

НОАК при предсърдно мъждене- по добри ли са?

**Проф. д-р Снежана Тишева,
дмн, FESC
МУ-Плевен**

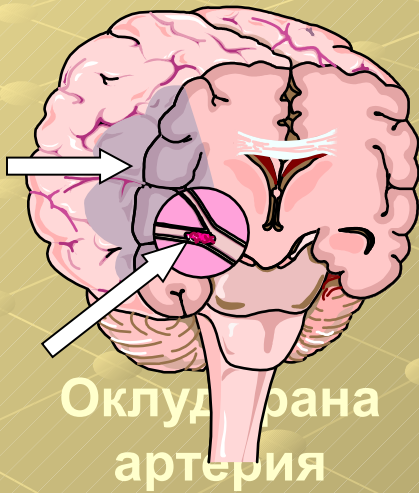


МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ .ПЛЕВЕН

Три типа инсулти

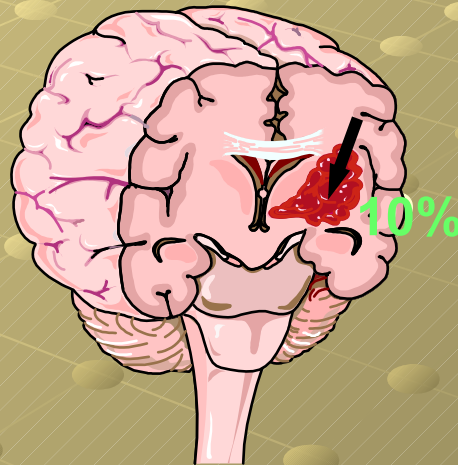
Локални мозъчни промени

ишемичен

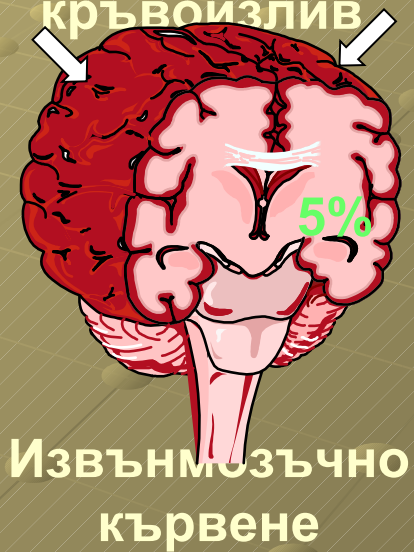


85%

Вътремозъчен
кръвоизлив

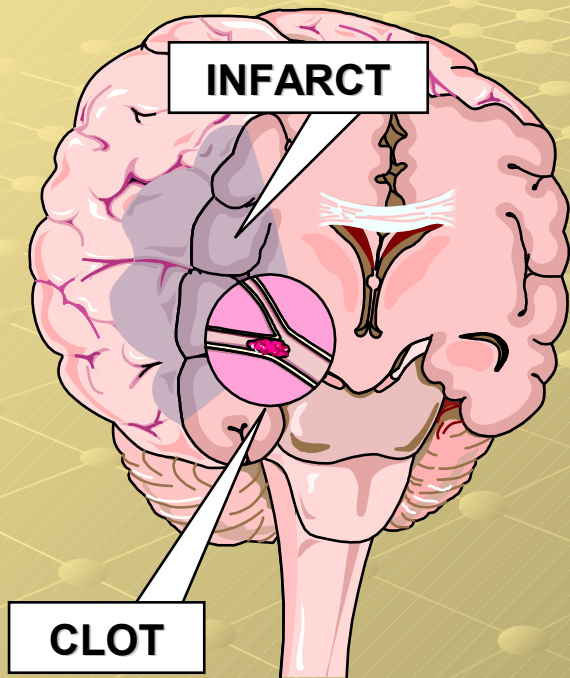


Субарахно
идален
кръвоизлив



Дифузна мозъчна
десфункция

Исхемичен инсулт



Исхемичен инсулт =
сегментно инфарциране

Преходно нарушение =
няма инфарциране

● патофизиология:

- Най-често тромбемболизъм

● Начална терапия:

- тромболиза(тромбектомия)
- Да не се понижава АН
- аспирация

● превенция:

- Антитромбозна терапия
- Контрол на рисковите фактори
- Каротидно ендартеректомия или ангиопластика

Причини за исхемичния инсулт

**Възрастни пациенти
(> 55)**

**Млади пациенти
(≤ 55)**

Атеросклероза
на големи съдове

Болест на
малките съдове

Сърдечни емболи

ХИПОТОНИЯ

Хиперкоагулационен статус

Неатеросклеротични
Съдови промени

Терапията съобразно рисковите фактори

ВТОРИЧНА ПРЕВЕНЦИЯ: АНТИТРОМБОЗНА ТЕРАПИЯ СЪОБРАЗНО ПРИЧИНИТЕ

Големи съдове
атеросклероза

Болест на
малките
съдове

Сърдечен
емболизъм

Хиперкоагу
лационно
състояние

Антитромбоцитен агент
aspirin 81-325/дн
clopidogrel 75/дн

антикоагулант

INR 2.0-3.0
или
INR 2.5-3.5

ПМ значително увеличава риска от мозъчен инсулт

- ПМ се асоциира с протромботични състояния¹
 - ~5 пъти увеличаване на риска от мозъчен инсулт²
- Всяка година **3 милиона души** в света страдат от мозъчен инсулт свързан с ПМ ²⁻⁴
- Инсулта, свързан с ПМ показва тенденция да **бъде особено тежък и инвалидизиращ**, като в рамките на първата година смъртността е ~50%^{4,5}
 - При кардиогенния мозъчен инсулт смъртността на 30^{ия} ден е 25%⁴
- Риска от инсулт е еднакъв при пациентите с ПМ независимо дали имат пароксизмално или постоянно ПМ^{6,7}

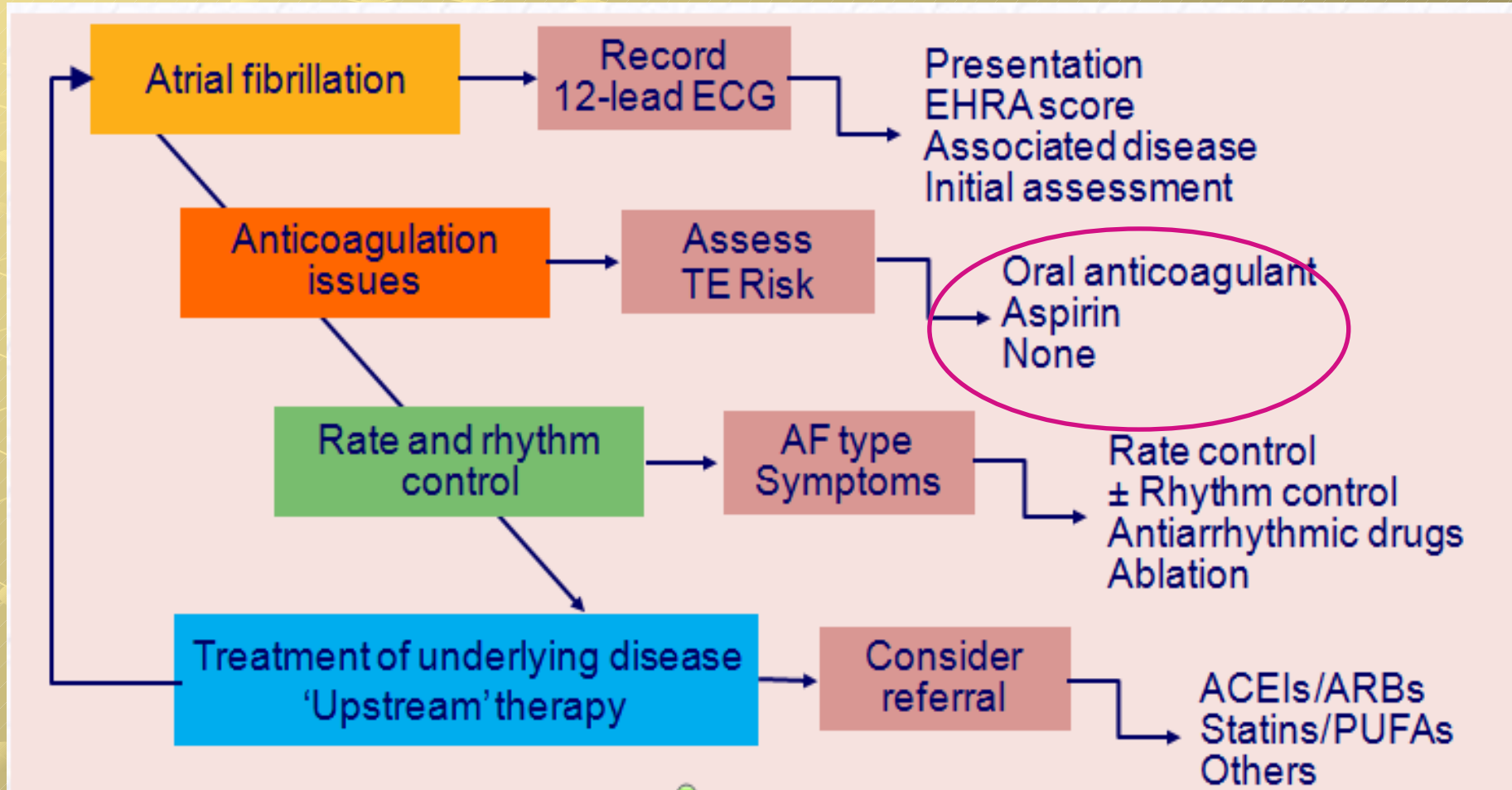
1. Watson T, et al. *Lancet* 2009;373:155-166. 2. Wolf PA, et al. *Stroke* 1991;22:983-988.
3. Atlas of Heart Disease and Stroke, World Health Organization, September 2004. Viewed at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf.
4. Lin HJ, et al. *Stroke* 1996;27:1760-1764. 5. Marini C, et al. *Stroke* 2005;36:1115-1119.
6. Rosamond W, et al. *Circulation* 2008;117:e25-146. 7. Hart RG, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.

ОСНОВНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ЦЕЛИ

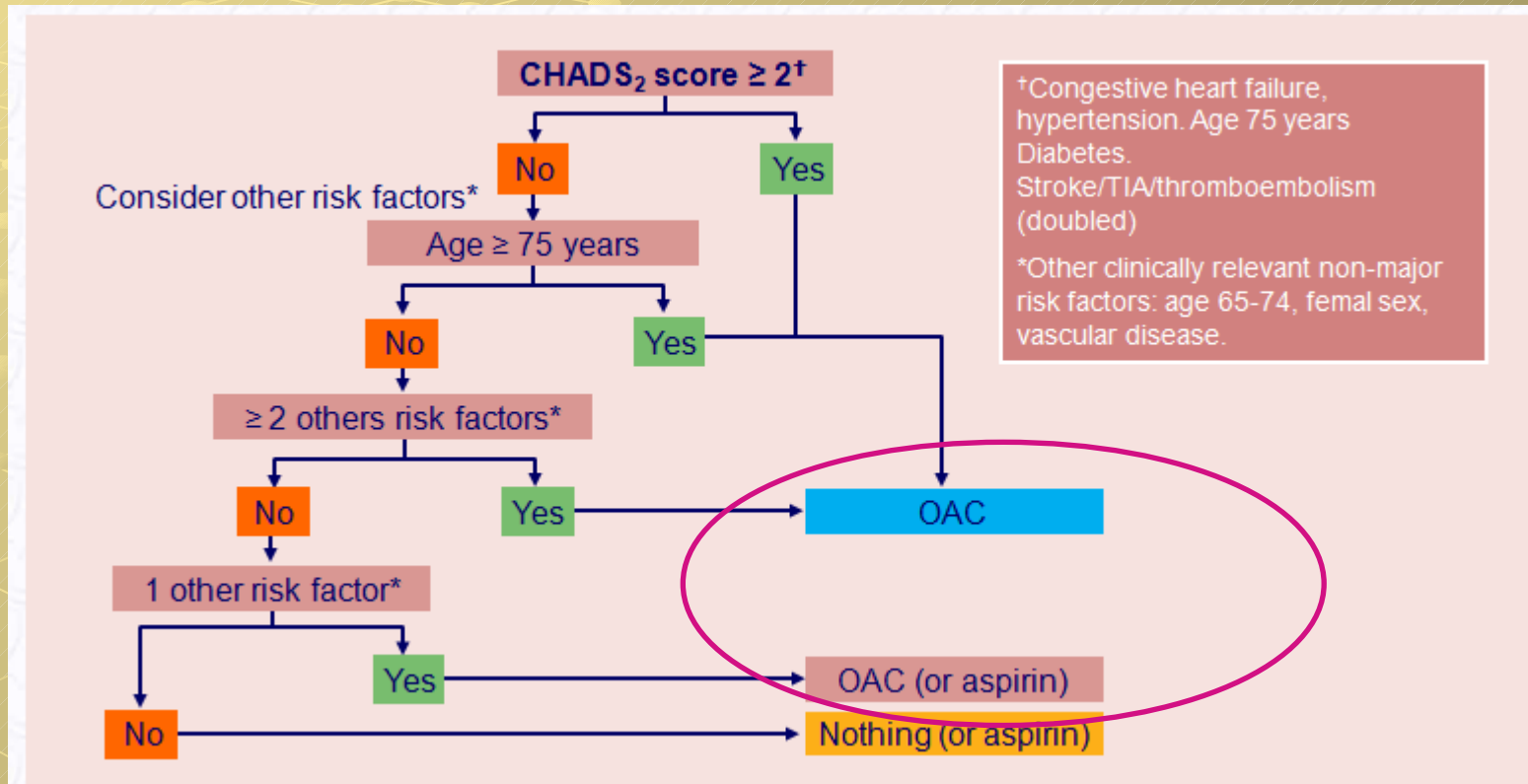
1. Да се овладеят симптомите
2. Да се превенира инсулта
3. Да се предотврати СН

Важно е тези проблеми да се разрешават едновременно!

Каскада на поведението при пациенти с ПМ



ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ В ПРЕВЕНЦИЯТА НА ПМ



AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulant; TIA = transient ischaemic attack.

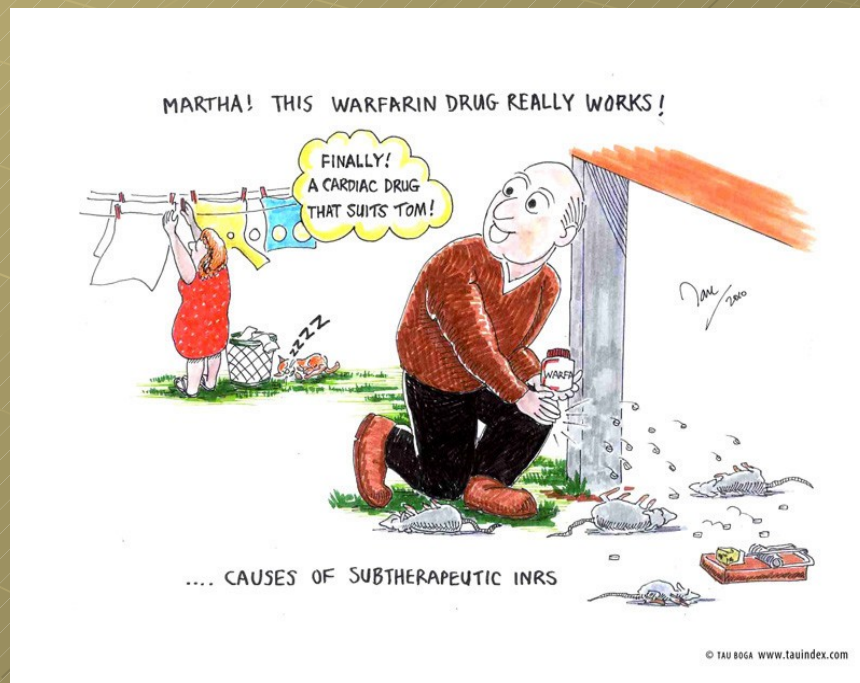
Досега:

● Warfarin/у нас Sintrom/ – от 1954г

- Прицел-терапевтичен индекс
- Взаимодействие с храни и медикаменти
- Продължителен ефект
- Често лаб мониториране

● антидот

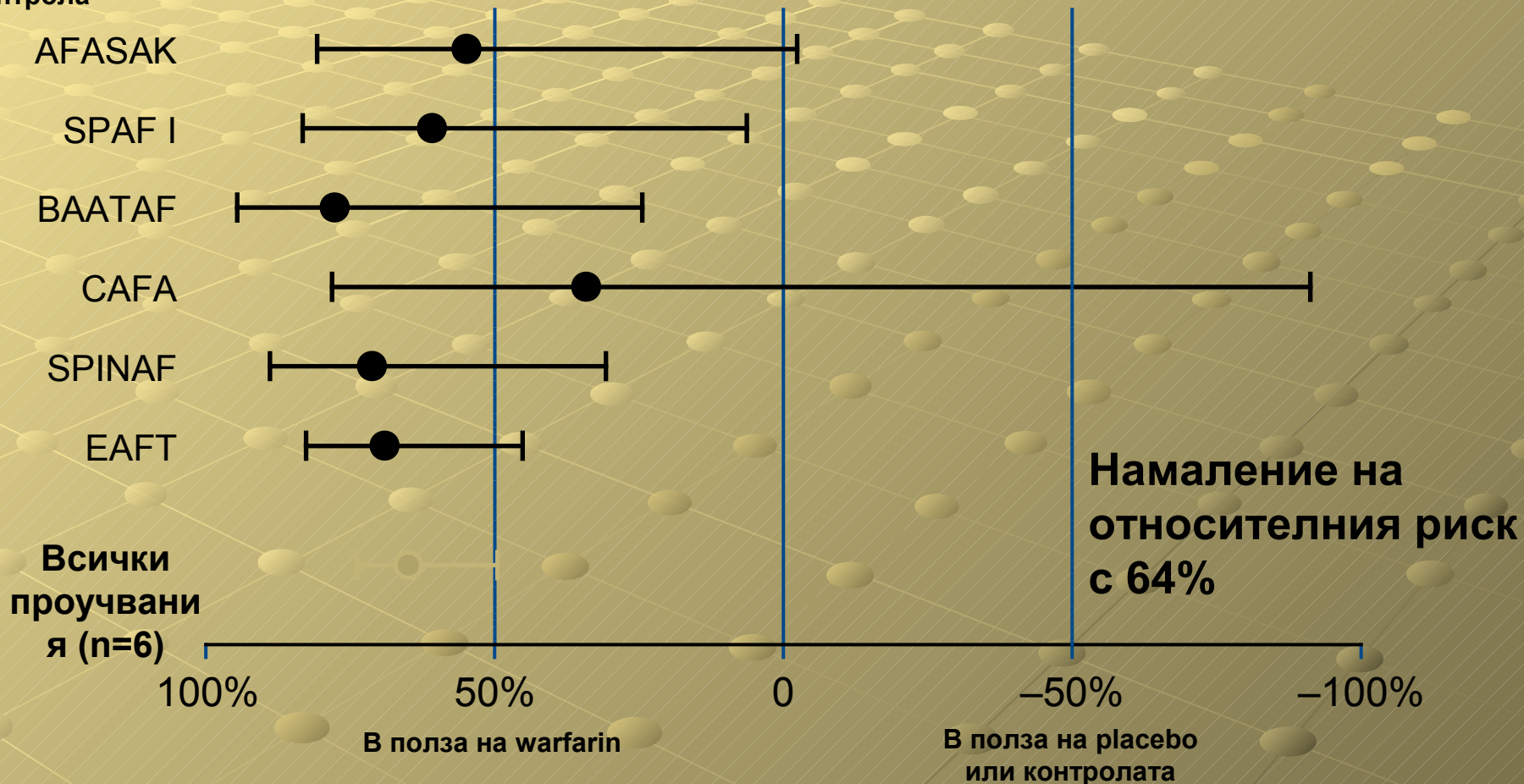
● Vitamin K (Phytonadione)



VKA (Warfarin) доказано намаляват риска от инсулт при пациенти с ПМ. (Мета-анализ на 6 проучвания)

warfarin vs placebo или контрола

Намаление на относителния риск (95% CI)[†]



Намаление на относителния риск с 64%

Хоризонталните линии представляват 95% доверит. интервали около точките;

[†]Намаление на относит. риск за исхемични и хеморагични инсулти; * $p > 0.2$ за хомогенност По Hart RG et al. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867

ARR, намаление на абсолютния риск; RRR, [намаление на относителния риск](#)

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ВКА ТЕРАПИЯ

Непредвидим
отговор

Тесен терапевтичен
прозорец (INR 2-3)

Бавно начало/
край на действието

Рутинен лабораторен
контрол

Терапията с ВКА
има няколко
ограничения, които
я правят трудна за
употреба в
практиката

Многобройни
взаимодействия
с храни

Многобройни
взаимодействия
с лекарства

Резистентност
към варфарин

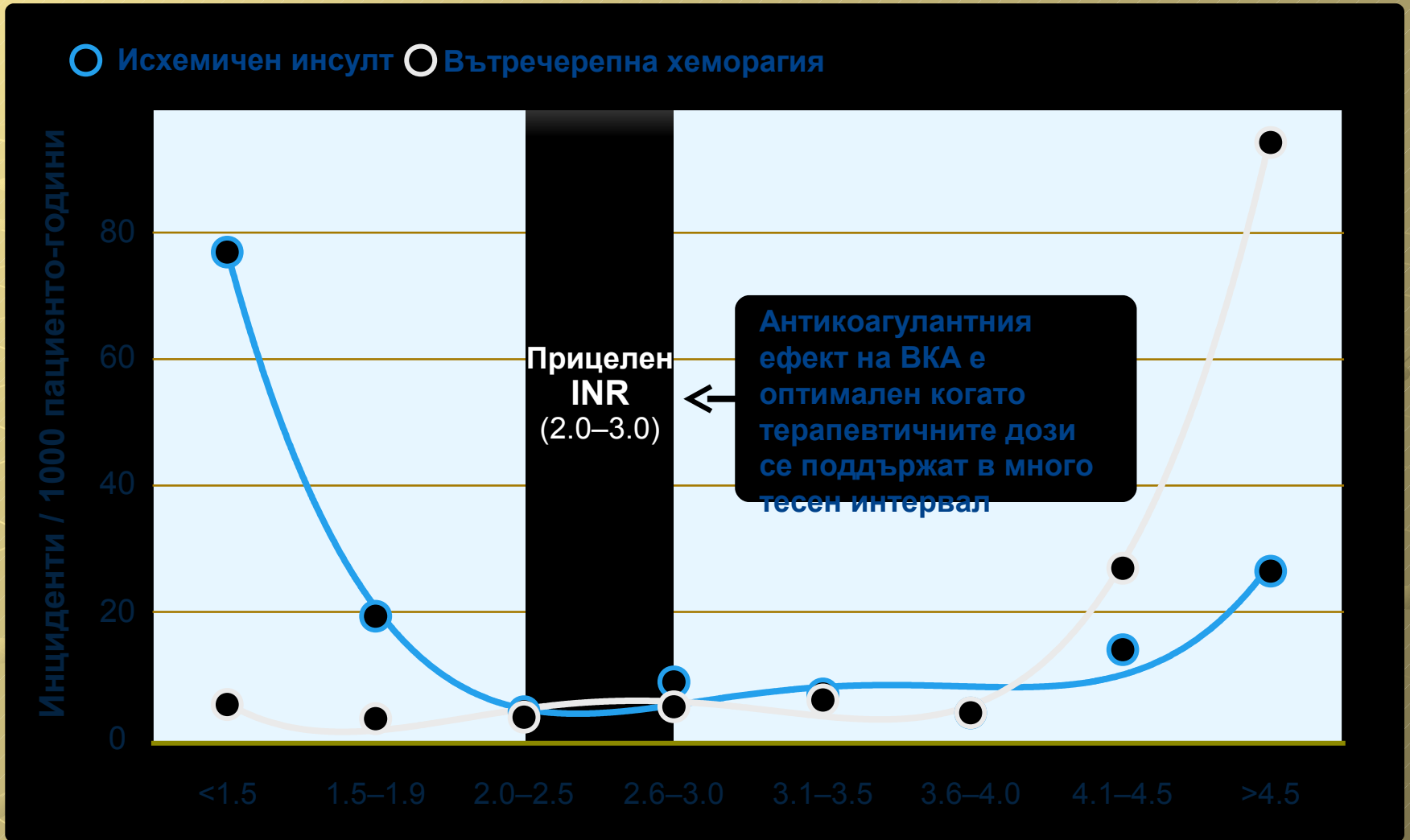
Честа корекция
на дозата

INR = International normalized ratio; ВКА = витамин К антагонист.

Ansell J, et al. *Chest* 2008;133:160S-198S. Umer Ushman MH, et al. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22:129-137.

Nutescu EA, et al. *Cardiol Clin* 2008;26:169-187.

ТЕСЕН ТЕРАПЕВТИЧЕН ИНТЕРВАЛ ПРИ ВКА



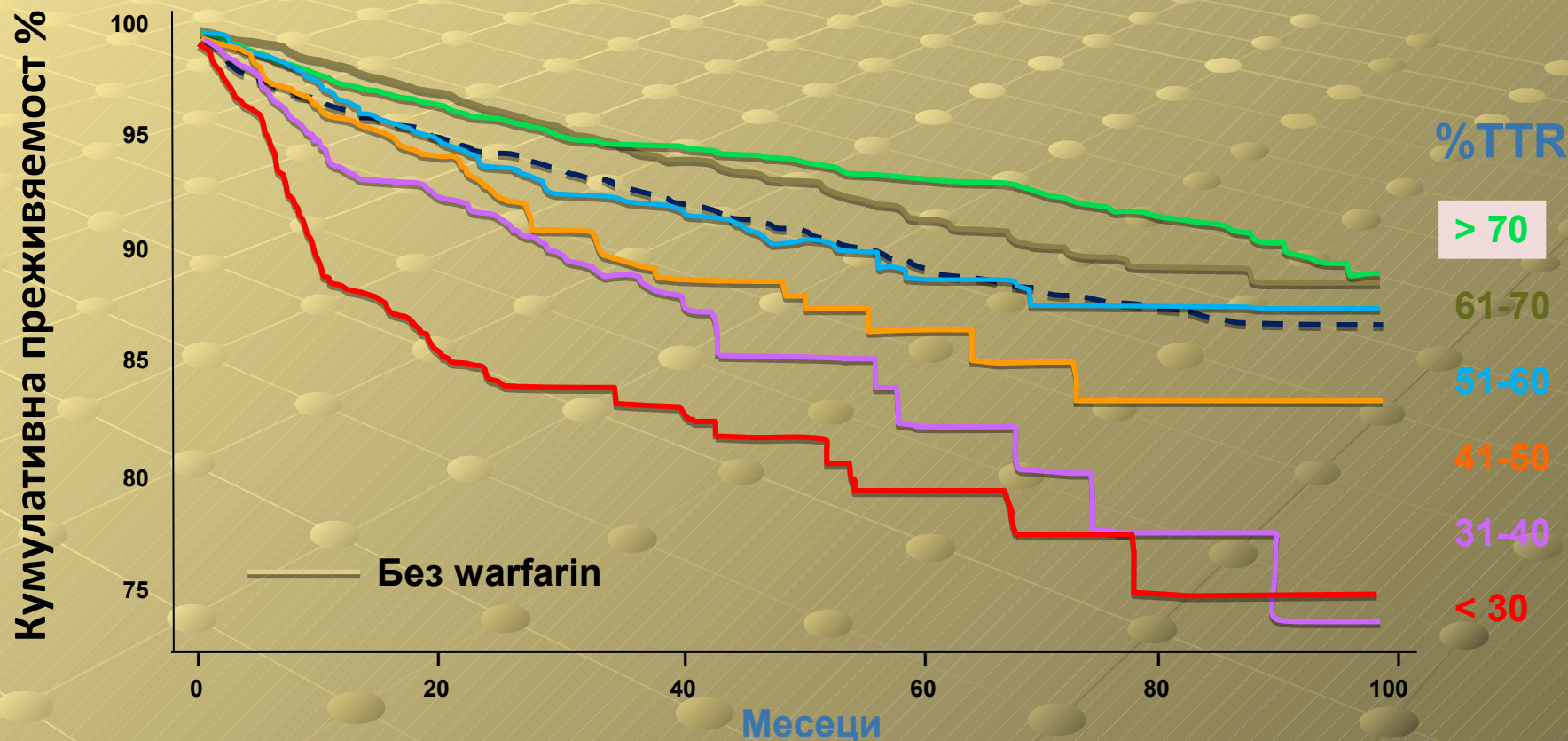
INR = International normalized ratio; ВКА = витамин К антагонист.
Hylek EM, et al. *N Eng J Med* 2003;349:1019-1026.

Витамин К антагонисти – риск от кървене

- **Рискът от кървене е най-честата причина за притеснение при назначаване на терапията с VKA.**
- **Най-сериозното усложнение сред случаите с кървене е интракраниалната хеморагия**
- **Рискът от кървене зависи от :**
 - **INR**
 - **Време в терапевтичен прозорец**
 - **Възрастта на пациента**
 - **Комбинирана терапия с антиагреганти**

Лошият INR контрол увеличава риска от инсулт в реалната практика

Преживяемост след инсулт при 37,907 пациенти с ПМ– UK база данни на ОПЛ (27,458 на warfarin и 10,449 без антитромботично лечение)



Вариабилност в дозовия отговор спрямо Warfarin: Лекарствени

**Намален отговор, създаващ
риск от тромботично събитие**

**Повишен отговор, създаващ
риск от кървене**

44 специфични лекарства, вкл.:

- Alcohol*
- Aminoglutethimide
- Amobarbital
- Atorvastatin*
- Butabarbital
- Carbamazepine
- Chloral hydrate*
- Chlordiazepoxide
- Chlorthalidone
- Cholestyramine*
- Clozapine
- Cortisone
- Cyclophosphamide*
- Dicloxacillin
- Glutethimide
- Griseofulvin
- Haloperidol
- Meprobamate
- 6-mercaptopurine
- Methimazole*
- Nafcillin
- Paraldehyde
- Phenobarbital
- Phenytoin*
- Pravastatin*
- Prednisone*
- Primidone
- Raloxifene
- Ranitidine*
- Rifampin

133 специфични лекарства, вкл.:

- Acetaminophen
- Allopurinol
- Aminosalicic acid
- **Amiodarone** HCl
- Argatroban
- **Aspirin**
- **Atenolol**
- **Atorvastatin***
- **Azithromycin**
- Capecitabine
- Cefamandole
- Cefazolin
- Cefoperazone
- Ceftriaxone
- Celecoxib
- **Cimetidine**
- Clarithromycin
- Danazol
- Ezetimibe
- Fenofibrate
- **Ibuprofen**
- Influenza vaccine
- Levofloxacin
- Metronidazole
- **Naproxen**
- **Propranolol**
- **Quinine**
- **Simvastatin**
- Stanozolol
- Tamoxifen

Вариабилност в дозовия отговор спрямо Warfarin: диетични и

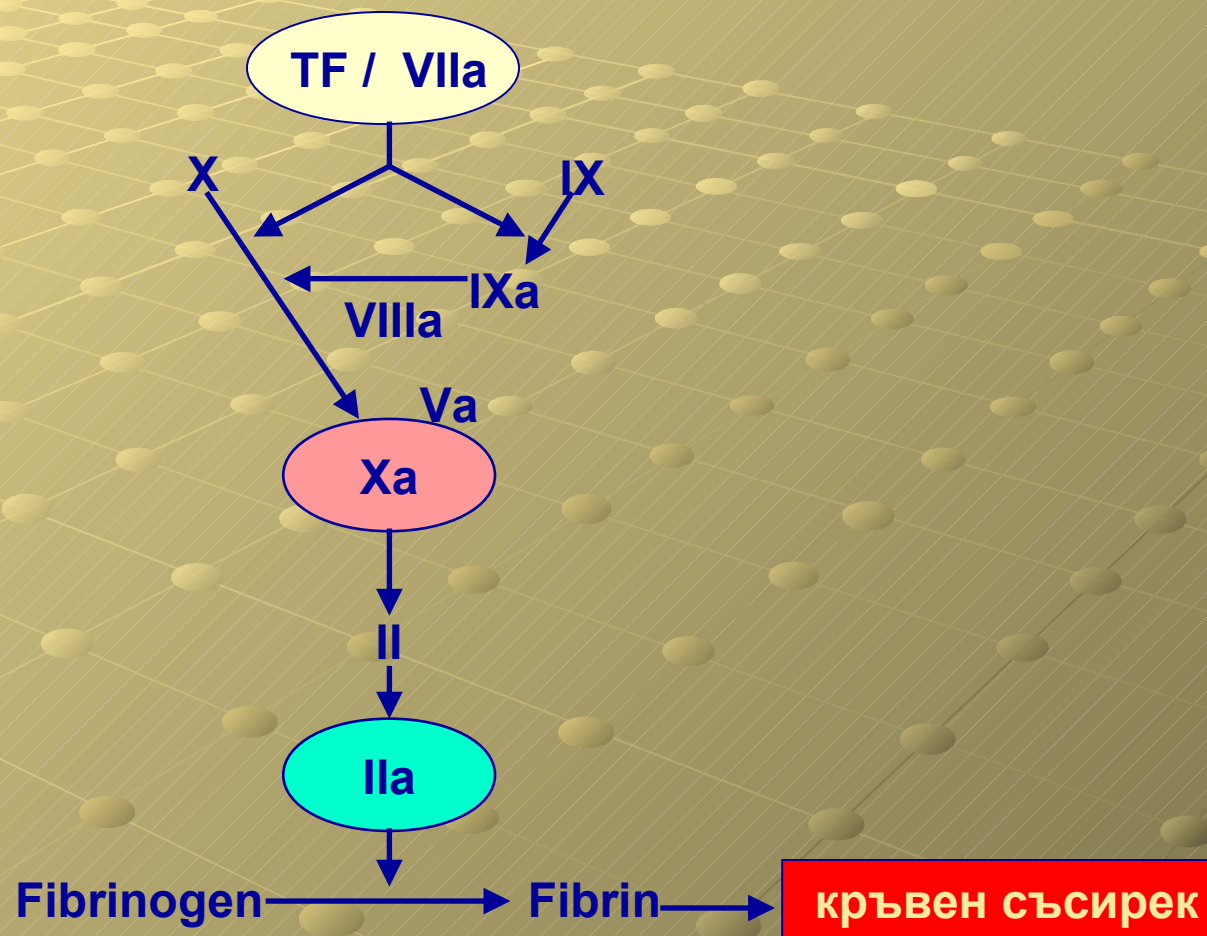
Намален отговор, създаващ риск от тромботично събитие

- Камшиче
- Люцерна
- Пищялка
- Анасон
- Arnica
- Люта чушка
- Канела
- Целина
- Лайка
- Глухарче
- Чесън
- Джинджифил
- Конски кестен
- Хрян
- Женско биле
- Коча билка
- Коприва
- Лук
- Магданоз
- Пасифлора
- Квасия
- Червена детелина
- Сладка детелина
- Лазаркиня
- Тонка
- Див морков
- Дива маруля

Повишен отговор, създаващ риск от кървене

- Храни, богати на витамин К, вкл.:
- Авокадо
 - Боровинки
 - Броколи
 - Брюкселско зеле
 - Зелe
 - Краставица
 - Къдраво зеле
 - Киви
 - Маруля
 - Грах
 - Спанак

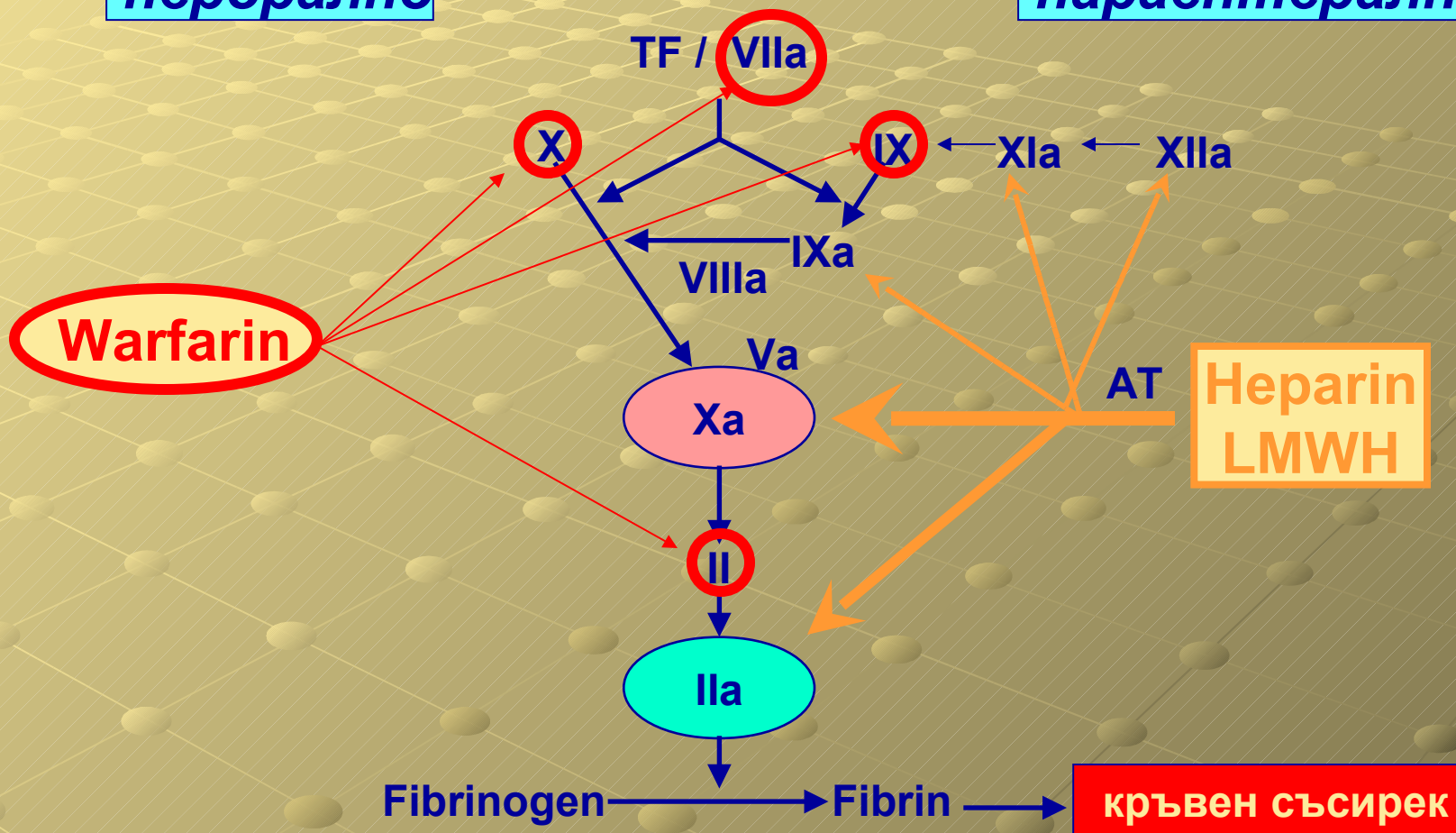
Коагулационната система



Класическите антикоагуланти = множество таргети

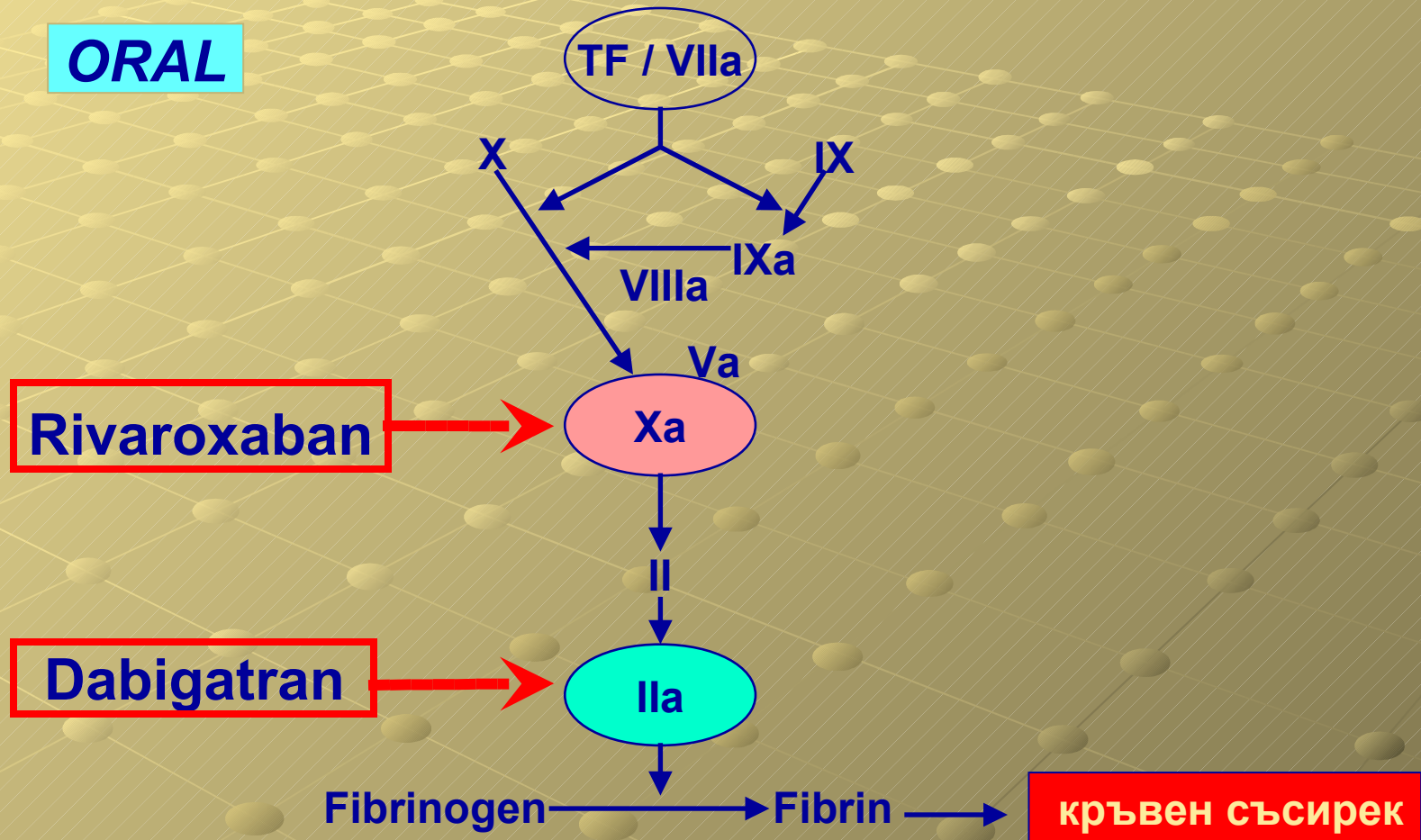
перорално

параентерално



Новите антикоагуланти = един таргет

ORAL



Изисквания за новите анти тромботични препарати

Ефективни поне колкото варфарин

Предвидим отговор

Широк терапевтичен прозорец

Ниска честота и тежест на нежелани реакции

Перорален фиксиран прием

Без изискване за антикоагулационен мониторинг

Нисък потенциал за взаимодействия с храни или лекарства

Бързо начало и край на действие

Икономически обоснован

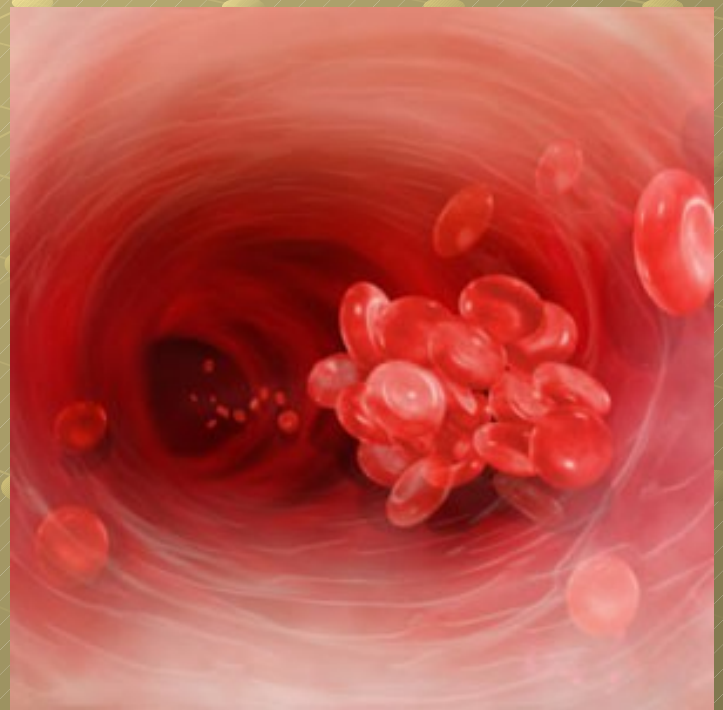
НОАК

● Директни тромбинови инхибитори (DTIs)

- Ximelagatran (Exanta®)
 - спрян 2006 заради хепатотоксичност
- Dabigitran (Pradaxa®)
 - Прилаган от октомври 2010

● Factor Xa Inhibitors

- Rivaroxaban (Xarelto®)
 - Прилага се от юли 2011
- Apixaban (Eliquis®)
 - Прилага се от декември 2012
- Edoxaban (Lixiana®)
 - Във фаза III Clinical Trial
 - Опит в Japan
- Betrixiban
 - Във фаза III Clinical Trial



Rivaroxaban: директен инхибитор FXa

Производител Bayer Healthcare/Johnson & Johnson

бионаличност > 80%

ПИКОВО НИВО 2-4 ч

полуживот 6-9 ч (11-13 ч при възрастни)

елиминация 2/3 бъбречна; 1/3 чернодробна

лекарствени взаимодействия ↑ ниво с възможни CYP3A4 инхибитори (ketoconazole, HIV протеазни инхибитори)

↑ нива с възможни CYP3A4 индюсери (rifampin)

възраст малко ↑ полуживот при възрастни

Weight <50 kg или >120 kg → малка разлика

Няма промяна в дозата

ROCKET-AF Trial

N Engl J Med 2011;365:883-91.

Outcome	Rivaroxaban (n=7081)	Warfarin (n=7090)	Hazard ratio (95% CI)	p
Primary end point, non inferiority	1.71	2.16	0.79 (0.66-0.96) NNT 222	<0.001
Primary end point, on treatment superiority	1.70	2.15	0.79 (0.65-0.95)	0.015
Primary end point, intention-to-treat superiority	2.12	2.42	0.88 (0.74-1.03)	0.117
Vascular death, stroke, embolism	3.11	3.63	0.86 (0.74-0.99) NNT 193	0.034
Hemorrhagic stroke	0.26	0.44	0.59 (0.37-0.93) NNT 556	0.024
Ischemic stroke	1.34	1.42	0.94 (0.75-1.17)	0.581
Unknown stroke	0.06	0.10	0.65 (0.25-1.67)	0.366

ROCKET-AF Trial

N Engl J Med 2011;365:883-91.

Outcome	Rivaroxaban (n=7081)	Warfarin (n=7090)	Hazard ratio (95% CI)	p
Major and non major bleeding	14.91	14.52	1.03 (0.96-1.11)	0.442
Major bleeding	3.60	3.45	1.04 (0.90-1.20)	0.576
>2 g/dL hemoglobin drop	2.77	2.26	1.22 (1.03-1.44) NNH 197	0.019
Transfusion	1.65	1.32	1.25 (1.01-1.55) NNH 304	0.044
Critical organ bleeding	0.82	1.18	0.69 (0.53-0.91) NNT 278	0.007
Bleeding causing death	0.24	0.48	0.50 (0.31-0.79) NNT 455	0.003
Intracranial hemorrhage	0.49	0.74	0.67 (0.47-0.94) NNT 400	0.019

Rivaroxaban - Xarelto

● Неклапно предсърдно мъждене:

- За предсърдно мъждене CrCl >50 mL/min: **20 mg дневно с вечерното хранене**
- За пациенти с CrCl 15 - 50 mL/min: **15 mg дневно с вечерното хранене**

Прекъсването на XARELTO повишава риска от тромбоза според изследователите в ROCKET

Dabigitran – добре проучен

● RE-LY Trial

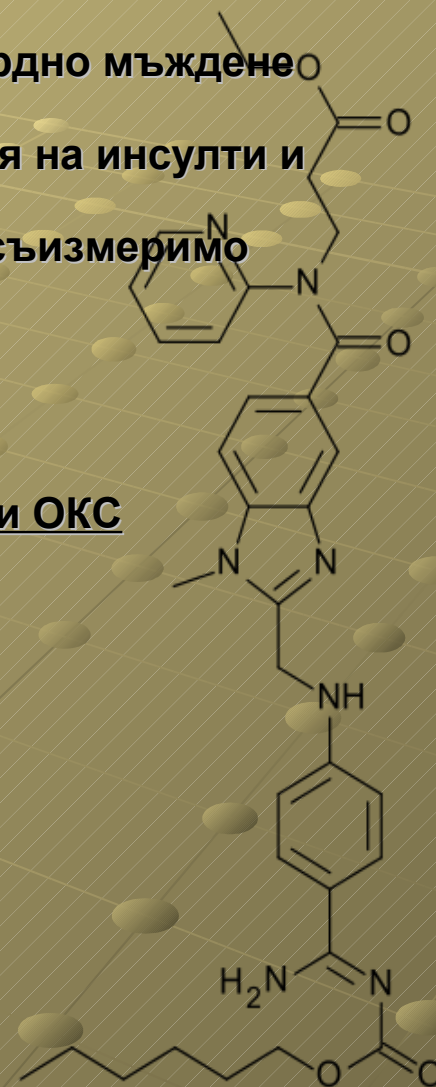
- изучава 110mg и 150mg два пъти при пациенти с предсърдно мъждене (ПМ)
 - 110mg са съизмерими спрямо Warfarin за превенция на инсулти и БТЕ при ниско ниво на кръвене
 - в групата с 150mg рискът за инсулт е по нисък при съизмеримо кръвене спрямо Warfarin
- Одобрена от FDA

● RE-DEEM Trial

- Комбинацията на Dabigitran и антитромбозна терапия при ОКС
- Фаза II
- Не одобрено от FDA approved

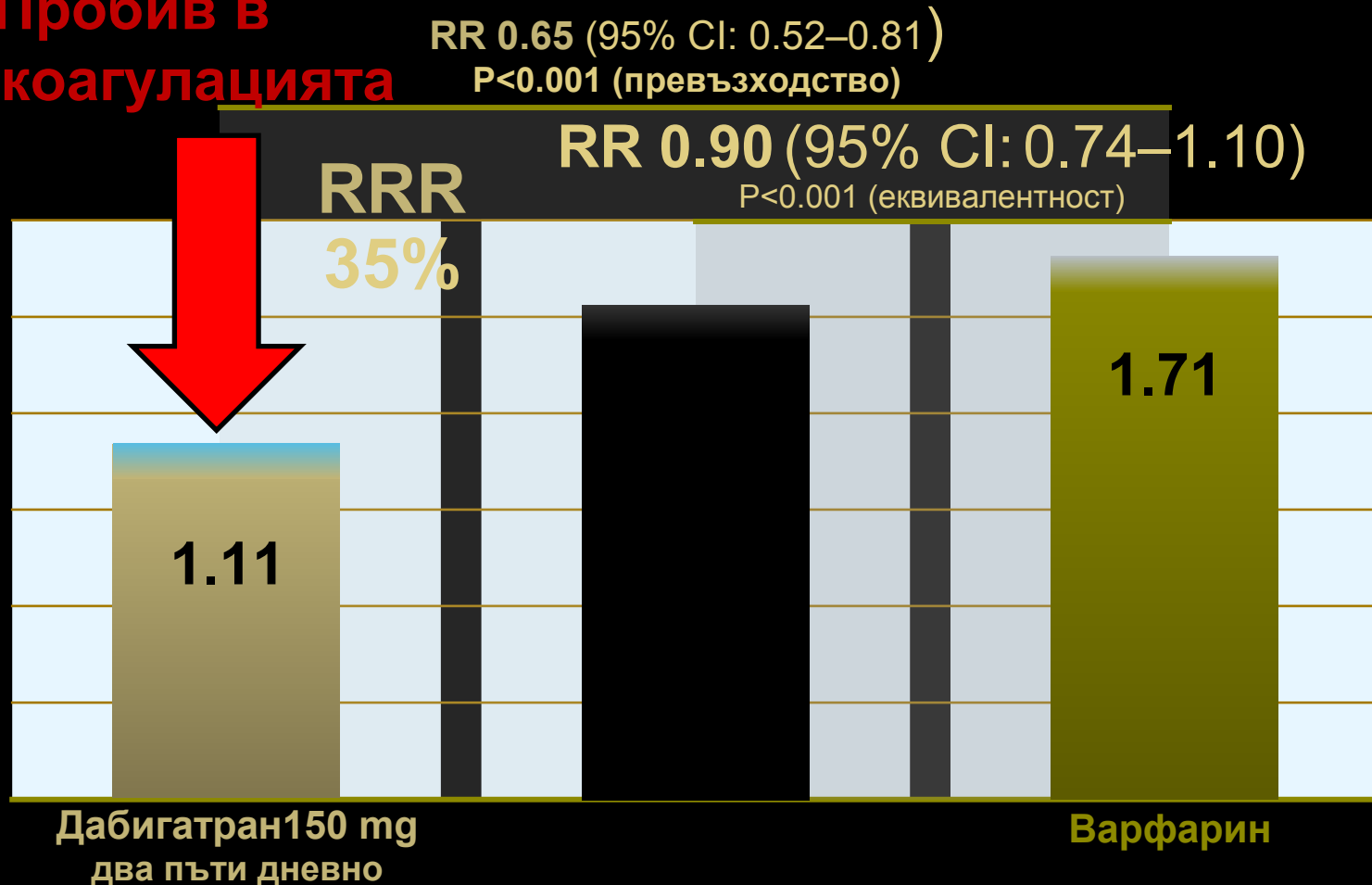
● RECOVER-I & RECOVER II

- остра венозна тромбоза спрямо warfarin за 6 месеца
- Не одобрено от FDA

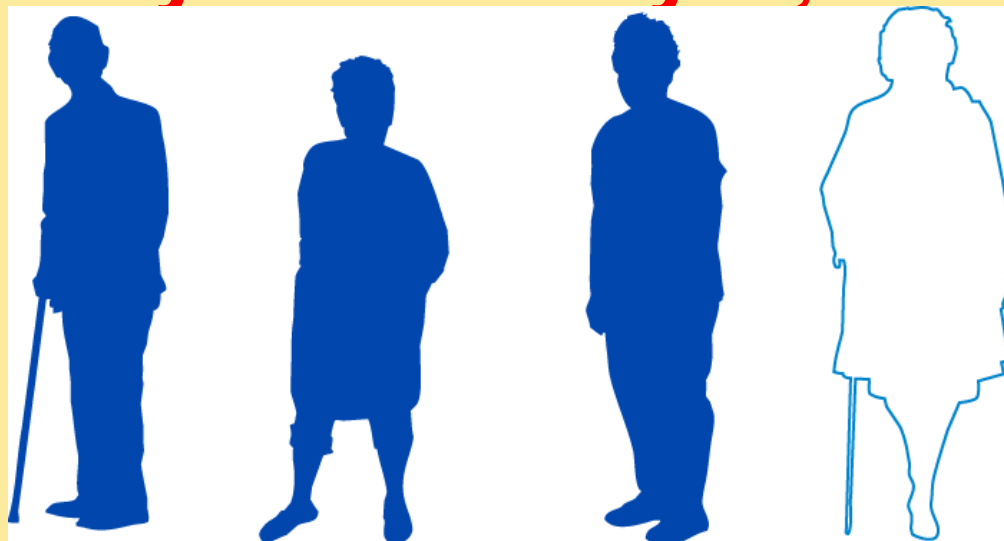


МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ / СИСТЕМЕН ЕМБОЛИЗЪМ

**Пробив в
антикоагулацията**

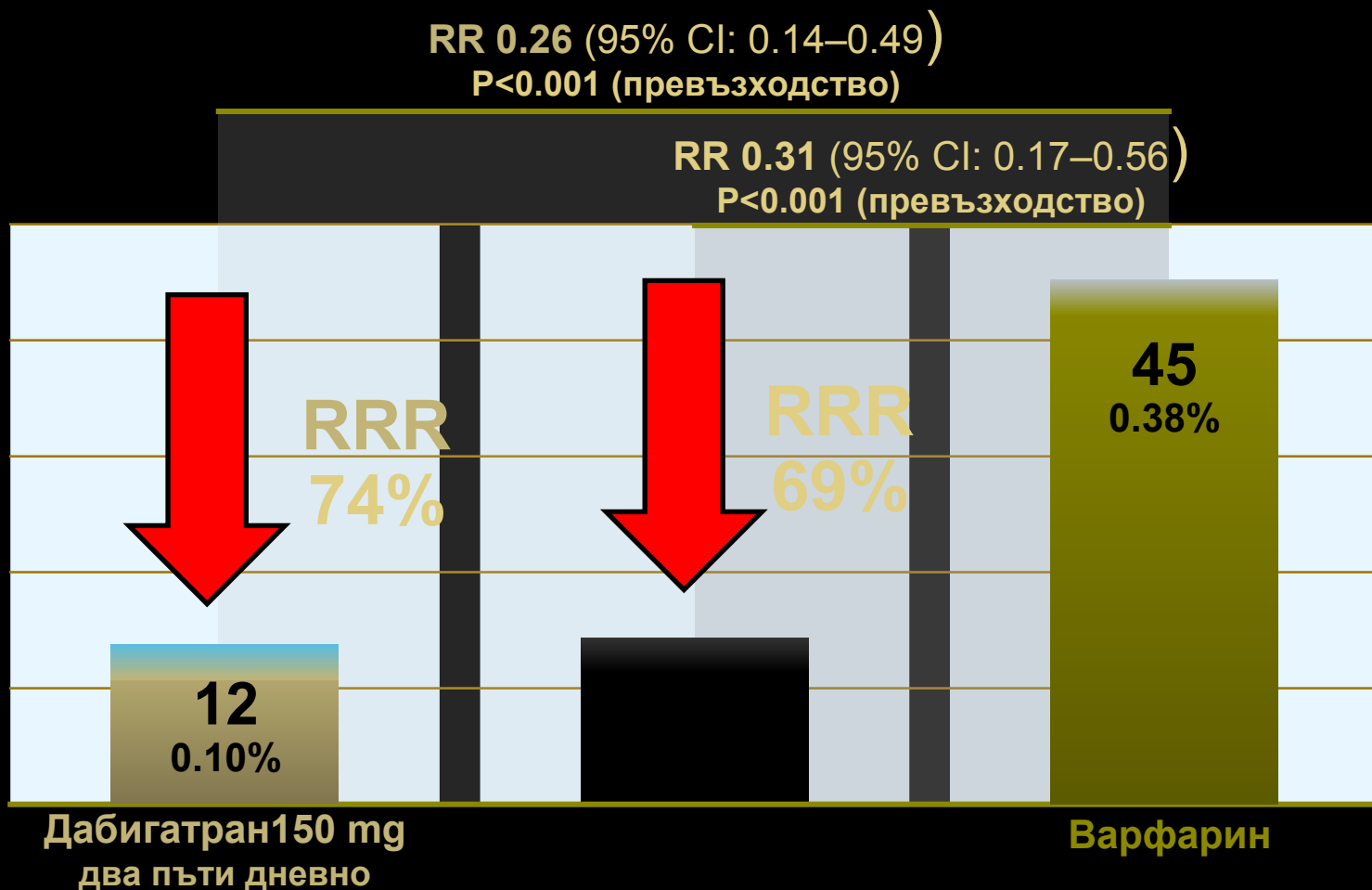


**Дабигатран 150 mg два пъти дневно
предотвратява
3 от 4 случая на инсулт, свързани с**



Варфарин предотвратява 64% от случаите на инсулт?
Дабигатран предотвратява още **35** % от останалите случаи на
инсулт или системен емболизъм?⁴

ХЕМОРАГИЧЕН ИНСУЛТ



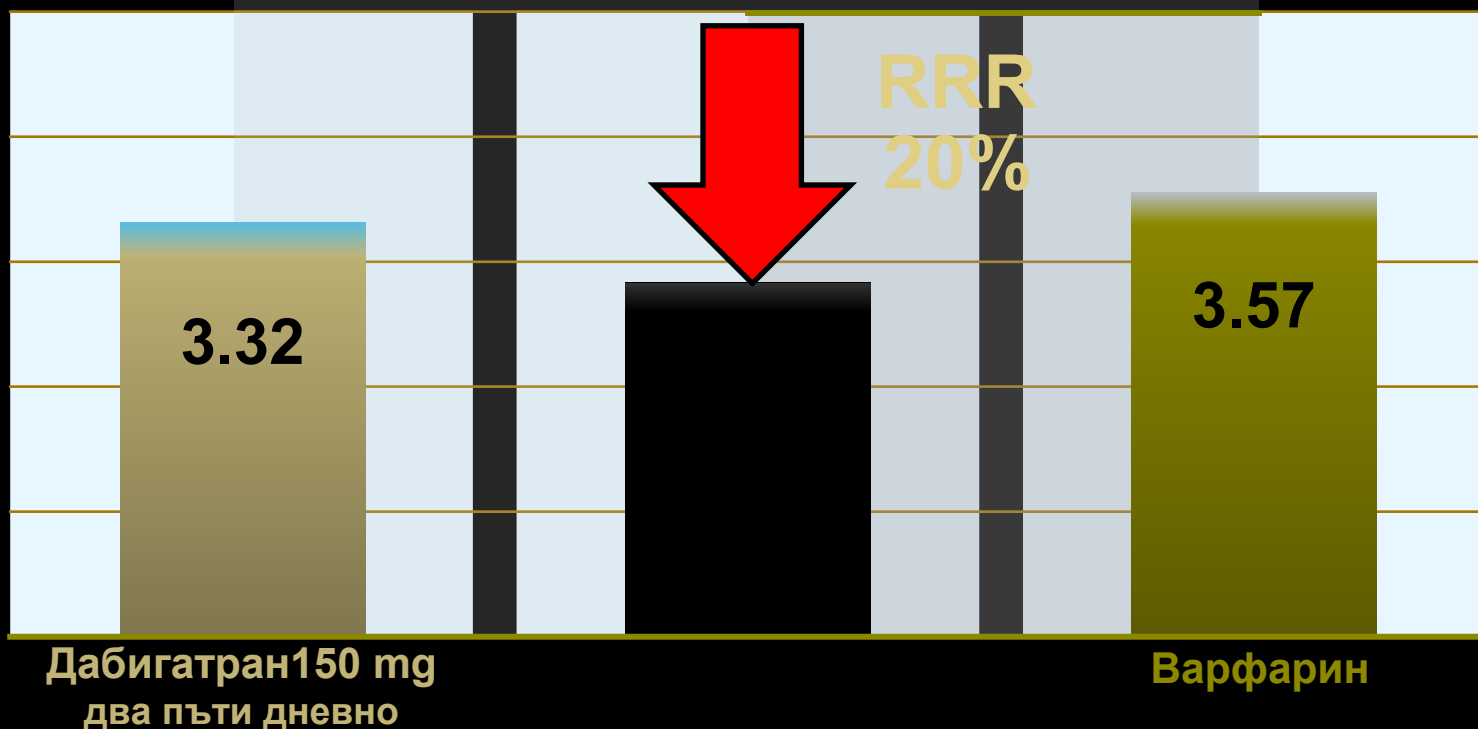
ЧЕСТОТА НА ГОЛЯМО КЪРВЕНЕ

RR 0.93 (95% CI: 0.81–1.07)

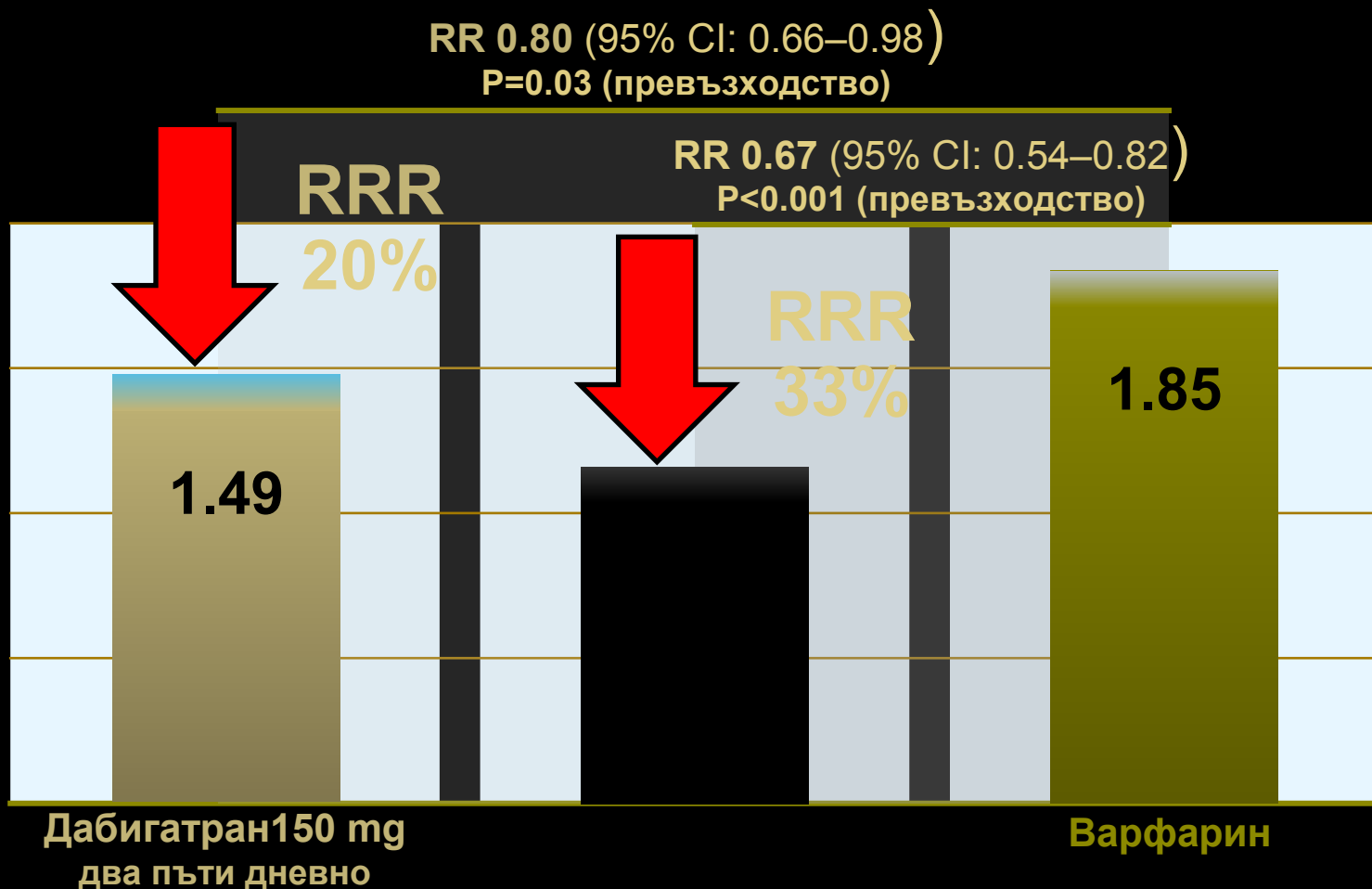
P=0.32 (превъзходство)

RR 0.80 (95% CI: 0.70–0.93)

P=0.003 (превъзходство)



ЖИВОТОЗАСТРАШАВАЩО КЪРВЕНЕ

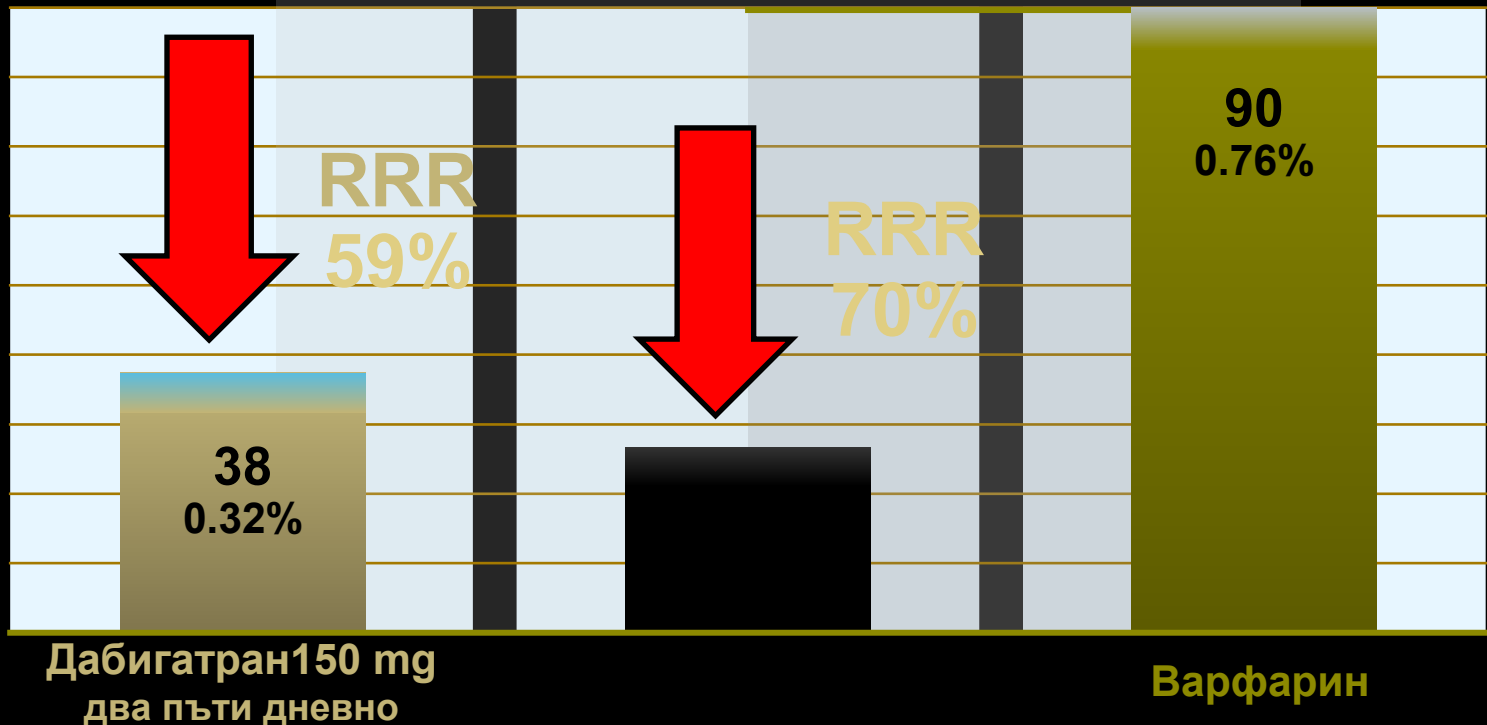


ВЪТРЕЧЕРЕПНО КЪРВЕНЕ

**Пробив в
антикоагулацията**

RR 0.41 (95% CI: 0.28–0.60)
P<0.001 (превъзходство)

RR 0.30 (95% CI: 0.19–0.45)
P<0.001 (превъзходство)

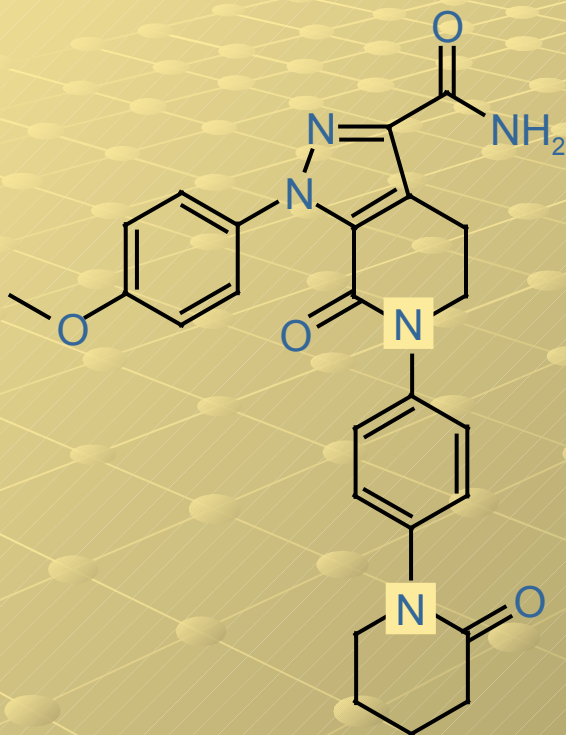


RR = relative risk; RRR = relative risk reduction. Процентите в баровете показват честотата (% за година).
Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.

Rivaroxaban c/y Dabigatran

медикамент	Rivaroxaban	Dabigatran
бионаличност	$\geq 80\%$	$\leq 6\%$
таргет	Factor Xa	Factor IIa
полуживот	6-13 hrs	11-17 hrs
лек. взаимодействия	Few (CYP 3A4)	Few (P-gp)
бъречна екскреция	$< 35\%$	85%
Administration	1 тб.	2 капс
ефикасност	$> 1 \text{ MWH}$	$< 1 \text{ MWH}$

Apixaban / Eliquis®: Нов инхибитор на фактор Ха



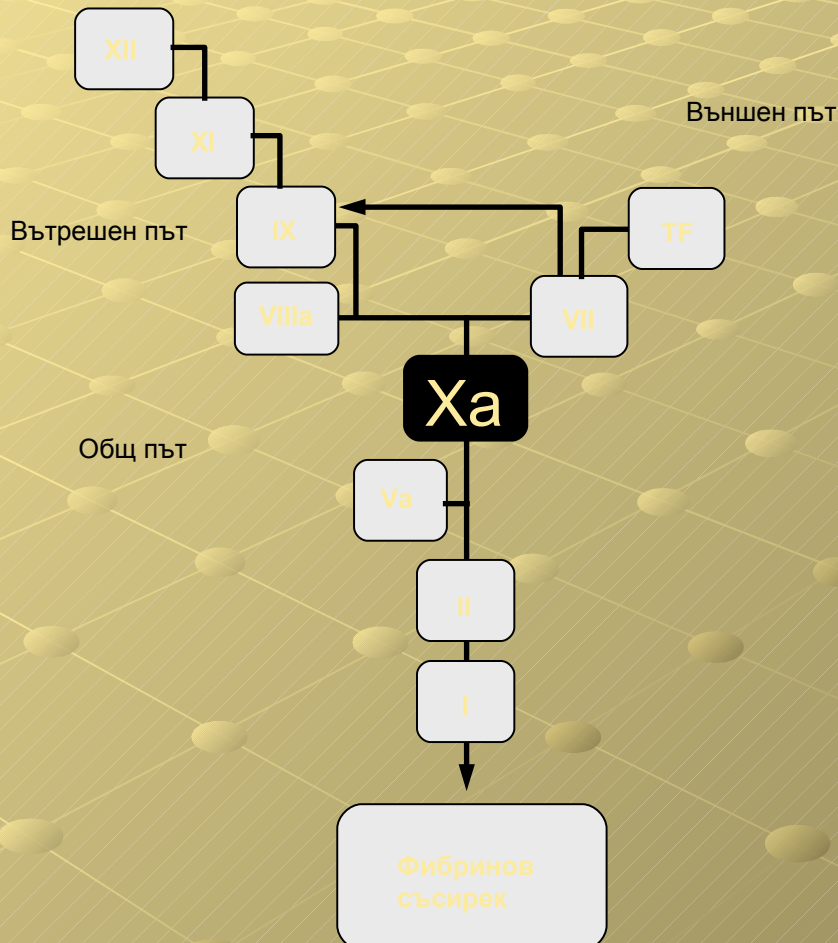
Apixaban

Арихабан, структурно нов и неутрален бицикличен пиразол, притежава следните качества:

- Бионаличност : ~50%
- T_{\max} : 3–4 h
- ~87% свързан с плазмените протеини
- $T_{1/2}$: ~12 h
- Без образуване на реактивни междинни продукти

Eliquis® - място на действие в коагулационната каскада

Арихабан инхибира фактор Ха, който е атрактивна мишена в антикоагулацията



Фактор Ха:

- Заема критично място в коагулационната каскада, общо за външния и вътрешния път
- Мястото на най-голямо увеличение на коагулационната каскада
- Инхибира свободния и тромб-свързания фактор Ха

Eliquis® множество пътища за елиминация

Само 27% от Eliquis® се елиминира през бъбреците



Непромененият Аrixaban е основният компонент в плазмата без наличие на активни циркулиращи метаболити



Eliquis® е включен в една от най-мащабните програми в света за клинични изследвания в областта на антикоагулацията

~60,000 пациенти в 45 държави

VTE профилактика в ортопедичната хирургия

Превенция на инсулт при предсърдно мъждене

VTE профилактика при имобилизиран и пациенти

Остър коронарен синдром

VTE лечение остро/ хронично



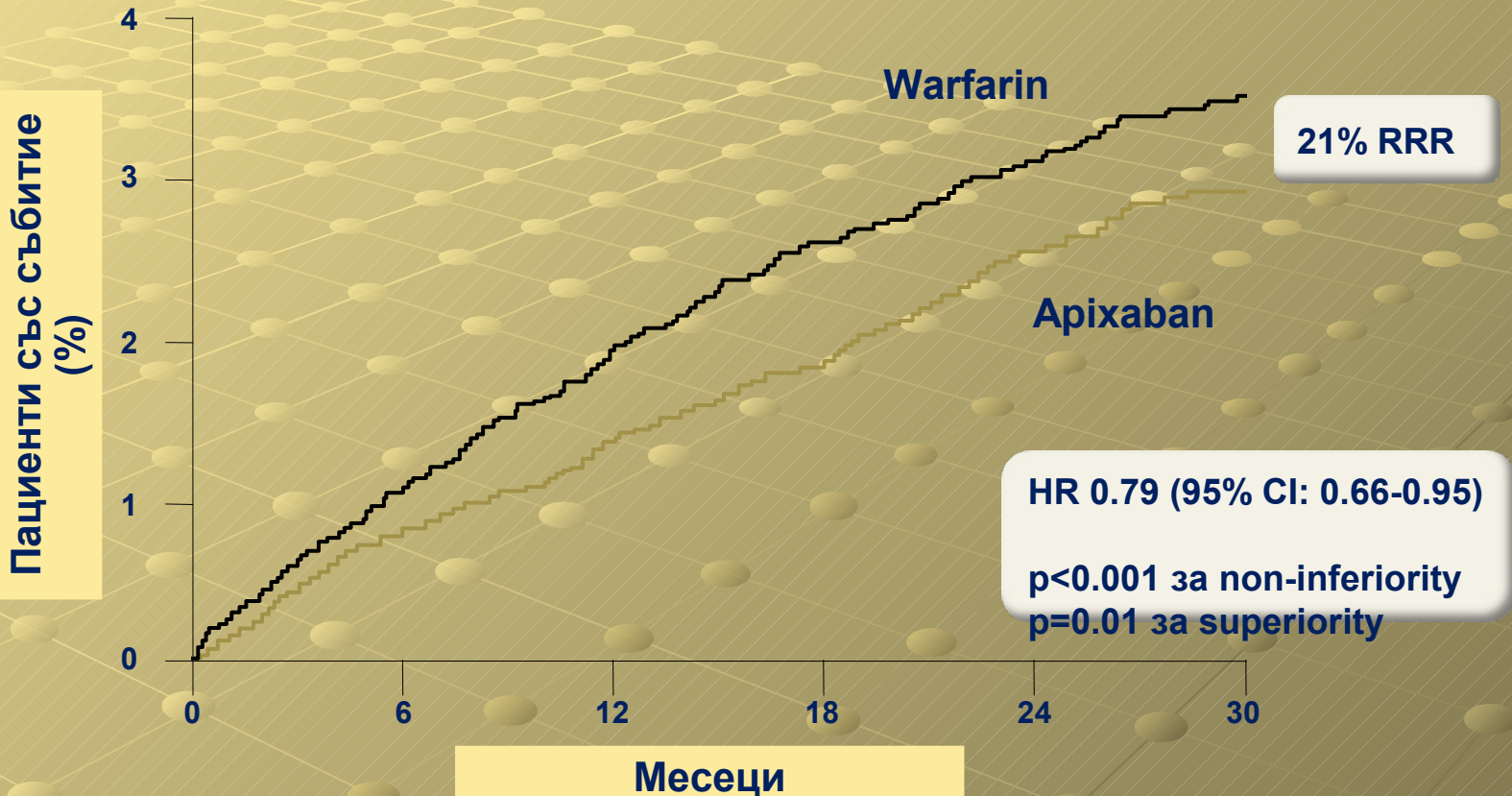
Клиничното проучване APPRAISE-2 при пациенти с остър коронарен синдром е спряно предварително поради повишение на риска от кървене, което надхвърля по значимост редуцията на исхемичните събития.

Аrixaban

Дозиране:

- Обичайна: 5 мг орално два пъти дневно
- При пациенти с ≥ 2 характеристики (≥ 80 годишна възраст, телесното тегло ≤ 60 кг, $Scr \geq 1.5$ мг / дл):
2,5 мг орално два пъти дневно
- На силни двойни инхибитори на CYP3A4 и P-GP:
2.5 мг орално два пъти дневно или да се избегне едновременната употреба (при пациенти, които вече са на намалена доза)
- На силни двойна индуктори на CYP3A4 и P-GP:
Да се избягва едновременната употреба

ARISTOTLE: Eliquis® значимо превъзхожда warfarin в превенцията на инсулт/ СЕ



Но. в риск

Apixaban	9,120	8,726	8,440	6,051	3,464	1,754
Warfarin	9,081	8,620	8,301	5,972	3,405	1,768

Adapted from Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

ARISTOTLE: Ефикасност според вида инсулт и СЕ*



СЕ* - системен емболизъм; *неопределен инсулт има при 14 пациенти в групата на апиксабан и 21 пациенти в групата на варфарин. Сред пациентите с исхемичен инсулт хеморагична трансформация е настъпила при 12 пациенти с апиксабан и 20 с варфарин.

ARISTOTLE: Eliquis® значимо превъзхожда warfarin в намалението на общата

СМЪРТНОСТ Обща смъртност*

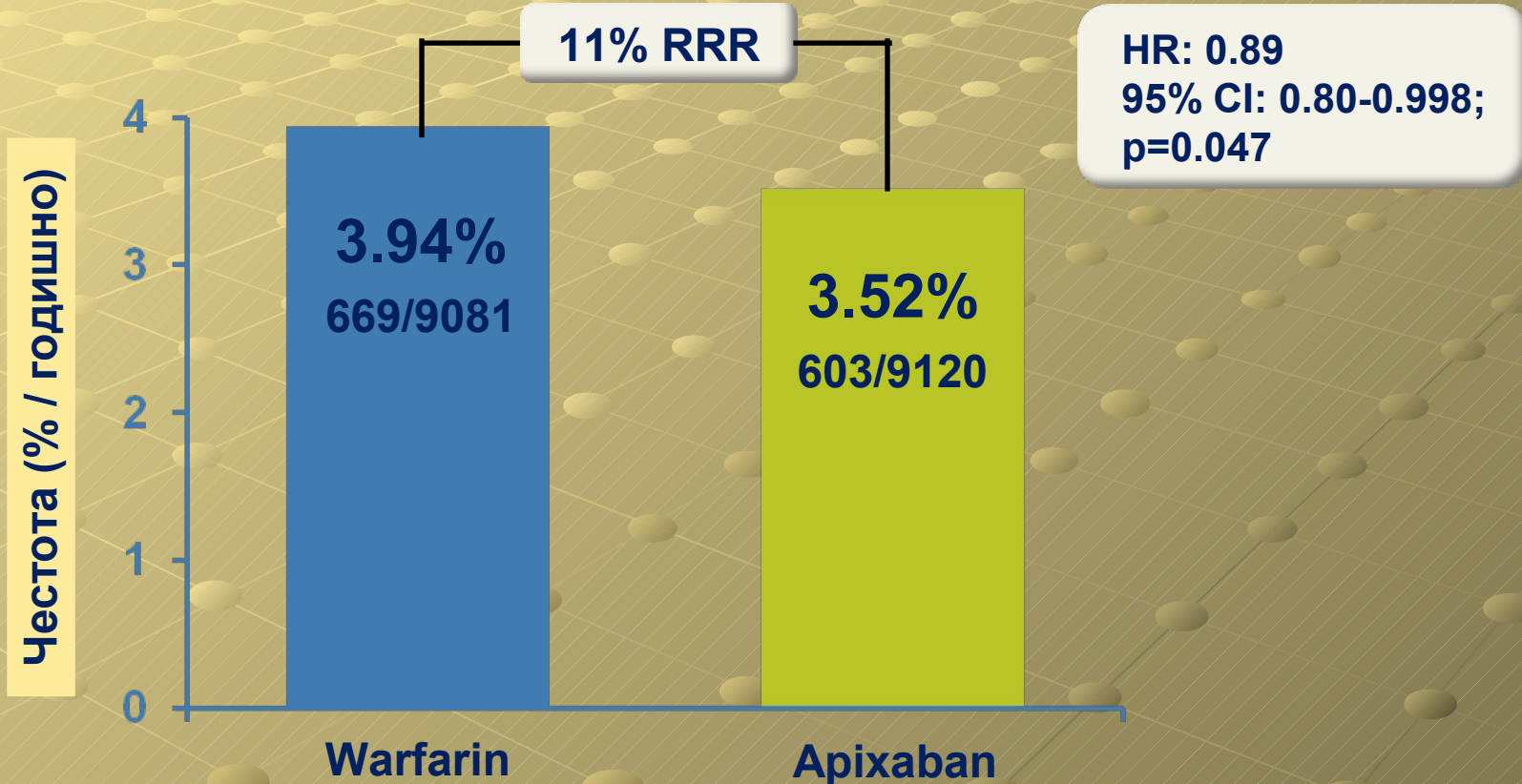


Figure created from data in Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

*Key secondary efficacy endpoint

**ЗАЩО СЕ СТИГНА ДО РЕВИЗИРАНЕТО
НА VKA-ТЕРАПИЯТА И КАКВО НАЛОЖИ
ПРОМЯНАТА НА ПРЕПОРЪКТЕ ПРЕЗ
2012 Г.**



VKA-терапията е неоптимално

използвана:

- ❖ Euro Heart Survey 2003-2004 показва, че около 40% от индикираните пациенти не получават VKA
- ❖ Според данни от 2008-2011 година INR-контролът е субоптимален в целия свят- около 50% от лекуваните са в терапевтични граници
- ❖ Според данни на Swedish Stroke Register при 21 100 пациенти, 55% от пациентите с преживян инсулт преустановяват преждевременно лечението си с VKA

ВКА терапията има много ограничения

Тесен терапевтичен прозорец (INR range 2-3)¹



Риск от инсулт
Риск от кървене¹

Доказана вариабилност в дозовия отговор (генетични вариации)¹



Неудобство за пациента:
■ Чест лабораторен мониторинг¹
■ Честа промяна на дозата¹

Взаимодействия с храни и лекарства¹

Дълъг полуживот
Бавно начало и продължително действие^{1,2}



Периоперативни проблеми(кървене)²

1. Weitz et al. *Eur J Haematol* 2010;85 (Suppl 72);1-28.

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

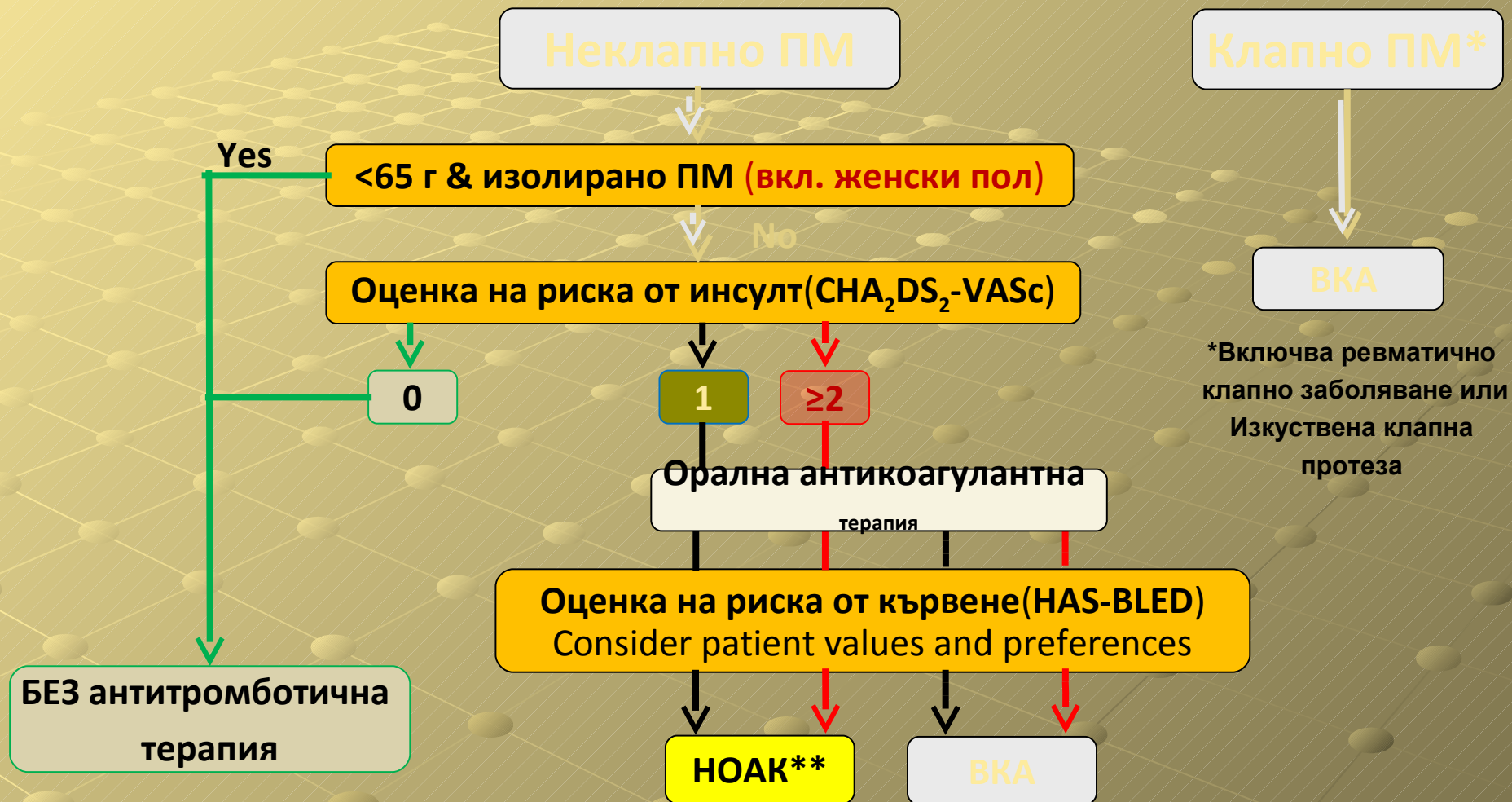


НОАК-предимства

- Орален прием
- Бърз ефект
- По-кратък полуживот
 - По-бързо прекратяване
- Предвидим отговор
 - Не изисква рутинно мониториране
- Фиксирана доза
- Ограничени лекарствени взаимодействия
- Не зависят от храната
- Икономически ползи
 - Не се мониторират
 - Малко странични ефекти



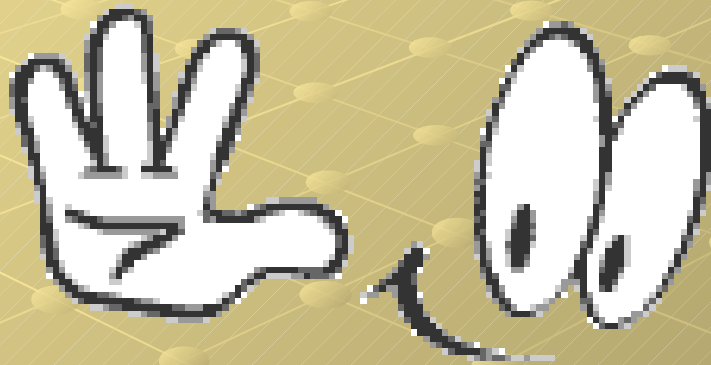
ESC 2012 препоръки — избор на антикоагулант при пациенти с неклапно ПМ



**НОАК трябва да се имат предвид вместо ВКА (INR 2–3) за повечето пациенти с ПМ.

Послания за дома:

1. Терапията с VKA е доказано ефективна за профилактика на инсулта при пациенти с ПМ, но има много ограничения
2. Профилактиката с VKA се използва при ограничен брой пациенти, голям % от тях са извън терапевтичен прозорец и прекъсват лечението си скоро, след като то е назначено
3. Антиагрегантите все още се използват като алтернатива на VKA терапията, но са значително по-малко ефективни
4. НОАК предоставят нови терапевтични възможности за антикоагулантна профилактика на инсулта при ПМ



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!