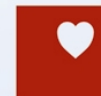


**Fibrilace síní: arytmie, o které bychom měli více vědět**

# **Antitrombotická profylaxe důležité rozhodnutí**

**Čihák R**



# FS zvyšuje riziko iktu .... ..... ale také zhoršuje jeho průběh

- Ikty spojené s FS **jsou závažnější** než ikty jiného původu
- Ikty při FS **mají vyšší 30-denní mortalitu** než ikty ostatní
  - mortalita 25% při FS vs 14% jiného původu
- Ischemické ikty jsou **2x častěji fatální** než ikty jiného původu
- Iktus při FS má **horší průběh a častější recidivy**
  - Roční mortalita 63% při FS vs 34% jiného původu
  - Roční výskyt recidiv iktu 23% při FS vs 8% jiného původu
- **Rezidua po iktu jsou výrazně horší** po iktu při FS než po iktu jiného původu

Problém je však širší:

# němá

**fibrilace síní** – výskyt ?

**embolizace** při FS – důsledky ?  
možnosti ovlivnění ?

# Historie warfarinu

1921 *Melilotus officinalis* - komonice lékařská ..

způsobuje úhyn krav na krvácení

KP Ling analyzuje siláž a objevuje jako příčinu krácení dicoumarin

dále používán jako jed na krysy

v 54 schváleno FDA jako antikoagulans



## **Metaanalýza studií antitrombotické léčby u FS**

<b>Porovnání léčby</b>	<b>RRR</b>
<b>OAC standardizovaná vs žádná léčba</b>	<b>68% (50 vs 79)</b>
<b>ASA vs žádná léčba</b>	<b>21% (0 vs 38)</b>
<b>OAC standard vs ASA</b>	<b>52% (37-63)</b>

## Riziková stratifikace TE - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre

Rizikové faktory dle CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc stratifikace	Body – skóre
Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk > 75 let	2
Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Srdeční selhání/ levokomorová dysfunkce	1
Věk 65 – 74 let	1
Ženské pohlaví	1
Cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát	1
Maximum	9

Podle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stratifikace TE má > 90% pacientů s FS skóre ≥ 1. Dá se tedy shrnout, že v současné době je **antikoagulační léčba vhodná pro naprostou většinu pacientů s FS**, s výjimkou osob pod 65 let věku a bez dalších rizikových faktorů.

# Riziková stratifikace TE - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre

	Multivariate hazard ratios (95% CI)
Age (years)	
<65	1.0 (Reference)
65–74	2.97 (2.54–3.48)
≥75	5.28 (4.57–6.09)
Female sex	1.17 (1.11–1.22)
Previous ischaemic stroke	2.81 (2.68–2.95)
Intracranial bleeding	1.49 (1.33–1.67)
Vascular disease (any)	1.14 (1.06–1.23)
• Myocardial infarction	1.09 (1.03–1.15)
• Previous CABG	1.19 (1.06–1.33)
• Peripheral artery disease	1.22 (1.12–1.32)
Hypertension	1.17 (1.11–1.22)
Heart failure (history)	0.98 (0.93–1.03)
Diabetes mellitus	1.19 (1.13–1.26)
Thyroid disease	1.00 (0.92–1.09)
Thyrotoxicosis	1.03 (0.83–1.28)

AF = atrial fibrillation; CABG = coronary artery bypass graft; CI = confidence interval; TIA = transient ischaemic attack.

Whilst TIAs *per se* are less robust as an endpoint, a confirmed diagnosis would confer a risk similar to a stroke or systemic embolism. Multivariate analysis, based on 90 490 patients without anticoagulant treatment during follow-up.



**Antikoagulační léčba je indikována u většiny pacientů s FS**

**Antiagregační léčba nemá prakticky význam**

**Při léčbě VKA nutné dodržovat th hodnoty**

**INR 2.0-3.0**

**Počet hodnot v tomto rozmezí (TTR) co nejvyšší  
(nad 60%)**

**Prevence TE u FS VKA je vysoce účinná, má však četná úskalí :**

**úzké terapeutické rozmezí, individuální variabilita dávky, četné**

**lékové a potravinové interakce, nežádoucí účinky**

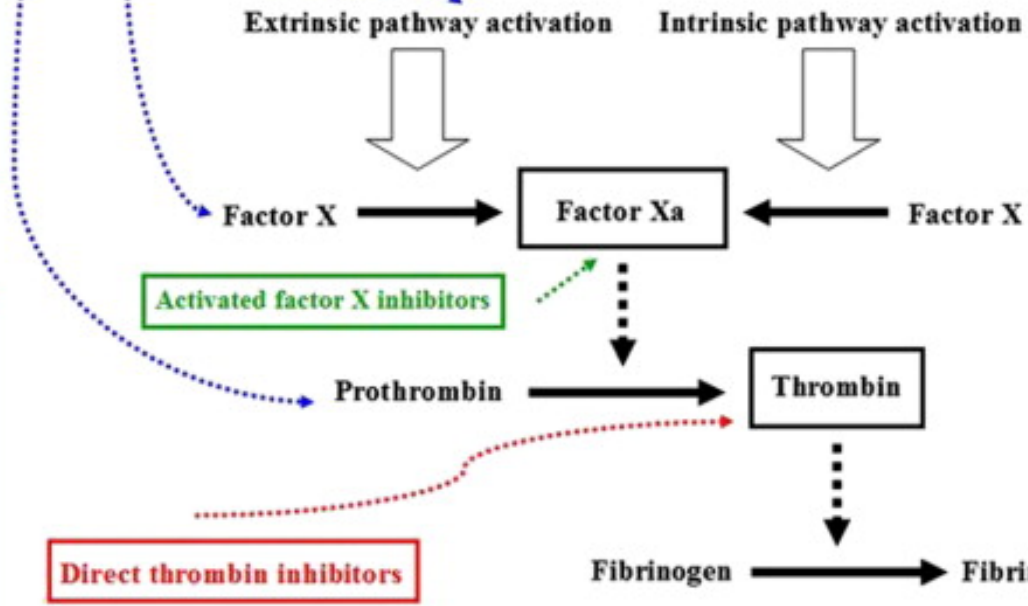


# Nová antitrombotika u FS

Activated factor X inhibitors	
Agent	Company
Apixaban	Bristol-Myers Squibb, Pfizer
Betrixaban	Portola
Edoxaban (DU-176b)	Daichi Sankyo
TAK-442	Takeda
Rivaroxaban	Bayer, Ortho-McNeill
YM150	Astellas

Novel vitamin K antagonist	
Agent	Company
ATI-5923	Aryx Therapeutics

Warfarin



Direct thrombin inhibitors	
Agent	Company
Dabigatran etexilate	Boehringer Ingelheim
AZD0837	Astra Zeneca
MCC 977	Mitsubishi Pharma

# Characteristics of New Oral Anticoagulants

Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Betrixaban	Edoxaban
Mechanism of action	Thrombin inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
T <sub>1/2</sub>	14-17 hours	5-9 hours	12 hours	19-24 hours	6-12 hours
Regimen	BID	QD, BID	BID	QD	QD
Peak to trough	2	12 (QD)	3-5	~3	~3
Renal excretion of absorbed drug	~80%	36%-45%	25%-30%	~15%	35%

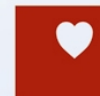
**Tři nová antikoagulancia jsou účinná v  
prevenci TE u FS,**

**které z nich je nejlepší ?**

**Studie jsou nehomogenní, data nelze  
přímo porovnávat.**

**Proto jsou v nových Update 2012  
uvedena všechna rovnocenně.**

# NOAC ano, ale jak ?

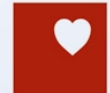


# Úvodní vyšetření a další sledování

- Individuální pohovor s pacientem
- Stanovení indikace
- Výběr antikoagulancia, NOAC x warfarin
- Ochrana GIT
- Základní vyšetření
- Možné lékové interakce, krvácivé komplikace
- Management před chir. a interv. výkony
- Vybavení kartou NOAC pacienta
- Další sledování

1 m  
3 m  
6 m

Else: fills out anticoagulation card and sets date/place for next follow-up.



# Karta pacienta, užívajícího NOAC

## Kartička pacienta s fibrilací síní a perorální antikoagulací

pro antikoagulancia jiná než antagonisté vitamínu K

Jméno pacienta: \_\_\_\_\_ Datum narození: \_\_\_\_\_

Adresa: \_\_\_\_\_

Perorální antikoagulans, dávka, dávkovací schéma, s jídlem/bez jídla: \_\_\_\_\_

Indikace pro léčbu: \_\_\_\_\_

Začátek Léčby: \_\_\_\_\_

Jméno a adresa lékaře předepisujícího antikoagulans: \_\_\_\_\_

Telefonní číslo předepisujícího lékaře nebo kliniky: \_\_\_\_\_



Více informací na:  
[www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu)  
[www.noacforaf.eu](http://www.noacforaf.eu)

strana 1

## Plánované nebo neplánované návštěvy lékaře

Datum (nebo časové rozmezí):	Místo (praktický lékař, klinika, kardiolog,...):	Důvod návštěvy/nález(y):

## Doporučené sledování pacienta

(informace a praktické rady EHRA na adrese [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu))

Zkontrolovat při každé návštěvě:

1. Compliance (pacient musí přinést zbývající medikaci)?
2. Tromboembolické příhody?
3. Krvácivé příhody?
4. Jiné nežádoucí účinky.
5. Další medikace a jiné volně prodejné léky.

Odběr krevních vzorků:

- monitorování míry antikoagulace není nutné!
- každoročně: Hb, funkce ledvin a jater
- pokud CrCl 30–60 ml/min, > 75 let, nebo fragilní starší osoba: renální funkce každých 6 měsíců
- pokud CrCl 15–30 ml/min: renální funkce každé 3 měsíce
- pokud současně přítomno další onemocnění, které by mohlo ovlivnit: funkce ledvin/jater

Datum	Sérový kreatinin	Clearance kreatininu	Hemoglobin	Jaterní testy

strana 3

## Důležité pokyny pro pacienta

Užívejte lék přesně tak, jak předepsáno (jednou nebo dvakrát denně).  
Neužívání léku znamená nulovou ochranu!  
Nikdy nevsazujte lék bez předchozí konzultace s lékařem.  
Nikdy si neordinujte další léky bez předchozí konzultace s lékařem, a to ani krátkodobě užívaná analgetika, která můžete dostat bez receptu.  
Před jakýmkoli výkonem u zubního lékaře, chirurga, nebo jiného lékaře, je vždy upozomete na léčbu, kterou užíváte.

## Souběžně užívané léky

Název:	Dávka:

## Informace pro případ nouze:

Standardní vyšetření neinformují kvantitativně o míře antikoagulace!

Jméno a telefonní čísla pacientova příbuzného pro případ nouze: \_\_\_\_\_

Pacientova krevní skupina (+ podpis lékaře): \_\_\_\_\_

strana 4

# Absorbce a metabolismus NOAC

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban *	Rivaroxaban
Bioavailability	3-7%	50%	62%	66% (w/o food) ~100% with food
Prodrug	yes	no	no	no
Clearance: non-renal/renal of <b>absorbed dose</b> if normal renal function	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4	no	yes (elimination; minor CYP3A4)	minimal (<4% of elimination)	yes (elimination)
Absorption with food	no effect	no effect	6-22% more	+39%
Intake with food?	no	no	no official recommendation yet	mandatory
Absorption with H2B/PPI	plasma level -12 to -30%	no effect	no effect	no effect
Asian ethnicity	plasma level +25%	no effect	no effect	no effect
GI tolerability	dyspepsia 5-10%	no problem	no problem	no problem
Elimination half-life	12-17h	12h	9-11h	5-9h (young)/11-13h (elderly)

\* not approved yet

Heidbuchel et al, EHRA Practical Guide for use of NOAC in AF, Eur Heart Journal & EP Europace 2013

# EHRA NOAC guide 2013

## NOAC u pacientů s renálním selháním

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban <sup>a</sup>	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose	80%	27%	50% <sup>9</sup>	35%
Bio-availability	3–7%	50%	62% <sup>17</sup>	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose	4%	14%	37% <sup>9</sup>	33%
Approved for CrCl ≥ ...	≥30 ml/min	≥15 ml/min	Not available	≥15 ml/min
Dosing recommendation	CrCl ≥50 ml/min: no adjustment (i.e. 150 mg bid)	Serum creatinine ≥1.5 mg/dl: no adjustment (i.e. 5 mg bid)	Not available	CrCl ≥50 ml/min: no adjustment (i.e. 20 mg qd)
Dosing if CKD	When CrCl 30–49 ml/min, 150 mg bid is possible (SmPC) but 110 mg bid if 'high risk of bleeding' (SmPC) or 'recommended' (GL update) <sup>2</sup> Note: 75 mg bid approved in US only: <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• if CrCl 15–30 ml/min</li> <li>• if CrCl 30–49 ml/min and other orange factor Table 5 (e.g. verapamil)</li> </ul>	CrCl 15–29 ml/min: 2.5 mg bid Serum creatinine ≥1.5 mg/dl in combination with age ≥80 years or weight ≤60 kg, <sup>SmPC</sup> or with other 'yellow' factor (Table 5): 2.5 mg bid	Not available	15 mg qd when CrCl 15–49 ml/min
Not recommended if	CrCl <30 ml/min	CrCl <15 ml/min	Not available	CrCl <15 ml/min

**Orange**, reduce dose (from 150 mg BID to 100 mg BID for dabigatran).

**Yellow**, consider dose reduction if another 'yellow' factor is present (from 20 mg to 15 mg QD for rivaroxaban; from 5 mg BID to 2.5 mg BID for apixaban).



## Přechod z jednoho antikoagulancia na jiné

### ▪ VKA to NOAC

- INR < 2: start NOAC
- INR 2 – 2.5: start NOAC (immediately or) next day
- INR > 2.5: estimate new INR check depending on VKA half-life

### ▪ Unfractionated heparin to NOAC

- administer NOAC at time of discontinuation IV heparin (cf.  $t_{1/2} \pm 2h$ )

### ▪ LMWH to NOAC

- start NOAC at the time of next planned LMWH administration

### ▪ NOAC to VKA

- administer concomitantly until INR >2 (checked before NOAC intake!),
- retest INR 24h after last NOAC intake,
- monitor INR closely within first month  
(goal = 3 consecutive INRs between 2 and 3)!

- **Rutinní léčba NOAC nevyžaduje monitoraci efektu pomocí testů**
- Jsou k dispozici orientační i specifické testy
- Jejich dostupnost je zatím omezená
- Interpretace vyžaduje znalost přesné doby užití poslední dávky
- Není známa přesná hodnota (cut-off), kdy je již nízké riziko krvácení a případná chirurgická léčba možná

# Lékové interakce s NOAC (1)

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban*	Rivaroxaban
<b>Atorvastatin</b>	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	no data yet	no effect	no effect
<b>Digoxin</b>	P-gp competition	no effect	no data yet	no effect	no effect
<b>Verapamil</b>	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce dose and take simultaneously)	no data yet	+53% (SR) (Reduce dose by 50%)*	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Diltiazem</b>	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	no effect	+40%	no data yet	minor effect (caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Quinidine</b>	P-gp competition	+50%	no data yet	+80% (Reduce dose by 50%)§	+50%
<b>Amiodarone</b>	P-gp competition	+12-60%	no data yet	no effect	minor effect (caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Dronedarone</b>	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70-100% (US: 2 x 75 mg)	no data yet	+85% (Reduce dose by 50%)*	no data yet
<b>Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole</b>	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg)	+100%	no data yet	up to +160%
<b>fluconazole</b>	weak CYP3A4 inhibition	no data yet	no data yet	no data yet	+42% (if systemically administered)
<b>Cyclosporin; tacrolimus</b>	P-gp competition	no data yet	no data yet	no data yet	+50%

**Red** contraindicated/not recommended.

**Orange** reduce dose (from 150 mg bid to 110 mg bid D; from 20 mg to 15 mg qd R; from 5 mg bid to 2.5 mg bid A).

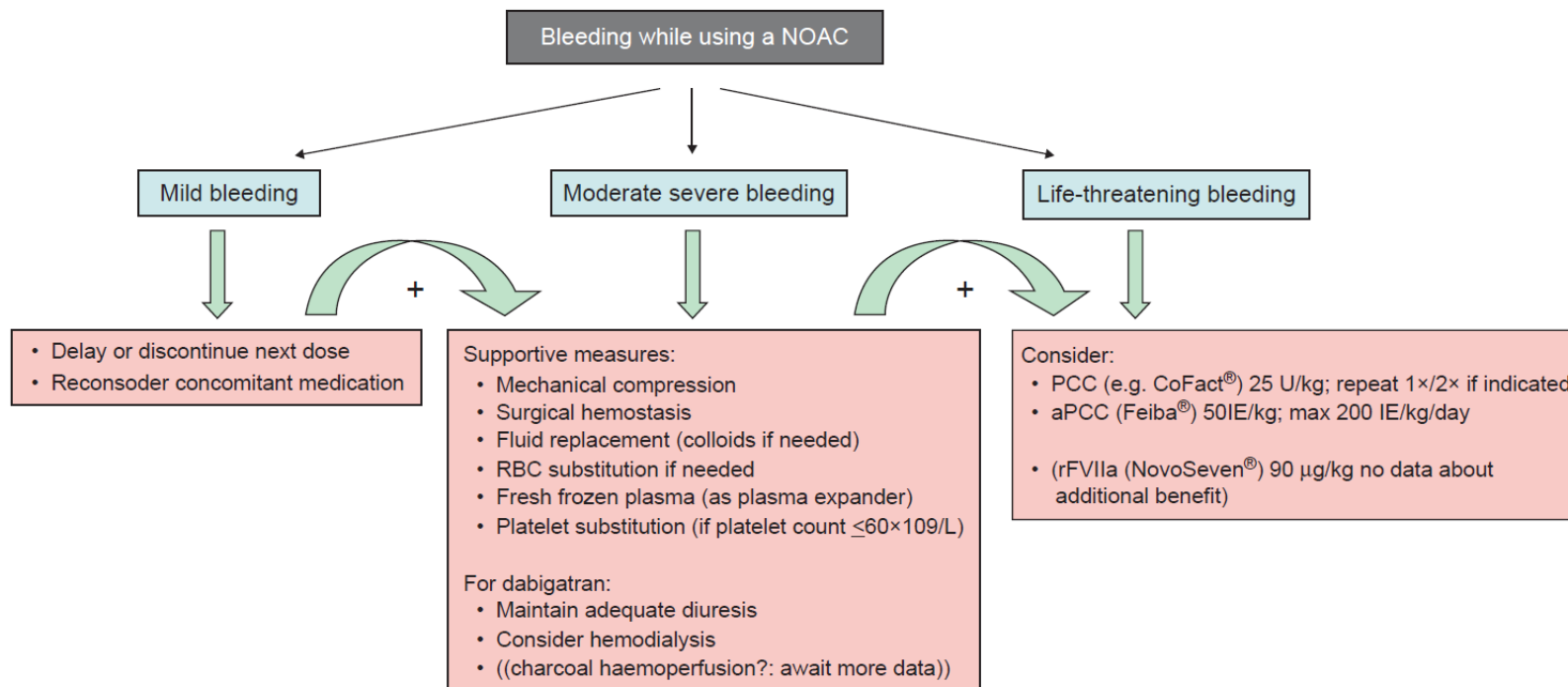
**Yellow** consider dose reduction if another 'yellow' factor is present.

# Lékové interakce s NOAC (2)

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban*	Rivaroxaban
<b>Clarithromycin; erythromycin</b>	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	no data yet	no data yet	+30-54%
<b>HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)</b>	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	no data yet	Strong increase	no data yet	up to +153%
<b>Rifampicin; St. John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital</b>	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	-66%	-54%	-35%	up to -50%
<b>Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)</b>	GI absorption	-12-30%	no data yet	no effect	no effect
<b>Other factors:</b>					
<b>Age ≥ 80 years</b>	Increased plasma level			no data yet	
<b>Age ≥75 years</b>	Increased plasma level			no data yet	
<b>Weight ≤ 60 kg</b>	Increased plasma level				
<b>Renal function</b>	Increased plasma level	See Table Renal Function			
<b>Other increased bleeding risk (especially if HAS-BLED ≥3)</b>		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history or active GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy)			

**Red** contraindicated/not recommended.  
**Orange** reduce dose (from 150 mg bid to 110 mg bid D; from 20 mg to 15 mg qd R; from 5 mg bid to 2.5 mg bid A).  
**Yellow** consider dose reduction if another 'yellow' factor is present.

# Postup při krvácení



**Figure 6** Management of bleeding in patients taking NOACs. Possible therapeutic measures in case of minor or severe bleeding in patients on NOAC therapy. Based on van Ryn *et al.*<sup>12</sup>

# Riziko krváčení při různých chirurgických výkonech

## Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation

Dental interventions

Extraction of 1 to 3 teeth, paradontal surgery, incision of abscess, implant positioning

Ophthalmology

Cataract or glaucoma intervention

Endoscopy without surgery

Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; ...)

## Interventions with low bleeding risk

Endoscopy with biopsy

Prostate or bladder biopsy

Electrophysiological study or radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia (including left-sided ablation via single transeptal puncture)

Angiography

Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

## Interventions with high bleeding risk

Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; VT ablation)

Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture

Thoracic, abdominal or major orthopedic surgery

Liver biopsy, transurethral prostate resection, kidney biopsy

# Dávkování před elektivním chirurgickým výkonem: u nízkorizikových vysadit 24h\* předem, u vícerizikových 48h\* předem

**Table 9** Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban <sup>a</sup>		Rivaroxaban	
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. $\geq 12$ h or 24 h after last intake)								
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl $\geq 80$ ml/min	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	No data	No data	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 50–80 ml/min	<b><math>\geq 36</math> h</b>	<b><math>\geq 72</math> h</b>	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	No data	No data	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 30–50 ml/min <sup>b</sup>	<b><math>\geq 48</math> h</b>	<b><math>\geq 96</math> h</b>	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	No data	No data	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 15–30 ml/min <sup>b</sup>	Not indicated	Not indicated	<b><math>\geq 36</math> h</b>	<b><math>\geq 48</math> h</b>	No data	No data	<b><math>\geq 36</math> h</b>	<b><math>\geq 48</math> h</b>
CrCl <15 ml/min	No official indication for use							

Bold values deviate from the common stopping rule of  $\geq 24$  h low risk,  $\geq 48$  h high risk.

<sup>a</sup>No EMA approval yet. Needs update after finalisation of SmPC.

<sup>b</sup>Many of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (15 mg QD).

Low risk = surgery with low risk of bleeding; high risk = surgery with high risk of bleeding. See also Table 10.

CrCl, creatinine clearance.

## Kardioverze a NOAC

- prospektivní data o bezpečnosti kardioverze na NOAC chybí (ale i na VKA jsou jen 2 nevelké studie, 20 let staré)
- nezdá se, že by byl rozdíl mezi jednotlivými NOAC
- SPC pro Pradaxu uvádí možnost kardioverze, o ostatních NOAC není zmíněna

**EHRA guide uvádějí možnost kardioverze na NOAC (bez rozdílu), za předpokladu ověřené (dotaz + zápis) adherence k léčbě**



## Léčba po AKS u pacientů s FS

Individuální přístup  
single APT (clopidogrel) + antikoagulace

**dual APT + antikaogulace výrazně zvyšuje riziko  
krvácení**

co nejkratší dobu,  
VKA s INR 2.0-2.5,  
nízká dávka NOAC

Nepodávat zatím NOAC + ticagrelor, prasugrel

## Doporučený antitrombotický režim u nemocných s nevalvulární fibrilací síní na antikoagulační léčbě po implantaci koronárního stentu (IKEM)

Indikace	Riziko krvácení	Doporučený typ stentu	doporučení
AKS	Vysoké	BMS	3 měsíce <u>Clopidogrel 75 mg 1xd + Warfarin: INR 2,0-2,5, poté 2,0-3</u>
AKS	Nízké	DES	6 měsíců <u>Clopidogrel 75 mg 1xd + Warfarin: INR 2,0-2,5, poté 2,0-3</u>
Elektivní	Vysoké	BMS	1 měsíc <u>Clopidogrel 75 mg 1xd + Warfarin: INR 2,0-2,5, poté 2,0-3</u>
Elektivní	Nízké	DES	3 měsíce <u>Clopidogrel 75 mg 1xd + Warfarin: INR 2,0-2,5, poté 2,0-3</u>

Duální léčba je ukončena po uvedeném období a následuje monoterapie Warfarinem s cílovým terapeutickým INR (2,0-3,0)

*Zdroj: Bates E, Cardiology today Intervention, 1(5), Sept/Oct 2012: p 6-9,*

*Upraveno dle závěrů vnitřního semináře KK IKEM ze dne 20.2.2013*

*a dle závěrů studie WOEST, Hot-line, Munich, 28.8.2012*

## **Kdy antikoagulace ano, ale NOAC nepodávat ?**

**Pacienti s mechanickými chlopenními náhradami,  
bioprotesy ??  
významnou Mi stenosou.**

**Pacienti s těžkou renální insuficiencí, dialýsa  
Těhotné, kojící, děti**

**Pacienti po transplantaci ?**

**Pacienti podstupující ablaci, implantaci – perioperačně ?**

**Pacienti špatně spolupracující (raději VKA ?)?**

**Pacienti s malignitami (raději VKA ?)?**

