

MANAŽMENT KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ U ANTIKOAGULOVANÝCH PACIENTOV

Ján Števlík

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava



25. 11. 2016

IX. angiologický deň, Bratislava

Antikoagulanciá

- Orálne antikoagulanciá – antagon. vit. K (VKA) a „nové“/priame orálne antikoagulanciá (NOAK/DOAK) sa o.i. v súčasnosti používajú u pac. s FiP na prevenciu devastačných TE príhod (CMP) ako aj liečbu VTE

- Konvenčné AKL - VKA (warfarín, ..)- vo ↑ miere nahrádzané DOAK:
 - Inhibítory fXa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
 - Inhibítory fIIa (dabigatran)

- Najvýznamnejšia komplikácia AKL = krvácanie (¹):
 - mierne
 - závažné/veľké
 - život ohrozujúce
 - vedúce k invalidizujúcemu poškodeniu

- Dôvodom preferencie NOAK - je okrem iných výhod – aj ich lepší bezpečnostný profil
 - „Veľké“ krvácanie – v analýze 5 RKŠ : 30-dňová mortalita bola 13% v skupine s warfarínom vs 9% s dabigatranom(²)

1. Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. Critical Care (2016) 20:249

2. Majeed A et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation 2013;128:2325–32.

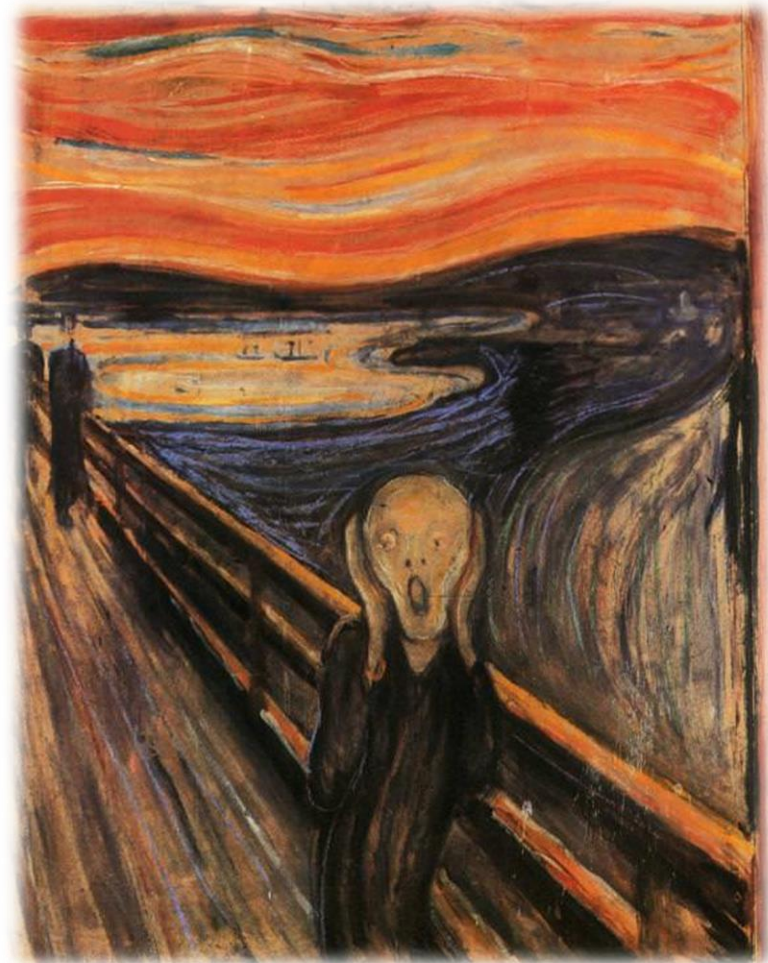
AKL a krvácanie

- Reálna prax – incidencia veľkého krvácania pri VKA je ↑ ako v KŠ a to 1,4-3,4 %/rok (¹) → nekomplik. populácia v KŠ **neodráža** reálnu prax (v 6 kl'úč. KŠ demonštrujúcich superioritu warf. vs placebo v prevencii TE pri FiP - skrínovaných 28 787 pac., iba 12,6 % pokrač. v KŠ (²))
- NOAK - v početných KŠ demonštrovali podobný/nížší výskyt závažných krvácaní vs warfarín s dramatickým ↓ ICH (niektoré analýzy – mierne ↑ krvácania z GIT-u)
- Odporúčania ESC pre manažment FiP – preferujú NOAK v prevencii NCMP/TE pri nevalvul. FiP pre priaznivú incidenciu hemoragických komplikácií (³)

ICH= intrakraniálne krvácanie; KVO= kardiovaskulárne ochorenia; OAK= orálne antiakogulans

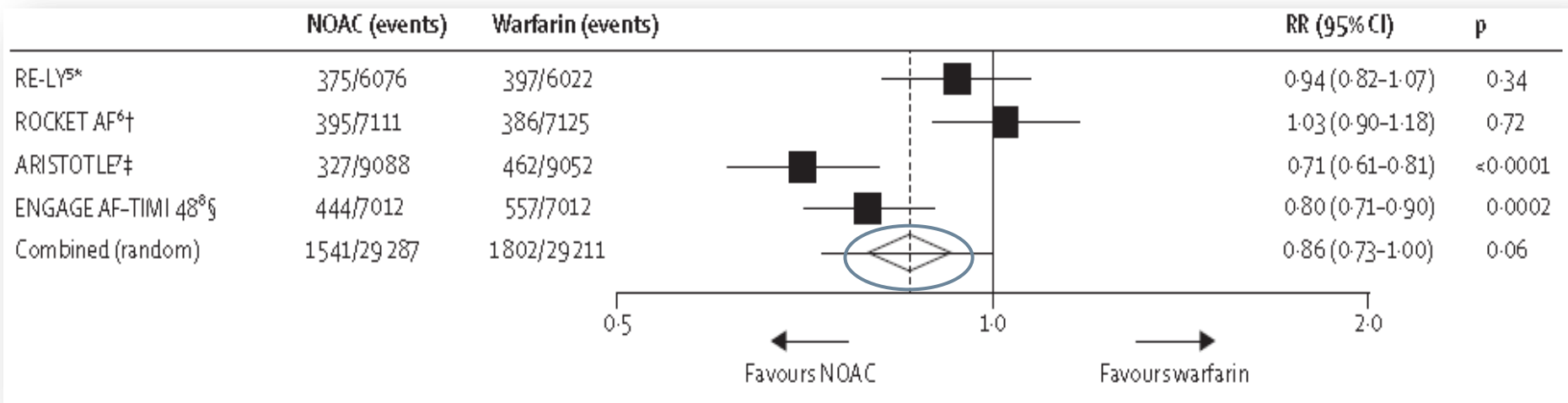
Ako prekonať strach z krvácania?

POZNAŤ FAKTY !



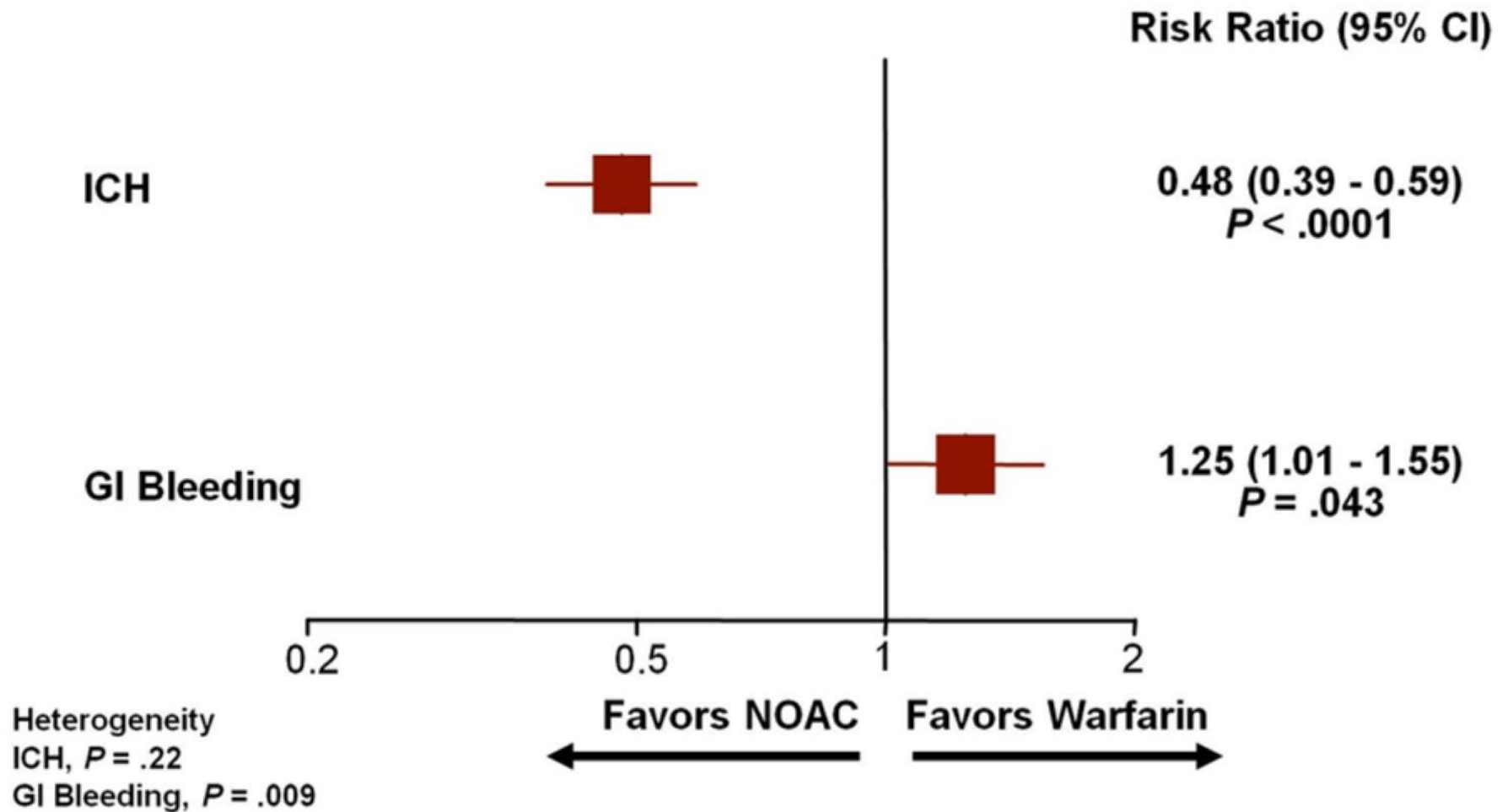
NOACs vs warfarín

Veľké krvácania



NOAK = **14%** (ns) ↓ in major bleeding

Sekundárne ukazovatele účinnosti



Warfarin vs NOAK

Veľké krvácanie a mortalita

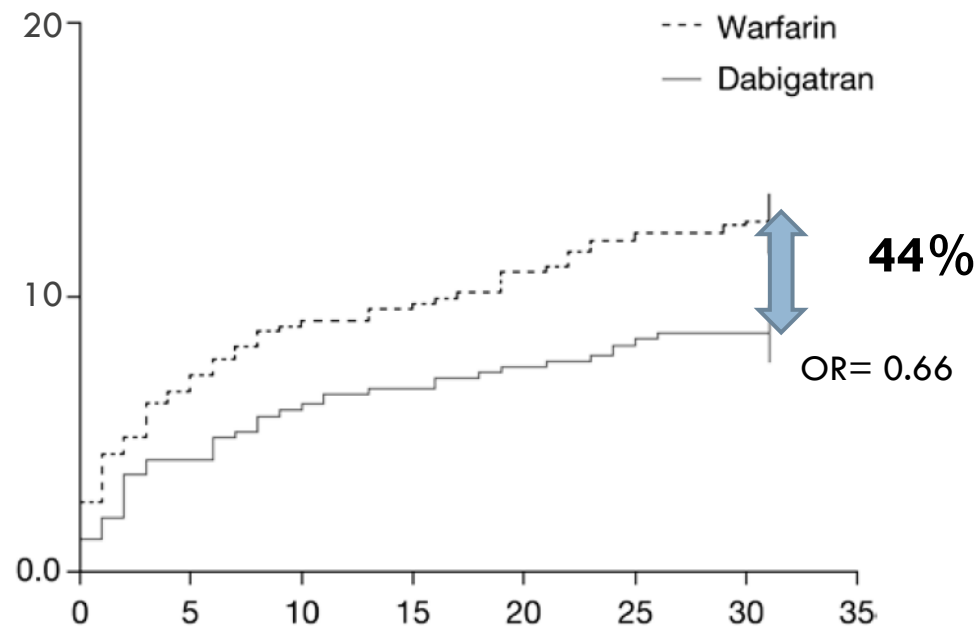
- Napriek dostupnosti efektívnych reverzných stratégií je pri VKA spojené s vysokým rizikom mortality (neznížilo sa 20 rokov!)

	Warfarin	New Agent
	Major bleeds/fatal bleeds	Major bleeds/fatal bleeds
ROCKET AF ^[a]	386/55 14%	395/27 7%
Dabigatran systematic review ^[b]	407/53* 13%	627/57* 9.1%
ARISTOTLE ^[c]	462/55 12%	327/34 10%

*Estimated from systemic review.

NOAK redukujú mortalitu v dôsledku krvácania

Dabigatran vs VKA (f III KŠ)



30 – dňová mortalita po veľkom krvácaní
Celková mortalita pre krvácanie na liečbe po 30 dňoch bola 8.1%
(dabigatran) a 12.6% (VKA) ($p=0.018$)

Reálny život prináša aj nepríjemnosti ...



Spoločná reverzná stratégia

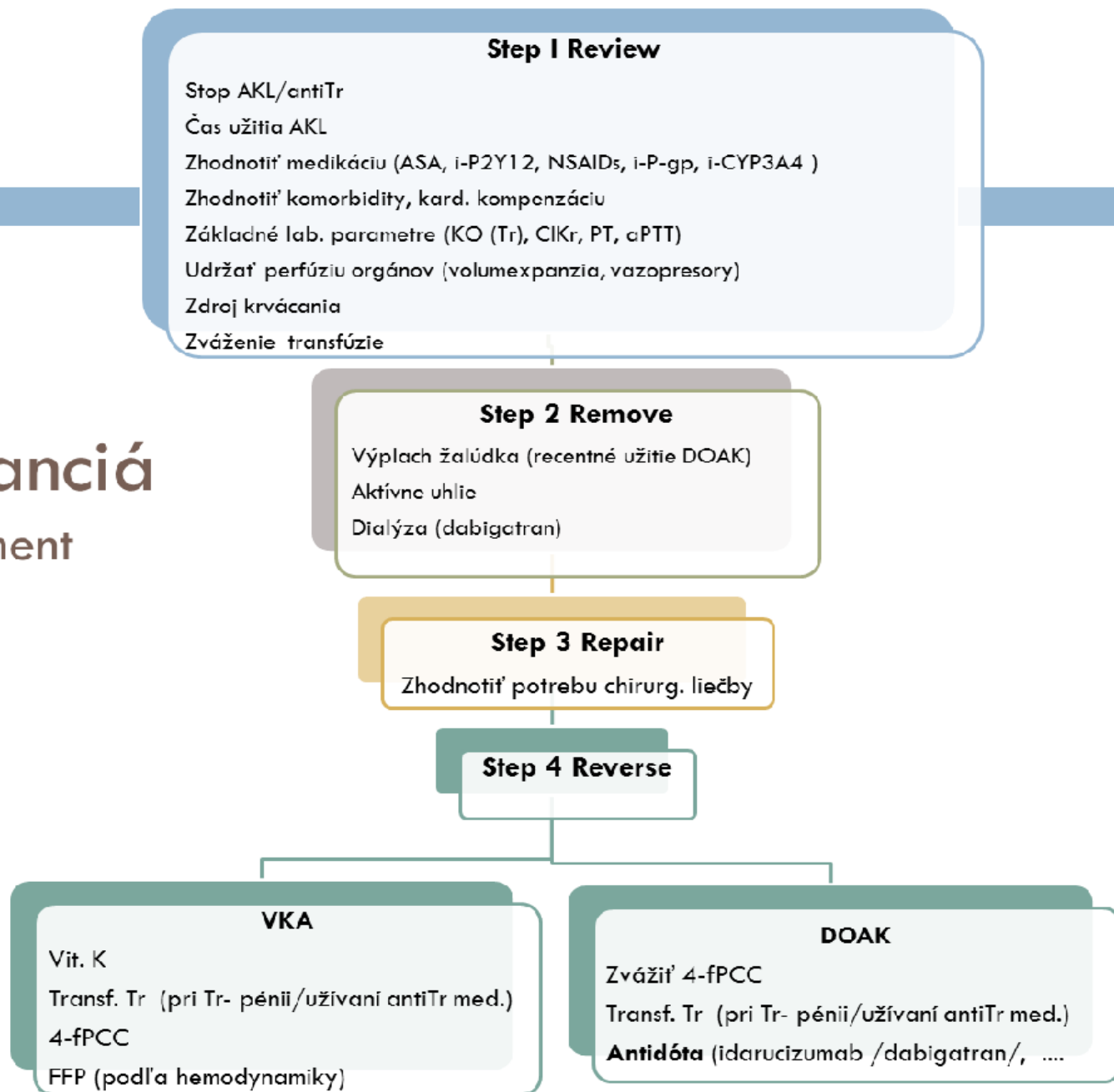
- Zastaviť podávanie AKL
- Základné fyzikálne a laboratórne vyšetrenie
- Zistiť a liečiť príčinu :
 - AKL nespôsobuje krvácanie, iba ho robí viac zrejším!
- Podat' „antidotum“
 - Ak je dostupné špecifické antidotum – **podat'** (pokiaľ je riziko akút. trombotickej príhody ↓ ako riziko pokračovania antikoag. efektu:
 - AKL nasadená z nejakého dôvodu, peto pamätať aj na riziko trombózy (po akútnom zvrátení účinku)

Pred podaním antidóta ..

- je liek v prítomný v signif. množstve?
- je reverzia ozaj potrebná?
 - ▣ ak áno, akú stratégiu zvolit'?
- najjednoduchšie je liečiť krvácanie, ku ktorému nepríde (skórovacie systémy na odhad rizika, ..)
- rozsah krvávania niekedy ťažko posúdiť pri prvom vyš. pacienta

Orálne antikoagulanciá

Akútny management krvácania



Reverzia VKA

Bezpečnosť PCC (metaanalýza)

- PCC- odporúčané ako liek voľby pri hypokoagulácii navodenej VKA

- Metaanalýza - odhad TE komplikácii u pac. liečených VKA s krvácaním/urgentnou operáciou po podaní PCC:
- 27 štúdií (1032 pac.)
 - ▣ 12 pac. malo TE (1,4%)
 - 2 fatálne

- T.j. pri podaní PCC na reverziu účinku – nízke (ale merateľné) riziko TE príhod u pac. liečených VKA

Pri rozhodovaní o reverzii NOAK ...

Prítomnosť signifikantého množstva lieku?

- Použitím bežných testov:
 - ▣ Ak PT/INR predĺžené → signif. množstvo rivaro-/edoxabanu
 - ▣ Ak PTT predĺžené → potom sign. dabigatran alebo edoxaban
 - ▣ Na základe týchto testov nie je spoľahlivo detekovateľný apixaban

- AntiXa (hepar.) hladiny možno použiť pre i-FXa:
 - ▣ Poskytujú kvalitatívny odhad prítomnosti

- AntiXa hladiny s použitím špecifickej kalibrácie:
 - ▣ Obmedzená dostupnosť , ale presné na určenie hladiny

NOAK

KTORÉ HEMOKOAGULAČNÉ TESTY POUŽIŤ

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Plazmatická “peak” hladina	2 hod po užití	1–4 hod po užití	1–2 hod po užití	2–4 h po užití
Plazmatická “trough” hladina	12 hod po užití	12 hod. po užití	24 hod po užití	24 h po užití
INR	Nemôže sa použiť	Nemôže sa použiť	Nemôže sa použiť	Nemôže sa použiť
PT	Nemôže sa použiť	Predĺžený: bez známeho vzťahu k riziku krvácania	Predĺžený: bez známeho vzťahu k riziku krvácania	Predĺžený: bez známeho vzťahu k riziku krvácania
aPTT	Ak na konci účinku: >2 × ULN ≈ vysoké riziko krvácania	Nemôže sa použiť	Predĺžený: bez známeho vzťahu k riziku krvácania	Nemôže sa použiť
dTT	Ak na konci účinku: >200 ng/ml alebo ≥65 s; ≈vysoké riziko krvácania	Nemôže sa použiť	Nemôže sa použiť	Nemôže sa použiť
Anti-f Xa chromogénový test	Nepoužitelný	Kvantitatívne	Kvantitatívne	Kvantitatívne

aPTT: aktivovaný parciálny tromboplastínový čas; dTT: dilučný trombínový čas; PT: protrombínový čas;

Reálne používanie PCC je nízke

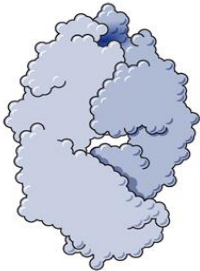

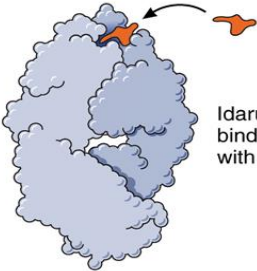

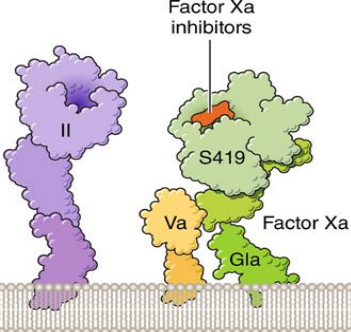
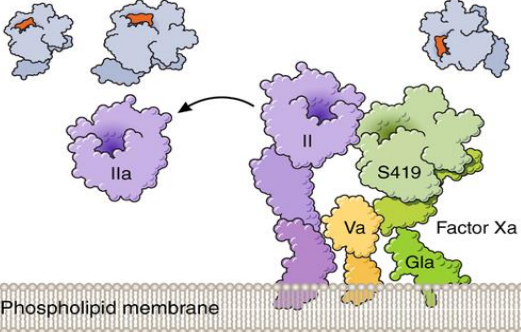
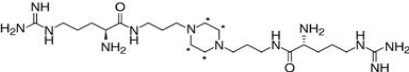
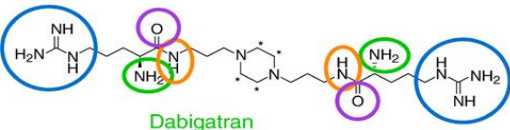
- Drážďanský register NOAK: manažment krvácajúcich komplikácií pri rivaroxabane ¹

1082 krvácajúcich príhod u 762 pac.	Konzervatívne (kompresia/ tamponáda/ transfúzia/ bez liečby)	Chirurgia alebo intervencia	Er	Vit. K	ČZP	PCC	rFVII
Malé 637/1082 (58.9%)	637/637 (100.0%)	–	–	–	–	–	–
NMCR 379/1082 (35.0%)	328/379 (86.5%)	51/379 (13.5%)	–	–	–	–	–
Veľké 66/1082 (6.1%)	41/66 (62.1%)	25/66 (37.9%)	40/66 (60.6%)	1/66 (1.5%)	6/66 (9.1%)	6/66 (9.1%)	–
Celkovo	1006/1082 (93.0%)	76/1082 (7.0%)	40/1082 (3.7%)	1/1082 (0.1%)	6/1082 (0.6%)	6/1082 (0.6%)	–

- XANTUS: 128 pacientov (zo 6 784) ktorí boli ošetrení pre urgentné závažné krvácania : iba 2 dostali PCC (1.5%)²

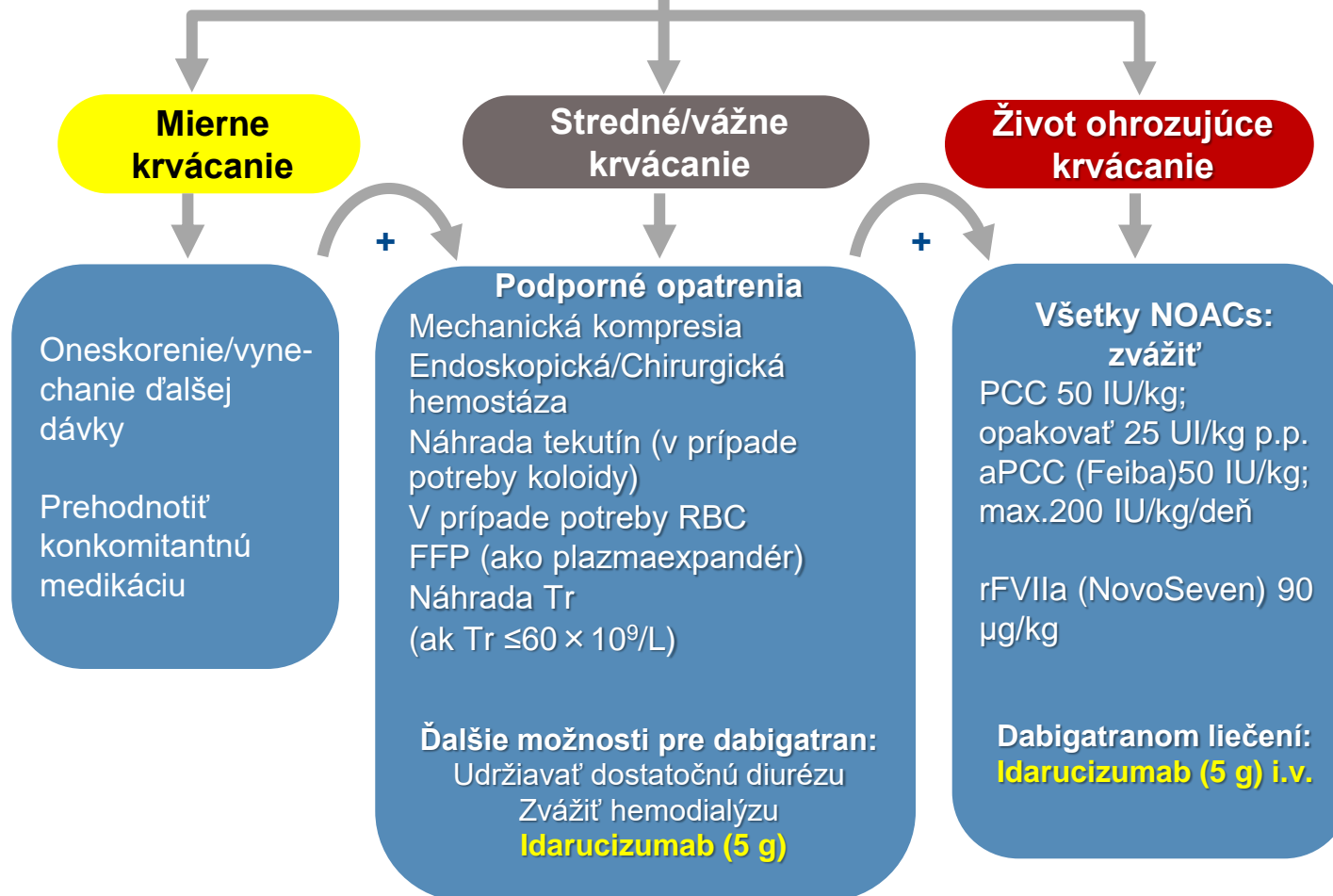
ČZP: čerstvá mrazená plazma; NMCR: nie veľké klinicky relevantné krvácanie; Ery: erytrocyty; rFVII: rekombinantný faktor VII

NOAC: Špecifické reverzné látky

NOAC reversal agent	Target	Mechanism
 <p>Idarucizumab</p>	 <p>Dabigatran</p>	 <p>Idarucizumab binds Dabigatran with high affinity</p>
 <p>A419 Andexanet alpha</p>	 <p>Factor Xa inhibitors II S419 Va Gla Factor Xa</p>	 <p>Phospholipid membrane II S419 Va Gla Factor Xa</p>
 <p>Ciraparantag (PER977)</p>	<p>Apixaban Argatroban Edoxaban Dabigatran Rivaroxaban UFH LMWH Fondaparinux</p>	 <p>Edoxaban Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Argatroban UFH/LMWH Fondaparinux</p> <p>Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Argatroban UFH/LMWH Fondaparinux</p> <p>Computer-aided energy minimization modeling predicts 8 non-covalent binding sites on ciraparantag for NOACs or heparins</p>

Krvácanie pri užívaní NOAK

- Zistiť čas užitia NOAK
- Lab.vyš. (KO, ClKr)
- Možnosti vyš. koagul. parametrov



Krvácanie u pacienta na NOAK:

Akčný plán

	Malé	Stredné	Ťažké/život ohrozujúce	
			Dabigatran	Inhib. fXa
Podporné opatrenia				
Odloženie/prerušenie NOAK	X	X	X	X
Prerušenie/zastavenie pod. iných antitrombotík	X	X	X	X
Zníženie absorpcie (akt. uhlie, ak užitie do 2–4 hod.)		X	X	X
Udržanie diurézy/podpora objemu (kryštaloidy)		X	X	X
Mechanická kompresia/intervencia na dosiahnutie hemostázy		X	X	X
Transfúzia (RBC, FFP (ako „plasma expander“), Tr)		X	X	X
Dialýza			X	
Nešpecifické hemostatiká				
PCC > aPCC > rFVIIa				X*
Špecifické reverzné látky („antidóta“)				
Idarucizumab			X	
Andexanet alfa				Po schválení
Ciraparantag			Po schválení	Po schválení

Prečo akčný plán?

Stále viac antitrombotík (AKL + anti Tr liečba)... a nárast intervencií



Súhrn

- Veľké/život ohrozujúce krvácania - k okamžitému začatiu reverznej stratégie - **spoločné** zásady
- Kľúčové - zistiť a liečiť príčinu krvácania
- Dostupnosť vysoko efektívnych „antidot“ pre warfarín nezmenšuje vysoké riziko úmrtia na krvácanie u týchto pac. (vplyv PCC ?)
- NOAK redukujú výskyt najzávažnejších krvácaní
 - ▣ dôsledky veľkých krvácaní pri NOAK sú lepšie ako pri VKA

Súhrn 2

- Existujú štandardné protokoly na manažment krvácania, vrátane použitia špecifických antidot
- Špecifické reverzné látky pre NOAK – dostupné pre dabigatran (idarucizumab), skoro aj pre „xabany“
- Prevencia a edukácia pacienta – stále zásadná (skórovacie systémy, funkcia obličiek, komorbidity, zmeny životného štýlu, ..)

Ďakujem za pozornosť

