

Eliquis[®]
apixaban

Jak efektivně nastavit spolupráci mezi PL a kardiologem v antikoagulační léčbě?

Prof. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.

1. LF UK a VFN Praha



Tato prezentace je podpořena společností Pfizer.
CMP = cévní mozková příhoda; FS = fibrilace síní; FN = fakultní nemocnice

Hledání odpovědí na otázky



- ✓ Kdy je antikoagulační léčba nutná z pohledu kardiologa?
- ✓ Fibrilace síní jako typická ukázka nutnosti komunikace praktický lékař a kardiolog.
- ✓ Jak může praktický lékař pomoci kardiologovi a kardiolog praktickému lékaři?
- ✓ Jaké situace můžeme očekávat při vedení antikoagulační léčby?
- ✓ Co jsou nejčastější chyby při antikoagulační léčbě?

Kardiologické důvody antikoagulační léčby?



Fibrilace síní a flutter síní^{1,2,10}

Chlopenní protézy^{7,10}

Aneurysma levé komory^{3,10}

Systolická dysfunkce levé komory^{9,10}

Koronární ateroskleróza^{4,5,10}

Antifosfolipidový
syndrom^{7,8,10}

Ischemická choroba dolních
končetin^{5,6,7,10}

Tromboembolická nemoc^{2,6,10}

Fibrilace síní a antikoagulační léčba

Nejčastější spolupráce
mezi praktickým lékařem a kardiologem
na poli antikoagulační léčby?



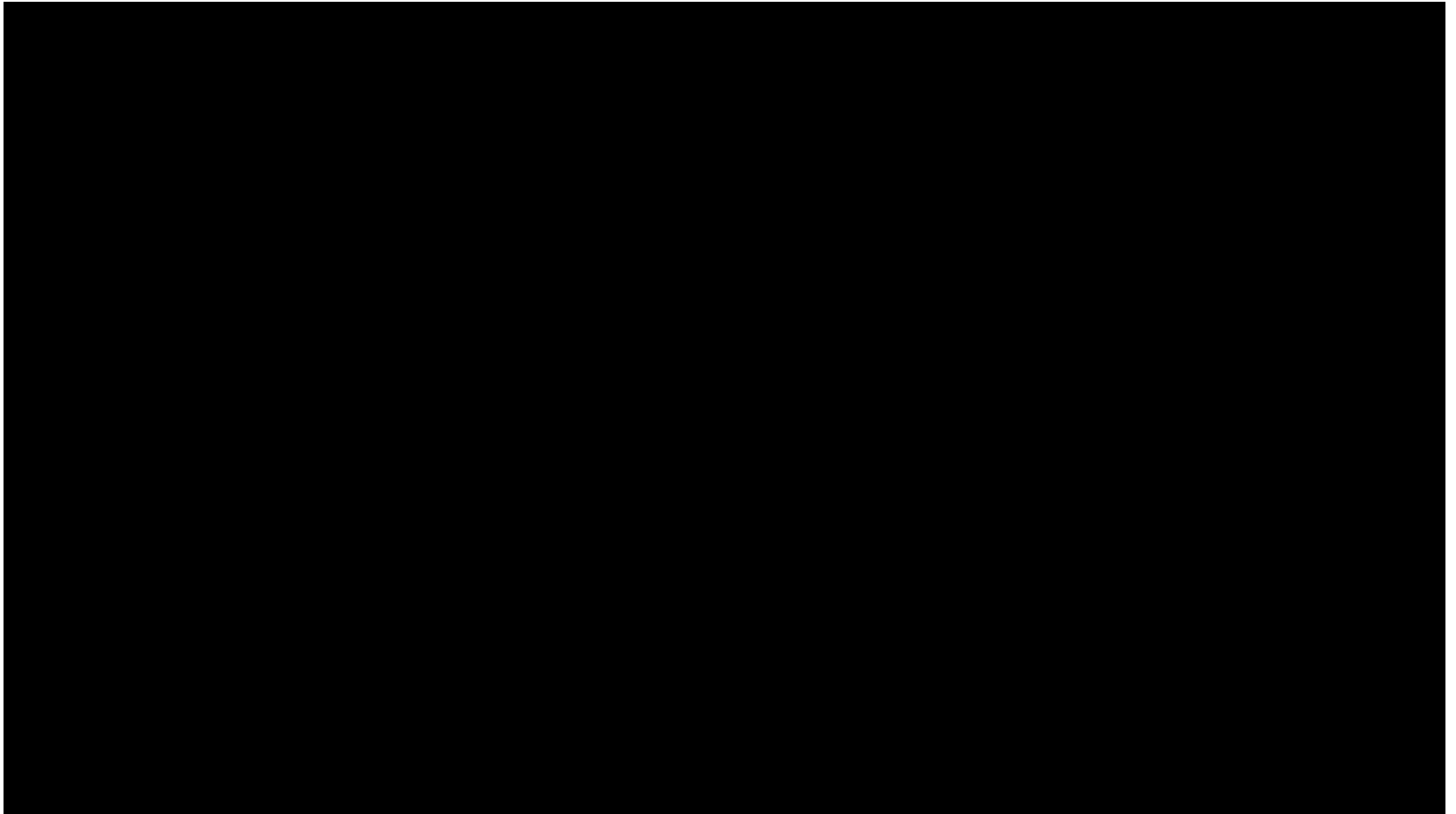
Je fibrilace síní nebezpečná?

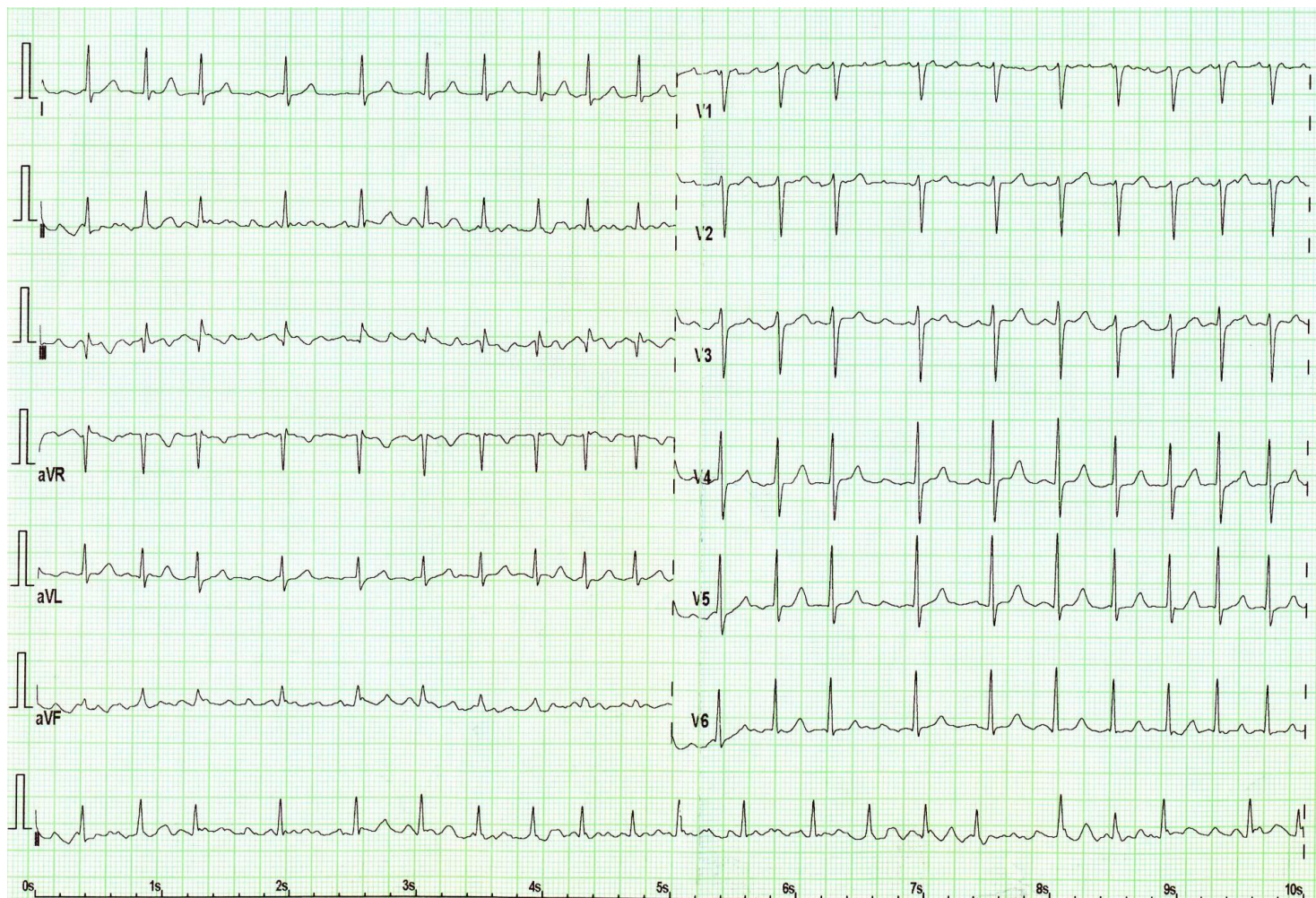


Mortalita 	HR 1,5 – 3,5	Srdeční selhání Komorbidity CMP / SE	Demence / kognitivní deficit 	HR 1,6 / 1,4	Léze v bílé hmotě Hypoperfúze Microembolizace
CMP 	20 – 30% ischem. CMP spojení s FS	Kardioembolizace Ateroskleróza	Deprese 	16 – 20%	Symptomy + ↓ QoL NÚ léků
Dysfunkce LK / srdeční selhání 	20 – 30% pacientů s FS	Rychlá komorová odpověď Nepravidelná kontrakce komor Komorbidity	Snížená kvalita života 	>60%	Symptomy Komorbidity Medikace
			Hospitalizace 	10 – 40 % ročně	Léčba FS Léčba komplikací

CMP, cévní mozková příhoda; SE, systémová embolizace; HR, poměr rizik; LK, levá komora; FS, fibrilace síní; QoL, kvalita života; NÚ, nežádoucí účinek

Převzato a upraveno dle: Táborský M, et al. FIBRILACE SÍNÍ: Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2021, dostupné na <https://www.svl.cz/files/files/Doporu%C4%8Den%C3%BDpostupy/2020/DP-Fibrilace.pdf>, staženo dne 9. 12. 2021. Zdroj obrázků: Hindricks G. et al, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation, European Heart Journal (2020) 1-125





Role praktického lékaře a kardiologa

Komu zahájit antikoagulační léčbu?



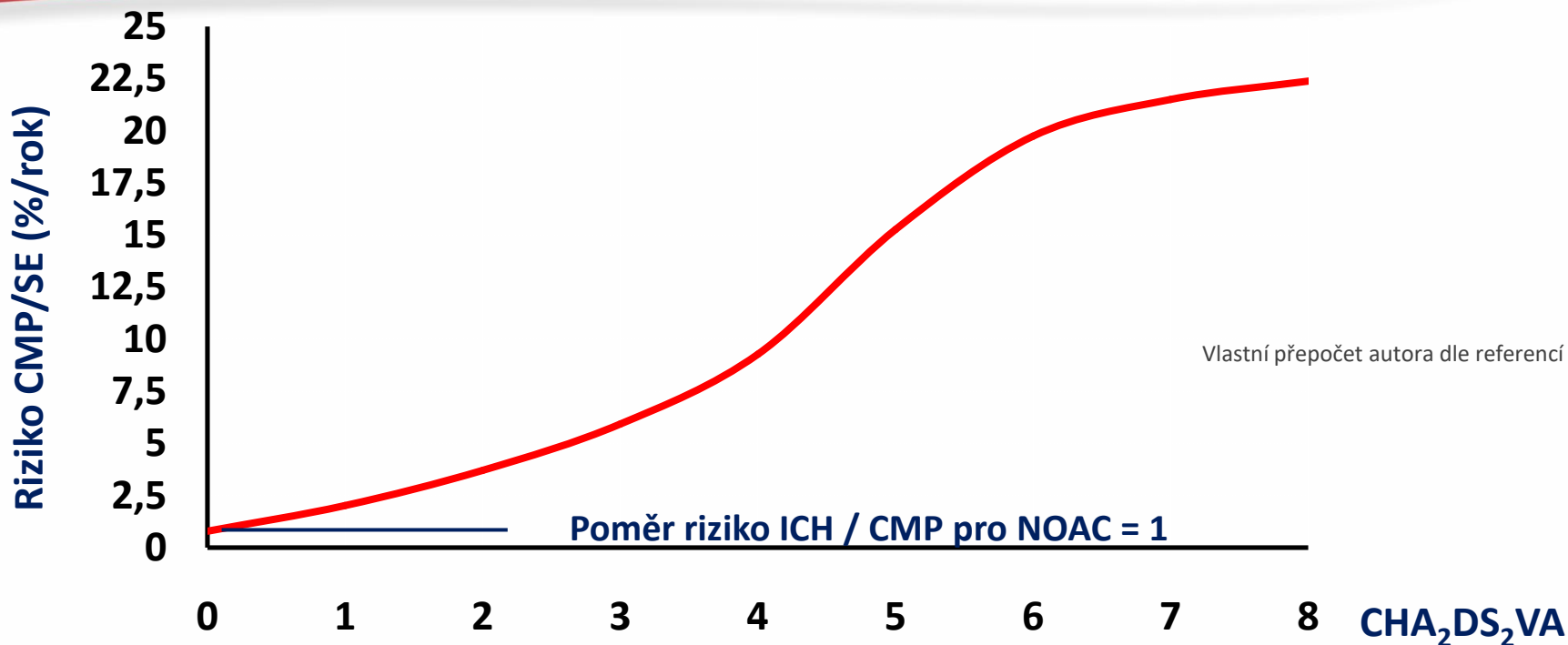
Riziko CMP a nové CHA₂DS₂VA score



Rizikový faktor	Body
Srdeční selhání / dysfunkce LK	1
Arteriální hypertenze	1
Věk ≥75 let	2
Diabetes mellitus	1
CMP / TIA / tromboembolie	2
Vaskulární onemocnění	1
Věk 65 - 74 let	1
Maximální skóre	8

CMP, cévní mozková příhoda; TIA, transitorní ischemická ataka; LK, levá komora

Jak roste riziko CMP?



CHA₂DS₂-VA, městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let (2 body), diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda/transientní ischemická ataka/arteriální tromboembolismus (2 body), vaskulární onemocnění, věk 65–74 let; FS, fibrilace síní; ICH, intrakraniální krvácení; SE, systémová embolie; CMP, cévní mozková příhoda; NOAC, non-vitamin K perorální natikoagulancia

Upraveno dle: Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. Stroke 2010; Ruff et al, Lancet 2014; 383: 955–62; Patel MR et al. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular AF. NEJM 2011; 368: 883-91; 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, European Heart Journal, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3314–3414

Role praktického lékaře a kardiologa

Máme všechny rizikové pacienty podchyceny?

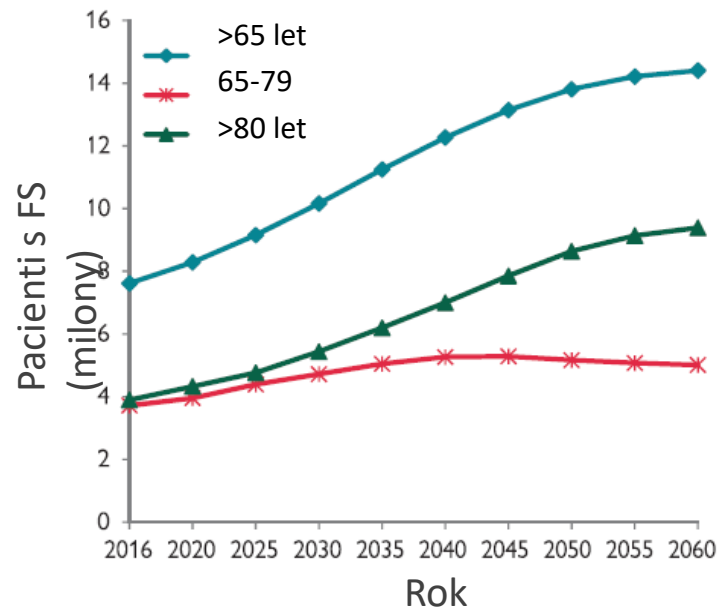


Je fibrilace síní opravdu tak vážný problém?

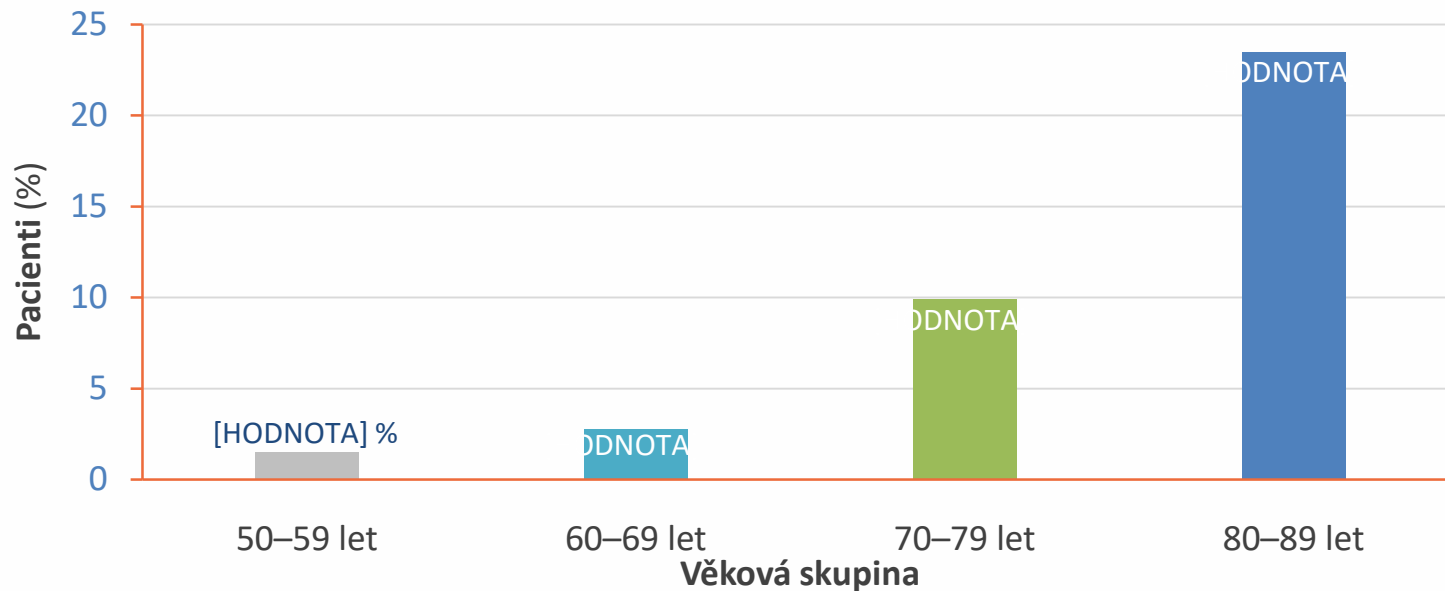


Každý třetí Evropan, který je nyní ve věku 55 let bude mít fibrilaci síní

Předpokládaná prevalence FS v EU v letech 2020 – 2060



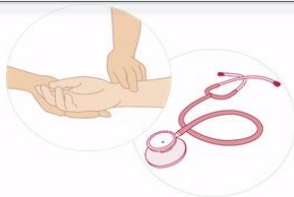
Podíl cévních mozkových příhod při FS narůstá s věkem



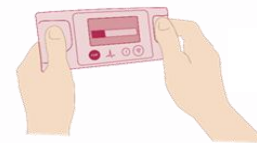
K odhalení FS je k dispozici řada metod



Oscilometrická manžeta pro měření TK z podnětu pacienta (nebo lékaře)¹



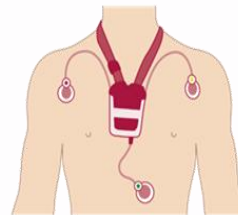
Měření tepu pohmatem, poslechem²



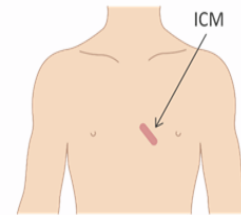
Natočení intermitentního EKG z podnětu pacienta (nebo lékaře) specializovaného připojitelného zařízení a chytrého telefonu³



Fotopletysmogram na chytrých hodinkách⁴



Dlouhodobý Holter⁵



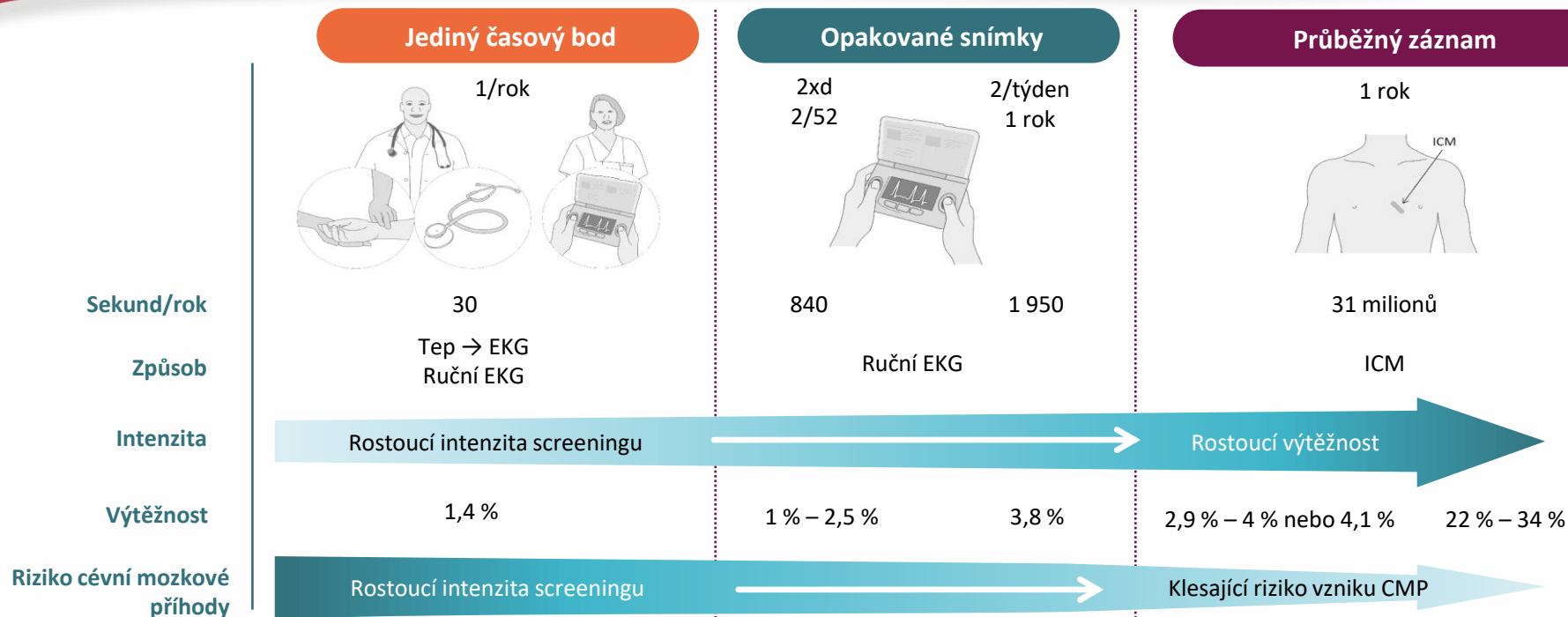
Implantabilní monitory srdeční činnosti⁶

FS, fibrilace síní, TK, krevní tlak; EKG, elektrokardiogram; ICM, Implantable Cardiac Monitor

1. Myers MG, et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2015;17:565–6; 2. Taggar JS, et al. Eur J Prev Cardiol 2016;23:1330–8; 3. Lau JK, et al. Int J Cardiol 2013;165:193–4; 4. Turakhia M, et al. Am Heart J 2019;207:66–75;

5. Ramkumar S, et al. BMJ Open 2018;8:e024178; 6. Ciconte G, et al. J Atr Fibrillation 2017;10:1590.

Pro vyváženou výtěžnost odhalených případů FS a rizik vzniku CMP lze použít různé metody



Indikace a výtěžnost screeningu



I (C)

Příležitostný screening > 65let

- Monitorace pulzu / EKG strip
- Interogace CIEDs (FS, AHRE)
- Definitivní dg.: 12sv EKG / >30s strip

IIa (B)

Systematický screening

- Osoby >75let
- Vysoké riziko CMP

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, European Heart Journal, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3314–3414

	Senzitivita	Specifická
Palpace pulzu	87 – 97%	70 – 81%
Automatické monitory TK	93 – 100%	86 – 92%
Jednosvodové EKG	94 – 98%	76 – 95%
Smartphone aplikace	92 – 99%	91 – 100%
Chytré hodinky	97 – 99%	83 – 94%

Převzato a upraveno dle Táborský M, et al. FIBRILACE SÍNÍ: Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2021, dostupné na <https://www.svl.cz/files/files/Doporu%C4%8Den%C3%BDpostupy/2020/DP-Fibrilace.pdf>, staženo dne 9. 12. 2021

Nastavení léčby kardiologem

Jak je to s kontraindikacemi antikoagulační terapie?

A jak může praktický lékař pomoci s bezpečností antikoagulační léčby?



Riziko krvácení a antikoagulační léčba

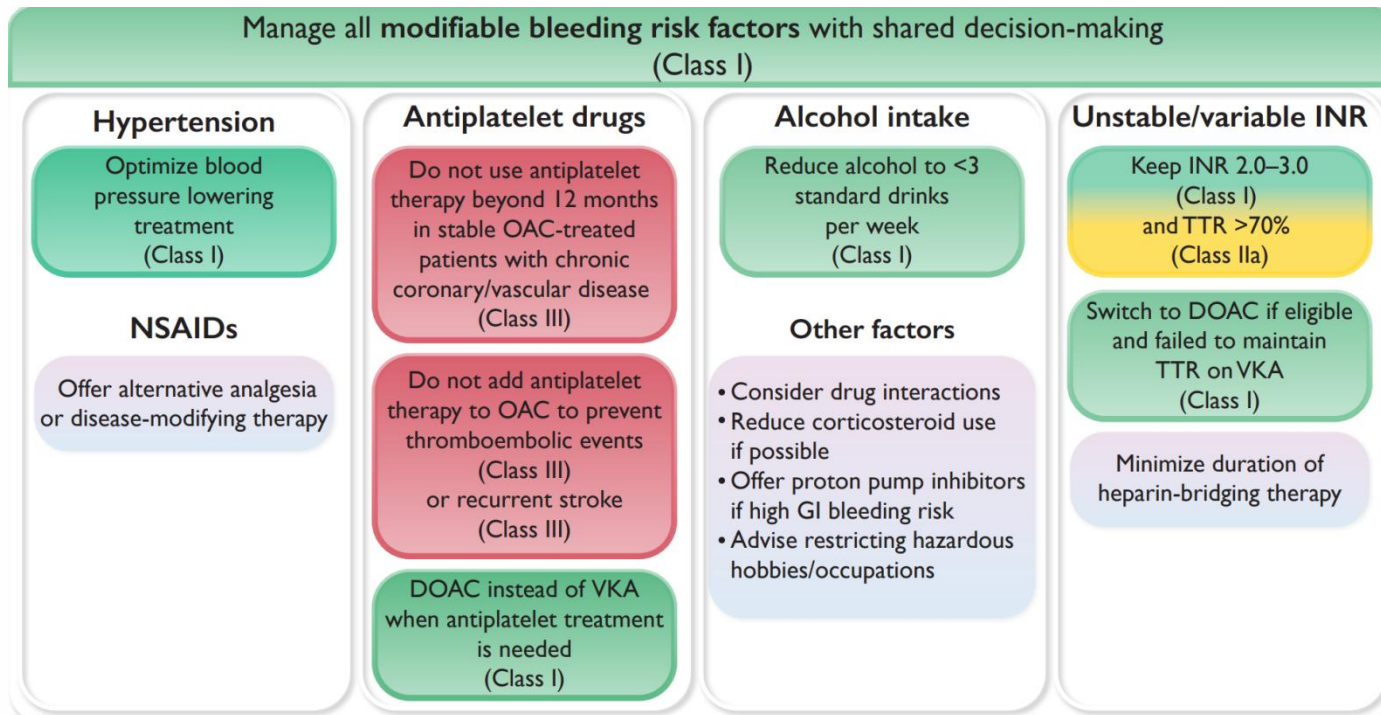


Recommendations	Class ^a	Level ^b
Assessment and management of modifiable bleeding risk factors is recommended in all patients eligible for oral anticoagulation, as part of shared decision-making to ensure safety and prevent bleeding. ^{439–444}	I	B
Use of bleeding risk scores to decide on starting or withdrawing oral anticoagulation is not recommended in patients with AF to avoid under-use of anticoagulation. ^{431,445,446}	III	B

^aTřída doporučení. ^bÚroveň důkazů.

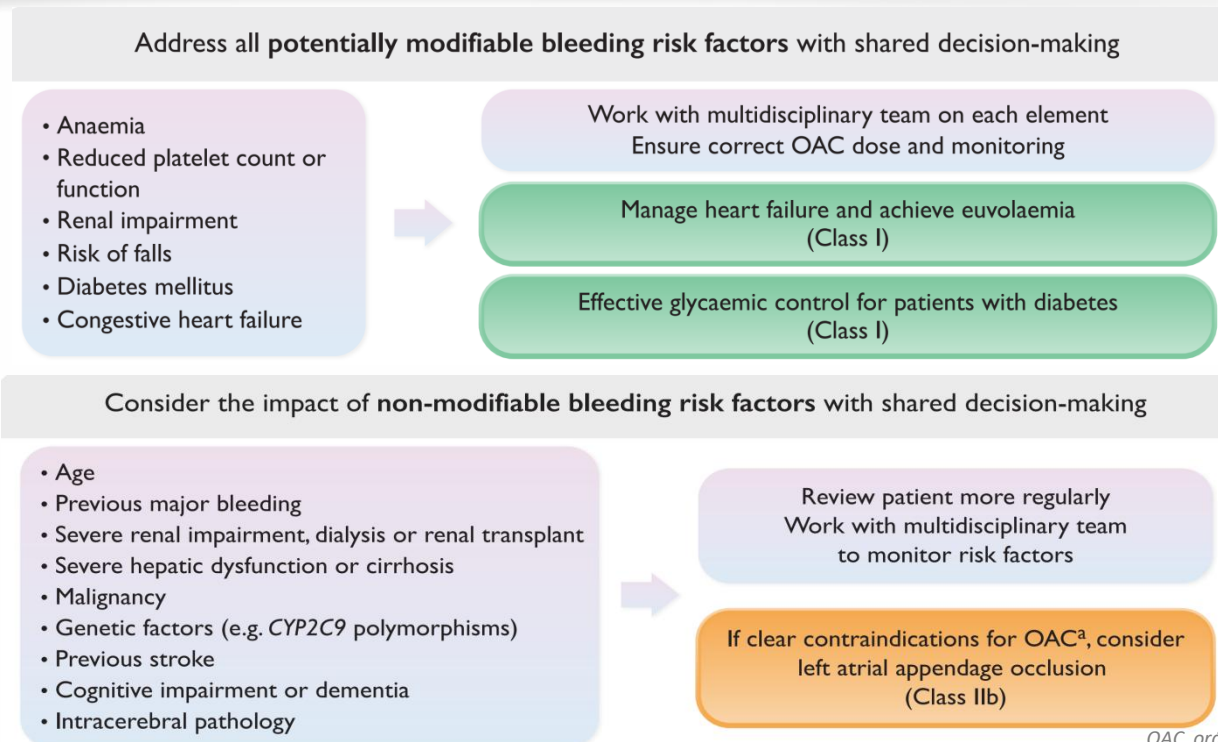
AF, atrial fibrillation

Riziko krvácení a antikoagulační léčba – ovlivnitelné faktory



NSAID, nesteroidní protizánětlivé léky; OAC, orální antikoagulancia; TTR, interkvartilové rozpětí; DOAC, přímá perorální antikoagulancia; GI, gastrointestinální; VKA, antagonist vitamínu K

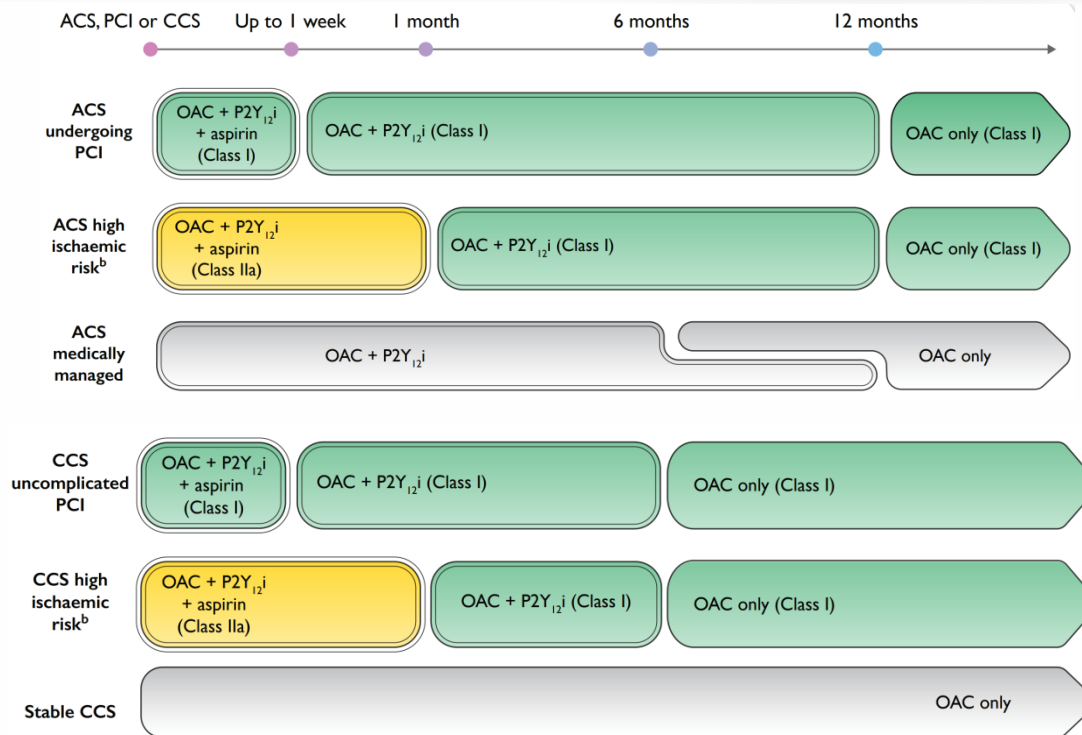
Riziko krvácení a antikoagulační léčba – neovlivnitelné faktory



OAC, orální antikoagulancia; CYP2C9, cytochrom 2C9

^aAbsolutní kontraindikace léčby OAC jsou vzácné a zahrnují primární intrakraniální nádory a intracerebrální krvácení související s amyloidní angiopatií. Ve většině případů mohou být kontraindikace relativní nebo dočasné. Okluzi levého ouška lze provádět perkutánním nebo endoskopickým přístupem.

Pravidla pro antikoagulační a antiagregační léčbu



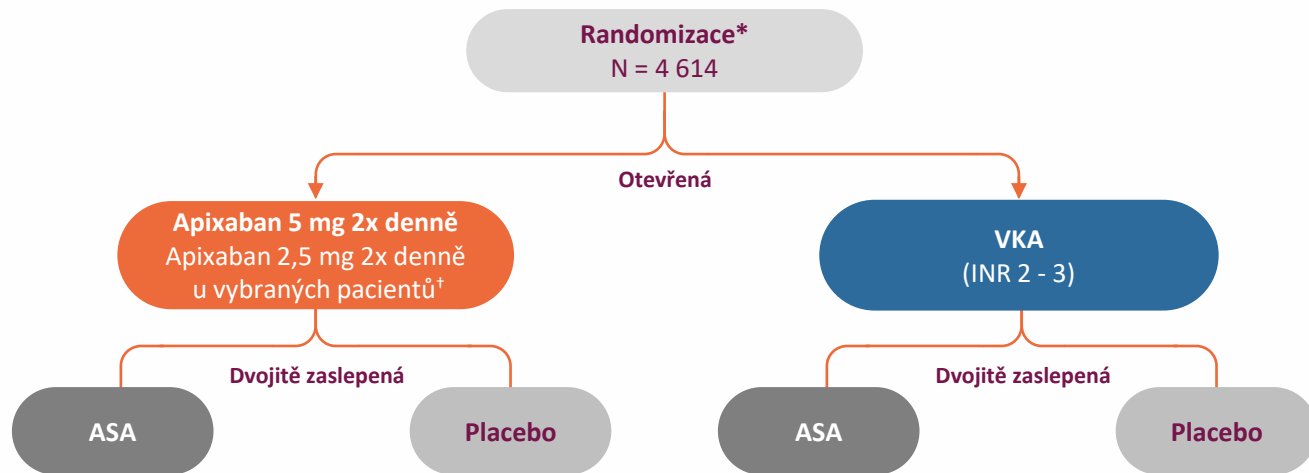
ACS, akutní koronární syndrom; OAC, perorální antikoagulanty; PCI, perkutánní koronární intervence; CCS, chronický koronární syndrom; P2Y₁₂i, P2Y₁₂ inhibitor

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, European Heart Journal, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3314–3414

AUGUSTUS – Apixaban je bezpečnější než VKA u pacientů po AIM nebo PCI



- V tomto klinickém hodnocení byla použita dávka apixabanu, která je schválena pro prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s FS.
- Všem pacientům byl podáván inhibitor P2Y₁₂ (volba inhibitoru byla ponechána na uvážení zkoušejícího).
- Všem pacientům byl podáván ASA ode dne AKS a/nebo PCI až do randomizace.
- Léčba trvala 6 měsíců.



Výskyt závažného krvácení: Apixaban oproti VKA bezpečnější s HR 0,69 (95%CI 0,58-0,81)
Úmrtí nebo ischemické příhody: Srovnatelný výskyt

AKS, akutní koronární syndrom; 2xd, dvakrát denně; INR, mezinárodní normalizovaný poměr; PCI, perkutánní koronární intervence; VKA, antagonist vitamínu K; ASA, kyselina acetylsalicylová

*Randomizace nebyla sekvenční; při zařazení do studie byli způsobilí pacienti randomizováni současně do skupiny, kde byl podáván apixaban, nebo VKA, a kde byl podáván ASA, nebo odpovídající placebo; †2,5 mg 2xd byl nasazen u pacientů, kteří splňovali 2 nebo více z těchto kritérií: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg nebo sérový kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l).

1. Lopes RD, et al. Am Heart J 2018;200:17–23; 2. Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24

Role praktického lékaře nebo kardiologa?

Renální insuficience



Apixaban vs. VKA – konzistentně příznivé výsledky bez ohledu na renální funkci u pacientů s FS ve studii ARISTOTLE^{1,2*}



CMP/SE

ZÁVAŽNÉ KRVÁCENÍ

eGFR (ml/min)	Počet pacientů	% na rok (počet příhod)			HR (95 % CI)	Hodnota p	Hodnota p pro interakci ²
		apixaban	VKA				
> 80 ^{1,2}	7 518	0,99 (70)	1,12 (79)		0,88 (0,64–1,22)		0,705
> 50–80 ^{1,2}	7 587	1,24 (87)	1,69 (116)		0,74 (0,56–0,97)		
≤ 50 ^{1,2}	3 017	2,11 (54)	2,67		0,79 (0,55–1,14)		
Celkem^{1†}	18 201	1,27 (212)	1,60		0,79 (0,66–0,95)	0,01	
> 80 ^{1,2}	7 496	1,46 (96)	1,84 (119)		0,80 (0,61–1,04)		0,030
> 50–80 ^{1,2}	7 565	2,45 (157)	3,21 (199)		0,77 (0,62–0,94)		
≤ 50 ^{1,2}	3 005	3,21 (73)	6,44 (142)		0,50 (0,38–0,66)		
Celkem^{1†}	18 140	2,13 (327)	3,09 (462)		0,69 (0,60–0,80)	< 0,001	

Převzato a upraveno dle Hohnloser SH, et al. 2012 a Granger CB, et al. 2011.

0,25 0,5 1 2
apixaban lepší VKA lepší

FS, fibrilace síní; CI, interval spolehlivosti; CMP, cévní mozková příhoda; HR, poměr rizik; SE, systémová embolie; p, statistická hodnota významnosti; CrCl, clearance kreatininu; eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace

*Pacienti s různou úrovní renálních funkcí: předem stanovená podskupina studie ARISTOTLE.² Pacienti s clearance kreatininu <25 ml/min byli vyloučeni ze studie. Renální funkce byly stanoveny metodou CockcroftGault.² Snížená dávka 2,5 mg 2x denně přípravku ELIQUIS® je doporučena pro pacienty s CrCl 15-29 ml/min. Přípravek ELIQUIS® není doporučen pro pacienty s CrCl <15 ml/min.³ † Hodnoty renálních funkcí nebyly u některých pacientů hlášeny, a proto byly z této subanalýzy vyloučeny.¹

1. Granger CB, et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. Hohnloser SH, et al. Eur Heart J 2012; 33: 2821-2830. 3. Souhrn údajů o přípravku ELIQUIS®

ELIQUIS®

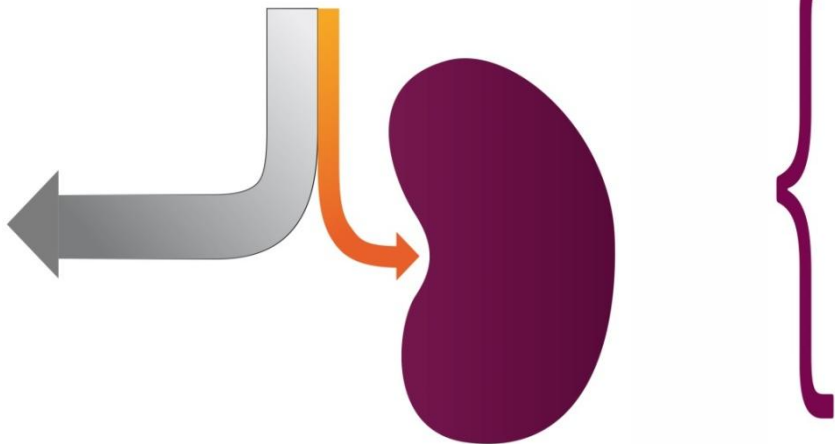
– bez nutnosti úpravy dávky u většiny pacientů s renální insuficiencí^{1*}



ELIQUIS® – nízká renální exkrece

RENÁLNÍ FUNKCE

27 % vylučování ledvinami



Pokyny k dávkování u pacientů s renální insuficiencí

Stupeň renální insuficience	Bez úpravy dávky*
Mírná (CrCl 51–80 ml/min)	✓
Střední (CrCl 30–50 ml/min)	✓
Závažná (CrCl 15–29 ml/min)	Je třeba podávat nižší dávku přípravku ELIQUIS® 2,5 mg 2 × denně ¹
CrCl < 15 ml/min	Přípravek ELIQUIS® se nedoporučuje ¹
Dialyzovaní pacienti	Přípravek ELIQUIS® se nedoporučuje ¹

*Pokud nejsou splněna další kritéria pro snížení dávky. Doporučenou dávku 2,5 mg je třeba použít u pacientů, splňujících nejméně 2 z následujících kritérií: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo kreatinin v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l). Pacientům s výhradním kritériem závažného poškození ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) je třeba rovněž podat nižší dávku 2,5 mg 2x denně¹

CrCl, clearance kreatininu

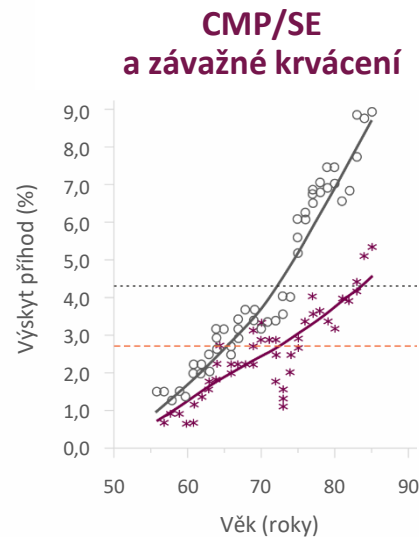
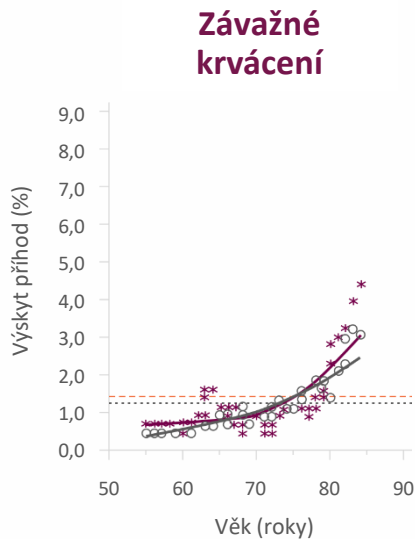
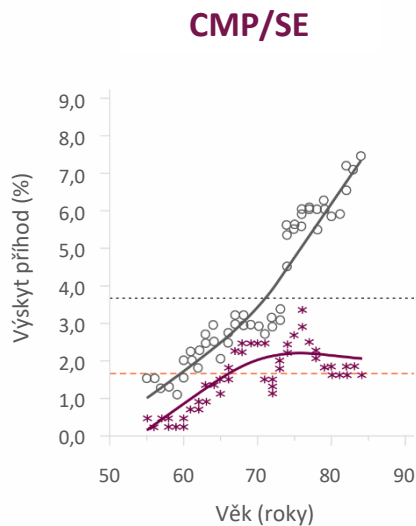
1. Souhrn údajů o přípravku ELIQUIS® (apixaban).

Role praktického lékaře i kardiologa

Staří pacienti



Apixaban vs. ASA v závislosti na zvyšujícím se věku*



Převzato a upraveno dle Ng KH, et al. 2016.

■ ASA ■ apixaban

Riziko CMP/SE se u starších pacientů v porovnání s mladšími při léčbě apixabanem na rozdíl od ASA nezvyšuje.

ASA, kyselina acetylsalicylová; CMP, cévní mozková příhoda; SE, systémová embolie

*Analýzy byly založeny na intention-to-treat populaci
Ng et al. Age and Ageing 2016;45:77–73.



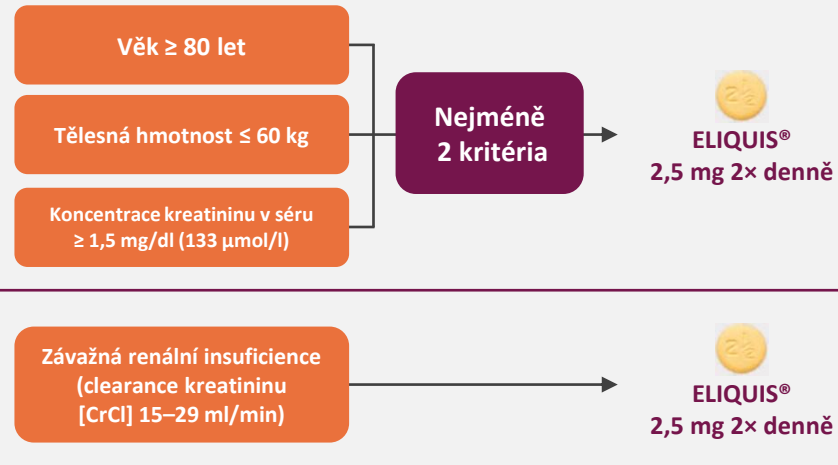
- ✓ Fibrilace síní je významný rizikový faktor tromboembolických cévních příhod
- ✓ Zahájení terapie má jasná pravidla
- ✓ Většina komorbidit není kontraindikací antikoagulační léčby
- ✓ Chyba je neadekvátní redukce dávek
- ✓ U většiny komorbidit má antikoagulační léčba dobrý účinnostní a bezpečnostní profil
- ✓ Pro dominanci přímých antikoagulancií svědčí jasné důkazy
- ✓ Nutné respektovat data



– praktické pokyny k dávkování u pacientů s nevalvulární FS

Dávkování u zvláštních skupin pacientů²

Kritéria pro dávkování přípravku ELIQUIS® 2,5 mg 2x denně²



*Pro pacienty splňující kritéria pro snížení dávky ve studii ARISTOTLE.¹

4,7 % pacientů ve studii ARISTOTLE užívalo přípravek ELIQUIS® v dávce 2,5 mg 2 x denně^{1*}

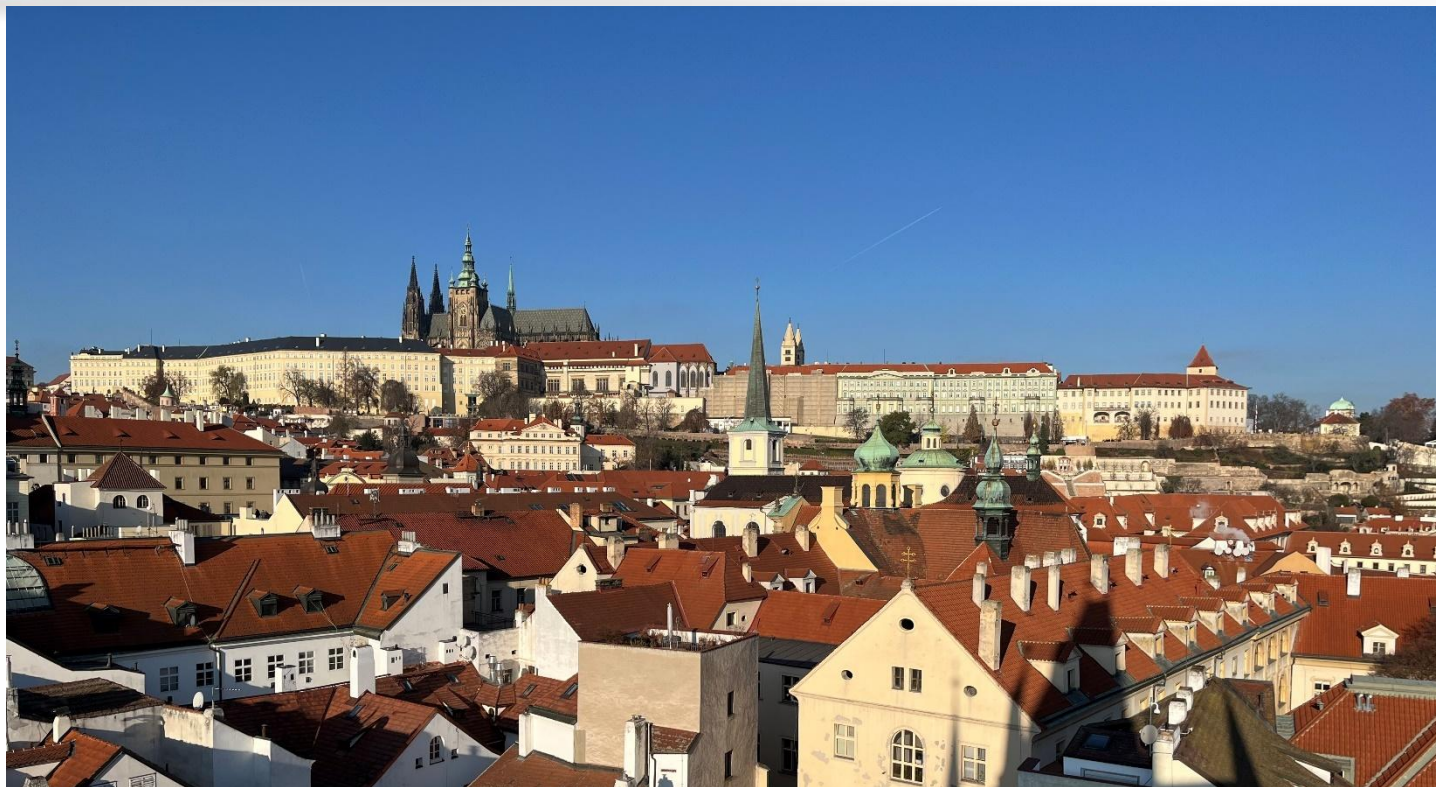
- V subanalýzách podskupin studie ARISTOTLE byly pro obě dávky přípravku ELIQUIS® prokázány konzistentní výsledky účinnosti a bezpečnosti¹
- Přípravek ELIQUIS® se nedoporučuje u pacientů s CrCl < 15 ml/min nebo dialyzovaných pacientů²
- Přibližně 27 % přípravku ELIQUIS® se vylučuje ledvinami²

CrCl, clearance kreatininu; FS, fibrilace síní



- *Výdej léčivého přípravku Eliquis® je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku. Úplná informace o přípravku je dostupná na <https://www.pfizer.cz/vpois> nebo u zástupce společnosti Pfizer.*
- *Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax +420 251 610 270, www.pfizer.cz*

Děkuji za pozornost



Zdroj: autor. Pohled z Malostranské mostecké věže