

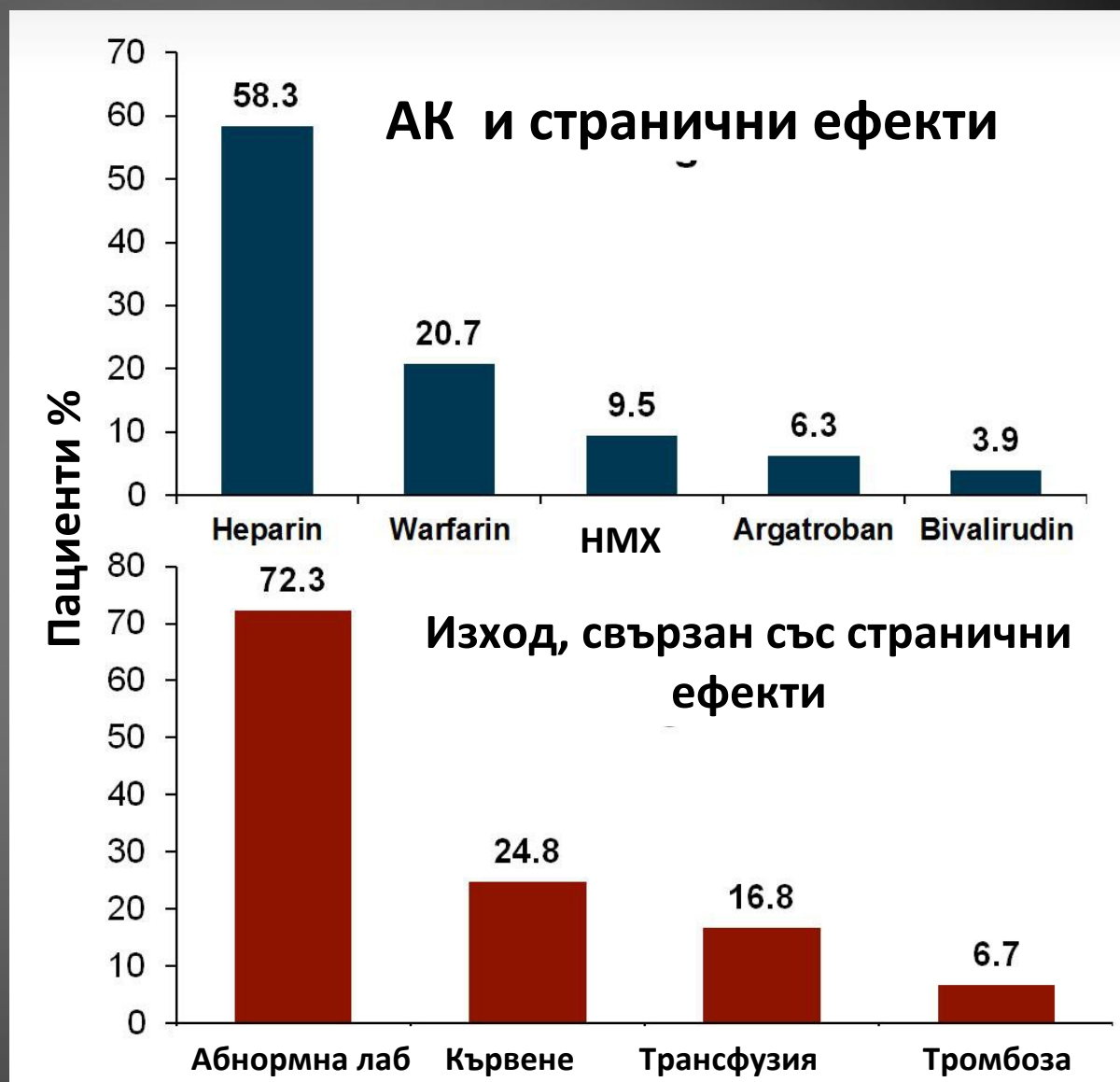
**НОАС –
Преглед на
основните рандомизирани
проучвания при ПМ**

НИНА ГОЧЕВА

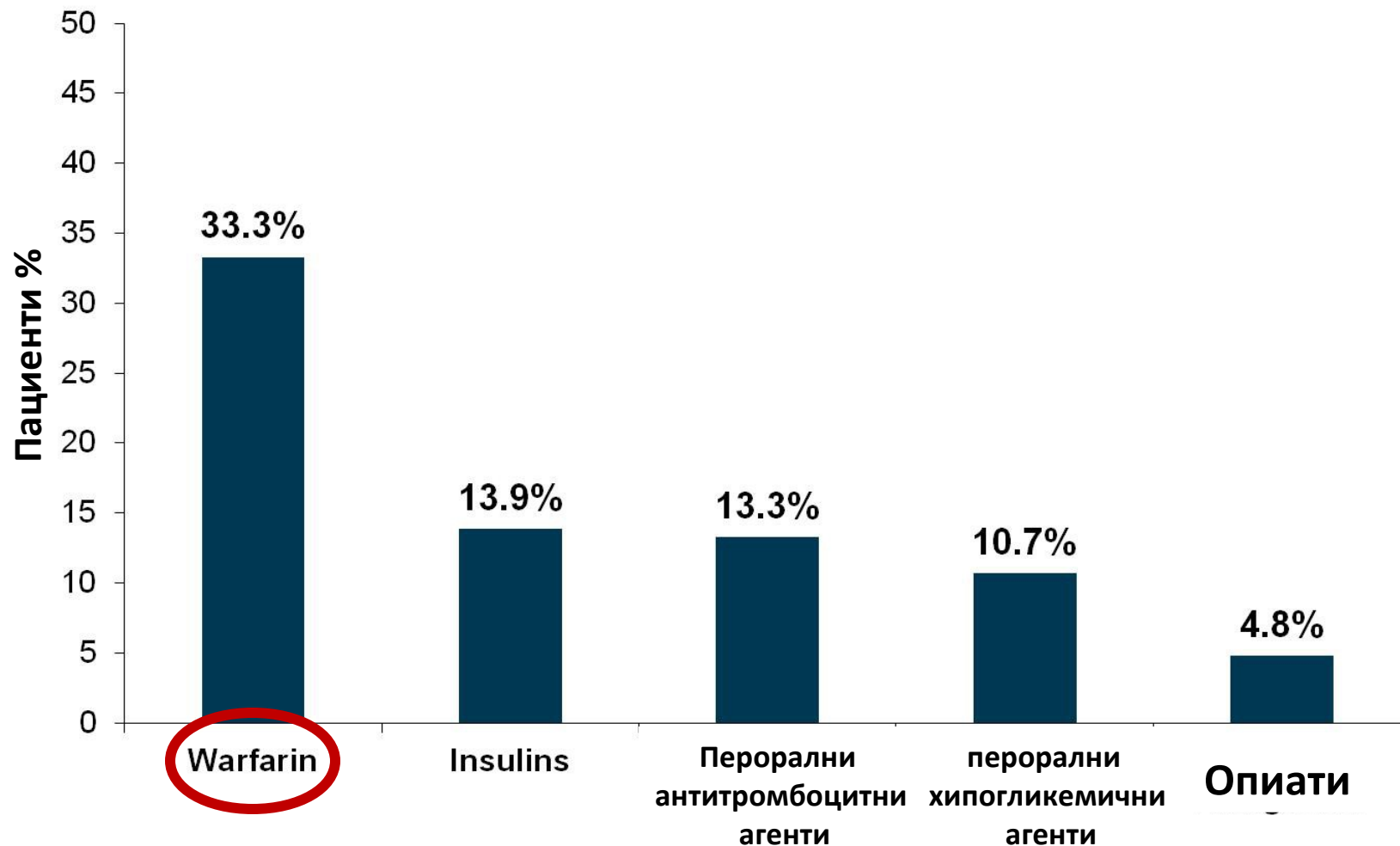
НАЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА

Антикоагулантната безопасност остава проблем

- Агент с антикоагулантно действие неблагоприятно събитие над 5 години
- Средно едно събитие на всеки 4 дни
- 70% от случаите са били предотвратими
- Висока (11%) 30 дни смъртност



Спешна хоспитализация поради нежелани лекарствени реакции



Нови антикоагуланти за инсулт

Превенция при ПМ

Dabigatran

- RE-LY^a
- СЕПТЕМВРИ 2009

Apixaban

- ARISTOTLE^b
- СЕПТЕМВРИ 2011

2009

2010

2011

2012

2013

2014

Rivaroxaban

- ROCKET AF^c
- НОЕМВРИ 2010

Edoxaban

- ENGAGE^d
- Ноември 2013

Базална характеристика на популациите, включени в проучванията - ITT

	RE-LY ⁵			ROCKET-AF ⁶		ARISTOTLE ⁷		ENGAGE AF-TIMI 48 ⁸			Комбиниран и данни		
	Dabig 150 mg	Dabig 110 mg	W	Riva	W	Apix	W	Edox 60 mg	Edox 30 mg	W	Нови АК	W	
Възраст (≥ 75 г.)	40%	38%	39%	43%	43%	31%	31%	41%	40%	40%	38%	38%	
Жени	37%	26%	37%	40%	40%	36%	35%	39%	39%	38%	38%	39%	
CHADS ₂ *	0-1	32%	33%	31%	0	0	34%	34%	<1%	<1%	<1%	17%	17%
	2	35%	35%	37%	13%	13%	36%	36%	46%	47%	47%	35%	33%
	3-6	33%	33%	32%	87%	87%	30%	30%	54%	53%	53%	48%	50%
Прекаран инсулт или предходна ТИА	20%	20%	20%	55%	55%	19%	18%	28%	29%	28%	29%	30%	

Базална характеристика на популациите, включени в проучванията - ITT

		RE-LY ⁵			ROCKET-AF		ARISTOTLE		ENGAGE AF-TIMI 48			Комбиниранни данни	
		Dabig 150 mg	Dabig 110 mg	W	Riva	W	Apix	W	Edox 60 mg	Edox 30 mg	W	Нови АК	W
CH		32%	32%	32%	63%	62%	36%	35%	58%	57%	58%	46%	47%
ЗД		23%	23%	23%	40%	40%	25%	25%	36%	36%	36%	31%	31%
АХ		79%	79%	79%	90%	91%	87%	88%	94%	94%	94%	88%	88%
Преживяване МИ		17%	17%	16%	17%	18%	15%	14%	11%	12%	12%	15%	15%
Креатининов клирънс	< 50 mL/min	19%	19%	19%	21%	21%	17%	17%	20%	19%	19%	19%	19%
	50-80 mL/min	48%	49%	49%	47%	48%	42%	42%	43%	44%	44%	45%	45%
	> 80 mL/min	32%	32%	32%	32%	31%	41%	41%	38%	38%	37%	36%	36%

Нови АК: CHADS₂ scores

ARISTOTLE^a		Warfarin	Apixaban
Средна стойност на CHADS ₂		2.1	2.1
RE-LY^b	Warfarin	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg
Средна стойност на CHADS ₂	2.1	2.1	2.2
ROCKET AF^c		Warfarin	Rivaroxaban
Средна стойност на CHADS ₂		3.46	3.48
ENGAGE AF-TIMI 48^d	Warfarin	Edoxaban 30 mg	Edoxaban 60 mg
Средна стойност на CHADS ₂	2.8	2.8	2.8

Основополагащи НОАК проучвания: Превенция на инсулт/СЕ

RE-LY:
Dabigatran 110 mg x2 дн.

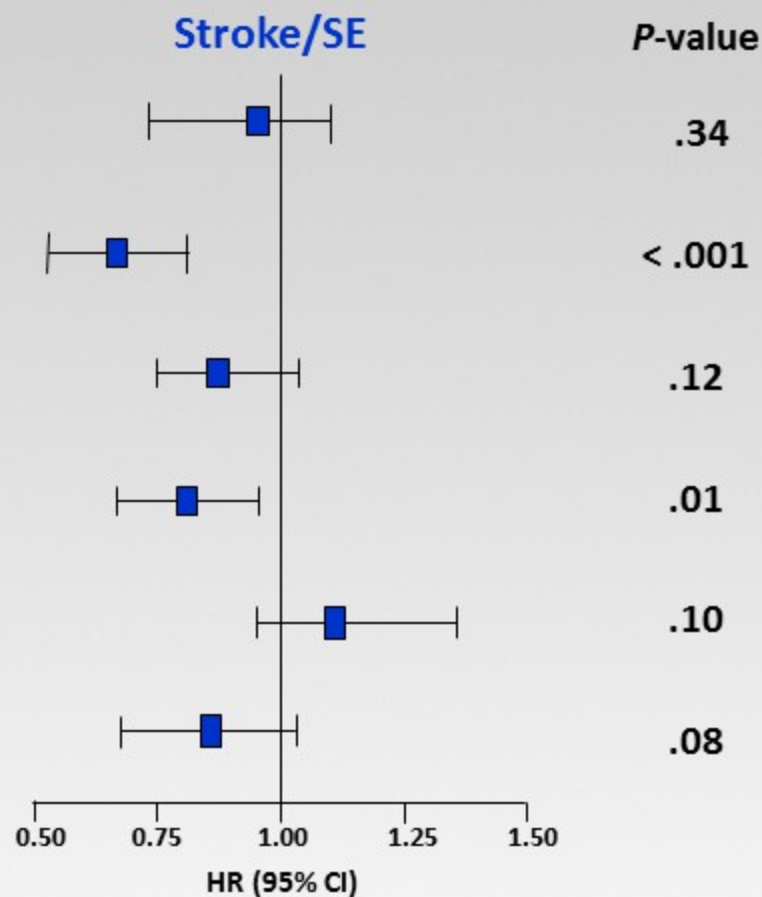
RE-LY:
Dabigatran 150 mg x2 дн.

ROCKET-AF:
Rivaroxaban 20 mg x1 дн.

ARISTOTLE:
Apixaban 5 mg x2 дн.

ENGAGE AF-TIMI 48:
Edoxaban 30 mg x1 дн.

ENGAGE AF-TIMI 48:
Edoxaban 60 mg x1 дн.



По-добре
НОАК

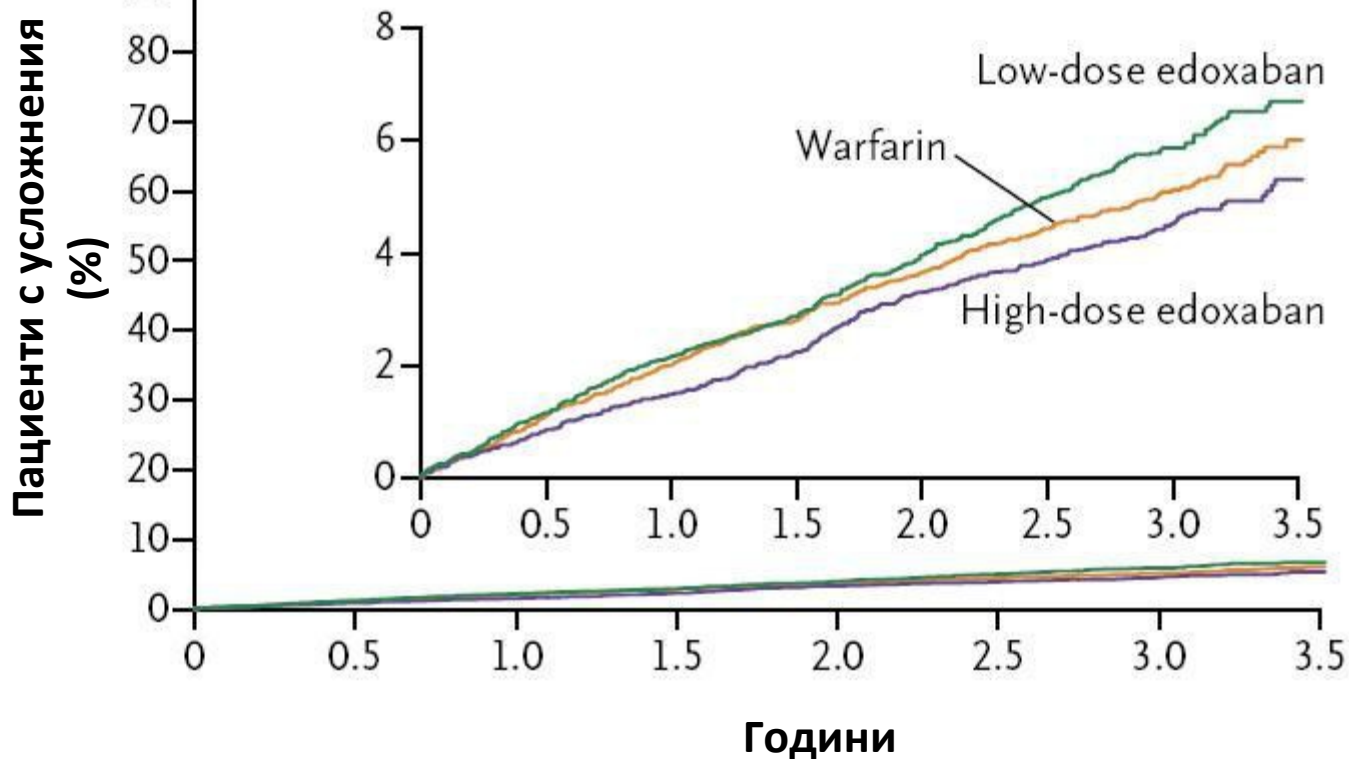
По-добре Warfarin

Инсулт / системен емболизъм

Hazard ratio and 97.5% confidence intervals

High-dose edoxaban vs. warfarin, 0.87 (0.73–1.04); P=0.08

Low-dose edoxaban vs. warfarin, 1.13 (0.96–1.34); P=0.10



Първичен краен изход за инсулт или системен емболизъм / 1/

Всички АК

• Всички
• Warfarin

P

Възраст (години)

< 75	496/18073	578/18004	}	0.38
≥ 75	415/11188	532/11095		

Пол

Жени	382/10941	478/10839	}	0.52
Мъже	531/18371	634/18390		

Диабет

Не	622/20216	755/20238	}	0.73
Да	287/9096	356/8990		

Прекаран инсулт или предходна исхемична атака

Не	483/20699	615/20637	}	0.30
Да	428/8663	495/8635		

0.5

1

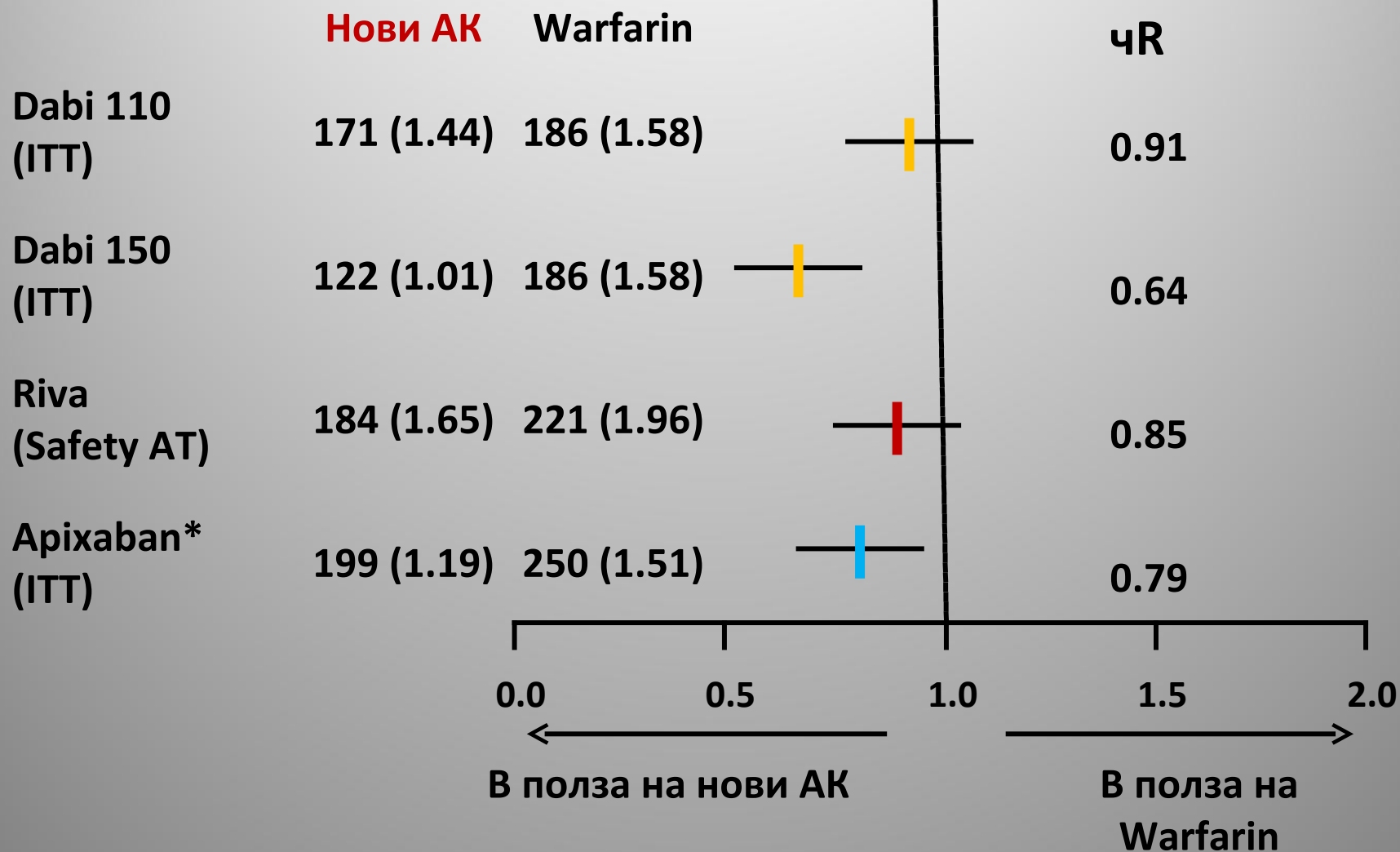
2

← Полза за АК

Полза за warfarin →

Инсулт

Брой усложнения (%/год)[†]



Новите антикоагуланти и кървене

ARISTOTLE ^a		Warfarin (n = 9052)		Apixaban (n = 9088)	<i>P</i>	
Голямо / клинично проявено кървене%/год		6.01		4.07	< .001	
Фатално кървене %/год		0.37		0.61		
RE-LY ^b		Warfarin (n = 6022)	Dabigatran 110 mg (n = 6015)	<i>P</i>	Dabigatran 150 mg (n = 6076)	<i>P</i>
Голямо кървене%/год		3.4	2.7	.003	3.1	.31
ROCKET AF ^c		Warfarin (n = 7125)		Rivaroxaban (n = 7111)	<i>P</i>	
Голямо / клинично проявено кървене%/год		14.5		14.9	.44	
Фатално кървене %/год		0.5		0.2	.003	
ENGAGE AF-TIMI 48 ^d		Warfarin (n = 7012)	Edoxaban 30 mg (n = 7002)	<i>P</i>	Edoxaban 60 mg (n = 7012)	<i>P</i>
Голямо кървене%/год		3.43	1.61	< .001	2.75	< .001
Фатално кървене %/год		0.38	0.13	< .001	0.21	.006

Основни НОАК проучвания: Риск от голямо кървене

RE-LY:
Dabigatran 110 mg x2 дн.

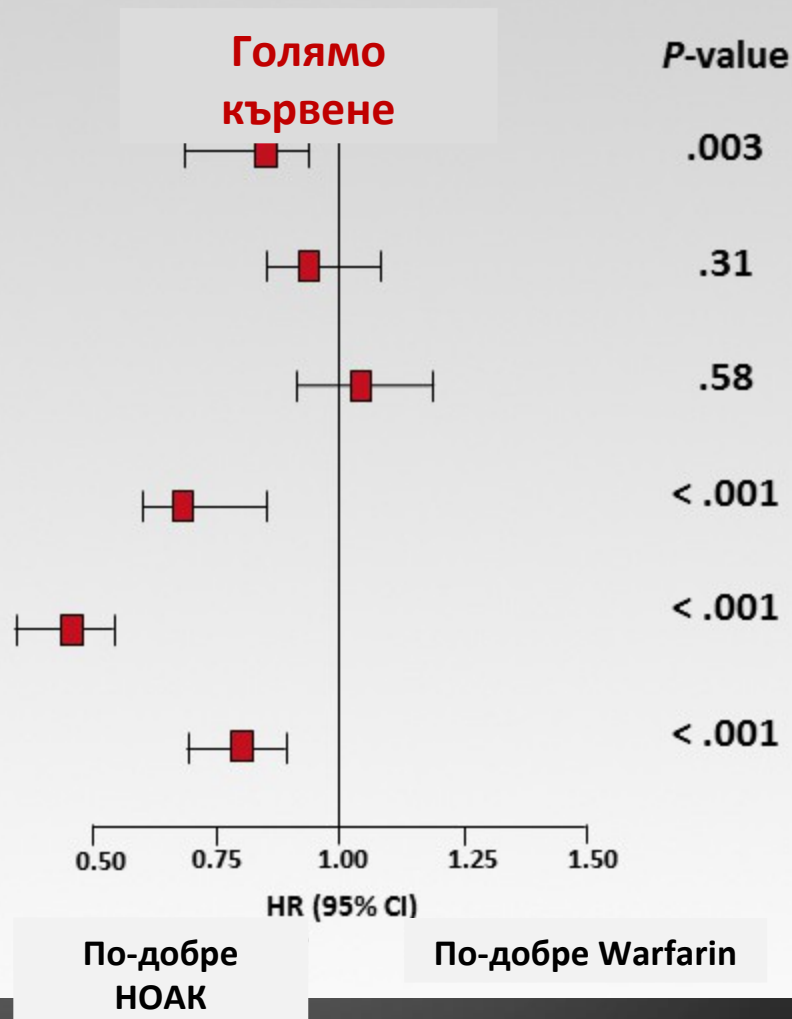
RE-LY:
Dabigatran 150 mg x2 дн.

ROCKET-AF:
Rivaroxaban 20 mg x1 дн.

ARISTOTLE:
Apixaban 5 mg x2 дн.

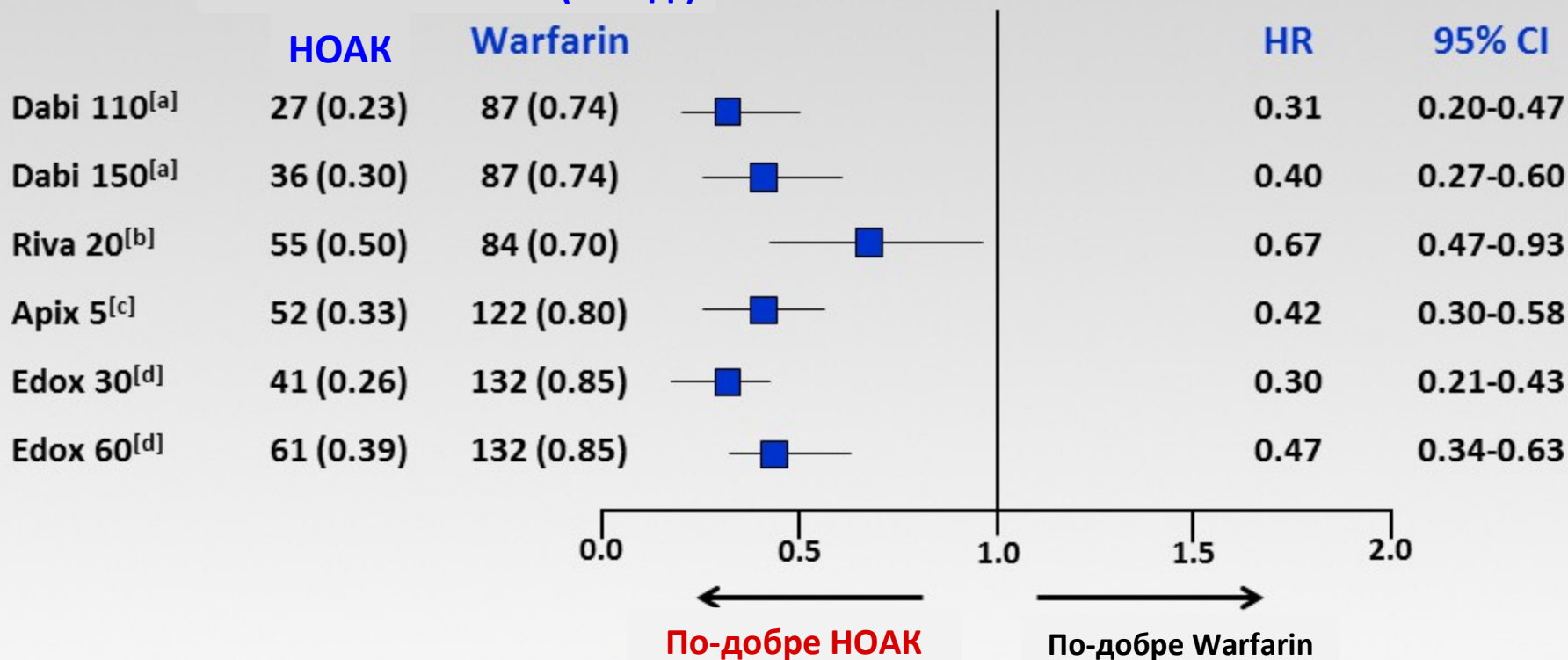
ENGAGE AF-TIMI 48:
Edoxaban 30 mg x1 дн.

ENGAGE AF-TIMI 48:
Edoxaban 60 mg x1 дн.



Основни ОАК проучвания: интракраниална хеморагия /ИКХ/

Точки със събития (% год.)



Голямо ГИТ кървене при НКПМ от основните проучвания*

	Dabigatran 110 mg x2 дн.	Dabigatran 150 mg x2 дн.	Rivaroxaban 20 mg x1 дн.	Аpixaban 5 mg x2 дн.	Edoxaban 30 mg x1 дн.	Edoxaban 60 mg x1 дн.
Общо пациенти	6015	6076	7111	9088	7002	7012
Средна CHADS2 оценка (±SD)	2.1 ± 1.1	2.2 ± 1.2	3.48 ± 0.94	2.1 ± 1.1	2.8 ± 1.0	2.8 ± 1.0
Голямо ГИТ кървене (n)	133	182	224	105	129	232
Голямо ГИТ кървене (%/г.)	1.12	1.51	3.15	0.76	0.82	1.51
HR (95% CI) vs. Warfarin	1.10 [†] (0.86-1.41)	1.50 [†] (1.19-1.89)	N/A	0.89 (0.70-1.15)	0.67 (0.53-0.83)	1.23 (1.02-1.50)
P-value vs. Warfarin	.43	<.001	<.001	.37	<.001	.03

*Популацията на проучванията е различна и не може да се направи директно сравнение между различните медикаменти, относителен риск

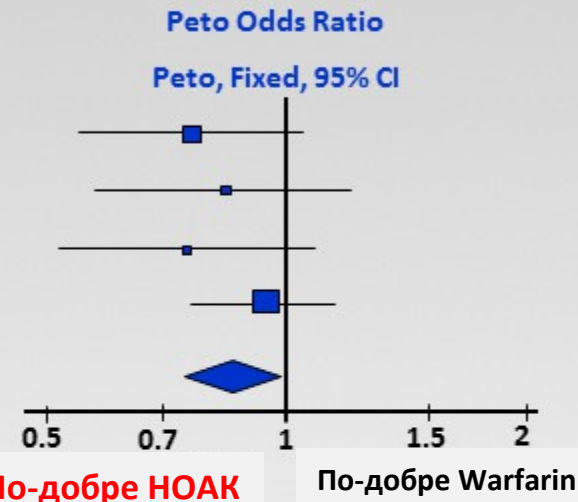
Мета-анализ на клинични проучвания за НОАК при пациенти с ПМ и преживян инсулт или ТИА

Значима редукция на инсулт/СЕ сравнени с Warfarin в рамките на 1.8-2.0 години

Инсулт или системен емболизъм

	Non-VKA	Warfarin	Peto Odds Ratio
	Total	Total	Peto, Fixed, 95% CI
ARISTOTLE	1694	1742	0.76 [0.56-1.03]
RELY 110	1195	1195	0.84 [0.58-1.21]
RELY 150	1233	1195	0.75 [0.52-1.09]
ROCKET-AF	3754	3714	0.94 [0.77-1.17]
Total (95% CI)	7876	7846	0.85 [0.74-0.99]

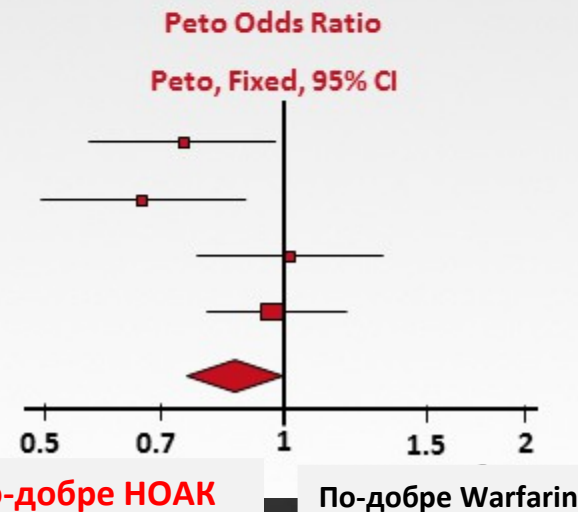
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.93$, $df = 3$ ($P = 0.59$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.15$ ($P = 0.03$)



Значима редукция на голямото кървене спрямо Warfarin

	Non-VKA	Warfarin	Peto Odds Ratio
	Total	Total	Peto, Fixed, 95% CI
ARISTOTLE	1694	1742	0.74 [0.55-0.99]
RELY 110	1195	1195	0.65 [0.48-0.92]
RELY 150	1233	1195	1.02 [0.76-1.36]
ROCKET-AF	3754	3714	0.96 [0.78-1.19]
Total (95% CI)	7876	7846	0.86 [0.75-0.99]

Heterogeneity: $\chi^2 = 6.23$, $df = 3$ ($P = 0.10$); $I^2 = 52\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.18$ ($P = 0.03$)



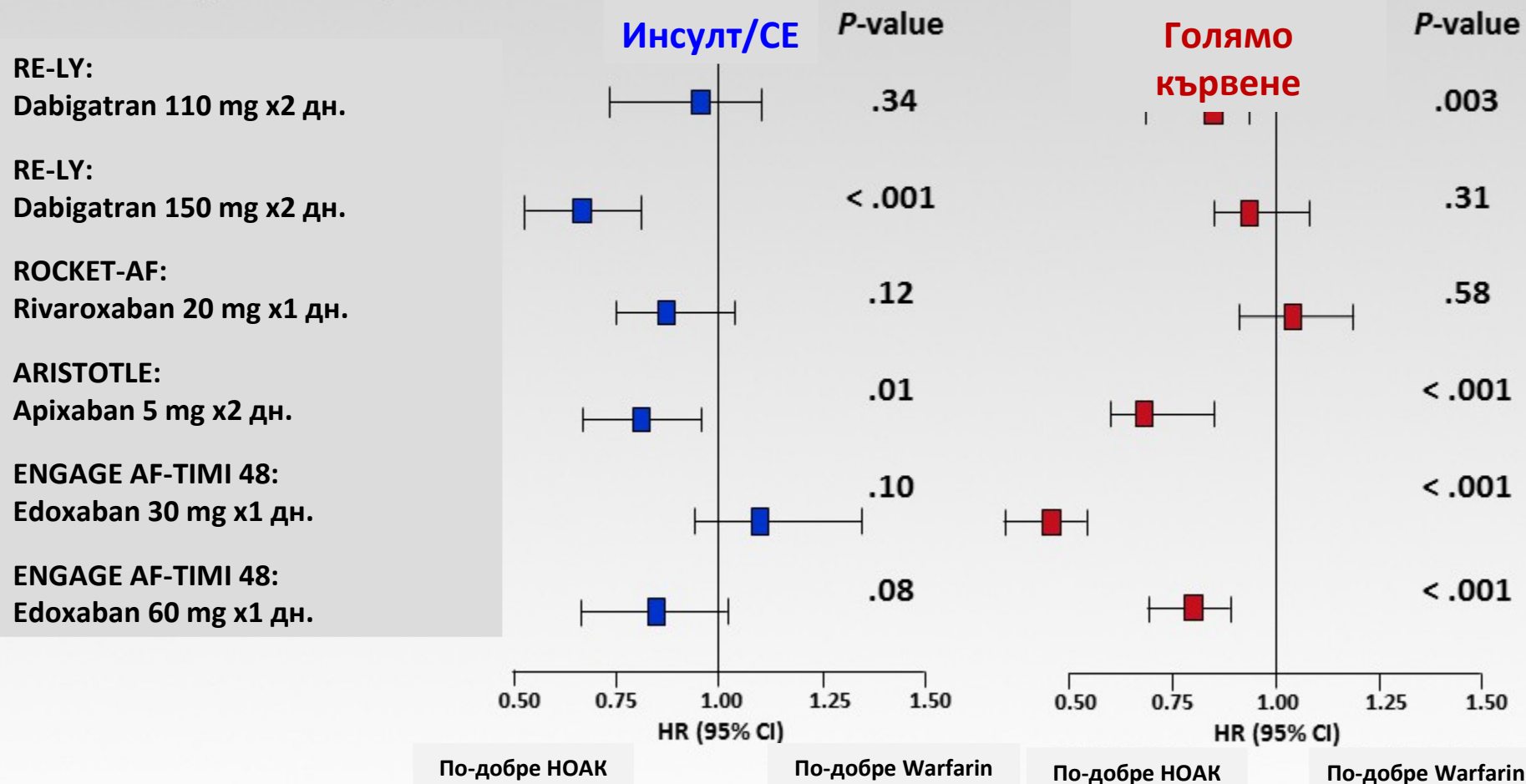
Нужда от антикоагуланти при пациенти с ПМ

- **Баланс м/у риска от инсулт спрямо риска от кървене**
- Пациенти с нисък риск от инсулт може да не се нуждаят от антикоагулантна терапия



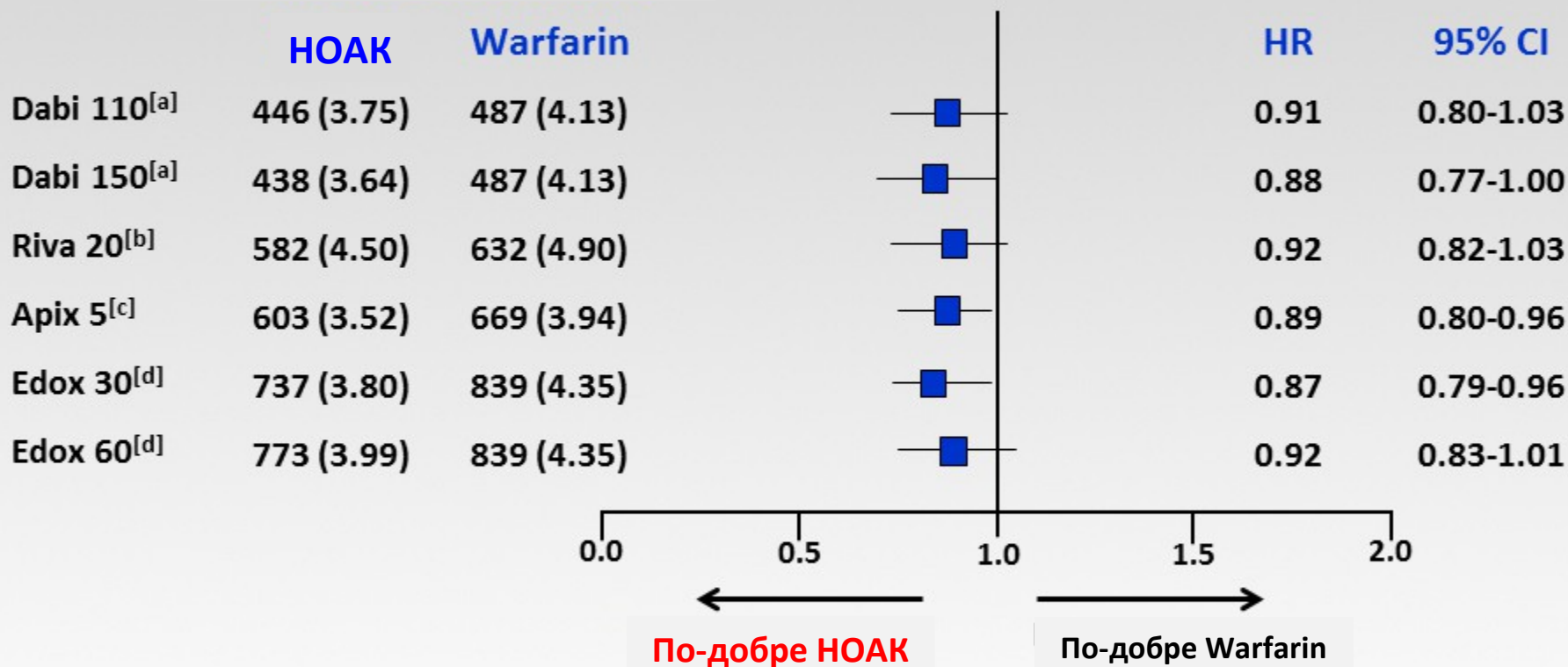
Изборът на НОАК се определя от риска за инсулт/кървене

- Висок риск от инсулт с умерен риск от кървене: неясна информация; могат да се използват различни НОАК
- Висок риск от инсулт и от кървене: данните подкрепят апиксабан (намален риск от инсулт/СЕ и от кървене спрямо warfarin)



Основни НОАК проучвания: смъртност

Точки със събития (% год.)



Клинични перспективи, засягащи информацията от РКП: Ефективност на различни НОАК

- В основните рандомизирани проучвания НОАК, приложени двукратно дневно, демонстрират по-голяма ефективност в превенция на инсулт/СЕ при ПМ сравнени с warfarin
 - Dabigatran 150 mg двукр. дн.: 34% редукция на инсулт/СЕ
 - Apixaban 5 mg двукр. дн.: 21% редукция на инсулт/СЕ
- НОАК приложени еднократно показват сходна (не по-ниска ефективност) спрямо warfarin
 - Rivaroxaban 20 mg еднокр. дн.: 12% редукция на инсулт/СЕ
 - Edoxaban 60 mg еднокр. дн.: 13% редукция на инсулт/СЕ

Резултати от 3 проучвания антикоагулант: варфарин

Медикамент/ проучване	Инсулт/ тромбо- емболизъм	Хеморагичен инсулт	Голямо кървене
Дабигатран/ RELY	↓ 34%	↓ 74%	подобна
Ривароксабан/ROCKET	noninferior	↓ 40%	подобна
Апиксабан/ ARISTOTLE	↓ 20%	↓ 50%	↓ 30%
Едоксабан/Engage-AF- TIMI 48	noninferior	↓ 26%	подобна

Обобщение

Предимствата на новите антикоагуланти

- Използване на фиксирани дози
- Бързо начало/край
- Най-малко толкова ефективно, като варфарин /**превъзходство за дабигатран**/, но с подобрен профил на безопасност
- Без проследяване
- Няколко важни клинични лекарствени взаимодействия
- Необходимост от комплайнс на пациентите

Отворени въпроси

- Няма установени методи за мониториране
- Не са дефинирани терапевтичните диапазони
- Антидот - само за дабигатран
- Контрол на кървенето
- Дългосрочна безопасност
- Сравнителен анализ между новите агенти

БЛАГОДАРЯ