

¹ Potent P-gp inhibitors: e.g., cyclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazole.
² CrCl <30 ml/min: 28 h.
³ United States: 2 × 75 mg if CrCl 15–30 ml/min.

Redukce dávky - doporučení SPC

J. Stuby et al.

Thrombosis Research 238 (2024) 1–10

Table 2
Dose adjustment for DOACs and VKAs for treatment of AF and acute VTE.

| | Apixaban | Edoxaban | dabigatran | |
|---------------------------|--|---|---|--------------------------|
| Pharmakokinetics | | | | |
| Half-life, hours | 8–15 | 9–14 | 12–14 ² | |
| Metabolism/ transport | CYP3A4/P-gp | Minimal (CYP3A4)/P-gp | Glucuronidation (to metabolites)/P-gp | |
| Renal elimination, % | 25 | 50 | >80 | |
| fibrilace síní | | | | |
| Standard dose | 2 × 5 mg | 1 × 60 mg | 2 × 150 mg | |
| Reduced dose | 2 × 2.5 mg | 1 × 30 mg | 2 × 110 mg | |
| Indications for reduction | If ≥2 of the following: <ul style="list-style-type: none">• Age ≥ 80 years• Body weight ≤ 60 kg• Serum creatinine ≥133 μmol/l | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none">• CrCl 15–50 ml/min• Body weight ≤ 60 kg• Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | If ≥1 of the following: ³ <ul style="list-style-type: none">• CrCl 30–50 ml/min• Age ≥ 80 years• Concomitant use of moderate P-gp inhibitor⁴• Increased bleeding risk | If CrCl 15–50 ml/min – |
| akutní TEN | | | | |
| Standard dose | First 7 days: 2 × 10 mg After: 2 × 5 mg | First 5 days: LMWH After: 1 × 60 mg | First 5 days: LMWH After: 2 × 150 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | None | 1 × 30 mg | None ⁵ | After: 1 × 20 mg None |
| Indications for reduction | – | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none">• CrCl 15–50 ml/min• Body weight ≤ 60 kg• Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | – | INR 2–3 – |

redukce dávky při 1 a více faktorech:
 ➤ věk ≥80 let
 ➤ ClCr 30-50 ml/min
 ➤ léčba inhib. P-gp
 ➤ riziko krvácení

žádné doporučení

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CrCl, creatinine clearance; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; P-gp, P-glycoprotein; VKAs, vitamin K antagonists; VTE, venous thromboembolism.

¹ Potent P-gp inhibitors: e.g., cyclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazole.
² CrCl <30 ml/min: 28 h.
³ United States: 2 × 75 mg if CrCl 15–30 ml/min.

Redukce dávky - doporučení SPC

J. Stuby et al.

Thrombosis Research 238 (2024) 1–10

Table 2
Dose adjustment for DOACs and VKAs for treatment of AF

| | Apixaban | Edoxaban | rivaroxaban | KAs |
|------------------------------|--|---|---|---------------------------|
| Pharmakokinetics | | | | |
| Half-life, hours | 8–15 | 9–14 | 9–13 | 8–160 ⁵ |
| Metabolism/ transport | CYP3A4/P-gp | Minim | CYP3A4/P-pg | CYP2C9/ 3A4 |
| Renal elimination, % | 25 | 50 | 33 | 0 |
| Standard dose | 2 × 5 mg | 1 × 60 mg | 1 × 20 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | 2 × 2.5 mg | 1 × 30 mg | 1 × 15 mg | INR 2–3 |
| Indications for reduction | If ≥2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 80 years • Body weight ≤ 60 kg • Serum creatinine ≥133 μmol/l | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–50 ml/min • Body weight ≤ 60 kg • Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 30–50 ml/min • Age ≥ 80 years • Concomitant use of moderate P-gp inhibitor² • Increased bleeding risk³ | If CrCl 15–50 ml/min – |
| Standard dose | First 7 days: 2 × 10 mg After: 2 × 5 mg | First 5 days: LMWH After: 1 × 60 mg | First 3 weeks: 2 × 15 mg After: 1 × 20 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | None | 1 × 30 mg | None ⁵ | INR 2–3 |
| Indications for reduction | – | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–50 ml/min • Body weight ≤ 60 kg • Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | – | – |

redukce dávky při 1 a více faktorech:
 ➤ věk ≥80 let
 ➤ **CrCl 15-50 ml/min**
 ➤ léčba inhib. P-gp
 ➤ riziko krvácení

žádné doporučení

fibrilace síní

akutní TEN

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CrCl, creatinine clearance; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; P-gp, P-glycoprotein; VKAs, vitamin K antagonists; VTE, venous thromboembolism.

¹ Potent P-gp inhibitors: e.g., cyclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazole.

² CrCl <30 ml/min: 28 h.

³ United States: 2 × 75 mg if CrCl 15–30 ml/min.

Volba optimální dávky DOAC u ES

| DOAC | redukováná dávka |
|--------------------|-----------------------------|
| dabigatran | 2 x 110 mg |
| rivaroxaban | 1 x 15 mg, ev. 1 x 10 mg |
| apixaban | 2 x 2,5 mg |
| edoxaban | 1 x 30 mg |

stavy zvyšující expozici léčiva:

- nízká hmotnost
- lékové interakce (↑ dostupnosti,...)
- snížená eliminace (↓ ClCr)

stavy zvyšující riziko krvácení:

- „křehký pacient“ (senior, stav po iktu, anamnéza krvácení,...)
- **kombinace dvou a více faktorů je indikací pro redukci dávky**
- **při jednom významném faktoru rovněž dávku redukuje**
- **při jednom méně významném faktoru individuálně zvažujeme**

léčiva často a významně zvyšující expozici DOAC:
verapamil, amiodaron, makrolid. ATB, ...

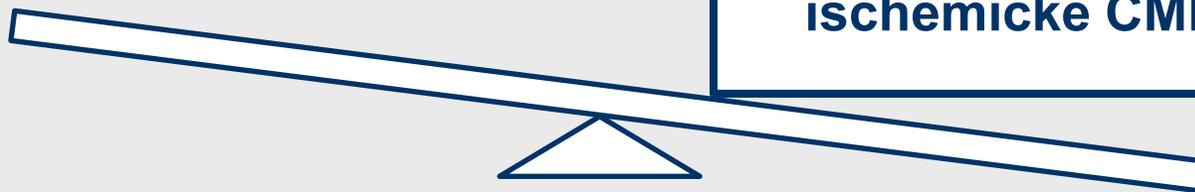
Poměr risk/benefit je u seniorů významně vyšší ve prospěch antikoagulační léčby

větší riziko krvácení

- multimorbidita
- polyfarmacie
- riziko traumat/pádů
- poruchy paměti/demence
- snížení renálních a jaterních funkcí
- malnutrice

větší prevalence tromboembolických stavů, větší riziko tromboembolizace i větší závažnost příhod

- multimorbidita (T2DM, srdeční selhání, hypertenze, anamn. iktu, ...)
- vysoké CHA₂DS₂VA skóre (Ø hodnota u seniorů ≈4)
- vyšší mortalita u plicní embolizace, ischemické CMP,...



Děkuji za pozornost



Antikoagulační profylaxe TEN po náhradě nosných kloubů

prevence
TEN (DVT a PE)

léčba TEN
(DVT a PE)

profylaxe
rekurence TEN

- ***LMWH / warfarin***
- ***rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban***
- ***úhrada DOAC u všech nemocných:
po náhradě nosných kloubů (2-6 týdnů)***

Antikoagulační léčba akutní TEN



- **LMWH** → **warfarin** či **dabigatran** nebo **edoxaban**
- **od počátku apixaban** či **rivaroxaban**
- **úhrada NOAC u všech nemocných:**
- **3 měs. u sekund. TEN (příčina odezněla)**
- **6 měs. u nezjištěné příčiny**
- **12 měs. u recidiv. TEN a ↑↑↑ trombofilie**

Prolongace antikoagulační léčby TEN

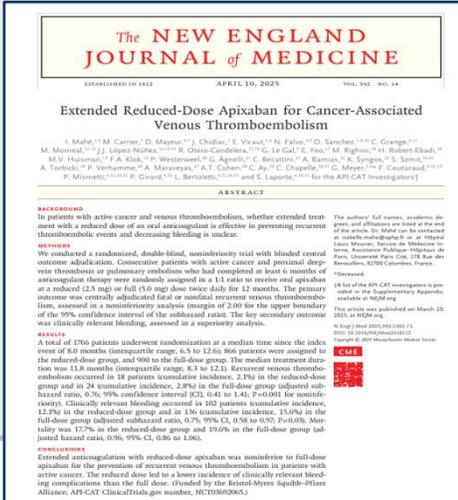
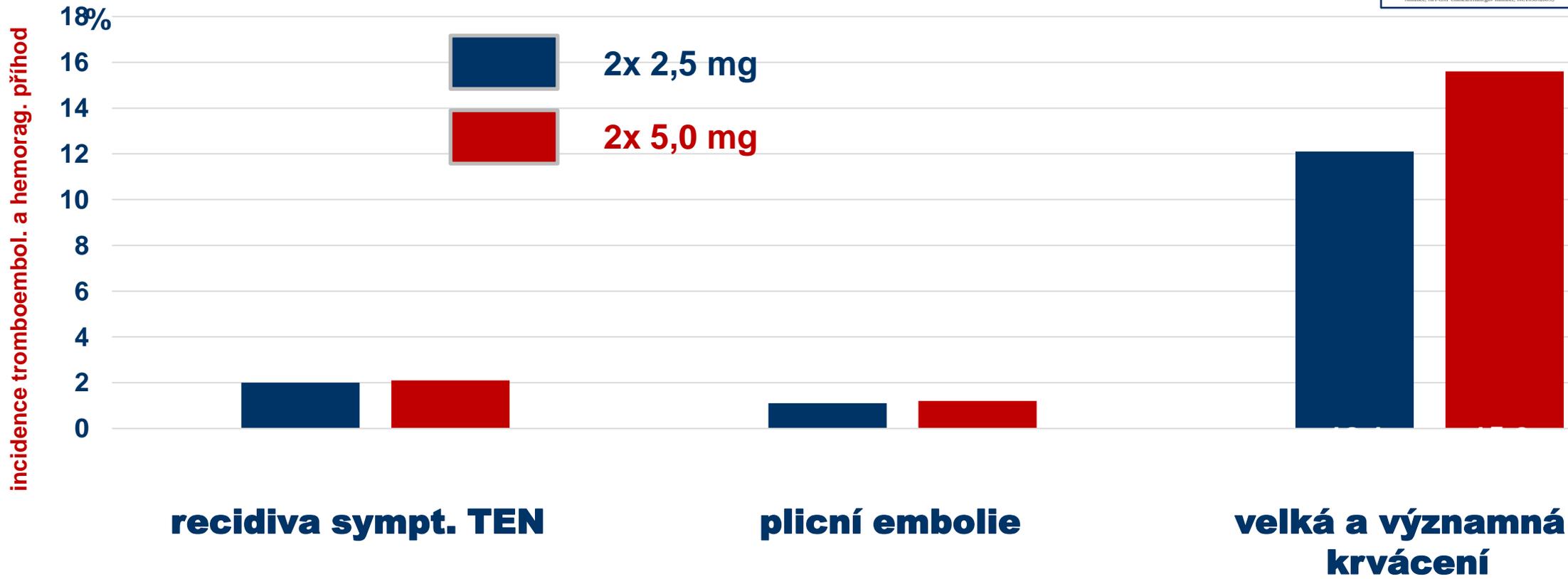
– u seniorů vždy redukovanou dávkou



- **warfarin**
- **dabigatran, rivaroxaban, apixaban**
- **sulodexid**
- **ASA**
- **úhrada DOAC > rok jen po schválení revizním lékařem, možno užít sulodexid či protidest. lék – kys. acetylsalicylovou**

Redukovaná dávka DOAC v prolongaci léčby TEN u seniorů s onkologickým onemocněním

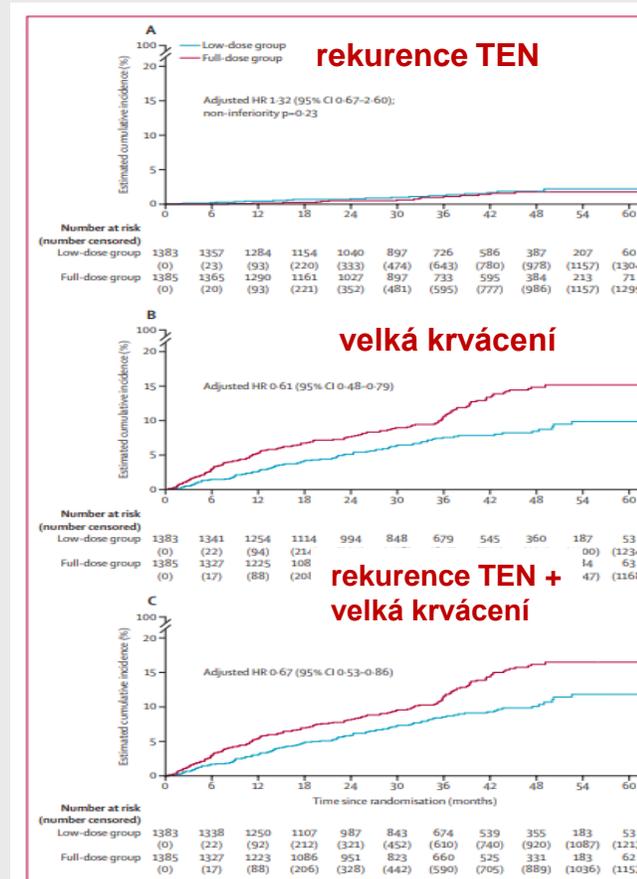
prolongace léčby apixabanem (2x 2,5 mg vs. 2x 5 mg) po lege artis léčbě TEN 6-12 měsíců, N-1 766 pac., medián věku 69 let, API-CAT trial, 2025



Těž v prolongaci profylaxe TEN u neonekolog. seniorů je poloviční dávka DOAC výhodnější

(po ukončení léčebné strategie 6-12 měs. léčby tromboembolické nemoci)

- pacienti léčení lege artis plnou dávkou DOAC po dobu 6-12 měsíců v indikaci léčby flebotrombózy
- přítomnost vyššího rizika recurence TEN s indikací **prolongace léčby** (first unprovoked venous thromboembolism, recurrent venous thromboembolism, presence of persistent risk factors, or other clinical situations considered to be a high risk of recurrence)
- redukovaná (poloviční) dávka vs. dávka plná po dalších 60 měs.



plná dávka sice snížila recurenci TEN, rozdíl klinicky nepodstatný

plná dávka významně zvýšila riziko velkých krvácení

celkový benefit (rekurence TEN + velká krvácení) ve prospěch redukované dávky DOAC

Figure 2: Cumulative incidence of outcomes during the treatment period in the intention-to-treat population (A) Cumulative incidence of symptomatic recurrent venous thromboembolism during the treatment period (primary outcome). (B) Cumulatively relevant non-major bleeding during the treatment period (first key secondary outcome). (C) Cumulative incidence of symptomatic recurrent venous thromboembolism, major bleeding, or clinically relevant non-major bleeding (net clinical benefit) during the treatment period (second key secondary outcome). Adjustment was based on randomisation strata. HR=hazard ratio.

Extended treatment of venous thromboembolism with reduced-dose versus full-dose direct oral anticoagulants in patients at high risk of recurrence: a non-inferiority, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint trial

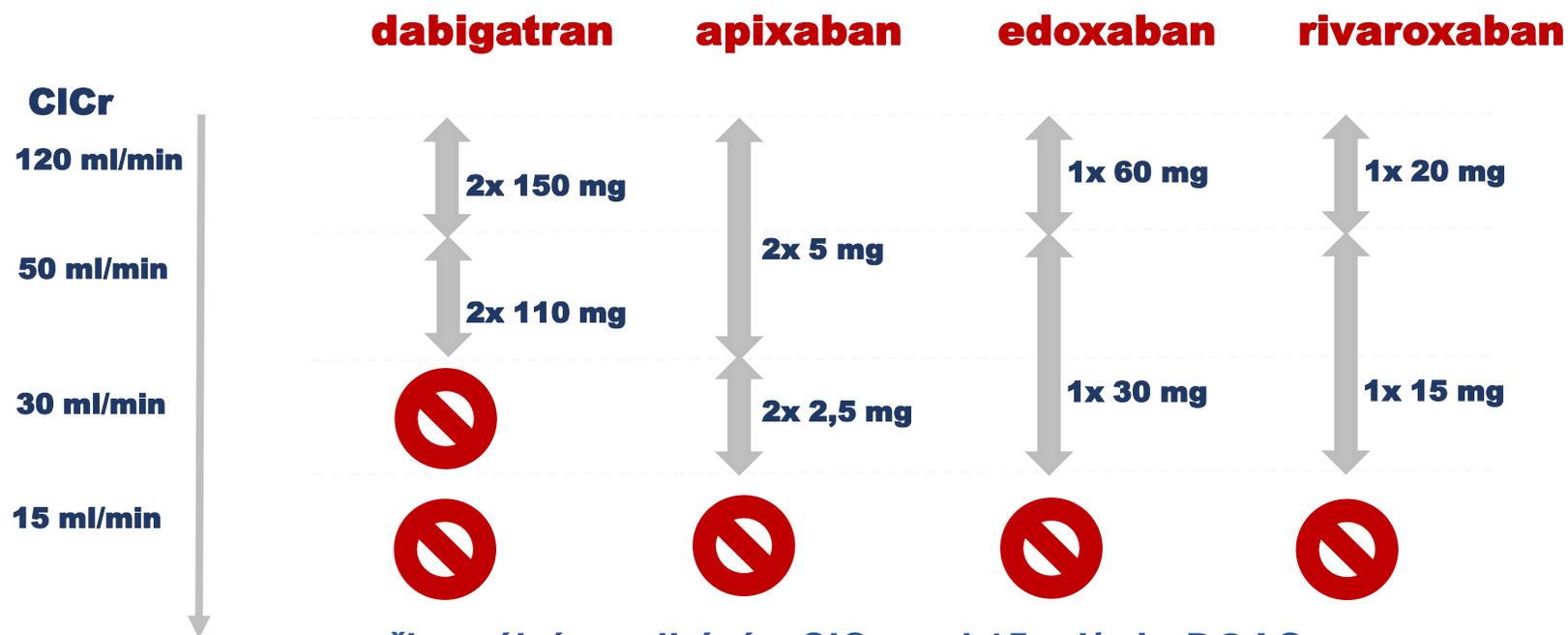
Summary

Patients with venous thromboembolism at high risk of recurrence for whom extended treatment with direct oral anticoagulants has been indicated, the reduced-dose treatment was non-inferior to full-dose treatment. The reduced-dose treatment was associated with a lower risk of recurrent venous thromboembolism, major bleeding, or clinically relevant non-major bleeding (net clinical benefit) compared with full-dose treatment.

Introduction

Patients with venous thromboembolism (VTE) at high risk of recurrence for whom extended treatment with direct oral anticoagulants (DOACs) has been indicated, the reduced-dose treatment was non-inferior to full-dose treatment. The reduced-dose treatment was associated with a lower risk of recurrent VTE, major bleeding, or clinically relevant non-major bleeding (net clinical benefit) compared with full-dose treatment.

Dávkování DOAC v indikaci fibrilace síní v závislosti na renálních funkcích



při renálním selhání s CrCl pod 15 ml/min DOAC
kontraindikována, resp. dabigatran již při CrCl pod 30
ml/min, jediným antikoagulanciem warfarin

Table 2
Dose adjustment for DOACs and VKAs for treatment of AF and acute VTE.

| | Apixaban | Edoxaban | Dabigatran | Rivaroxaban | VKAs |
|------------------------------|--|---|---|---|--------------------|
| Pharmakokinetics | | | | | |
| Half-life, hours | 8–15 | 9–14 | 12–14 ² | 9–13 | 8–160 ⁶ |
| Metabolism/ transport | CYP3A4/P-gp | Minimal (CYP3A4)/P-gp | Glucuronidation (to active metabolites)/P-gp | CYP3A4/P-gp | CYP2C9/ 3A4 |
| Renal elimination, % | 25 | 50 | >80 | 33 | 0 |
| AF | | | | | |
| Standard dose | 2 × 5 mg | 1 × 60 mg | 2 × 150 mg | 1 × 20 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | 2 × 2.5 mg | 1 × 30 mg | 2 × 110 mg | 1 × 15 mg | INR 2–3 |
| Indications for reduction | If ≥2 of the following: <ul style="list-style-type: none">• Age ≥ 80 years• Body weight ≤ 60 kg• Serum creatinine ≥133 μmol/l | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none">• CrCl 15–50 ml/min• Body weight ≤ 60 kg• Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | If ≥1 of the following: ³ <ul style="list-style-type: none">• CrCl 30–50 ml/min• Age ≥ 80 years• Concomitant use of moderate P-gp inhibitor⁴• Increased bleeding risk | If CrCl 15–50 ml/min | – |
| Acute VTE | | | | | |
| Standard dose | First 7 days: 2 × 10 mg After: 2 × 5 mg | First 5 days: LMWH After: 1 × 60 mg | First 5 days: LMWH After: 2 × 150 mg | First 3 weeks: 2 × 15 mg After: 1 × 20 mg | INR 2–3 |
| Reduced dose | None | 1 × 30 mg | None ⁵ | None | INR 2–3 |
| Indications for reduction | – | If ≥1 of the following: <ul style="list-style-type: none">• CrCl 15–50 ml/min• Body weight ≤ 60 kg• Concomitant use of potent P-gp inhibitor¹ | – | – | – |

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CrCl, creatinine clearance; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; P-gp, P-glycoprotein; VKAs, vitamin K antagonists; VTE, venous thromboembolism.

¹ Potent P-gp inhibitors: e.g., cyclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazole.

² CrCl <30 ml/min: 28 h.

³ United States: 2 × 75 mg if CrCl 15–30 ml/min.

Table 3

Recommendations/statements in contemporary key AF/VTE practice guidelines regarding OAC use in patients with advanced age, frailty, multimorbidity, fall risk, or cognitive impairment/dementia.

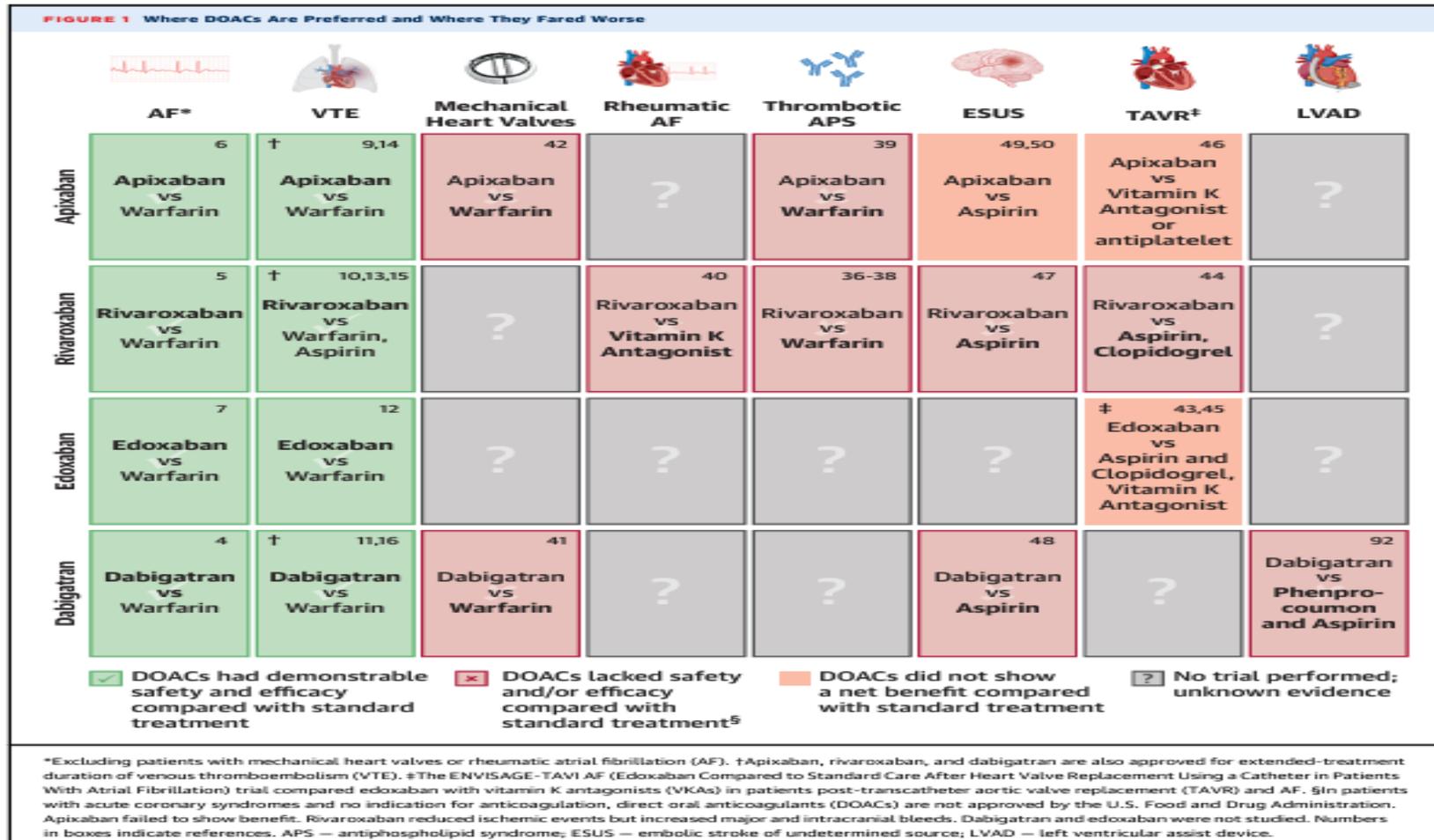
| Guidelines | Recommendations/statements |
|------------------------------|--|
| AF | |
| ACC/AHA 2023 [143] | <ul style="list-style-type: none"> Long-term OAC is contraindicated in the context of serious bleeding related to recurrent falls when cause of falls is not felt to be treatable. |
| ACCP 2018 [144] | <ul style="list-style-type: none"> In frail patients and those at high risk of falls, an individual risk assessment needs to be undertaken prior to OAC initiation. The benefits of ischemic stroke reduction generally outweigh the risk of harm from serious bleeding with OAC use. In patients with cognitive impairment or dementia, OAC should only be withheld if there is no available caregiver who can guarantee medication adherence. |
| CCS 2020 [145] | <ul style="list-style-type: none"> OAC should be prescribed for most frail older patients with AF (strong recommendation; moderate-quality evidence). |
| ESC 2020 [45] | <ul style="list-style-type: none"> Frailty, comorbidities, and increased risk of falls do not outweigh the benefits of OAC. DOACs appear to have a better overall risk-benefit profile compared with warfarin in older and frail patients. |
| NICE 2021 [146] | <ul style="list-style-type: none"> Do not withhold OAC solely because of a person's age or their risk of falls (age is factored into the [ORBIT] bleeding risk score and falls are rarely a cause of major hemorrhage). The benefits/harms [of OAC] should be discussed with the person. |
| VTE | |
| ACCP 2021 [47] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| ASCO 2023 [147] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| ASH 2020 [46] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| ASH Cancer 2021 [148] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| ESC 2019 [77] | <ul style="list-style-type: none"> Warfarin may be started at a dose \leq 5 mg in older patients. |
| ESMO 2023 [149] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| ESVS 2021 [150] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| ITAC-CME 2022 [151] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| NICE 2020, update 2023 [152] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| THANZ 2019 [153] | <ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation/statement |
| AF and VTE | |
| AGS 2023 [65] | <ul style="list-style-type: none"> Avoid starting warfarin as initial therapy for the treatment of nonvalvular AF/VTE unless alternative options [DOACs] are contraindicated or there are substantial barriers to their use. Avoid rivaroxaban for long-term treatment of nonvalvular AF/VTE in favor of safer OAC alternatives. Use caution in selecting dabigatran over other DOACs (e.g., apixaban) for long-term treatment of nonvalvular AF/VTE. |

Kdy DOAC a kdy jiná antitrombotika?

DOAC

AVK (warfarin)

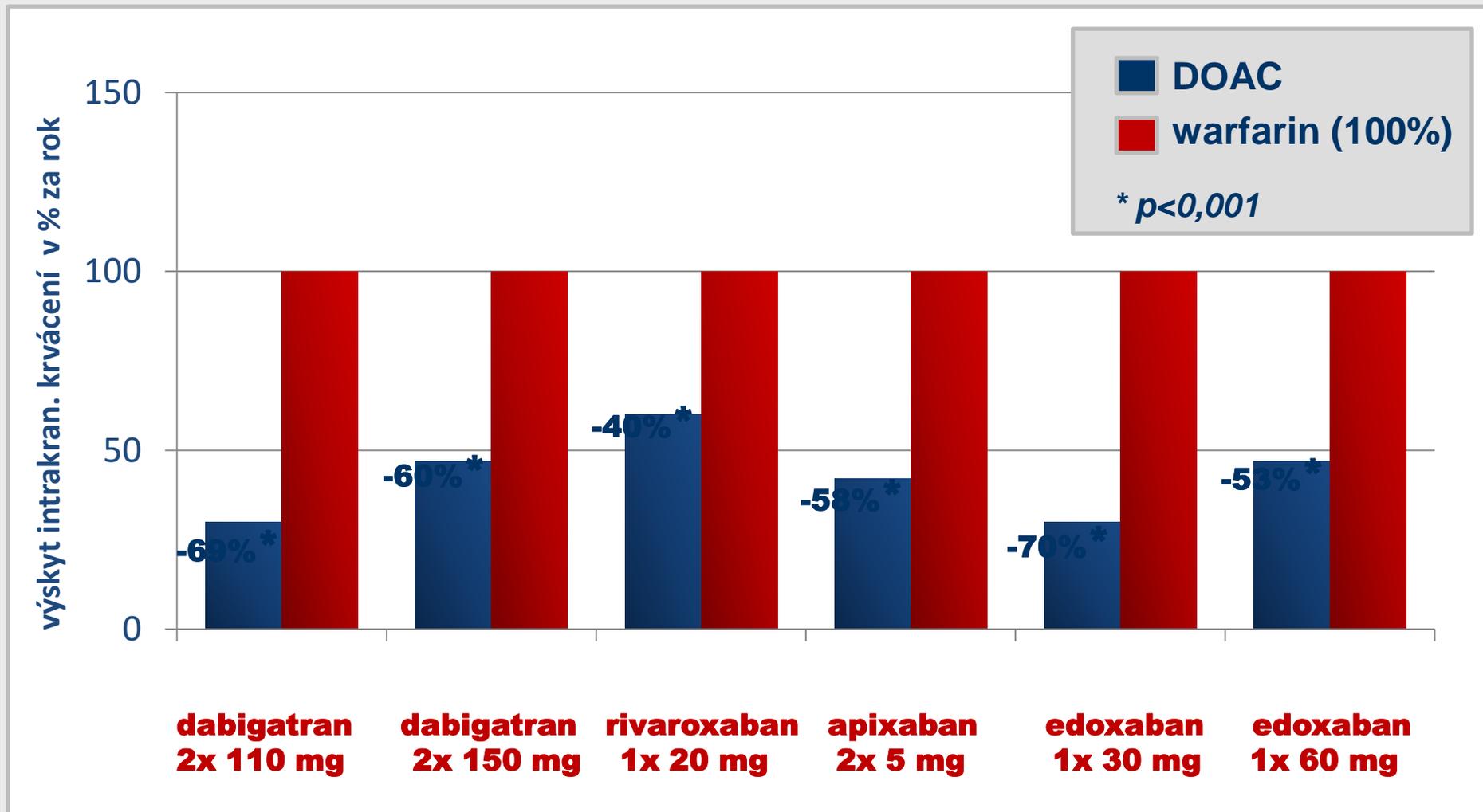
**protidest. léčba
či AVK (warfarin)**





Výskyt intrakraniálního krvácení

- srovnání dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu s warfarinem v indikaci prevence iktu a SE u FiS (ve studiích RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE a ENGAGE AF)



analýzy studií RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE a ENGAGE AF

Antikoagulace a polytrauma u seniorů

Journal of Clinical Medicine

Article
Outcome of Anticoagulation and Antiplatelet Drugs on Severely Injured Elderly Patients

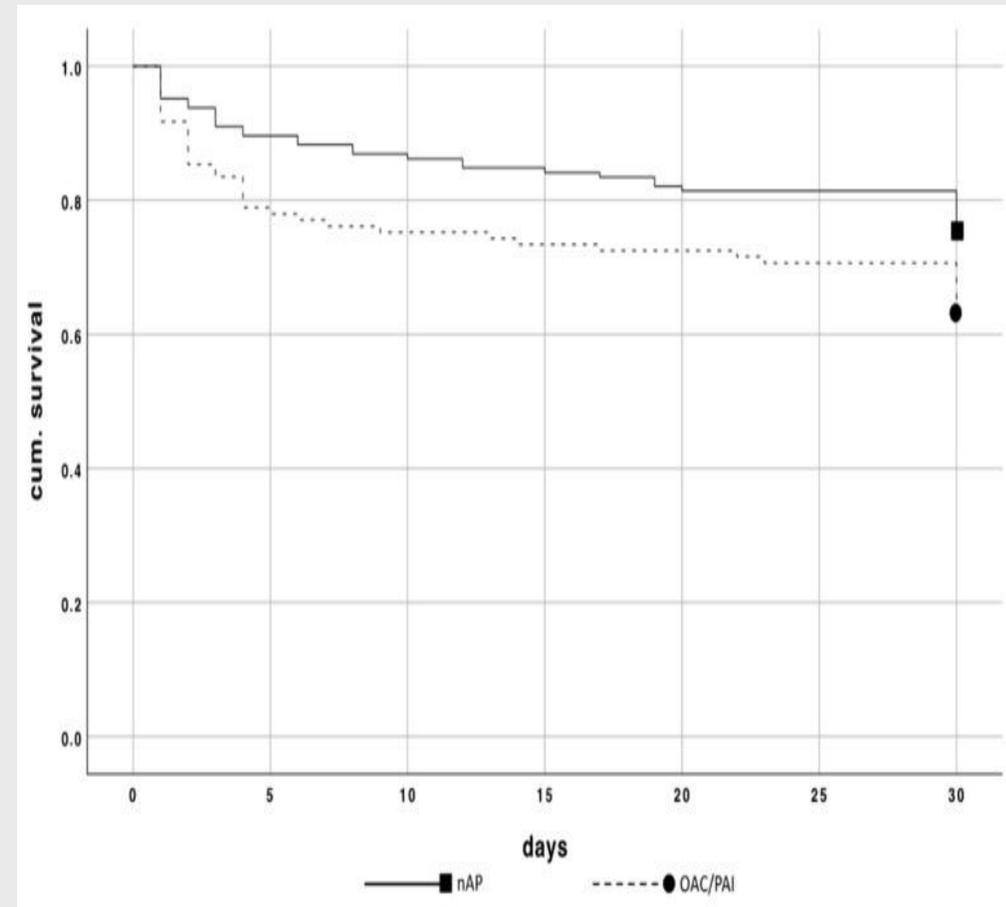
Maximilian M. Pflüger^{1,2}, Leopold Henesler¹, Antonia Ernastberger¹, Volker Alt¹, Stefan Strohmayer¹ and Daniel Popp^{1,3,4} *

¹ Department of Trauma Surgery, University Medical Centre Regensburg, D-93041 Regensburg, Germany; maximilian.pflueger@ukr.de (M.P.); leopold.henesler@ukr.de (L.H.); antonia.ernastberger@ukr.de (A.E.); volker.alt@ukr.de (V.A.); stefan.strohmayer@ukr.de (S.S.); michael.schneiders@ukr.de (M.S.)
² Department of Trauma and Hand Surgery, Hospital Osnabrück, D-49076 Osnabrück, Germany; antonia.ernastberger@hs-osnabrueck.de
³ Correspondence: daniel.popp@ukr.de; +49-914-6005; fax: +49-914-6006
⁴ Shared senior authorship

Abstract: Introduction: Severely injured elderly patients have a poorer prognosis and higher mortality rates after severe trauma compared with younger patients. The aim of this study was to correlate the influence of pre-existing oral anticoagulation (OAC) and antiplatelet drugs (PAI) on the outcome of severely injured elderly patients. Methods: Using a prospective cohort study model over an 11-year period, severely injured elderly patients (>65 years and ISS ≤ 30) were divided into two groups (no anticoagulation/platelet inhibitors (nAP) and OAC/PAI). A comparison of the groups was conducted regarding injury frequency, trauma mechanism, severity of head injuries, and medication-related mortality. Results: In total, 254 out of 303 patients were analyzed (nAP = 145; OAC/PAI = 109; unknown data = 47). The most relevant injury was falling from low heights (<3 m), which led to a significantly higher number of severe injuries in patients with OAC/PAI. Patients with pre-existing OAC/PAI showed a significantly higher overall mortality rate compared to the group without (OR 5.7 vs. 24.7%; p = 0.03). The severity of head injuries in OAC/PAI was also higher on average (OR 2.7, 1.3 to 5.4, p < 0.005). Conclusion: Pre-existing oral anticoagulation and/or platelet aggregation inhibitors are related to a higher mortality rate in elderly polytrauma patients. Low-energy trauma can lead to even more severe head injuries due to pre-existing medication than is already the case in elderly patients without OAC/PAI.

Keywords: elderly polytrauma; anticoagulation; mortality

Received: 13 March 2021



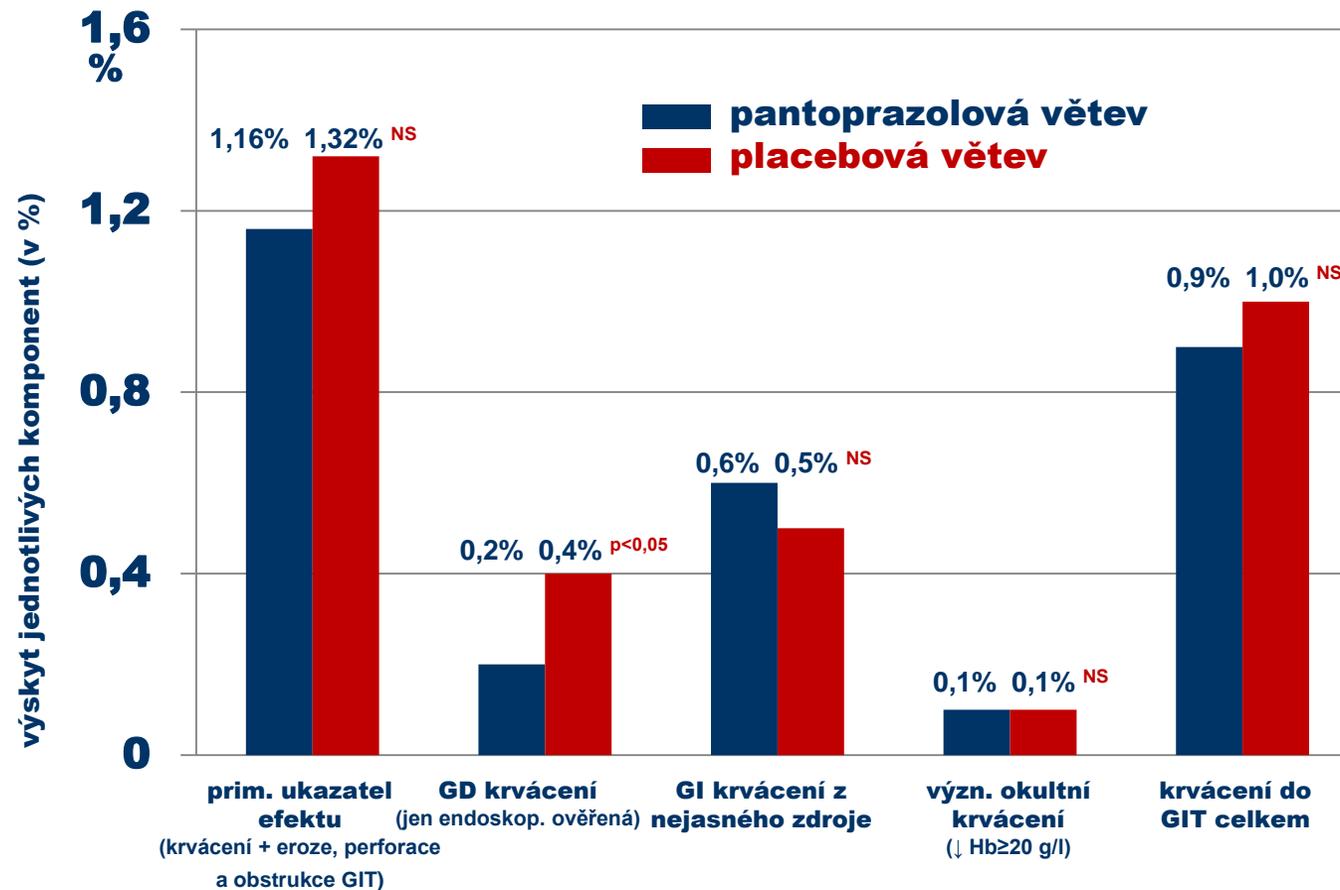
Nejdiskutovanější chronickou indikací PPI je prevence GIT krvácení při antitrombotické léčbě

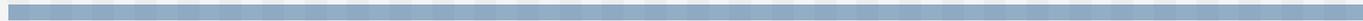


**Je profylaxe krvácení komedikací PPI s
antitrombotiky účinná?**

Výskyt jednotlivých komponent prim. ukazatele efektu ve větvi pantoprazolové a placebové ve studii COMPASS – pantoprazol

populace s ICHS či ICHDK N >17 tis., FU 3 roky, 3 větve - rivaroxaban, rivaroxaban + ASA, samotná ASA, randomizace pantoprazol +/-





This a different population as previously included

| | RE-LY ¹ Dabigatran | ROCKET-AF ² Rivaroxaban | ARISTOTLE ³ Apixaban | ENGAGE-AF ⁴ Edoxaban | Frail-AF ⁵ |
|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Randomized, n | 18,113 | 14,264 | 18,201 | 21,105 | 1323 |
| Age, years | 72 +/- 9 | 73 [65-78] | 70 [63-76] | 72 [64-78] | 83 |
| Female, % | 37 | 40 | 35 | 38 | 38 |
| CHADS ₂ score ≥ 3, % | 32 | 87 | 30 | 53 | CHADSVASc 4 |
| Paroxysmal AF, % | 32 | 18 | 15 | 25 | |
| Prior stroke/TIA, % | 20 | 55 | 19 | 28 | 19 |
| VKA naïve, % | 50 | 38 | 43 | 41 | 0 |
| Aspirin use, % | 40 | 36 | 31 | 29 | |
| Median FU, years | 2.0 | 1.9 | 1.8 | 2.8 | 1 |
| Median TTR, % | 66 | 58 | 66 | 68 | 65-74% |

ESC Congress 2023
Amsterdam & Online

1) Connelly SJ. NEJM 2009; 361 2) Patel MR. NEJM 2011 3) Connelly SJ. NEJM 2011 4) Giugliano RP. NEJM 2013 5) Joosten L. Circulation 2023

Sarah Birkhoelzer @sarah.thehear
@BirkhoelzerS

Breaking News: FRAIL-AF
Switching old frail patients with AF from
Warfarin to NOAC results in 69% more
bleeding!!! #ESC2023

- bleeding with Rivaroxaban
- Apixaban best in frailty
- poly pharmacy → higher bleeding

Do not extrapolate trials to older
patients!

[Photo post](#)

5:38 odp · 27. 8. 2023 · 40,6 tis. zobrazení

66 Reply 9 Citace 158 Lajků

46 Záložky

🗨️ 🔄 ❤️ 📌 46 📄

Je komedikace PPI k antitrombotické léčbě bezpečná?

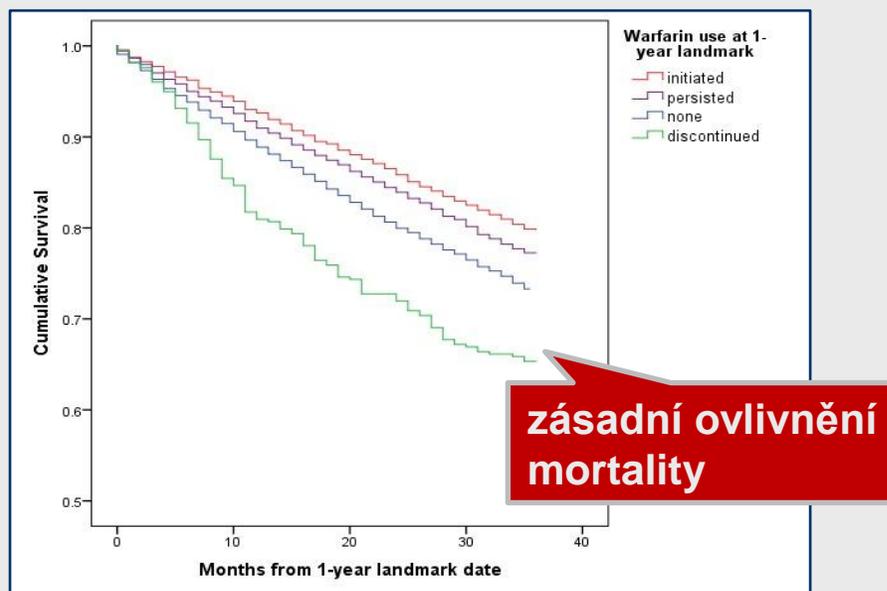




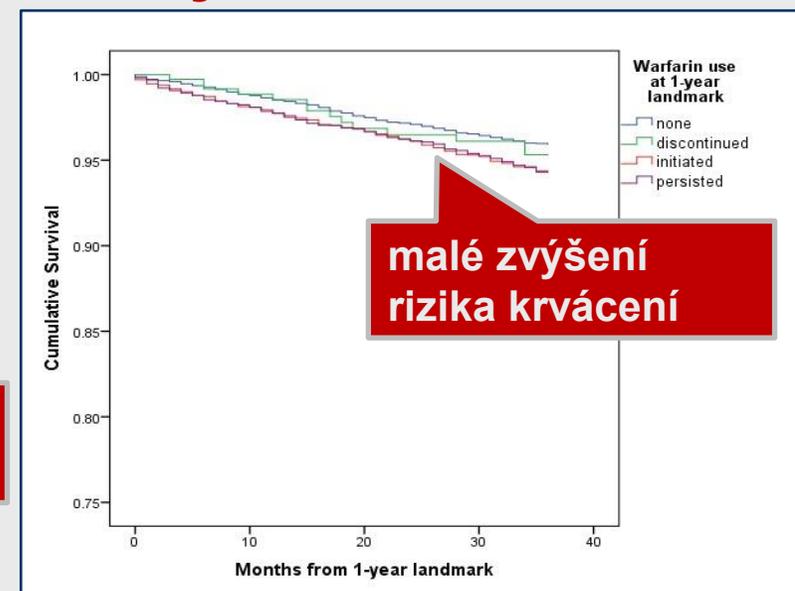
Warfarin - indikace a ovlivnění prognózy u seniorů s FS

- analýza léčby warfarinem >17 tis. seniorů (65-89 let) s fibrilací síní, sledování 3 roky, CHA2DS2-VASc skóre 3,9

celk. mortalita



významné krvácení



z antikoagulační léčby nejvíce profitovali senioři nad 80 let

Antikoagulační léčba při FiS u seniorů, efekt na výskyt demence



- analýza švédského národ. registru, N >1,5 mil. pac./roků
- ↓ **výskytu demence o 29 %** (RR 0,71; 0,68–0,74)
- **z léčby nejvíce profitovali senioři >85 let**
- riziko závažného krvácení při léčbě nebylo významně vyšší
- stejný efekt DOAC i warfarinu (HR 0,97; 0,67–1,4)

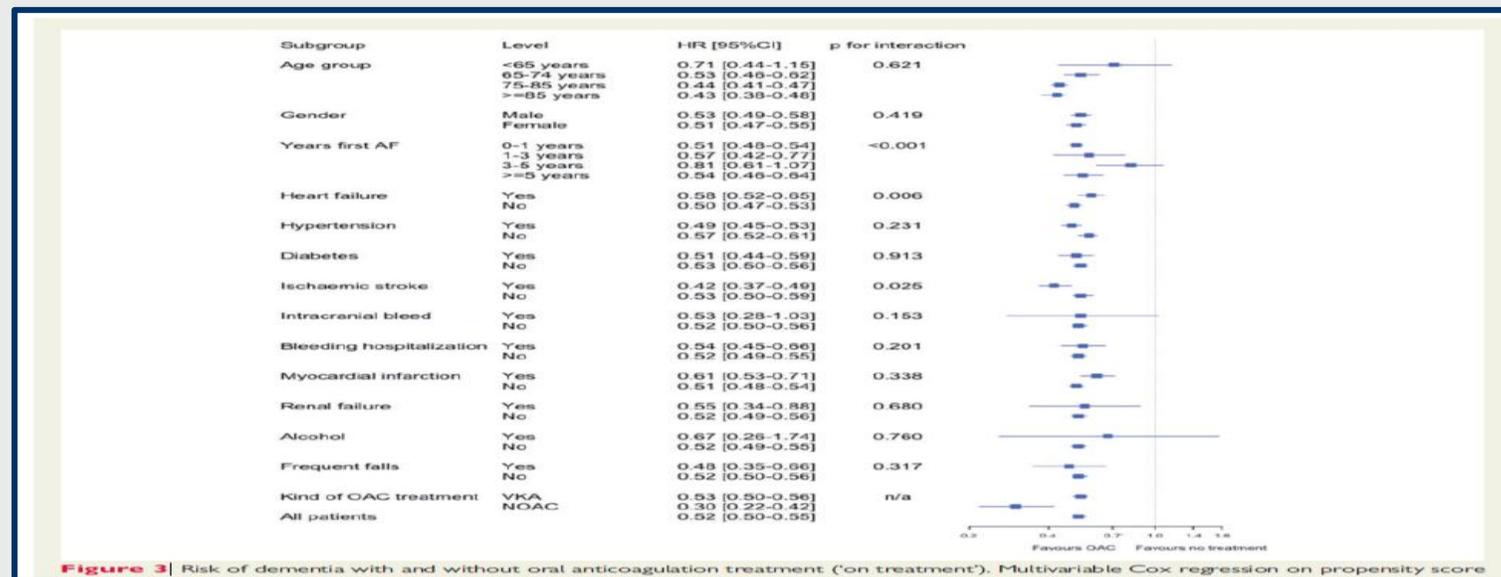
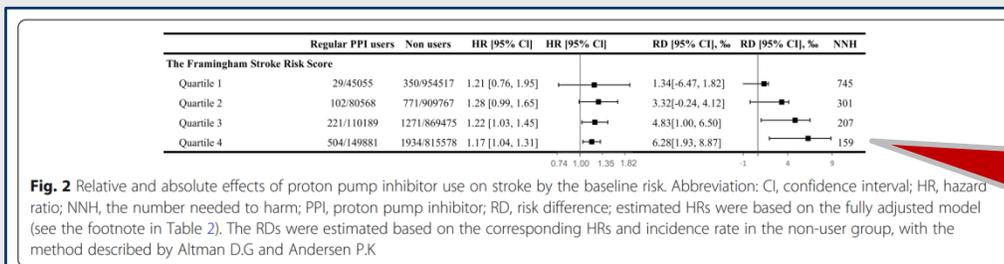
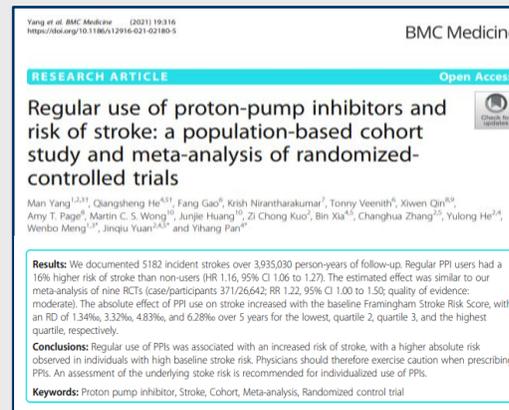


Figure 3 | Risk of dementia with and without oral anticoagulation treatment ('on treatment'). Multivariable Cox regression on propensity score

Riziko iktu při léčbě PPI

analýza dat UK biobank, 492 tis. probandů 3,9 mil. person-years

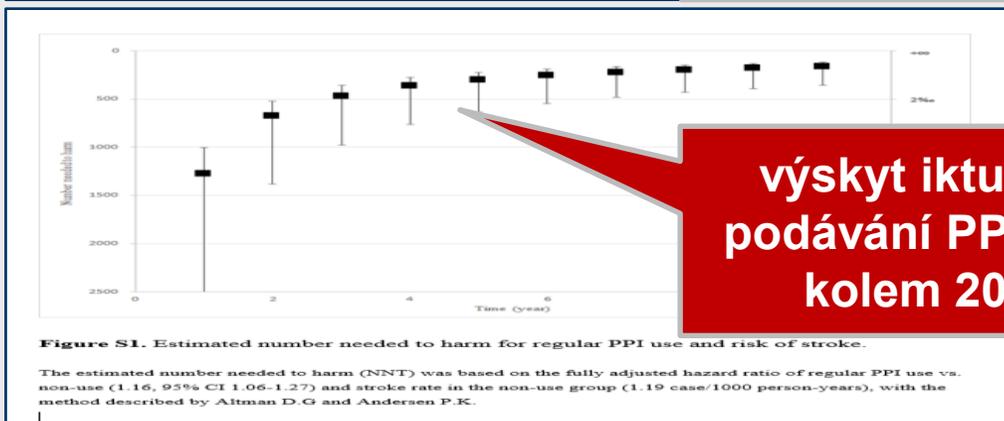


výskyt iktu při léčbě PPI stoupá s rizikovým skóre CMP, NNH při vysokém riziku je 159/rok

Table 2 Risk of stroke by regular use of proton pump inhibitors in the UK Biobank

| | Cases/ person-years | Hazard ratio [95% confidence interval] | Multivariable | Multivariable |
|---------------------------------|------------------------|--|---|---------------|
| | | Age and sex-stratified model | Multivariable adjusted model 1 [†] | Multivariable |
| All stroke | | | | |
| Non-regular PPI user | 4326/3,549,337 | 1.00 [reference] | 1.00 [reference] | |
| Regular PPI user | 856/385,693 | 1.45 [1.34, 1.56] | 1.17 [1.09, 1.27] | |
| Ischemic stroke | | | | |
| Non-regular PPI user | 3359/3,551,582 | 1.00 [reference] | 1.00 [reference] | |
| Regular PPI user | 693/386,096 | 1.48 [1.37, 1.61] | | |
| Intracerebral hemorrhage | | | | |
| Non-regular PPI user | 720/3,560,115 | 1.00 [reference] | 1.00 [reference] | |
| Regular PPI user | 119/387,845 | 1.15 [0.95, 1.40] | 1.01 [0.83, 1.23] | |

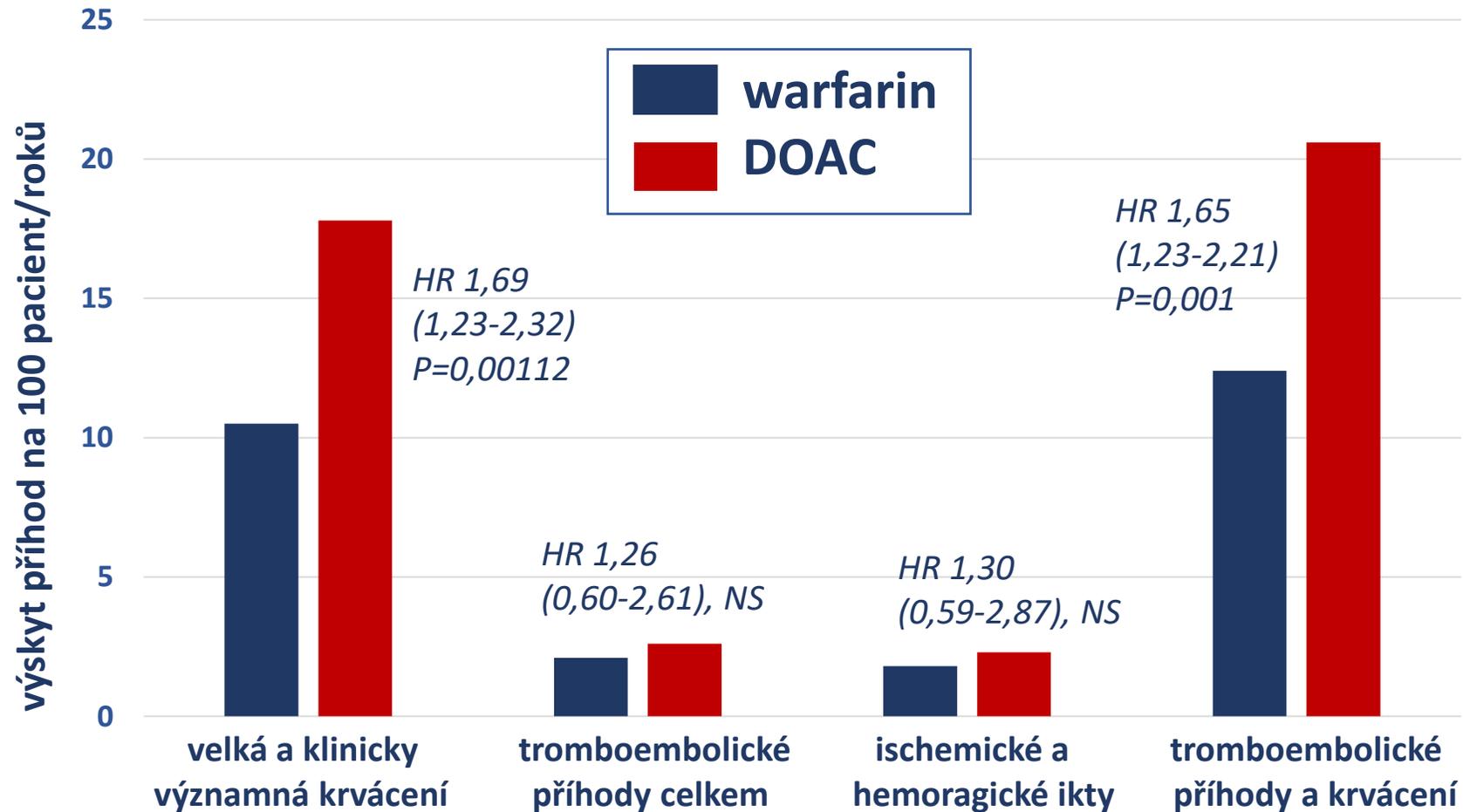
výskyt iktu při léčbě PPI je patrný pouze při pravidelném podávání PPI, zvýšeno pouze riziko iktů ischemických (o 48%), nikoli hemoragických



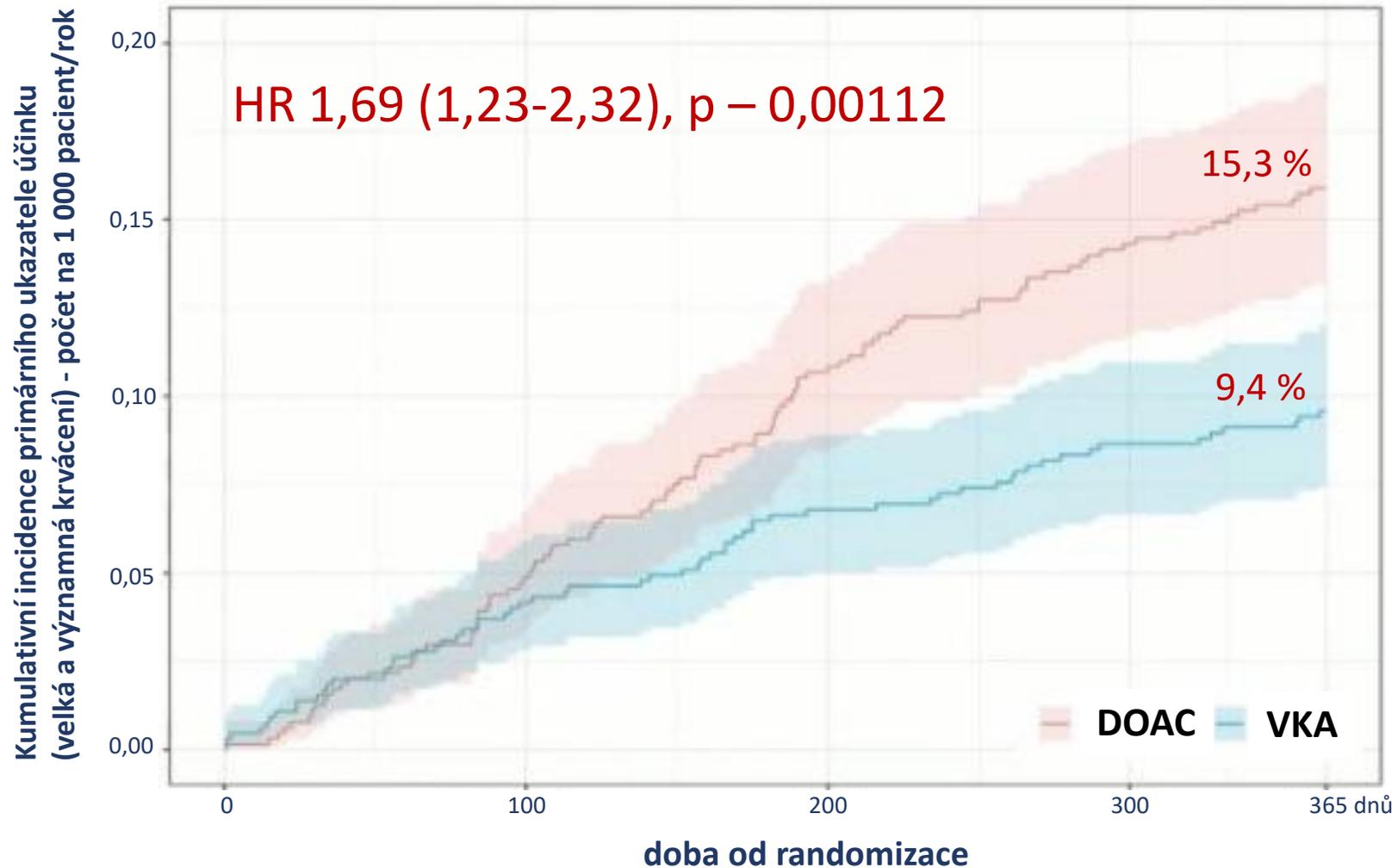
výskyt iktu při léčbě PPI se zvyšuje s délkou podávání PPI, od 4 let užívání se NNH pohybuje kolem 200/rok a dále se prakt. nezvyšuje

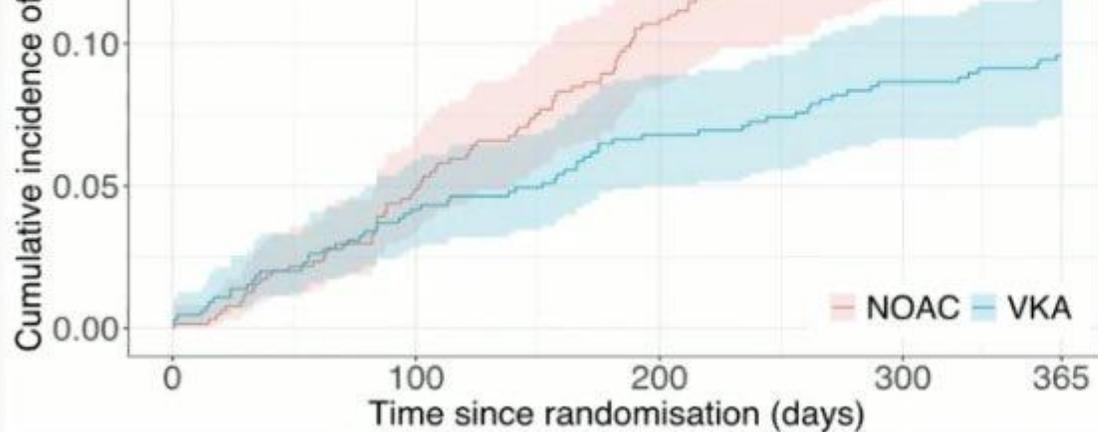
NNH – number need to harm

Zvýšení výskytu velkých a významných krvácení po převedení z warfarinu na DOAC u nemocných s fibrilací síní a s vysokým rizikem příhody (tzv. fragilních pacientů), studie FRAIL AF

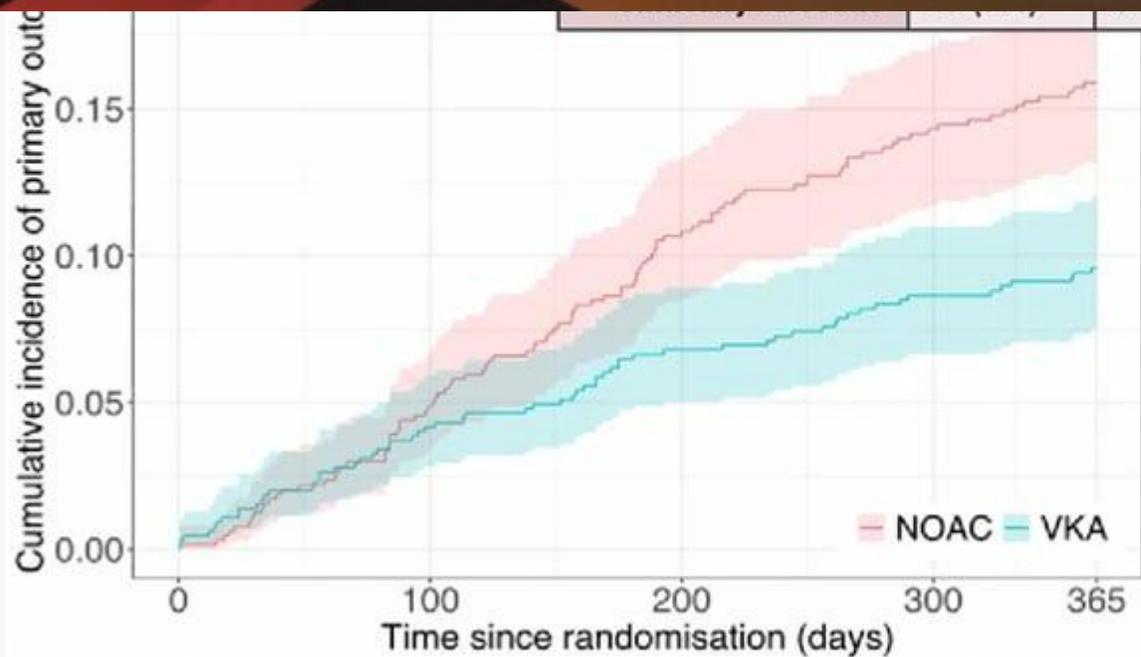


Incidenční křivky primárního ukazatele efektu (velká a klinicky významná krvácení), počet/1 000 pac./rok – studie FRAIL-AF





ESC Congress 2023
Amsterdam & Online



ESC Congress 2023
Amsterdam & Online



- Významnou otázkou je, *zda výsledek je specifický pouze pro seniory klasifikované, jako ohrožené, tedy „křehké“*. Tedy zda nižší výskyt velkých a klinicky významných hemoragických příhod po převedení na DOAC není specifický pouze pro tuto populaci? Tato studie odpověď nedává. Nicméně v posledních letech byla publikována observační studie u 1,2 milionu nemocných s fibrilací síní z databáze Medicare, která sledovala vliv „křehkosti“ na bezpečnost antikoagulační léčby při iniciaci warfarinem či jednotlivými DOAC (4). Při léčbě dabigatranem či rivaroxabanem nebyl rozdíl mezi výskytem hemoragických komplikací ani kompozitního ukazatele (úmrtí, ischemický iktus a velké krvácení) ve srovnání s warfarinem mezi skupinami „non-frail“, „pre-frail“ a „frail“. Pouze léčba apixabanem byla právě u křehkých nemocných jak účinnější, tak bezpečnější. Rozdíl mezi apixabanem v porovnání s rivaroxabanem a dabigatranem byl dán výrazně vyšší incidencí velkého krvácení do trávicího traktu u posledních dvou přímých antikoagulancií. V porovnání s warfarinem byl ve studii z databáze Medicare pozorován při léčbě dabigatranem vzestup gastrointestinálního krvácení o 44 %, při podávání rivaroxabanu o 40 % a při aplikaci apixabanu naopak pokles o 49 %. Z pohledu vlivu rizikovosti seniora je podstatné, že v žádném ukazateli nebyl rozdíl mezi vyšší indexu fragility v rámci skupin léčených jednotlivými přímými antikoagulancií či warfarinem. Je tak pravděpodobné, že rizikovost („fragilita“) seniorů nemá v bezpečnosti a účinnosti antikoagulační léčby tak zásadní význam.

Specifika lékových interakcí u seniorů

- Nežádoucí účinky léčiv při LI se u seniorů podílely z 3-7 % na úmrtí, nejčastěji se jednalo o krvácení do GIT či intrakraniální krvácení (Skandinávská data, Ann Pharm Ther 1997; 21: 103-108)

LI jsou u seniorů časté a závažné...

- Proškolení zdravotnického personálu o LI snížilo riziko interakcí a nežádoucích účinků z 44% na 25% (Německo, Dtsch Arztebl Int 2010; 107(31-32): 543-51)

...dá se jim však předcházet

Zásadní význam lékových interakcí u seniorů

- **častá polyfarmacie** (preskripce více než 5 léčiv)
- užívání léčiv s **úzkým terapeutickým oknem**
(*antikoagulancia, antiarytmika, digoxin, psychofarmaka,...*)
- **větší klinický význam interakcí ovlivňujících hemodynamiku či funkce CNS u seniorů** (často pacienti hemodynamicky nestabilní se zhoršenou cirkulací CNS)
- **změny v distribuci i eliminaci léčiv** (extrémy v hmotnosti a méně výkonné eliminační mechanismy)
- **lékové interakce jsou nejčastější příčinou nežádoucích účinků léčiv, u seniorů jsou jednou z nejčastějších příčin hospitalizace**
- **často si neuvědomíme, že důvodem zhoršení stavu je právě léková interakce**

Lékové interakce

■ na farmakodynamické bázi

(např. komb. *antikoagulancií s protidest. léčivy*)

zpravidla dobře předvídatelné

■ na farmakokinetické bázi

➤ *absorpce*

➤ *transformace (aktivace i inaktivace)*

➤ *transportu a distribuce*

➤ *eliminace (renální, hepatální,...)*

špatně předvídatelné, neočekávané

LI na farmakodynamické bázi

- kombinace **DOAC** s **nestteroidními antiflogistiky**

data ze st. *RELY* s dabigatranem:

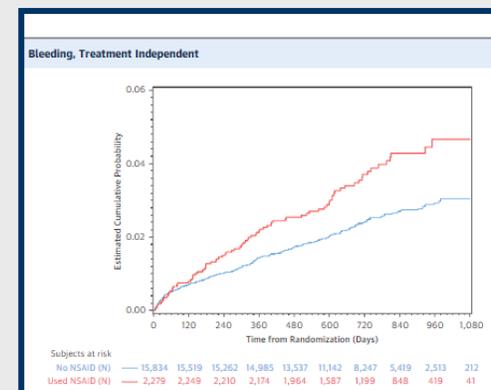
- **velká krvácení o 68% častější**

HR: 1,68 (1,40-2,02; $p < 0,0001$),

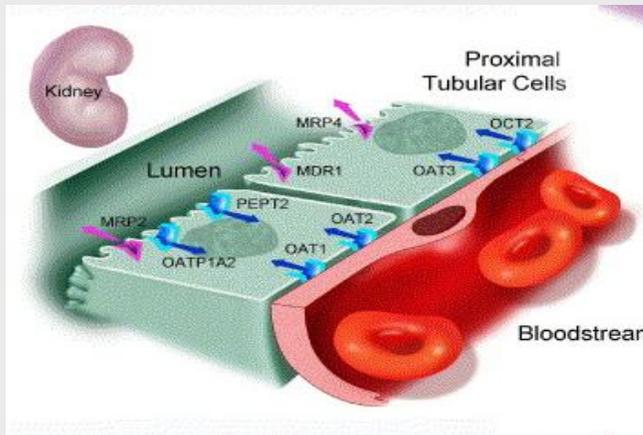
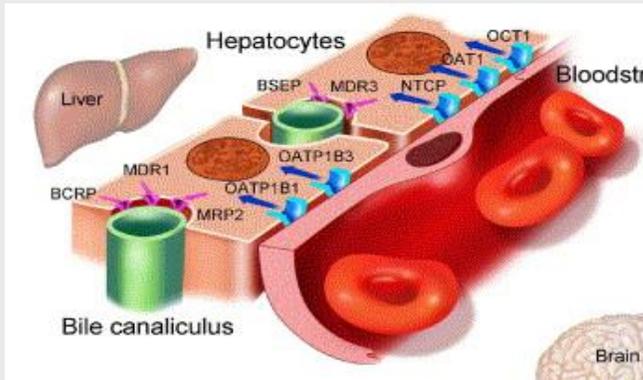
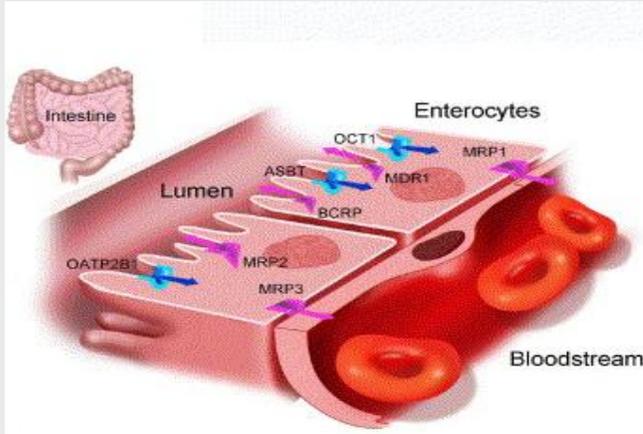
resp. ↑ o absol. 2% (ze 3% na 5%)

- **významná GI krvácení o 81% častější**

- **nebyl rozdíl ve zvýšení rizika mezi dabigatranem a warfarinem**



Lékové interakce na farmakokinetické bázi



Většina lékových interakcí se odehrává na úrovni **transportéru P-gp a oxidázy CYP 3A4** (inaktivují a eliminují $\approx 50\%$ užívaných léčiv)

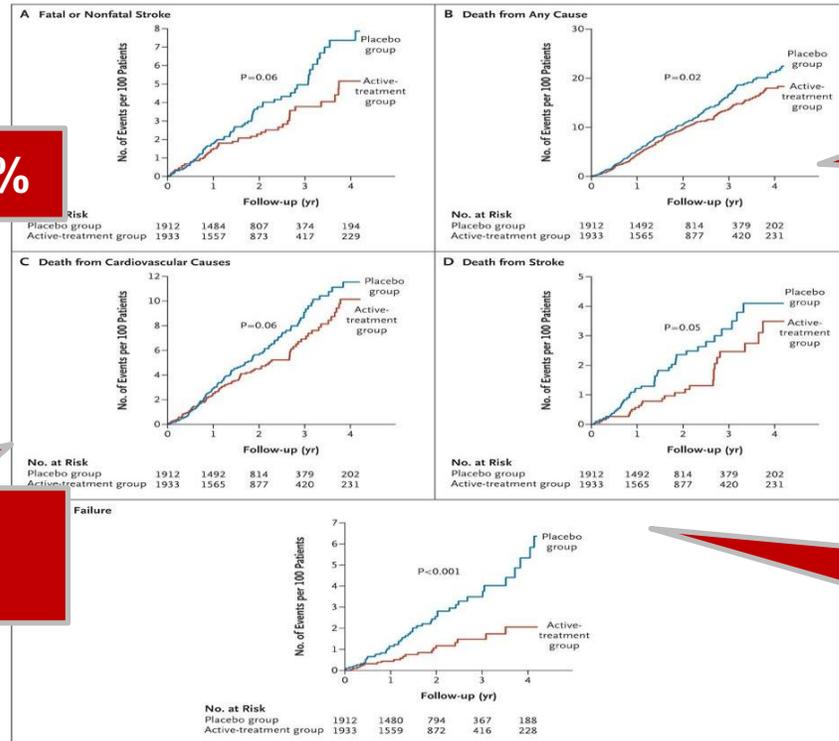
či na úrovni **polymorfních oxidáz CYP 2D6** (antidepresiva, antiarytmika, lipofilní betablokátory,...), **CYP 2C9** (warfarin,...), **CYP 2C19** (klopidogrel,...)

ANTIHYPERTENZIVA

Léčba hypertenze u seniorů nad 80 let

HYVET trial, indapamid/perindopril, 3 roky, cílový TK 150/80, rozdíl TK -15 mmHg/-6 mmHg

snížení rizika CMP o 30%



snížení celk. mortality o 21%

snížení rizika velkých cévních příhod o 23%

snížení výskytu srdečního selhání o 64%

LI antihypertenziv u seniorů

- **ACE-I:** nízké riziko interakcí (optim. data u seniorů *perindopril*)
- **sartany:** *telmisartan, kandesartan* inhibují řadu transportních proteinů (včetně P-gp) – významně zvyšuje koncentraci digoxinu
- **BKK:** *verapamil* inhibuje CYP3A4/P-gp), zvýšení koncentrace DOAC, digoxinu..., naopak bez rizika interakcí je *amlodipin*
- **diuretika:** nízké riziko LI, optim. data u seniorů *indapamid*
- **blok. mineralokort. rec:** významné jsou farmakodynam. interakce – zejm. **retence kalia v komb. s ACE-I a sartany**, *spironolakton* aktivuje CYP3A4 a P-gp – významné snížení konc. DOAC
- **BB:** nízké riziko LI pro hydrofilní BB – *bisoprolol* či *betaxolol*, naopak vyšší riziko pro lipofilní *metoprolol* (degradován CYP2D6) – riziko převodních poruch např. v komb. *propafenonem, amiodaronem* (inhib. CYP2D6) či s **antidepresivy** (inhib. CYP2D6)

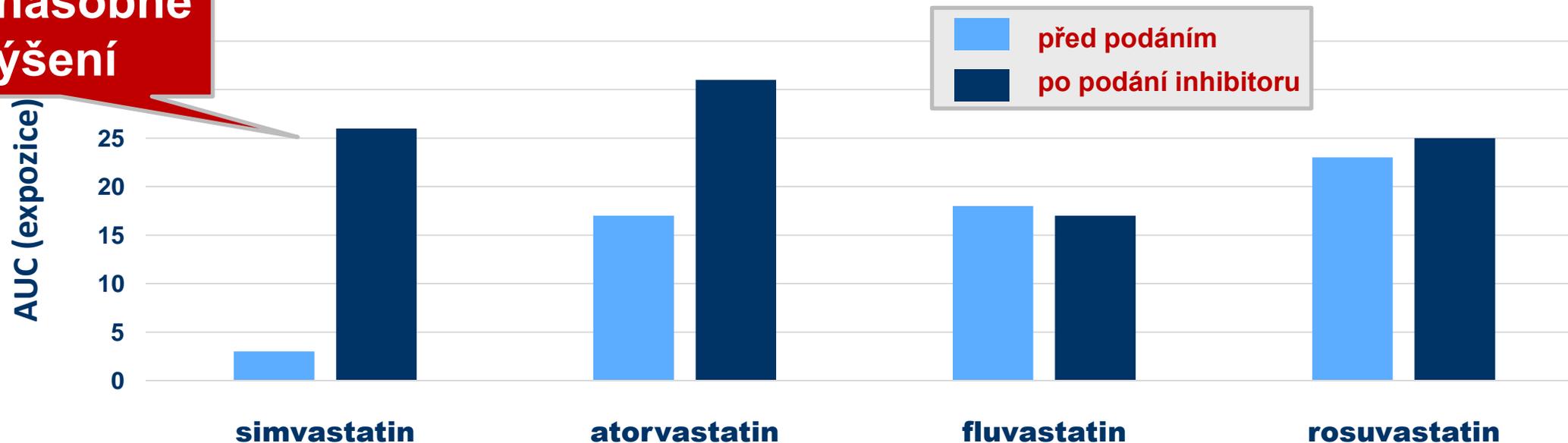


LI hypolipidemik u seniorů

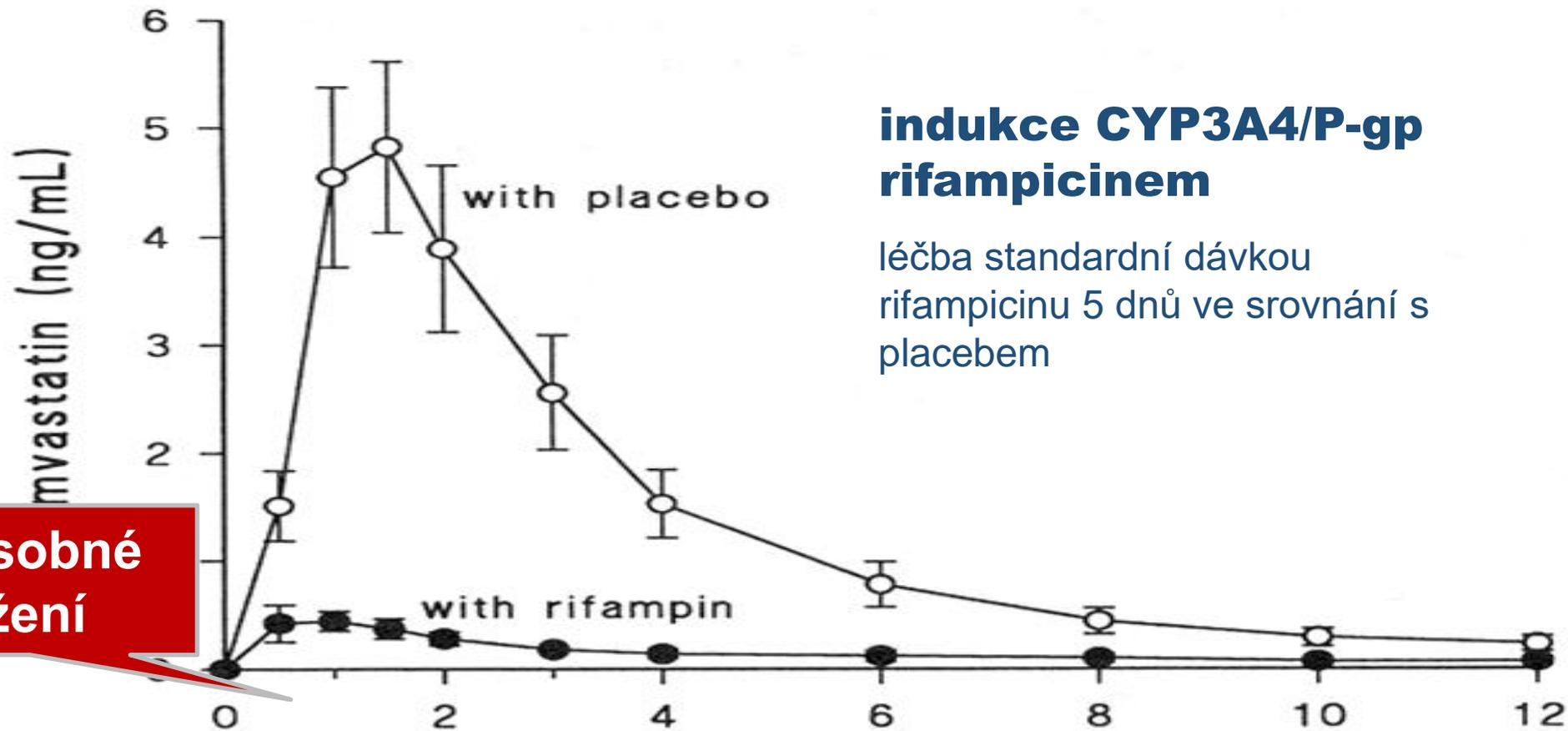
- **simvastatin:** silný substrát CYP3A4/P-gp – **výrazné riziko LI**
- **atorvastatin:** slabý substrát CYP3A4/P-gp – nízké riziko LI
- **rosuvastatin, fluvastatin:** nejsou substráty, není interakce
- **inhib. PCSK9 i ezetimib:** není interakce

devítinásobné
zvýšení

Vliv středního inhib. CYP3A4/Pgp verapamilu na expozici statinů



Snížení expozice simvastatinu při indukci CYP3A4/P-gp (rifampicin, třezalka, spironolakton,...)

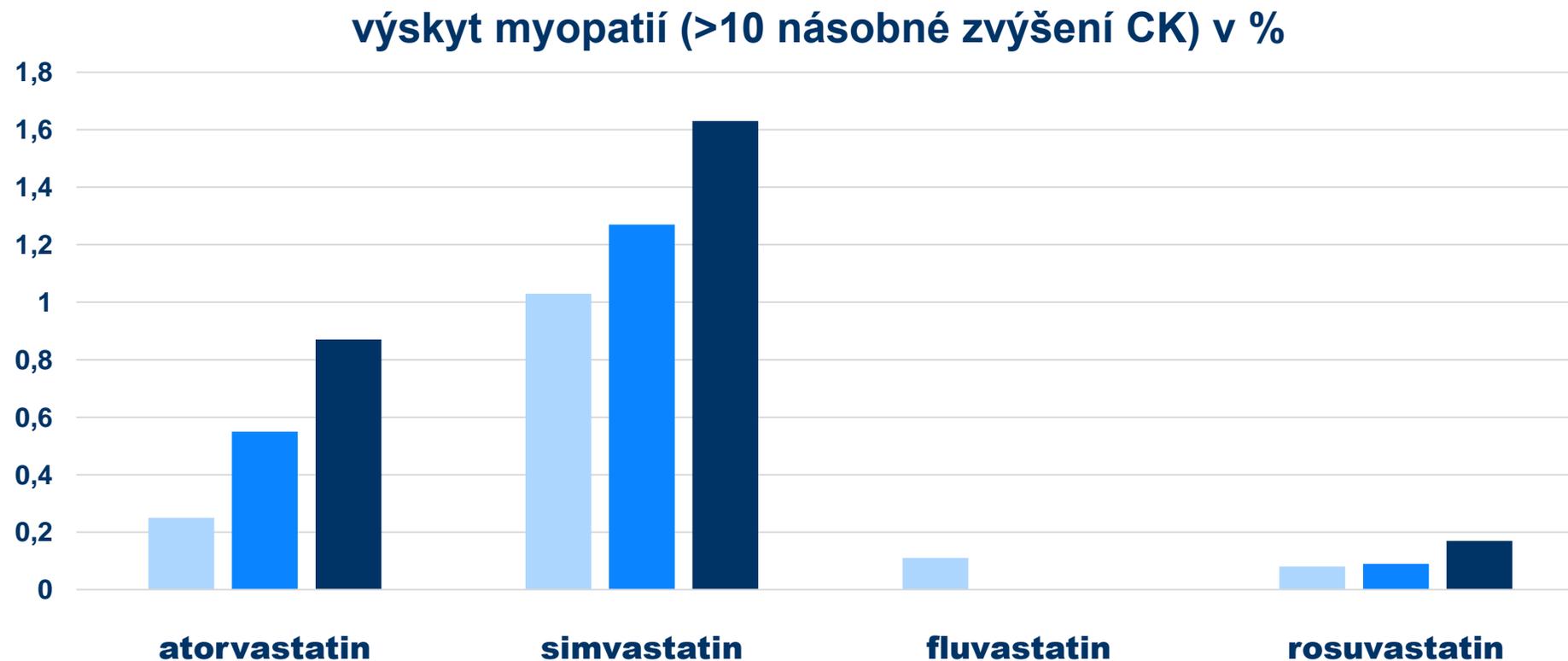


**indukce CYP3A4/P-gp
rifampicinem**

léčba standardní dávkou
rifampicinu 5 dnů ve srovnání s
placebem

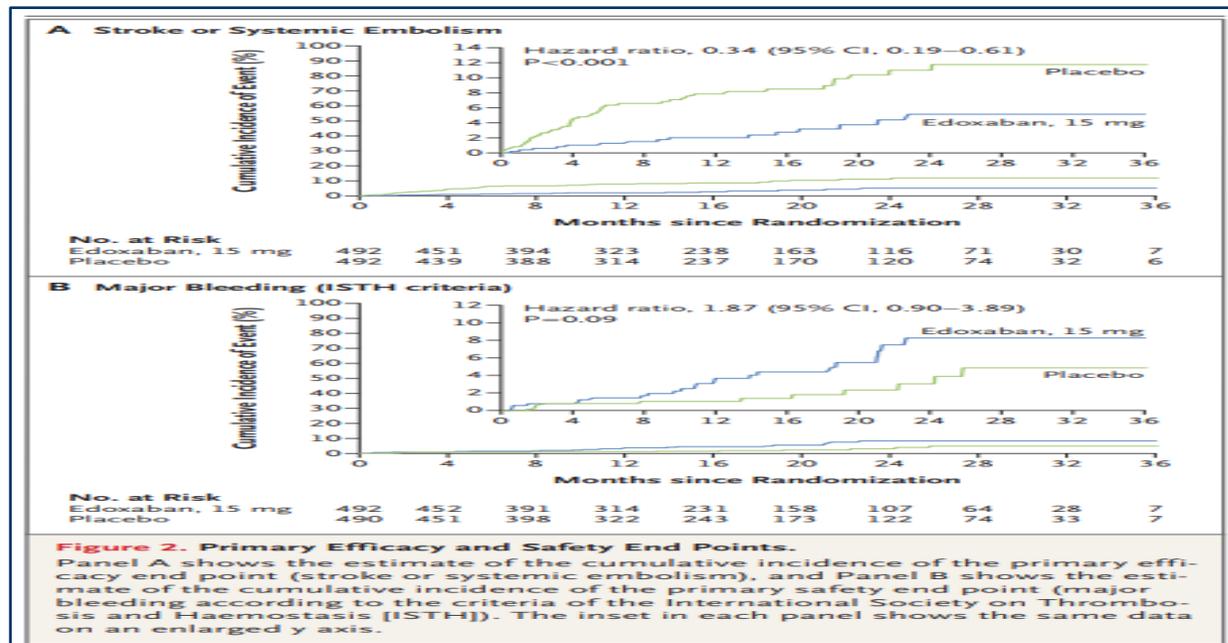
**12 násobné
snížení**

Výskyt myopatie (>10x vzestup CK) při léčbě různými statiny (různé dávky)



ANTITROMBOTIKA

DOAC u seniorů nad 80 let s FiS, léčba 1/4 běžné dávky
- snížení CMP o 66%, resp. absol. 4,4%
- zvýšení výskytu velkých krvácení o absol. 1,5%



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation

K. Okumura, M. Akao, T. Yoshida, M. Kawata, O. Okazaki, S. Akashi, K. Eshima, K. Tanizawa, M. Fukuzawa, T. Hayashi, M. Akishita, G.Y.H. Lip, and T. Yamashita, for the ELDERCARE-AF Committees and Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND
 Implementation of appropriate oral anticoagulant treatment for the prevention of stroke in very elderly patients with atrial fibrillation is challenging because of concerns regarding bleeding.

RESULTS
 A total of 984 patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive a daily dose of 15 mg of edoxaban (492 patients) or placebo (492 patients). A total of 681 patients completed the trial, and 303 discontinued (158 withdrew, 135 died, and 10 had other reasons); the numbers of patients who discontinued the trial were similar in the two groups. The annualized rate of stroke or systemic embolism was 2.3% in the edoxaban group and 6.7% in the placebo group (hazard ratio, 0.34; 95% confidence interval [CI], 0.19 to 0.61; P<0.001), and the annualized rate of major bleeding was 3.3% in the edoxaban group and 1.8% in the placebo group (hazard ratio, 1.87; 95% CI, 0.90 to 3.89; P=0.09). There were substantially more events of gastrointestinal bleeding in the edoxaban group than in the placebo group. There was no substantial between-group difference in death from any cause (0.9% in the edoxaban group and 10.2% in the placebo group; hazard ratio, 0.97; 95% CI, 0.69 to 1.36).

CONCLUSIONS
 In very elderly Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation who were not appropriate candidates for standard doses of oral anticoagulants, a once-daily 15-mg dose of edoxaban was superior to placebo in preventing stroke or systemic embolism and did not result in a significantly higher incidence of major bleeding than placebo. (Funded by Daiichi Sankyo; ELDERCARE-AF ClinicalTrials.gov number, NCT02801669.)

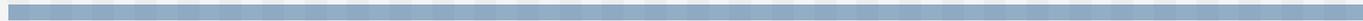
DOI: 10.1056/NEJMoa2012883

Na každých 22 léčených ročně zabráníme jednomu iktu za cenu nárůstu jednoho významného krvácení na každých 75 léčených

PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA

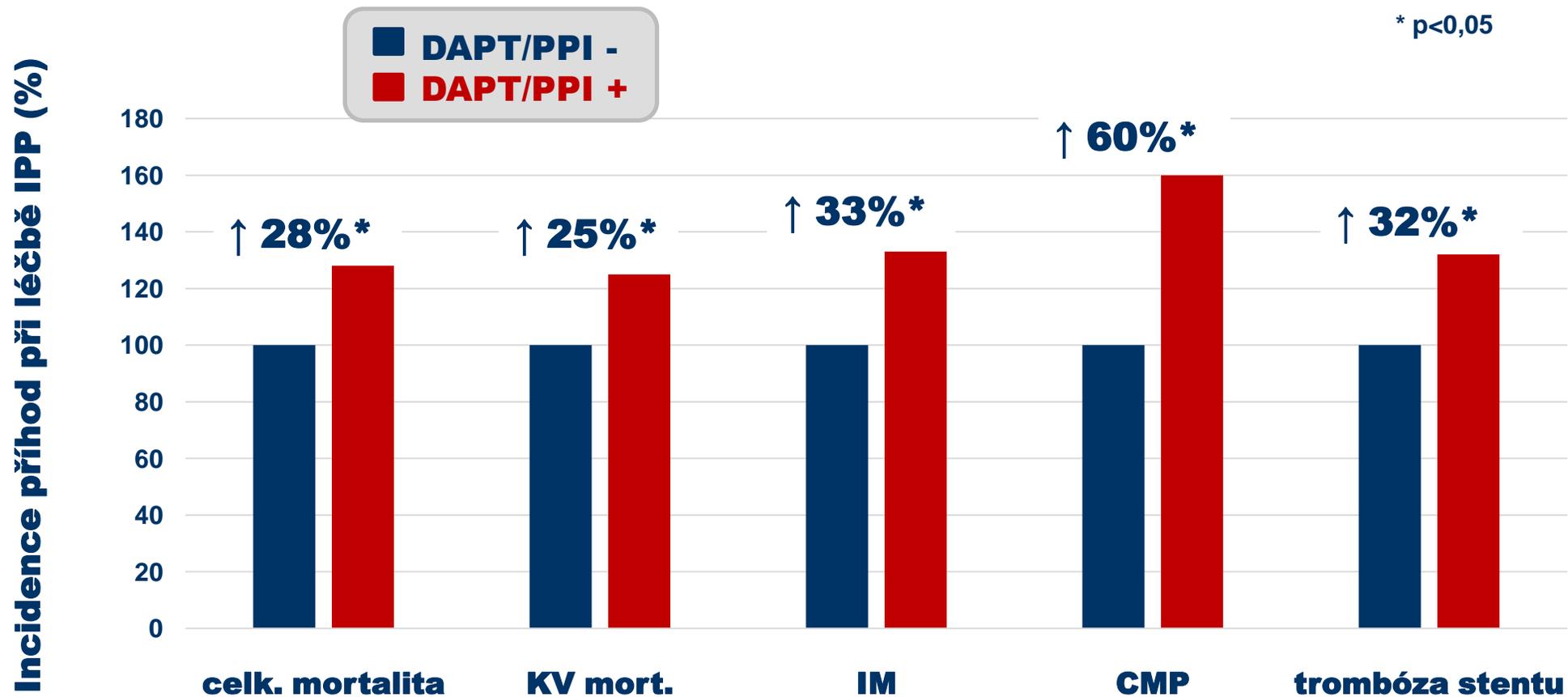
**nejvýznamnější farmakokinetickou LI je
interakce s PPI**

- sníží absorpci ASA
- sníží bioaktivaci klopidogrelu



Vyšší riziko dokládá i **meta-analýza**

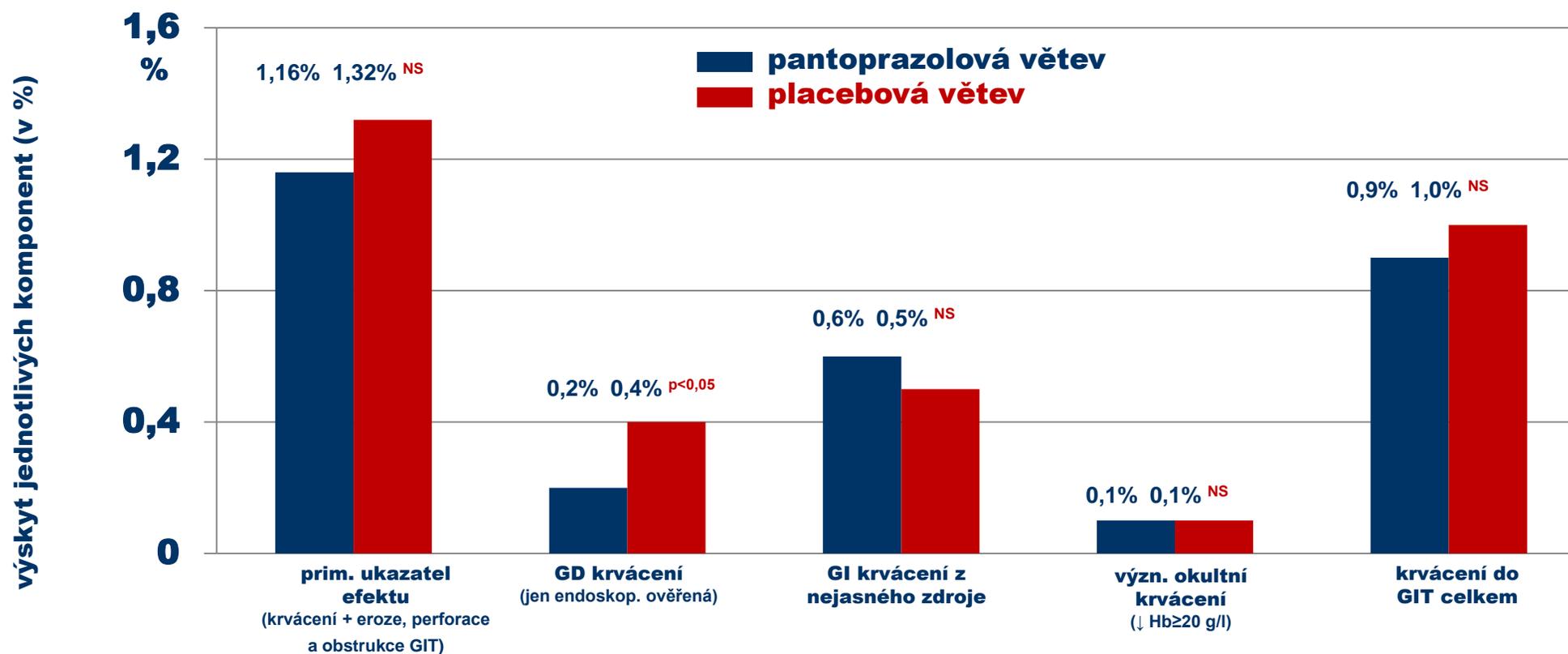
- mortalita a vaskulární příhody při komedikaci PPI s **duální protideštičkovou léčbou**
(35 observačních studií, >500 tis. pts/years)



Efekt přidání PPI k antitrombotické léčbě nepřesvědčivý

Výskyt jednotlivých komponent prim. ukazatele ve větvi pantoprazolové a placebové ve st. COMPASS – pantoprazol

populace s ICHS či ICHDK N >17 tis., FU 3 roky, 3 větve - rivaroxaban, rivaroxaban + ASA, samotná ASA, randomizace pantoprazol +/-



ANTIKOAGULANCIA

významnou farmakokinet. interakcí DOAC je interakce s inhibitory/aktivátory CYP3A4/P-gp

- střední a silné inhibitory (*verapamil, amiodaron, flavonoidy,...*) zvýší koncentraci o 50-100%, není významný rozdíl mezi DOAC
- střední a silné aktivátory (*spironolakton, dexametazon, extrakt z třezalky,...*) sníží koncentraci asi na polovinu, není významný rozdíl mezi DOAC
- u dabigatranu komedikace s PPI sníží koncentraci asi na polovinu

interakce mají význam zejména při dalším faktoru ovlivňujícím expozici či při vyšším riziku krvácení – časté u seniorů



Lékové interakce přímých antikoagulancií - **závěr**



- v riziku LI na úrovni metabolických a transportních systémů není zásadní rozdíl mezi jednotlivými DOAC, interakce na úrovni P-gp/CYP3A4
- u všech DOAC nejsou vhodné kombinace se silnými inhibitory či induktory CYP3A4/P-gp
- kombinace se středně silnými inhibitory (*amiodaron, verapamil,...*) se již klinicky uplatní, zásadní význam však mají při koincidenci s dalšími stavy zvyšujícími expozici (u seniorů, při poklesu ren. funkcí, při nižší hmotnosti,...)
- u dabigatranu je navíc významná interakce s IPP - sníží dostupnost na polovinu

léčba ~10%
seniorů

ANTIDEPRESIVA (typu SSRI)

- silné inhibitory CYP2D6 - *fluoxetin, paroxetin, bupropion* zvyšují koncentraci *metoprololu* 4-6 násobně
- významně (>10x) zvyšují riziko hospitalizace pro symptomatickou bradykardii či A-V blokády – **kombinace kontraindikována**
- střední inhibitory - *escitalopram, citalopram, duloxetin* zvyšují koncentraci *metoprololu* 2-3 násobně, nutná **redukce dávky**

Děkuji za pozornost

„...ne sit medica gravior ipso morbo“

„...aby léčba nebyla nebezpečnější nežli nemoc“

J.E.Purkyně, 1858

Přidal bych jednou „horkou“ novinku...

ORIGINAL ARTICLE

Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events

R. Marfella, F. Praticchizzo, C. Sardu, G. Fulgenzi, L. Graciotti, T. Spadoni, N. D'Onofrio, L. Scisciola, R. La Grotta, C. Frigé, V. Pellegrini, M. Mucinò, M. Siniscalchi, F. Spinetti, G. Vigliotti, C. Vecchione, A. Carrizzo, G. Accarino, A. Squillante, G. Spaziano, D. Mirra, R. Esposito, S. Altieri, G. Falco, A. Fenti, S. Galoppo, S. Canzano, F.C. Sasso, G. Maticcione, F. Olivieri, F. Ferraraccio, I. Panarese, P. Paolisso, E. Barbatto, C. Lubritto, M.L. Balestrieri, C. Mauro, A.E. Caballero, S. Rajagopalan, A. Ceriello, B. D'Agostino, P. Iovino, and G. Paolisso

ABSTRACT

BACKGROUND

Microplastics and nanoplastics (MNP) are emerging as a potential risk factor for cardiovascular disease in preclinical studies. Direct evidence that this risk extends to humans is lacking.

METHODS

We conducted a prospective, multicenter, observational study involving patients who were undergoing carotid endarterectomy for asymptomatic carotid artery disease. The excised carotid plaque specimens were analyzed for the presence of MNPs with the use of pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry, stable isotope analysis, and electron microscopy. Inflammatory biomarkers were assessed with enzyme-linked immunosorbent assay and immunohistochemical assay. The primary end point was a composite of myocardial infarction, stroke, or death from any cause among patients who had evidence of MNPs in plaque as compared with patients with plaque that showed no evidence of MNPs.

RESULTS

A total of 304 patients were enrolled in the study, and 257 completed a mean (\pm SD) follow-up of 33.7 \pm 6.9 months. Polyethylene was detected in carotid artery plaque of 150 patients (58.4%), with a mean level of 21.7 \pm 24.5 μ g per milligram of plaque; 31 patients (12.1%) also had measurable amounts of polyvinyl chloride, with a mean level of 5.2 \pm 2.4 μ g per milligram of plaque. Electron microscopy revealed visible, jagged-edged foreign particles among plaque macrophages and scattered in the external debris. Radiographic examination showed that some of these particles included chlorine. Patients in whom MNPs were detected within the atheroma were at higher risk for a primary end-point event than those in whom these substances were not detected (hazard ratio, 4.53; 95% confidence interval, 2.00 to 10.27; P <0.001).

CONCLUSIONS

In this study, patients with carotid artery plaque in which MNPs were detected had a higher risk of a composite of myocardial infarction, stroke, or death from any cause at 34 months of follow-up than those in whom MNPs were not detected. (Funded by Programmi di Ricerca Scientifica di Rilevante Interesse Nazionale and others; ClinicalTrials.gov number, NCT05900947.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Marfella can be contacted at raffaale.marfella@unicampania.it or at the Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania "Luigi Vanvitelli," Piazza Miraglia, 2, 80138, Naples, Italy.

Drs. Marfella, Praticchizzo, Iovino, and G. Paolisso contributed equally to this article.

N Engl J Med 2024;390:900-10.
DOI: 10.1056/NEJMoa2309822
Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.



Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events

R. Marfella, F. Prattichizzo, C. Sardu, G. Fulgenzi, L. Graciotti, T. Spadoni, N. D'Onofrio, L. Scisciola, R. La Grotta, C. Frigé, V. Pellegrini, M. Municinò, M. Siniscalchi, F. Spinetti, G. Vigliotti, C. Vecchione, A. Carrizzo, G. Accarino, A. Squillante, G. Spaziano, D. Mirra, R. Esposito, S. Altieri, G. Falco, A. Fenti, S. Galoppo, S. Canzano, F.C. Sasso, G. Matakchione, F. Olivieri, F. Ferraraccio, I. Panarese, P. Paolisso, E. Barbato, C. Lubritto, M.L. Balestrieri, C. Mauro, A.E. Caballero, S. Rajagopalan, A. Ceriello, B. D'Agostino, P. Iovino, and G. Paolisso

ABSTRACT

BACKGROUND

Microplastics and nanoplastics (MNPs) are emerging as a potential risk factor for cardiovascular disease in preclinical studies. Direct evidence that this risk extends to humans is lacking.

METHODS

We conducted a prospective, multicenter, observational study involving patients who were undergoing carotid endarterectomy for asymptomatic carotid artery disease. The excised carotid plaque specimens were analyzed for the presence of MNPs with the use of pyrolysis–gas chromatography–mass spectrometry, stable isotope analysis, and electron microscopy. Inflammatory biomarkers were assessed with enzyme-linked immunosorbent assay and immunohistochemical assay. The primary end point was a composite of myocardial infarction, stroke, or death from any cause among patients who had evidence of MNPs in plaque as compared with patients with plaque that showed no evidence of MNPs.

RESULTS

A total of 304 patients were enrolled in the follow-up of 33.7±6.9 months. Polyethylene of 150 patients (58.4%), with a mean level of 31 patients (12.1%) also had measurable level of 5.2±2.4 μg per milligram of jagged-edged foreign particles among pl external debris. Radiographic examination cluded chlorine. Patients in whom MNPs w higher risk for a primary end-point event th not detected (hazard ratio, 4.53; 95% confidence interval, 2.00 to 10.27; P<0.001).

CONCLUSIONS

In this study, patients with carotid artery plaque in which MNPs were detected had a higher risk of a composite of myocardial infarction, stroke, or death from any cause at 34 months of follow-up than those in whom MNPs were not detected. (Funded by Programmi di Ricerca Scientifica di Interesse Nazionale; ClinicalTrials.gov number, NCT02309822.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Marfella can be contacted at raffaele.marfella@unicampania.it or at the Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania "Luigi Vanvitelli," Piazza Miraglia, 2, 80138, Naples, Italy.

Drs. Marfella, Prattichizzo, Iovino, and G. Paolisso contributed equally to this article.

N Engl J Med 2024;390:900–10.

DOI: 10.1056/NEJMoa2309822

Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.

cluded chlorine. Patients in whom MNPs were detected within the atheroma were at higher risk for a primary end-point event than those in whom these substances were not detected (hazard ratio, 4.53; 95% confidence interval, 2.00 to 10.27; P<0.001).

CONCLUSIONS

In this study, patients with carotid artery plaque in which MNPs were detected had a higher risk of a composite of myocardial infarction, stroke, or death from any cause at 34 months of follow-up than those in whom MNPs were not detected. (Funded

Obecně platná doporučení pro předcházení nadměrnému a nevhodnému užívání léčiv v seni:

- pro každé nové léčivo velmi pečlivě zvažte indikaci
- pravidelně kontrolujte aktuální farmakoterapii, přerušte potenciálně zbytečnou terapii
- pokud platí indikace a benefit převažuje nad rizikem, neváhejte s indikací daného léčiva – neléčení může škodit stejně tak jako nevhodná léčba
- posuzujte léčebnou odpověď, není-li zvažte ukončení léčby
- zvažte nežádoucí účinky léku jako potenciální příčinu jakéhokoli nového příznaku
- zvažte nefarmakologické přístupy
- edukujte pacienty o racionálním užívání léčiv a o důvodech užívání předepsaných léčiv
- nahrad'te bezpečnějšími alternativami, event. snižte dávku

Hlavní problémy preskripce u seniorů

- **lékové interakce a duplicity**
- **terapeutický nihilismus**
- **neracionální preskripce**

- **senioři jsou skupinou nejvíce ohroženou lékovými interakcemi** (>50% riziko LI u seniorů, zejm. NSA + antitrombotika, PPI + antitrombotika,...)
- **současně jsou nejvíce ohroženi duplicitami** (>2% preskripcí jsou duplicity zaviněné lékařem – BB, ACE-I..., další duplicity generickou záměnou v lékárně, kdy pacient užívá oba léky)
- **častý nihilismus v léčbě RF aterotrombózy u seniorů** (zejm. v léčbě dyslipidemie, hypertenze,...)
- **regulátoři lékové politiky se upírají na ceny a úhrady léků, racionální používání léků nikoho nezajímá** (nejčastější chyby v preskripci – psychofarmaka, PPI,...)
- **nejvíce ušetříme, pokud lék nikdo nepředepíše pacientovi, který jej nepotřebuje**

Aktualizované informace o LI:

- <https://www.drugbank.ca/>
- <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
- Databáze lékových interakcí DrugAgency

Pharmacology Interactions References Trials Economics Properties Spectra Taxonomy 0 Comments

Targets (1) Enzymes (7) Carriers (2) Biomarkers (11) Show Drug with Similar Structure

Get DrugBank to go! The DrugBank app for iOS and Android is coming soon. Sign up to get early access.

Identification

Name Warfarin

Accession Number DB00682 (APR000341)

Type Small Molecule

Groups Approved

Description Warfarin is an anticoagulant drug normally used to prevent blood clot formation as well as migration. Although originally marketed as a pesticide (I Cox) it has since become the most frequently prescribed oral anticoagulant in North America. Warfarin has several properties that should be noted when used across the placental barrier during pregnancy which can result in fetal bleeding, spontaneous abortion, preterm birth, stillbirth, and neonatal death. Additional risks include necrosis, purple toe syndrome, osteoporosis, valve and artery calcification, and drug interactions have also been documented with warfarin use. Warfarin is a vitamin K dependent synthesis of biologically active forms of various clotting factors in addition to several regulatory factors.

Structure

O=C1C=CC(=O)C2=C1C=CC(=O)C2

INDIANA UNIVERSITY

SCHOOL OF MEDICINE

Department of Medicine
Clinical Pharmacology

HOME MAIN-TABLE SEARCH POCKET-CARD IN MEMORIAM

Home / Main-Table / Search

Search Drug Interactions Flockhart Table™

Drug Name:

Isoform Gene Expression:

Type of Interaction:

Search Clear

VADEMECUM
INFO PHARM
pro PC

INFO PHARM
AKCIOVÁ SPOLEČNOST PRAHA

Databáze lékových interakcí
DrugAgency, a.s.

DOMOV NOVINKY O INTERAKCÍCH O DATABÁZI KONTROLA PŘEDPISU KOMPENDIUM

Domovská stránka

Lékové interakce / Domovská stránka

Databáze lékových interakcí
DrugAgency, a.s.

Webová aplikace pro kontrolu předpisů určená pro zdravotní profesionály i pacienty.

Léčba dyslipidemie

- 30 prospekt. studií se statiny, N >9 mil. pac.
- ↓ výskytu demence o 17 % (RR 0,83; 0,79–0,87)
- ↓ výskytu Alzheimerovy choroby o 30%
- ↓ největší při užití rosuvastatinu (RR 0,59; 0,42–0,82)

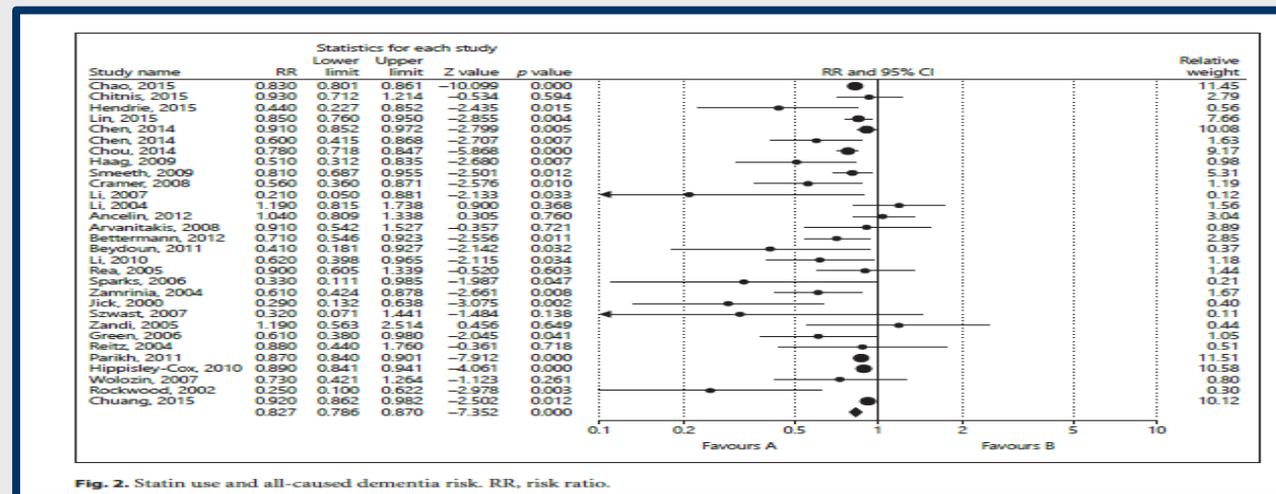
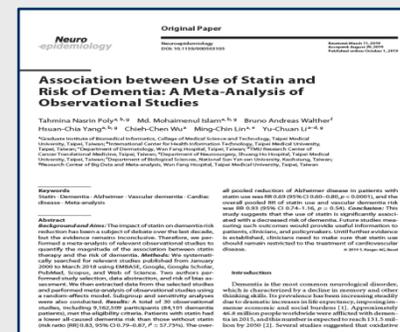


Fig. 2. Statin use and all-caused dementia risk. RR, risk ratio.

Léčba hypertenze

- 10 prospekt. studií, N >30 tis. hypertoniků,
- ↓ výskytu demence o 14 % (RR 0,86; 0,75–0,99, p=0,033)
- ↓ výskytu Alzheimerovy choroby o 17%

Review Article
Association between Antihypertensive Drug Use and the Incidence of Cognitive Decline and Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

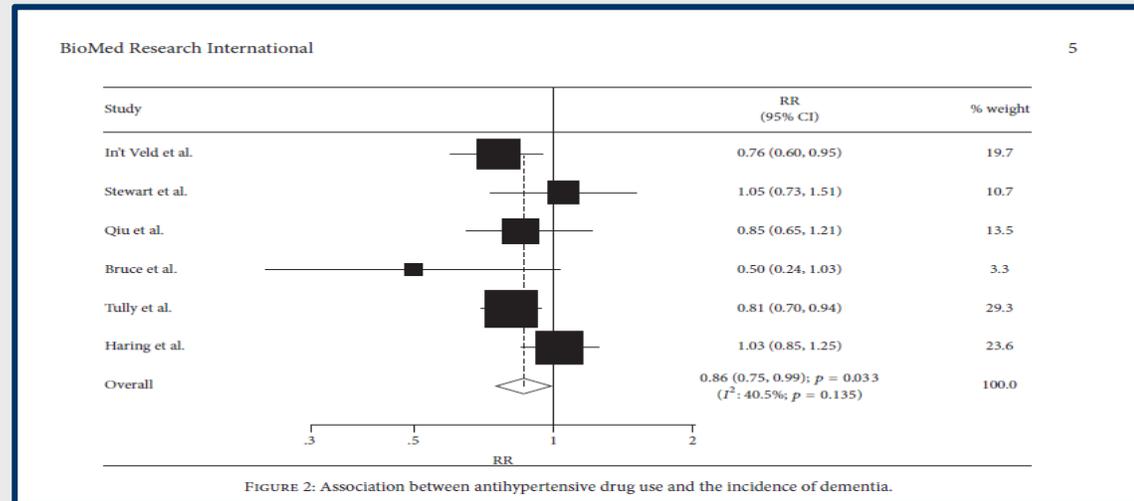
Guangli Xu,¹ Feng Bai,¹ Xin Lin,¹ Qiongyang Wang,¹ Qiang Wu,¹ Shougang Sun,¹ Cheng Hang,¹ Qiang Liang,² and Bingren Gao³

¹Department of Geriatrics, London University School Hospital, London, 75000, China
²Department of Cardiology, London University School Hospital, London, 75000, China
³Department of Cardiology, London University School Hospital, London, 75000, China
Correspondence should be addressed to Bingren Gao; bingren@londonu.ac.uk

Received 3 May 2017; Revised 28 June 2017; Accepted 27 July 2017; Published 28 September 2017
Academic Editor: Cristiano Caporaso

Copyright © 2017 Guangli Xu et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

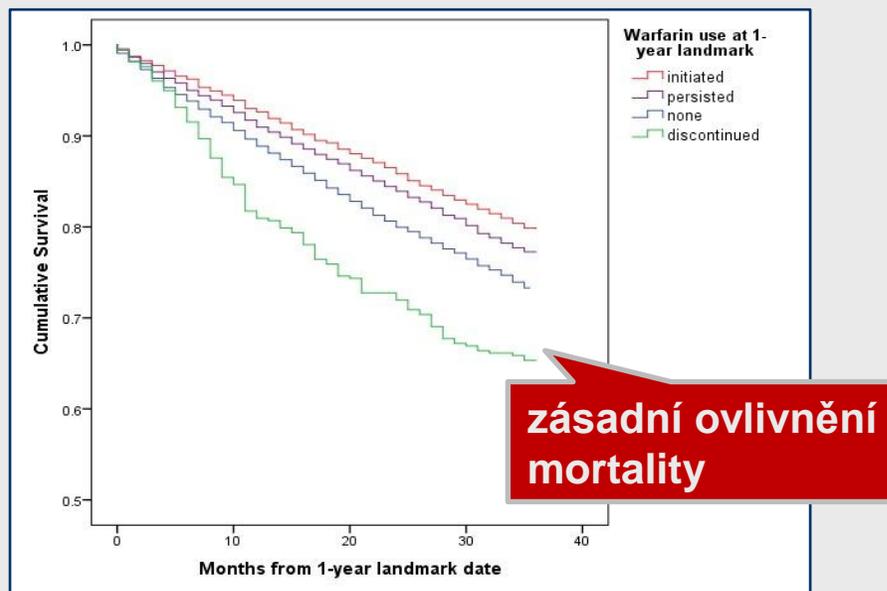
Background: Antihypertensive drug use is increasingly associated with the risk of dementia, Alzheimer's disease, cognitive impairment, and cognitive decline. Therefore, we conducted a meta-analysis of available prospective cohort studies to summarize the evidence on the strength of these associations. **Methods:** Three electronic databases including Medline, Embase, and the Cochrane Library were searched to identify studies from inception to April 2017. Only prospective cohort studies that reported effect estimates with corresponding 95% confidence intervals (CI) of dementia, Alzheimer's disease, cognitive impairment, and cognitive decline for antihypertensive drug use versus not using antihypertensive drug were included. Results: We included 10 prospective cohort studies reporting data on 34,617 individuals. Overall, participants who received antihypertensive drugs had lower incidence of dementia hazard ratio (HR) 0.85, 95% CI 0.75–0.99, $p = 0.011$, while there was no significant effect on the incidence of Alzheimer's disease (HR 0.83, 95% CI 0.64–1.09, $p = 0.152$), cognitive impairment (HR 0.86, 95% CI 0.57–1.36, $p = 0.704$), and cognitive decline (HR 1.13, 95% CI 0.81–1.61, $p = 0.475$). Further, the incidence of Alzheimer's disease might be affected by antihypertensive drug use in participants with specific characteristics. **Conclusions:** Antihypertensive drug use was associated with a significantly reduced risk of dementia, but not with the risk of Alzheimer's disease, cognitive impairment, and cognitive decline.



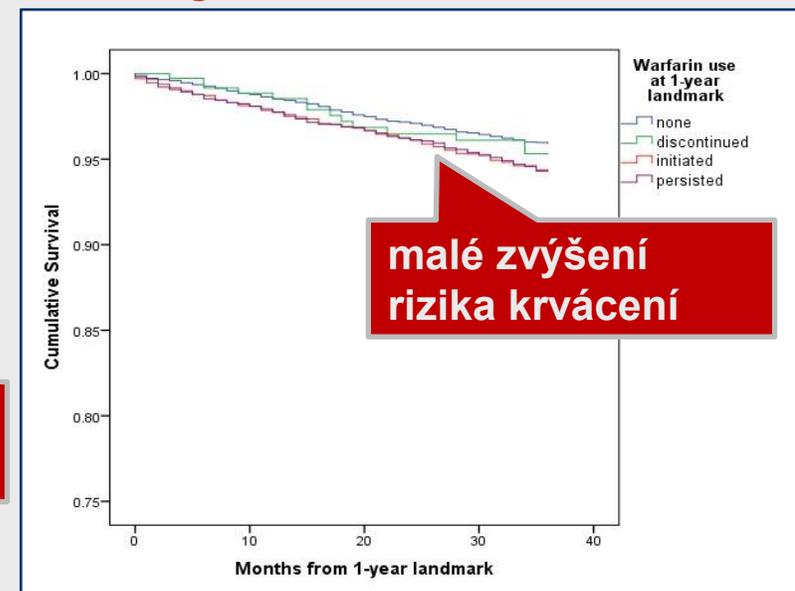
Warfarin - indikace a ovlivnění prognózy u seniorů s FS

- analýza léčby warfarinem >17 tis. seniorů (65-89 let) s fibrilací síní, sledování 3 roky, CHA2DS2-VASc skóre 3,9

celk. mortalita



významné krvácení



z antikoagulační léčby nejvíce profitovali senioři nad 80 let

Názory na léčbu seniorů se vyvíjejí

