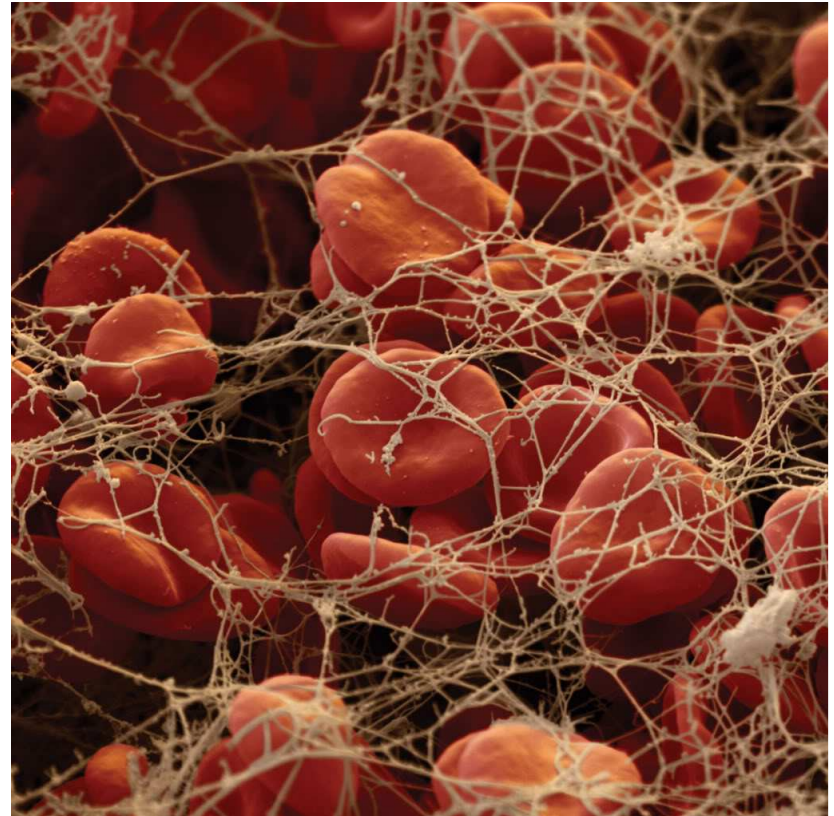


# FARMAKOTERAPIE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

PharmDr. Milan Juhás

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Farmakologický ústav LF MU



# TEN – tromboembolická nemoc

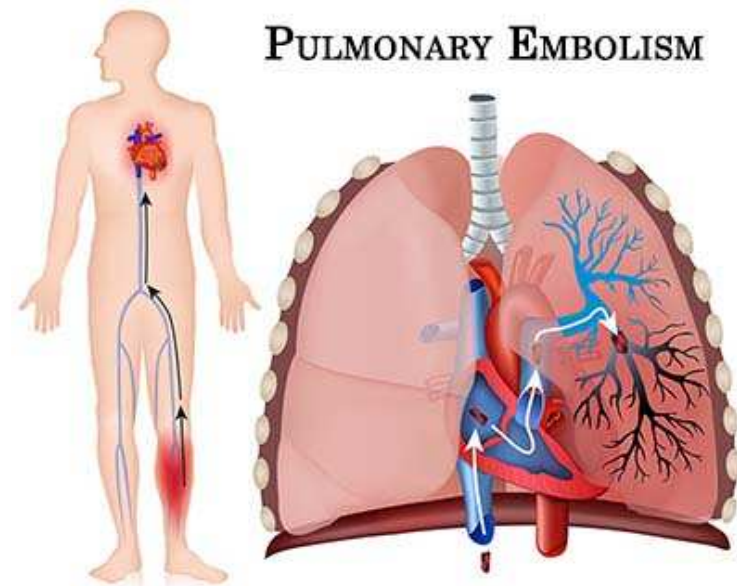
- **Prítomnosť trombu** v žilnom riečisku s obstrukciou
  - Komplikácia stavu embolizáciou do pľúcnych žíl s potenciálne fatálnym koncom
- **Riziko vzniku**
  - Posttrombotického syndrómu
  - Tromboembolická **pľúcna hypertenzia**

# TEN – tromboembolická nemoc (2)

- **Klinické rozdelenie patológie**
  - Flebotrombóza
  - Plúcna embólia (50 % chorých s flebotrombózou)
  - Štatisticky 3. najčastejšia príčina úmrtia

– *Povrchová flebitída*

- NSAID
- heparinoidy



# Zdroj embólie

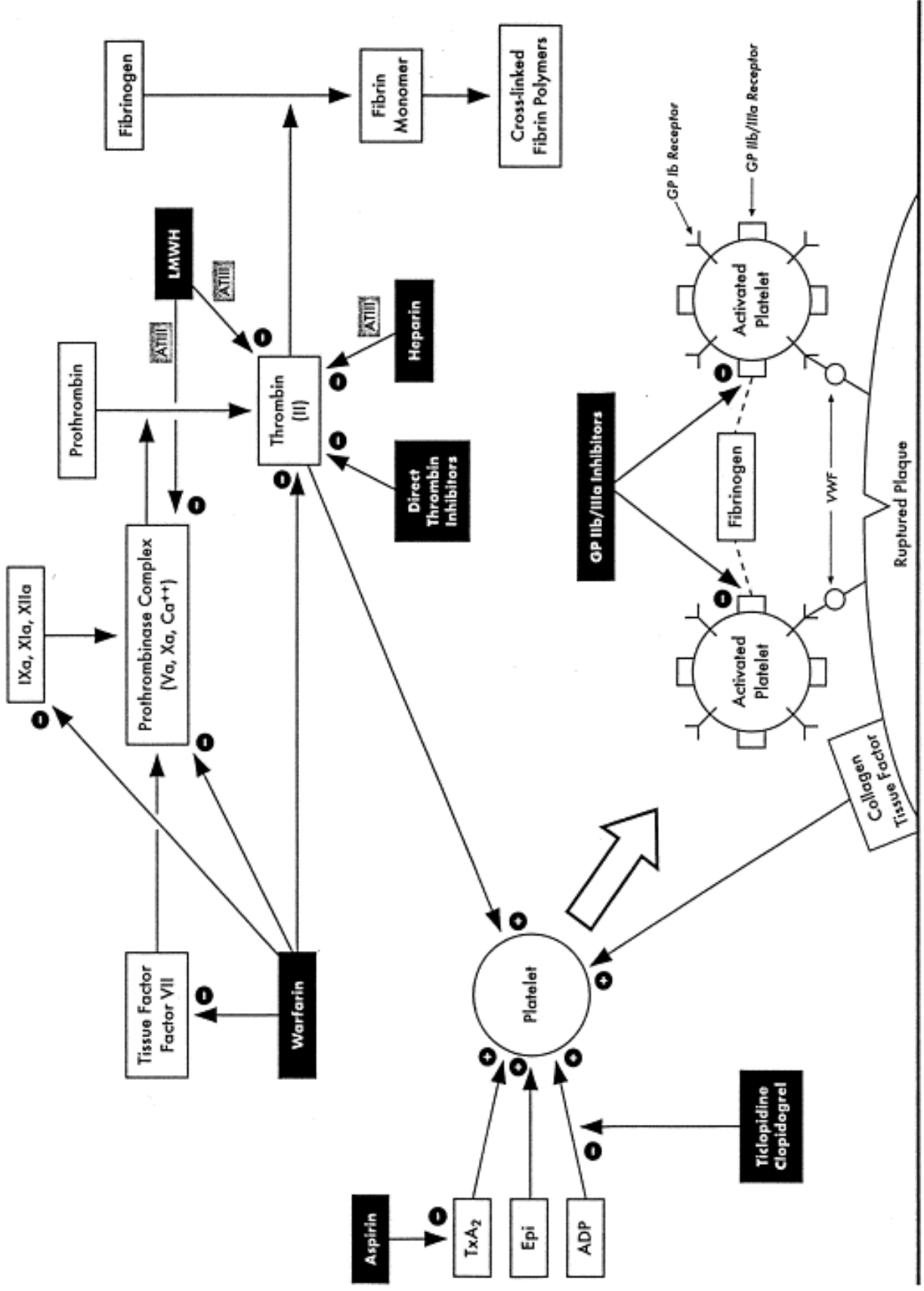
- **Sekundárna** so známou vyvolávajúcou príčinou
- **Primárna idiopatická**
  - 30 – 50 % prípadov
  - Onkologický screening s detekciou malignity
  - Hereditárny trombofílny stav

# Výskyt flebotrombozy a PE

RIZIKOVÁ SKUPINA	INCIDENCIA (%)
Ležiaci pacient na lôžku	10 – 20
Chirurgia v oblasti brucha	15 – 40
CMP	20 – 50
Neurochirurgia	15 – 40
Zlomeniny končatín	20 – 70
Náhrada veľkých kĺbov endoprotézou	40 – 80
Veľké úrazy	40 – 70
Kriticky chorí pacienti na ICU	10 – 80
Poranenia miechy	60 - 80

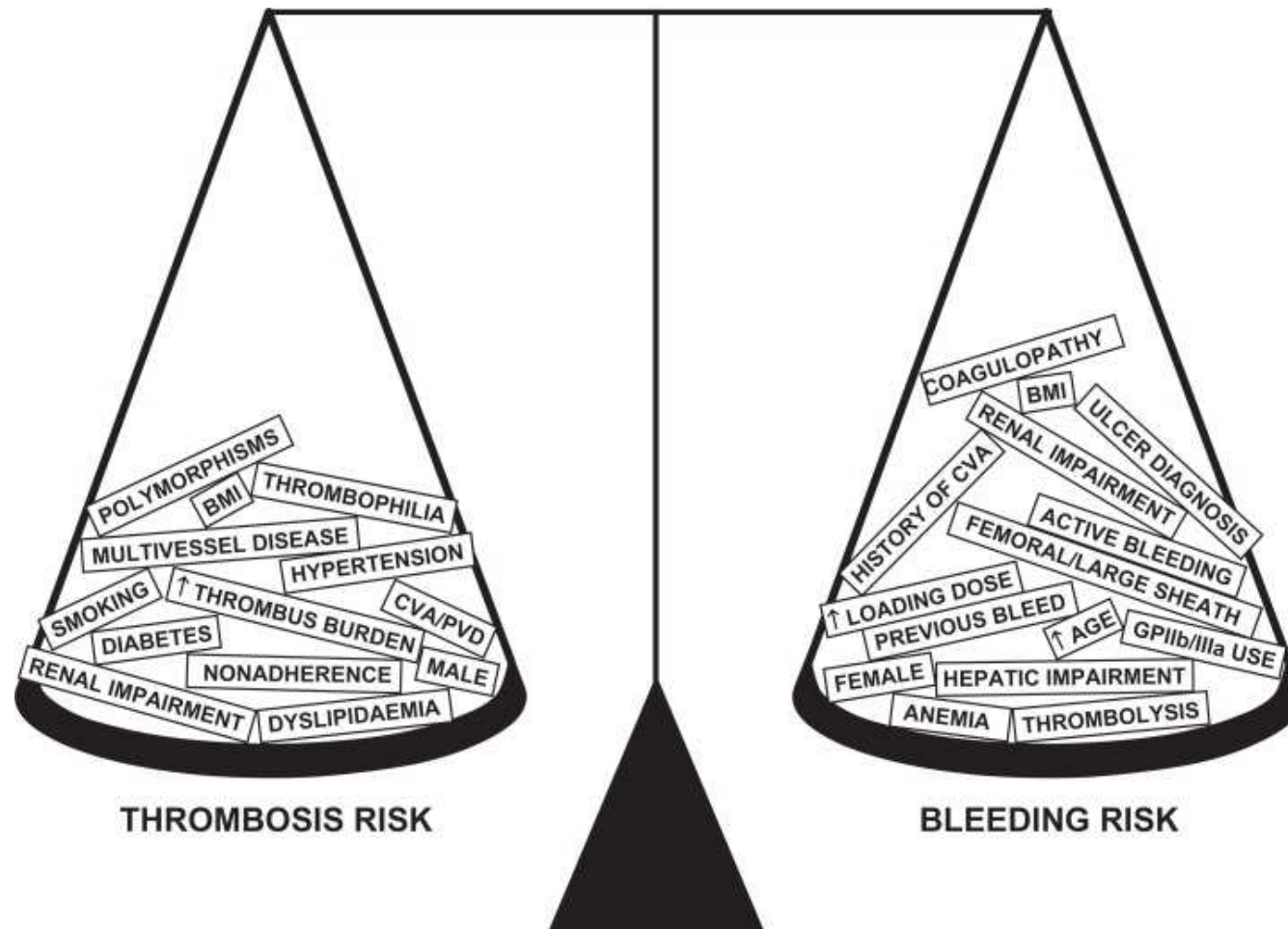
# TEN a Virchowova trias

- Zmena laminárneho toku krvi
  - Turbulencia
  - Stáza krvi
- Zmena koagulačných vlastností krvi
  - Posun rovnováhy v zmysle hyperkoagulácie
- Poškodenie cievnej steny



**Vessel Wall: Subendothelial Surface**

# Čo je cieľom farmakoterapie TEN ?





# Rizikové faktory TEN

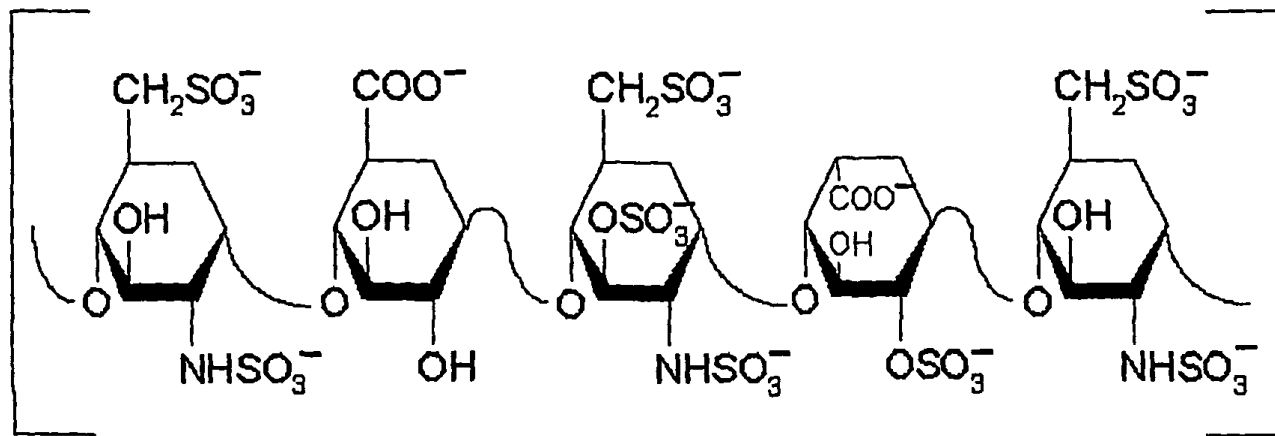
<b>Vrodené trombofílné stavy</b>	<b>Deficity antikoagulačných proteínov (AT-III, proteín C, proteín S), prítomnosť antifosfolipidových protilátok (<i>L. antikoagulans</i>). F-V Leidenská mutácia, Mutácia protrombínu (20210 G-A), hyperhomocysteinémia,</b>
Trombofílné stavy – získané	<b>Malignita, septický stav</b> Myeloproliferatívne choroby, nefrotický syndróm, idiopatické črevné zápaly, vek (40 rokov), pozitívna anamnéza, imobilizácia trauma, závažné interné ochorenia (CHSS, CMP), autoimunitné choroby (lupus a „lupus-like“), gravidita, anatomické abnormality v žilnom systéme, obezita
Okolnosti prispievajúce k vzniku TEN	Cestovanie a dehydratácia, trauma spojená s fixáciou končatiny, <b>farmakoterapia (KKS, HRT, HAK), tabakizmus</b>

# Farmakoterapeutické skupiny

- **Nepriamé antikoagulanciá**
  - heparin, **LMWH** a pentasacharidy
  - Antagonisti vitamínu K (**kumariny**)
- **Priamé antikoagulanciá**
  - NOACs, hirudin
- Trombolytické postupy

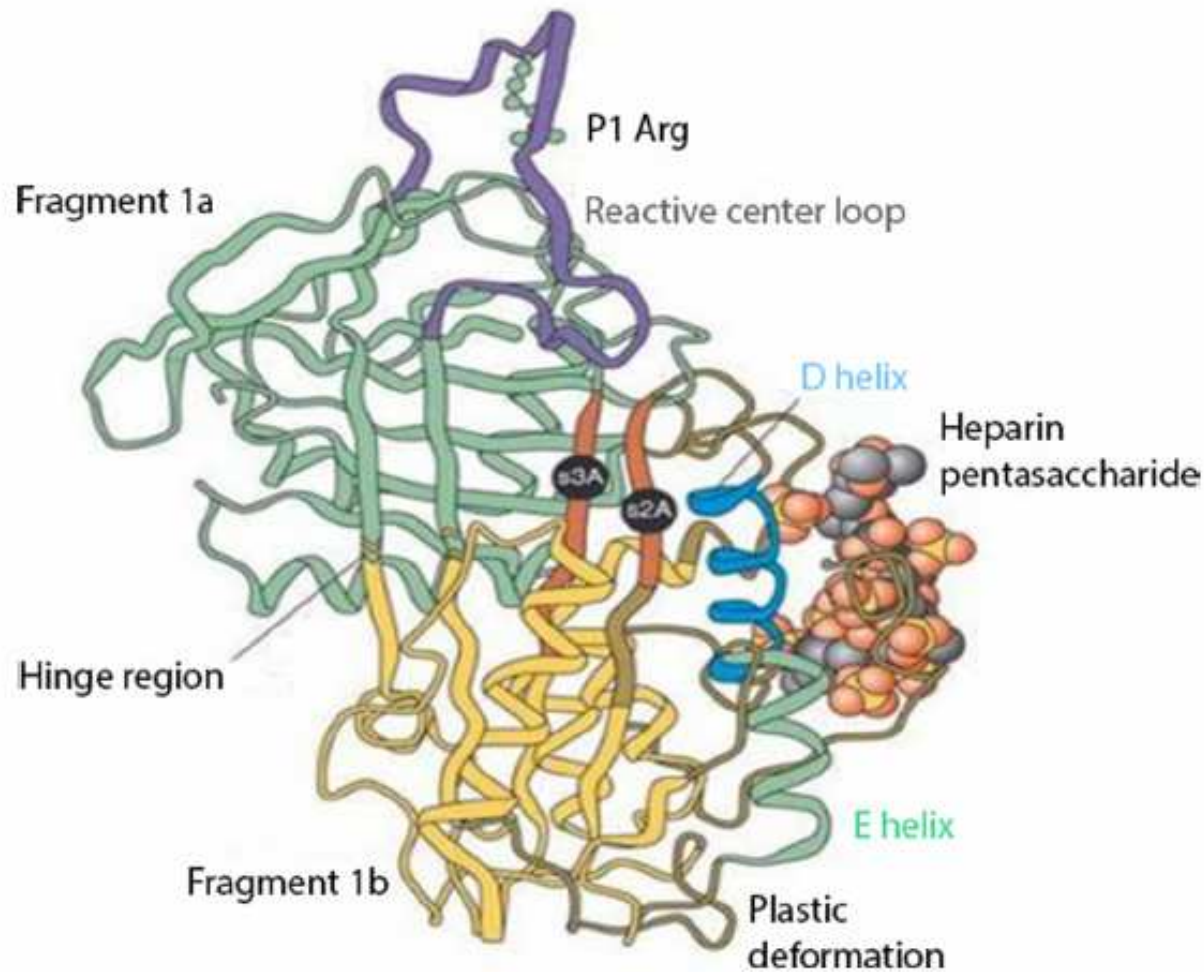
# Štruktúra heparinu

- mukopolysacharid s **variabilnou dĺžkou** reťazca (**5-30 000 Da**)
- Antikoagulačná a pleiotropná aktivita
  - antiflogistický, cytostatický a imunomodulačný



Heparin

# Heparin – mechanizmus antikoagulácie



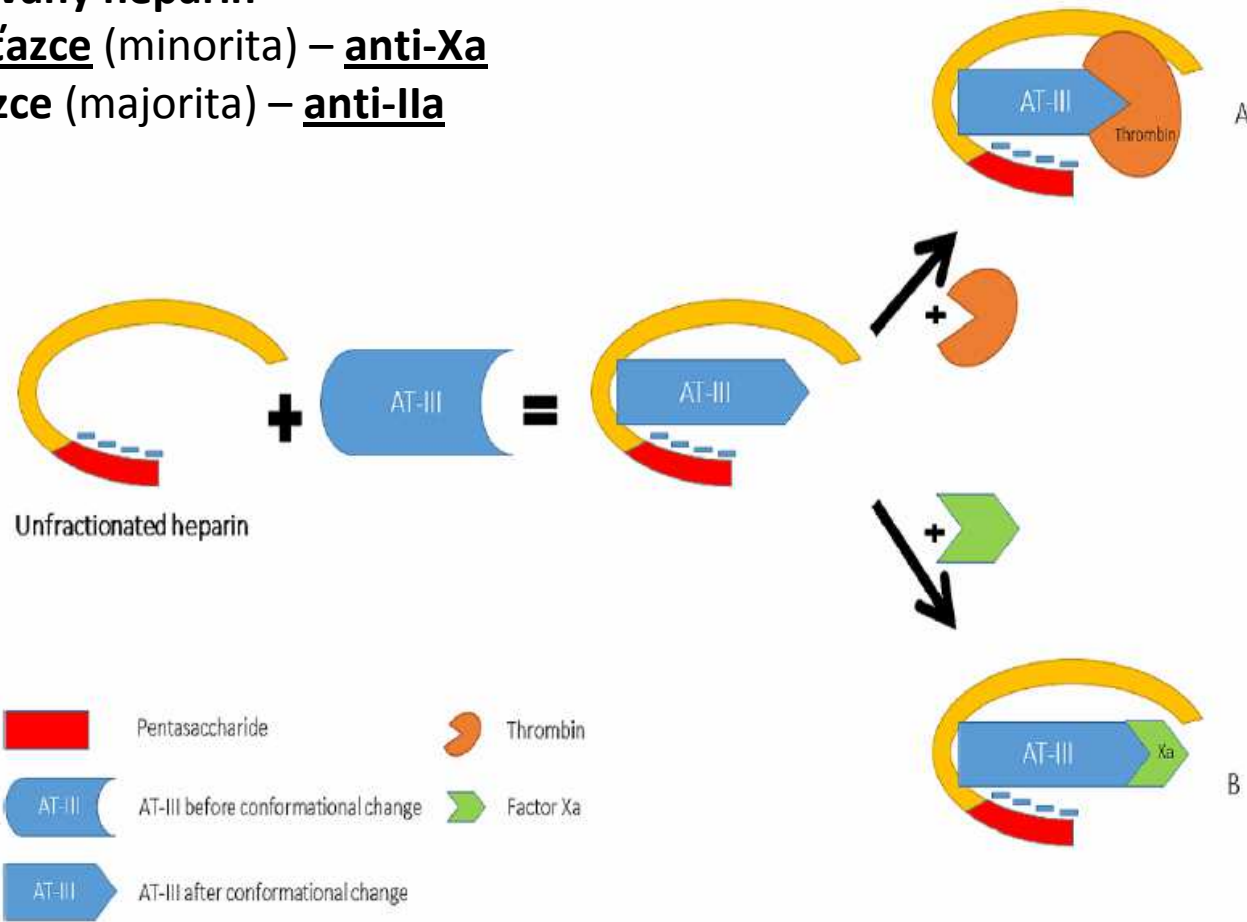
Quaranta et al. (2015), The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation. PeerJ 3:e691; DOI 10.7717/peerj.691

# Heparin – mechanismus antikoagulácie (2)

Nefrakcionovaný heparin

Krátke reťazce (minorita) – anti-Xa

Dlhé reťazce (majorita) – anti-IIa



# Heparin - Výhody

- Rýchly nástup účinku (i.v. podanie)
- nízka cena
- Možnosť podania u ťažkých foriem renálnej insuficiencie
  
- Dostupnosť antidota
- protamin 1mg: 100 IU UFH

# Heparin - Nevýhody

- Nepredikovateľná farmakokinetika (**distribúcia a eliminácia**)
  - úzke terapeutické okno
- nutnosť monitorácie aktivity (**aPTT**)
- Heparinová rezistencia (**proteiny akútnej fáze**)
- Nutnosť i.v. infúzie (!!! **i.m. NE**)
  - Možnosť s.c. podania

# Heparin – nevýhody (2)

- Riziko hyperkoagulácie po vysadení
  - Neschopnosť väzby heparinu na **trombin viazaný fibrínom**
- Aktivita priamo viazaná na prítomnosť **AT-III**
  - Deficiencia AT-III (1-5 %)
  - Substitúcia rekombinantného AT-III a monitorácia



# Monitorovanie antikoagulačnej aktivity

- **aPTT – activated partial tromboplastin time**
  - Interval 1,5 – 2,5x predĺženie proti kontrole
  - Prvá hodnota 12 hodín od započatia i.v. podania
  - Stráca na význame pri **špecifických situáciách** (ACT-aktivovaný koagulačný čas)
- **Dávkovanie**
  - Bolus **5000 – 10000 IU**
  - Kontinuálna infúzia **400 IU/kg**

# Nežiadúce účinky heparínom vedenej antikoagulačnej liečby

- Krvácavé komplikácie
- **Trombocytopenia**
- Osteopénia až osteoporóza
- Alergie

# Heparinom indukovaná trombocytopenia (HIT)

- **HIT-1**

- Prejavy od 1.-2. dňa terapie u 10 % liečených
- Mierny pokles trombocytov
- Relatívne benigná a prechodná
- Bez nutnosti prerušenia liečby

- **HIT-2**

- Prejavy od 4.-5. dňa terapie u 0,5-5 % liečených
- Imunologicky podmienená (IgG proti **heparin-PF4**)
- Aktivácia trombocytov a endotelu
- Život ohrozujúca **trombózami** až DIC
- **Liečbu nutné okamžite prerušiť**

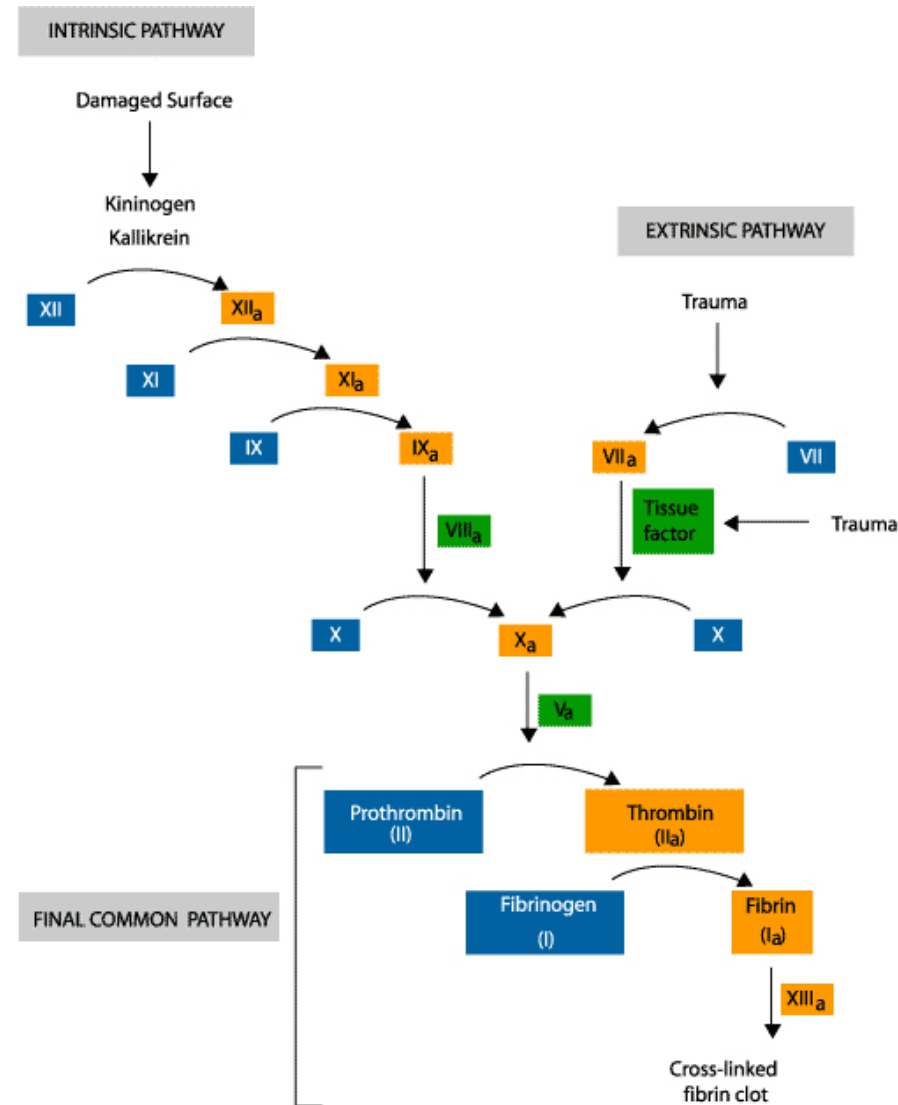
# Heparínom indukovaná trombocytopénia (HIT)

- Stanovenie počtu trombocytov pred podaním heparinu
- Sledovanie **dynamických zmien** trombocytémie
- Heparin vysadzujeme pri poklesu pod 50 % východzej hodnoty (**HIT-2**)
- Fondaparinux, lepirudin, ~~LMWH, warfarin~~

# Zrušenie antikoagulačnej liečby heparínom

- Výpočet dávky nutného protamínu
  - Polčas heparinu 1-2 hodiny
  - Odhad dávky heparinu nutného k neutralizácii (kumulatívna dávka za posledných 3-6 hodín)
- i.v. **protamín sulfát** (neregistrované liečivo)
- 1 mg = 100 IU heparinu

# Nízkomolekulárne heparíny (LMWH)



# Hlavné rozdiely medzi LMWH a heparinom

- **Depolymerácia natívneho heparínu**
  - 15 sacharidových jednotiek
- **Vylepšené vlastnosti**
  - ↓ väzbovosti na proteíny plazmy
  - ↓ väzbovosti na trombocyty a endotel
  - **Predikovateľná antikoagulačná aktivita**
  - Možnosť s.c. podania (1-2x denne)
  - **Dávkovanie na základe hmotnosti pacienta**
  - **Po patričnej edukácii zvládne aj pacient sám**

# Štruktúra a jej vplyv na FD LMWH

- LMWH je zmesou heparinov o rôznej dĺžke reťazca (priemer  $n=15$ )
- ↓ molekulárnej hmotnosti (5000 Da)
- **Anti-Xa aktivita**
  - Prevaha reťazcov s  $n=5$
- **Anti-IIa aktivita**
  - Prevaha reťazcov s  $n=18$



# Monitorovanie antikoagulačnej aktivity metódou Anti-Xa

- **HLAVNÝM ELIMINAČNÝM ORGÁNOM - OBLIČKY**
- Nie je nutná
  - za predpokladu normálnych renálnych funkcií
- **Vhodná za podmienok**
  - Gravidita
  - Renálna insuficiencia
  - K zväženiu u obéznych a astenických pacientov
- **Odber anti-Xa** po min. 3 dňoch liečby
- 2-4 hodiny po podaní s.c. dávky

# FK vlastnosti LMWH

LMWH	Hmotnosť (Da)	Pomer ANTI-Xa /ANTI-IIa	F (s.c.) (%)	POLČAS (hod)
Enoxaparin	4200	10:1	100	7
Bemiparin	3600	8:1	96	6
Nadroparin	4600	4:1	88	4
Dalteparin	5000	3:1	90	5

**VÝHODNÉ FK VLASTNOSTI SÚ ZA CENU NIŽŠEJ ÚČINNOSTI PROTAMINU AKO ANTIDOTA.**

# FONDAPARINUX

- **Pentasacharid** s predikovateľnou antikoagulačnou aktivitou
- Anti-Xa aktivita sprostredkovaná **vysokoselektívnou väzbou na AT-III (300:1)**
- **Prolongovaný efekt**
- Úplná resorpcia po s.c. podaní (2,5 mg profylaxia, 7,5 mg liečba)
- Monitorácia anti-Xa nie je nutná
- Nepôsobí HIT, absencia antidota

# Perorálne antikoagulanciá

- **Warfarin** (*antivitamin K*)
- **Dabigatran** (*inhibitor lia*)
- **Rivaroxaban** (*inhibitor Xa*)
- **Apixaban** (*Inhibitor Xa*)
- **Edoxaban** (*inhibitor Xa*)

# VITAMIN K

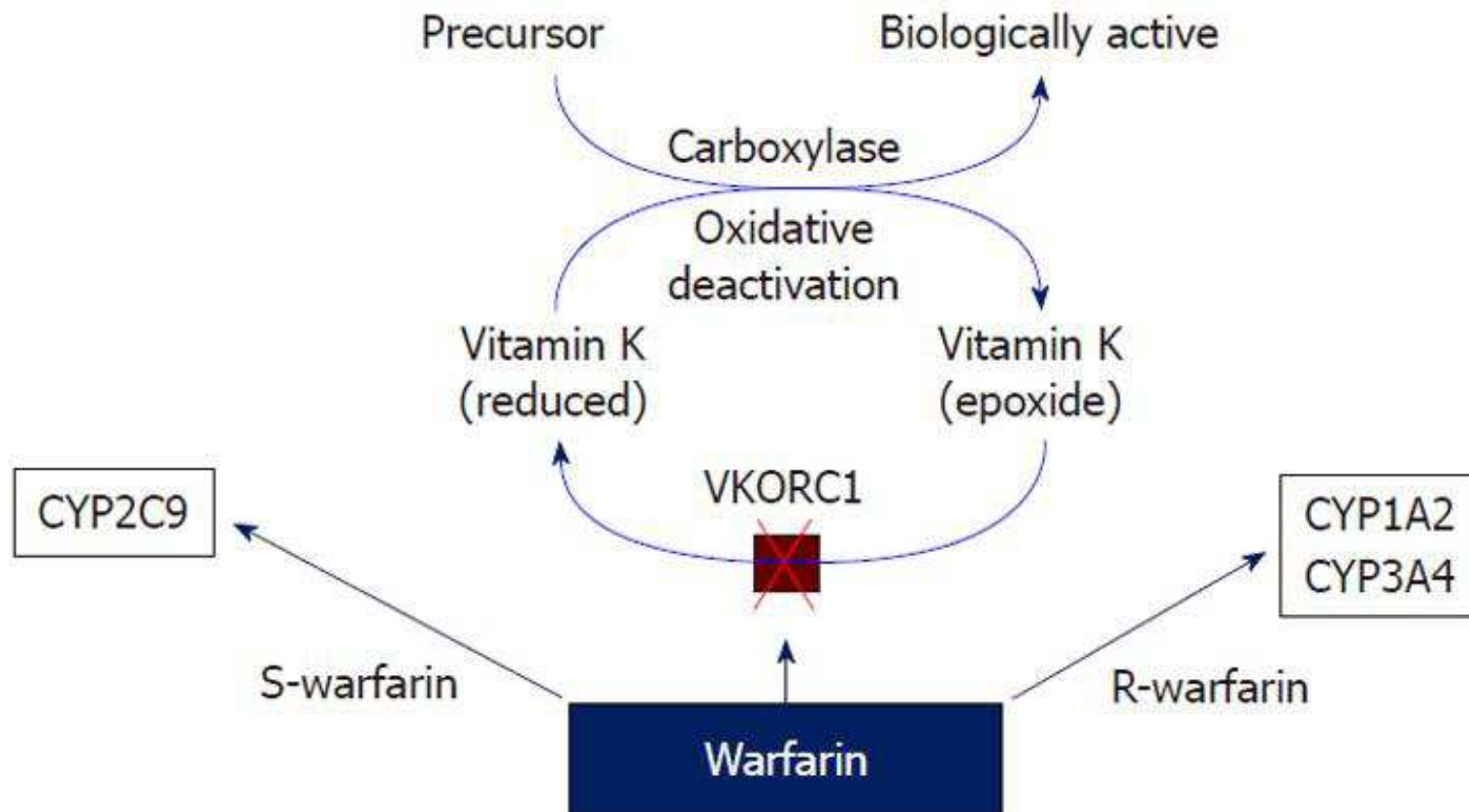
- ZDROJE
  - Potrava (20 %)
  - mikroflóra (80 %)
- nedostatok
  - Poruchy tvorby a odtoku žlče
  - Liečba širokospektrálnymi ATB ( $\beta$ -laktamy vyšších generácií, aminoglykosidy ... ďalšie)

# WARFARIN – VLASNOSTI (1)

- Inhibitor syntézy koagulačních faktorů
  - ANTIVITAMIN K ?
  - ANTAGONISTA VITAMINU K
  - Neovplyvňuje viskozitu krve

Vitamin K-dependant coagulation factors:

II, VII, IX, X



**S-warfarin 4x účinnější než R-warfarin – význam u FK interakcí**

# KLINICKY VÝZNAMNÉ OVPLYVNENIE INR PARAMETRU

- spomalenie metabolizácie kumarinov v pečeni
- zrýchlenie metabolizácie kumarinov v pečeni
- narušenie enterohepatálnej cirkulácie
- FK interakcie na úrovni distribúcie
  
- farmakodynamické interakcie



# WARFARIN – VLASTNOSTI (2)

- **dobrá *per os* biologická dostupnosť**
- vysoká väzbovosť na plazmatický **albumin (99 % vstrebanej frakcie)**
- intenzívna metabolizácia v pečeni
- **enterohepatálna cirkulácia**
- **oneskorený nástup účinku (krytie heparinom)**

# INICIACE LÉČBY A MONITORACE

- 5-10 mg v jednej dennej dávke
- Kedy podávať (ráno, na obed ?)
- riziko paradoxnej hyperkoagulácie

$$\text{INR} = \frac{\text{PT NEMOCNÉHO}}{\text{PT STANDARDU}}$$

# WARFARIN A MOŽNÉ KOMPLIKÁCIE

- **krvácanie**
  - Konečník, GIT (žalúdok, črevo)
  - Krvácanie do CNS
- Kožná **kumarínová nekróza**
- Poruchy krvného obrazu
- hepatotoxicita
- Zvýšenie rizika zlomenín

# **WARFARIN A LIEKOVÉ INTERAKCIE**

**ŽIADNÉ NIE SÚ ...  
... za istých podmienok**

# Nové orálne antikoagulanciá

- **Výhody**

- Lineárna FK a FD parametre
- Predikovateľná antikoagulačná aktivita
- Nie je potrebná monitorácia
  
- Absencia klinicky významných interakcií
- Nižšie riziko geneticky podmienenej rezistencie

# Nové orálne antikoagulanciá

- **Nevýhody**

- Absencia antidota

- Idarucizumab

- Horšie výsledky pri GIT krvácaní\*

- Cena

- **Kritériá úhrady NOACs**

## **DABIGATRAN (PRADAXA)**

- **priamy inhibitor trombinu (IIa)**
  - voľná frakce
  - fibrinovo viazaného
- sekundárne inhibícia trombínom iniciovanej agregácie trombocytov

- **DABIGATRAN (PRADAXA)**

- biologická dostupnosť **3-7 %**
- **klinicky významné interakcie na úrovni absorpcie**
- inhibitory p-glykoproteínu
  - verapamil, amiodaron
- Farmakologická kardioverzia



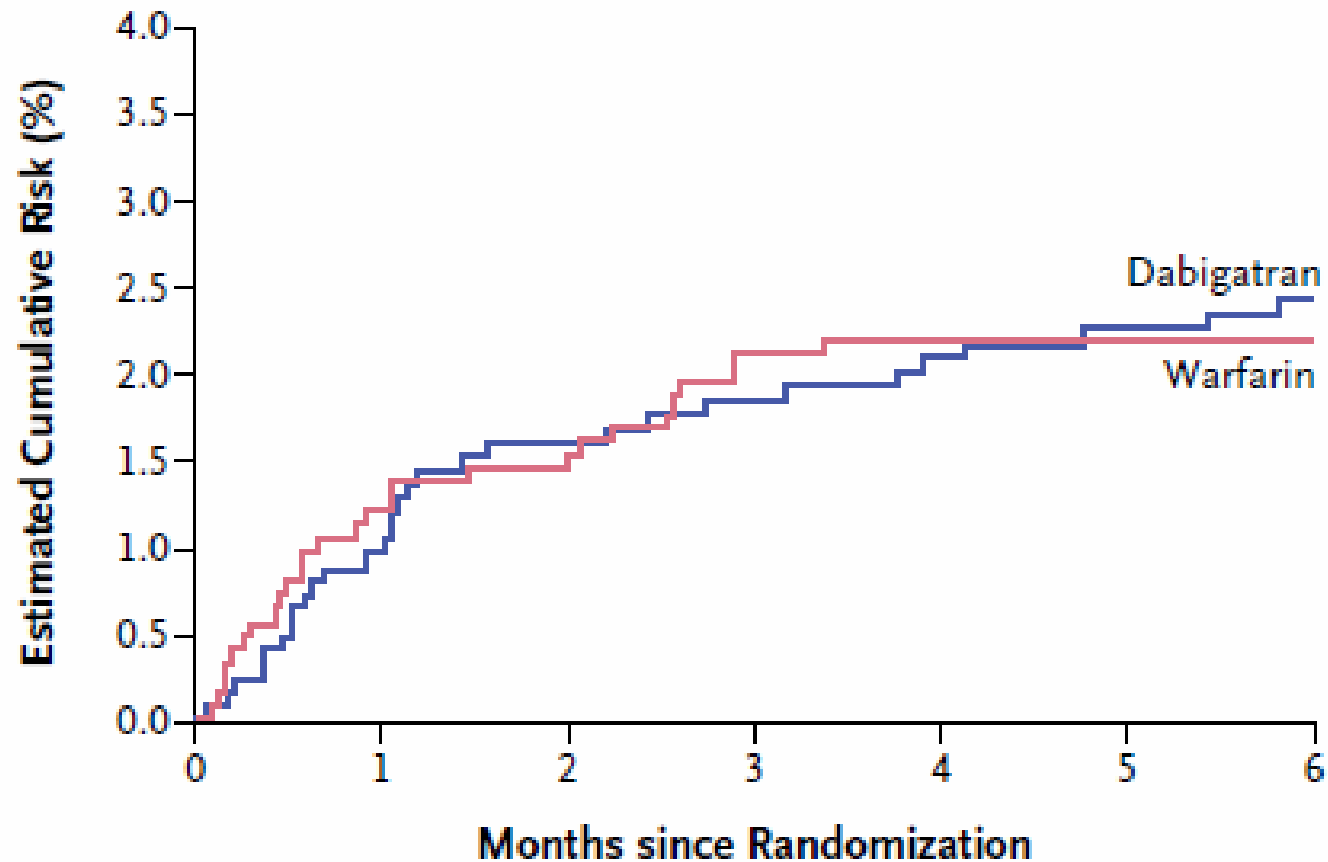
# DABIGATRAN (PRADAXA)

- ester dabigatran etexilát (**substrát p-gp**)
- hydrolyticky štiepený plazmatickými esterázami  
bez vplyvu na P450 CYP
- Liečbe DVT predchádza **5 dni LMWH**
  - **LMWH podľa GFR a váhy pacienta**
- Profylaktická dávka 220, resp. 150 mg 1x denne

# Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D.,  
Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D.,  
David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,  
for the RE-COVER Study Group\*

# RE-COVER účinnosť – riziko DVT počas 6 mesiacov



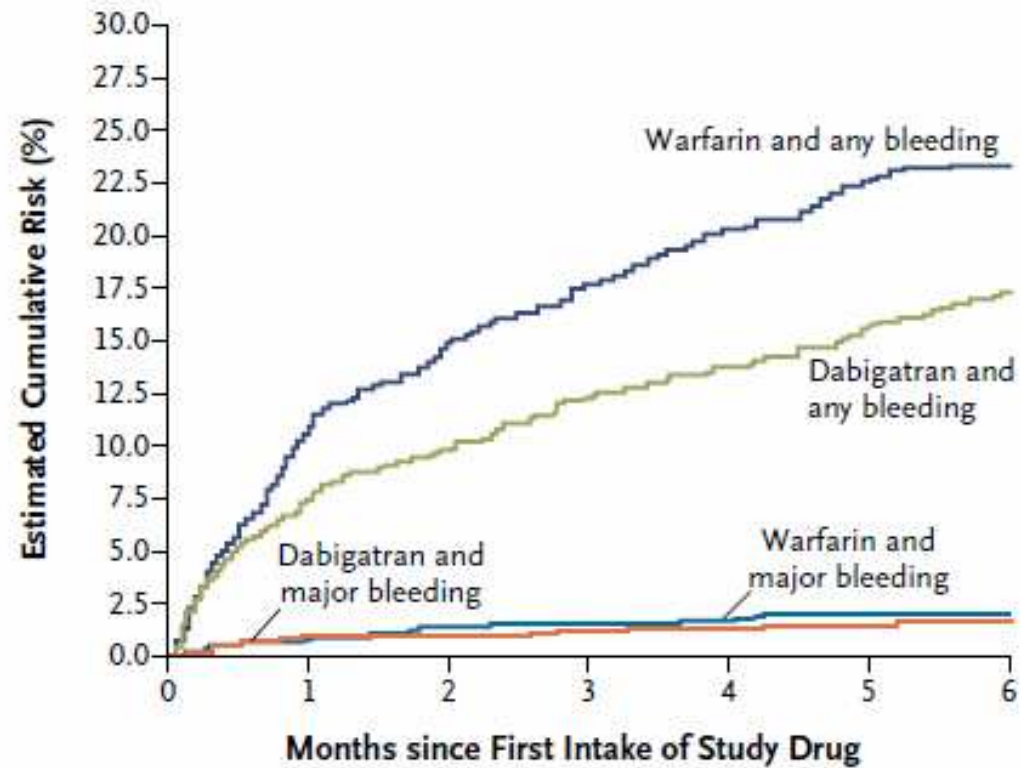
## No. at Risk

Dabigatran	1274	1238	1221	1203	1192	1181	1024
Warfarin	1265	1215	1204	1194	1187	1174	998

# Dabigatran - účinnost

Outcome	Dabigatran (N= 1274)	Warfarin (N= 1265)	Hazard Ratio (95% CI)*
<b>Efficacy analysis†</b>			
Primary end point of venous thromboembolism or related death — no. of subjects (%)			
During the study period	30 (2.4)	27 (2.1)	1.10 (0.65–1.84)
During the study period plus an additional 30-day follow-up‡	34 (2.7)	32 (2.5)	1.05 (0.65–1.70)
Secondary end point — no. of subjects (%)			
Symptomatic deep-vein thrombosis	16 (1.3)	18 (1.4)	0.87 (0.44–1.71)
Symptomatic nonfatal pulmonary embolism	13 (1.0)	7 (0.6)	1.85 (0.74–4.64)
Death related to venous thromboembolism	1 (0.1)	3 (0.2)	0.33 (0.03–3.15)
All deaths	21 (1.6)	21 (1.7)	0.98 (0.53–1.79)

# RE-COVER bezpečnost



No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6
Dabigatran and major bleeding	1273	1194	1153	1124	1105	1080	884	
Warfarin and major bleeding	1266	1178	1146	1128	1110	1093	859	
Dabigatran and any bleeding	1273	1117	1055	1002	971	931	747	
Warfarin and any bleeding	1266	1064	993	950	909	870	692	

# Dabigatran - bezpečnost

## Safety analysis§

Major bleeding event — no. of subjects (%)	20 (1.6)	24 (1.9)	0.82 (0.45–1.48)
Fatal event — no. of events	1	1	
Bleeding into critical organ — no. of events	1	9	
Intracranial	0	3	
Hemarthrosis	1	5	
Hemoptysis	0	1	
Event resulting in fall in hemoglobin level or need for blood transfusions — no. of subjects (%)¶	20 (1.6)	18 (1.4)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding event — no. of subjects (%)	71 (5.6)	111 (8.8)	0.63 (0.47–0.84)
Any bleeding event — no. of subjects (%)	205 (16.1)	277 (21.9)	0.71 (0.59–0.85)

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

# Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

The EINSTEIN Investigators\*

## RIVAROXABAN (XARELTO)

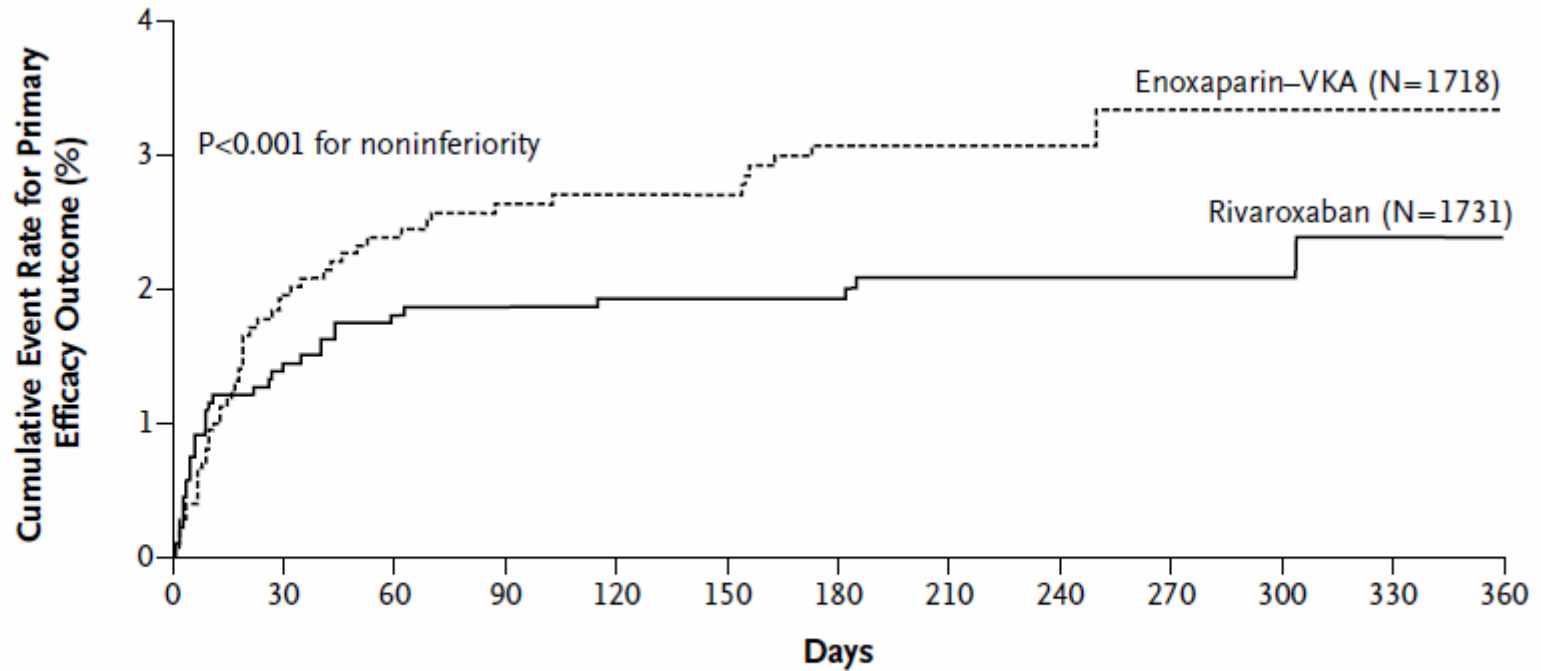
- Priamy inhibítor fXa
- Predikovateľná antikoagulačná aktivita
- Prevenca a liečba DVT a PE
  - 15 mg 2x denne (3 týdny)
  - 20 mg 1x denne udržovacia dávka



# EINSTEIN TRIAL

## rivaroxaban vs enoxaparin (warfarin)

### Acute DVT Study



### No. at Risk

Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Enoxaparin-VKA	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Eng J Med.*2010; 363: 2499 - 2510

# Rivaroxaban - účinnost

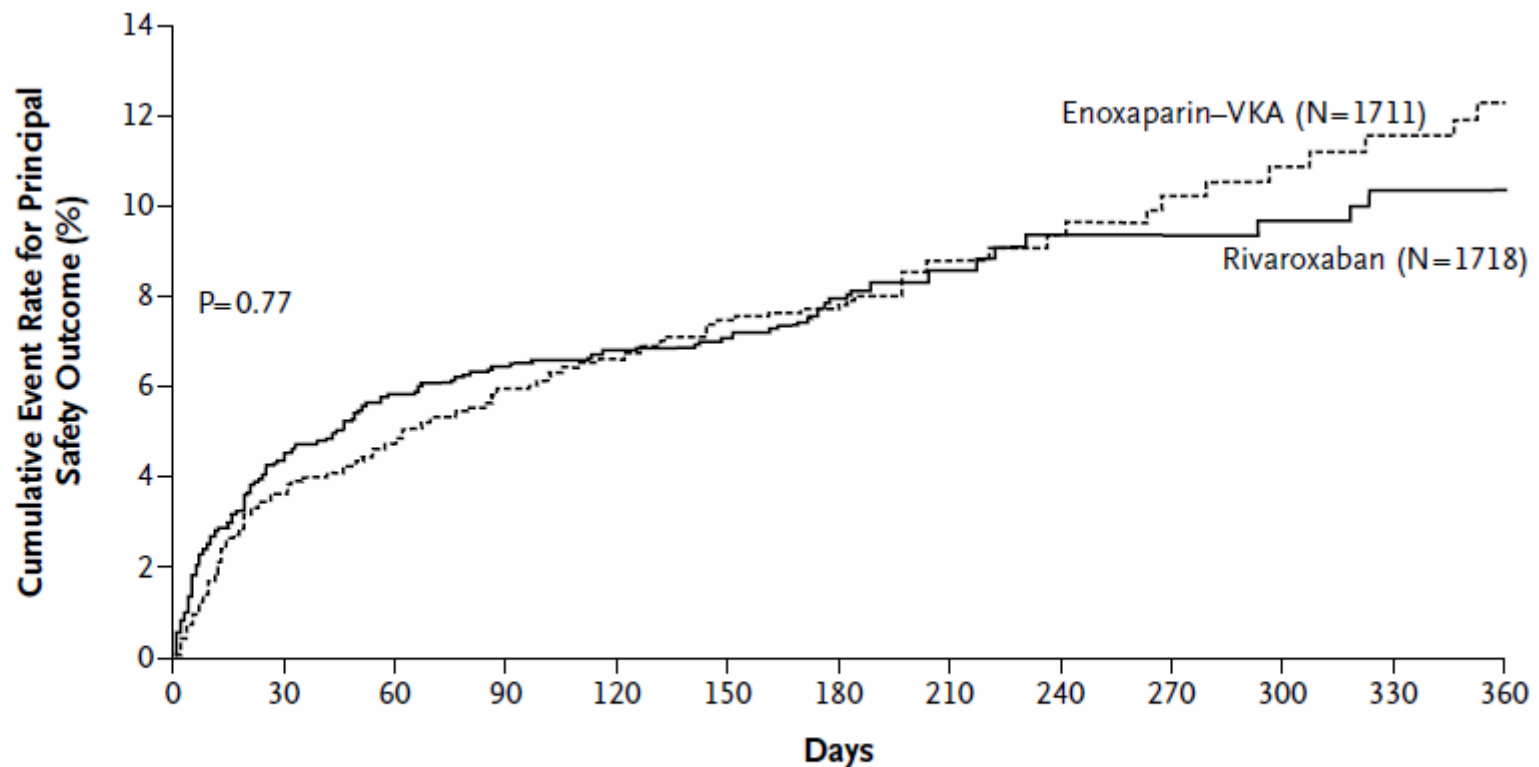
Outcome	Rivaroxaban no. (%)	Enoxaparin-VKA no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Efficacy</b>				
Intention-to-treat population	1731	1718		
Recurrent VTE	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 (0.44–1.04)	<0.001†
Type of recurrent VTE				
Fatal PE	1	0		
PE could not be ruled out	3	6		
Nonfatal PE	20	18		
Recurrent DVT plus PE	1	0		
Recurrent DVT	14	28		
Net clinical benefit in terms of VTE plus major bleeding	51 (2.9)	73 (4.2)	0.67 (0.47–0.95)	0.03

The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Eng J Med.*2010; 363: 2499 - 2510

# EINSTEIN TRIAL

## rivaroxaban vs enoxaparin (warfarin)

### - bezpečnosť



#### No. at Risk

Rivaroxaban	1718	1585	1538	1382	1317	1297	715	355	338	304	278	265	140
Enoxaparin-VKA	1711	1554	1503	1340	1263	1238	619	338	321	287	268	249	118

The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Eng J Med.*2010; 363: 2499 - 2510

# Rivaroxaban - bezpečnosť

Outcome	Rivaroxaban	Enoxaparin-VKA	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Safety</b>				
Safety population	1718	1711		
First major or clinically relevant nonmajor bleeding occurring during treatment	139 (8.1)	138 (8.1)	0.97 (0.76–1.22)	0.77
Major bleeding	14 (0.8)	20 (1.2)	0.65 (0.33–1.30)	0.21
Contributing to death	1 (<0.1)	5 (0.3)		
In a critical site	3 (0.2)	3 (0.2)		
Associated with a fall in hemoglobin of $\geq 2$ g per deciliter, transfusion of $\geq 2$ units, or both	10 (0.6)	12 (0.7)		
Clinically relevant nonmajor bleeding	126 (7.3)	119 (7.0)		

The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Eng J Med.*2010; 363: 2499 - 2510

## **APIXABAN (ELIQUIS)**

- INHIBITOR Xa FAKTORU
  - Viazanej a voľnej frakcie
  - Loading 10 mg 2x denne (7 dní)
  - Udržovacia dávka 5 mg 2x denne
  
- \*věk nad 80; hmotnost pod 60 kg; kreatinin nad 133 umol/L

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

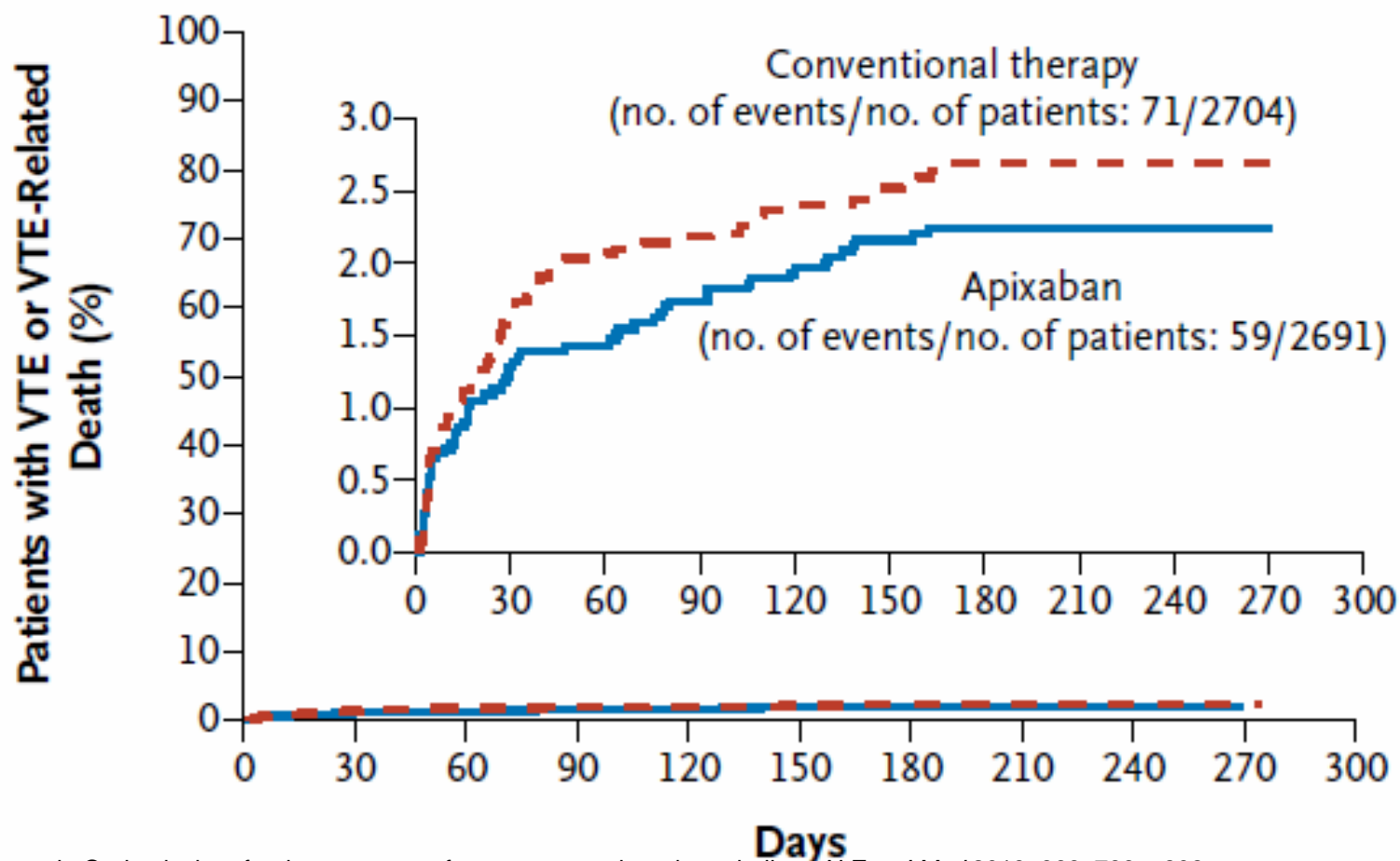
AUGUST 29, 2013

VOL. 369 NO. 9

Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous  
Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M.,  
Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Urszula Masiukiewicz, M.D., Raphael Pak, Ph.D.,  
John Thompson, Ph.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY Investigators\*

# AMPLIFY apixaban – účinnosť proti štandardnej terapii

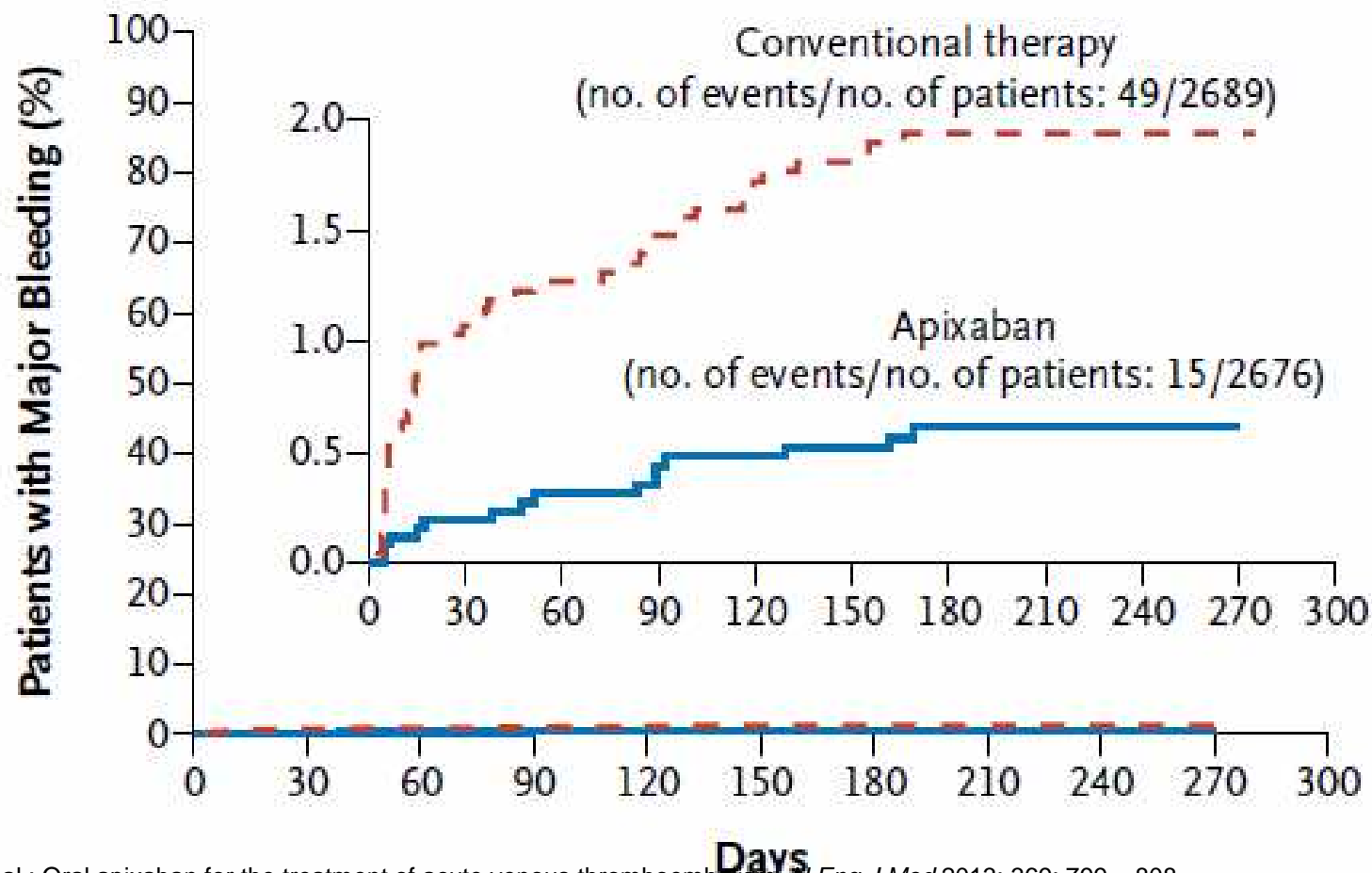


# Apixaban - účinnost

Outcome	Apixaban (N=2691)	Conventional Therapy (N=2704)	Relative Risk (95% CI)	P Value
<b>Efficacy</b>				
No. of patients	2609	2635		
First recurrent VTE or VTE-related death — no. (%)	59 (2.3)	71 (2.7)	0.84 (0.60–1.18)	<0.001†
Type of first recurrent VTE — no. (%)				
Fatal PE	1 (<0.1)	2 (0.1)		
Death for which PE could not be ruled out	11 (0.4)	13 (0.5)		
Nonfatal PE with or without DVT	27 (1.0)	23 (0.9)		
DVT only	20 (0.8)	33 (1.3)		



# APMLIFY apixaban – bezpečnosť proti štandardnej terapii



# Apixaban - bezpečnosť

Outcome	Apixaban (N = 2691)	Conventional Therapy (N = 2704)	Relative Risk (95% CI)	P Value
<b>Safety</b>				
No. of patients	2676	2689		
Major bleeding — no. (%)‡	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17–0.55)	<0.001§
Fatal bleeding¶	1 (<0.1)	2 (0.1)		
Nonfatal major bleeding at a critical site	4 (0.1)	14 (0.5)		
Intracranial	3 (0.1)	6 (0.2)		
Retroperitoneal	1 (<0.1)	3 (0.1)		
Intrathoracic	0	1 (<0.1)		
Intraocular	0	2 (0.1)		
Intraarticular	0	2 (0.1)		
Other nonfatal major bleeding	10 (0.4)	33 (1.2)		
Gastrointestinal bleeding	7 (0.3)	18 (0.7)		
Intramuscular bleeding	0	5 (0.2)		
Epistaxis	1 (<0.1)	1 (<0.1)		
Urogenital bleeding	1 (<0.1)	3 (0.1)		
Subcutaneous hematoma	1 (<0.1)	6 (0.2)		

# FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI

---

	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Cieľová štruktúra	Ila(trombin)	Xa	Xa
C <sub>max</sub>	0,5-2,0	2,0-4,0	3,0-4,0
Interakčný potenciál	P-gp	P-gp a CYP3A4	P-gp a CYP3A4
Polčas	14-17	9-13	12-15
Podiel renálnej eliminácie [%]	80	33	27

---

Ďakujem za pozornosť

**[milan.juhas@fnusa.cz](mailto:milan.juhas@fnusa.cz)**