

Nová antikoagulancia v klinické praxi

Jiří Vítovec

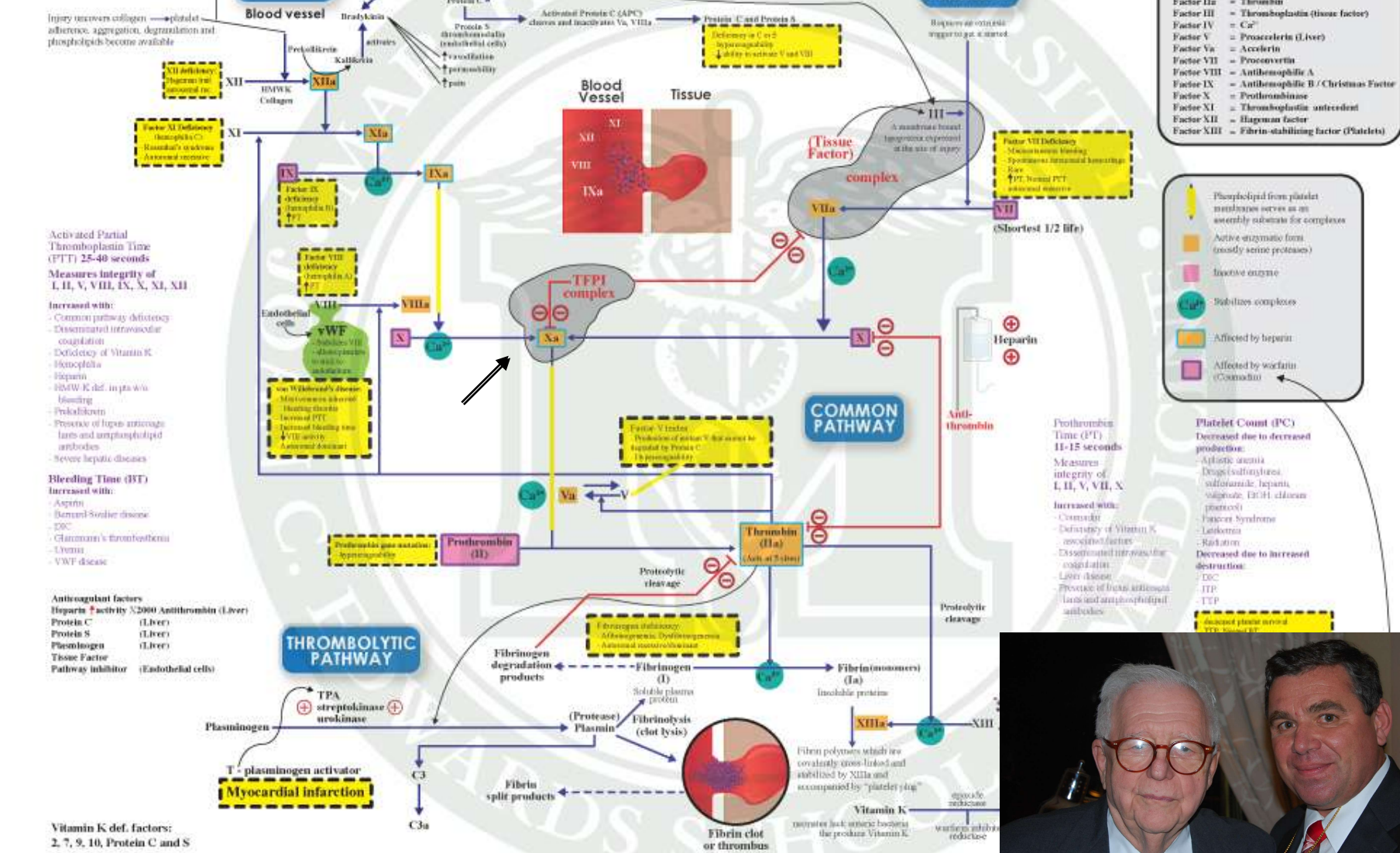
1. interní kardiologická klinika LF MU a ICRC FN u sv. Anny v Brně



Q: What prevents blood from clotting throughout the body if it is filled with clotting factors?
 - Inactive form
 - Need components from injured tissue

Coagulation Cascade

Process of clot formation at the site of a blood vessel injury



Coagulation Factors	
Factor I	= Fibrinogen (Liver)
Factor Ia	= Fibrin
Factor II	= Prothrombin (Liver)
Factor IIa	= Thrombin
Factor III	= Thromboplastin (tissue factor)
Factor IV	= Ca ²⁺
Factor V	= Proaccelerin (Liver)
Factor Va	= Accellerin
Factor VII	= Proconvertin
Factor VIII	= Antihemophilic A
Factor IX	= Antihemophilic B / Christmas Factor
Factor X	= Prothrombinase
Factor XI	= Thromboplastin antecedent
Factor XII	= Hageman factor
Factor XIII	= Fibrin-stabilizing factor (Platelets)

Legend:

- Phospholipid from platelet membranes serves as an essential substrate for complexes
- Active enzymatic form (mostly active proteases)
- Inactive enzyme
- Stabilizes complexes
- Affected by heparin
- Affected by warfarin (Coumadin)

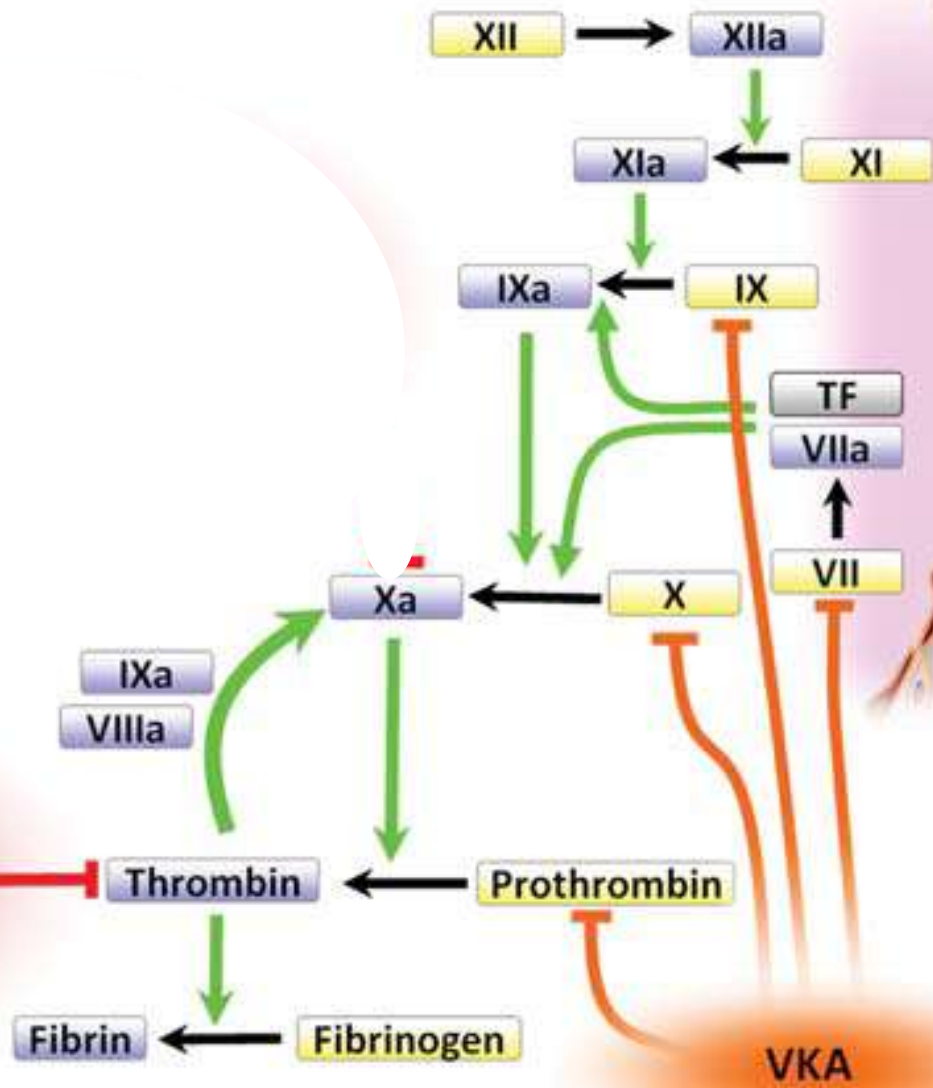
Prothrombin Time (PT)
 11-15 seconds
 Measures integrity of I, II, V, VII, X
 Increased with:
 - Coumadin
 - Deficiency of Vitamin K, associated factors
 - Disseminated intravascular coagulation
 - Liver disease
 - Presence of lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies

Platelet Count (PC)
 Decreased due to decreased production:
 - Aplastic anemia
 - Drugs (sulfonamides, sulfonamide, heparin, valproate, DDT, chloramphenicol)
 - Patient syndrome
 - Leukemia
 - Radiation
 Decreased due to increased destruction:
 - DIC
 - TTP
 - TTP
 - Increased platelet survival (TTP, DIC, HIT)

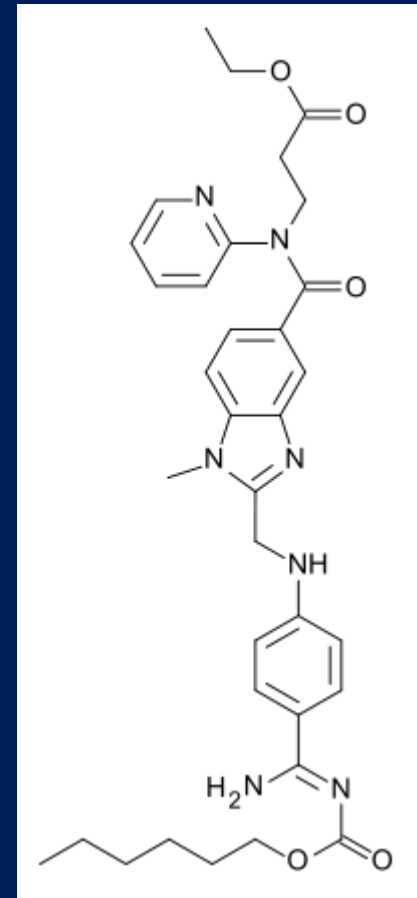


Vitamin K def. factors:
 2, 7, 9, 10, Protein C and S

**Dabigatran
etexilat**



dabigatran etexilát



dabigatran etexilát

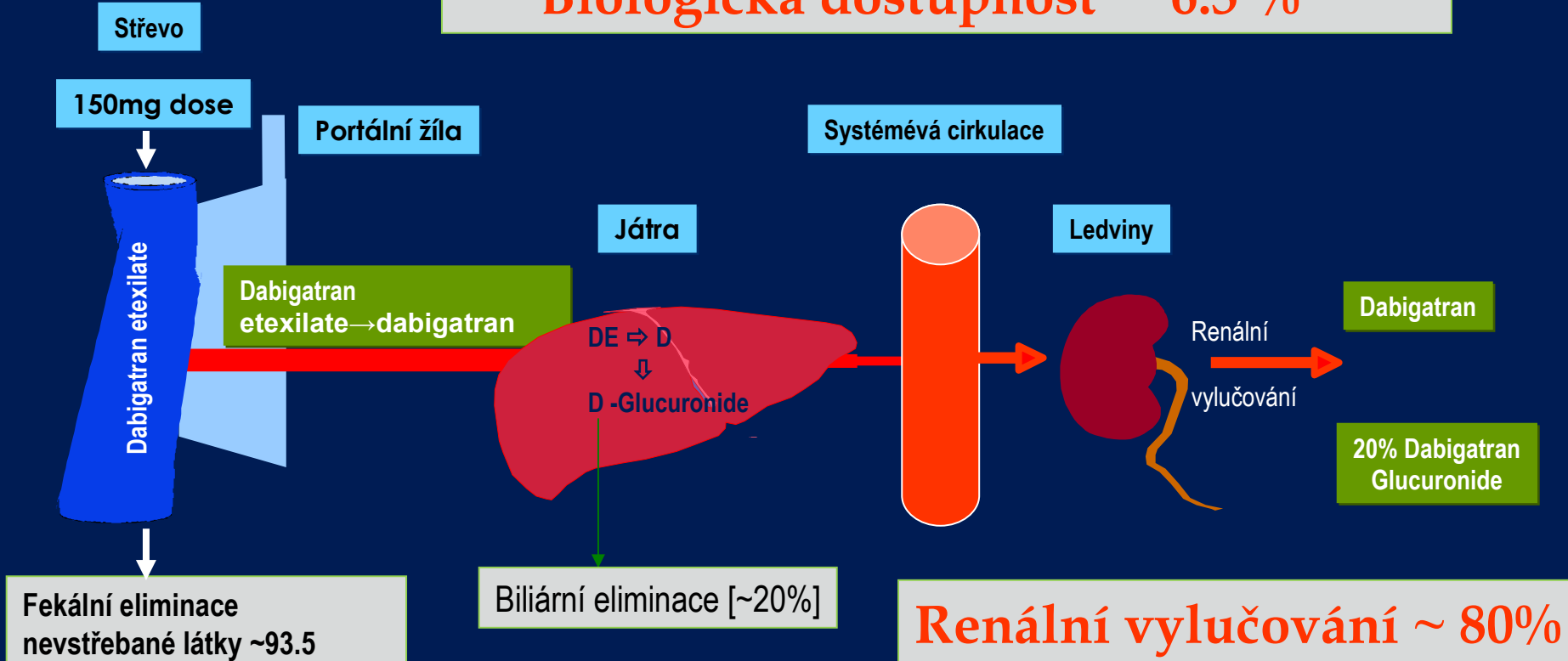
- ➡ Perorální přímý, reverzibilní, perorální inhibitor trombinu IIa
- ➡ Inhibuje volný i vázaný trombin a trombinem navozenou agregaci destiček
- ➡ Rychlý nástup účinku (0,5-2 hod., pooperační období 6 h.)
- ➡ Rychlé odeznění účinku - biologický poločas 12-14 hod.

dabigatran etexilát

- ➔ Vylučování ledvinami 85%
- ➔ Minimum lékových interakcí (pouze glykoprotein P), žádné s potravou
- ➔ Při fixní dávce nevyžaduje laboratorní monitorování
- ➔ Předvídatelná farmakokinetika, není ovlivněna věkem, váhou, pohlavím

Farmakokinetika dabigatranu

Biologická dostupnost ~ 6.5 %

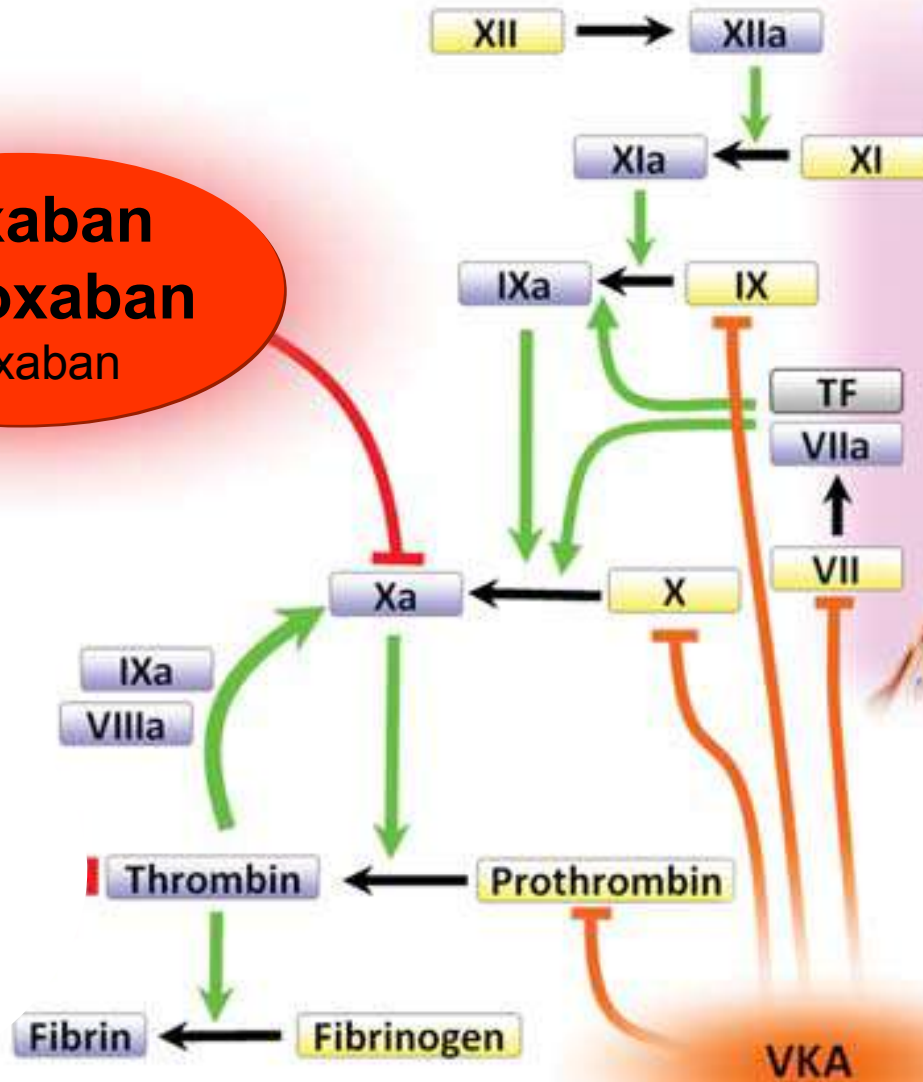


Není metabolizován v systému CYP450

DE = Dabigatran etexilate
D = Dabigatran

Stangier et al. The Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007, DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899

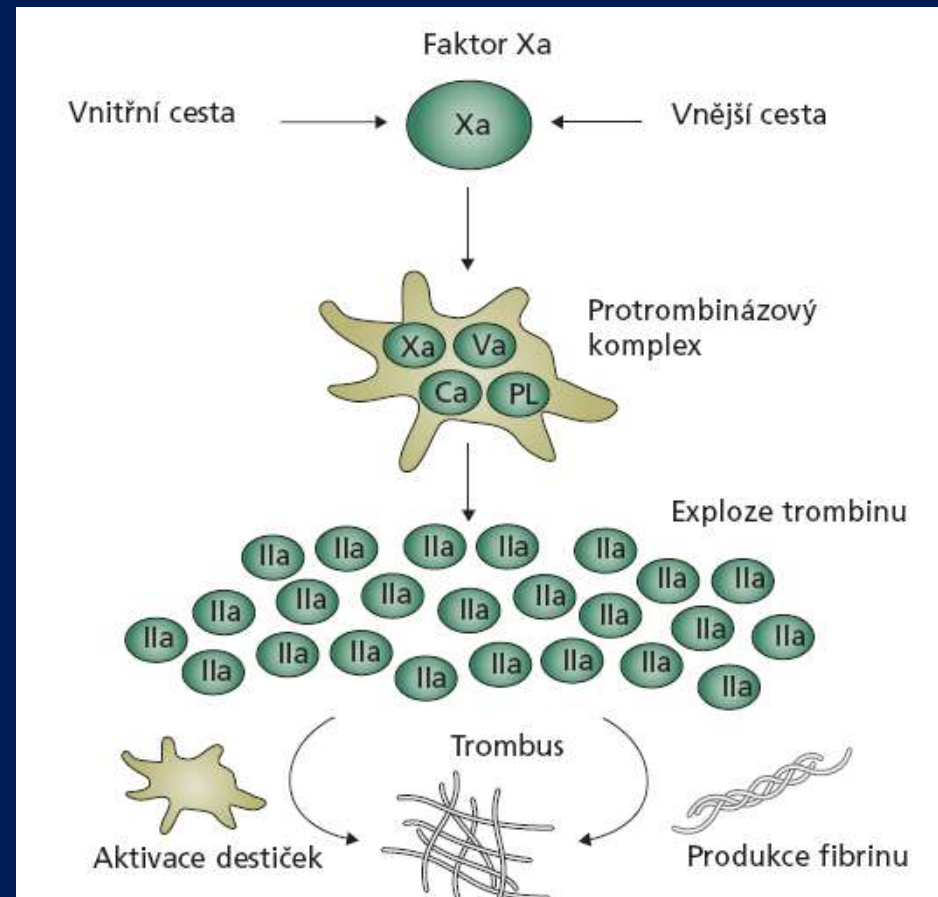
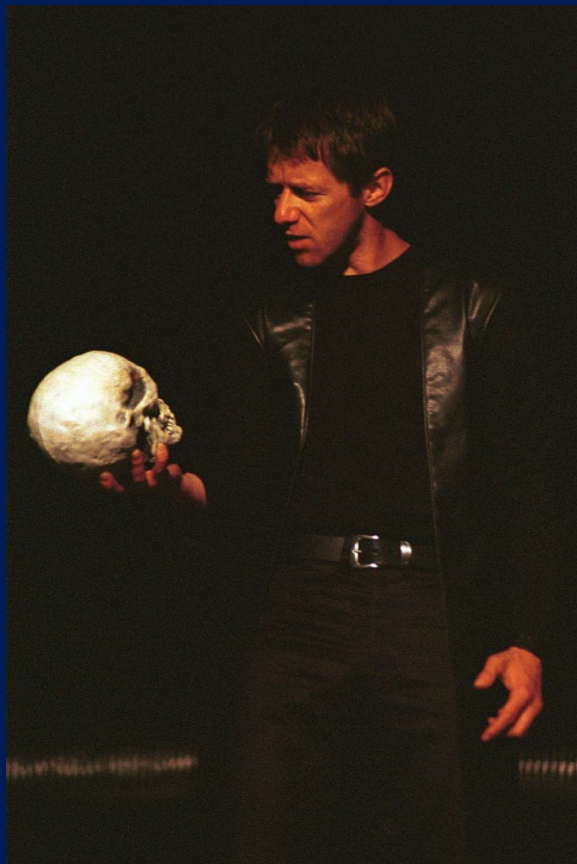
apixaban
rivaroxaban
edoxaban



Faktor Xa: klíčový bod koagulační kaskády

Faktor Xa: Iniciátor „exploze“ generace trombinu

1 molekula faktoru Xa může generovat ~ 1000 molekul trombinu

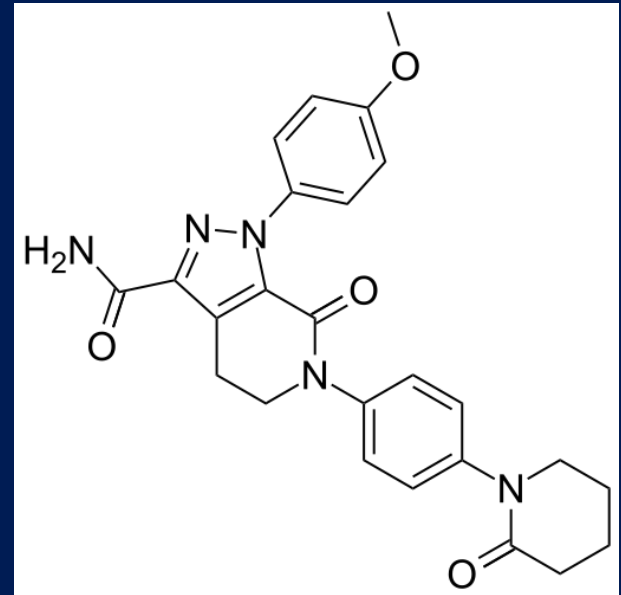
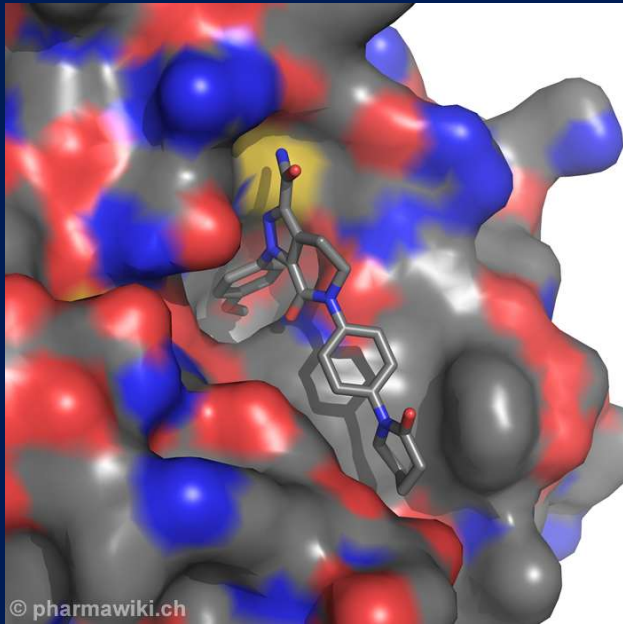


Faktor Xa je atraktivní cíl antitrombotik



- ▶ Inhibice faktoru Xa účinně předchází „explozi“ generace trombinu
- ▶ Inhibitory Xa neblokují existující trombinovou aktivitu. **To umožní aktivaci proteinu C a S**
- ▶ Inhibice faktoru Xa je spojována se širším terapeutickým oknem a absencí rebound fenomenu

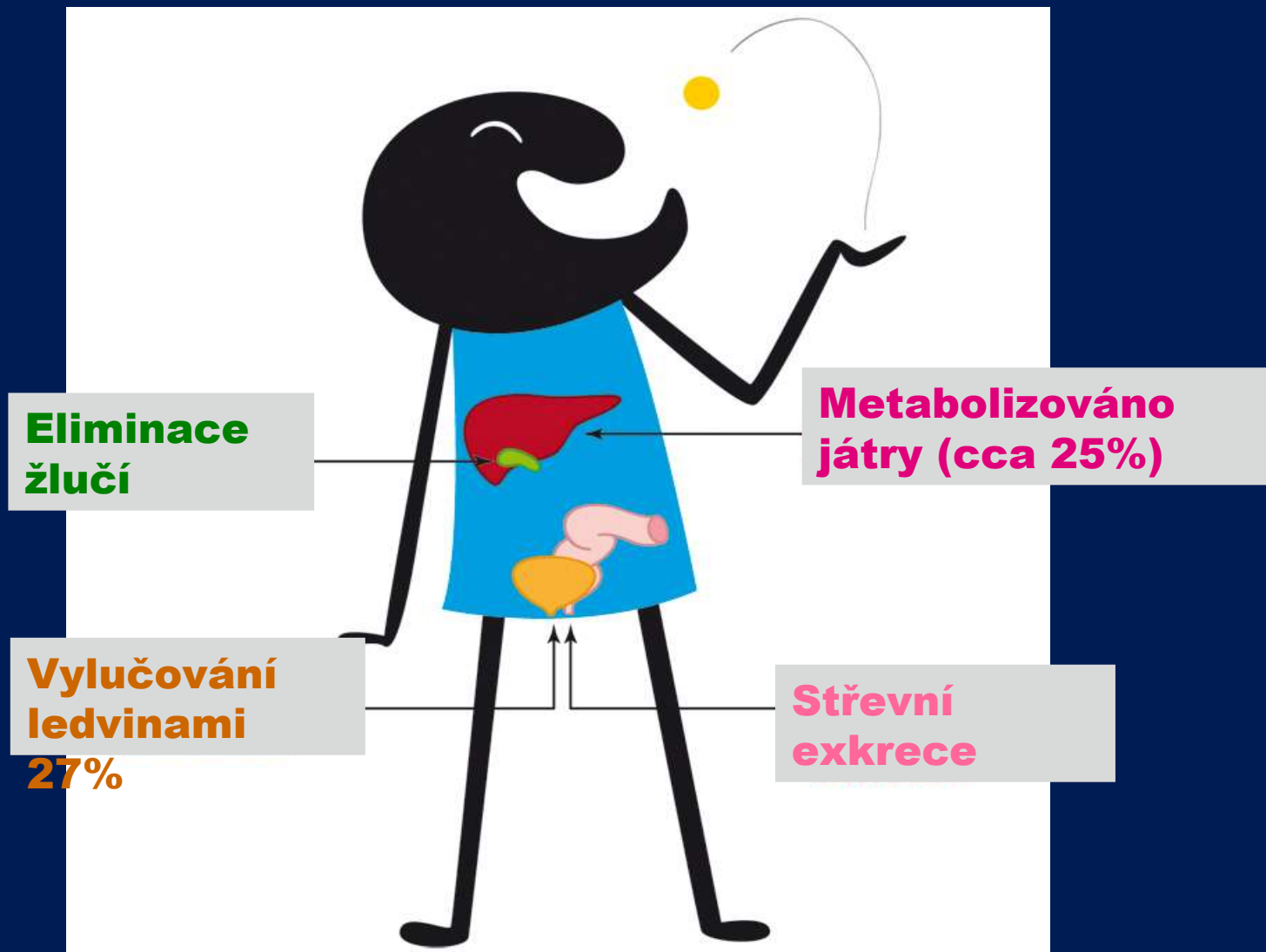
apixaban



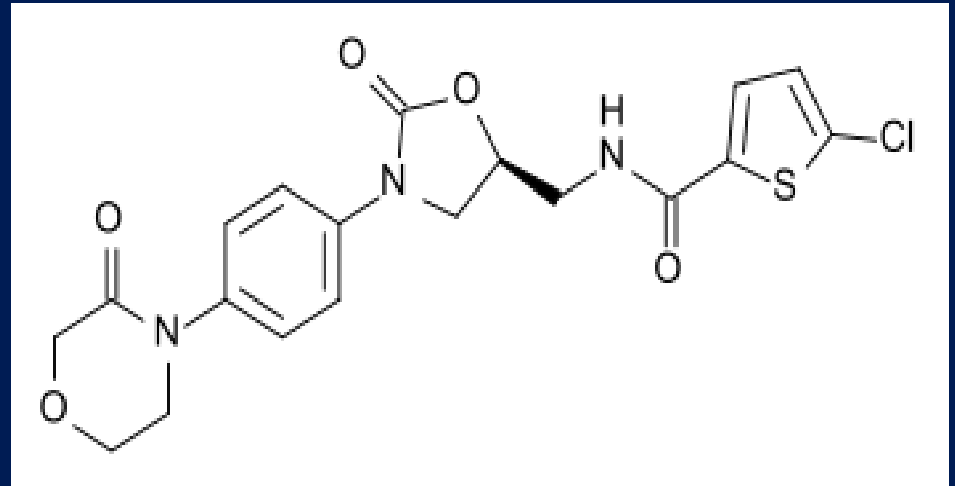
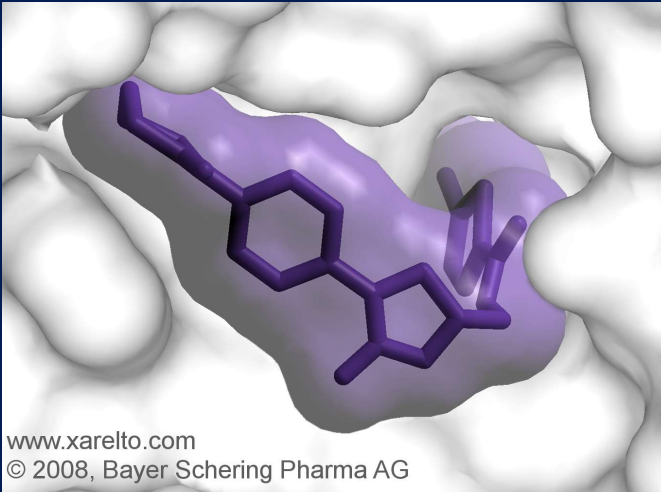
Apixaban: selektivně inhibuje Xa

- ☛ vysoce selektivní inhibice fXa
- ☛ biologická dostupnost: $\approx 50\%$
- ☛ rychlá absorpce (T_{\max} 3 - 4h)
- ☛ žádná interakce s jídlem
- ☛ half-life: $T_{1/2} \approx 12$ h
- ☛ není to prodrug a nemá aktivní metabolity
- ☛ není pozorovaná orgánová toxicita
- ☛ 27% látky je vylučováno ledvinami

Eliminace apixabanu



rivaroxaban



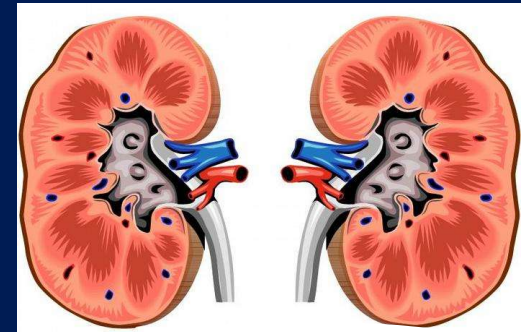
Farmakokinetika rivaroxabanu

Biologická dostupnost	80-100% (s jídlem)
Tmax	2-4 hodiny
T1/2	5-9 u mladších, 11-13 u starších
Vazba na plazmatické bílkoviny	92-95%
VD	50 litrů
Metabolismus v játrech	2/3 za vzniku inaktivních metabolitů
Vylučování žlučí	1/3
Vylučování ledvinami	1/3 jako nezměněná látka, 1/3 jako neaktivní metabolit

Rivaroxaban – duální eliminace

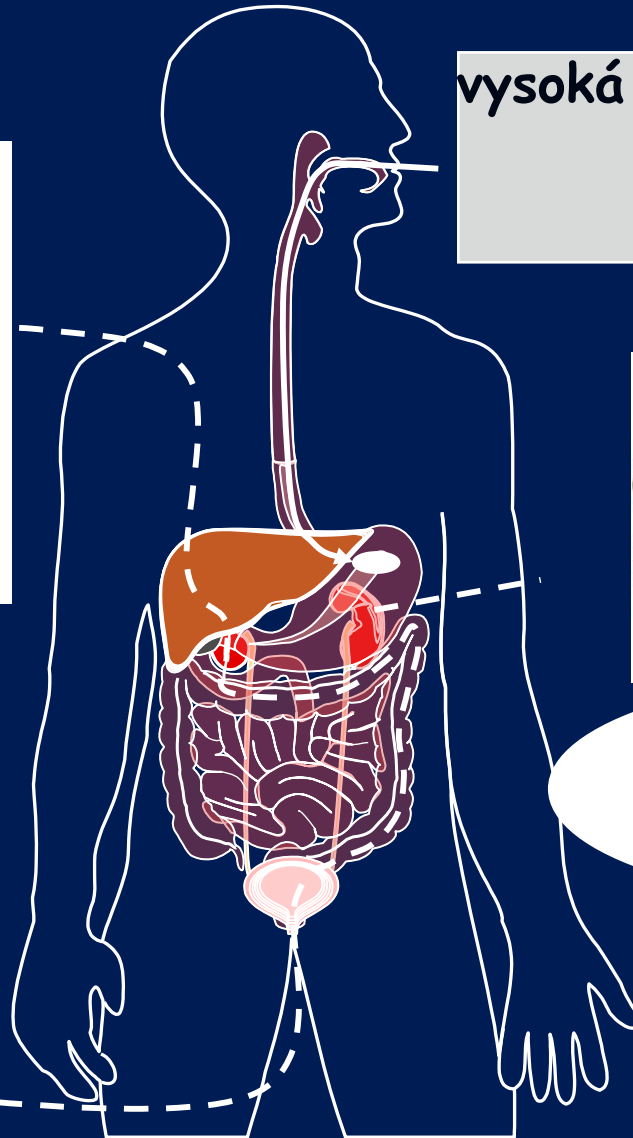
vysoká biologická dostupnost
~ 80%

~ 2/3 dávky
metabolizováno



~ 1/3 dávky
vylučována nezměněna

žluč / feces:
~1/3 dávky jako metabolit





Monitoring of new oral anticoagulants (NOAC)

- ▶ nebyla prokázána závislost komplikací na testech koagulace
- ▶ **proto nemá smysl rutinně monitorovat**
- ▶ INR je ovlivněno, ale hodnoty nedávají žádný smysl

Co antidotum???

Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate

A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects

Elise S. Eerenberg, MD; Pieter W. Kamphuisen, MD; Meertien K. Sijpkens, BSc;
Joost C. Meijers, PhD; Harry R. Buller, MD; Marcel Levi, MD

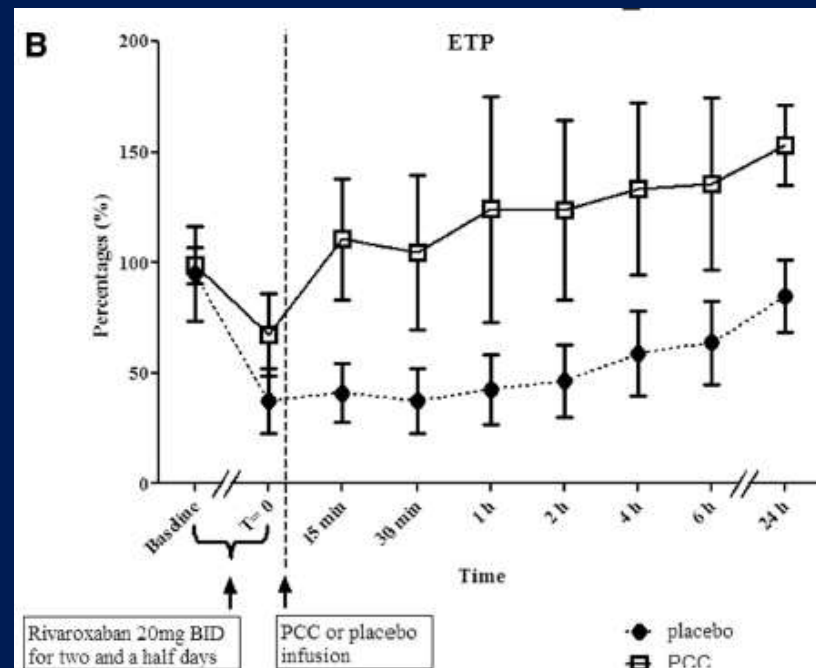
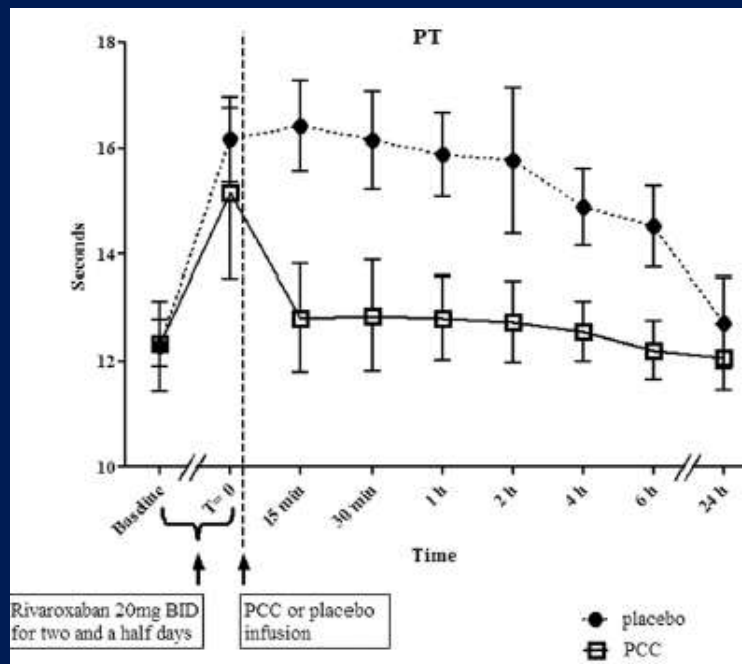
Hypotéza: koncentrát prothrombinového komplexu (PCC) by měl zabránit antikoagulační efektu inhibitorů faktorů IIa a Xa, protože PCC obsahuje faktory II, VII, IX a X ve vysoké koncentraci a obecně zvyšuje tvorbu trombinu.

Co antidotum???

Cofact (Sanquin Blood Supply, Amsterdam, the Netherlands) je neaktivovaný PCC získaný z lidské plazmy. Obsahuje vysokou koncentraci prokoagulačních faktorů II, VII, IX a X a dále přirozené antikoagulační proteiny C a S a také antitrombin

Co antidotum???

Prothrombin complex concentrate (PCC)



PT protrombine time
ETP Endogenous Thrombin Potential

Co antidotum???

Závěr

Prothrombin complex
concentrate bezprostředně
a kompletně ruší
antikoagulační aktivitu
rivaroxabanu u zdravých
osob

Lékové interakce

Apixaban

Používat s opatrností:

- se silnými indukt CYP3A4 a P-gp
- u starších pacientů s ASA
- u pacientů se závažnou renální nedostatečností (CrCl 15-29 mL/min) v monoterapii nebo současně na aspirinu
- u pacientů, kteří jsou současně léčeni nesteroidními protizánětlivými léky (kyselina acetylsalicilová a jiné)

Přípravek se nedoporučuje:

- u pacientů, kteří jsou současně léčeni - celkově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 and P-gp
- Jinými inhibitory agregace destiček nebo jinými antitrombotickými látkami (LMWH, hepariny, fondaparinux, klopidogrel, warfarin) a perorální antikoagulancia

Rivaroxaban

Používat s opatrností :

- se silnými induktory CYP3A4 a P-gp
- u pacientů se závažnou renální nedostatečností (CrCl 15-29 mL/min)
- u pacientů léčených přípravky ovlivňujícími hemostázu aspirin, protidestičková léčba

Přípravek se nedoporučuje:

- U pacientů, kteří jsou současně léčeni - celkově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 and P-gp
- Jinými inhibitory agregace destiček nebo jinými antitrombotickými látkami

Dabigatran

Doporučuje pacienty sledovat:

- NSAIDs (aspirin)
- Clarithromycin
- m <50kg a >100kg

Používat s opatrností:

- se silnými induktory P-gp
- se silnými inhibitory P-gp
- u pacientů s poruchou funkce ledvin (CrCL 30-50ml/min)
- pacienti starší 75 let

Léková interakce s::

- Amiodarone
- Verapamil
- Quinidine

Přípravek je kontraindikován: u pacientů se závažnou renální nedostatečností (CrCl < 30 mL/min]

Farmakodynamické interakce NOAC



Zvýšené riziko krvácení při
podávání léků ovlivňujících
krevní srážlivost,

Doporučuje se opatrnost

HEPARIN, LWHM,

FONDAPARINUX,

TICAGRELOR, PRASUGREL,

CLOPIDOGREL, NSAID,

ASA

Srovnání farmakologických vlastností nových perorálních antikoagulancií

	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Mechanismus účinku	přímý perorální inhibitor trombinu	přímý perorální Inhibitor Xa	přímý perorální Inhibitor Xa
Biolog. dostupnost	6,5%	67–86%	cca 50%
t _{1/2}	12–14 h.	5 –13 h.	cca 12 h.
T _{max}	0,5–2 h.	2–4 h.	3–4 h.
Možné lékové interakce	silné inhibitory P-gp	silné inhibitory CYP3A4/P-gp	silné inhibitory CYP3A4/P-gp
Vazba na plazmat. bílkoviny	34-35%	92–95%	87%
Vylučování	80% renálně	33% renálně	27% renálně

Srovnání SPC indikací nových perorálních antikoagulancií

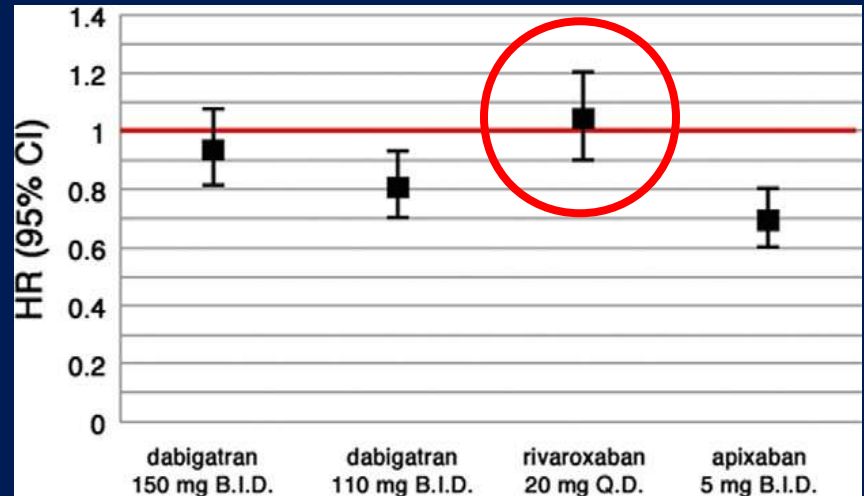
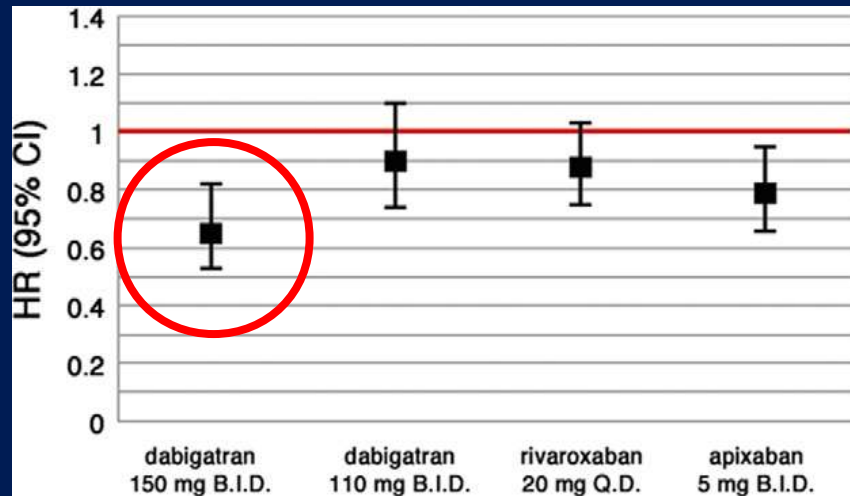
	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Fibrilace síní	2x 150 (110) mg	1x 20 (15) mg	2x 5 (2,5) mg
Hluboká žilní tromboza	zatím NE	2x15 mg 3 T 1x20mg	zatím NE
Plicní embolie	NE	-“-	NE
Prevence TEN po ortoped. operacích	2 x 110 mg	1 x 10 mg	2 x 2,5 mg
AKS	NE	ČR NE EMA 1 x 2,5 mg	NE
Umělé srdeční chlopně	NE	NE	NE

Tak které nové AK je nejlepší?



Trial	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
n=	18,113 (3 arms)	14,264	18,201
Drug (Brand name)	Dabigatran (Pradaxa) 150 mg bid	Rivaroxaban (Xarelto) 20 mg qd	Apixiban (Eliquis) 5 mg bid
Trial design, randomized	Open label	Double blind, double dummy	Double blind, double dummy
Mean Age (yrs)	71.5	73	70
Male ratio	63.6%	60.1%	65.3%
Previous CVA	20%	54.7%	18.9%
CHADS score	2.1	3.5	2.1
% 0-1	32%	0%	34%
% ≥ 3	33%	87%	30%
TTR (%) median/mean	? / 64%	57.8% / 55%	66.0% / 62.2%
Efficacy % vs warfarin (CVA or SE)	1.71 vs. 1.11 $p < .001$ NNT = 167	2.42 vs. 2.12 $p = .12$	1.60 vs. 1.27 $p < .001$ NNT = 303
Major Bleeding %	3.57 vs. 3.32 $p = 0.31$	3.45 vs. 3.6 $p = 0.58$	3.09 vs. 2.13 $p < .001$
ICH %	0.74 vs. 0.3 $p < .001$	0.74 vs. 0.49 $p = .019$	0.47 vs. 0.24 $p < .001$
Conclusion vs. warfarin	Superior efficacy, similar bleeding, less ICH	Non-inferior on efficacy and safety measures	Superior efficacy, less major and ICH, lower mortality

Nepřímé srovnání



Stroke or Systemic Embolism

Major Bleeding



Děkuji za pozornost

