

Nová perorální antikoagulancia (NOAC)

Jan Kvasnička

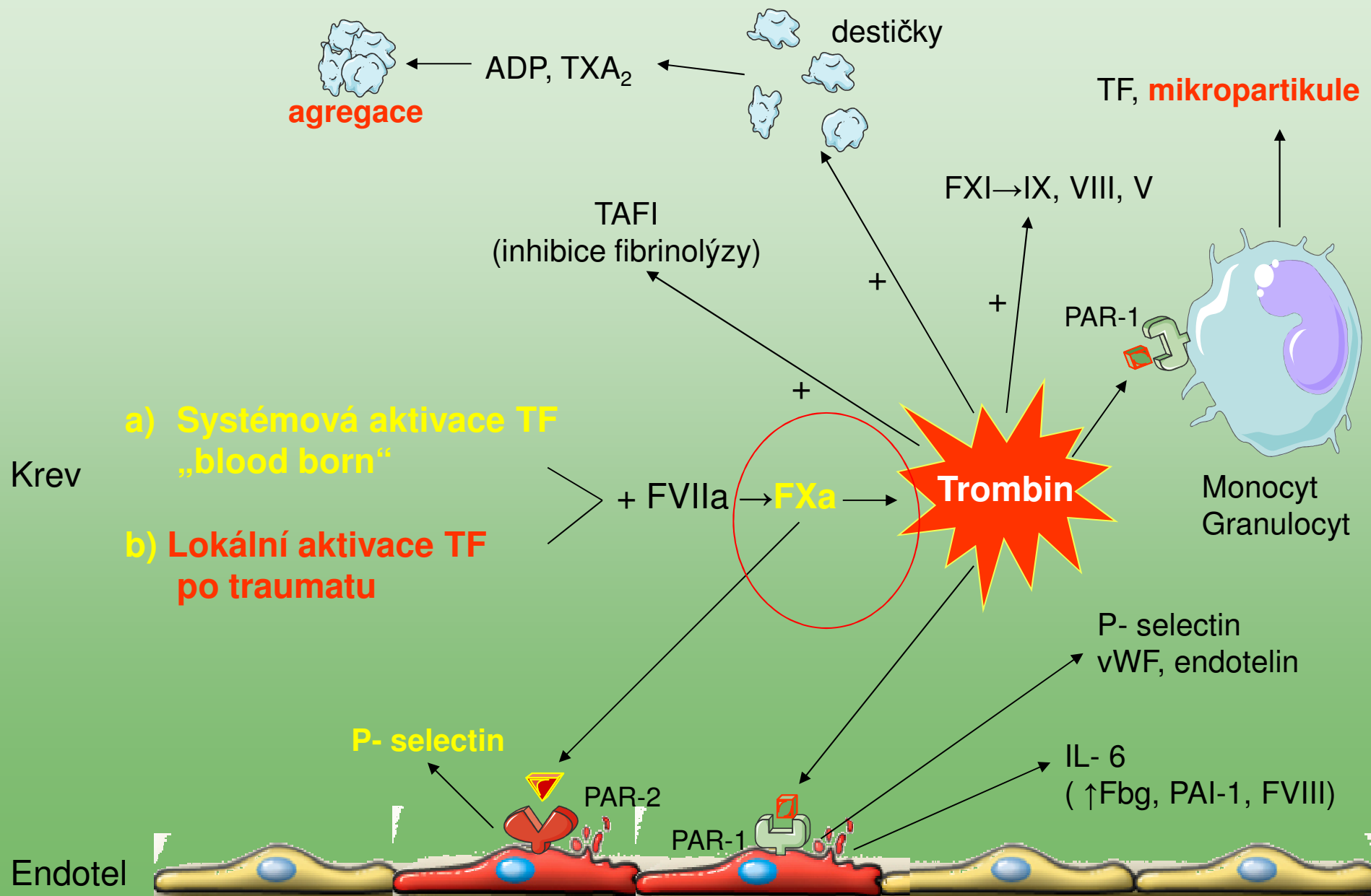
Trombotické centrum VFN, Praha



Trombotické Centrum



„hyperkoagulace“



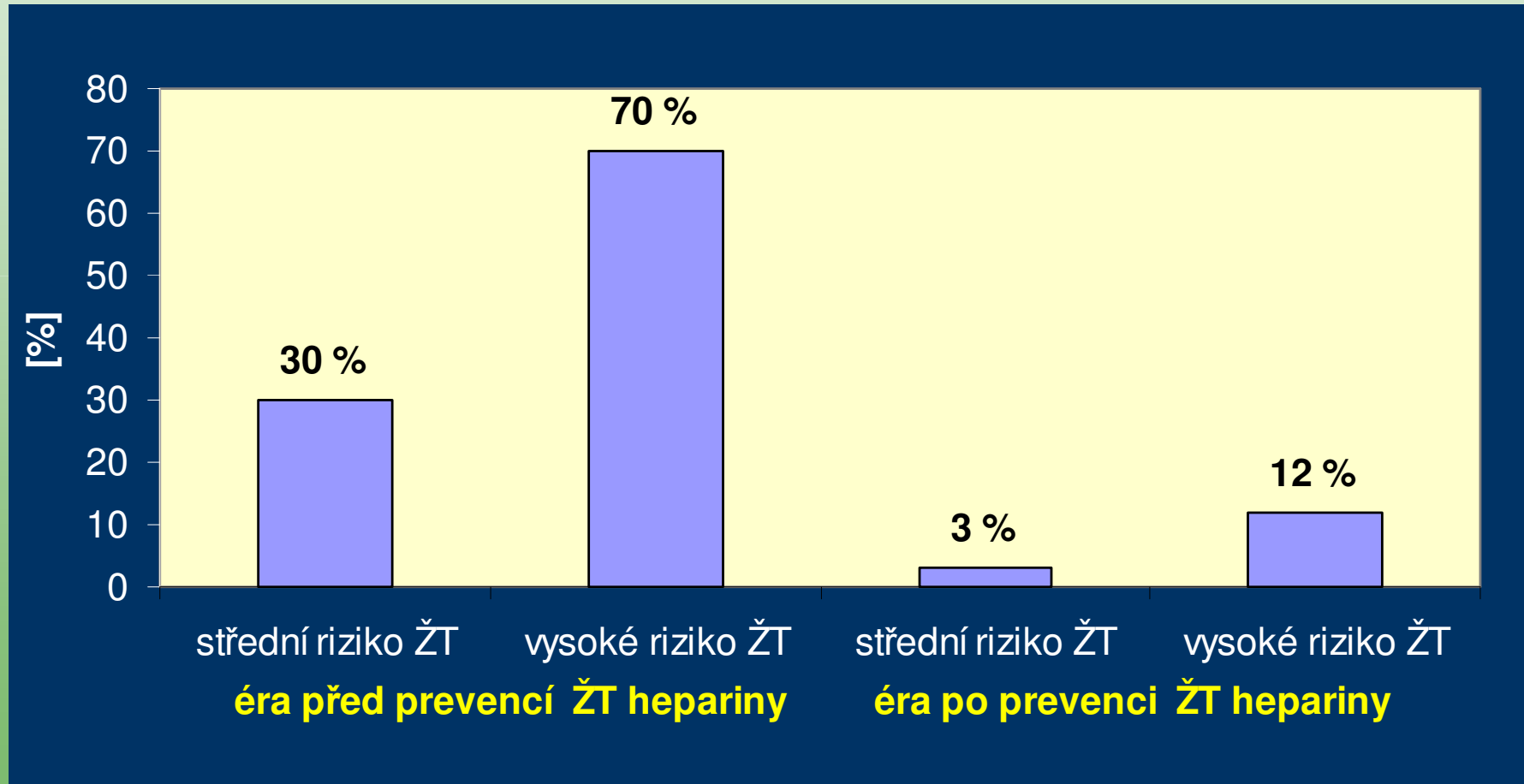


Problémy v klinice – balance mezi inhibicí trombogeneze a krvácením



2 odvrácené strany jedné mince

Efektivita profylaxe TEN v chirurgii



Antikoagulancia do r.2008

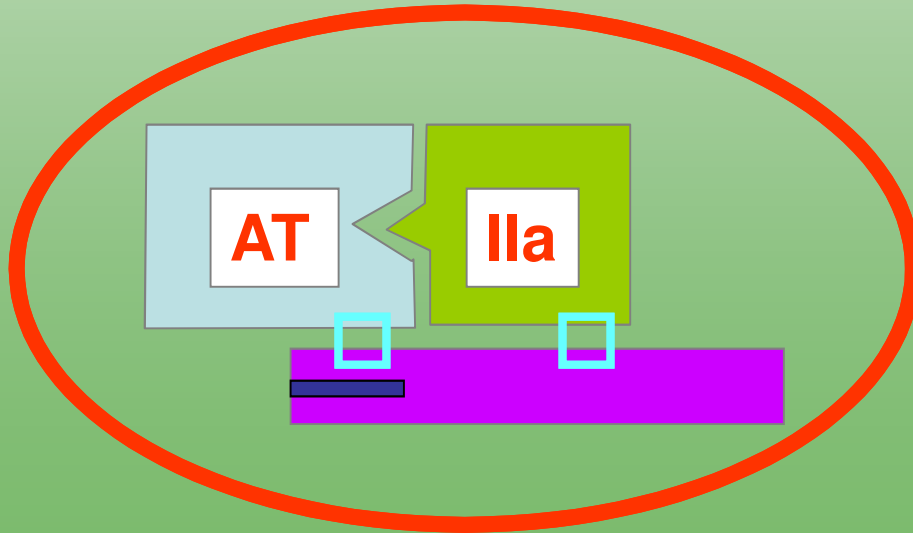
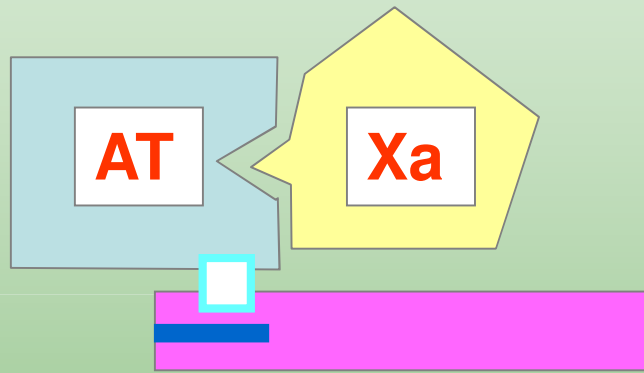
- Tato antikoagulancia můžeme dle jejich účinku dělit na tři základní skupiny léků:
- *hepariny* (nefrakcionovaný standardní heparin a nízkomolekulární hepariny) a *pentasacharidy*, aplikované injekčně,
- *kumarinové preparáty* (antagonisté vitamínu K), používané per os,
- *přímé inhibitory trombinu* – *hirudin*, a jeho *deriváty*, s injekční nebo perorální formou, u nás podání v případě HIT lepirudin.

Farmakologická profylaxe ŽT- vývoj od neselektivní k selektivní

- UFH -ovlivňuje více částí koagulační kaskády, váže se na plasmatické bílkoviny, dochází ke kolísání aktivity mezi výrobními šaržemi
- Účinek warfarinu ovlivňuje genetická dispozice a interakce s léky (CYP 450),
- Farmaceutický výzkum proto hledá látky s větší selektivitou a minimálními nežádoucími účinky
- **Zvýšení poměru inhibice F Xa : II a**

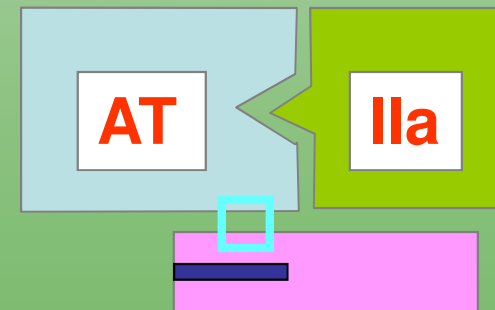
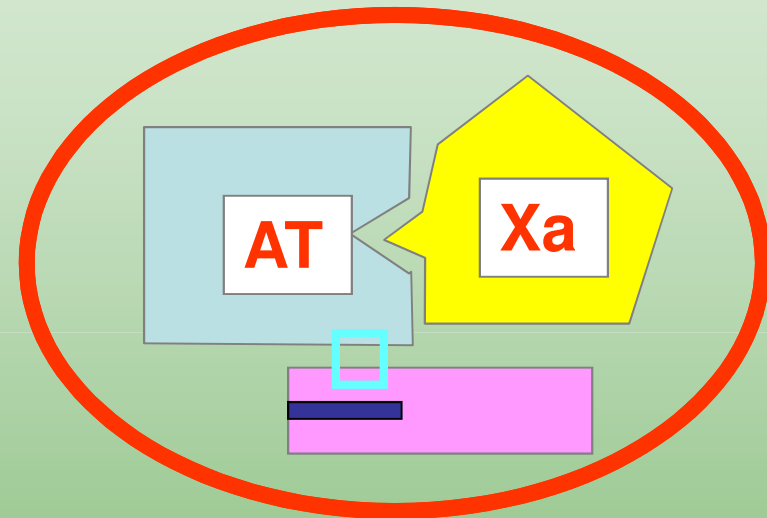
Nefrakcionovaný Heparin

Anti IIa : Xa = 1 : 1

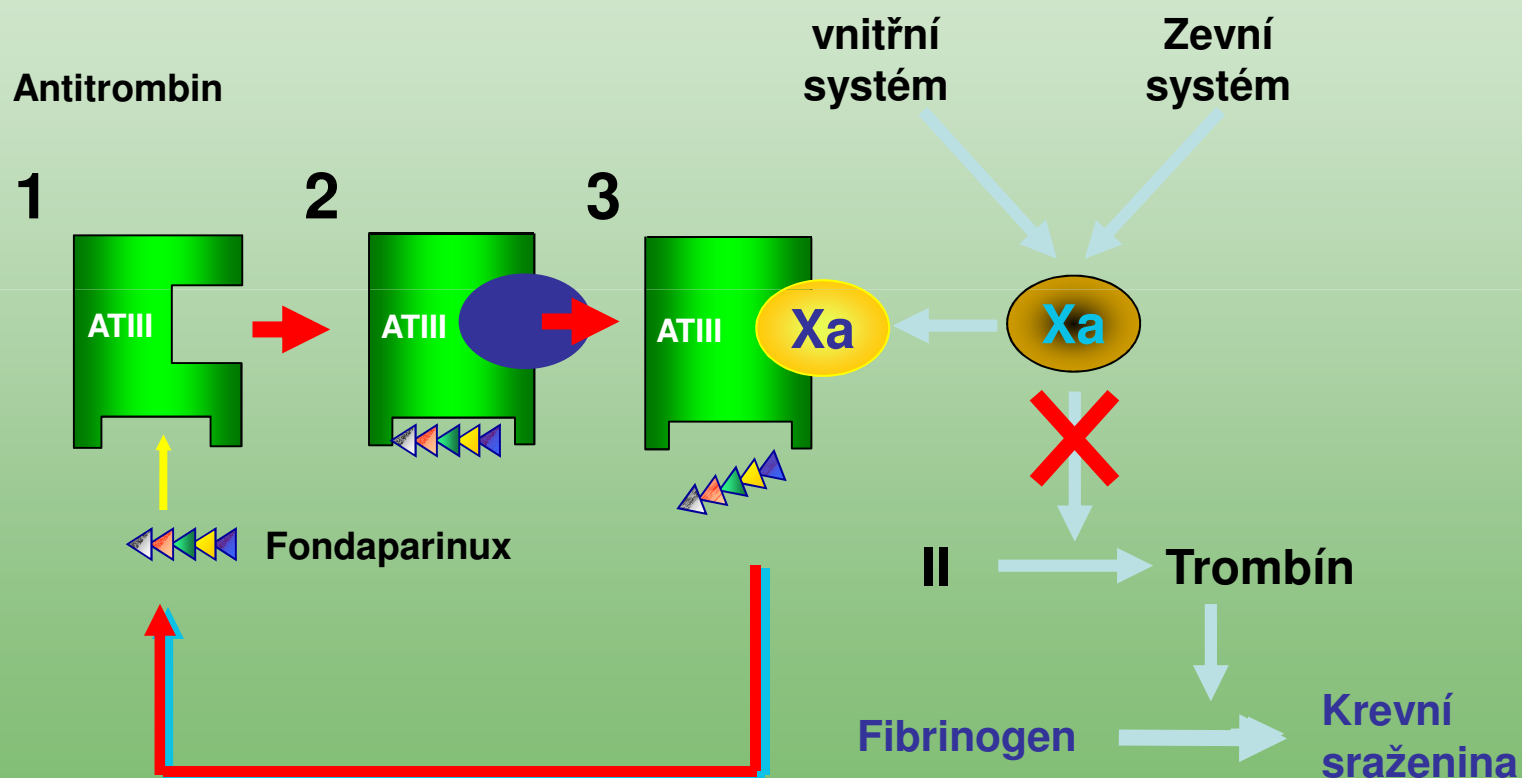


LMW Heparin

Anti IIa : Xa = 1 : 4



Fondaparinux: Cílený mechanismus účinku - selektivní inhibice F Xa



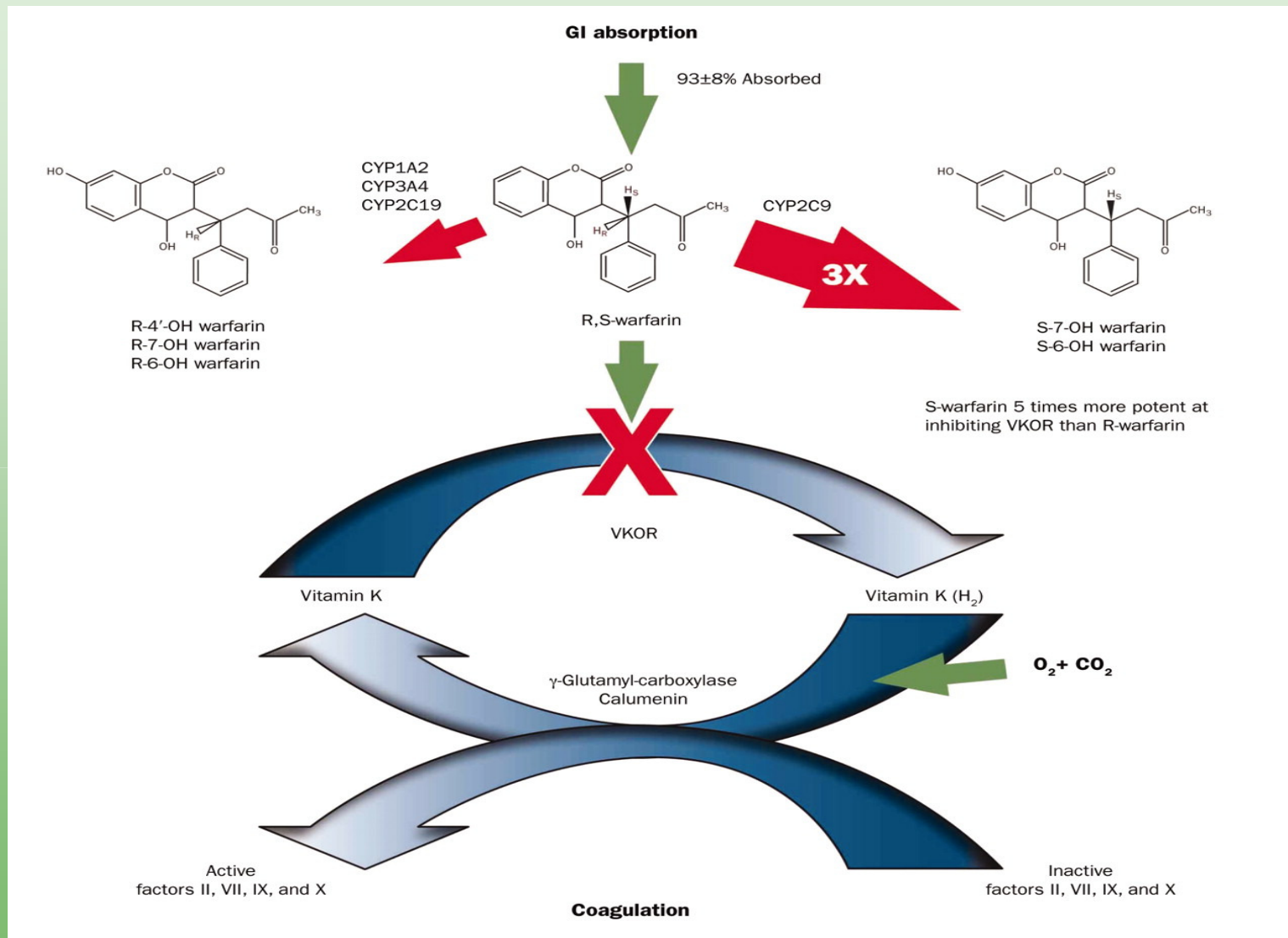
1. Adapted from Turpie AGG, et al. N Engl J Med 2001; 344:619–25
2. Olson ST, et al. J Biol Chem. 1992; 267:12528–38

- Laboratorní testy:
- Heparin –
- APTT po 6 hod – 2 x prodloužení (55 s)
- Anti FXa 0,4-0,7 IU / ml,
- Trombinový čas : více než 30 s
- LMWH (fondaparinux)-
- Anti FXa –profylaxe 0,2-0,4 IU/ml
- terapie 0,5- 1,2 IU/ml

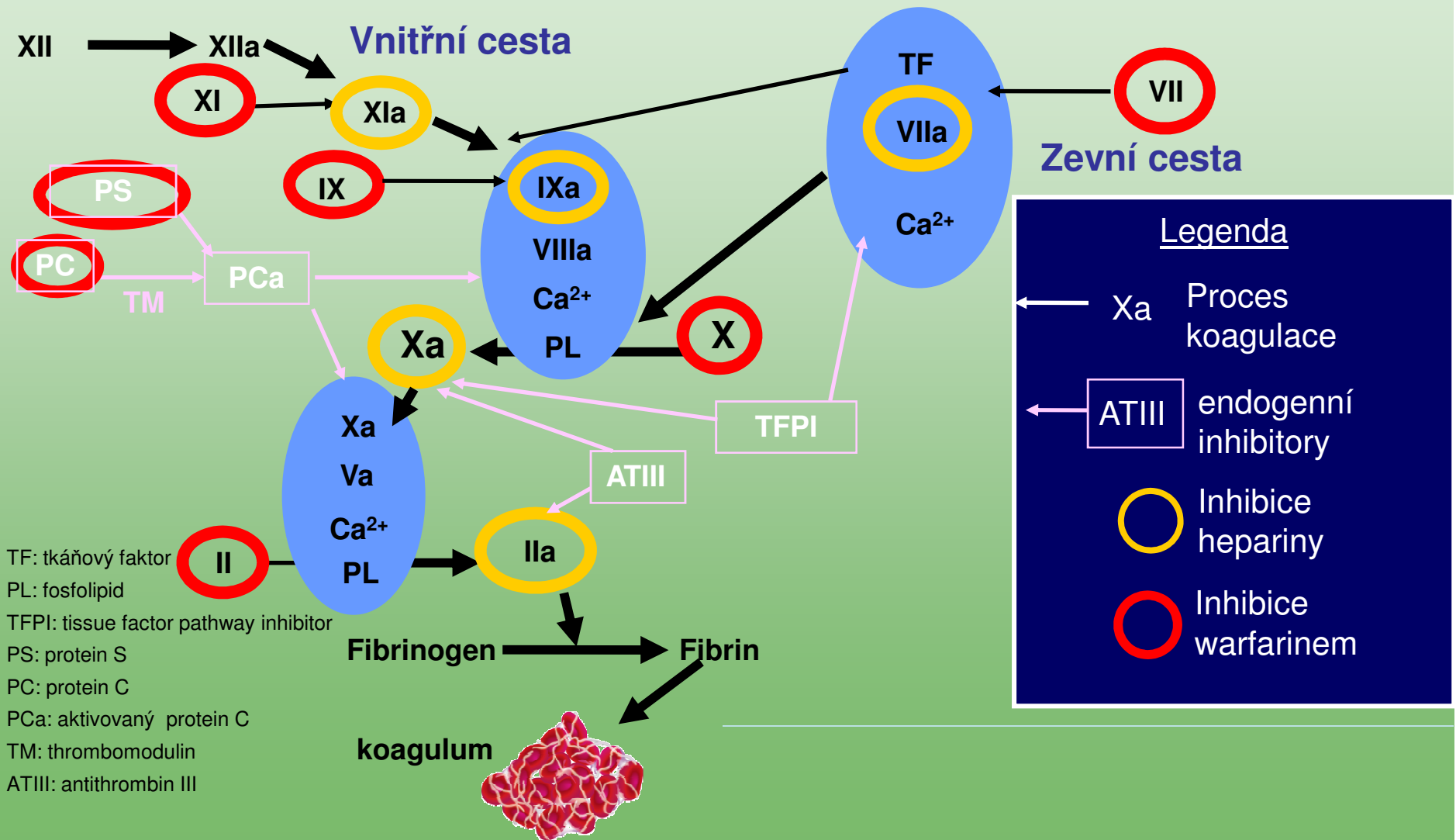
Warfarin –dosud nejvíce užívané antikoagulans

- Antagonista vitamínu K1, který je nezbytný pro tvorbu (pro gama - karboxylaci) funkčních koagulačních faktorů II, VII, IX, X v játrech.
- Plný antikoagulační účinek warfarinu ale nastupuje až po 4-5 dnech.
- Poločas 45 hodin.

Účinek warfarinu a úloha CYP 2C9 a VKOR.



V praxi užívaná antitrombotika a jejich účinek



- Laboratorní test:
- Protrombinový čas (Quickův test) INR
- Terapeutické rozmezí 2,0 – 3,0
- APTT – není ovlivněn
- Snížení – PC,PS,F V, VII, IX, X, II

- **Metabolická transformace warfarinu je ve 40% podmíněna geneticky (**CYP 450 2C9**, nebo **VKORC1**) je hlavní příčinou individuální **variability** efektu léčby warfarinem.**
- **Jedinci s mutacemi **CYP 450 2C9** *2,*3 a **VKORC1 A** jsou více senzitivní na účinek warfarinu.**
- **Dříve mohou být warfarinem předávkováni a ohroženi krvácením, zejména **starší osoby**.**

Vliv na INR : v 60% tzv. „Gene dose effect“ warfarinu při polymorfismu VKORC 1 a CYP 2C9.

studie Vanderbilt University

		1 týden	2. týden	nad 28 dní
VKORC 1	non A/non A (wild typ)	5,07g	5,69 g	5,78 g
		(INR 1,4)	(INR 2,17)	(INR 2,26)
	A/A	4,66 g	3,76g	3,66g
		(INR 1,95)	(INR 3,07)	(INR 2,48)
CYP 2C9	*1/*1 (wild typ)	4,95g	5,19g	5,18g
		(INR 1,5)	(INR 2,3)	(INR 2,28)
	*2/*2 a *3/*3 a *2/*3	4,53g	4,34g	3,36g
		(INR 1,6)	(INR 2,7)	(INR 2,48)

Schwarz UI et al., NEJM 2008; 358:999-1008

Vliv CYP2C9 a VKORC1 na průměrnou denní dávku warfarinu dle genotypu - ČR

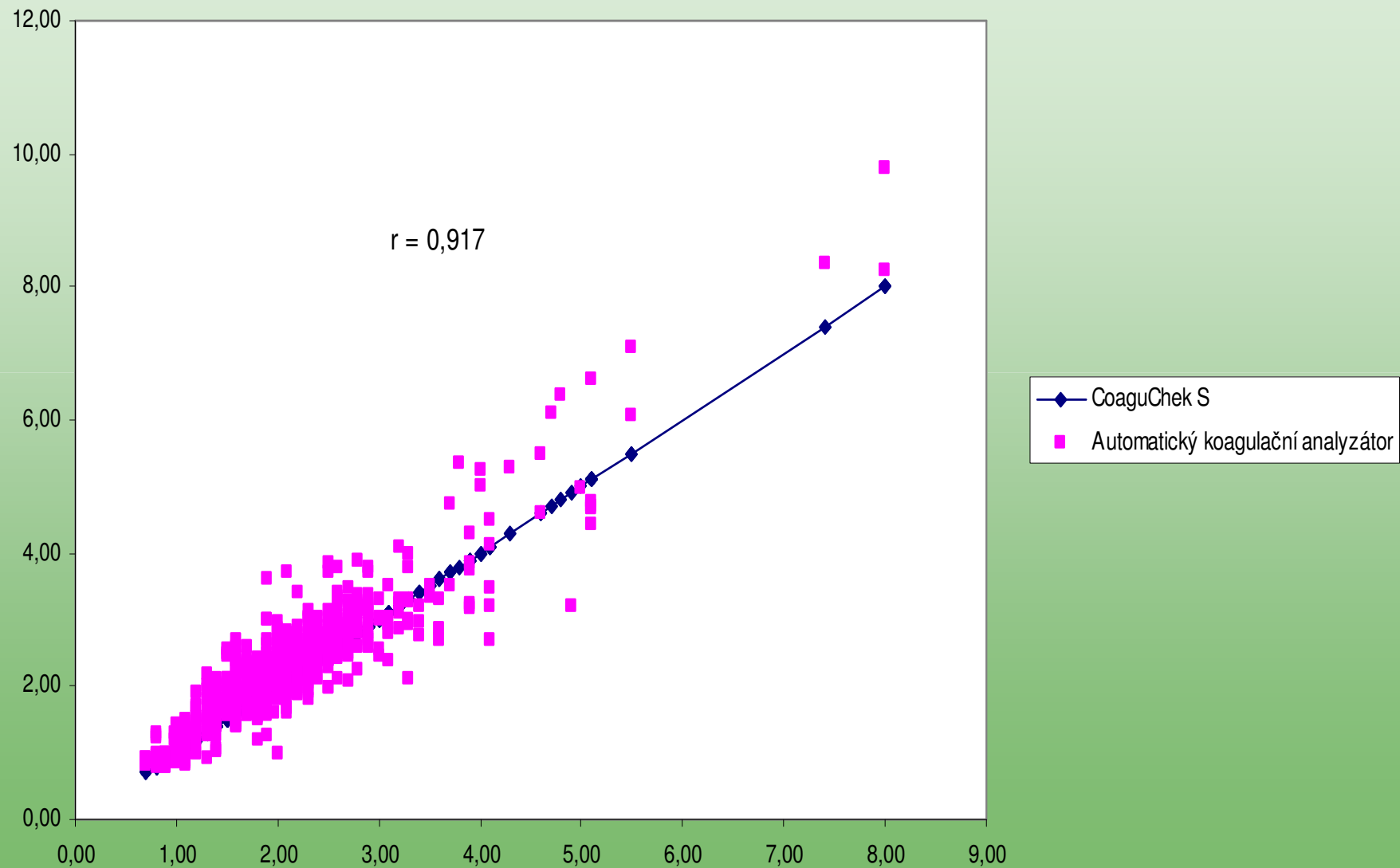
Senzitivita Warfarinu	kombinace genotypu		Prevalence v ČR (n 1448)	klinické doporučení dle Mayo clinic	průměrná denní dávka warfarinu v mg dle Mayo clinic
	VKORC1	CYP2C9			
velmi vysoká	A/A	*1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3	1,7%	snížit dávku + častěji INR	< 2,0 - 2,1
	G/A	*3/*3			
vysoká	A/A	*1/*2	3,0%	snížit dávku + častěji INR	2,6 - 3,5
	G/A	*2/*3			
	G/G	*3/*3			
střední	A/A	*1/*1	25,8%	snížit dávku + častěji INR	3,5 - 4,1
	G/A	*1/*2, *1/*3, *2/*2			
	G/G	*2/*3			
mírná	G/G	*1/*2, *1/*3, *2/*2	13,0%	častěji kontrola INR	5,3
normální	G/A	*1/*1	27,7%	běžná léčba dle SPC	5,6
Méně než normální	G/G	*1/*1	28,8%	zvýšit dávku + častěji INR	6,1 - > 7,0

Osobní analyzátor INR CoaguChek XS



- kvantitativní stanovení protrombinového času (PT) kapilární nebo plné venózní krve bez protisrážlivé úpravy
- již v ambulanci praktického lékaře

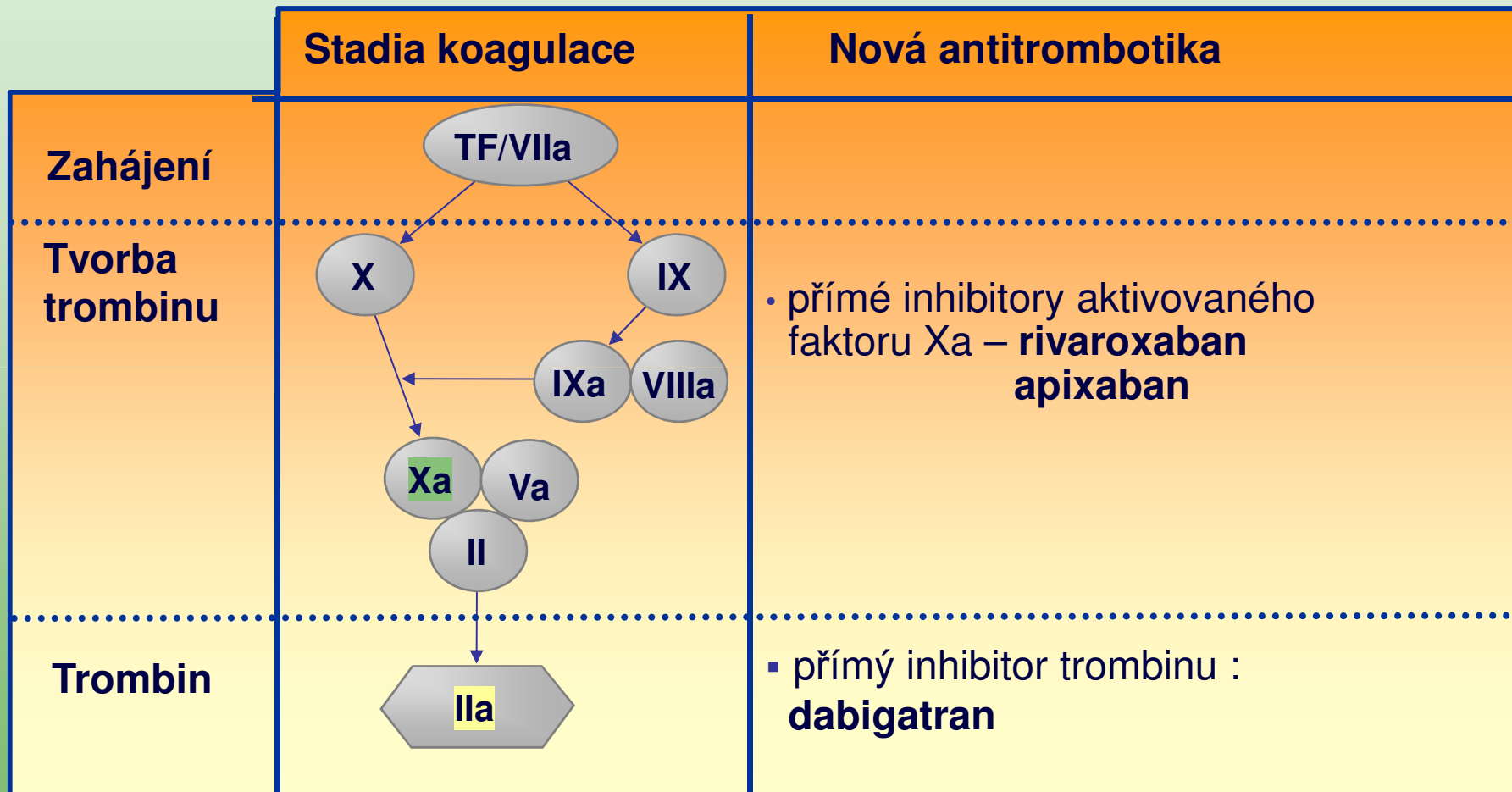
stanovení INR koagulačními analyzátory a osobním analyzátorem
CoaguChek S (Roche), n=654



Léčba warfarinem je tedy stále balance mezi rizikem krvácení a trombózy, asi 1/3 pacientů není léčena v terapeutickém rozmezí INR.



Další etapa vývoje nových antitrombotik (> r. 2000) byla zaměřena na hledání vyšší selektivity a účinnosti, ale bez potřeby antitrombinu =
 = syntetické inhibitory FXa a FIIa



Očekávané benefity nových perorálních antikoagulancií

Jednodušší dávkování, žádné dietní restriktce, předvídatelný antikoagulační efekt, bez potřeby monitorace, fixní dávka

Nižší potenciál interakcí s léky a potravinami

Méně pracné

Snížení nákladů

Menší vliv na běžný život pacienta

Zlepšení kvality života

Zlepšená compliance

Zlepšení účinnosti a bezpečnosti

Výhody NOAC

- Léčba se nemusí laboratorně kontrolovat
- Léčba per os
- Jednotné fixní dávkování jednotlivých přípravků
- Méně krvácení než po warfarinu , zejména intrakraniální (při FiS)

Kontraindikace NOAC

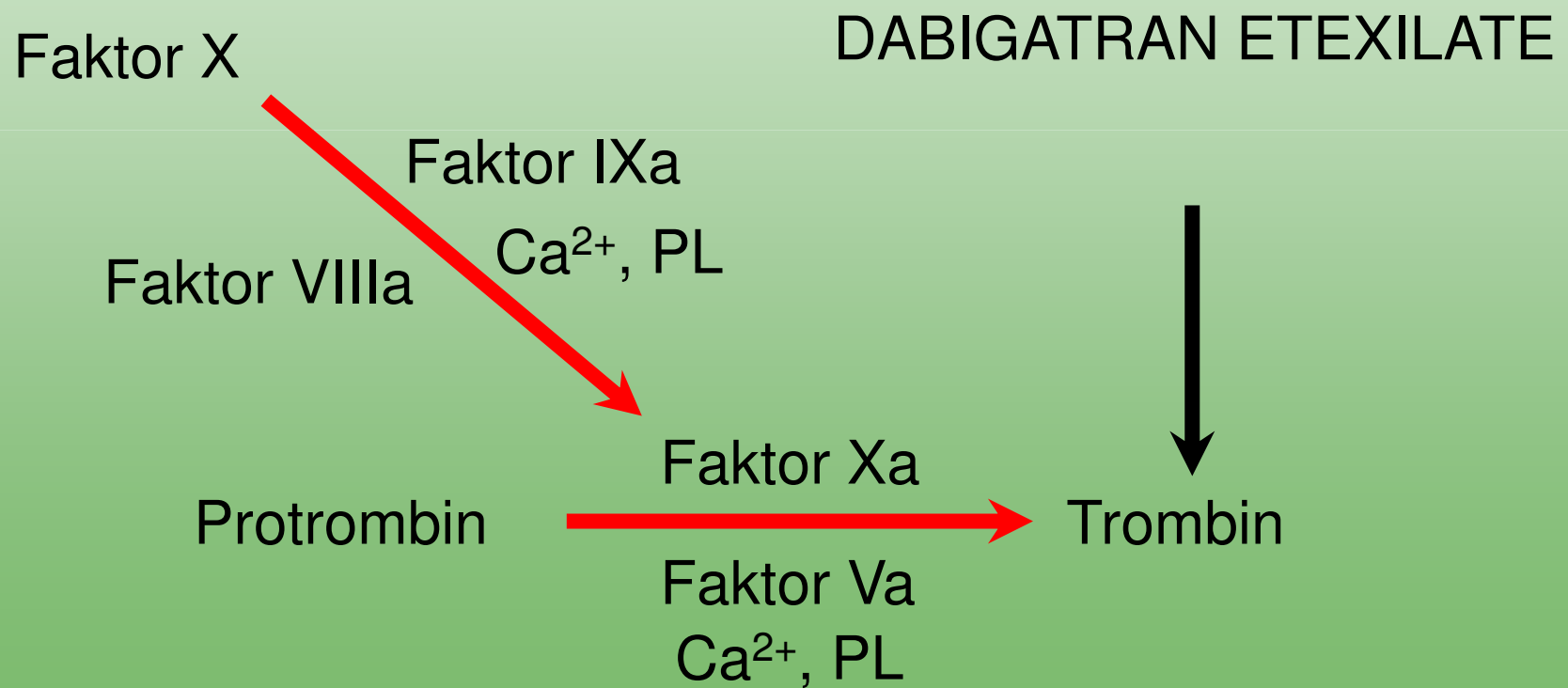
Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL<30 ml/min)

- Klinicky významné aktivní krvácení
- Organická léze s rizikem krvácení
- Spontánní nebo farmakologicky navozená porucha hemostázy
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití

Prvé indikace NOAC místo LMWH

- Profylaxe žilních tromboembolických komplikací po ortopedických operacích:
- Plánovaná totální náhrada kyčelního kloubu
- Plánovaná totální náhrada kolenního kloubu
- Schválen: dabigatran, rivaroxaban i apixaban

Pradaxa – přímý inhibitor trombinu (nevyžaduje antitrombin jak heparin)



Dabigatran Etexilate (Pradaxa ®): **nový přímý inhibitor trombinu- 2008**

- **Perorální forma, nemusí se monitorovat při fixní dávce 2 x denně**
- **Poločas 12-17 hodin**
- **Inhibuje bez nutnosti přítomnosti antitrombinu volný i vázaný trombin**
- **Není interakce s léky(via CYP), jen některé – amiodaron (inhibitor P-glykoproteinu) zvyšují jeho účinek**
- **Doporučeno monitorovat ALT**

Pradaxa[®] (dabigatran etaxilát)
předvídatelný účinek¹⁻⁴

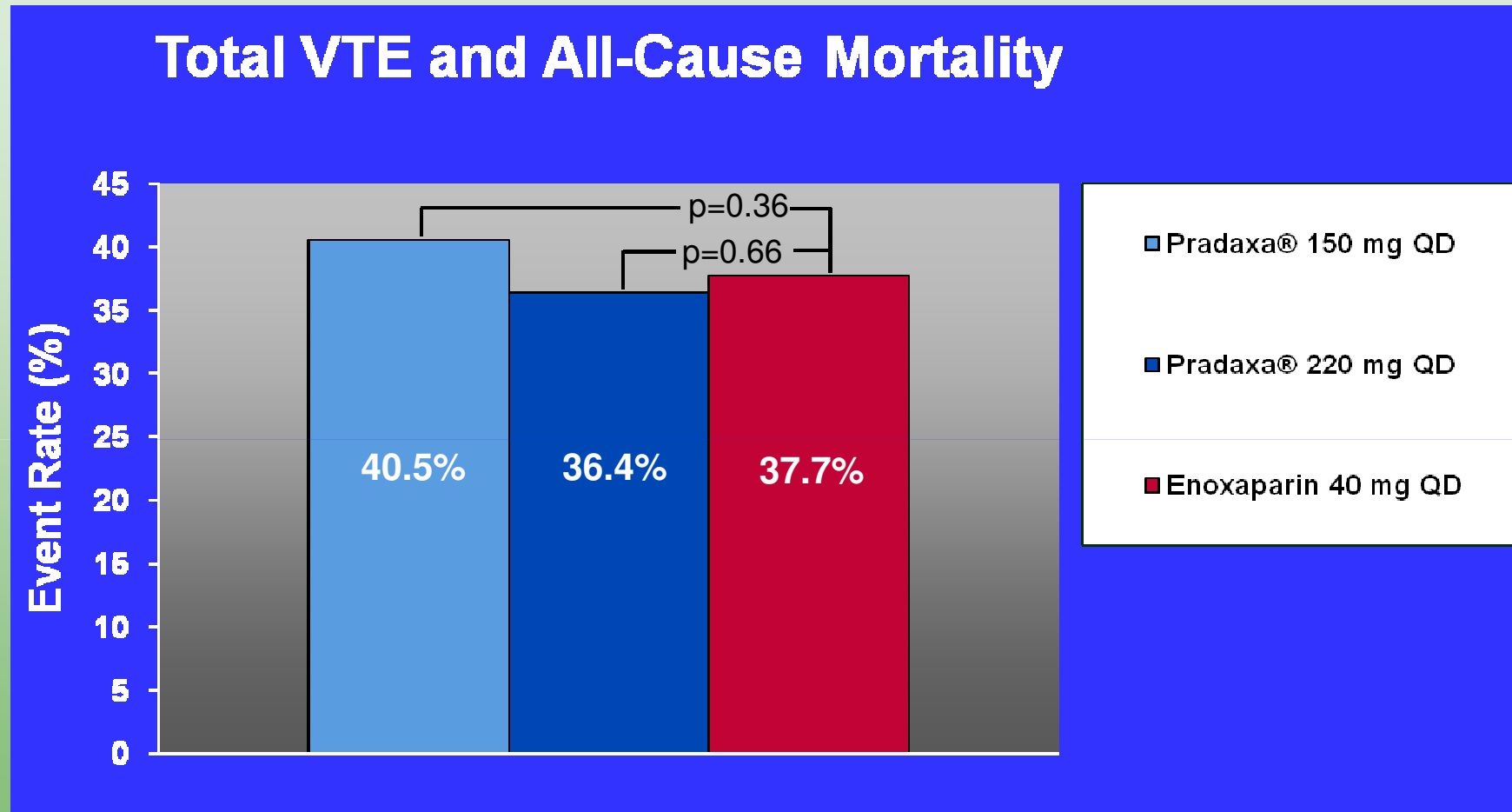
Rychlý nástup a předvídatelný antikoagulační účinek¹⁻³

- nástup účinku začíná krátce po podání, vrchol plazmatické koncentrace a maximální antikoagulační aktivita je dosažena během 0,5-2 hodin

Jasný a jednoduchý postup jak převést pacienty z warfarinu^{1,4}

- přerušit léčbu warfarinem, přípravek Pradaxa[®] podat jakmile je hodnota INR < 2,0

RE-MODEL: Primární ukazatele účinnosti



Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi jednotlivými dávkami dabigatran-etexilátu v porovnání s enoxaparinem při prevenci TEN a v celkové mortalitě

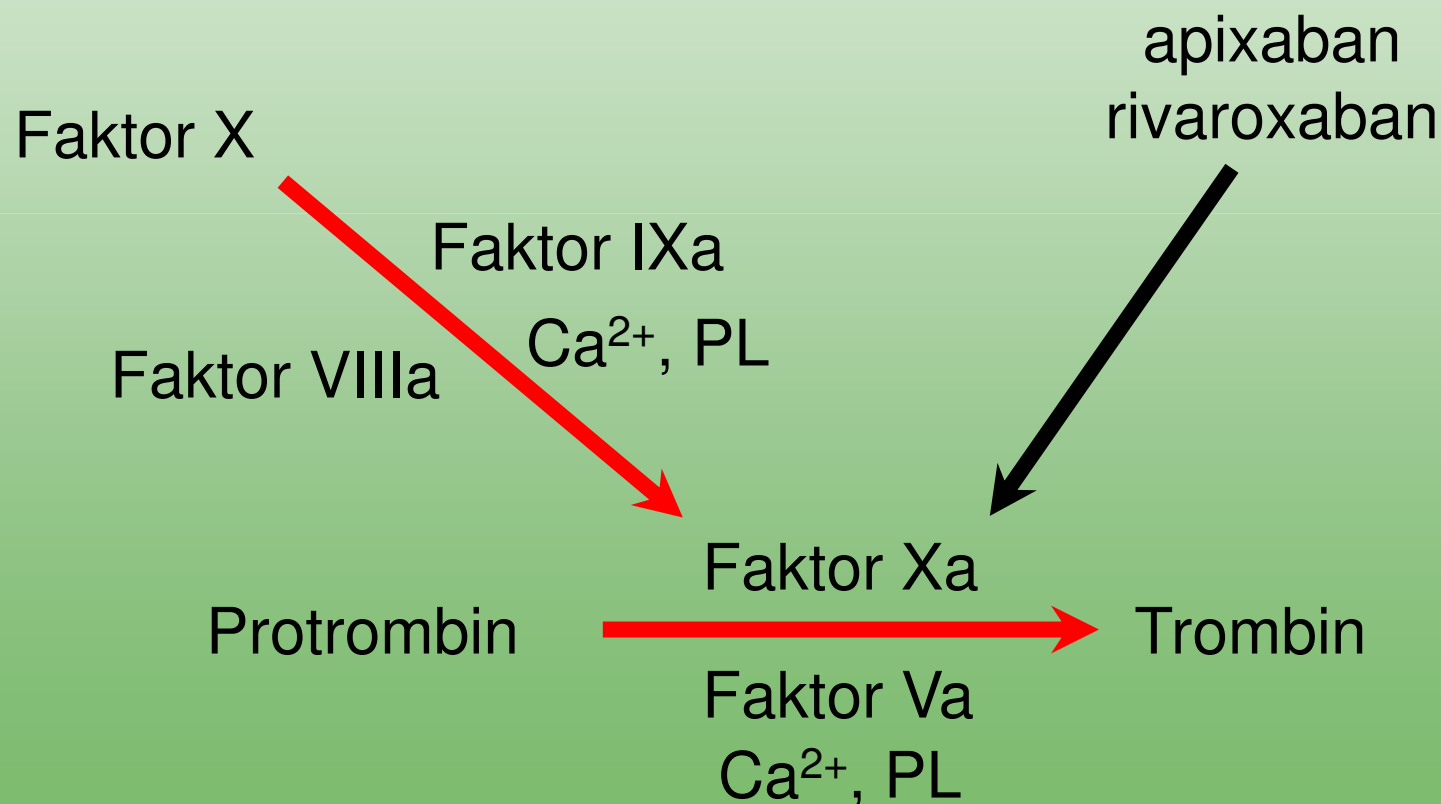
Prevence žilní tromboembolie (VTE) u pacientů po elektivní náhradě kolenního kloubu:

- Doporučená dávka přípravku Pradaxa je 220 mg jednou denně.
- Užívají se 2 tobolky po 110 mg.
- Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu **10 dní.**

Prevence žilní tromboembolie (VTE) u pacientů po elektivní náhradě kyčelního kloubu:

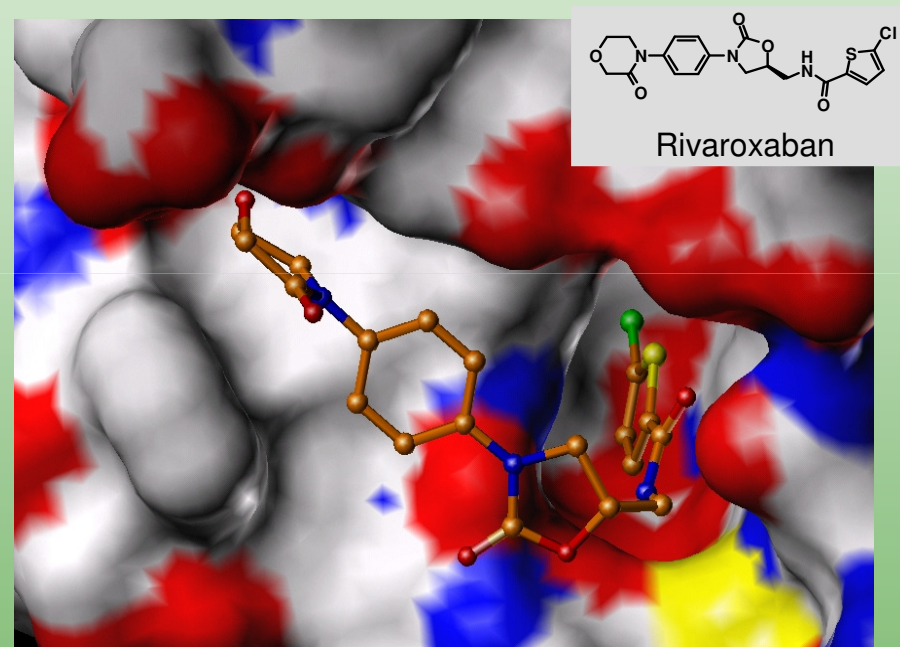
- Doporučená dávka přípravku Pradaxa je 220 mg jednou denně.
- Užívají se 2 tobolky po 110 mg.
- Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu **28 - 35 dní.**

Xarelto a Eliquis – přímé inhibitory aktivovaného FXa (nevyžadují antitrombin jak LMWH)



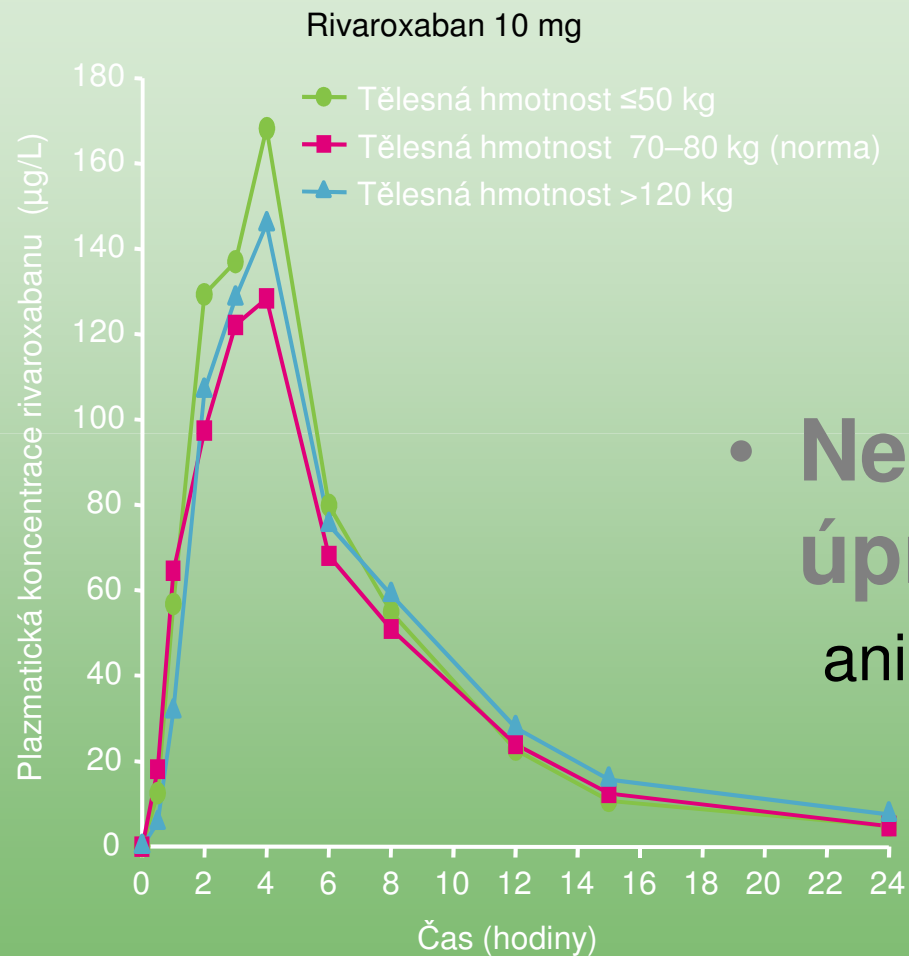
rivaroxaban (Xarelto®): přímý inhibitor faktoru Xa

- podávání jednou denně, vysoká biologická aktivita, poločas 7 hod
- rychlý nástup účinku
- nízké riziko lékových interakcí
- bez nutnosti laboratorní monitorace
- **indikace – prevence TEN v ortopedii**
- Studie Einstein – ŽT (2010)-↓rekurence,
- Rocket AF - FiS (2010)



rivaroxaban se váže přímo do aktivního místa faktoru Xa (K_i 0.4 nM)

Rivaroxaban: Jednotná dávka nezávisle na tělesné hmotnosti

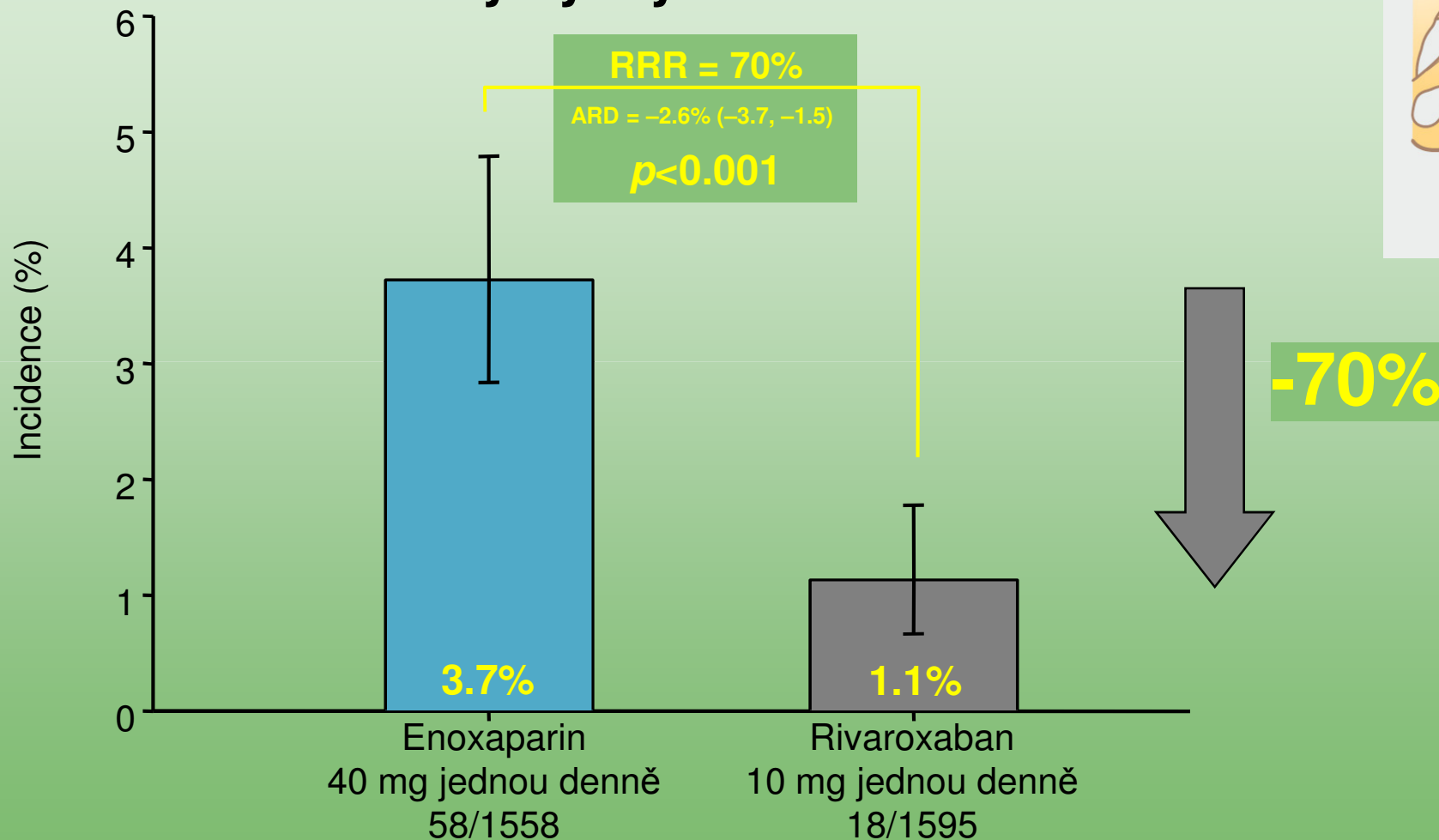


- **Není nutná žádná úprava dávky**
ani u extrémů > 120 kg a < 50 kg

Kubitza *et al.*, *J Clin Pharmacol* 2006;
Eriksson *et al.*, *J Thromb Haemost* 2006; *Circulation* 2006;
Turpie *et al.*, *J Thromb Haemost* 2005

Výsledky:
studie RECORD1 prokázala výrazný benefit perorálního rivaroxabanu nad injekčně podávaným enoxaparinem

celkový výskyt VTE*



VTE = venózní tromboembolismus

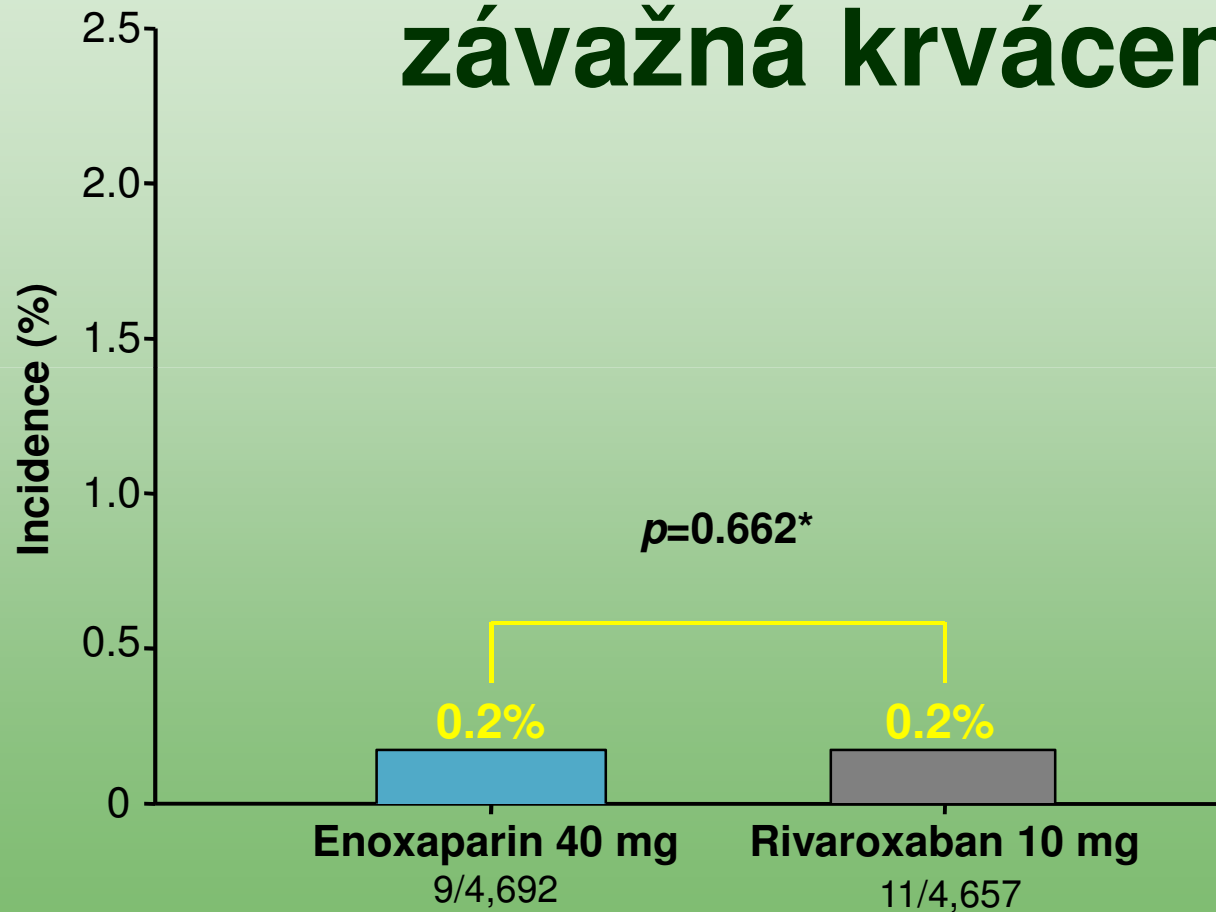
*jakákoli hluboká žilní trombóza (HŽT), nefatální plicní embolie (PE) a celková mortalita do dne 36±6

ARD, absolute weighted risk difference (with 95% CI); mITT population, n=3153

Eriksson et al., N Engl J Med 2008; 358:2765–2775

Výsledky: rivaroxaban prokázal velmi dobrou snášitelnost a shodný bezpečnostní profil s enoxaparinem

závažná krvácení



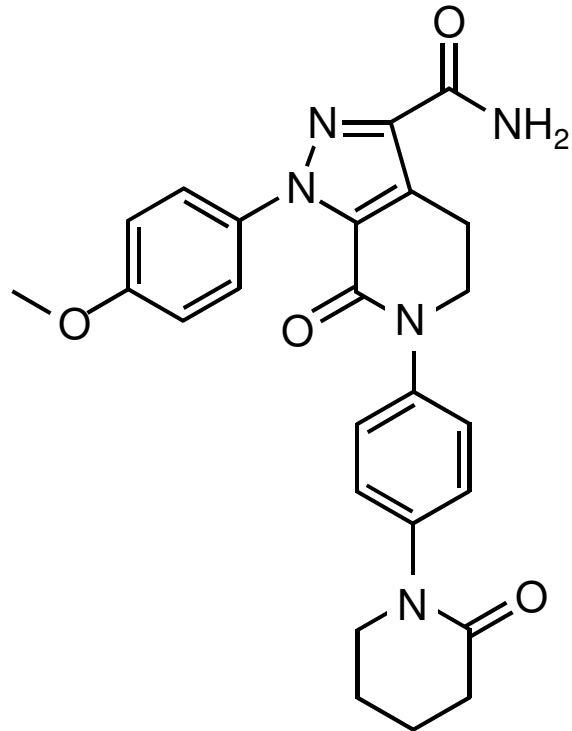
*Fischerův exaktní test pro dvourozměrnou kontingenční tabulku

APIXABAN - studie ADVANCE 1-3

**Profylaxe TEN po ortopedických operacích –
totální náhrada kyčelního a nebo kolenního kloubu**

- Dávkování Apixabanu (Eliquis):
2 x denně 2.5 mg per os
- Zahájení ráno 2.den po operaci
(12-24 hod po operaci)
- Délka profylaxe 32-38 dní THR
10-14 dní TKR

Apixaban: a novel direct factor Xa inhibitor



Apixaban

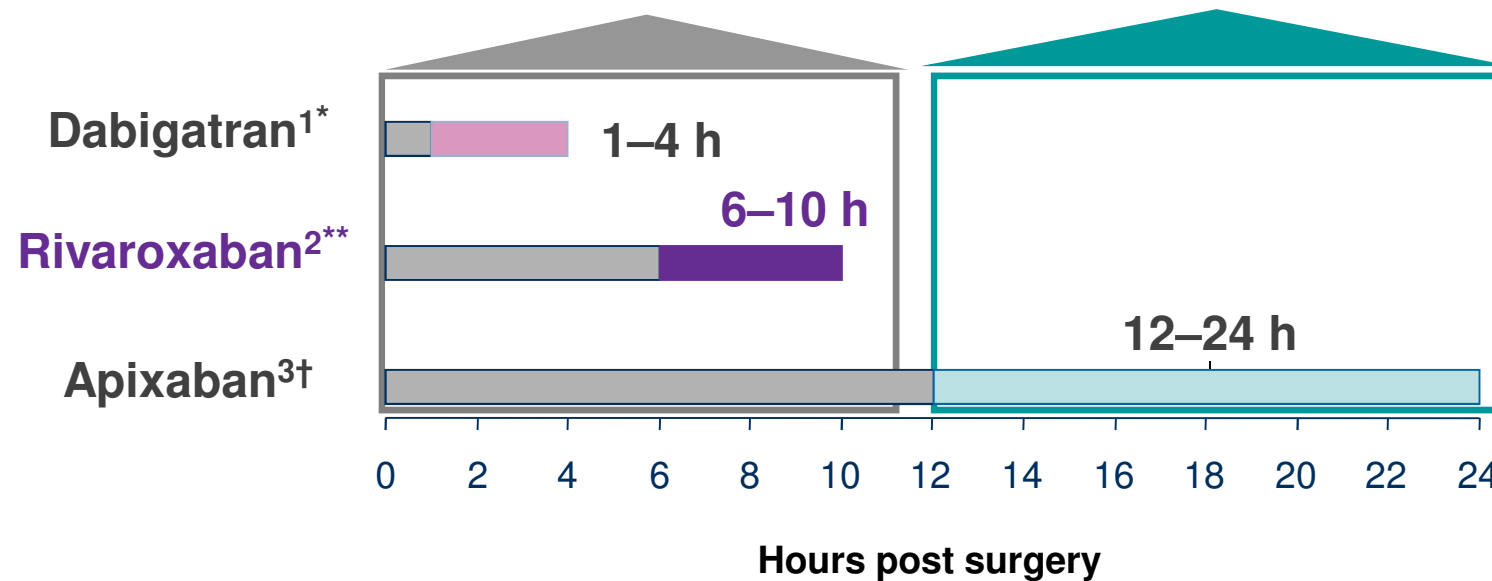
Apixaban, a structurally novel and neutral bicyclic pyrazole, was rationally designed and selected for the following qualities:

- **Not a prodrug**
- Oral bioavailability: **~50%**
- T_{\max} : **3–4 h**
- **~87% bound** to plasma proteins
- $T_{1/2}$: **~12 h**
- Multiple elimination/excretion pathways: **~27% renally excreted**
- **No active circulating metabolites**

$T_{1/2}$ = elimination half-life;

T_{\max} = time to reach maximum plasma concentration

Recommended timing of initiation of NOACs after surgery



* For both surgeries, if haemostasis is not secured, initiation of treatment should be delayed.

** Provided that haemostasis has been established

† Physicians may consider the potential benefits of earlier anticoagulation for VTE prophylaxis as well as the risks of post-surgical bleeding in deciding on the time of administration within this time window.

No head-to-head comparisons between apixaban, rivaroxaban and dabigatran have been performed in a randomised clinical trial setting. The information in this table is based on the SmPCs for apixaban, rivaroxaban and dabigatran. Please refer to the SmPCs for further information.

1. *Dabigatran SmPC 2011*
2. *Rivaroxaban SmPC 2011*
3. *Eliquis™ SmPC 2011*

Další indikace:

- Nová antitrombotika při prevenci ischemického iktu nebo systémové embolisace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní.
- Nahrazují již warfarin
- Riziko : jedná se o dlouhodobou léčbu u starých a většinou polymorbidních osob
- NOAC – snížení rizika intrakraniálního krvácení proti th. s warfarinem

Indikace k prevenci při FiS - CHADS₂ Score

- **C:** Congestive heart failure 1
- **H:** Hypertension 1
- **A:** Age ≥ 75 1
- **D:** Diabetes mellitus 1
- **S₂:** Stroke or TIA 2
- -----
- Skóre: 0 = ASA **?**, 1 = ASA, či Warfarin,
 ≥ 2 = **Warfarin**

CHA₂DS₂-VASc Scoring System

- **C:** Congestive heart failure/Left ventricular dysfunction 1
- **H:** Hypertension — high blood pressure 1
- **A₂:** Age ≥ 75 2
- **D:** Diabetes mellitus 1
- **S₂:** Stroke/TIA/TE (thromboembolism) 2
- **V:** Vascular disease — coronary artery disease (CAD), myocardial infarction (heart attack), peripheral artery disease (PAD), or aortic plaque 1
- **A:** Age 65-74 1
- **Sc:** Sex category — Female gender 1
- -----

HAS-BLED skórovací systém k zjištění rizika krvácení při léčbě warfarinem při FiS

- **H**ypertension (Systolický ≥ 160 mmHg) 1
- **A**bnormal renal function 1
- **A**bnormal liver function 1
- **A**ge ≥ 65 years 1
- **S**troke (v osobní anamneze) 1
- **B**leeding (v anamnese) 1
- **L**abilní INR při léčbě 1
- Užívání jiných antitrombotik (ASA,clopidogrel a j) 1
- Konsumce alkoholu (≥ 8 alkohol.nápojů/týden 1
- -----
- Při skóre ≥ 3 body zvyšuje se riziko velkého krvácení = intrakraniálního, vyžadujícího hospitalizaci, pokles Hgb o 20g/l či vyžadující krevní převody/ během 1 roku terapie warfarinem.
- Pisters R et al. [A novel user-friendly score \(HAS-BLED\) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.](#) Chest 2010;138:1093-100

- Výsledky klinických studií :

1. Dabigatran etexilate (Pradaxa®): RELY

2. Rivaroxaban (Xarelto ®) : Rocket AF

3. Apixaban (Eliquis ®) : Aristotle

RELY – ROCKET AF – ARISTOTLE

dabigatran – rivaroxaban – apixaban vs warfarin

Charakteristika studií	RELY dabigatran	ROCKET AF rivaroxaban	ARISTOTLE apixaban
Mechanismus účinku	Ila	Xa	Xa
Počet pacientů	18 113	14 264	18 201
Dávkování	150 mg 2x denně 110 mg 2x denně	20mg 1x denně (15mg 1x denně)	5mg 2x denně (2,5 mg 2x denně)
Design	PROBE	Double blind	Double blind
Průměr CHADS ₂	2,1	3,5	2,1
Průměr TTR	64%	55%	62%
Medián TTR	67%	58%	66%
Přerušení léčby (warfarin)	21,2% (16,6)	23,9% (22,4)	25,3% (27,5)

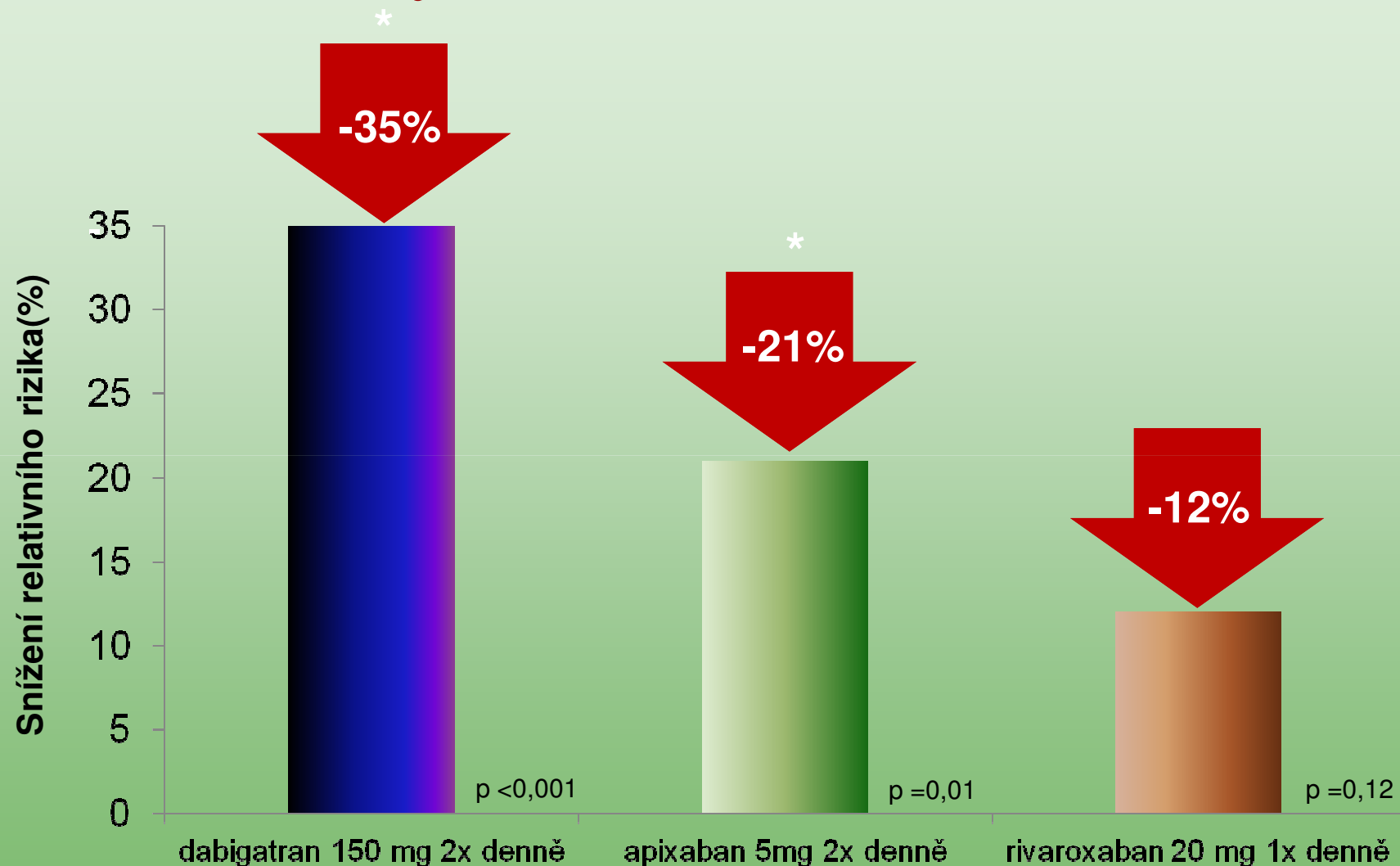
Connolly SJ *et al.* *N Engl J Med* 2009; **361**:1139–1151. Connolly SJ *et al.* *N Engl J Med* 2010; **363**:1875–1876 (letter to editor).

SPC Pradaxa tvrdé tobolky 110/150 mg, 2/2012;

Granger CB *et al.* *NEJM* 2011; 10..1056/NEJMoal 1107039. NEJM.org ; Patel MR *et al.* *NEJM* 2011;10.1056/NJMoal1009638.NEJM.org.

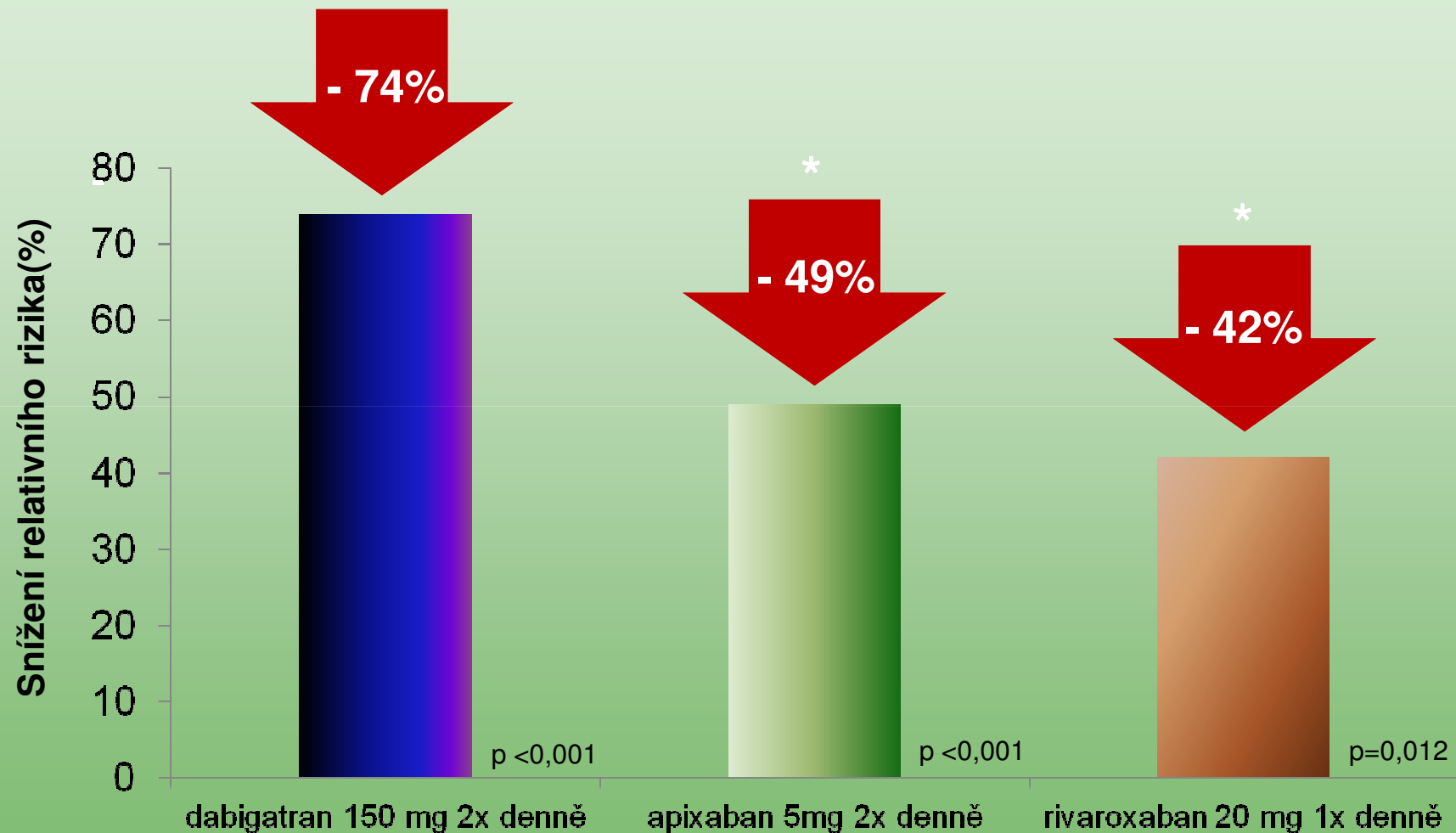
https://www.dcri.org/news-publications/slides-presentations/ROCKET-AF-LBCT_FINAL.ppt/view?searchterm=rocket

CMP a systémová embolie – snížení rizika



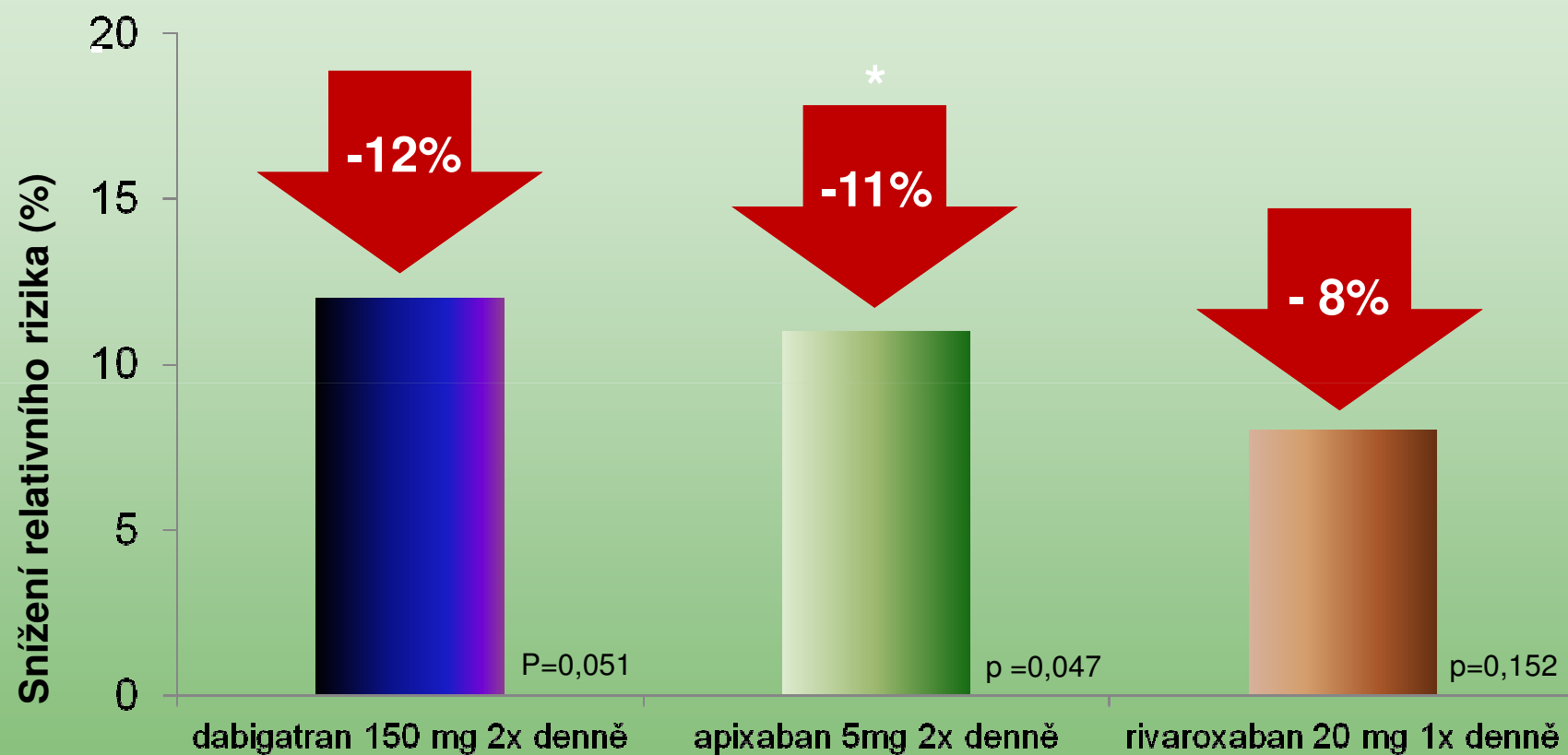
* Superiorita, ITT population

Hemoragické CMP^{*}



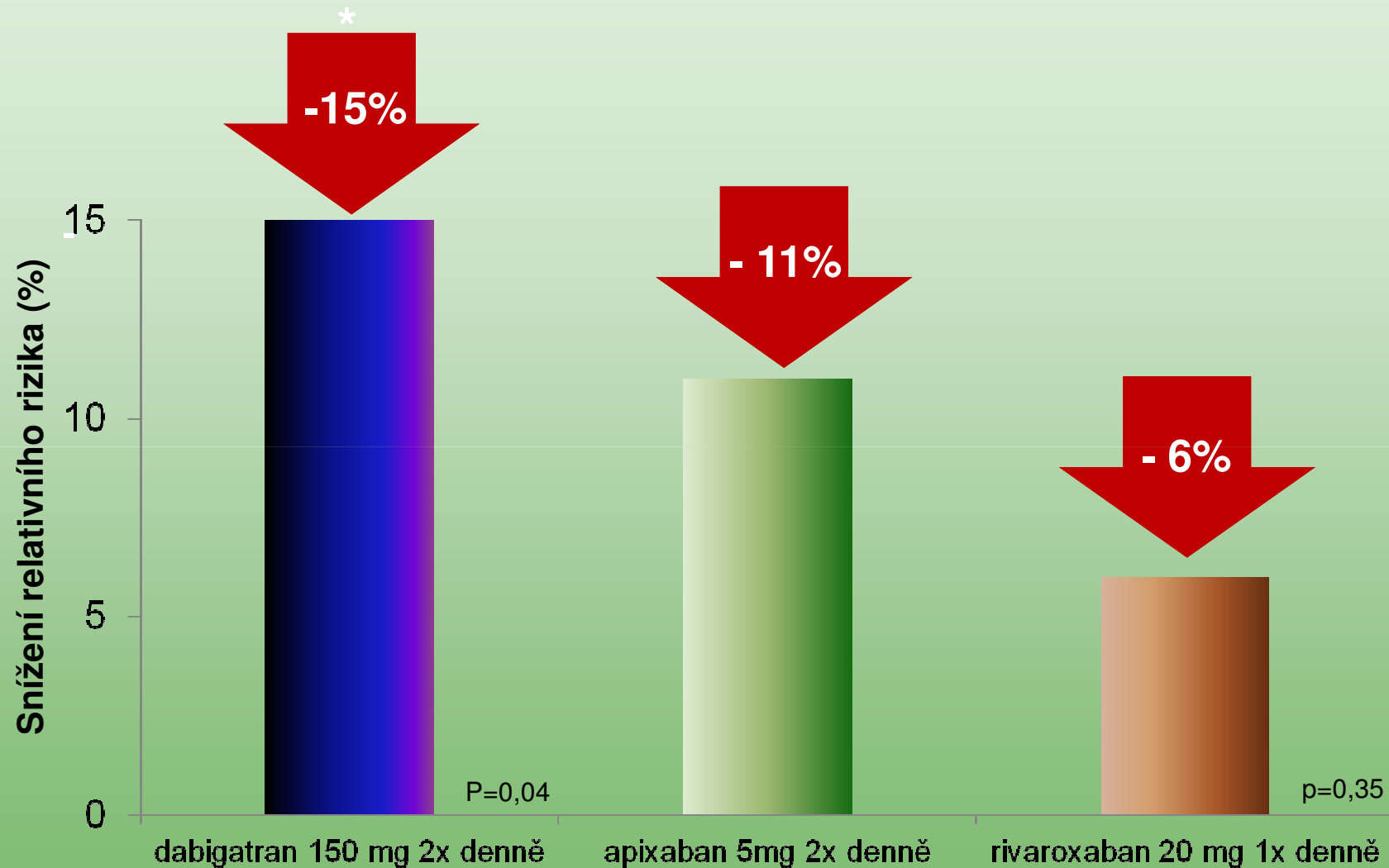
* Superiorita, ITT population

Celková úmrtí – snížení rizika



*Superiorita, ITT population

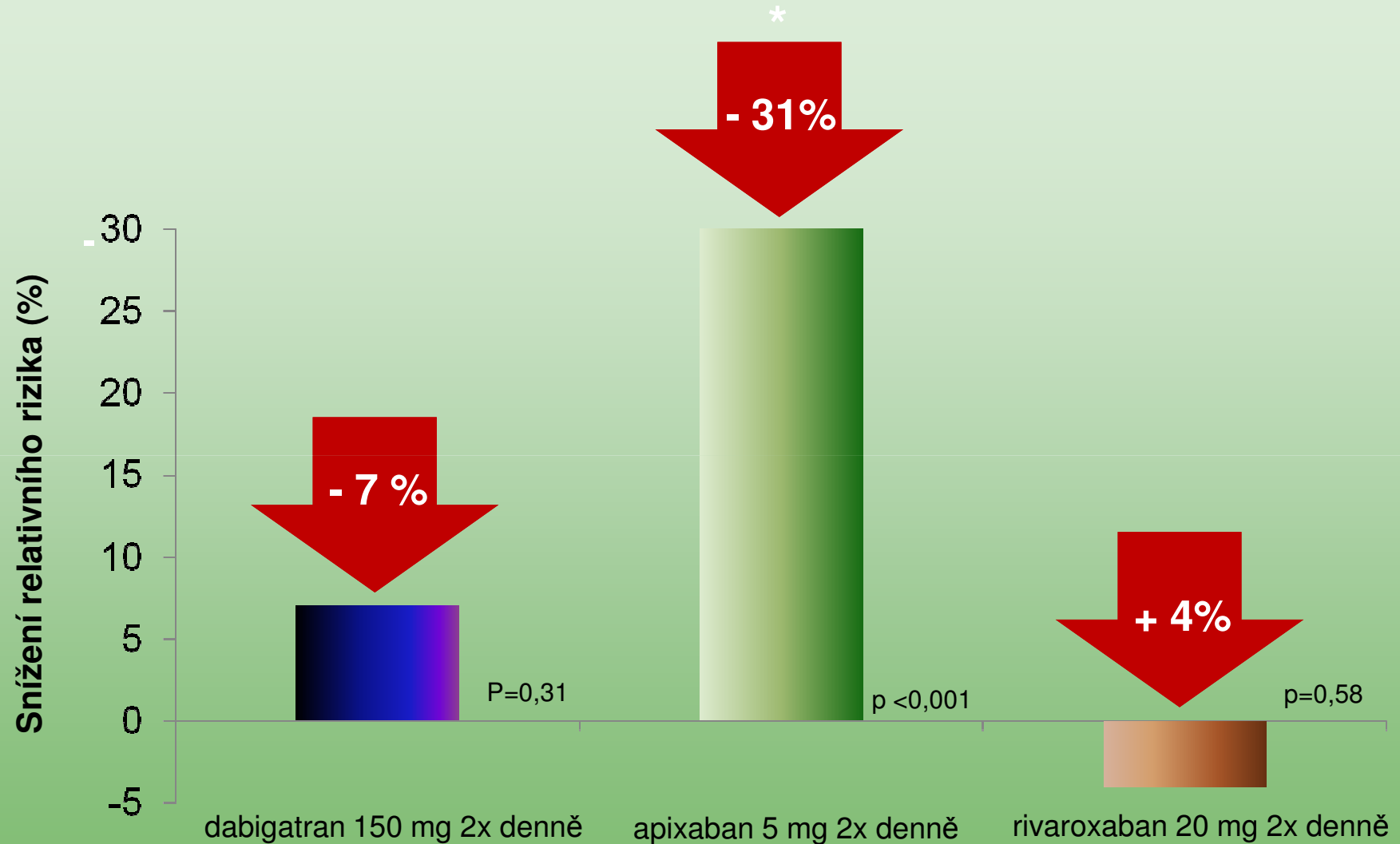
Úmrtí z vaskulárních příčin – snížení rizika



*Superiorita, ITT population

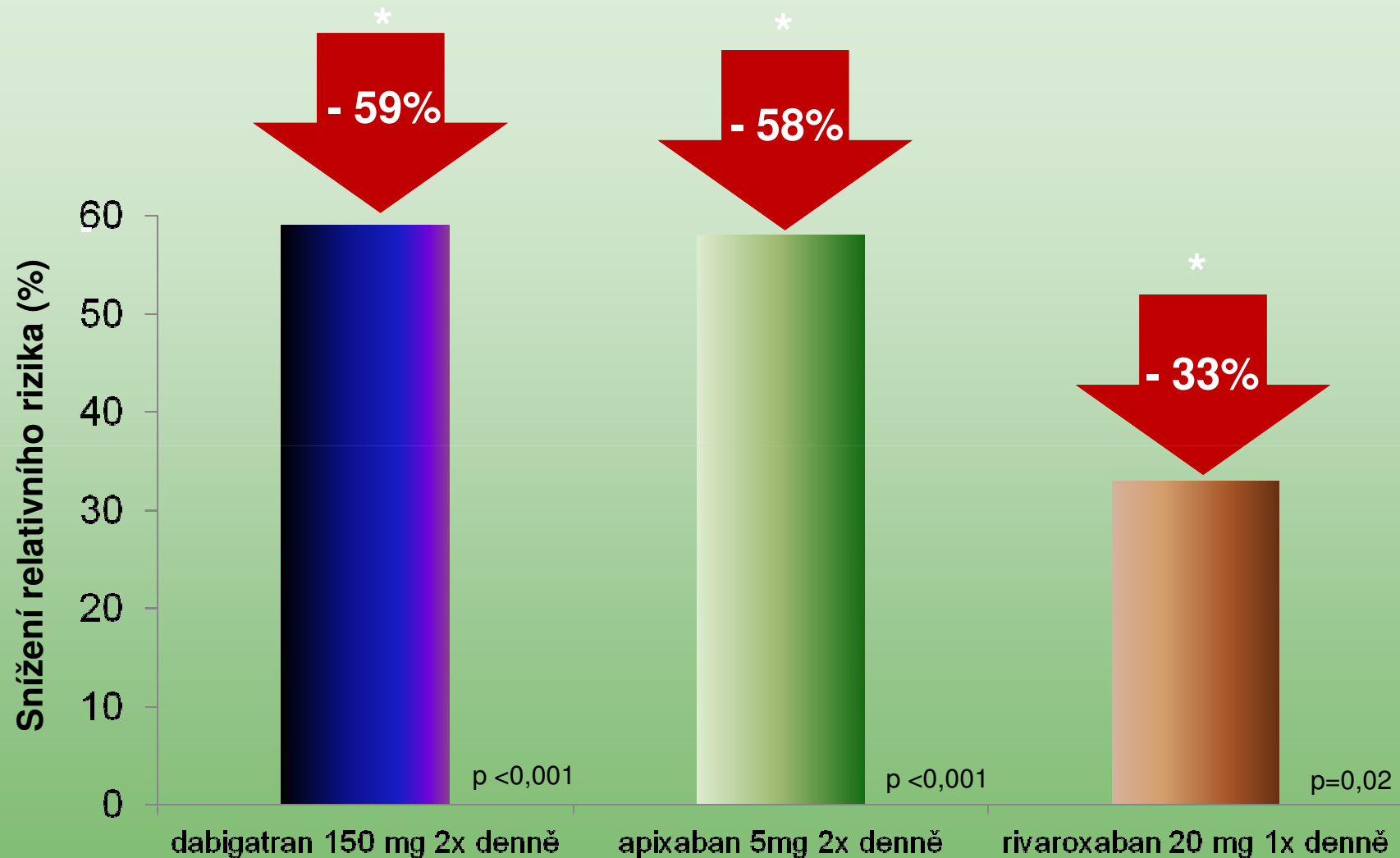
Connolly SJ *et al.* *N Engl J Med* 2010; **363**:1875–1876 (letter to editor). Granger CB *et al.* *NEJM* 2011; 10..1056/NEJMoal 1107039. NEJM.org
Patel MR *et al.* *NEJM* 2011;10.1056/NJMoal1009638.NEJM.org. <https://www.dcri.org/news-publications/slides-presentations/ROCKET-AF-LBCT-FINAL.ppt/view?searchterm=rocket>

Závažné krvácení – snížení rizika



*Superiorita, dabigatran, apixaban – ITT population, rivaroxaban - Safety on Treatment Population

Intrakraniální krvácení – snížení rizika



*Superiorita, dabigatran, apixaban – ITT population, rivaroxaban - Safety on Treatment Population

•**INDIKACE NOAC při FiS:**

•**Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více následujícími rizikovými faktory:**

cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka nebo systémová embolie v anamnéze

- ejekční frakce levé komory < 40%
- symptomatické srdeční selhání třídy 2 či vyšší podle klasifikace NYHA
- věk ≥ 75 let
- věk ≥ 65 let spojený s jedním z následujících onemocnění: diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční nebo hypertenze
- Pradaxa® 2 x 150 mg,
- Xarelto® 1x 20 mg denně
- Eliquis® 2 x 5 mg denně

Pradaxa®

Pacienti ve zvýšeném riziku krvácení mají možnost nižší dávky 2x110 mg.

- Pacienti starší 75 let (≥ 80 let)
- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30 – 50 ml/min.)
- Pacienti s tělesnou hmotností pod 50 kg
- Pacienti užívající současně léky ovlivňující koagulaci – protidestičkové léky (aspirin, klopidogrel), inhibitory glykoproteinu P (např. verapamil, amiodaron)
- u jedinců s gastritidou, esofagitidou nebo s gastroesofageálním refluxem (z důvodu zvýšeného rizika závažného gastrointestinálního krvácení u dávky 150mg 2 x denně)

HAS –Bled skóre ≥ 3

Xarelto – 1x15 mg denně při riziku

PRADAXA®

Funkce ledvin

Dabigatran je z 85% vylučován renálně

Porucha funkce ledvin - pečlivý klinický dohled

CrCL < 30 ml/min

- léčba kontraindikována

CrCL 30 - 50 ml/min

- **150 mg 2x denně** - bez úpravy dávky
- 110 mg 2x denně zvážit u pacientů s vysokým rizikem krvácení

CrCL 50 až ≤ 80 ml/min

- bez úpravy dávky

Postup při chirurgických/invazivních výkonech^{1,2}

- dočasné přerušeni léčby dle renálních funkcí a závažnosti výkonu

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatranu se má před elektivním operativním výkonem ukončit	
		Běžné riziko	Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon
≥ 80	asi 13	24 hodin před	2 dny před
≥ 50 - < 80	asi 15	1-2 dny před	2-3 dny před
≥ 30 - < 50	asi 18	2-3 dny před (> 48 hodin)	4 dny před

Akutní výkon

- pokud situace dovoluje provést alespoň 12 h. od podání poslední dávky

Případně monitorovat antikoagulační účinek (aPTT, Hemoclot)

Pradaxa®

NENÍ SICE NUTNOST MONITORACE

Ale ve specifických situacích – např. nutnost akutní operace, předávkování, krvácení do kritické orgánu/oblasti, identifikace pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu je **možná laboratorní kontrola**

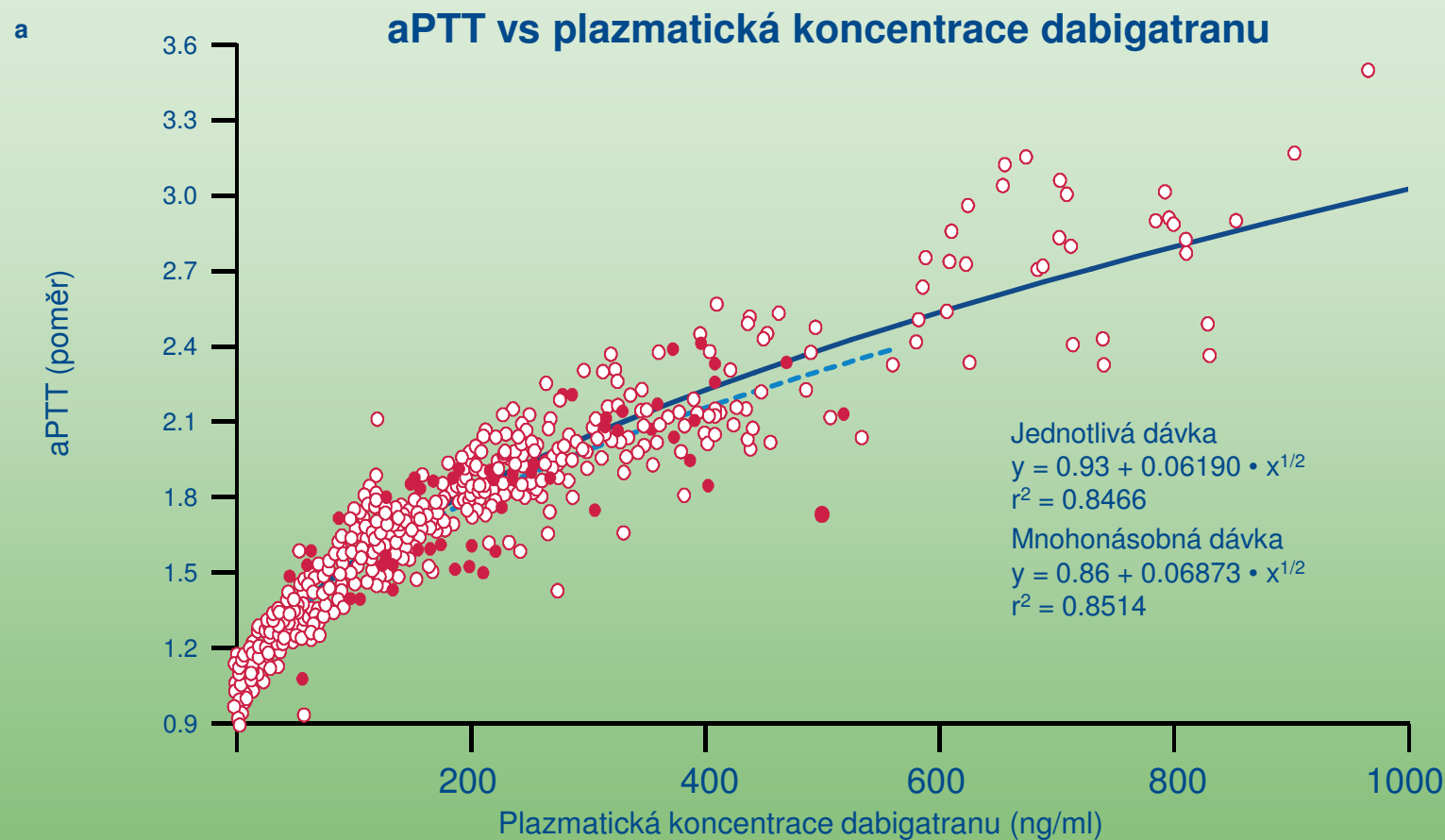
- nespecifické testy : aPPT test a TT
- specifický test : Hemoclot – dilutovaný trombinový čas

Test k měření účinku dabigatranu dle SPC.

- **Test aPTT** (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) je snadno dostupný a poskytuje **přibližný údaj o intenzitě dosaženého antikoagulačního účinku dabigatranu**. U pacientů, kteří krvácejí nebo u nichž existuje riziko krvácení, může být test aPTT užitečný k detekci nadměrné antikoagulační aktivity dabigatranu.

- * **Výsledek testu aPTT delší než 80 sekund** v okamžiku minimální koncentrace dabigatranu (tj. v okamžiku, kdy má být podána jeho další dávka) je spojen se zvýšeným rizikem krvácení.

Vztahu dabigatranu na prodloužení aPTT



- **>80 s nebo jeho prodloužení na přibližně 2-3 násobek - zvýšené riziko krvácení***
- **prodloužení cca na 1,5násobek - očekávaná úroveň antikoagulace***

aPPT = aktivovaný parciální tromboplastinový čas; PD = farmakodynamické vlastnosti PK = farmakokinetické vlastnosti;
*minimální koncentrace dabigatranu, před podáním další dávky

Prevence CMP a SE u pacientů s nevalvulární FS

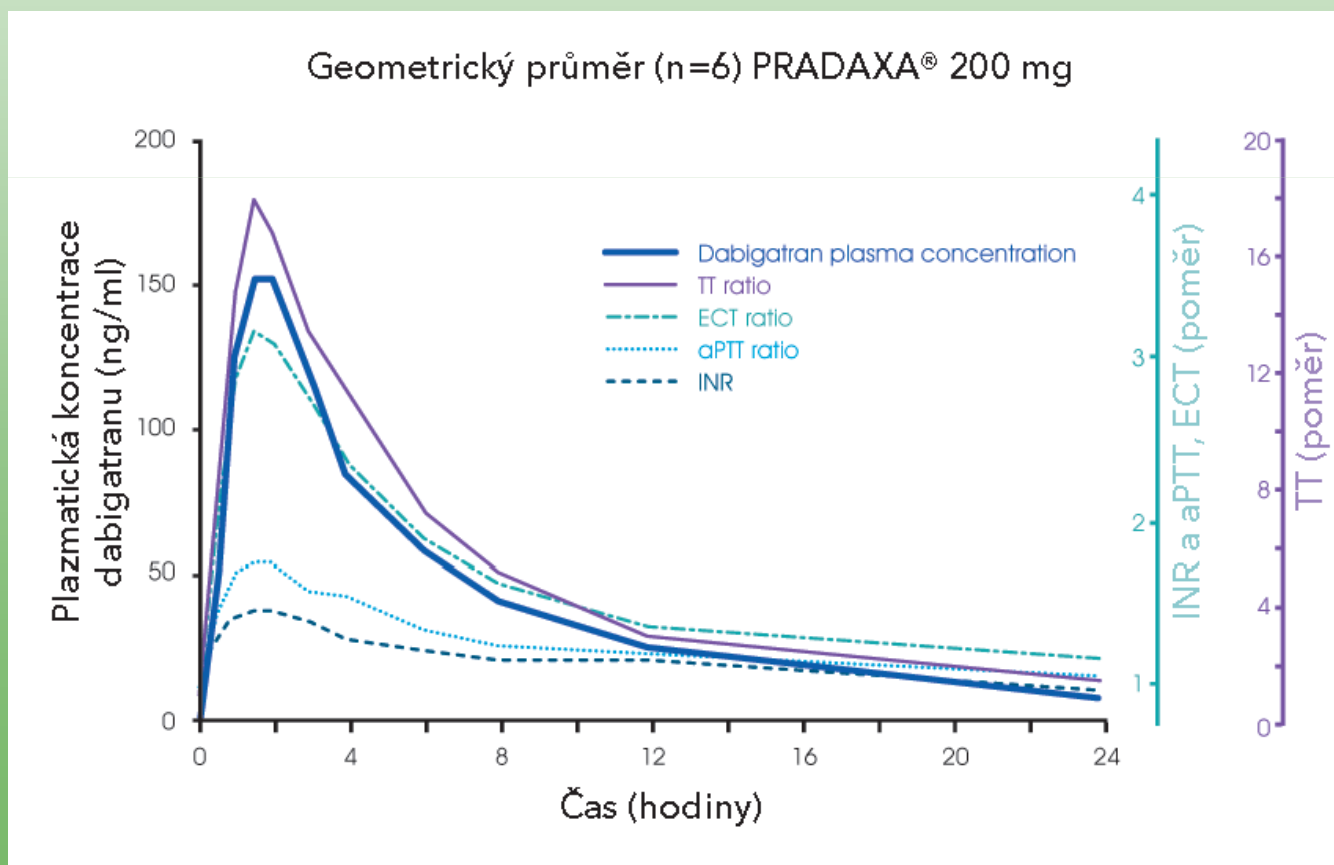
Testy	
APTT	Kvalitativní stanovení antikoagulace – běžně dostupný. Prodloužení > 80s (měřeno před podáním další dávky) je spojeno s vyšším rizikem krvácení
Hemoclot® - dilutovaný trombinový čas (test inhibitorů trombinu)	Stanovení kvantitativní hladiny dabigatranu Koncentrace dabigatranu v plazmě nad 200 ng/ml (přibližně nad 65 sekund) před užitím další dávky při podávání 150 mg 2xdenně (měření minimální koncentrace , tj. 10-16 hodin po podání předchozí dávky) - zvýšené riziko krvácení.
TT (Trombinový čas)	Přímé měření aktivity trombinu. Kontrola, zda je dabigatran přítomen, vysoce citlivý t. Normální hodnota – = dabigatran není účinný
ECT - Ekarinový test	Prodloužení na přibližně 3-4 násobek před užitím další dávky PRADAXA® (v okamžiku minim. koncentrace) je spojeno se zvýšeným rizikem krvácení.

Pradaxa®

Testy k měření účinku dabigatranu

Důležitý čas odebrání krve!!!

**Nutno vědět, kdy byla užita poslední dávka Pradaxy, pak má test
vypovídající hodnotu!!! → odběr v době minimální
plazmatické koncentrace = před užitím další dávky**



Dabigatran- hodnocení účinku - běžné testy

aPTT (orientační, semikvantitativní)

- **>80 sekund** nebo jeho prodloužení na přibližně **2-3 násobek** při minim. koncentraci - **zvýšené riziko krvácení**
- **prodloužení cca na 1,5násobek** v okamžiku minim. koncentrace dabigatranu při dávce 150 mg 2x denně - **očekávaná úroveň antikoagulace**

TT (nejcitlivější)

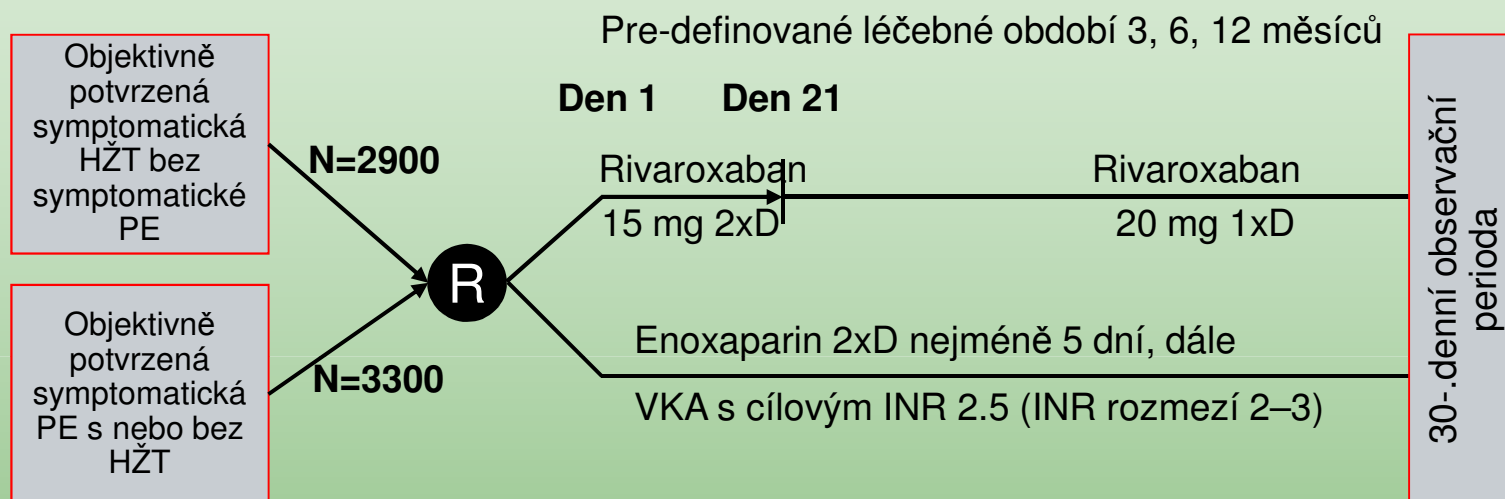
- chybí standardizace, nelze poskytnout referenční hodnoty
- **Normální hodnoty – není klinicky významný účinek dabigatranu**

Studie s rivaroxabanem

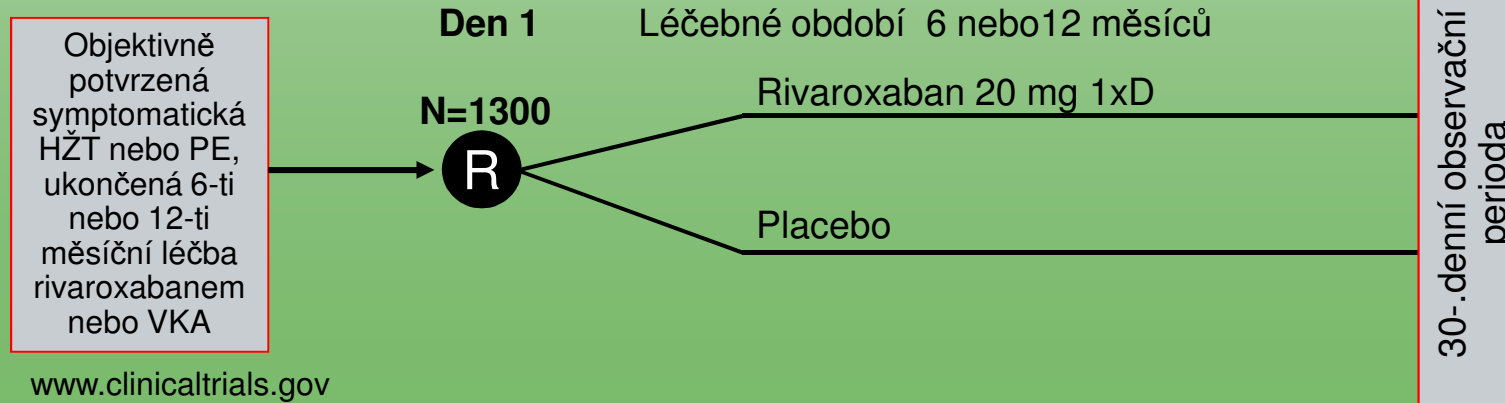
- Record 1 – 4 ® : prevence ŽTE u TEP (10 mg : enox 40 mg)
- MAGGELLAN ®: prevence ŽTE u akutně interně nem.(10 mg : enox 40 mg)
- EINSTEIN ® - DVT a PE : 15 mg rivaro 2x 3 týdny, pak 20 mg 1x : enox + VKA (INR 2,5)
- EINSTEIN ® Ex – ŽT nebo PE : 6 -8 měs.: 20 mg : VKA (INR 2,5)
- ROCKET AF ®: prevence iktu při AF: 20 či 15 mg : VKA (INR 2,5)
- ATLAS ®: sekundární prevence u AKsy: 2,5 mg a 5 mg 2x s ASA nebo ASA + clop, placebo)

EINSTEIN: Design studií

EINSTEIN DVT EINSTEIN PE

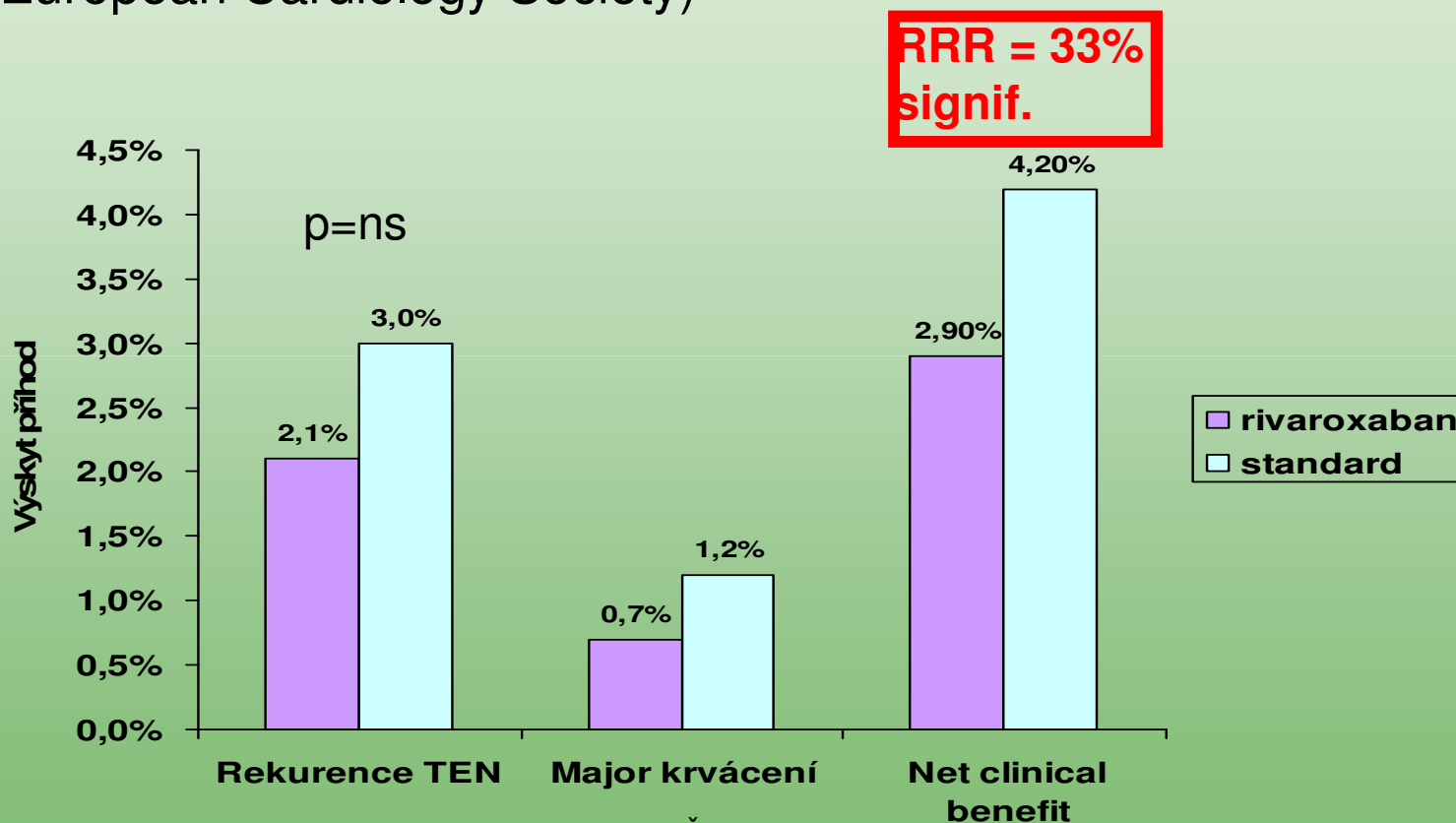
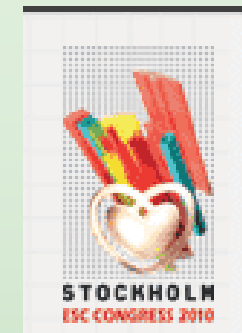


EINSTEIN EXT



EINSTEIN DVT VÝSLEDKY

Výsledky byly prezentovány dne 31.8.2010 na kongrese ESC (European Cardiology Society)



Rekurence TEN: Kompozit symptomatické rekurentní HŽT, symptomatické PE (fatální nebo nefatální), úmrtí asociovaného s TEN a progrese trombózy

Net clinical benefit: Součet návratu sympt. TEN a „major“ krvácení.

- léčba hluboké žilní trombózy a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie po akutní hluboké žilní trombóze u dospělých. Vychází se zde z výsledků studie EINSTEIN a ENSTEIN EXTENSION.
- **Dávkování 21 dnů 30 mg (2x15mg) , pak 20 mg /den**
- Při léčbě plicní embolie se ukázalo, že rivaroxaban nemá horší účinek než warfarin, respektive byla opět prokázána jeho non-inferiorita ($P=0.003$). Závažná krvácení se však ve skupině pacientů léčených rivaroxabanem vyskytovala méně často (1.1% versus 2.2%, $P=0.003$)¹⁰.

Xarelto a HŽT-hrazená léčba

- Léčba – 3 měs u vyprovokované HŽT
- Léčba 6 měs – idiopatická HŽT
- Léčba 12 měs – rekurence HŽT, def. AT,PC,PS,AFsy, kombin.heterozygot FVL a FII mutace , nebo homozygot

Xarelto a Eliquis – laboratorní kontrola

- k sledování ovlivnění koagulace lze použít protrombinový čas (PT), který je tímto lékem ovlivňován úměrně k dávce. Hodnotu PT je však bez kalibrátorů nutno odečíst během několika sekund, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny, a nelze jej s přiměřenou přesností využívat pro jiná antikoagulantia.
- Aktivita anti-faktoru Xa je ovlivněna nejvíce
- Nehodí se APTT a TT



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

ESC GUIDELINES

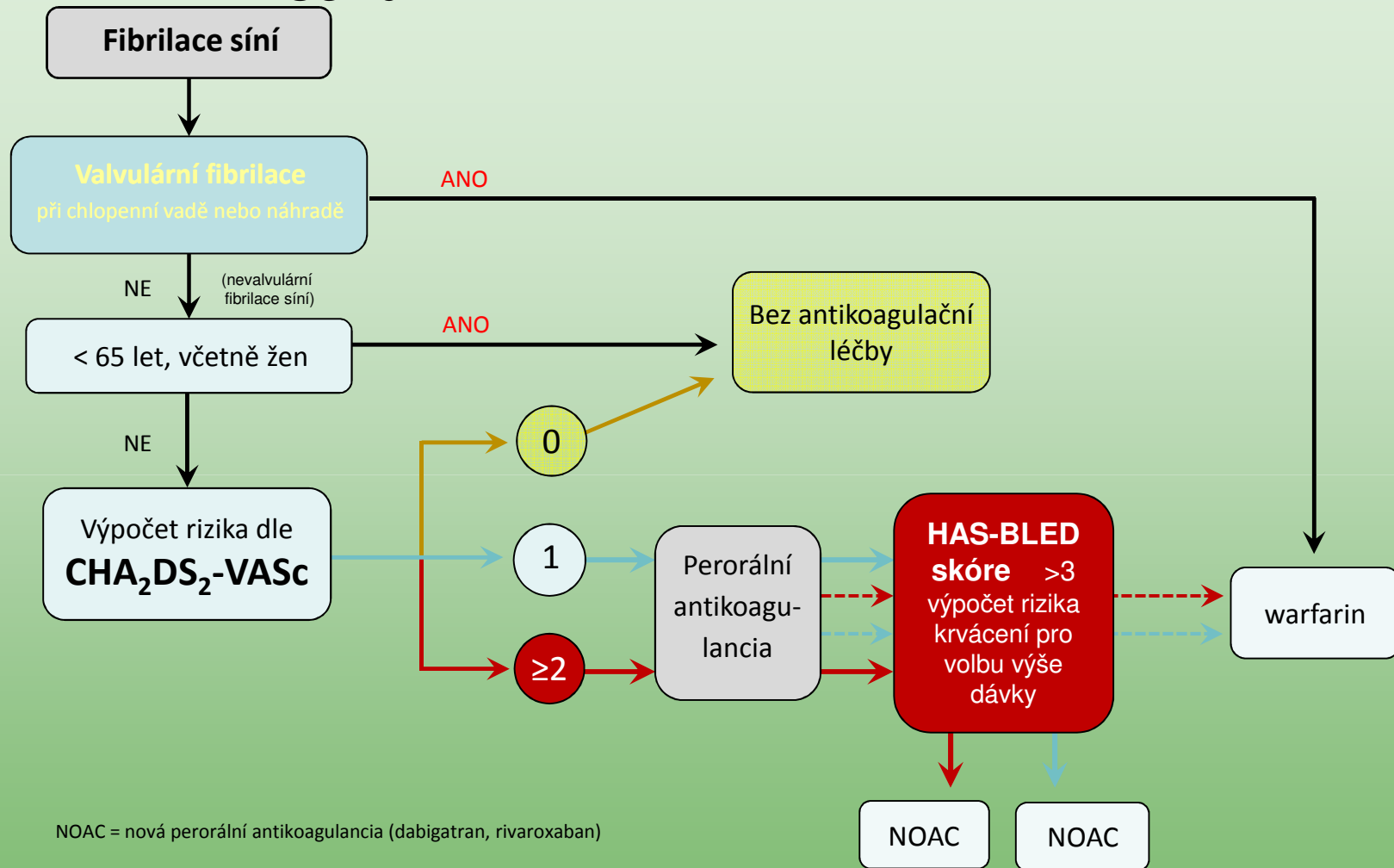
2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

**An update of the 2010 ESC Guidelines for the management
of atrial fibrillation**

**Developed with the special contribution of the European Heart
Rhythm Association**

**Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*,
Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK),
Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany),
Paulus Kirchhof (UK)**

Algoritmus farmakologické frekvence podle ESC 2012



NOAC = nová perorální antikoagulancia (dabigatran, rivaroxaban)

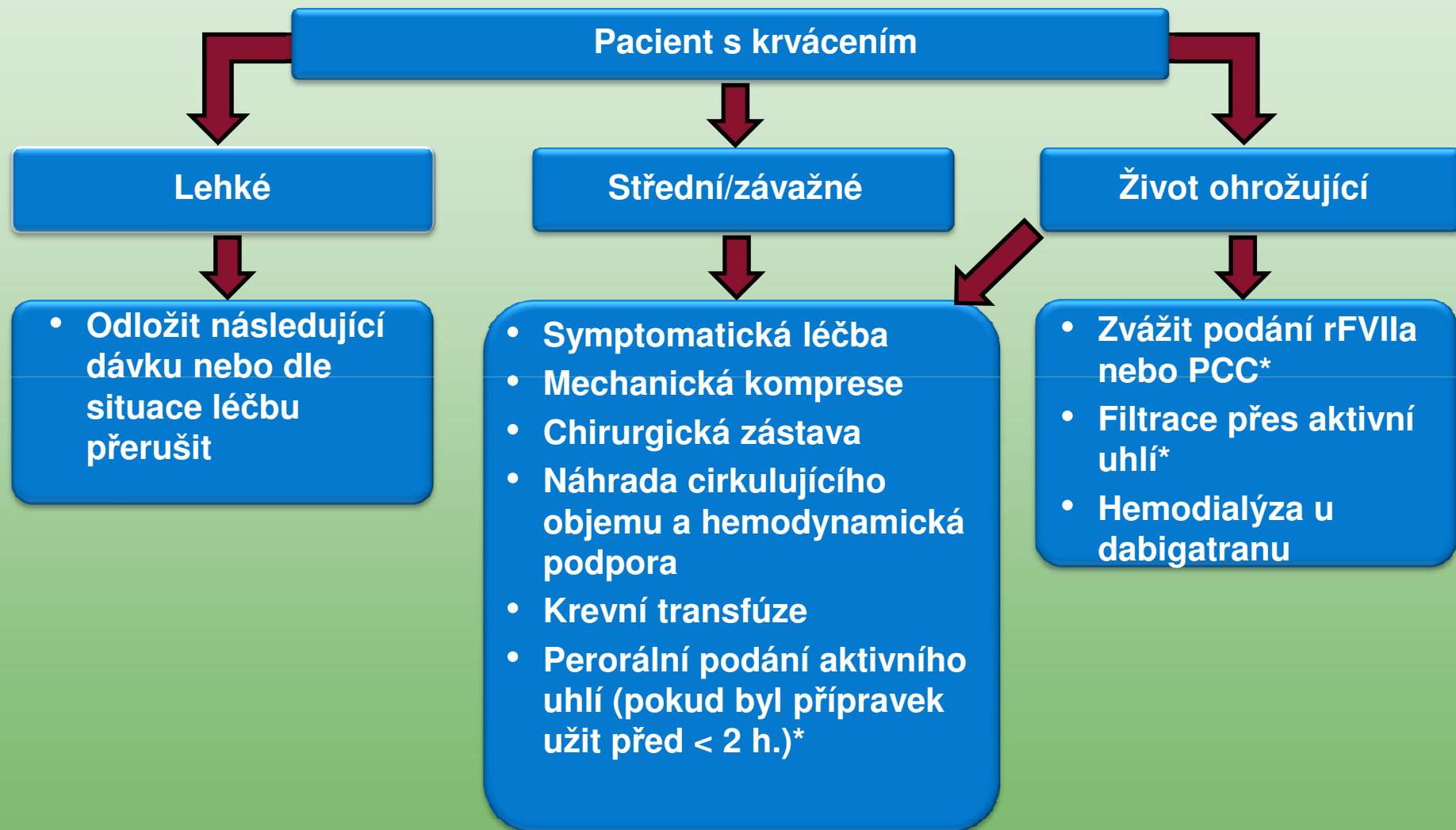
→ doporučení lékaře

- - - - -> alternativní volba

Léčba krvácení

- Žádné z nových antitrombotik nemá zatím antidotum
- Postup – převody plasmy
protrombinový komplex
Novo Seven ?

Postup v případě krvácení



rFVIIa = rekombinantní aktivovaný faktor VII; PCC = prothrombin complex concentrates

*Doporučení založené na omezených klinických zkušenostech; není zkušenost s dobrovolníky či pacienty. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010;103:1116–27

**Z : Je tedy faktor Xa
vhodnějším cílem
antitrombotické léčby
než trombín (FIIa), **nebo**
naopak? Řídíme se
schválenými indikacemi
a preferencí pacienta.**



Děkuji za pozornost

