








Xarelto[®]
rivaroxaban

Най-изписваният нов орален антикоагулант в света¹

Доц. Васил Велчев, УМБАЛ "Св. Анна" гр. София

Проучвания и регистри с Xarelto

<p>Регистри N≈97,000</p>	
<p>Фаза IV/NIS N≈47,000</p>	
<p>Фаза IIIb N≈2,400</p>	
<p>Фаза II/III N≈51,000</p>	
<p>Завършени Фаза I-IIIb N≈86,000</p>	

Очакват се над 275,000 пациенти

Разрешени индикации за клинично приложение

- ◆ **Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти с планово протезиране на тазобедрената или на колянната става**

RECORD

- ◆ **Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори, като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшестващ инсулт или преходен исхемичен пристъп**

ROCKET AF

- ◆ **Вторична профилактика на остър коронарен синдром (ОКС) в комбинация със стандартна антитромбоцитна профилактика (ASA/ASA+Clopidogrel)**

ATLAS
ACS TIMI 51

- ◆ **Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БТЕ при възрастни**

eINSTEIN

Xarelto[®]
rivaroxaban

ROCKET AF: дизайн

Неклапно ПМ

Rivaroxaban

рандомизирано
двойно-сляпо/
двойно-замаскирано

Warfarin

Прицелен INR: 2.5
(2.0–3.0)

- инсулт, ТИА или системен емболизъм или
 - СН
 - АХ
 - възраст ≥ 75
 - диабет
- } поне 2 или 3 *

1 x 20 mg
(1 x 15 mg при CrCl 30–49 ml/min)

Месечно проследяване
Обичайна съпътстваща терапия и грижи
Проследяване 11–41 месеца

Първична цел: инсулт или не-ЦНС системен емболизъм

Rivaroxaban : Доказана профилактика на инсулт и СЕ при високорискови пациенти с ПМ в сравнение с други НОАК^{1,2}

		Xarelto ROCKET AF (N=14 264) ²	Apixaban ARISTOTLE (N=18 201) ³	Edoxaban ENGAGE AF-TIMI 48 (N=21 105) ⁴	Dabigatran RE-LY (N=18 113) ⁵
Среден CHADS ₂ скор ⁶		3,5	2,1	2,8	2,1
C	ЗСН	63%^B	35%^B	57%	32%^B
H	Хипертония	91%	87%	94%	79%
A	Възраст ≥ 75 години	44%	31%	40%	40%
D	Диабет	40%	25%	36%	23%
S ₂	Предишен инсулт, ПНМК или не-ЦНС СЕ	55%	19%	28%	20%
Умерено бъбречно увреждане ⁷		21%	15%	19%	19%

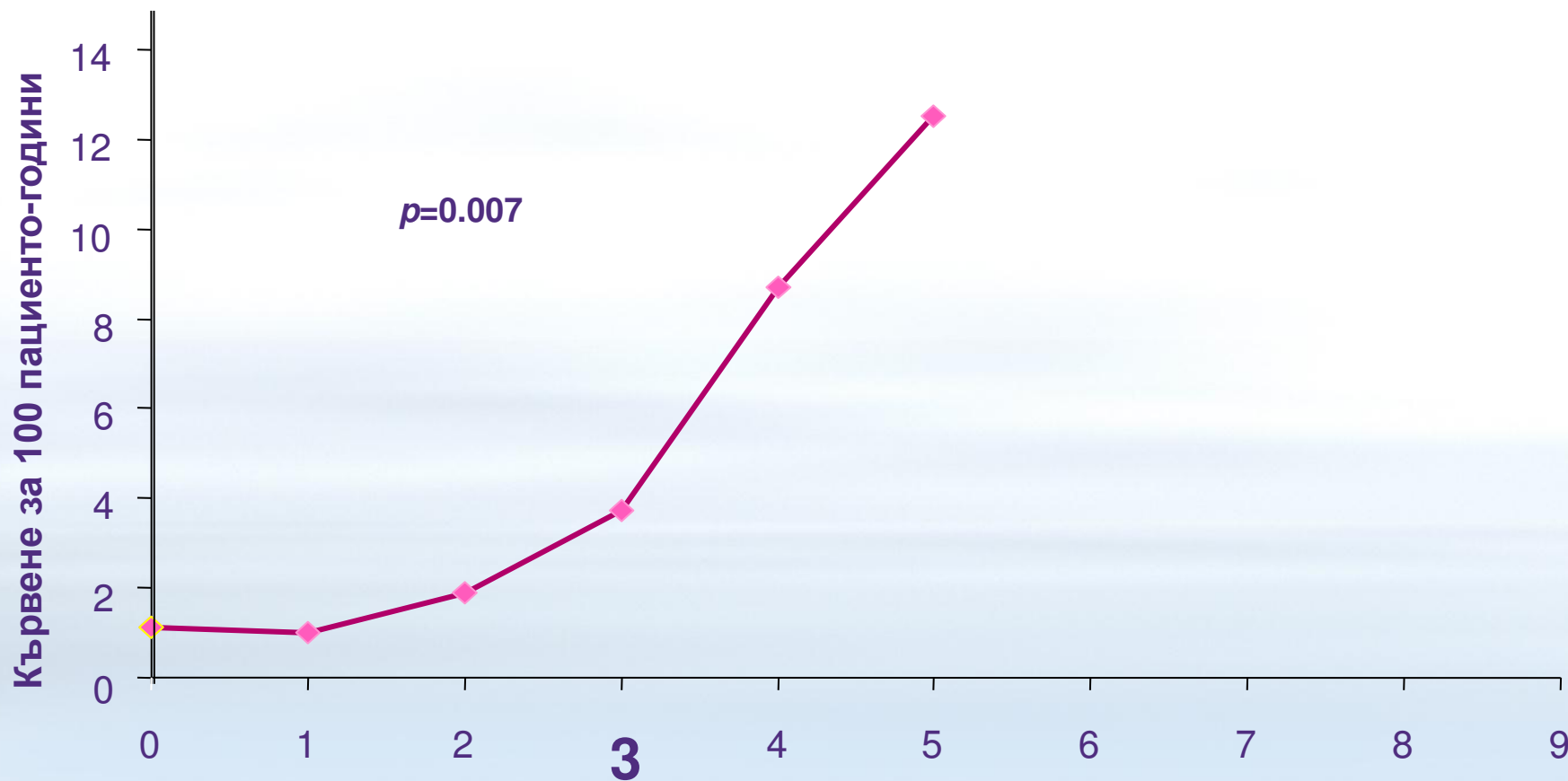
Тези клинични изпитвания са проведени с различен дизайн и са оценявани различни популации, така че не може да се прави пряко или непряко сравнение на техните резултати

1. Pisters R., Lane D.A Nieuwlaat R et al. EuroEuro Heart Survey. Chest 2010; 138(5):1093-1100

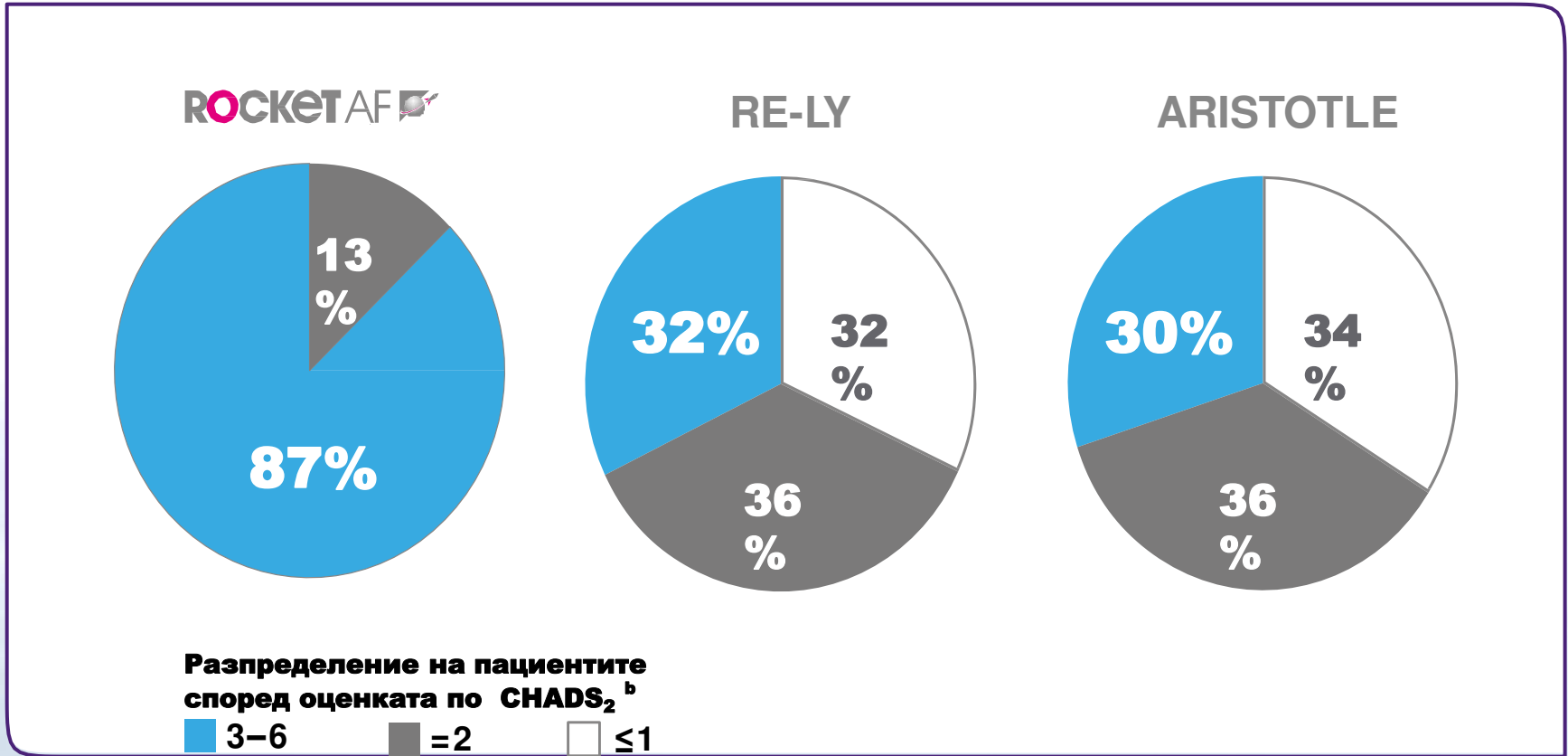
2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883-891

Рискът от кървене корелира с HAS-BLED score

Euro Heart Survey AF



Доказана ефективност при по-голям брой рискови пациенти с ПМ в сравнение с други иновативни перорални антикоагуланти ^{1,2,3}



Тези клинични изпитвания са проведени с различен дизайн и са оценявани различни популации, така че не може да се прави пряко или непряко сравнение на техните резултати

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg *et al.* Rivaroxaban

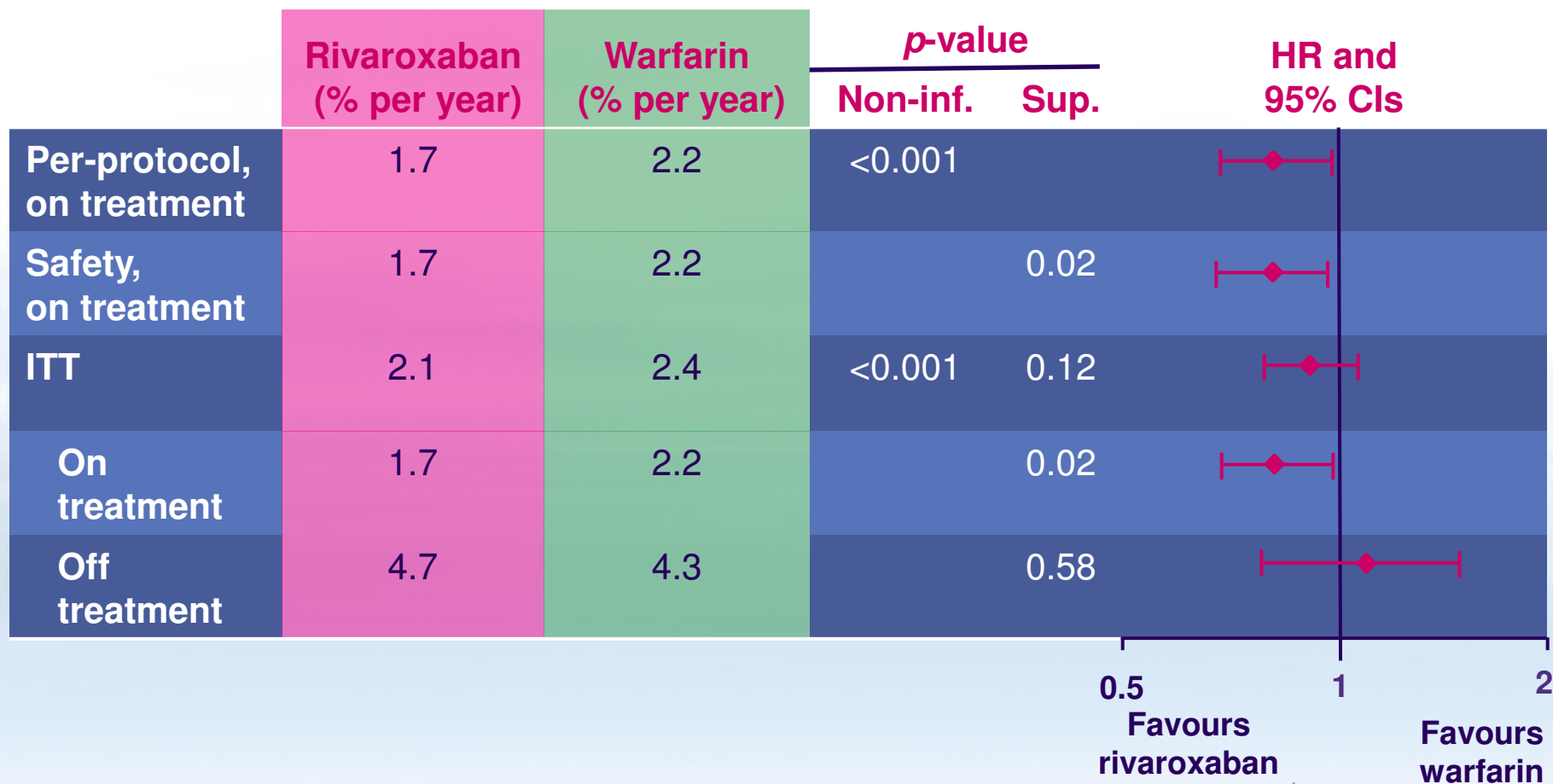
2. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.

3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.

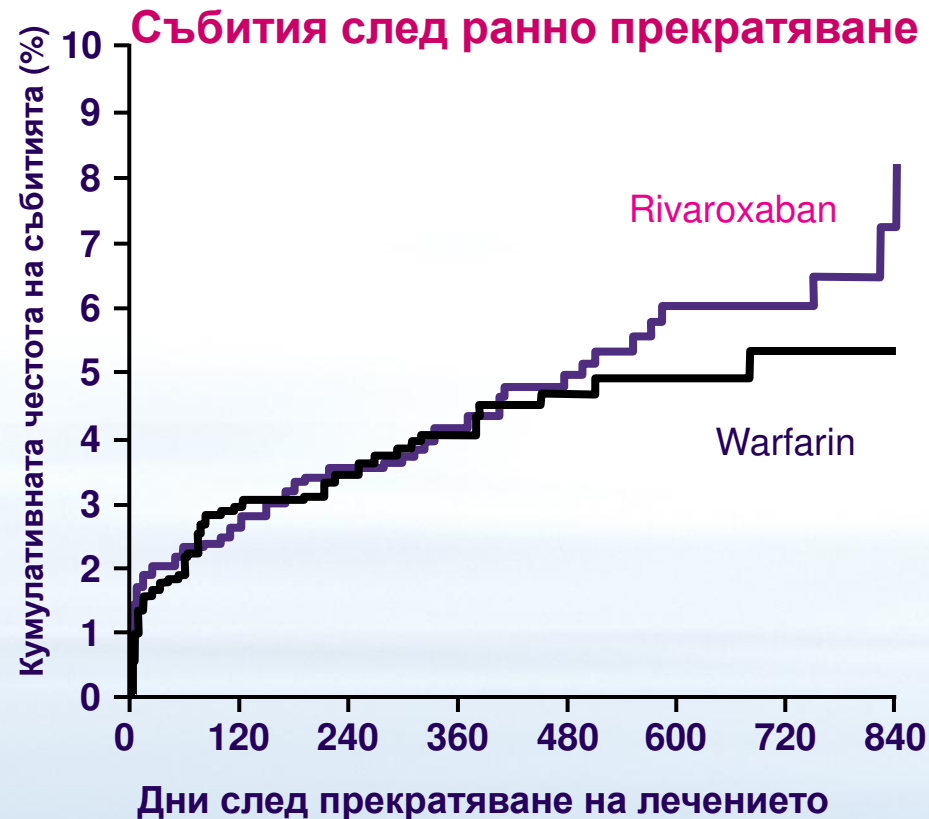
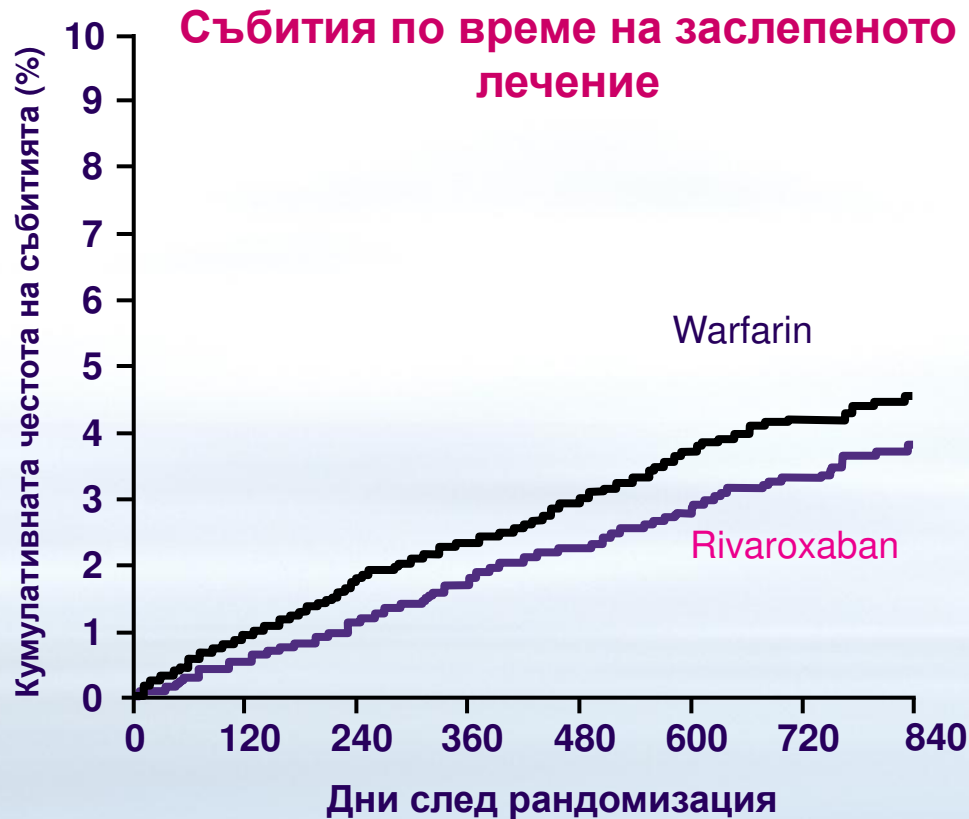
ROCKET AF

Rivaroxaban vs warfarin – Results

Primary efficacy endpoint: Stroke or SE



ROCKET AF – Първична крайна точка за ефикасност на - и без - лечение

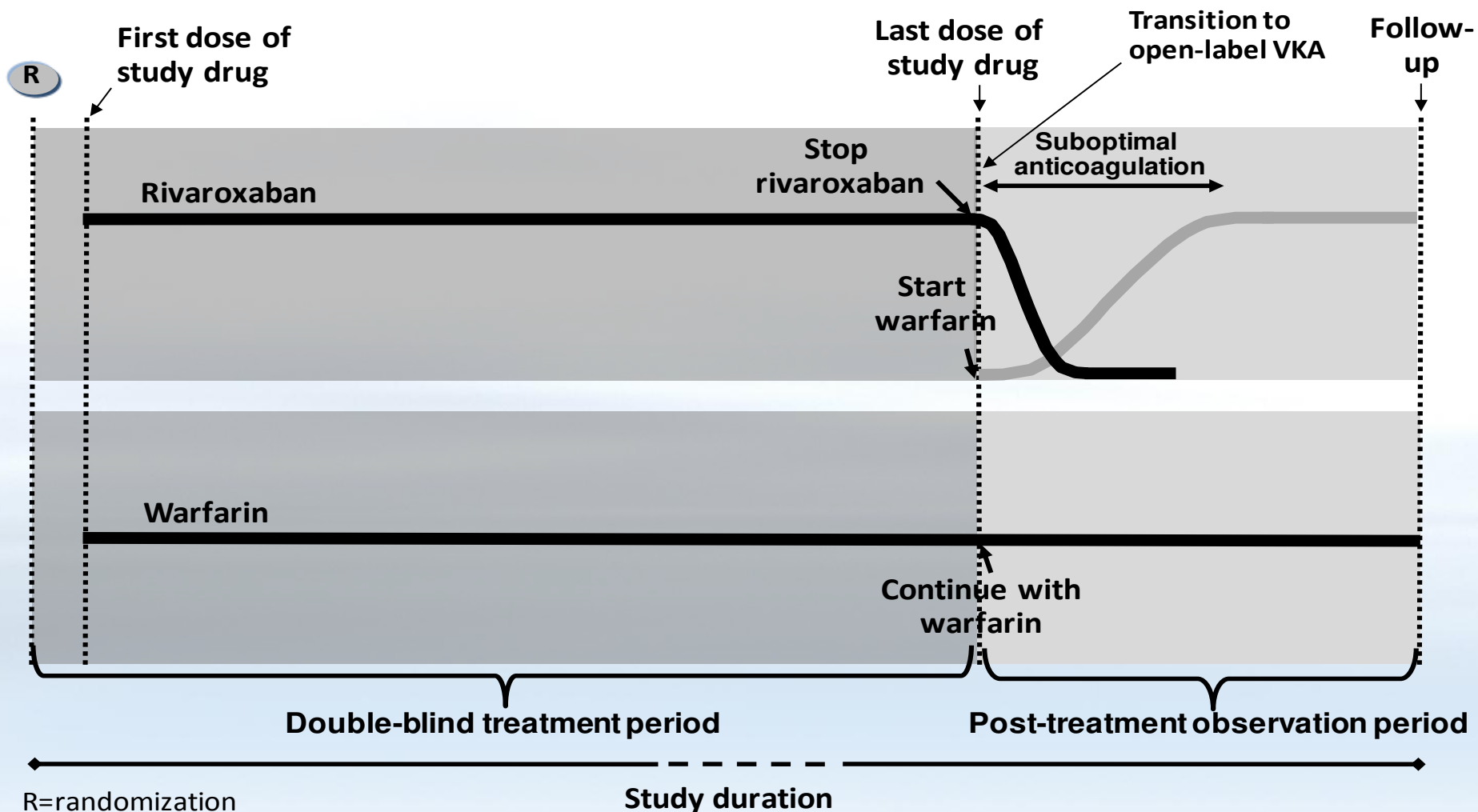


Брой субекти в риск

Riva.	7081	6309	5874	5543	4394	3354	2372	1392	2088	1270	986	775	543	364	211	101
Warf.	7090	6397	5976	5602	4432	3401	2408	1407	1962	1193	880	681	470	326	196	96

ITT популация; ITT на- и без- лечение: *post hoc* анализи

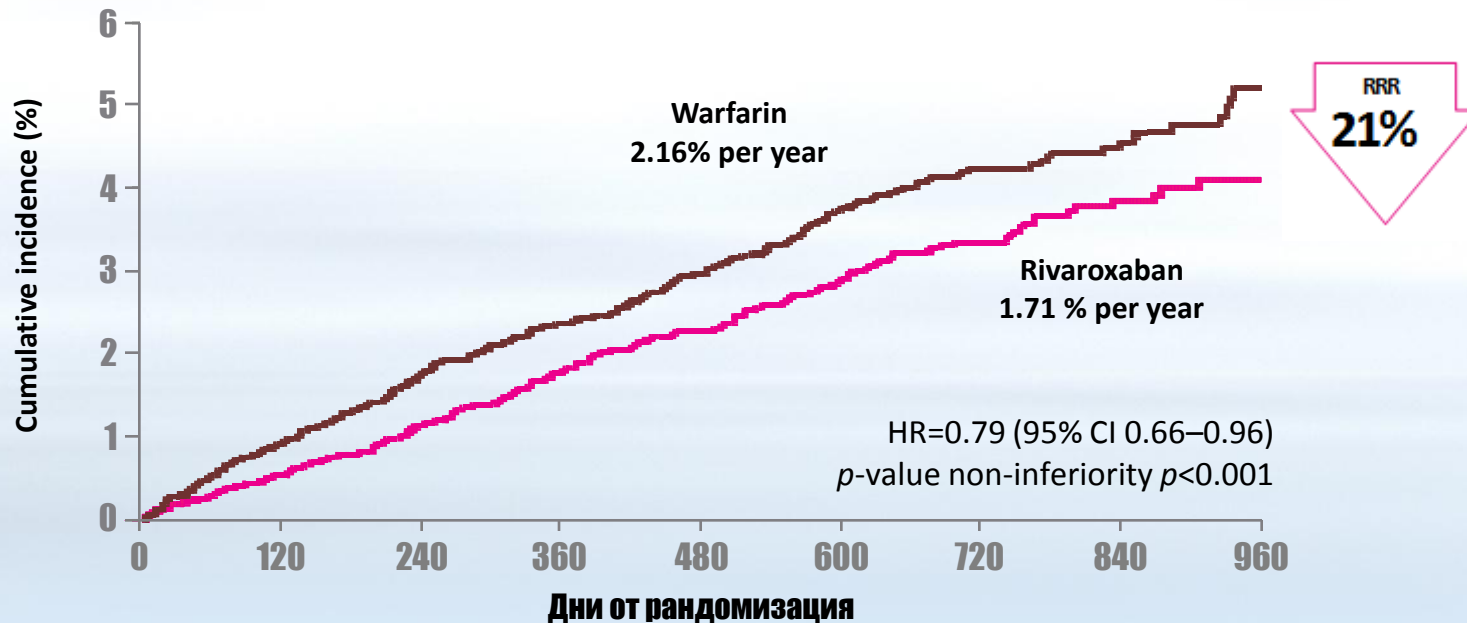
ROCKET AF – Първична крайна точка за ефикасност на- и без- лечение



R=randomization

Study duration

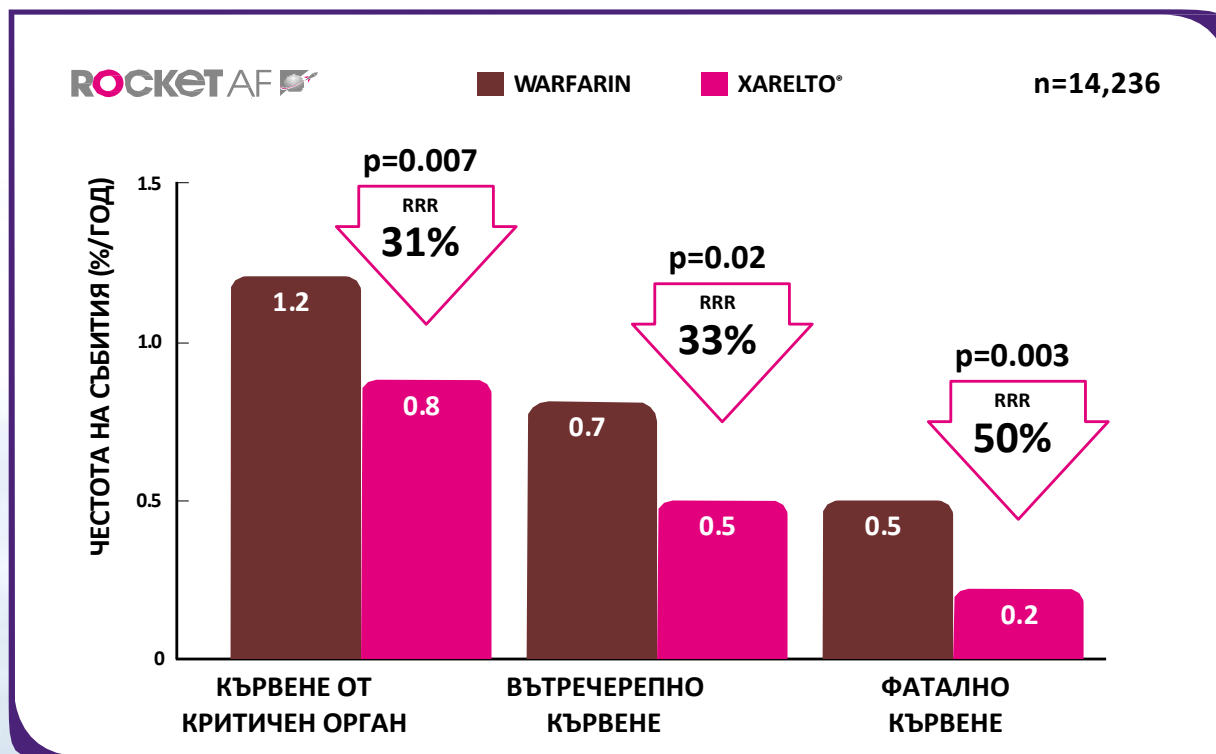
Високо ефективна защита срещу инсулт и системен емболизъм¹



Safety population – on-treatment analysis

1. Patel *et al*, 2011

Сигнификантно намаление на честотата на вътречерепно кървене, кървене от критичен орган и фатално кървене в сравнение с warfarin^{1,6,7}

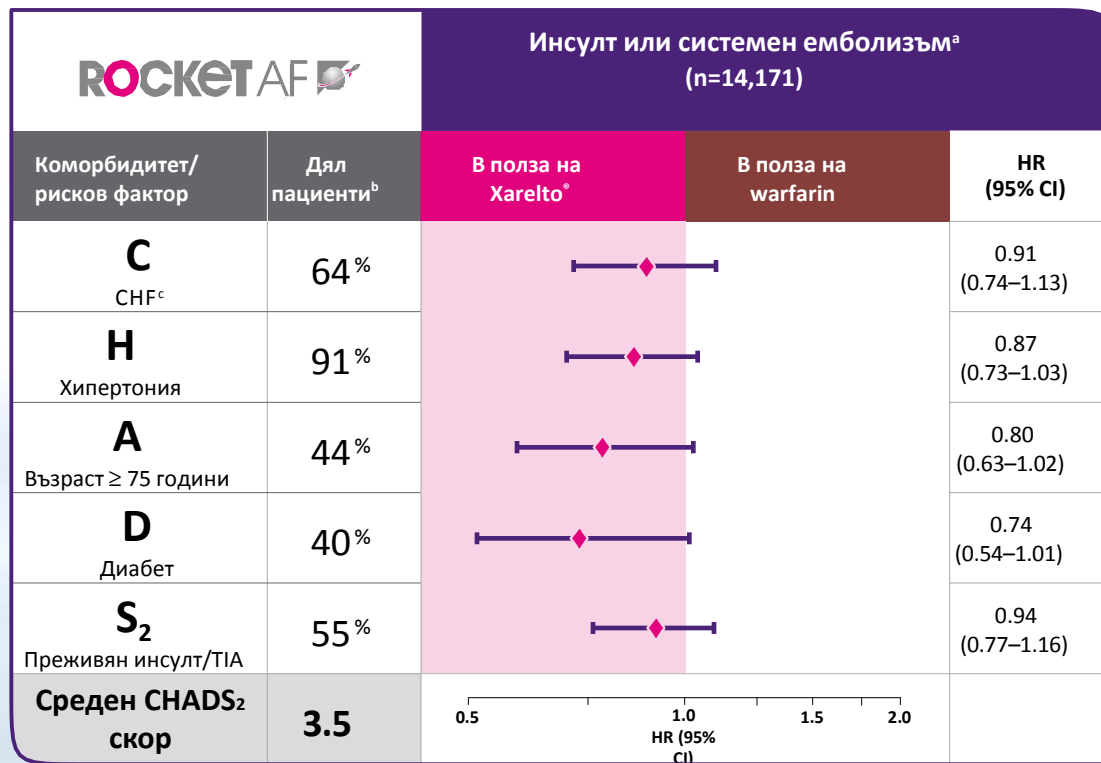


Анализ на безопасността в хода на лечението

Без сигнификантни разлики по отношение честотата на епизоди на голямо или неголямо клинично значимо кървене в сравнение с warfarin

RRR, намаление на относителния риск; HR, коефициент на риск; CI, доверителен интервал
^aПървична крайна цел за безопасност: HR 1.03 (95% CI 0.96–1.11); p=0.44.

Протекция от инсулт и СЕ при пациенти, които виждате всеки ден



ITT анализ

AF, предърдно мъждене; HR, коефициент на риск; CI, доверителен интервал; CHF, застойна сърдечна недостатъчност; TIA, транзиторна исхемична атака;

ITT, намерение на лечение ; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване

^aПървична крайна цел: съставна за всички инсулти (исхемични и хеморагични) и системен емболизъм

^b Дял пациенти със съответен коморбидитет в проучването ROCKET AF.

^c Или ЛКФИ ≤ 40%

1. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–891

Какви са пациентите в реалния живот?

Какви са пациентите в реалния живот?

- ◆ Диабет
- ◆ Бъбречно увреждане
- ◆ Предшестващ инсулт/преходна исхемична атака
- ◆ Лош къмплайанс спрямо лечението
- ◆ Едновременно приемани лекарства

ROCKET AF: Ривароксабан ефективен при пациенти със захарен диабет

Захарен диабет

Информация/обосновка

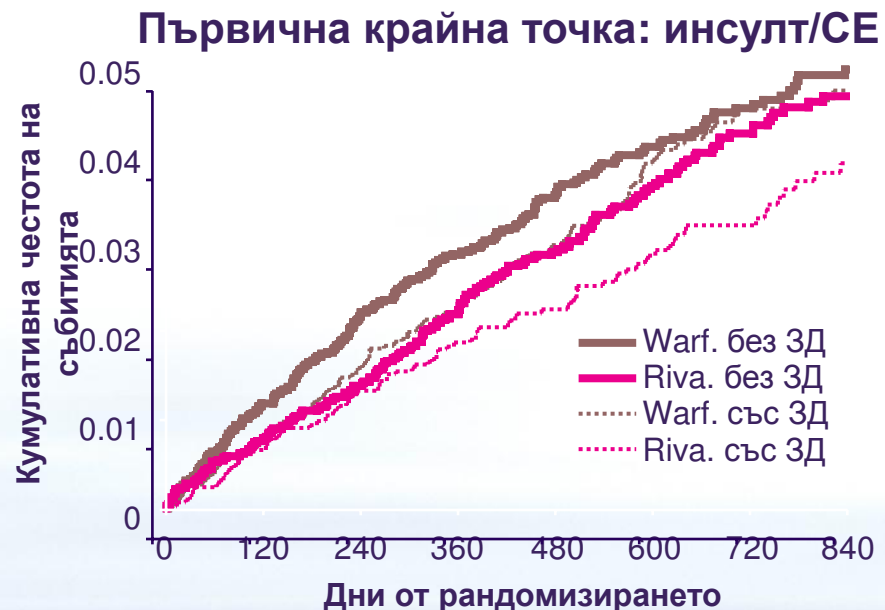
- ◆ ЗД повишава риска от инсулт при пациентите с ПМ

Резултати

- ◆ ROCKET AF: 5635 пациенти (39,9%) имат ЗД
- ◆ Подобни резултати за ефикасност и безопасност при пациентите със и без ЗД

Заключение

- ◆ Резултатите подкрепят употребата на ривароксабан като алтернатива на варфарин за профилактика на инсулт при пациенти с ПМ, със или без ЗД



	Със ЗД (%/год)		Без ЗД (%/год)		p
	Riva.	Warf.	Riva.	Warf.	
Значително кървене/НKKЗ	14.9	15.4	15.0	14.0	0.16
Значително кървене	3.8	3.9	3.5	3.2	0.42

ПМ, предсърдно мъждене; ЗД, Захарен диабет; НККЗ, незначително кървене от клинично значение;

17СЕ, системна емболия

Halperin JL, et al. *Circulation* 2012;126:A15544

ROCKET AF

Xarelto®
rivaroxaban

Какви са пациентите в реалния живот?

- ◆ Диабет
- ◆ Бъбречно увреждане
- ◆ Предшестващ инсулт/преходна исхемична атака
- ◆ Лош къмплайанс спрямо лечението
- ◆ Едновременно приемани лекарства

Ривароксабан: при пациенти с бъбречно увреждане

Xarelto®, единственото иновативно перорално антикоагулантно средство с проспективно тествана специфична дозировка при бъбречно нарушение (CrCl: 30-49 ml/min)

	Xarelto ROCKET AF (N=14 264) ²	Apixaban ARISTOTLE (N=18 201) ³	Edoxaban ENGAGE AF-TIMI 48 (N=21 105) ⁴	Dabigatran RE-LY (N=18 113) ⁵
Умерено бъбречно увреждане [†]	21%	15%	19%	19%

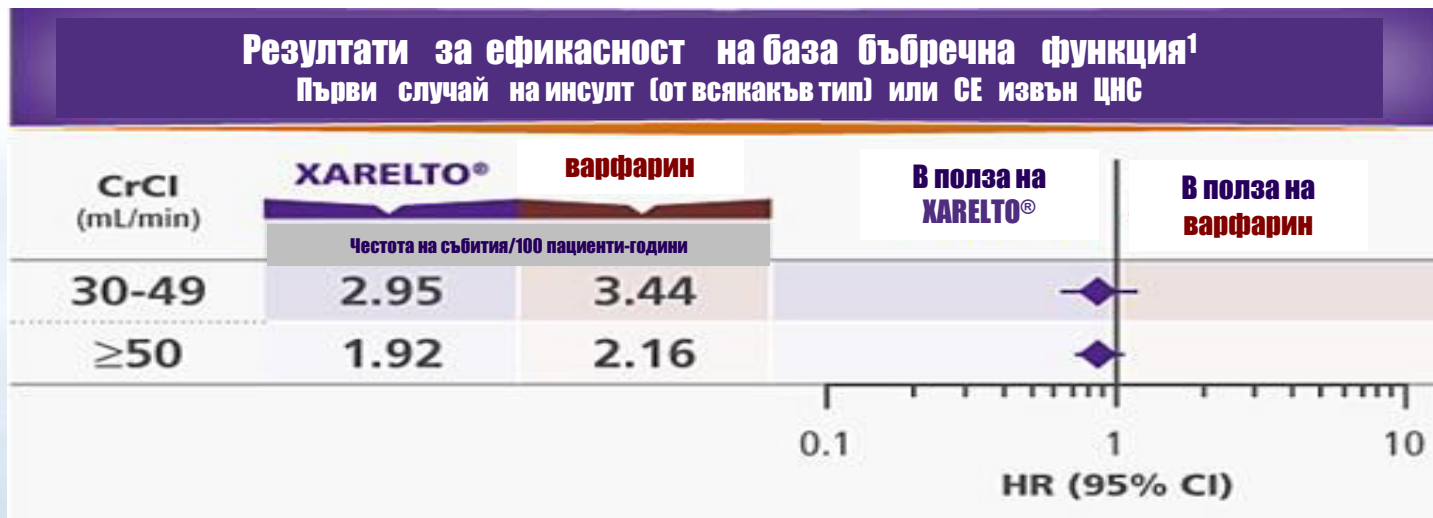
* Редуцирана доза апиксабан (2,5 mg два пъти дневно) се прилага само при 428 пациенти в групата на апиксабан (4,7%) в изпитването ARISTOTLE.² От тях само 382 имат CrCl of <50 ml/min

ROCKET AF: субгрупа при пациенти с умерено засегната бъбречна функция

Пациенти с ПМ и умерено нарушена бъбречна функция имат по-висока честота на инсулт и кървене в сравнение с тези със запазена бъбречна функция

Ривароксабан: Ефикасност при пациенти с бъбречно увреждане

- ◆ Резултатите за ефикасност при пациенти с умерено бъбречно увреждане, получаващи „ренална” доза ривароксабан (15 mg OD) са сходни с тези при пациенти с по-добра бъбречна функция (CrCl ≥ 50 mL/min), приемащи ривароксабан от 20 mg OD и сходни с тези от общото проучване

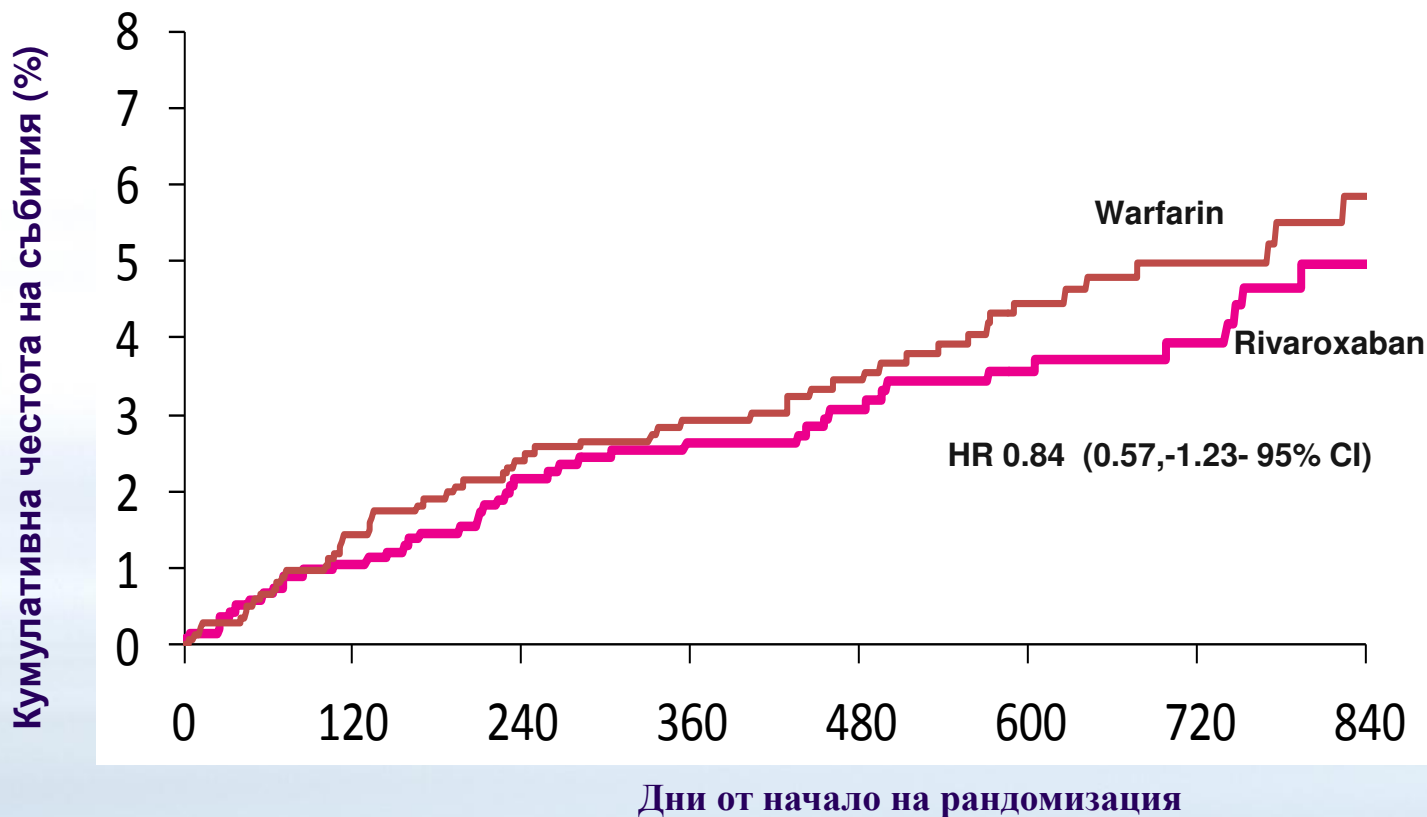


CI: доверителен интервал; CNS: централна нервна система; CrCl: креатининов клирънс; HR: коефициент на риска; OD: веднъж дневно.

1. Fox KAA, et al. *Euro Heart J* 2011;32:2387–2394; 2. Granger C, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.

ROCKET AF: инсулт и системен емболизъм при пациенти с CrCl 30–49 ml/min

Честота на събитията за година в (%), на база на пациенти спрямо протокола на проучването



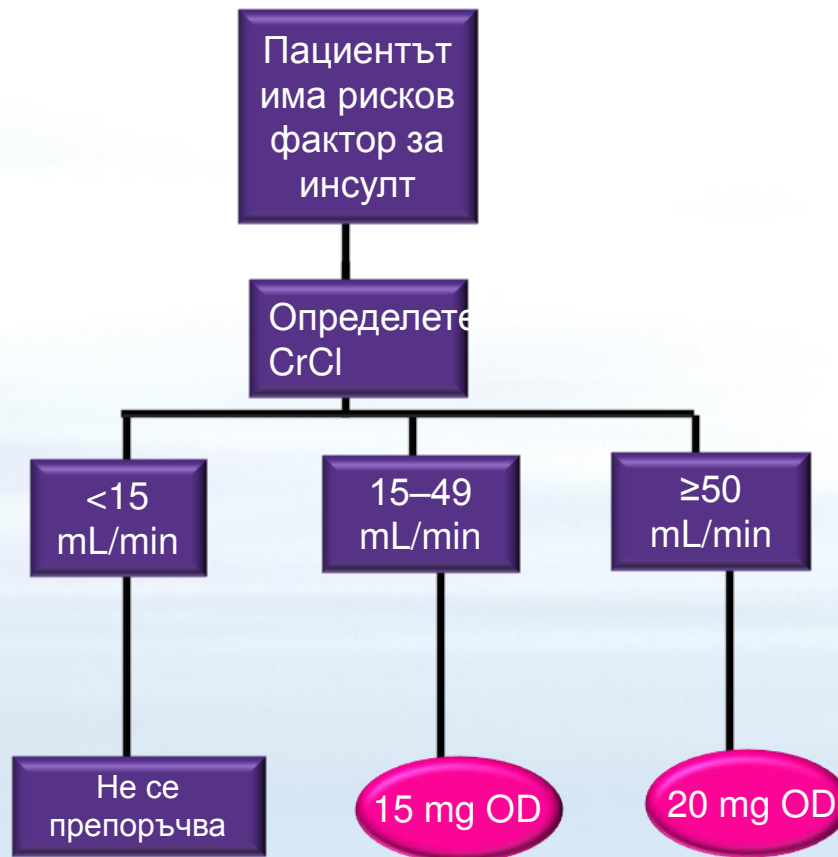
	Брой пациенти в риск:							
Rivaroxaban	1,434	1,226	1,103	1,027	806	621	442	275
Warfarin	1,439	1,261	1,140	1,052	832	656	455	272

ROCKET AF – пациенти с нарушена бъбречна функция

- ◆ Адаптираната доза в проучването ROCKET-AF води до понижаване честотата на инсулта в сравнение с коригирани дози на warfarin при по-ниска честота на интракраниалните и фатални хеморагии

Дозов режим на НОАК при пациенти с бъбречно увреждане.

Ривароксабан



CrCl: креатининов клирънс; OD: един път дневно.

*Xarelto® трябва да се използва внимателно при пациенти с CrCl 15–29 mL/min
Xarelto® SPC, January 2014.

ROCKET AF: субгрупа на пациенти с инсулт и ПНМК

- ◆ Цел на поданализа: да проучи ефикасността и безопасността на rivaroxaban при подгрупите с и без инсулт/ПНМК и да ги сравни с третираните с warfarin и общата популация в ROCKET AF поради: Факта, че лечебният ефект може да е различен при пациенти с вече преживян инсулт/ПНМК

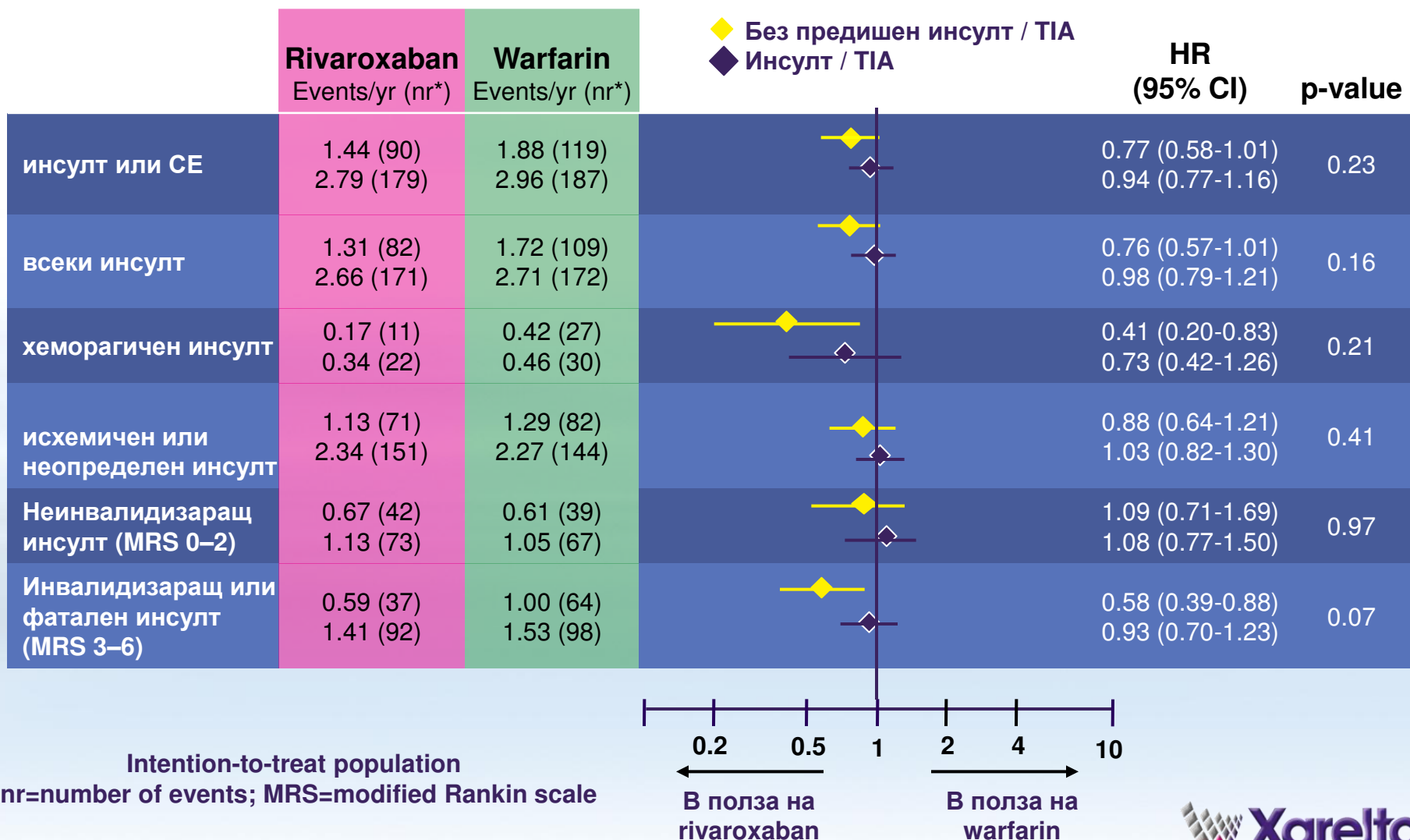
Тези пациенти са с по-висок риск от нов инсулт и по-висок риск от кървене

- ◆ Кохорти :
 - С преживян инсулт/ПНМК (инсулт кохорта) vs
 - Без преживян инсулт/ПНМК (кохорта без инсулт)
 - 7468 (52%) пациенти с предходен инсулт (n=4907) или ПНМК (n=2561)

Какви са пациентите в реалния живот?

- ◆ Диабет
- ◆ Бъбречно увреждане
- ◆ Предшестващ инсулт/преходна исхемична атака
- ◆ Лош къмплайанс спрямо лечението
- ◆ Едновременно приемани лекарства

ROCKET AF – поданализ на пациенти с инсулт и ПНМК (ITT)-1



ROCKET AF – поданализ на пациенти с инсулт и ПНМК - безопасност (Safety on-treatment)

	Rivaroxaban Events/yr (nr ^{**})	Warfarin Events/yr (nr ^{**})	◆ Без предишен инсулт / TIA ◆ Инсулт / TIA	HR (95% CI)	p-value
Първична крайна цел за безопасност - кървене	16.69 (785) 13.31 (690)	15.19 (743) 13.87 (706)		1.10 (0.99-1.21) 0.96 (0.87-1.07)	0.08
голямо кървене	4.10 (217) 3.13 (178)	3.69 (203) 3.22 (183)		1.11 (0.92-1.34) 0.97 (0.79-1.19)	0.36
фатално кървене	0.22 (12) 0.26 (15)	0.48 (27) 0.49 (28)		0.46 (0.23-0.90) 0.54 (0.29-1.00)	0.74
Интракраниален кръвоизлив	0.39 (21) 0.59 (34)	0.68 (38) 0.80 (46)		0.57 (0.34-0.97) 0.74 (0.47-1.15)	0.47
Мозъчен	0.24 (13) 0.45 (26)	0.52 (29) 0.54 (31)		0.46 (0.24-0.89) 0.84 (0.50-1.41)	0.16
Екстракраниален	0.18 (10) 0.17 (10)	0.30 (17) 0.35 (20)		0.61 (0.28-1.32) 0.50 (0.23-1.07)	0.73



Intention-to-treat популация
**брой събития

ROCKET AF – пациенти с инсулт и ПНМК - заключение

- ◆ Резултатите за ефикасност и безопасност показват последователност и еднопосочност, както при
 - пациентите с преживян инсулт/ТИА, така и
 - в цялата популация на проучването
- ◆ Подобни честота на кървене в двете рамена на проучването
 - фатално кървене и ИСН се явяват по-рядко при rivaroxaban
 - резултатите подкрепят употребата на rivaroxaban като алтернатива на warfarin за първична и вторична профилактика при ПМ

Какви са пациентите в реалния живот?

- ◆ Диабет
- ◆ Бъбречно увреждане
- ◆ Предшестващ инсулт/преходна исхемична атака
- ◆ Лош къмплайанс спрямо лечението
- ◆ Едновременно приемани лекарства

Една таблетка Xarelto® за профилактика на инсулт при ПМ

◆ Xarelto 20 mg od е избран за фаза III ROCKET AF проучването на база на резултатите от фаза II проучвания за дозата

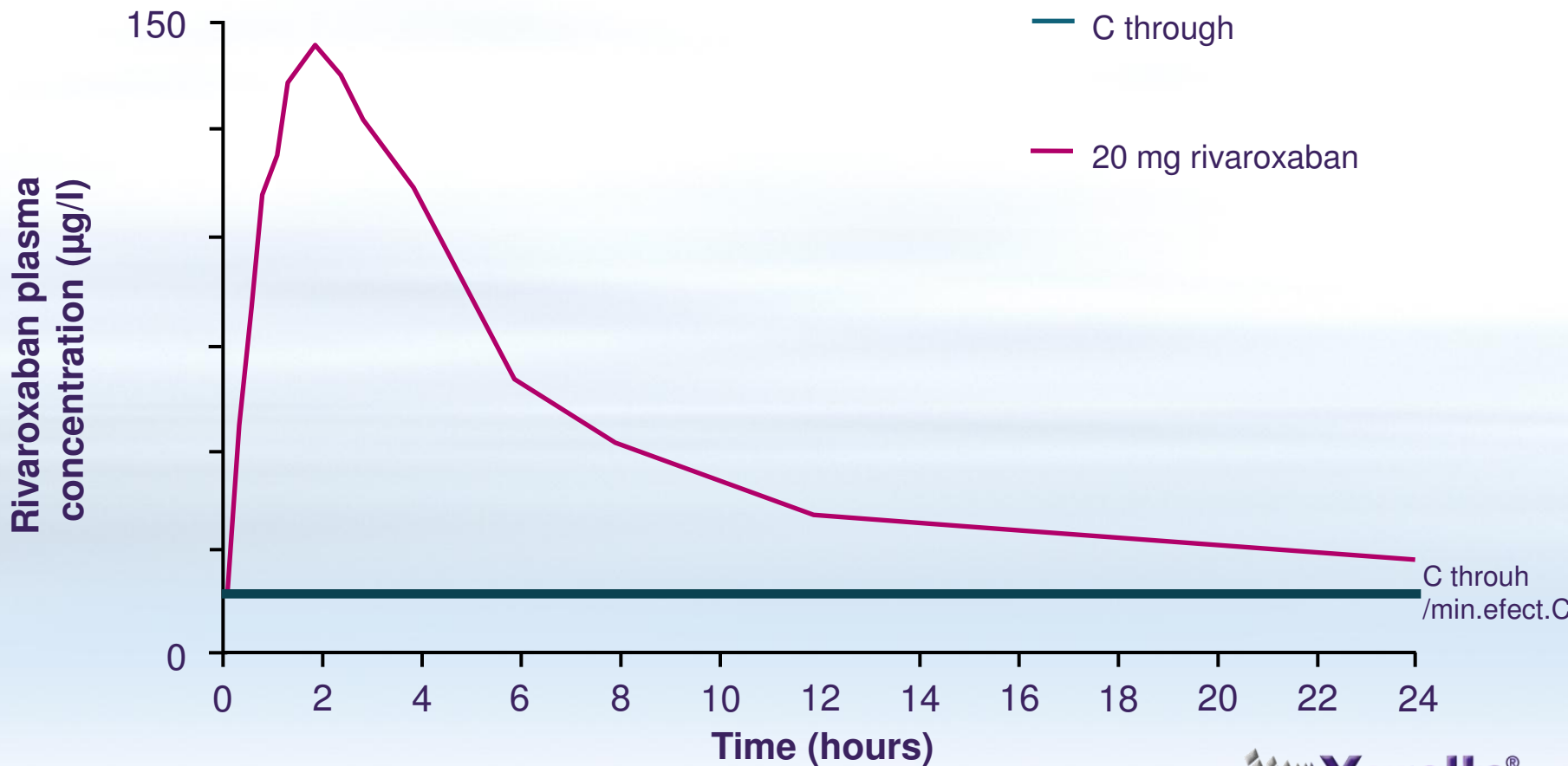
- Ранните клиничко-фармакологични проучвания показват, че Xarelto потиска производството на тромбин (и така продължава да превентира коагулацията) повече от 24 часа след прием

- Плазмените концентрации остават над минималната ефективна концентрация и по този начин се наблюдава 24-ва инхибиция на фактор Ха

- Xarelto 20 mg od води до по-ниска честота на кървене в сравнение 20mg bid

Xarelto – фармакокинетични показатели

Еднократна доза при здрави доброволци

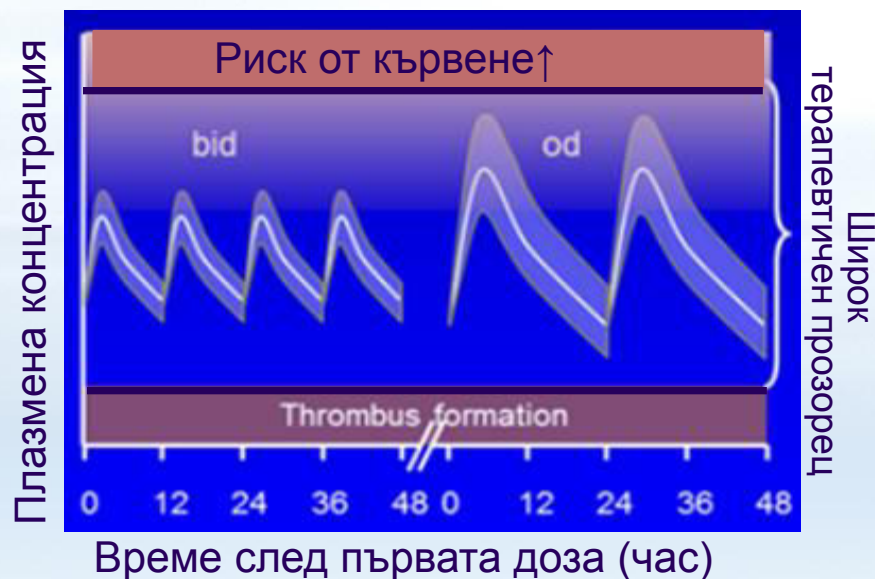


Определяне на дозовата честота

Основни аспекти

- ◆ Време на полуелиминиране
- ◆ Доза
- ◆ Обем на разпространение
- ◆ Свързване с плазмени протеини
- ◆ **Терапевтичен индекс**

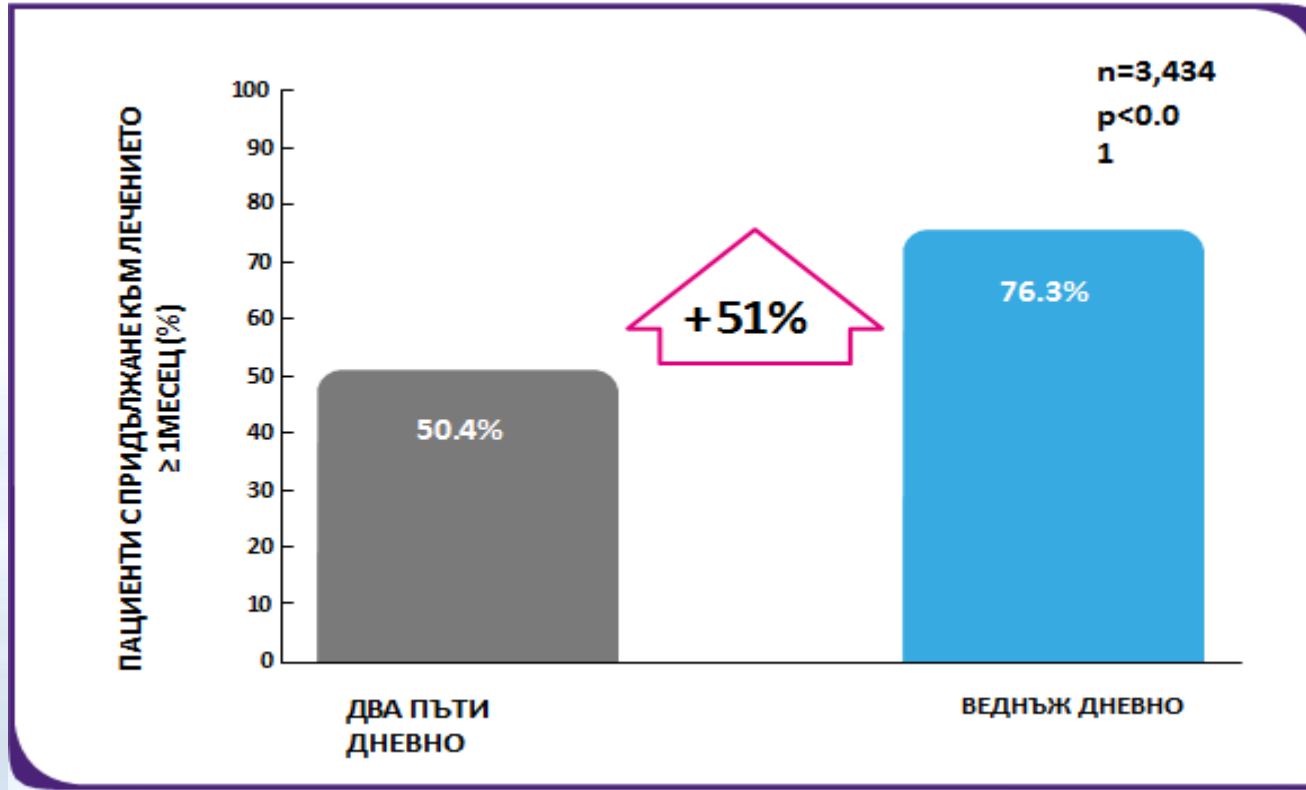
Еднократният дневен прием и високият C_{max} не са свързани с по-високо кървене при ПМ



Charite, R Kreutz

Xarelto[®]
rivaroxaban

Сигнификантно подобрение на придържането към лечението при еднократен дневен прием¹

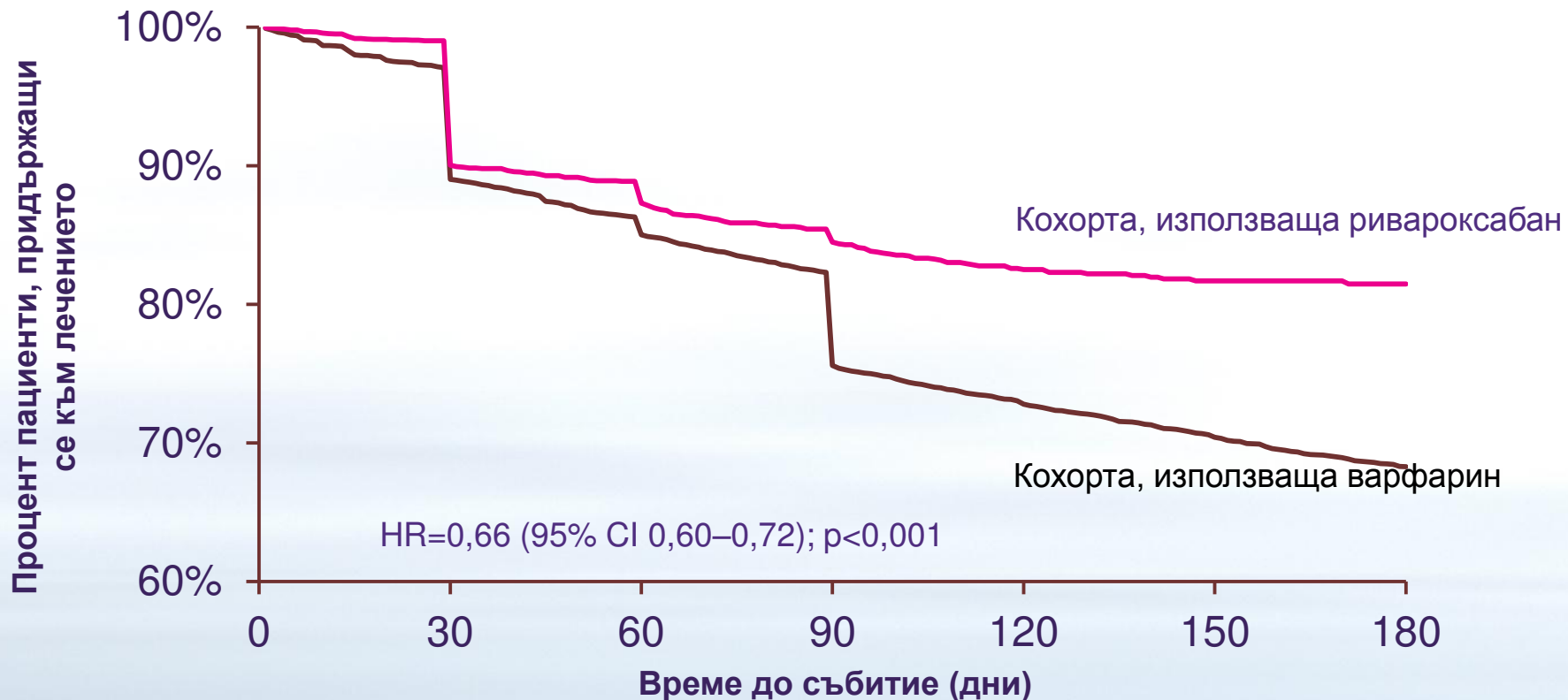


Мета-анализ на придържането към лечението при дългосрочна СС терапия, в това число антикоагулация. Пациентите са проследявани до 1 година.^a

“Времето” на придържане към лечението е измервано с помощта на електронно устройство Пациентите са били с хипертония (~48%), хиперлипидемия, стабилна ангина пекторис, сърдечна недостатъчност и антикоагулационна терапия (~10 за всяка%), коронарна артериална болест (~7%) и смесена кохорта с различни сърдечно-съдови нарушения (~4%).

1. Coleman C.I., Roberts M.S. et al. Curr Med Res Opin.2012;28(5):669-680

Данни от реалната практика показват по-добро спазване на терапевтичния режим с ривароксабан в сравнение с варфарин¹



„...съществуват доказателства, че фиксираните дози без редовна корекция след проследяване може да допринесат за подобро придържане към лечението, особено в дългосрочен план”²

*След 90 и 180 дни.

1. Laliberté F, et al. *Curr Med Res Opin.* 2014;**30**:1317–1325;
2. Ewen S, et al. *Clin Res Cardiol.* 2014;**103**:173–182.

Какви са пациентите в реалния живот?

- ◆ Диабет
- ◆ Бъбречно увреждане
- ◆ Хипертония
- ◆ Сърдечна недостатъчност
- ◆ Предшестващ инсулт/преходна исхемична атака
- ◆ Лош къмплайанс спрямо лечението
- ◆ **Остър коронарен синдром**
- ◆ Едновременно приемани лекарства

Остър коронарен синдром

- ◆ През май 2013 ЕМА разшири индикациите за приложение на Rivaroxaban като добави:
- ◆ Вторична профилактика на атеротромботични инциденти при пациенти с ОКС



ATLAS ACS 2-TIMI 51** с над 15 000 пациенти.

Данните от проучването показват, че добавянето на rivaroxaban 2.5 mg два пъти дневно към стандартната антитромбоцитна терапия – ниски дози ацетилсалицилова киселина (ASA) със или без тиенопиридини (clopidogrel или ticlopidine), намалява сигнификантно комбинирания краен показател за ефективност (сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт) при пациенти със скорошен ОКС, в сравнение със стандартната антитромбоцитна терапия.

Добавянето на Rivaroxaban в ниска доза
(2,5 mg bid) към стандартната антитромбоцитна
профилактика е ефикасна стратегия за
вторична профилактика на ОКС

Mega J.L. et al. NEJM; 2012;366(1),9-19

ESC STEMI Guidelines

Препоръчва се Rivaroxaban 2,5 mg bid в
комбинация с ASA и Clopidogrel

Steg PG. et al. Eur Heart J. 2012;33:2569-2619.

Пациенти с ПМ и ОКС

Reviews

Практически съображения за употреба на иновативни перорални антикоагуланти при пациенти с предсърдно мъждене

Irene Savelieva, MD A. John Camm, MD

Division of Cardiac and Vascular Sciences, St. George's University of London, London, United Kingdom

Address for correspondence:
A. John Camm, MD
Division of Clinical Sciences
St. George's University of London
Cranmer Terrace London SW17 0RE,
United Kingdom jcam@sgul.ac.uk

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES	
Изпитвани NOAC	Dabigatran 150 Dabigatran 110	Rivaroxaban	Apixaban	Apixaban	
Референтен медикамент	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Ацетилсалицилова к-на	
Относителен риск (95% CI) за NOAC vs референтен медикамент					
Миокарден инфаркт	1.29 (0.96-1.75)	1.27(0.94-1.71)	0.81 (0.63-1.06)	0.88 (0.66-1.17)	0.86 (0.50-1.48)

КАБ, предшестващ МИ или висок риск от ОКС/МИ

Да се обсъди терапия с положителен ефект при ОКС

Rivaroxaban

Какви са пациентите в реалния живот?

- ◆ Диабет
- ◆ Бъбречно увреждане
- ◆ Предшестващ инсулт/преходна исхемична атака
- ◆ Лош къмплайанс спрямо лечението
- ◆ Едновременно приемани лекарства

Лекарствени взаимодействия

Table 5 Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dosing

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ²⁹	No data yet	No effect ³⁰	No effect ^{27,31}
Digoxin	P-gp competition	No effect ³²	No data yet	No effect ³⁰	No effect ^{27,33}
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180% ²⁴ (reduce dose and take simultaneously)	No data yet	+53% (SR) ³⁰ (reduce dose by 50%) ^a	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ²⁴	+40% ^{5mPC}	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	No data yet	+80% ³⁰ (reduce dose by 50%) ^b	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12–60% ²⁴	No data yet	No effect ³⁰	No data
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70–100% (US: 2 × 75 mg)	No data yet	+85% (reduce dose by 50%) ^a	No data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140–150% (US: 2 × 75 mg)	+100% ^{5mPC}	No data yet	Up to +160% ²⁷
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ²⁷
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	No data yet	No data yet	No data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15–20%	No data yet	No data yet	+30–54% ^{26,27}
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{5mPC}	No data yet	Up to +153% ²⁷
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	–66% ³¹	–54% ^{5mPC}	–35%	Up to –50%
Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)	GI absorption	–12–30% ^{22–24}	No data yet	No effect	No effect ^{21,25}

EHRA ръководство – практически насоки за употреба на НОАК

- ◆ Започване на терапия
- ◆ Как се измерва ефекта
- ◆ Преминаване от друг антикоагулант
- ◆ Пациенти с хронично бъбречно увреждане
- ◆ Мерки при кървене
- ◆ Поведение преди хирургични интервенции

Стартиране на Rivaroxaban

- ◆ Клиничен профил на пациента
 - Предишно лечение
 - Риск от инсулт или VTE
 - ESC, CHEST, NICE, BACX
 - Риск от кървене
 - HAS-BLED
 - Предишен МИ, висок риск от ОКС
 - Преживян инсулт
 - Бъбречно увреждане
 - GI заболяване
- ◆ Предпочитания на пациента?

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Bleeding risk
0 – low risk
1–2 – moderate risk
≥3 – high risk

Как се измерва ефекта ?

- ◆ Не изисква рутинно мониториране
- ◆ Повечето показатели дават само качествена оценка
- ◆ За Ривароксабан - удължено протромбиново време
- ◆ При клинични показания нивата на Ривароксабан могат да бъдат измерени с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха

Превключване от VKA

◆ Обосновка на избора

- Лош контрол на INR
- Намаление на риска от кървене в критични органи
- Странични ефекти
- Прием на други медикаменти
- Предпочитание на пациента

Преминаване от VKA към ривароксабан

- ◆ Спрете VKA¹
- ◆ Измерете INR през подходящи интервали²
- ◆ Започнете ривароксабан само след като INR е $\leq 3,0$ (SPAF) или $\leq 2,5$ (DVT лечение)¹



Преминаване от един нов ОАС към друг

◆ Ако искате да смените нови ОАС:

Алтернативният нов ОАС може да бъде започнат, когато трябва да се приеме следващата доза, с изключение на ситуацията, при които се очакват плазмени концентрации по-високи от терапевтичните (напр. при пациент с бъбречно увреждане)“

Спиране на нови ОАС преди планирани инвазивни или хирургически процедури

Време за спиране на лечението преди процедурата^{1*}

Ривароксабан

Определяне на риска от кървене при пациента

Стандартен риск

Най-малко 1 ден

Голям риск от кървене или голяма операция

2-3 дни

Дабигатран

Определяне на риска от кървене при пациента

Стандартен риск

Определете CrCl

≤30 mL/min

2-5 дни

>30 до ≤50 mL/min

Най-малко 2 дни

>50 до ≤80 mL/min

1 ден

>80 mL/min

1 ден

Голям риск от кървене или Голяма операция

Определете CrCl

≤30 mL/min

>5 дни

>30 до ≤50 mL/min

4 дни

>50 до ≤80 mL/min

2-4 дни

>80 mL/min

2-4 дни

Апиксабан

Определяне на риска от кървене при пациента

Стандартен риск

Най-малко 1 ден

Голям риск от кървене или голяма операция

2-3 дни

▮ Препоръчително

⋮ Може да се прецени

*Препоръчва се VKA да бъдат спрени приблизително 5 дни преди операция.²

CrCl: креатининов клирънс; ОАС: перорален антикоагулант; VKA: антагонист на витамин К.

1. McMaster University Division of Hematology and Thromboembolism Clinical Protocols (and Reversals):

Rivaroxaban (http://fhs.mcmaster.ca/medicine/hematology/anticoag_rivaroxaban.htm); Dabigatran (http://fhs.mcmaster.ca/medicine/hematology/anticoag_dabigatran.htm); Apixaban. (http://fhs.mcmaster.ca/medicine/hematology/anticoag_apixaban.htm);

2. Douketis JD, et al. *CHEST*. 2012;141:e326S-e305S.

Интервенции с нисък риск от кървене¹

- ◆ Ендоскопия с биопсия
- ◆ Биопсия на простата или пикочен мехур
- ◆ ЕФИ или радиочестотна катетърна аблация за суправентрикуларна тахикардия
- ◆ Ангиография
- ◆ Имплантиране на ПМ или ICD (с изключение на случаите със сложна анатомия)

1. Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings
EHRA Practical Guide, Europace/2013/ 15, 625-651

Интервенции с висок риск от кървене¹

- ◆ Комплексна аблация в левите сърдечни кухини: изолиране на пулмонална вена, аблация при КТ
- ◆ Спинална или епидурална анестезия, диагностична лумбална пункция
- ◆ Гръдна хирургия
- ◆ Коремна хирургия
- ◆ Голяма ортопедична интервенция
- ◆ Чернодробна или бъбречна биопсия
- ◆ Трансуретрална резекция на простатата
- ◆ Бъбречна биопсия

1. Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings
EHRA Practical Guide, Europace/2013/ 15, 625-651

Интервенции, при които не е задължително да се прекрати ОАК¹

- ◆ Дентални интервенции: екстракция на 1-3 зъба, пародонтална хирургия, инцизия на абсцес, поставяне на импланти
- ◆ Офталмологични интервенции: катаракта, глаукома
- ◆ Ендоскопия без хирургия
- ◆ “Повърхностна” хирургия (напр. инцизия на абсцес, малки дерматологични ексцизии ...)

Провеждане на интервенцията 18-24 ч. след последния прием и Възстановяване на приема 6 часа по-късно

1. Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings
EHRA Practical Guide, Europace/2013/ 15, 625-651

НОАК: да се прекъсват или не ?

Резултати от Дрезденски НОАК регистър :

- ◆ 2,179 регистрирани пациенти, 595 (27,3%) са с проведени 863 процедури (15,6% minimal, 74,3% minor, and 10,1% major procedures)
- ◆ На 30 ± 5 ден след процедурите , честота на големи сърдечно-съдови инциденти е 1,0% от пациентите и честота на голямото кървене е 1,2%
- ◆ Честота е била по-висока при големите процедури (4,6 и 8,0%)
- ◆ Heparin bridging не е намалил сърдечно-съдовите събития, но е довел до сигнификантно по-високо ниво на голямо кървене (2,7%) в сравнение с no bridging (0,5%)
- ◆ **Продължаването или краткотрайното спиране на НОАК е безопасна стратегия при повечето инвазивни процедури**

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³,
Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶,
and Paulus Kirchhof^{7,8}

... Не е необходима “bridging” терапия при пациенти на лечение с НОАК, тъй като предсказуемостта намаляване на техния антикоагулантен ефект позволява ясно да се определи интервал от време за краткотрайно прекратяване на НОАК преди хирургична интервенция ...

Кога да се започне отново Xarelto след интервенция ?

EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[†]

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³, Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶, and Paulus Kirchhof^{7,8}

[†]Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; ²Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands; ³Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; ⁴Department of Neurology, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, Germany; ⁵Uppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ⁶Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; ⁷University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and ⁸Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Received 18 January 2012; revised 18 May 2012; accepted 28 May 2012; Online publication-ahead-of-print 26 April 2013

1. Процедури с бърза и пълна хемостаза:

Възстановяване на НОАК 6-8 часа след интервенцията

2. Голяма хирургия:

Възстановяването на приема на пълната доза НОАК

в периода от 48-72 ч. след интервенцията може да е

свързано с риск от кървене, превишаващ риска от СЕ

3. Операции, свързани с имобилизация:

- LMWH 6-8 часа след интервенцията (след пълна хемостаза)

- НОАК 48-72 часа след интервенцията

Поведение при кървене в хода на лечение с ривароксабан

Леко/локално кървене

Локални мерки за хемостаза (напр. компресиране)
Преценка на необходимостта от спиране на ривароксабан

Тежко, неживотозастрашаващо кървене

Спиране на ривароксабан
Местно компресиране
Оценка на хирургическа интервенция
Оценка на поддържащи мерки

- Заместване на течности
- Поддръжка на хемодинамиката
- Трансфузия

Оценка на други мерки

- Въглен
- Хемостатични мерки (PCC, FFP, rFVIIa)

Животозастрашаващо кървене

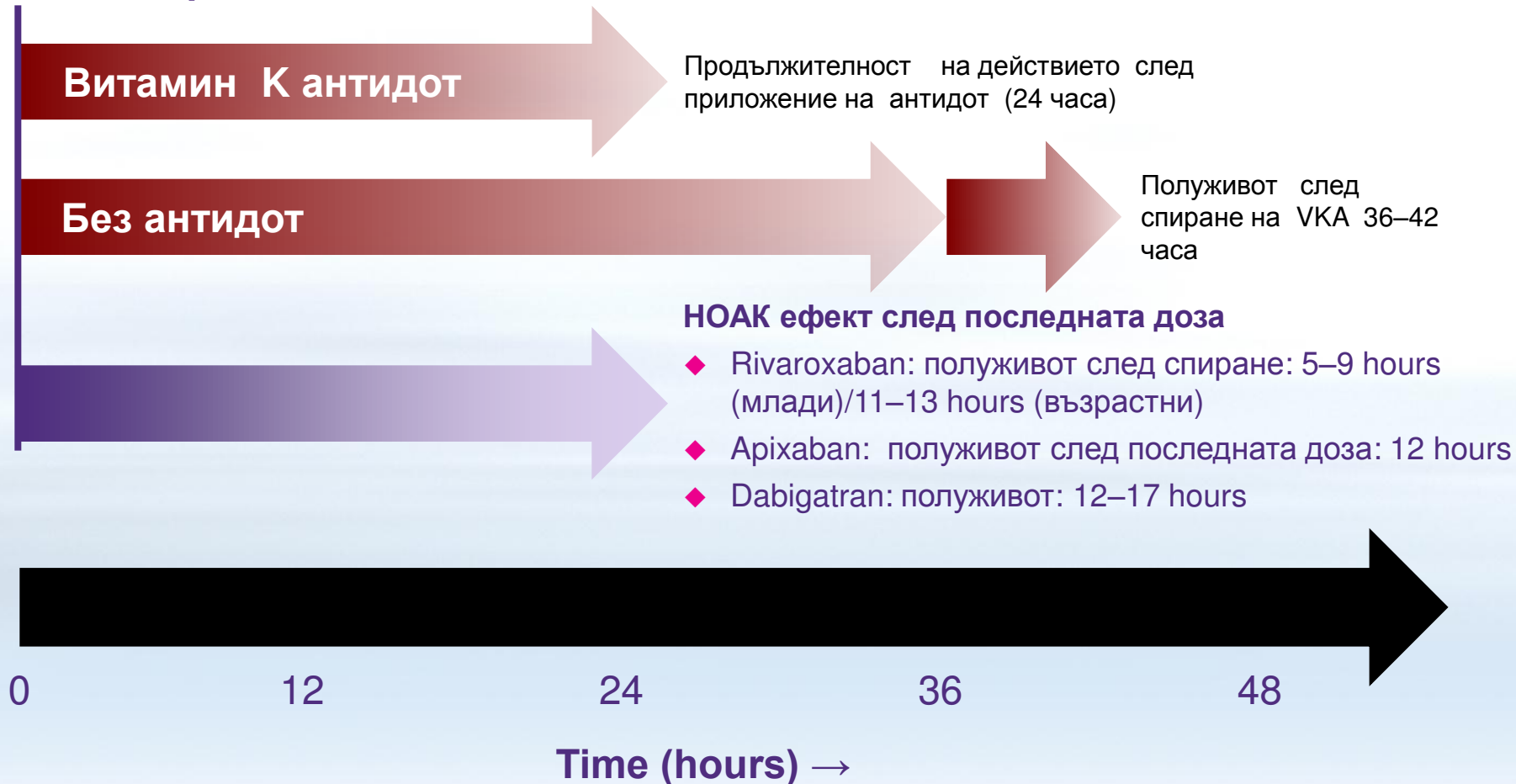
Спиране на ривароксабан
Операция, ако е възможно
Агресивни поддържащи мерки

- Поддръжка на хемодинамиката
- Трансфузия
- Хемостатични мерки (PCC, FFP, rFVIIa)

FFP: прясна замразена плазма; PCC: концентрат на протромбин комплекс; rFVIIa: рекомбинантен фактор VIIa.
Адаптирано по Haas S, et al. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;**10**:101–114.

Обратимост на антикоагулацията

Последно приложена доза



Ruff CT, et al. : a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;**383**:955-62.

Обратимост на антикоагулацията

Спиране на 'Rivaroxaban' ще позволи нормализиране на коагулационните параметри в рамките на един ден ...
Което е съпоставимо като ефект с даването на вит. К на пациенти, приемащи VKA

Rivaroxaban намалява значително голямото кървене, кървенето в критични органи и фаталното кървене в сравнение с warfarin

Кървене на фона на rivaroxaban в реалната практика

- ◆ Неселектирани пациенти с AF
- ◆ 1,194 пациенти с rivaroxaban OD в проспективно проведен Дрезденски регистър
- ◆ Честота на инсулт 1,4% (1,7% in ROCKET AF)
- ◆ Честота на голямо кървене 3,4% (3,6% in ROCKET AF)
 - Честота на голямо кървене при VKA в рутинната клинична практика е 8%
- ◆ **До момента, данните от реалната клинична практика потвърждават данните от ROCKET AF**

Потвърдена безопасност на Rivaroxaban в реалната практика

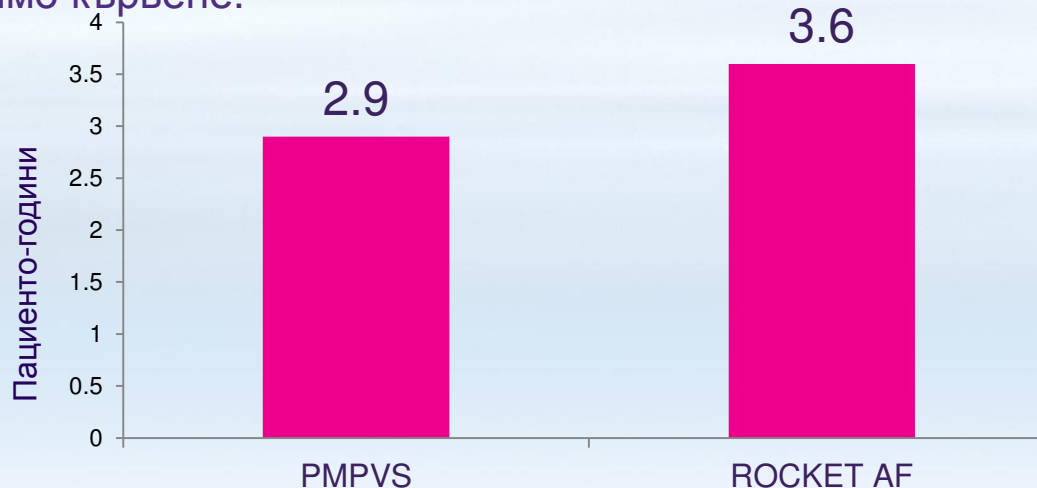
Проучване за безопасността на rivaroxaban при 27 467 пациенти с не-клапно ПМ за превенция на инсулт и СЕ

◆ **Цели:** Да се оцени **голямото кървене** при пациенти с не-клапно ПМ в реалната клинична практика

◆ **Резултати:**

- 1,3-годишен анализ (27,467) докладвани 496 случая на голямо кървене 2,86 / пациенто-години, (95% CI:2,61-3,13)

- В **ROCKET AF** проучването Rivaroxaban се свързва с 3,6 /100 пациенто-години инциденти на голямо кървене.



Заклучение

- ◆ Доказана протекция на инсулт и СЕ при рискови популации пациенти с ПМ¹
- ◆ Сигнификантно намаление на епизодите на вътречерепно кървене, кървене от критичен орган и фатално кървене¹
Rivaroxaban данните от регистрите потвърждават ниската честота на големи кървенета в реалната клинична практика
- ◆ Доказана протекция при пациенти с умерено бъбречно увреждане^{1,2}
- ◆ Най-удобен прием
- ◆ Най-изписваният нов антикоагулант - над 12 милиона пациенти, лекувани с Xarelto[®] за 5 показания³



1. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–891
2. Fox KA et al. Eur Heart J 2011; 32 (19): 2387-2394
3. IMS Health MIDAS, Database