



Новите орални антикоагуланти Профилактика и поведение при остро кървене

Проф. Д-р М. Миланова дм, FESC
УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“

Профилактика – оценка на пациента с НОАК

1. Индикации, риск – полза, инструменти за оценка
2. Оценка на антикоагулантния ефект на НОАК
3. Оценка на лекарствени взаимодействия
4. Оценка на бъбречната функция
5. Поведение при грешки в дозирането
6. Поведение при животозастрашаващо и неживотозастрашаващо кървене
7. Антидоти в разработка

NOAC Stroke Reduction and Bleeding Risk vs Warfarin: Balance of Efficacy and Safety*

Efficacy (Reduction of Stroke or SE)	Safety (Major Bleeding)
Best	
Dabigatran 150 mg bid RR 0.66 (95% CI, 0.53-0.82)	Edoxaban 30 mg qd HR 0.47 (97.5% CI, 0.41-0.55)
Apixaban 5 mg bid HR 0.79 (95% CI, 0.66-0.95)	Apixaban 5 mg bid HR 0.69 (95% CI, 0.60-0.80)
Edoxaban 60 mg qd HR 0.87 (97.5% CI, 0.73-1.04)	Dabigatran 110 mg bid RR 0.80 (95% CI, 0.69-0.93)
Rivaroxaban 20 mg qd HR 0.88 (95% CI, 0.74-1.03)	Edoxaban 60 mg qd HR 0.80 (97.5% CI, 0.71-0.91)
Dabigatran 110 mg bid RR 0.91 (95% CI, 0.74-1.11)	Dabigatran 150 mg bid RR 0.93 (95% CI, 0.81-1.07)
Edoxaban 30 mg qd HR 1.13 (97.5% CI, 0.96-1.34)	Rivaroxaban 20 mg qd HR 1.04 (95% CI, 0.90-1.20)
Worst[†]	

*Study populations vary for each trial, and direct comparisons cannot be made between agents.

[†]Worst risk estimate is still noninferior to warfarin.

CHADS₂ скор и риск от исхемичен мозъчен инсулт при ПМ

СН	1
Хипертония	1
Възраст ≥75 години	1
Диабет	1
Инсулт / TIA	2

Сума от
точките

CHADS ₂	Честота на ИМИ (95% CI)*
6	18.2 (10.5–27.4)
5	12.5 (8.2–17.5)
4	8.5 (6.3–11.1)
3	5.9 (4.6–7.3)
2	4.0 (3.1–5.1)
1	2.8 (2.0–3.8)
0	1.9 (1.2–3.0)

*за 100 пациенто-години без антиромбозна терапия

Gage BF et al. JAMA 2001;285:2864–2287

CHA₂DS₂-VASc скалата допълва CHADS₂ оценъчната скала (ESC препоръки)

CHADS ₂	Точки	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Точки
Сърдечна недостатъчност	1	Сърдечна недостатъчност	1
Хипертония	1	Хипертония	1
Възраст ≥75 г.	1	Възраст ≥75 г.	2
Захарен диабет	1	Захарен диабет	1
Инсулт/ТИА/Тромбембол	2	Инсулт/ТИА/Тромбембол	2
Максимален резултат	6	Съдово заболяване (МИ, артер. забол, Ао плака)	1
		Възраст 65-74 г	1
		Женски пол	1
		Максимален резултат	9

CHA₂DS₂-VASc:

- При пациенти с CHADS₂ резултат 0-1, или
- Когато е необходима детайлна оценка

The 2010/2012 ESC препоръки

HAS-BLED скала за оценка на риска от кървене

Абревиатура	Клинична характеристика	Точки
H	Хипертония	1
A	Нарушена бъбречна и чернодробна ф-я (по 1 точка за всяко)	1 или 2
S	Инсулт	1
B	Кървене	1
L	Нестабилен INR	1
E	Възрастни пациенти (възраст >65 г.)	1
D	Лекарства и алкохол (по 1 точка всяко)	1 или 2
		Максимум 9 точки

HAS-BLED ≥ 3 :

- Индикация за "висок риск"
- Внимание и редовни контролни прегледи при започване на антиромбитична терапия (орален антикоагулант или ASA)

Camm et al. Eur Heart J 2010;31:2369-429.

Camm et al. Eur Heart J 2012;e-published August 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs253.

Pisters et al. Chest 2010;138:1093-1100.

Усвояване и метаболизъм на НОАК

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban *	Rivaroxaban
Бионаличност	3-7%	50%	62%	66% (без храна) ~100% с храна
Про дръг	да	не	не	не
Небъбречна/бъбречна на екскреция при нормална ф-ция на бъбреците	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Чернодробен метаболизъм: CYP3A4	не	да (елиминация; minor CYP3A4)	минимална (<4% от елиминацията)	да (елиминация)
Абсорбция при прием по време на хранене	Без ефект	Без ефект	6-22% повече	+39%
Прием с храна?	не	не	Липсват официални препоръки	задължителен
Абсорбция с H2B/PPi	Плазмени нива-12 to -30%	Без ефект	Без ефект	Без ефект
Азиатци	Плазмени нива+25%	Без ефект	Без ефект	Без ефект
Поносимост от ГИТ	диспепсия 5-10%	Без проблем	Без проблем	Без проблем
Елиминация полу-живот	12-17ч	12ч	9-11ч	5-9ч (млади)/11-13ч (възрастни)

www.escardio.org/EHRA



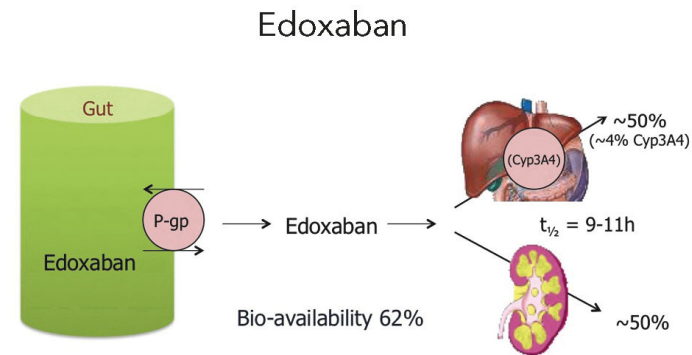
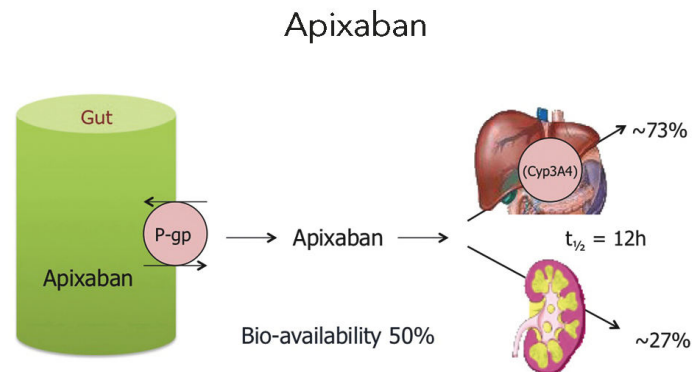
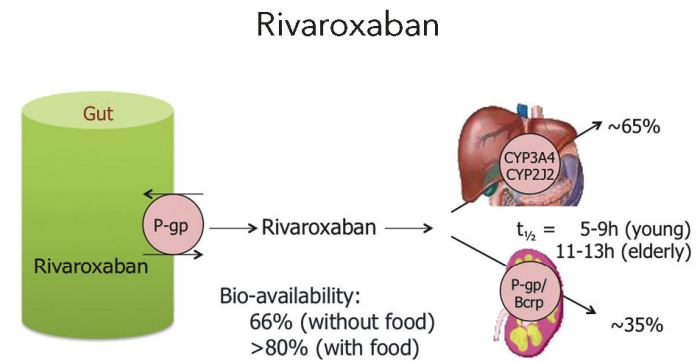
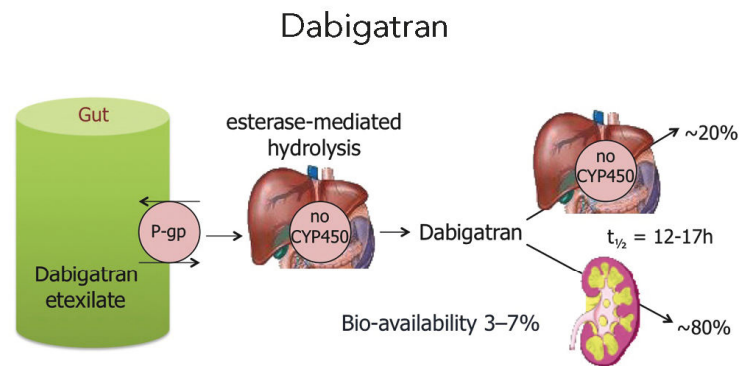
* Не е одобрен още

Оценка на ефекта на НОАК

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Плазмен пик	2ч след приема	1-4ч след приема	1-2ч след приема	2-4ч след приема
Плазмено излъчване	12-24ч след приема	12-24ч след приема	12-24ч след приема	16-24ч след приема
PT	Не е информативно	Не е информативно	Удължено , но неясна корелация с риска от кървене	Удължено: може да индикира повишен риск от кървене
INR	Не е информативно	Не е информативно	Не е информативно	Не е информативно
aPTT	При нива > 2x ULN предполага висок риск от кървене	Не е информативно	Удължено , но неясна корелация с риска от кървене	Не е информативно
dTT	При нива >200ng/ml ≥ 65s: висок риск от кървене	Не е информативно	Не е информативно	Не е информативно
Anti-FXa тест	n/a	Липсват данни	количествен; няма данни за гранични стойности за кървене и тромбоза	количествен; няма данни за гранични стойности за кървене и тромбоза
Екариново време на съсирване	При нива >2x ULN: повишен риск от кървене	Не се повлиява; Не е информативно	Не се повлиява. Не може да бъде използвано	Не се повлиява. Не може да бъде използвано

www.escardio.org/EHRA

Лекарствени взаимодействия и фармакокинетика на НОАК



www.escardio.org/EHRA

Механизми на лекарствените взаимодействия при НОАК

- Абсорбцията на трите НОАК се медира от Р-гликопротеин, транспортен белтък от цитоплазмената мембрана, който при блокиране води до по-висока серумна концентрация чрез повишена абсорбция.
- Всички НОАК имат лекарствени взаимодействия с други агенти, които индуцират или инхибират Р-гликопротеина.
- За разлика от антагонистите на витамин К, разликите в серумните концентрации, свързани с тези взаимодействия, не могат да бъдат измерени, което може да доведе до значими промени в риска от кървене или тромбоза.

1. Gnoth et al, J Pharmacol Exp Ther 2011;338:372-80

2. Mueck et al, Br J Clin Pharmacol 2013

www.escardio.org/EHRA



Необходими мерки при лекарствени взаимодействия

Три нива на предупреждение:

- Червено – контраиндикирани/не се препоръчва употреба
- Оранжево – необходимо е адаптиране на дозата на НОАК
 - dabigatran: 150 mg to 110 mg BID
 - rivaroxaban: 20 mg to 15 mg QD
 - apixaban: 5 mg to 2.5 mg BID
- Жълто – да се преоцени дозата при наличието на две взаимодействия маркирани в жълто
- При липсата на достатъчно данни, употребата на НОАК не се препоръчва

www.escardio.org/EHRA



Възможни лекарствени взаимодействия – ефект върху плазмени нива

		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp/ CYP3A4	+18%	no data yet	Без ефект	Без ефект
Digoxin	P-gp	Без ефект		Без ефект	Без ефект
Verapamil	P-gp/ wk CYP3A4	+12–180%		+ 53% (бавно освобождаване)	
Diltiazem	P-gp/ wk CYP3A4	no effect	+40%		
Quinidine	P-gp	+50%		+80%	+50%
Amiodarone	P-gp	+12–60%		Без ефект	
Dronedarone	P-gp/CYP3A4	+70–100%			
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole;	P-gp and BCRP/ CYP3A4	+140–150%	+100%		up to +160%

Червено – контраиндикирани; оранжево – редуциране на дозата; жълто – необходима преоценка на дозата при наличието на втори фактор оцветен в жълто;
раирани – няма данни; препоръките се основават на известната фармакокинетика

www.escardio.org/EHRA

Възможни лекарствени взаимодействия – ефект върху плазмени нива

	Взаимодействие	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fluconazole	CYP3A4	Няма данни	Няма данни	Няма данни	+42%
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp	Няма данни	Няма данни	Няма данни	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp/ CYP3A4	+15–20%	Няма данни	Няма данни	+30–54%
HIV protease inhibitors	P-gp and BCRP/ CYP3A4	no data	Силно увеличение	Няма данни	up to +153%
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp and BCRP/ CYP3A4/CYP2J2	-66%	-54%	-35%	up to -50%
Antacids	GI absorption	-12-30%	Няма данни	Без ефект	Без ефект

Червено – контраиндикирани; оранжево – редуциране на дозата; жълто – необходима преоценка на дозата при наличието на втори фактор оцветен в жълто;
сиви – няма данни; препоръките се основават на известната фармакокинетика

www.escardio.org/EHRA

Фактори свързани с повишени плазмени нива на НОАК

		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Възраст \geq 80г	Повишени плазмени нива			Липсват данни	
Възраст \geq 75г.	Повишени плазмени нива			Липсват данни	
Тегло \leq 60кг	Повишени плазмени нива				
Бъбречна функция	Повишени плазмени нива				

Други фактори за повишен риск от кървене



Фармакодинамични действия – антитромбоцитни лек., НСПВС
 Системна стероидна терапия
 Други антикоагуланти
 Скорошна хир. интервенция (мозък, очи)
 Тромбоцитопения (химиотерапия)
 HAS-BLED \geq 3

Оранжево – редуциране на дозата; жълто – необходима преоценка на дозата при наличието на втори фактор оцветен в жълто;
 раирани – няма данни; препоръките се основават на известната фармакокинетика

www.escardio.org/EHRA

НОАК при бъбречна дисфункция – одобрена употреба в Европа

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
% бъбречна екскреция от общата абсорбирана доза	80%	27%	50% ¹	35%
Бионаличност	3-7%	50%	62% ²	66% без храна ~ 100% с храна
% бъбречна екскреция от общата приета доза	4%	14%	37%	33%
Одобрено при CrCl	≥30 ml/min	≥15 ml/min	Няма данни	≥15 ml/min
Препоръки за дозиране	CrCl ≥15 ml/min, без промяна в дозата (i.e. 150 mg BID)	Серумен креатинин ≥1.5 ml/dl, без промяна в дозата (i.e. 5 mg BID)		CrCl ≥ 50 ml/min, без промяна в дозата (i.e. 20 mg QD)

1. Ogata et al J Clin Pharmacol 2010;50:743-53

2. Matsushima et al The AAPS Journal 2011;13:S2

www.escardio.org/EHRA



НОАК при бъбречна дисфункция – практически препоръки за дозирането при хронична бъбречна недостатъчност

Dabigatran	Apixaban	Edoxaban *	Rivaroxaban
<p>Когато CrCl 30-49 ml/min, 150 mg BID е възможна (SmPC), но 110 mg BID при повишен риск от кървене (SmPC) ¹</p> <p>Бележка: 75 mg BID е одобрена само в Америка **</p> <ul style="list-style-type: none"> - при CrCl 15-30 ml/min - при CrCl 30-49 ml/min - и друг фактор в оранжево (напр. verapamil) 	<p>CrCl 15-29 ml/min: 2.5 mg BID е възможна</p> <p>Серумен креатинин \geq 1.5 mg/dl в комбинация с възраст \geq80 г. или тегло \leq60 kg (SmPC) или придружено от друг фактор в жълто: 2.5 mg BID</p>	<p>Не са налични</p>	<p>15 mg OD при CrCl 15-49 ml/min</p>

* No EMA approval yet. Needs update after finalisation of SmPC ** No EMA indication. FDA recommendation based on pharmacokinetics. Carefully consider benefits and risks of this approach Note that 75 mg capsules are not available in Europe for AF indication.

1. Camm et al, Eur Heart J 2012;33:2719-47

www.escardio.org/EHRA

НОАК при хронична бъбречна недостатъчност

практически препоръки

- Dabigatran не може да бъде първо средство на избор тъй като е с предимно бъбречна екскреция, но може да бъде използван при стабилни пациенти
- FХа инхибиторите имат 25-50% бъбречна екскреция следователно могат да бъдат предпочетени
- Необходима е преоценка на дозата при пациенти с CrCl <50 ml/min: apixaban 2.5 mg BID,¹ rivaroxaban 15 mg/day²
- Да се избягва употребата на НОАК при пациенти на хемодиализно лечение; препоръчват се антагонистите на витамин К

1. Fox et al, Eur Heart J 2011;32:2387-94

2. Connolly et al N Engl J Med 2011; 364:806-17

НОАК при хронична бъбречна недостатъчност

практически препоръки

- Мониториране на бъбречната функция регулярно и съответстващо адаптиране на дозата
- Препоръчва се мониторирането на бъбречната функция да се осъществява на следните интервали:

годишно	степен I-II (CrCl \geq 60 ml/min)
на 6 месеца	степен III, възрастни (>75 г.) или увредени пациенти на дабигатран (CrCl 30–60 ml/min)
На 3 месеца	степен IV (CrCl \leq 30 ml/min)

Поведение при грешки в приема

Пропуснатата доза:	БID: пропуснатата доза може да се приеме до 6ч след изпуснатия прием, ако това е невъзможно – дозата се пропуска и се преминава към следващата нормално планирана доза QD: пропуснатата доза може да се приеме до 12ч след изпуснатия прием, ако това е невъзможно – дозата се пропуска и се преминава към следващата нормално планирана доза.
Двойна доза:	БID: пропуска се следващата планирана доза и приема се възстановява след 24ч.. QD: продължава се нормалния прием.
Несигурност дали е осъществен приема:	БID: продължава се нормалния прием. QD: взима се още една доза, след което се продължава нормалния прием.
Предозиране:	Препоръчва се хоспитализация.

www.escardio.org/EHRA

Поведение при (подозирано) предозиране без кървене

- При скоро настъпил прием на голяма доза: активен въглен за намаляване на абсорбцията (стандартна схема за дозиране при възрастни от 30 до 50г).
- Изследване на Коагулация за оценка на риска от кървене.
- При липса на кървене – изчакваща стратегия.

www.escardio.org/EHRA



Поведение при усложнения от кървене

Възможни мерки в случай на кървене

Незастрашаващо живота

Dabigatran	FXa inhibitors
Установяване на последен прием и режим	Установяване на последен прием и режим
Предвиждане на време за нормализиране на хемостазата:	Нормализиране на хемостазата: $\pm 24h$
Нормална бъбречна функция: $\pm 24h$	
CrCl 50-80 ml/min: 24-36h	
CrCl 30-50 ml/min: 36-48h	
CrCl <30 ml/min: $\geq 48h$	
Поддържане на диурезата	Хемостатично лечение на необходимите места
Хемостатично лечение на необходимите места	Възстановяване на загубените течности
Възстановяване на загубените течности	

www.escardio.org/EHRA

Възможни мерки в случай на кървене

Незастрашаващо живота

Dabigatran	FXa inhibitors
Субституция с еритроцитна маса	Субституция с еритроцитна маса
Субституция с тромбоцитна маса при тромбоцитопения $\leq 60 \times 10^9 /L$	Субституция с тромбоцитна маса при тромбоцитопения $\leq 60 \times 10^9 /L$
Прясно замразена плазма за увеличение на количеството й (не като антидот)	Прясно замразена плазма за увеличение на количеството й (не като антидот)
Tranexamic acid може да бъде считана за адювант	Tranexamic acid може да бъде считана за адювант
Desmopressin може да бъде взет предвид при специални обстоятелства (коагулопатии или тромбопатии)	Desmopressin може да бъде взет предвид при специални обстоятелства (коагулопатии или тромбопатии)
Диализа (първи данни: - 65% след 4ч)	

www.escardio.org/EHRA

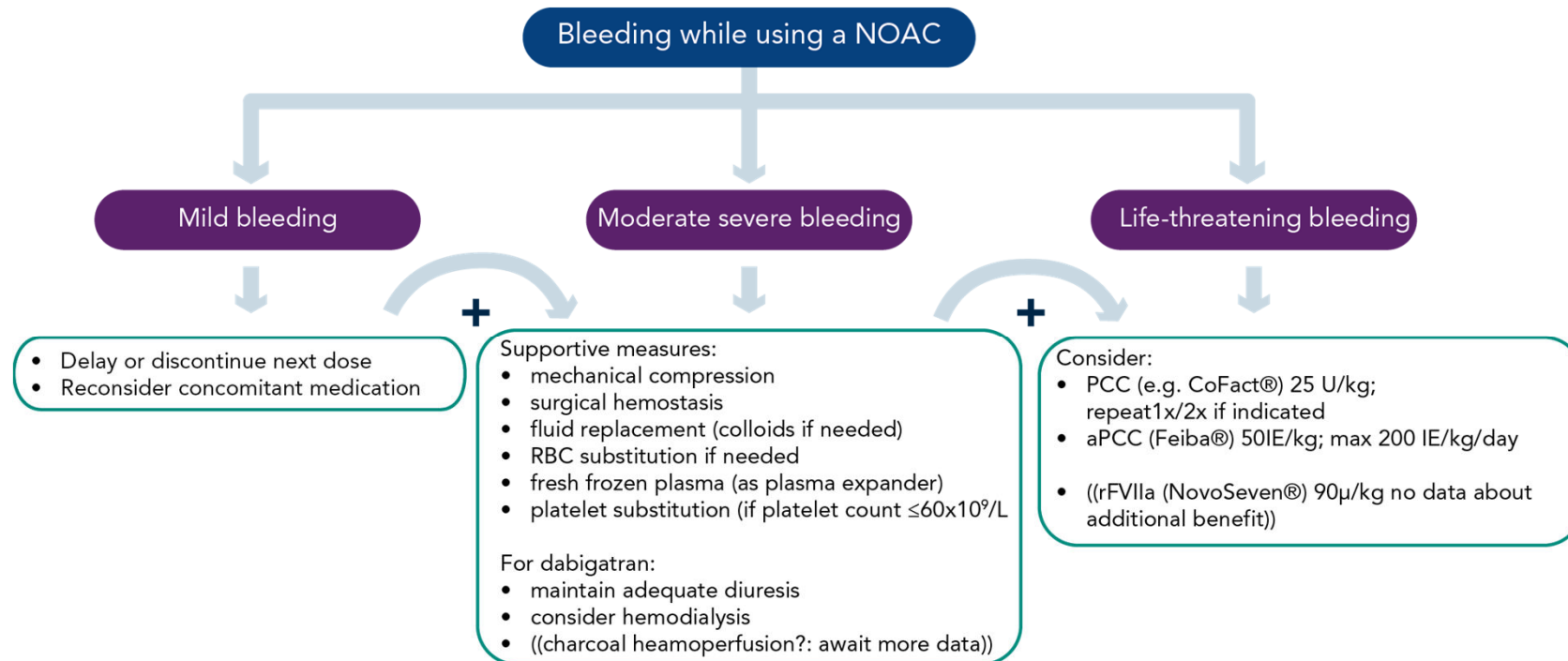
Възможни мерки в случай на кървене

Животозастрашаващо

Dabigatran	FXa inhibitors
Всички вече изброени	Всички вече изброени
Концентрат на протромбинов комплекс (PCC) 25 U/g (приложението може да бъде повторено, но липсват клинични доказателства)	Концентрат на протромбинов комплекс (PCC) 25 U/g (приложението може да бъде повторено, но липсват клинични доказателства)
Активиран PCC 50IE/kg; max 200 IE/day: няма убедителни данни за превъзходство над PCC. Може да бъде използван преди PCC, ако е наличен.	Активиран PCC 50IE/kg; max 200 IE/day: няма убедителни данни за превъзходство над PCC. Може да бъде използван преди PCC, ако е наличен.
Активиран фактор VII (rFVIIa; 90µg/kg); няма данни за допълнителна полза + висока цена (само животински тестове)	Активиран фактор VII (rFVIIa; 90µg/kg); няма данни за допълнителна полза + висока цена (само животински тестове)

www.escardio.org/EHRA

Поведение според обема на кървене



Van Ryn et al Am J Med 2012;125:417

www.escardio.org/EHRA

Малък инцидент от кървене

- Забавяне на следващата доза или преустановяване приема на медикамента
- Преоценка на придружаващата терапия

Инцидент от умерено кървене

- Механична компресия
- Хирургична хемостаза
- Заместване на течности (колоиди при необходимост)
- Кръвопреливане (при необходимост)
- Прясно замразена плазма
- Тромбоцитна субституция

При дабигатран

- Поддържане на адекватна диуреза
- Хемодиализа (при нужда)

Животозастрашаващо кървене

- Концентрат на протромбинов комплекс 25 U/kg (повтаряне 1х,2х при нужда)
- Активиран протромбинов комплекс (Feiba) 50IE/kg, максимум 200IE/kg/дневно

Пациенти подлагачи се на планова операция

Интервенции не налагащи прекъсване на приема на НОАК

Препоръчва се планиране на интервенцията 18 – 24ч. След последния прием и подновяване на терапията след 6ч

Стоматологични интервенции

- Изваждане на 1 до 3 зъба
- Парадонтална хирургия
- Инцизия на абсцес
- Позициониране на имплант
- Офталмология
 - Интервенция по повод глаукома и катаракта
- Ендоскопия без хирургия
- Повърхностна хирургия (например малки дерматологични ексцизии)

www.escardio.org/EHRA



Класификация на хирургичните интервенции според риска от кървене

Нисък риск

- Ендоскопия с биопсия
- Простатна биопсия
- Електрофизиологични изследвания
- Ангиография
- Поставяне на расетакер или имплантация на ICD

Висок риск

- Спинална или епидурална анестезия; лумбална пункция
- Гръдна хирургия
- Абдоминална хирургия
- Голяма ортопедична интервенция
- Чернодробна биопсия
- Трансуретрална простатна резекция
- Бъбречна биопсия

www.escardio.org/EHRA



Кога да се възстанови приема на НОАК след планирана хирургична интервенция

Процедури с моментална и пълна хемостаза: Атравматична спинална/епидурална анестезия Неусложнена лумбална пункция	Възстановява се 6-8ч. след интервенцията
Процедури свързани с имобилизация: Преоперативни с повишен след оперативен риск от кървене:	Започва се редуцирана инфузия с LMWH 6–8ч след операцията ако е постигната хемостаза. Възстановяване на НОАК 48–72ч след операцията при постигната пълна хемостаза Thromboprophylaxis (например с LMWH) може да бъде започната 6-8ч след процедурата.

www.escardio.org/EHRA



Пациенти с предстояща спешна хирургична интервенция

- Прекъсване на НОАК
- Опит за отлагане на интервенцията с 12ч, в идеалния случай – 24ч.
- Спешната хирургия е свързана с повишен риск от кървене, но по-малък в сравнение с антагонисти на вит. К. ¹
- Коагулационни тестове (няма силни доказателства за информативността им, следователно не могат да бъдат силна основа за взимане на решения в случая)

1. Healey et al, Circulation 2012;126;343-8



Препоръки за пациенти с ПМ на терапия с НОАК презентирани се с ОКС

- Прекъсване на НОАК при постъпването
- Инициране на DAPT терапия освен при повишен риск от кървене
- Прилагане на ниска доза аспирин (150–300 mg натоварваща; 75–100 mg след това) при приемането, комбинирано с ADP рецепторен инхибитор (тикагрелор и празугрел се препоръчват пред клопидогрел)
- Инициране на параентерална антикоагулация (fondaparinux се предпочита)



Бъдеще при антидотите на НОАК

Два обещаващи медикамента са в процес на разработка и са означени като много обещаващи от FDA

1. Andexanet alfa – инактивиран човешки рекомбинантен фактор Ха инхибитор антидот. При опити с животни апликации на антидота намаляват кървенето с до 85% в рамките на 2 часа след приема на Ксарелто.¹
2. Idarucizumab – антидот на дабигатран, с механизъм сходен до този на медикаментите използвани при интоксикация с Дигоксин²

¹Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural

- Фармакокинетичните и фармакодинамичните разлики между НОАК позволяват оптимизация и индивидуализиране на лечението.
- Трябва да не забравяме за възможността от значими лекарствени взаимодействия, без да имаме възможност да измерим тяхното влияние.
- Необходимост от разработени болнични протоколи за поведение при кръвоизливи при пациенти, приемащи НОАК. Важно е да има прозрачност, съгласуван подход и незабавен достъп както до тези протоколи, така и до предпочитания фактор на кръвосъсирването.

Благодаря за вниманието!

