

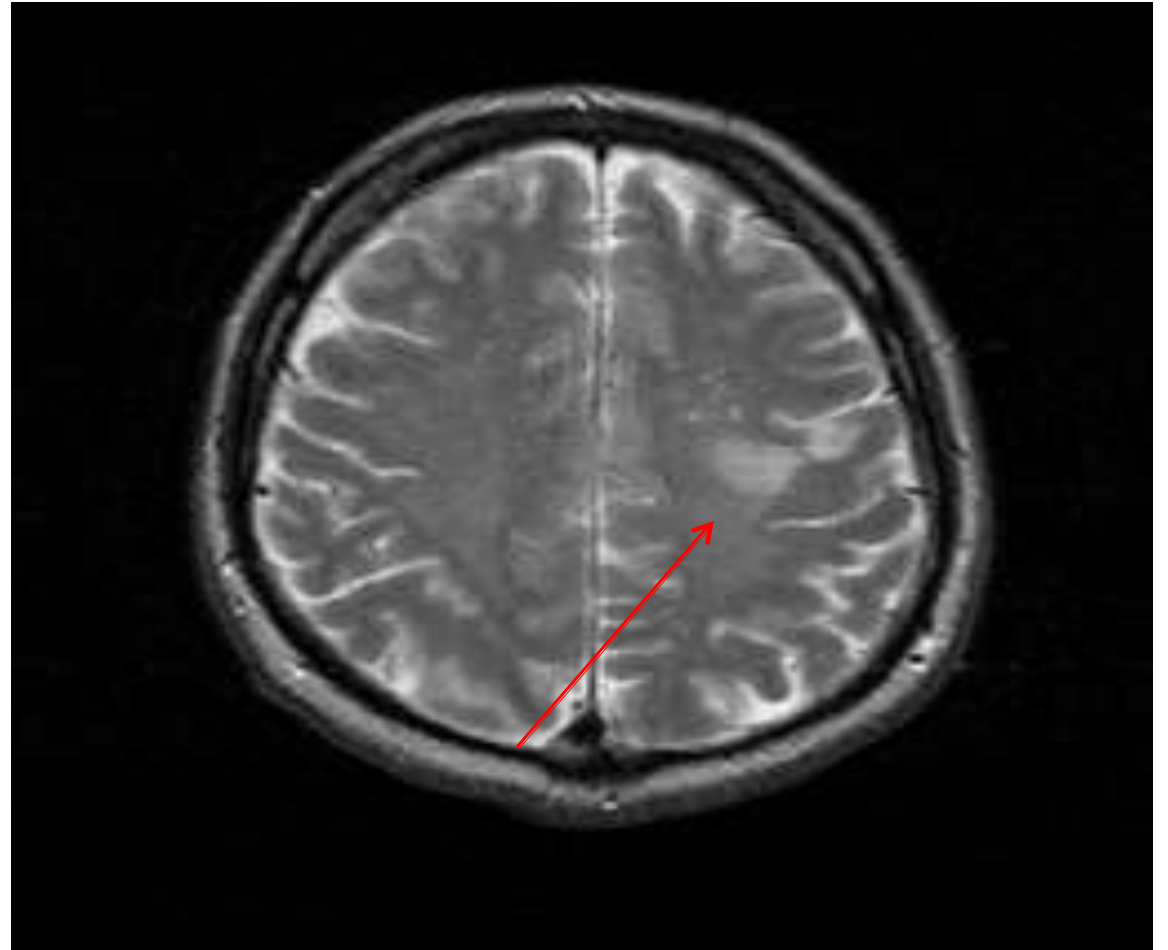
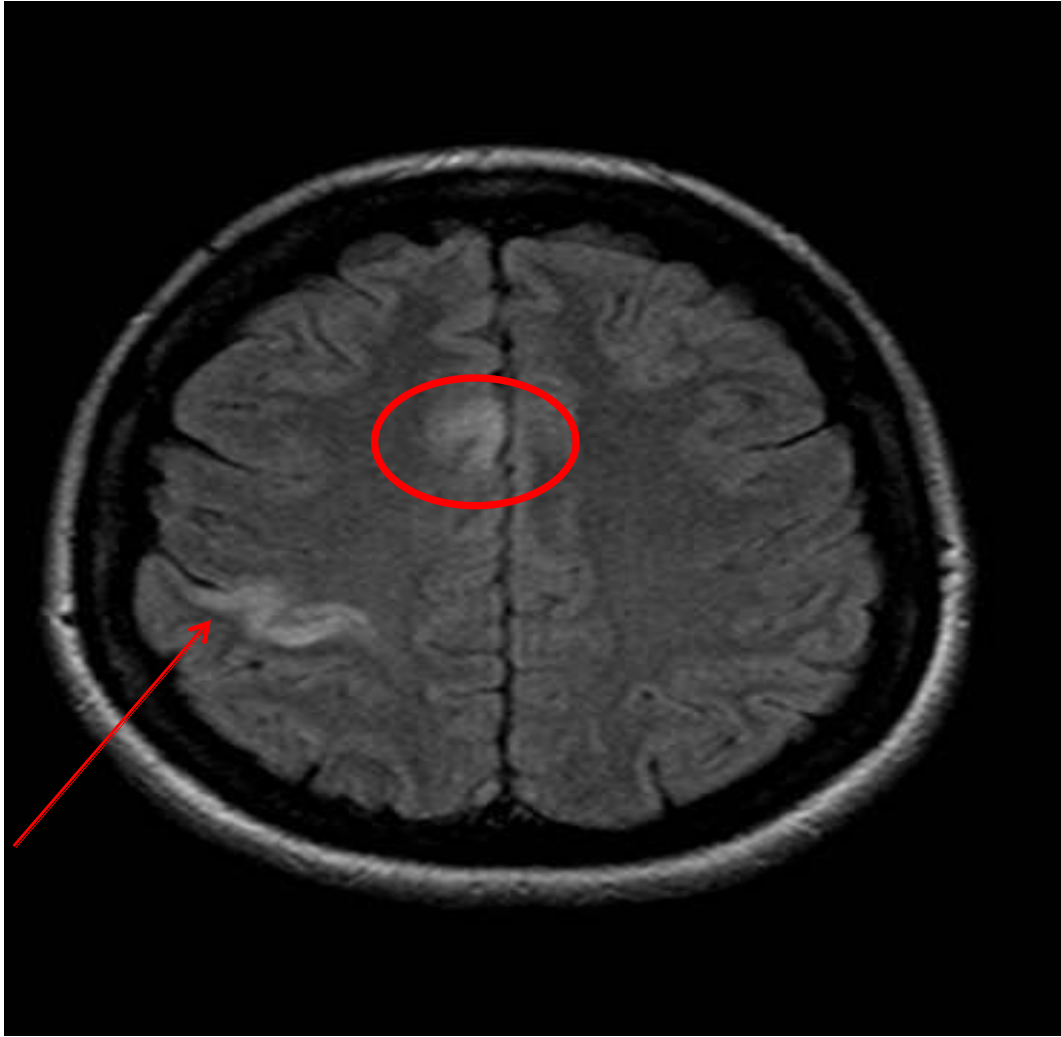


Zašto su nam potrebni novi oralni antikoagulantni lijekovi?

Zdravka Poljaković

Zavod za intenzivno liječenje Klinike za neurologiju

KBC Zagreb



Oblici moždanog udara (vaskularni incident = nema/ smanjena perfuzija)

- **Ishemijski (85%)**
 - Uzrok: **Okluzija**
 - Tromboza / embolija/ tromboembolija
- **Hemoragijski (15%) – primarna intracerebralna krvarenja**
 - Uzrok: **Ruptura**
 - **Intracerebralno krvarenje (10%)**– uzroci:
 - Ateroskleroza, amiloidna angiopatija, lipohijalinoza
 - Malformacije intrakranijskih krvnih žila
 - Poremećaji koagulacije (patofiziološki/iatrogeni)
 - **Subarahnoidalno krvarenje (5%)**
 - (krvarenje u subarahnoidalni prostor – najčešće aneurizmatско)

“Svake druge sekunde u svijetu netko doživi moždani udar, a svakih šest sekundi netko umre.”

“Tijekom godine oko 15 milijuna ljudi u svijetu doživi moždani udar, od toga ih šest milijuna umre.”

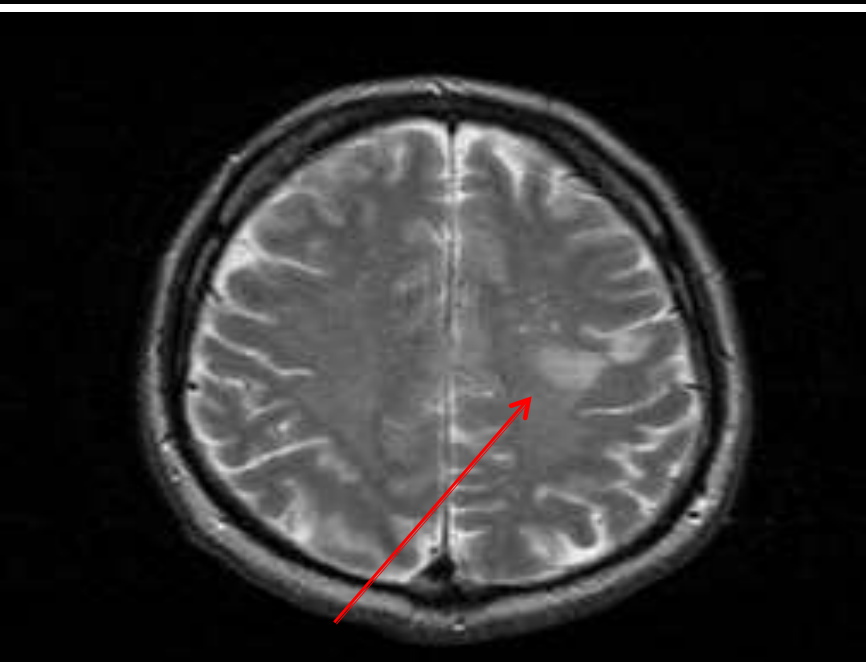
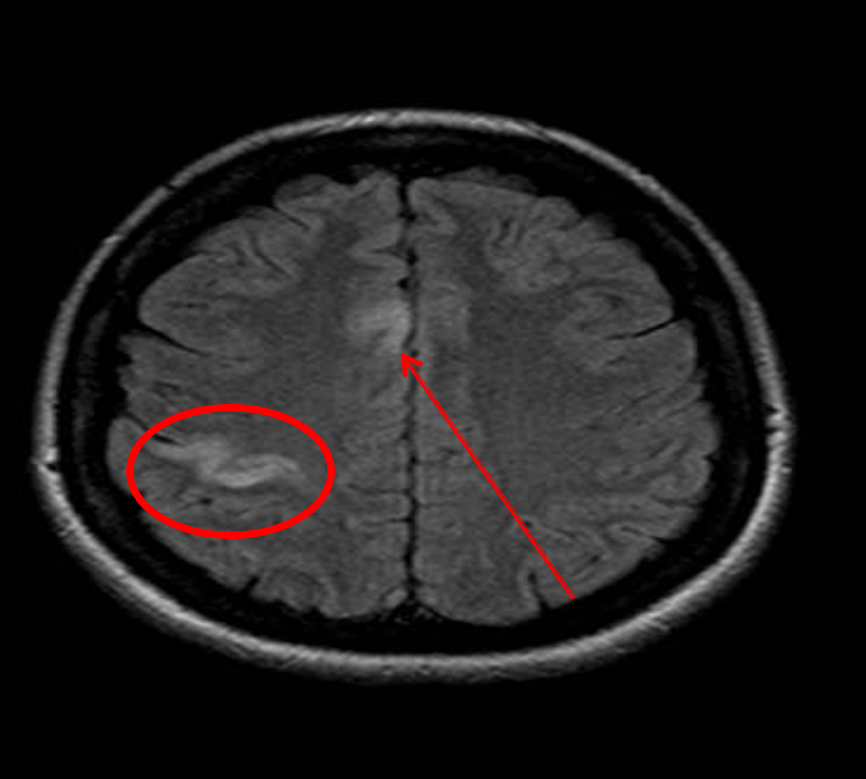
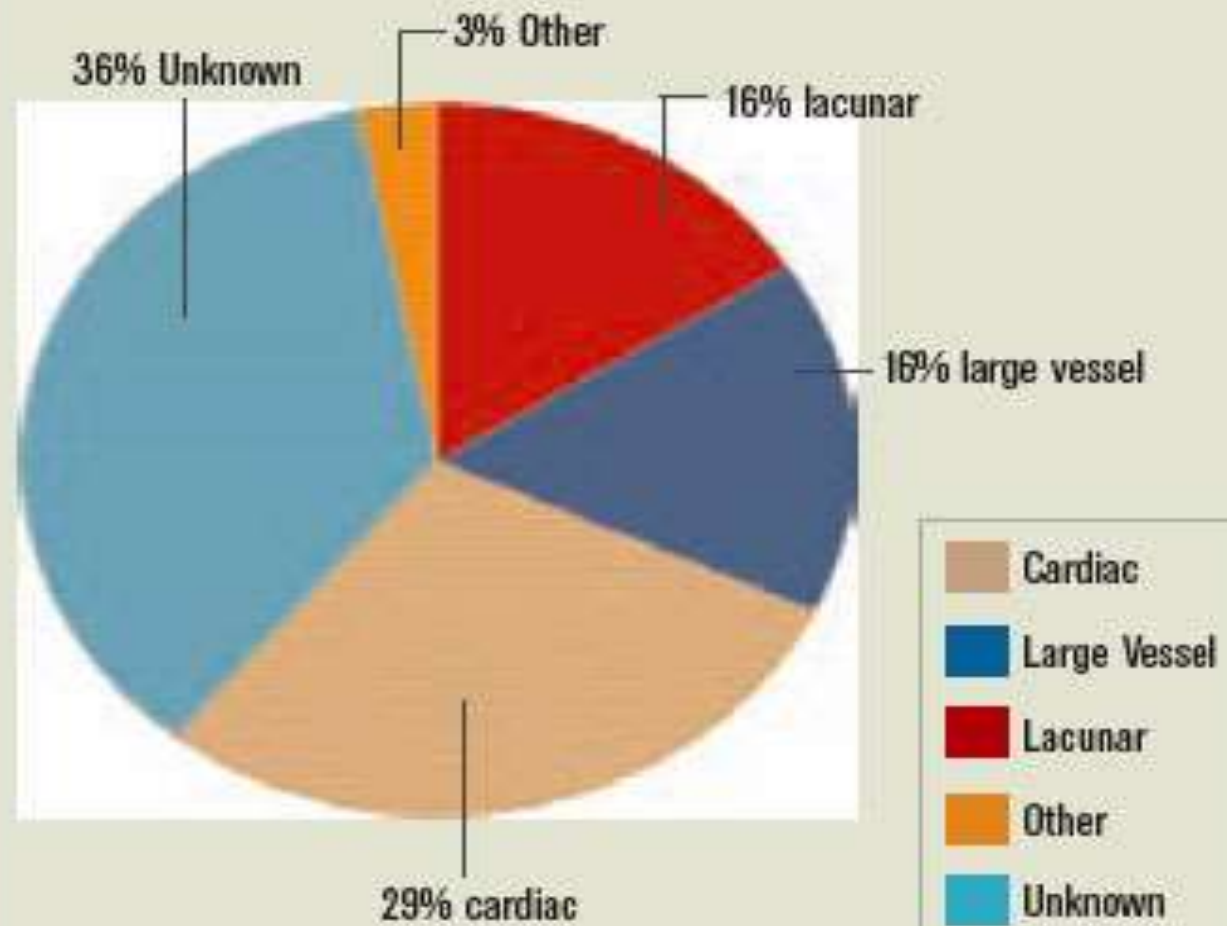
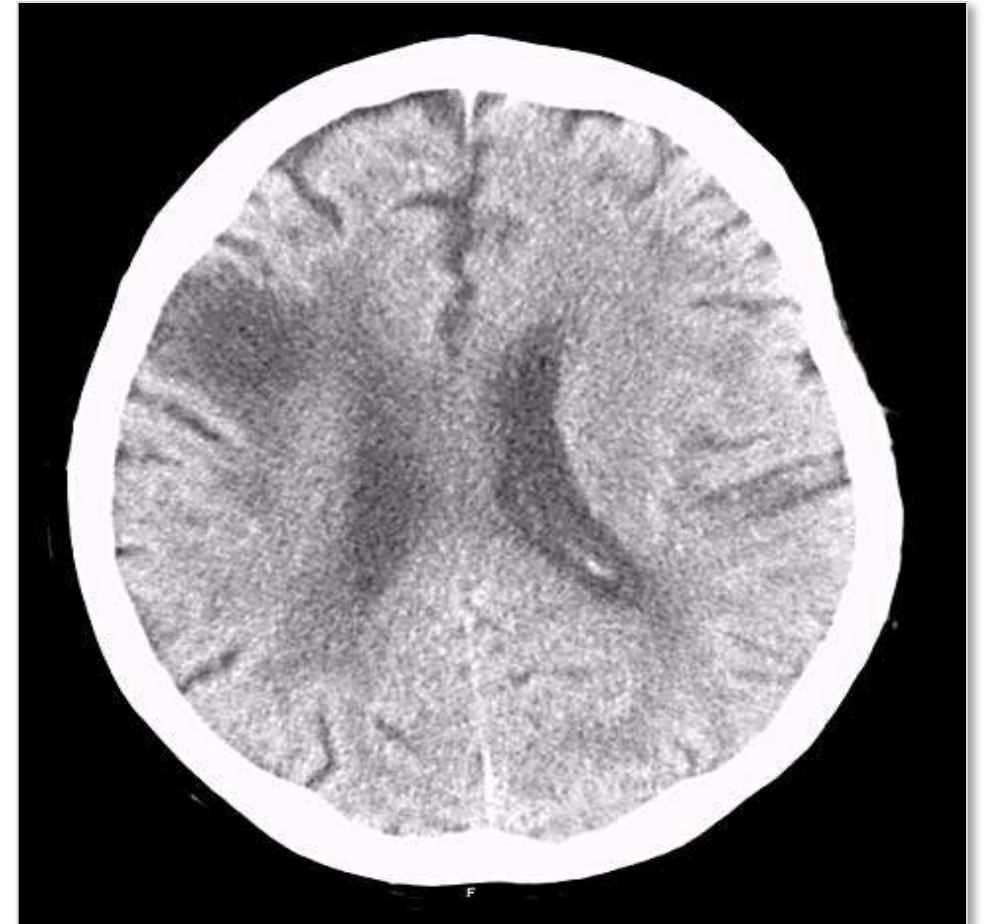


Figure 2. Etiology of Ischemic Events



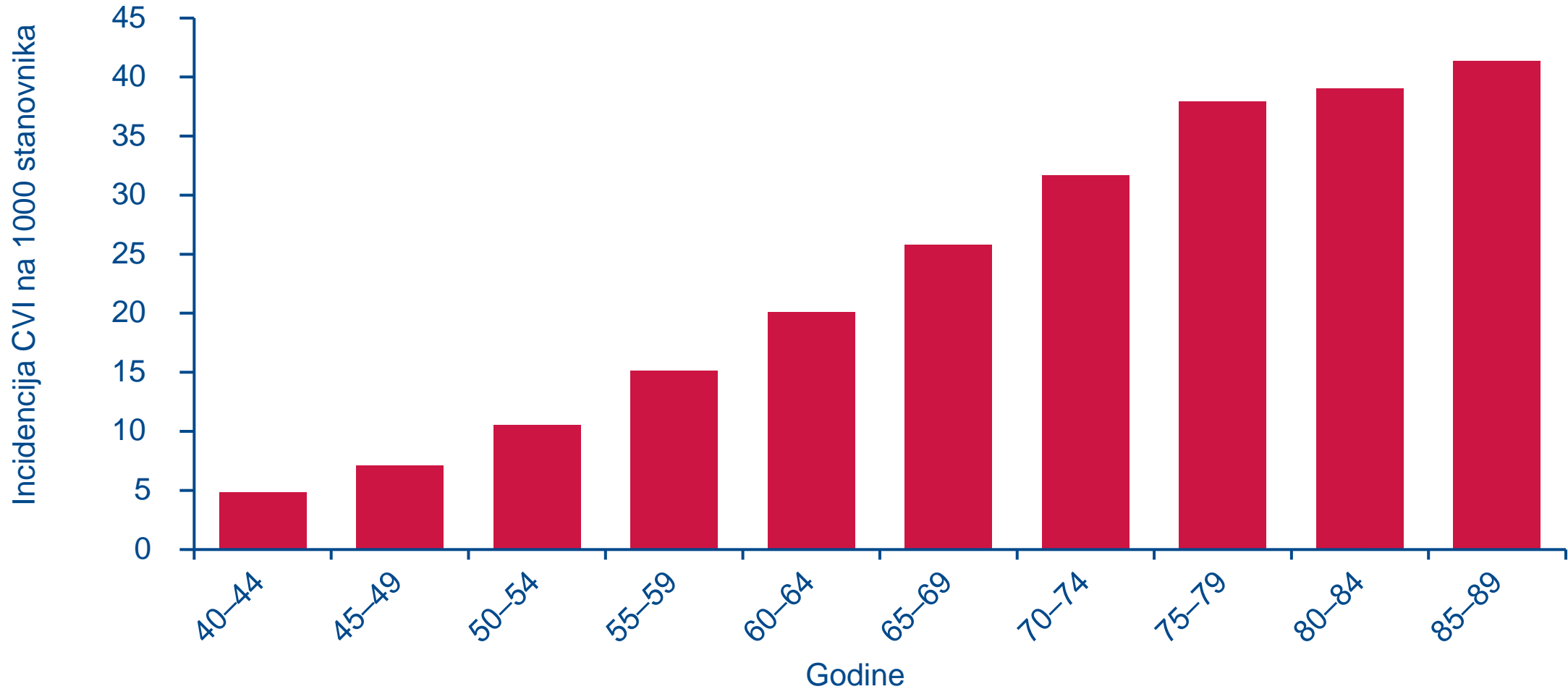
Moždani udar je vodeća komplikacija AF

- AF povećava rizik za sve tipove moždanih udara **5-puta**¹
- Bez prevencije, otprilike **1 od 20 bolesnika s AF** će imati moždani udar svake godine²
- AF je odgovorna za otprilike **1/5 – 1/3 svih moždanih udara**³



Incidencija CVI nakon dijagnoze

AF

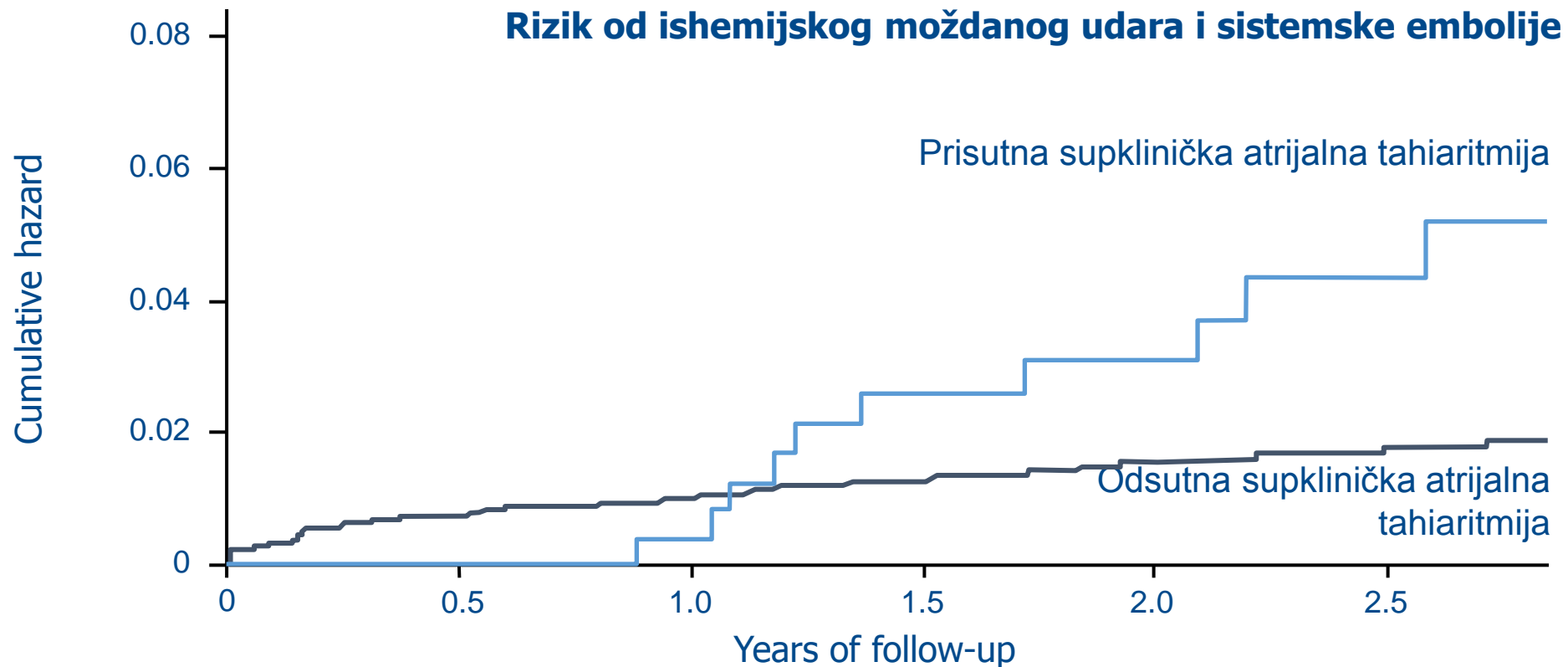


22-year follow-up of 75 126 men in the Danish National Registry of Patients

Frost L et al. Neuroepidemiology 2007;28:109-15

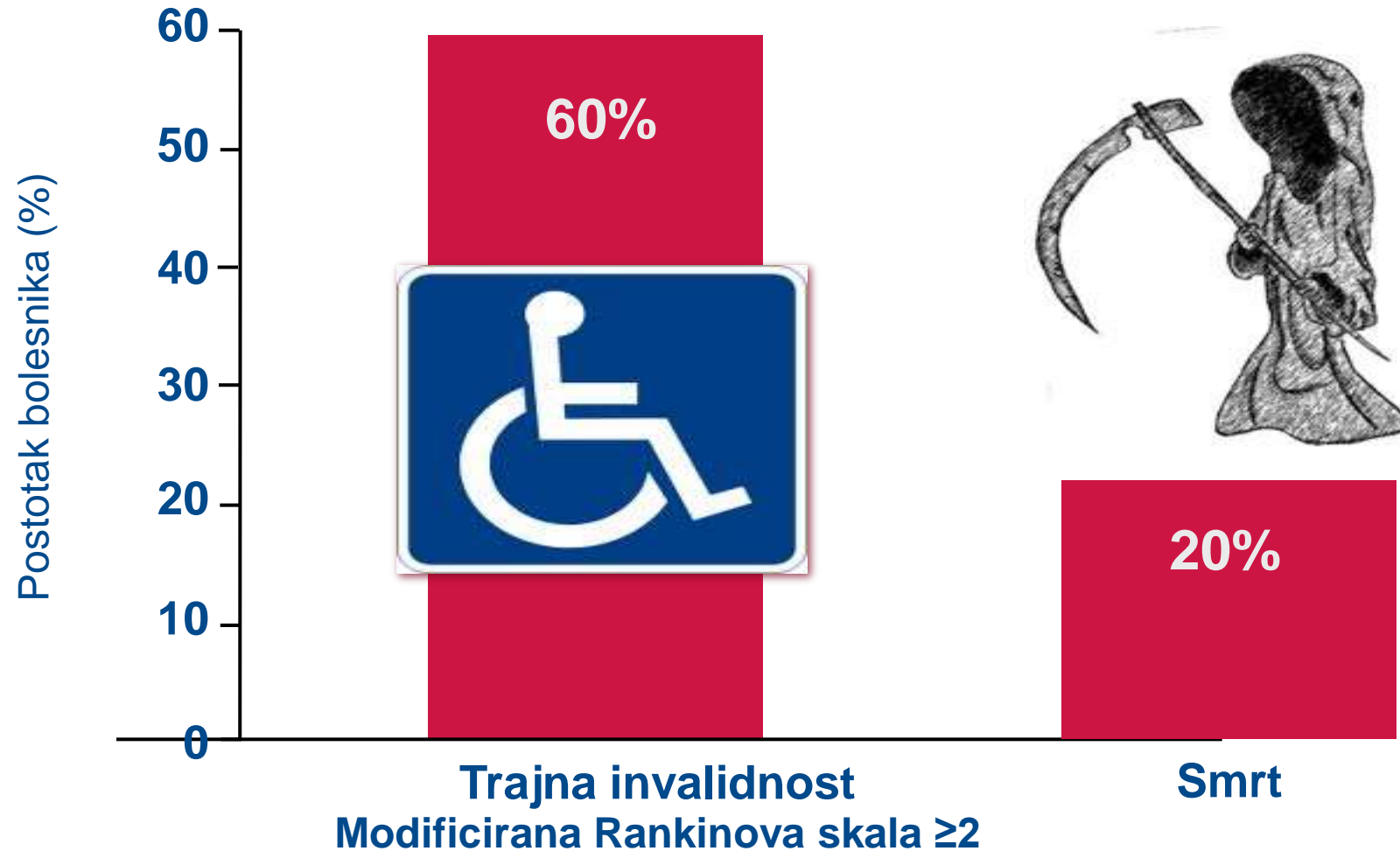
Rizik za moždani udar povezan je sa supkliničkom AF

- Supklinička AF* povezana je s 2,5 puta većim rizikom za ishemijski moždani udar i sistemske embolije
 - 4.2% s aritmijom vs 1.7% bez aritmije (P=0.007)



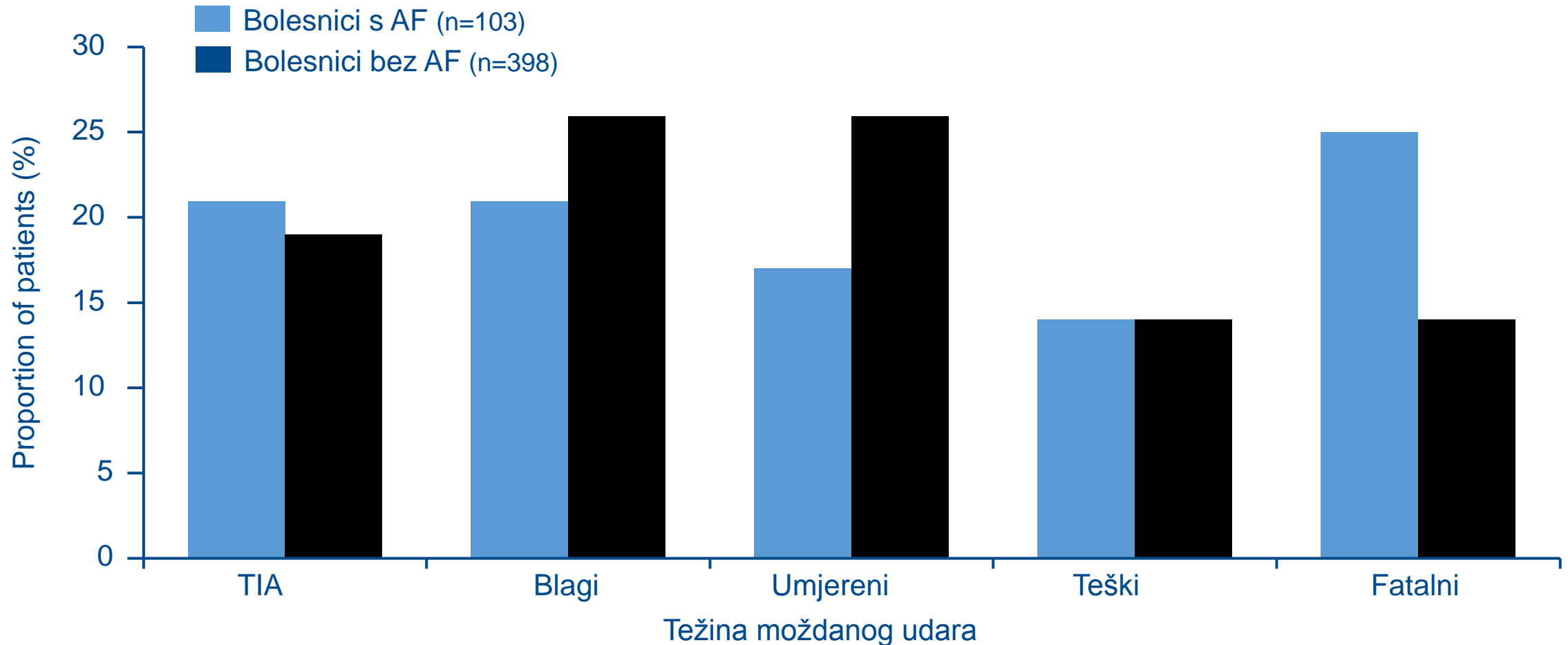
Ishemijski moždani udar u AF obično ima za posljedicu invaliditet ili smrt

Ishodi prvog ishemijskog moždanog udara kod visokorizičnih bolesnika s AF (n=597)



Moždani udar u AF: Češći smrtni ishod

Ischaemic stroke more likely to be fatal in patients with AF (AF vs non-AF: P=0.048)



Prema mehanizmu djelovanja antikoagulantni lijekovi utječu na produženje vremena zgrušavanja

Varfarin – utječe na karboksilaciju glutamatnih rezidua faktora II,VII, IX i X što smanjuje njihovu koagulacijsku aktivnost

Antikoagulantni učinak je predvidiv i ovisan o dozi

ANTIKOAGULANTNI UČINCI

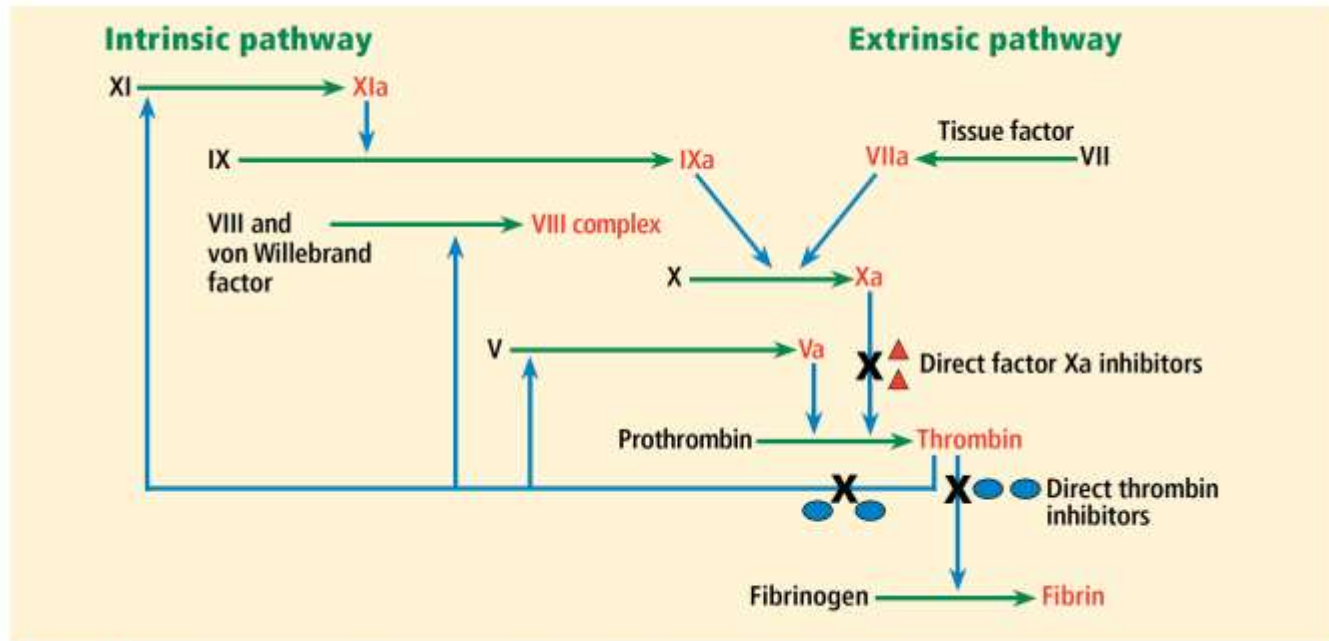
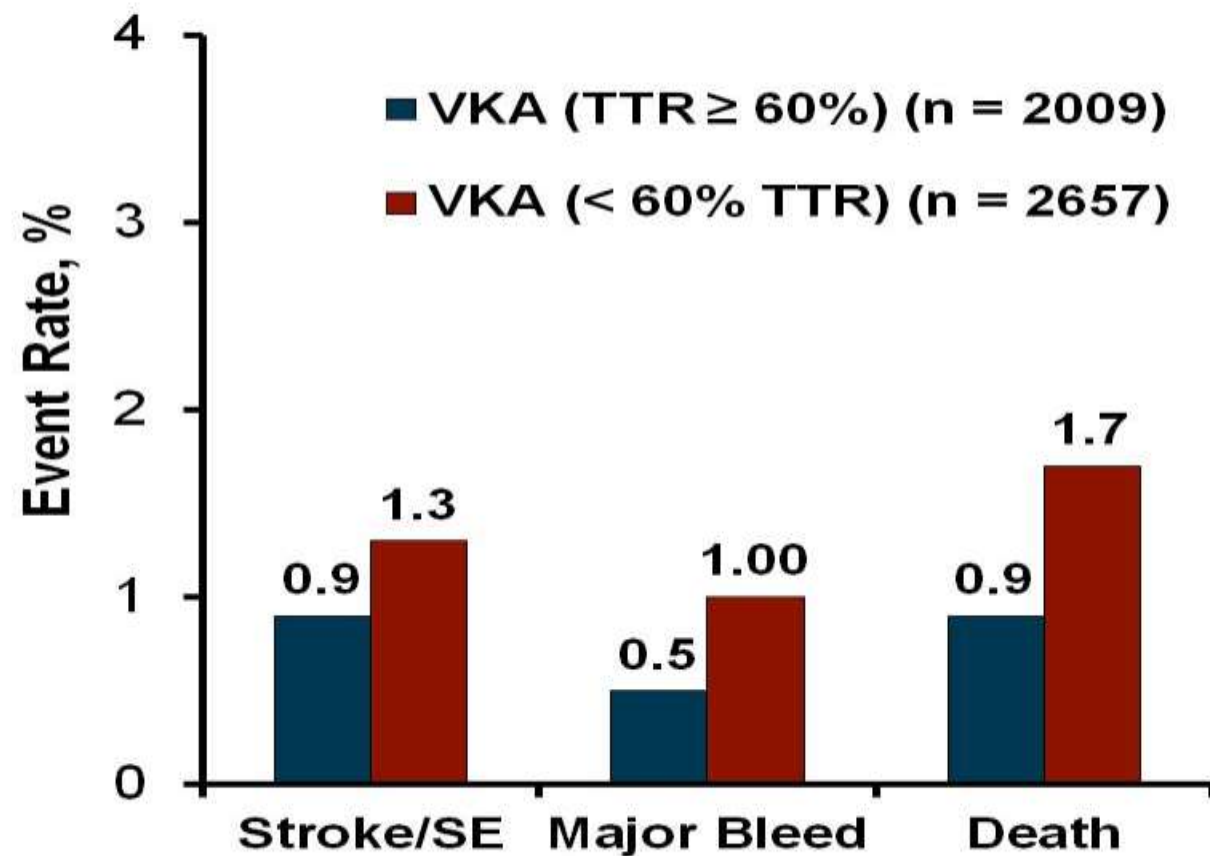
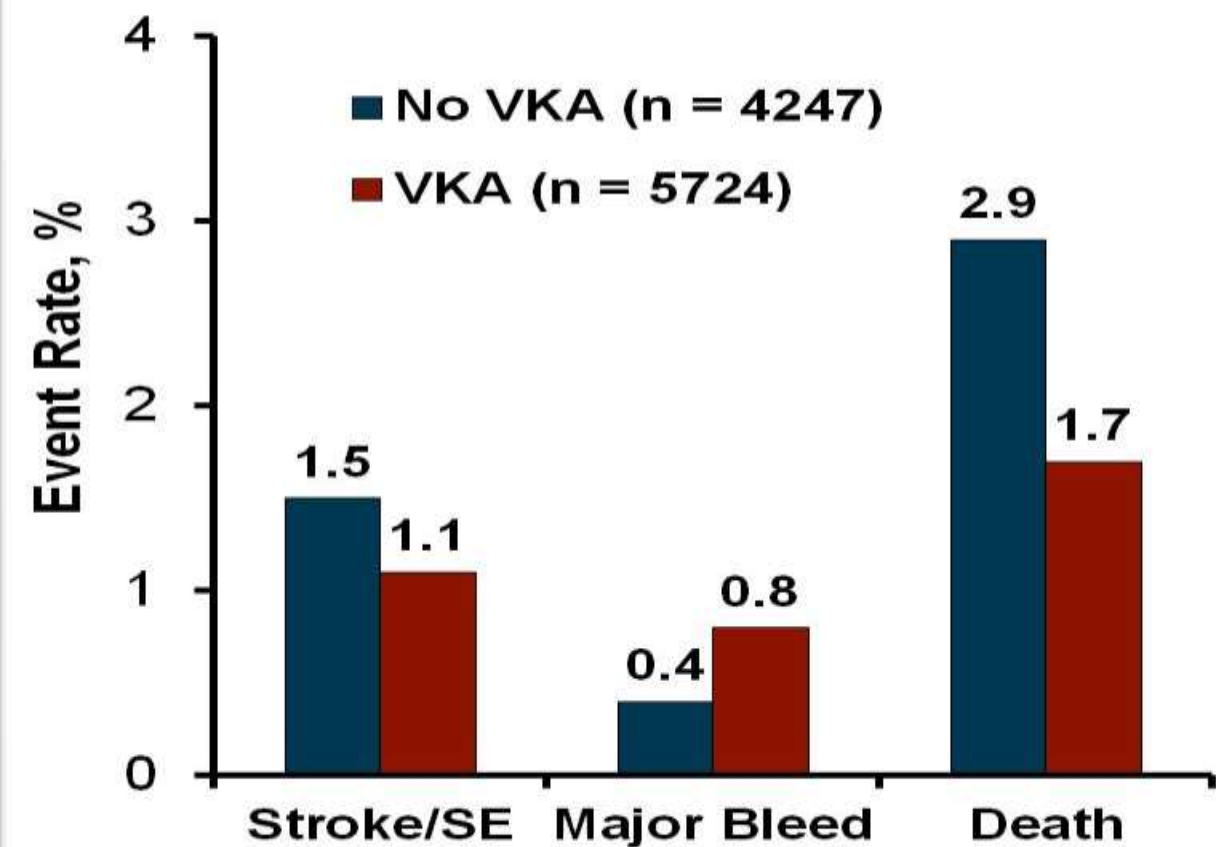


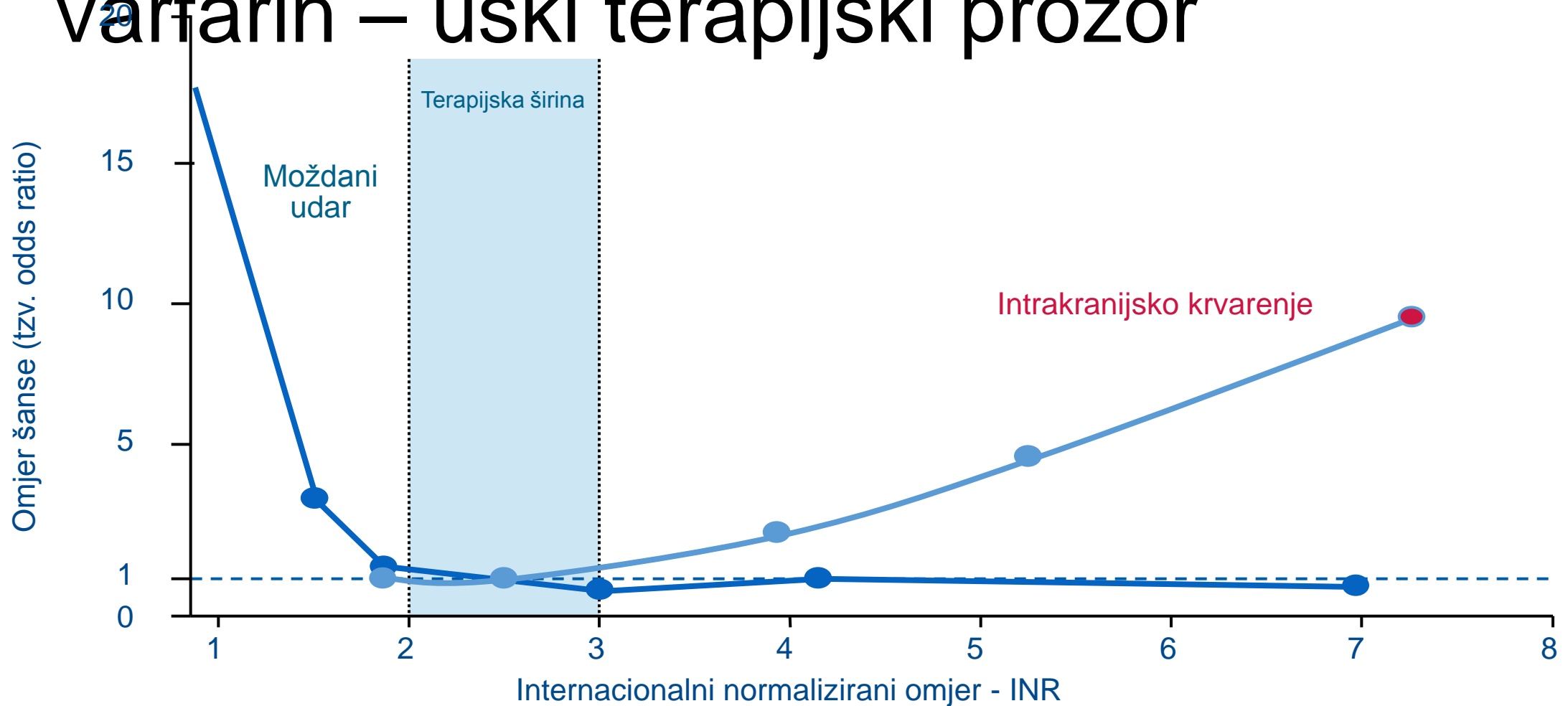
FIGURE 1. The coagulation cascade and how the new oral anticoagulants block it.

GARFIELD

Preliminary First Year Event Rates by Treatment and VKA Control



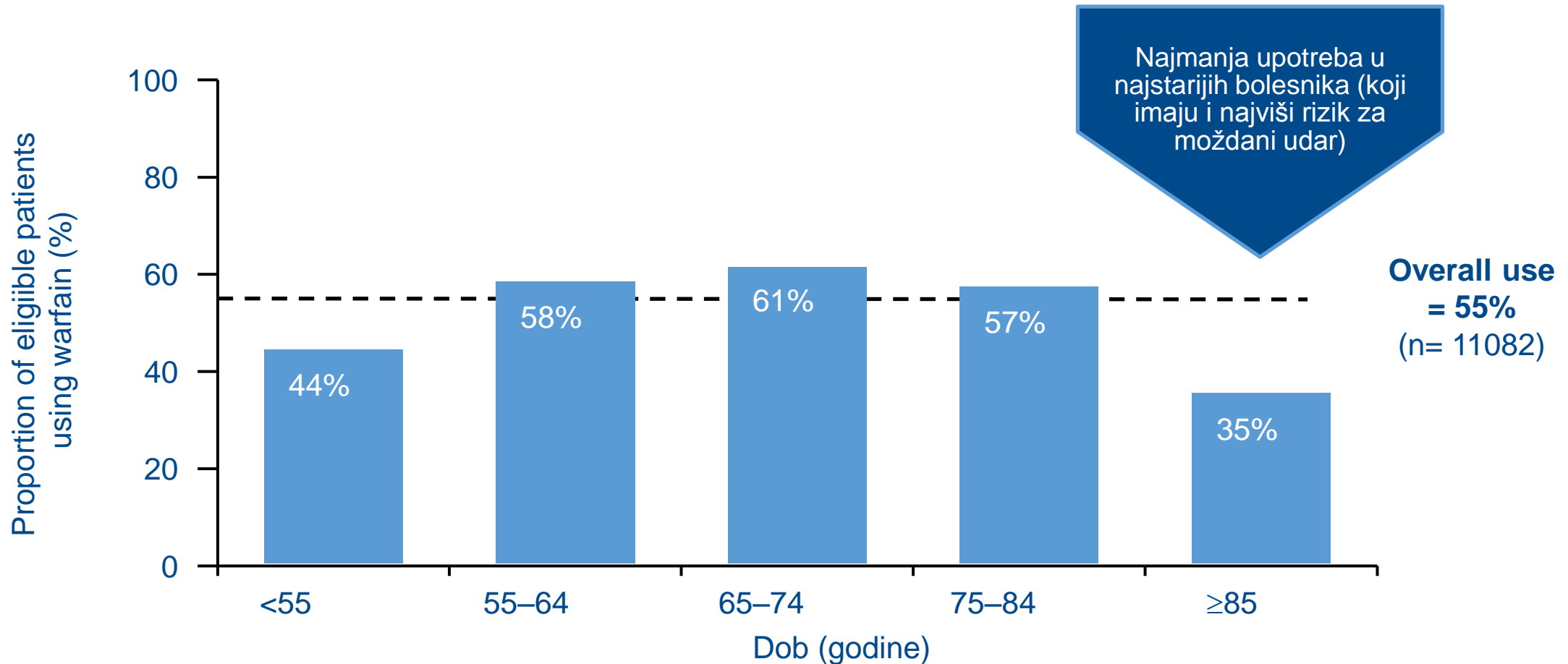
Varfarin – uski terapijski prozor



VKAs = vitamin K antagonists

ACCF/AHA/HRS focused update guidelines: Fuster V et al. Circulation 2011;123:e269-e367;
Wann LS et al. Circulation 2011;123:104–23 & Circulation 2011;123:1144–50

Varfarin koristi samo polovina bolesnika s AF –u odnosu na broj bolesnika s indikacijom



ICH: Najopasnija komplikacija tradicionalne antitrombotičke terapije

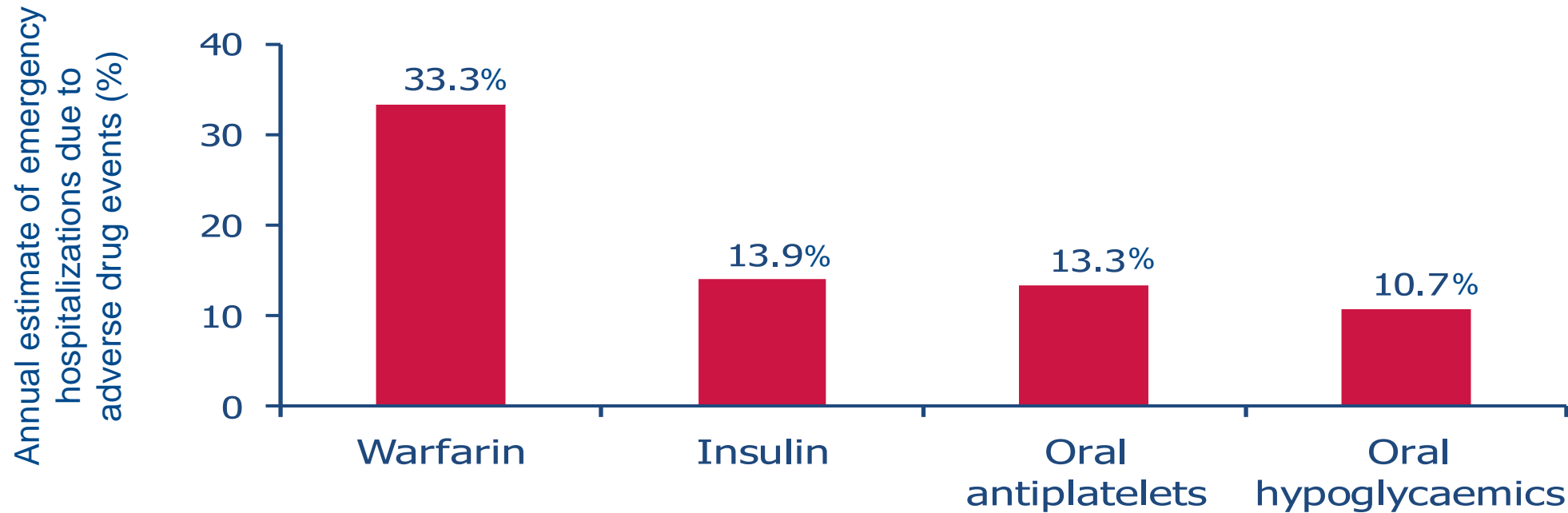
- ICH vitalno ugrožava bolesnika¹
- Tradicionalni antitrombotici povećavaju rizik za ICH*:¹
 - ASK povećava rizik za 40%
 - Varfarin udvostručuje rizik (uz INR 2.0–3.0 stopa je 0.3–0.6%/god.)
 - Varfarin povećava i težinu ICH²



*U usporedbi s placebom

ASK = acetilsalicilna kiselina; ICH = intrakranijska hemoragija; INR = international normalized ratio

Varfarin je odgovoran za veliki broj hospitalizacija zbog nuspojava

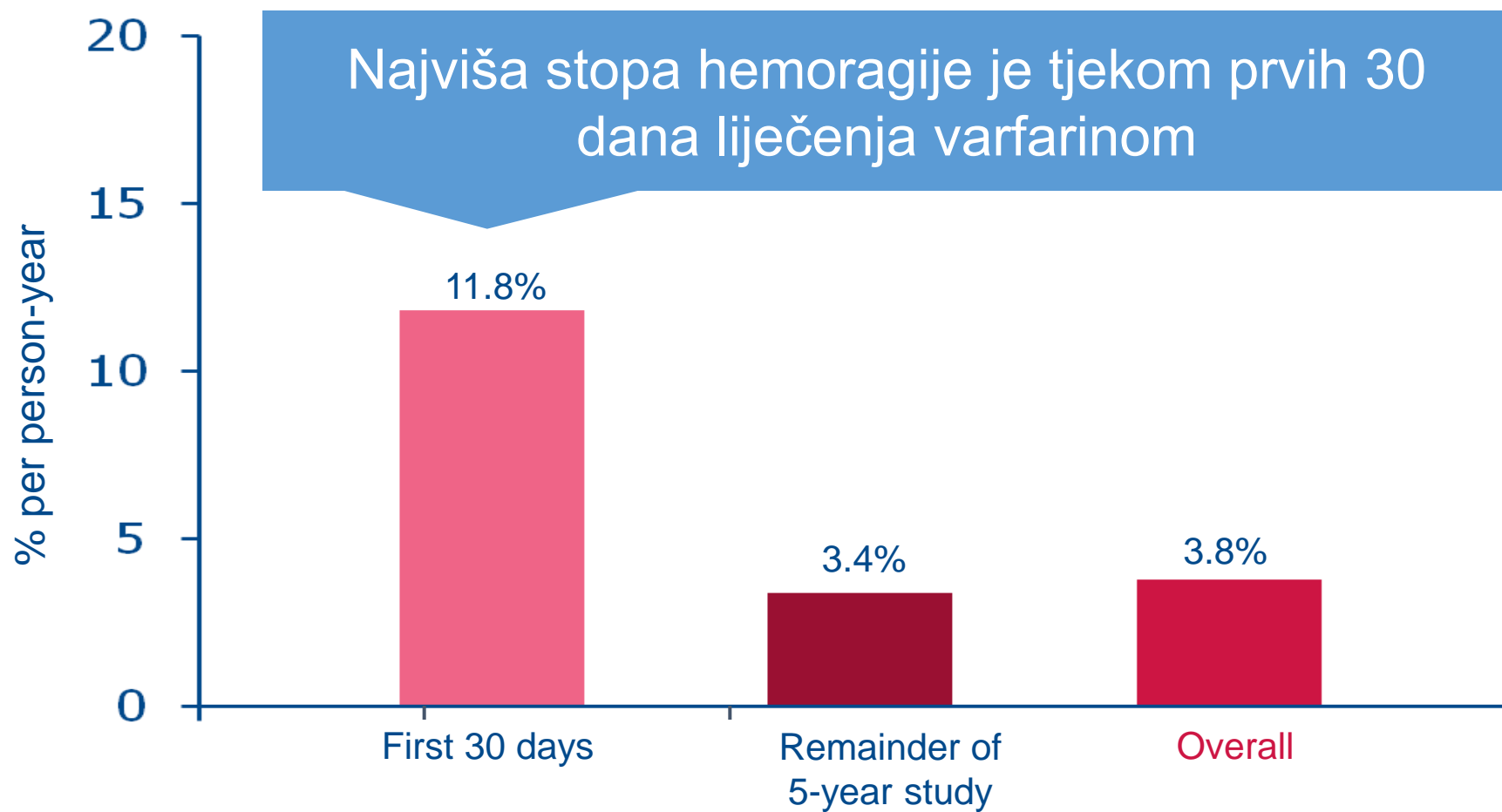


- 21 010 hospitalizacija bile su hemoragije zbog varfarina, što iznosi 63,3 % od svih hospitalizacija zbog varfarina

Data from the US National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Project (2007–2009); n=99 628 emergency hospitalizations for adverse drug events in patients aged 65 years or older

Drug classes associated with $\geq 10\%$ of hospitalizations are shown

Stope krvarenja na varfarinu – podaci izivan kliničkih studija



Population-based cohort study in Canada to provide evidence on real-world haemorrhage rates for patients on warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation (n=125 195)

Warfarin

- Only 42.1% of patients with CHADS₂ ≥ 3 receive warfarin therapy^a
- Oral anticoagulation treatment levels < 60% among patients at high risk for stroke who should be on oral anticoagulation according to published guidelines^b

Advantages

- Excellent efficacy
- Low cost
- Long track record
- Anticoagulation clinics can maintain TTR > 60%

Limitations

- Delayed onset/offset
- Unpredictable response
- Narrow therapeutic index
- Drug and food interactions
- Problematic monitoring
- High bleeding rate
- Slow reversibility

a. Zimetbaum PJ, et al. *Am J Med.* 2010;123:446-453.^[2]

b. Ogilvie IM, et al. *Am J Med.* 2010;123:638-645.^[3]

Faktor Xa je proteaza koja ima ključnu ulogu u koagulacijskoj kaskadi. Ona predstavlja mjesto „spajanja” unutrašnjeg i vanjskog koagulacijskog puta. Konvertira protrombin u trombin.

Rivaroxaban/Apixaban inhibiraju slobodni faktor Xa, i protrombinsku aktivnost kao i faktor Xa koji je vezan za ugrušak. Inhibicija aktivnosti faktora Xa je usko vezana uz koncentraciju rivaroxabana u krvi.

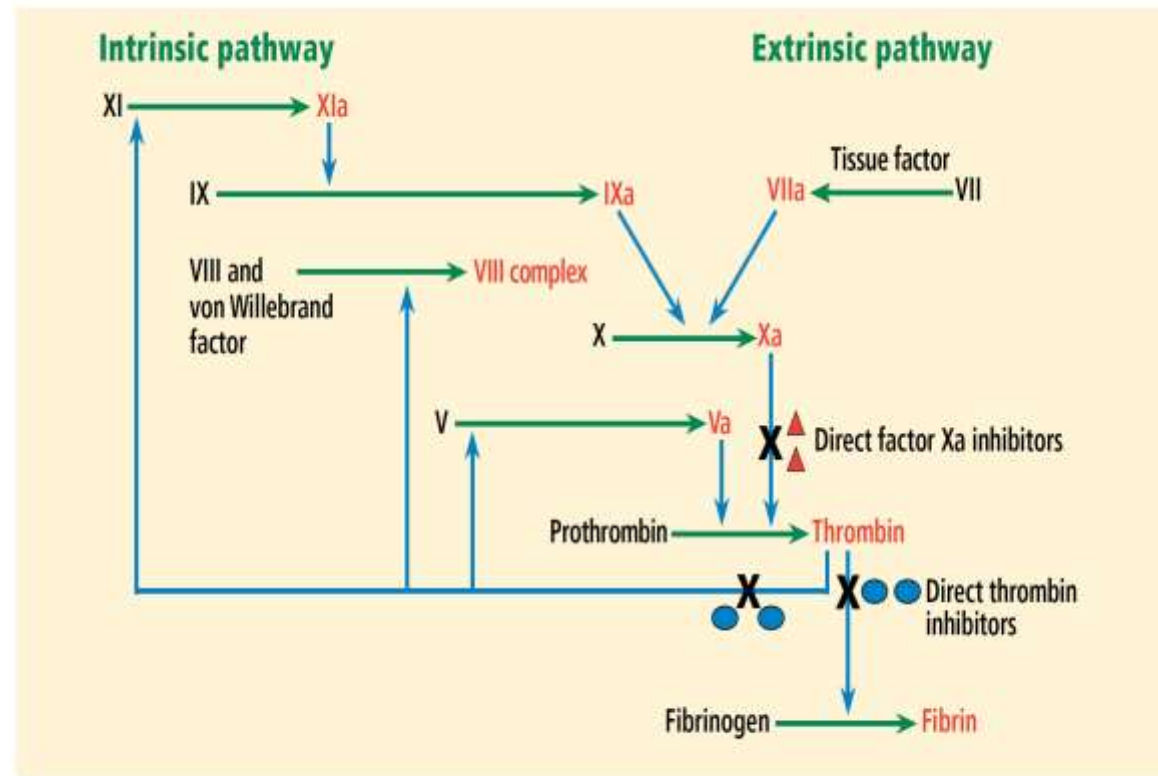


FIGURE 1. The coagulation cascade and how the new oral anticoagulants block it.

Trombin – faktor IIa (proteaza) ima ključnu ulogu u formiranju ugruška tijekom hemostaze. Aktivira faktore V, VIII i XI čime generira u višak trombina, katalizira konverziju fibrinogena u fibrin i stimulira agregaciju trombocita.

Na trombin djeluju inhibitori trombina - Dabigatran

Klinička farmakologija oralnih antikoagulansa

	Apiksaban ^{1,2}	Dabigatran ^{1,3}	Edoksaban ^{4,5}	Rivaroksaban ^{1,6}	Varfarin ^{1,7}
Mehanizam djelovanja	Izravni inhibitor faktora Xa	Izravni inhibitor trombina	Izravni inhibitor faktora Xa	Izravni inhibitor faktora Xa	Inhibitor faktora ovisnih o vitaminu K
Oralna bioraspoloživost	~50%	~6,5%	62%	80–100%	>95%
Predlijek	Ne	Da	Ne	Ne	Ne
Učinak hrane	Ne	Ne	Ne	Da (doze od 20 mg i 15 mg moraju se uzimati s hranom)	Da (hrana bogata vitaminom K)
Bubrežni klirens	~27%	85%	49%	~33 %*	0
T_{max}	3–4 sata	0,5–2 sata	1–2 sata	2–4 sata	3–5 dana
Srednji poluvijek (t_{1/2})	12 sati	12–17 sati [†]	6–11 sati	5–9 h (mladi) 11–13 h (stariji)	40 sati

* Izravno izlučivanje kroz bubrege u obliku nepromijenjene djelatne tvari

† Produljen u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije

Informacije o apiksabanu, dabigatranu, rivaroksabanu i varfarinu u ovoj tablici temelje se na Sažecima opisa svojstava lijeka (SPC). **Edoksaban još nije dobio odobrenje Europske agencije za lijekove (EMA).**

1. Ansell *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;221-8; 2. SPC za apiksaban 2014.; 3. SPC za dabigatran 2013.; 4. Rosanio *et al. Int J Cardiol* 2014; Apr 26 [Epub prije tiska]; 5. Heidbuchel *et al. Europace* 2013;15:625-51. 6. SPC za rivaroksaban 2013.; 7. SPC za varfarin SPC 2013.

T_{max}: vrijeme do maksimalne koncentracije

	NOAC (dogadaji)	Varfarin (dogadaji)
--	--------------------	------------------------

Apiksaban
ARISTOTLE

327/9088

462/9052

Dabigatran 150mg
RE-LY

375/6076

397/6022

Edoksaban 60mg
ENGAGE AF-TIMI 48

444/7012

557/7012

Rivaroksaban
ROCKET AF

395/7111

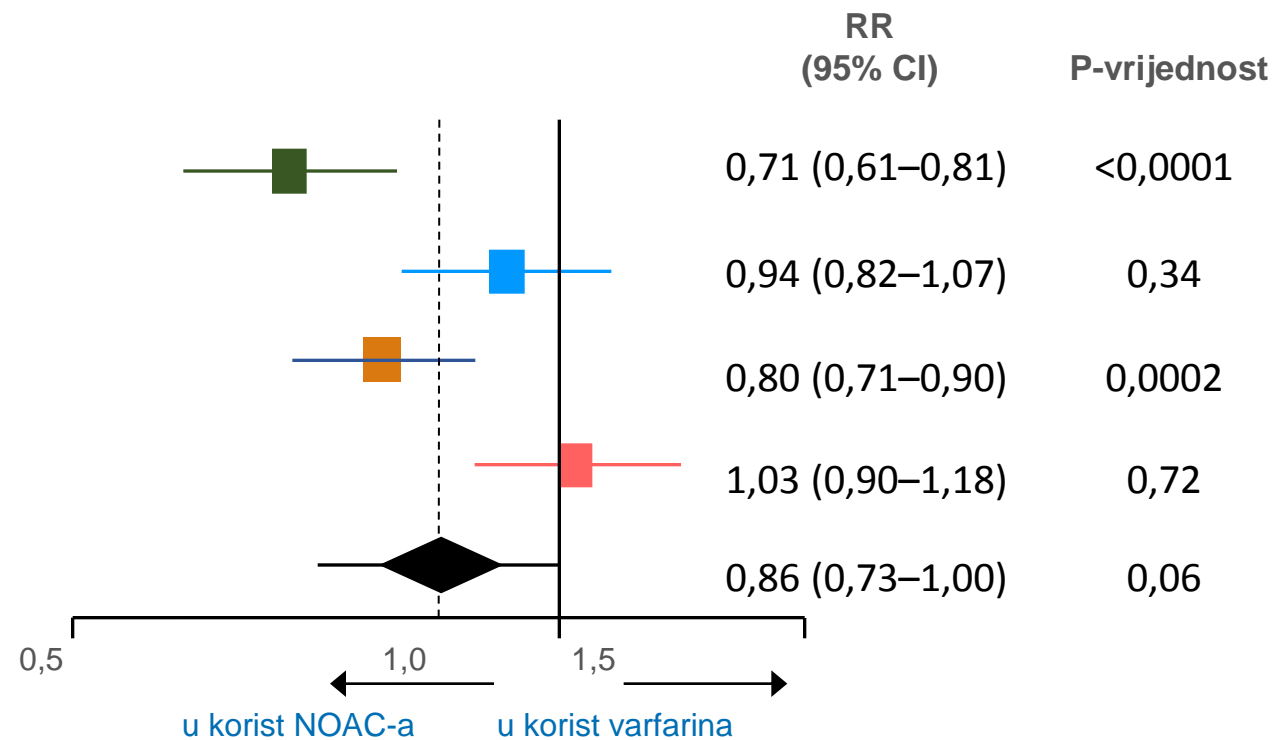
386/7125

Kombinacija (nasumična)

1541/29287

1802/29 211

Značajno krvarenje



Preuzeto od Ruff *et al. Lancet* 2014;383:955-62

Nisu provedena izravna usporedna ispitivanja, pa se lijekovi ne smiju izravno uspoređivati.

Important Drug-Drug Interactions With NOACs

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp weak CYP3A4	+ 18%	No data	No effect	No effect
Digoxin	P-gp	No effect	No data	No effect	No effect
Verapamil	P-gp weak CYP3A4	+ 12%-180% Reduce dose, take together	No data	+ 53% (SR) Reduce dose	Minor effect; use with caution if CrCL 15-50 mL/min
Diltiazem	P-gp weak CYP3A4	No effect	+ 40%	No data	Minor effect; use with caution if CrCL 15-50 mL/min
Quinidine	P-gp	+ 50%	No data	+ 80% Reduce dose	+50%
Amiodarone	P-gp	+ 12%-60%	No data	No effect	Minor effect; use with caution if CrCL 15-50 mL/min
Dronedarone	P-gp weak CYP3A4	+ 70%-100%	No data	+ 88% Reduce dose	No data yet

Anticoagulant Reversal

Suggested Protocols

VKA (Warfarin)

- Vitamin K 5-10 mg IV
- FFP: 10-30 mL/kg
- 4-Factor PCC
 - INR \geq 5: 50 U/kg
 - INR $<$ 5: 25 U/kg
- 3-Factor PCC
 - 25-50 U/kg + rFVIIa 100 μ g/kg

DTI (Dabigatran)

- Activated charcoal ($<$ 2-3 h) + Hemodialysis (Cr $<$ 30 mL/min)
- FFP 10-20 mL/kg
- rFVIIa 100 μ g/kg
- PCC 25-50 U/kg
- DDAVP 0.3 μ g/kg
Dezmopresin acetat (hemofilija)

Factor Xa Inhibitor (Rivaroxaban/ Apixaban)

- rFVIIa 10 μ g/kg
- 4-Factor PCC 25-50 U/kg

POTREBA ZA PROCJENOM ANTIKOAGULANTNOG UČINKA?

Operativni zahvat ili invazivna procedura kod bolesnika koji su uzeli NOAK u posljednjih 24 sata ili imaju klirens kreatinina <50 ml/min

Krvarenje

Predoziranje

Akutno zatajenje bubrega

Razvoj trombotičkog incidenta u tijeku liječenja
(neučinkovitost terapije?)

*Elektivna kirurgija –
posljednja doza ne
manje od 24 sata
Slijedeća doza za 6-10
sati uz urednu
hemostazu*

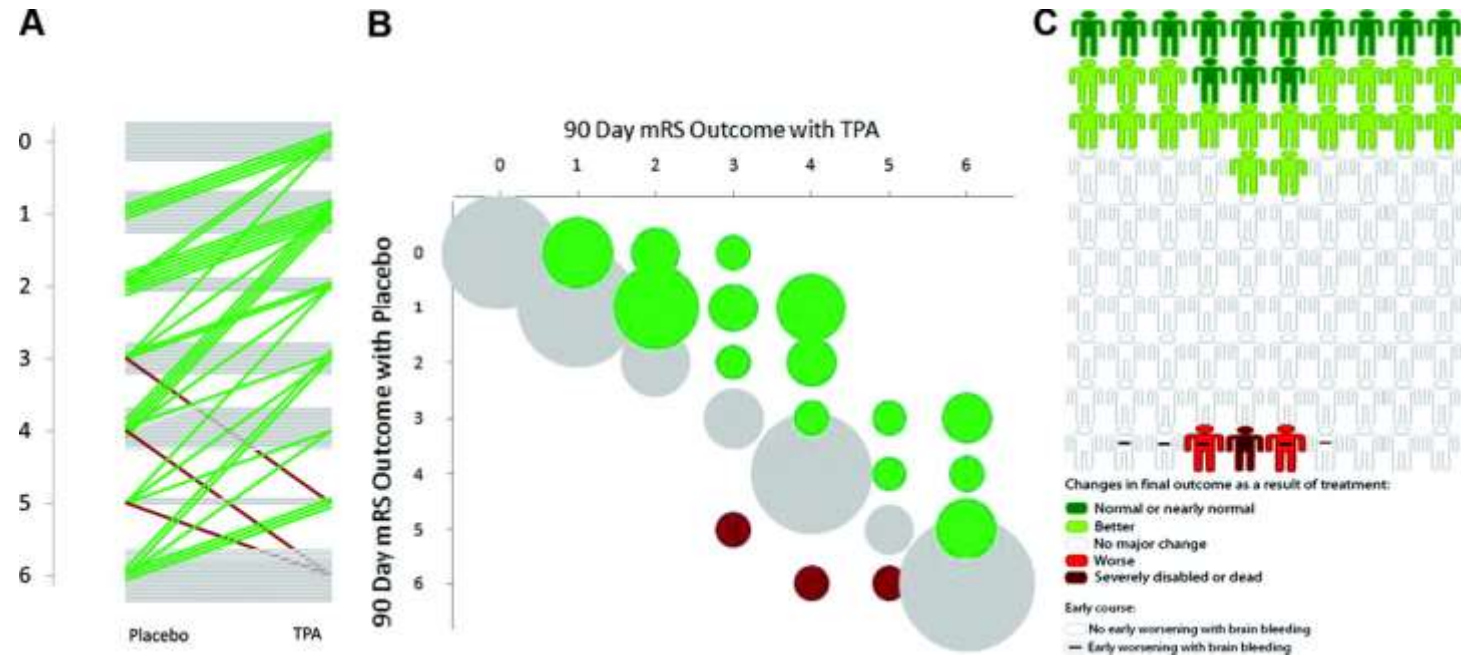
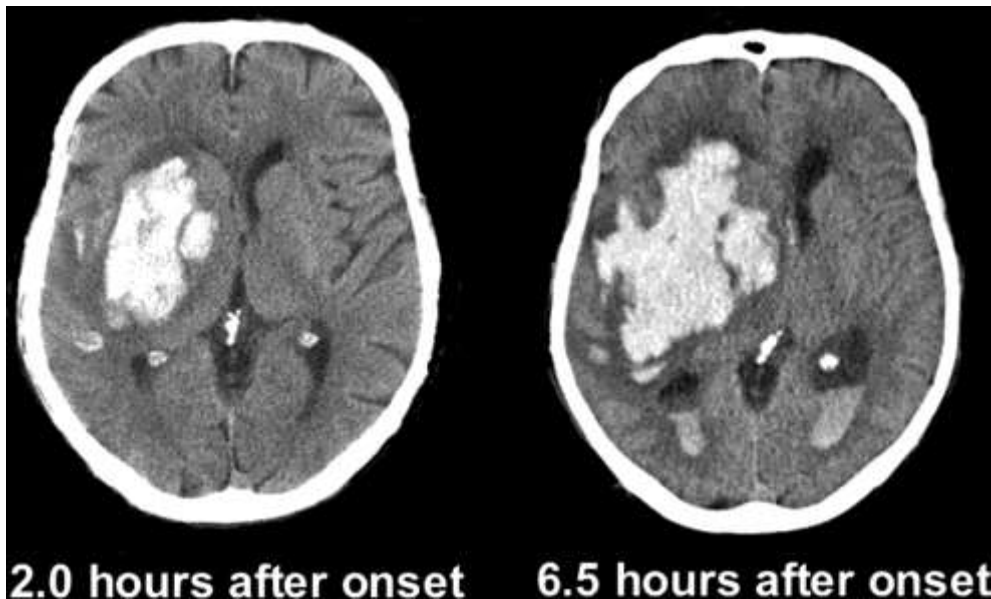
Test –

Rezultat unutar 30-60 min

Procjena antikoagulantnog učinka ali ne i koncentracije lijeka u krvi

ZAŠTO NEUROLOZI MORAJU ZNATI KONCENTRACIJU NOAKa u KRVI?

- 1.0 – 2.0% bolesnika s NOAKom dobit će MU
- 0.1 – 0.2% bolesnika s VTE dobit će MU
- 0.2 – 0.5% bolesnika s FA dobit će ICH



APTV

Pogodan za procjenu aktivnosti dabigatrana ukoliko mu je koncentracija u krvi viša od 400 ng/ml

(2x150 mg = 1.5 – 1.8 puta viši nego kod kontrola)

(2x110 mg = 1.4 – 1.7 puta viši nego kod kontrola)

Uredan APTV – praktički isključuje koagulantni učinak

Pokazuje linearnu ovisnost i kod rivaroxabana, ali je manje ovisan o koncentraciji tog lijeka u plazmi

Doza od 20 mg = 1.5 – 1.8 viši APTV

Ne može služiti u procjeni koncentracije lijeka u krvi

PREPORUKA

Svaki laboratorij treba biti osposobljen u procjeni osjetljivosti za APTV za oba NOAKa (postoje komercijalno dostupni kalibratori)

PV

Neosjetljiv na dabigatran

Osjetljiviji na rivaroxaban (kalibracija s reagensom!)

Linearna osjetljivost na koncentraciju lijeka

INR (International Normalized Ratio) – koji se upotrebljava za VKA – ne može se primijeniti na rivaroxaban

Učinak na PV je kratkotrajan (kod VKA i danima), te promjenljiv u ovisnosti o nekim bolestima (bolesti jetre, Hodkgin limfom, maligne bolesti),

PREPORUKA

S primjerenim reagensom, PV može poslužiti za hitno određivanje relativne antikoagulantne aktivnosti posljedično rivaroxabanu. Ne može poslužiti u procjeni koncentracije lijeka u krvi

UČINAK na druge parametre testova zgrušavanja:

Mogu utjecati na vrijednosti **fibrinogena, D- dimera**

Fibrinogen – (DBG) lažno niske vrijednosti ovisno o reagensima
D- dimeri – sniženi kod svih antikoagulantnih lijekova

Kombinacija produženog APTVa i/ili Pva i lažno izrazito niske vrijednosti fibrinogena mogu pobuditi sumnju na DIC (diseminiranu intravaskularnu koagulaciju). No u pravilu nema trombocitopenije i D-dimeri su niski.

POTREBA ZA ODREĐIVANJEM DOZE LIJEKA U KRVI

Obično nije hitan postupak

Potrebna je kod

1. Bolesnika kod kojih postoji rizik razvoja zatajenja bubrežne funkcije
2. Kod određivanja individualne doze kod bolesnika koji uzimaju lijekove koji utječu na farmakokinetiku NOAKa
3. Kod bolesnika s ekstremnim varijacijama u tjelesnoj težini

Aktualne smjernice – ne trombolizirati bolesnike na NOAKu

Ali....

Tradicionalni laboratorijski testovi (Pv/INR) nisu primijenjivi

APTV – dbg – može dati uvid ali ne korelira s koncentracijom lijeka u krvi – pitanje antikoagulantne aktivnosti = kvalitativni dokaz prisustva lijeka u krvi

TV primijenjiv

ECV (ekarinsko vrijeme zgrušavanja) = vrlo osjetljiv za prisutnost dbg, linearna korelacija s koncentracijom. Nedostupan u hitnim uvjetima

PV – rxa = kvalitativni dokaz prisustva lijeka u krvi (specifični, kalibrirani tromboplastinski reagensi), poznata bazna vrijednosti PVa

Izravne probe aktivnosti faktora Xa – dobro koreliraju s vrijednostima lijeka u krvi ali moraju biti individualno kalibrirani, nisu još široko dostupni

Mogućnosti:

Uredan nalaz APTVa, TVa, ECVa 4 sata nakon uzimanja dbg – nema antikoagulantne aktivnosti

Uredan nalaz Pva, antifaktor Xa aktivnost 5 sati nakon uzimanja rxa – nema antikoagulantne aktivnosti

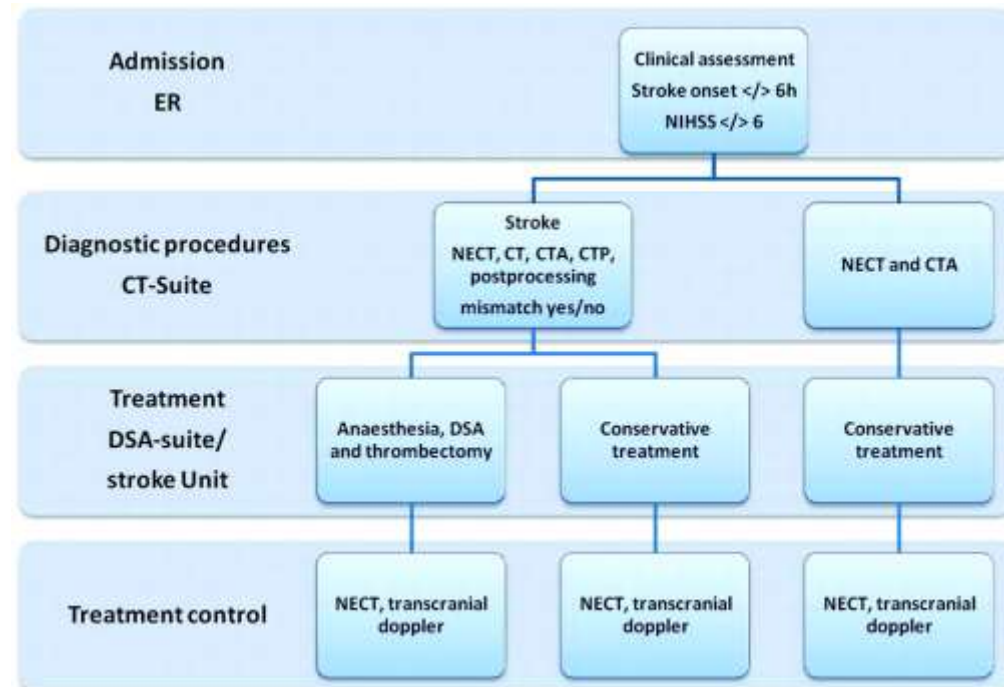
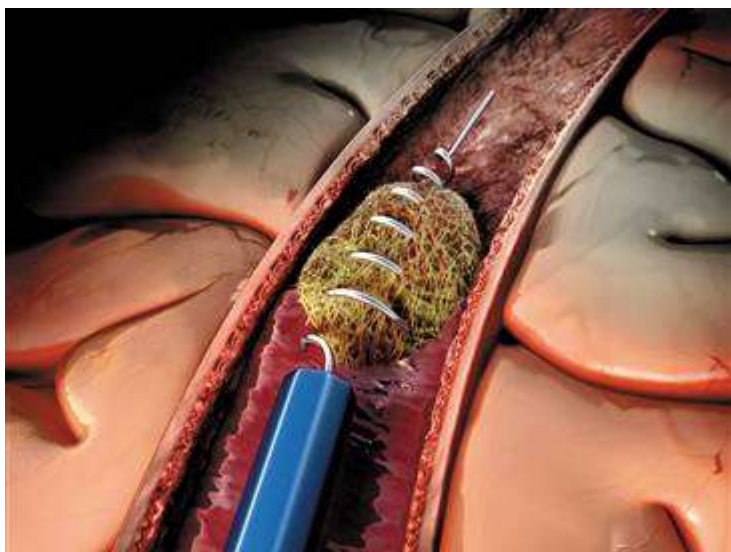
Klinička procjena: ovisno o vremenu uzimanja NOAKa, bubrežnoj funkciji, ostaloj terapiji (PGP, citokrom P4503A4)

PREPORUKE

1. Tromboliza kod bolesnika na NOAKu se može provesti jedino ukoliko laboratorijski testovi sigurno upućuju na nepostojanje antikoagulantnog učinka ili ukoliko je prošlo minimalno dvostruko vrijeme poluživota NOAKa kod bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom
2. Kod bolesnika na dabigatranu, tromboliza se može provesti jedino ukoliko najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka imamo uredan nalaz TV, ECTa, uredan rezultat Hemoclota. Nalaz APTVa ne može biti dovoljan osim za vitalne indikacije
3. Kod bolesnika na rivaroxabanu tromboliza se može provesti jedino ako sigurno znamo da bolesnik nije uzeo lijek posljednja 24 sata ili ako kromogenski test za faktor Xa potvrdi da nema rezidualnog antikoagulantnog učinka. Nalaz PVa ne može biti dovoljan osim za vitalne indikacije.

ALTERNATIVNE MOGUĆNOSTI

1. Reverzija učinka lijeka (Koncentrat protrombinskog kompleksa) – pitanje protrombotičkog rizika, pitanje razvoja hemoraških komplikacija nakon trombolize. Razvoj specifičnih antidota!
2. Endovaskularno liječenje (mehanička i aspiracijska trombektomija, i.a. Tromboliza) U tri randomizirane studije (metaanalize) nije bilo povećanja komplikacija.



PONOVNO UVAĐANJE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE NAKON ISHEMIJSKOG MU

Metaanaliza 24 randomizirane kliničke studije (23748 bolesnika) – ponovno uvođenje antikoagulantne terapije unutar prvih nekoliko dana nakon MU smanjilo je učestalost recidivnog MU ali je povećalo učestalost simptomatskog ICH = učinak u smislu recidivnog MU, mortaliteta ili morbiditeta je bio isti

Osobna procjena – individualni pristup
CHADS2-VASC / HAS-BLED score

1 – 2 tjedna nakon MU (rizik hemoraške tranzicije nizak) – u trenutku kada rizik tromboembolijskih komplikacija pretegne nad rizikom hemoraških komplikacija (3 – 21 dan nakon MU???)

Ponovna prijena NOAKa – ovisna o veličini MU

1-3-6-12 pravilo

Veličina MU, RR, GUK, Tr

PREPORUKE

1. Individualni rizik bolesnika za hemorašku tranziciju. Pravilo 1-3-6-12 dana (TIA nakon 1 dan, mali MU koji ne daje značajnu kliničku sliku (invaliditet) 3 dana, MU u području veće krvne žile (parcijalno područje ACM) 6 dana, MU koji obuhvaća cjelokupno područje velike krvne žile 12 dana do čak i 3 tjedna. Bolesnici s urednim nalazom MSCTa i/ili MR više od 24 sata nakon inicijalne simptomatologije mogu nastaviti s antikoagulantnom terapijom isti dan
1. Ponovno uvađanje antikoagulatne terapije ranije nego što je preporučeno – kod bolesnika s malim MU a visokim rizikom za recidivni MU i koji imaju:
 - Vrijednosti RR niže od 140/90
 - Uredne vrijednosti Trombocita

