



**Νεότερα από του
στόματος αντιπηκτικά φάρμακα
στην καρδιολογία:
Γιατί; Ποια; Πότε;
Περιορισμοί**

*Αντωνάτος Διονύσιος- Χαράλαμπος
Επιμ. Α΄ Καρδιολόγος*



ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ

- Να γνωρίσουμε τα νεότερα αντιπηκτικά
- Να κατανοήσουμε τις κύριες φαρμακοκινητικές ιδιότητές τους
- Να εξετάσουμε απλά κλινικά σενάρια ώστε να κατανοήσουμε καλύτερα τον ρόλο τους στην καθημερινή μας πρακτική

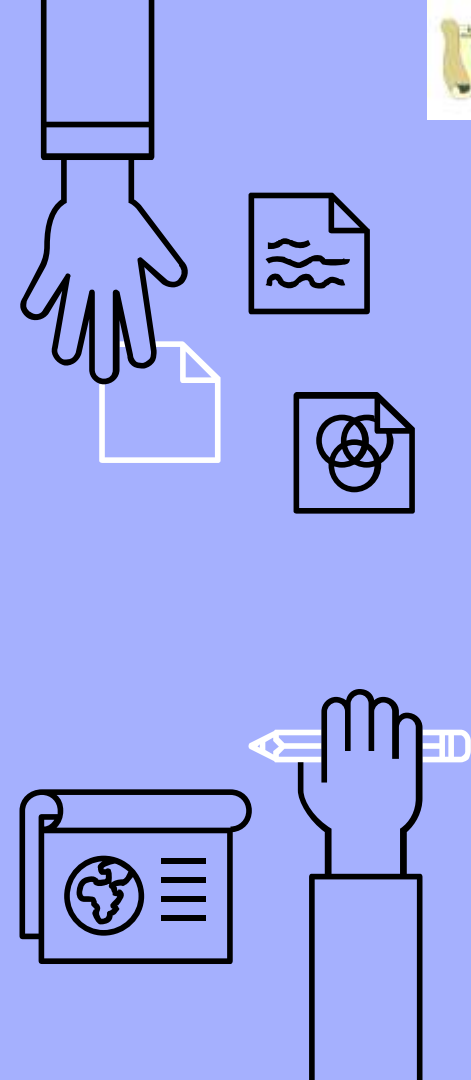
*Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας.*



Θρόμβωση

- ένας φυσιολογικός μηχανισμός εναντίον της αιμορραγίας
- ταυτόχρονα η συχνότερη αιτία θανάτου, αναπηριών, επιπλοκών (ΟΕΜ, ΑΕΕ, φλεβοθρόμβωση)

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»





ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

- ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΕΕ-ΕΜΒΟΛΗΣ

Κολπική μαρμαρυγή, προσθετική βαλβίδα, έμφραγμα μυοκαρδίου

- ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΟΣΟΥ

Έμφραγμα μυοκαρδίου, εμβολή, φλεβοθρόμβωση

- ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΠΕ

*Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας.*



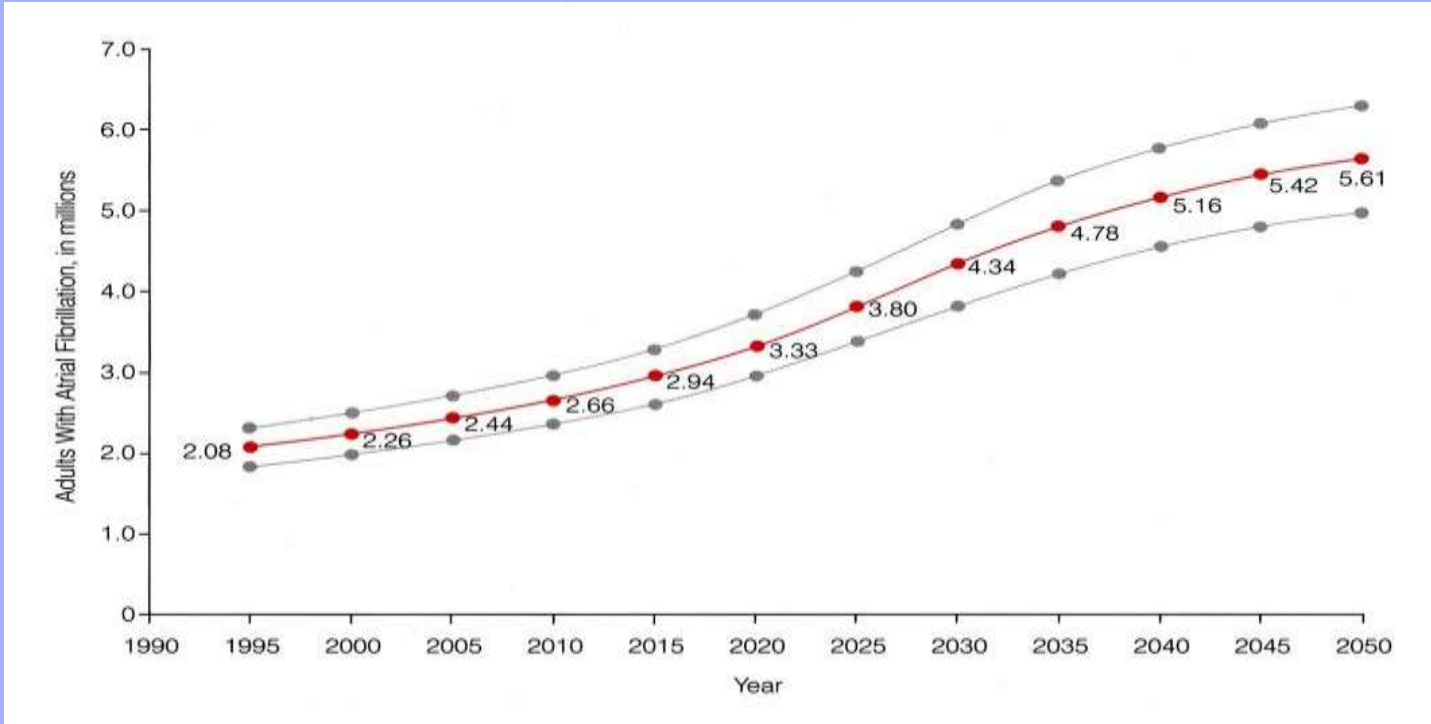
Κολπική μαρμαρυγή



*Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας.*



Κολπική Μαρμαρυγή



Projected Number of Adults With Atrial Fibrillation
in the US: 1995 -2050

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»

Go A et al. , JAMA 2001



Stroke in Europe



- 2 million strokes each year
- € 38 billion per annum
 - will double by 2050
- 20% of all strokes attributable to AF
- 6 million Europeans have AF
 - will double by 2050
- AF increases the risk of stroke five fold
- Stroke with AF is 50% fatal within one year
 - others remain severely disabled



*Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας.*



Patterns of atrial fibrillation

AF pattern	Definition
First diagnosed AF	AF that has not been diagnosed before, irrespective of the duration of the arrhythmia or the presence and severity of AF-related symptoms.
Paroxysmal AF	Self-terminating, in most cases within 48 hours. Some AF paroxysms may continue for up to 7 days. AF episodes that are cardioverted within 7 days should be considered paroxysmal.
Persistent AF	AF that lasts longer than 7 days, including episodes that are terminated by cardioversion, either with drugs or by direct current cardioversion, after 7 days or more.
Long-standing persistent AF	Continuous AF lasting for ≥ 1 year when it is decided to adopt a rhythm control strategy.
Permanent AF	AF that is accepted by the patient (and physician). Hence, rhythm control interventions are, by definition, not pursued in patients with permanent AF. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as 'long-standing persistent AF'.



Cardiovascular morbidity and mortality associated with atrial fibrillation

Event	Association with AF
Death	Increased mortality, especially cardiovascular mortality due to sudden death, heart failure or stroke.
Stroke	20–30% of all strokes are due to AF. A growing number of patients with stroke are diagnosed with 'silent', paroxysmal AF.
Hospitalizations	10–40% of AF patients are hospitalized every year.
Quality of life	Quality of life is impaired in AF patients independent of other cardiovascular conditions.
Left ventricular dysfunction and heart failure	Left ventricular dysfunction is found in 20–30% of all AF patients. AF causes or aggravates LV dysfunction in many AF patients, while others have completely preserved LV function despite long-standing AF.
Cognitive decline and vascular dementia	Cognitive decline and vascular dementia can develop even in anticoagulated AF patients. Brain white matter lesions are more common in AF patients than in patients without AF.

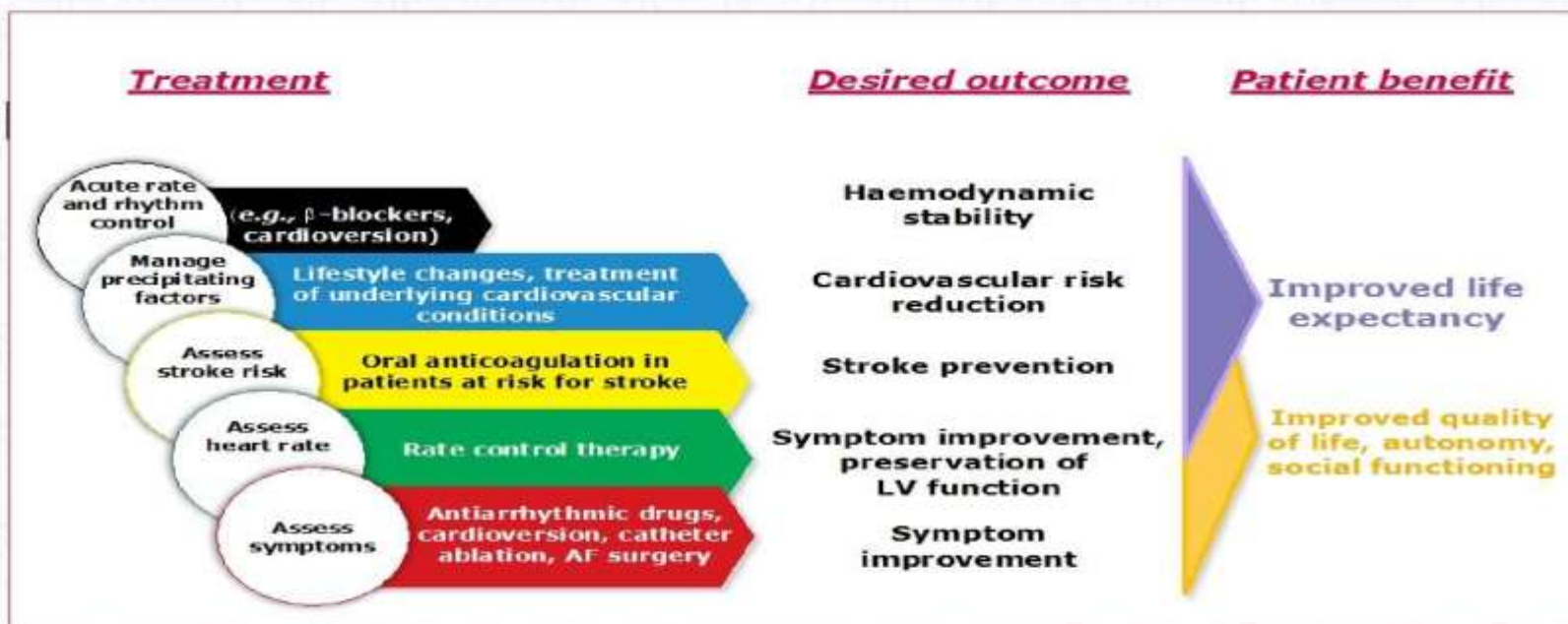


European AF Treatment Guidelines

	Class	Level
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism for all patients with AF, except those patients (both male and female) who are at low risk (aged < 65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of ≥ 2 , OAC therapy with adjusted dose VKA (INR 2-3), or a direct thrombin inhibitor (dabigatran), or a oral factor Xa inhibitor (eg, rivaroxaban, apixaban) is recommended unless contraindicated.	I	A
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, OAC with adjusted dose VKA (INR 2-3), or a direct thrombin inhibitor (dabigatran), or a oral factor Xa inhibitor (eg rivaroxaban, apixaban) should be considered based upon assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A



The Five Domains of Integrated AF Management





CHA₂DS₂-VASc: Risk Factors for Stroke

CHA₂DS₂-VASc

Risk factors	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75 years	2
Diabetes	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease	1
Age 65-74 years	1
Sex category (ie, female sex)	1
Maximum score	9



HAS-BLED Bleeding Risk Score

- Hypertension
 - SBP >160 mm Hg
- Abnormal renal function
 - Chronic dialysis/renal transplantation
- Abnormal liver function
 - Chronic hepatic disease/biochemical evidence of significant hepatic derangement
- Bleeding tendency or predisposition
 - History of bleeding and/or predisposition to bleeding (eg, bleeding diathesis, anemia, etc)
- Labile INRs
 - Unstable/high INRs or TTR <60%
- Age
 - >65 years
- Drugs/alcohol
 - + oral anticoagulants, antiplatelet agents, etc



Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients with AF

Modifiable bleeding risk factors:

Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg)

Labile INR or time in therapeutic range $<60\%$ in patients on vitamin K antagonists

Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs

Excess alcohol (≥ 8 drinks/week)

Potentially modifiable bleeding risk factors:

Anaemia

Impaired renal function

Impaired liver function

Reduced platelet count or function

Non-modifiable bleeding risk factors:

Age (>65 years) (≥ 75 years)

History of major bleeding

Previous stroke

Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant

Cirrhotic liver disease

Malignancy

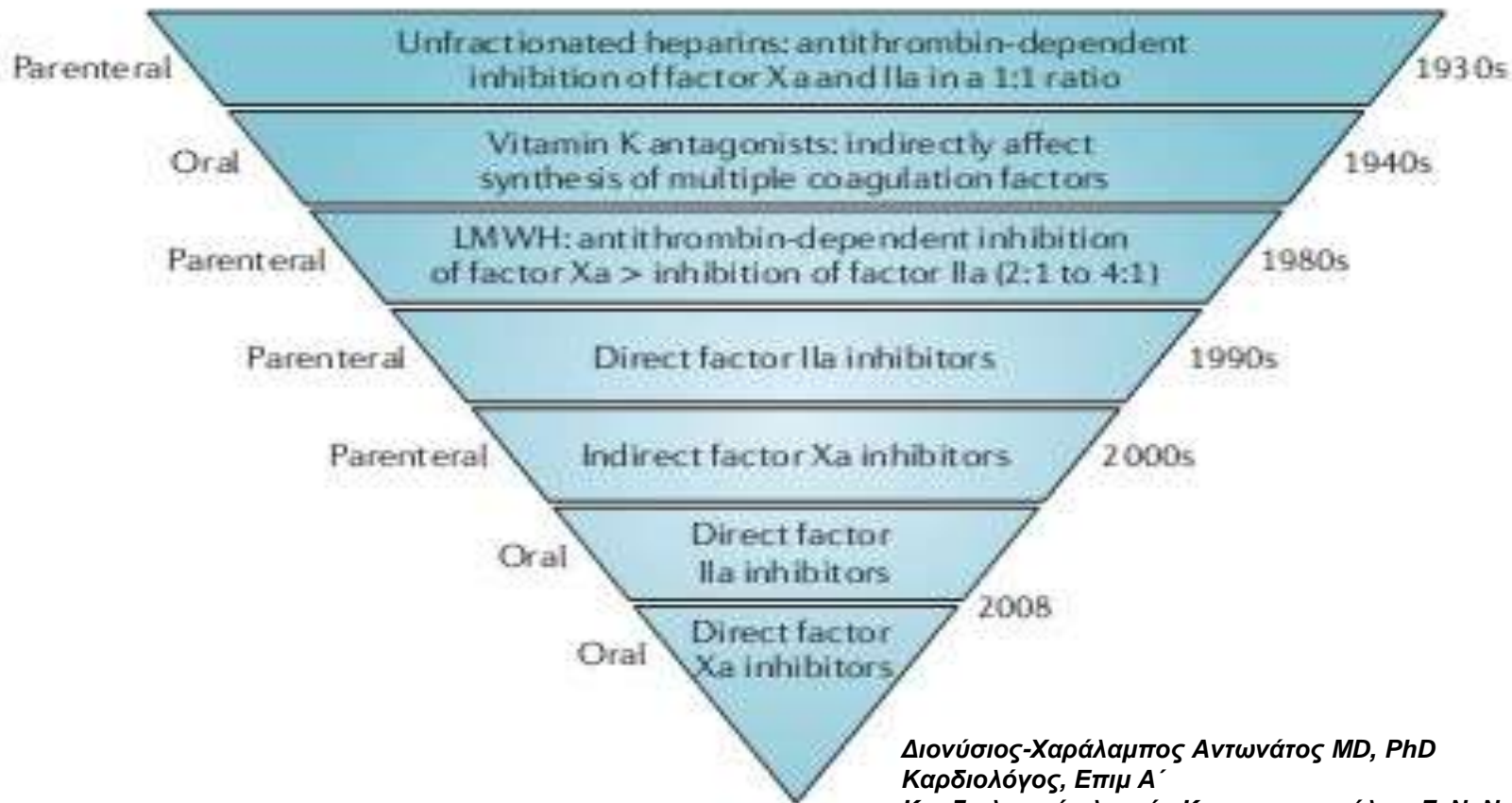
Genetic factors

Biomarker-based bleeding risk factors:

High-sensitivity troponin

Growth differentiation factor-15

Serum creatinine/estimated CrCl



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»



ΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ “ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ” ΖΟΥΝ (Ασенокουμαρόλη – Βαρφαρίνη)

- Εξακολουθούν να αποτελούν εξαιρετικά φάρμακα για πολλούς ασθενείς
- “If patients are stable, their condition is easily controlled, and they are satisfied with warfarin therapy, it is not necessary to change to a new agent.”

2014 AHA/ACC/HRS Afib Management Guidelines

- Σημαντική αποτελεσματικότητα
 - 64% RR reduction (95%CI: 49% to 74%) για ισχαιμικό εγκεφαλικό;
 - 2.7% absolute risk reduction/year (NNT=37 □ 12/year)

- Μεγάλη κλινική εμπειρία - Προσιτά οικονομικά

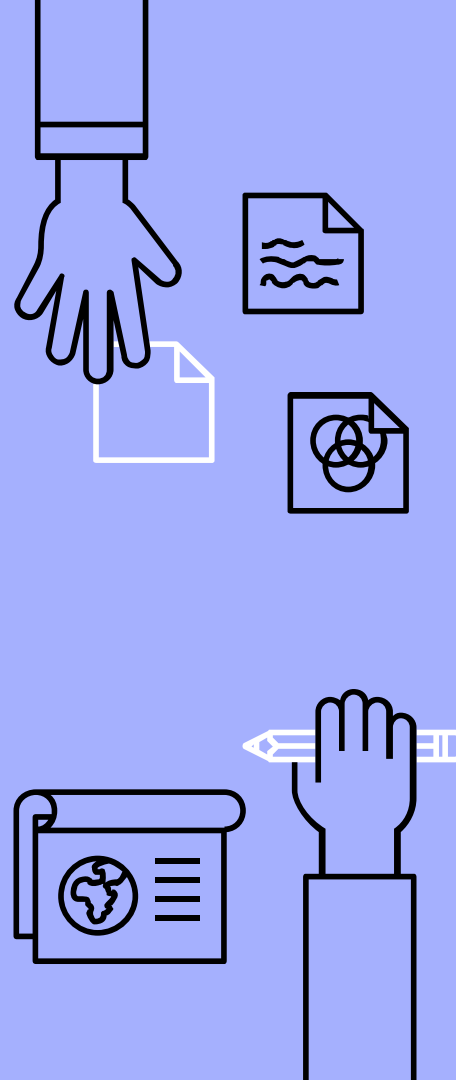
*Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»*

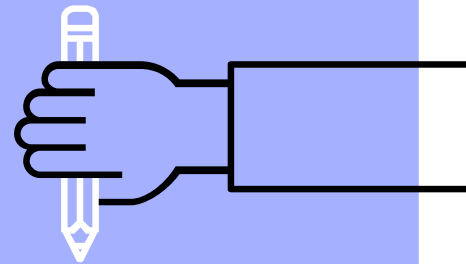


Μειονεκτήματα

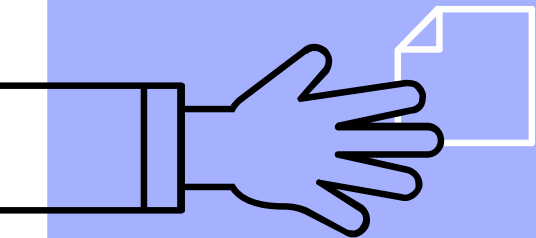
- βραδεία έναρξη και παρατεταμένη δράση
- στενό θεραπευτικό εύρος
- μη προβλέψιμη και ασταθής σχέση δόσης - αποτελεσματικότητας
- απαιτούν συχνή παρακολούθηση του INR και προσαρμογή της δόσης
- ασυνέπεια στην πρόσληψη Βιταμίνης K
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (Αμιοδαρόνη, Αντιβιοτικά (SMX/TMP, φλουοροκινολόνες, φλουκοναζόλη, μακρολίδες, μετρονιδαζόλη), αντιεπιληπτικά
- Εγκεφαλικές αιμορραγίες

*Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας.*





ΙΔΑΝΙΚΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ



*Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας.*



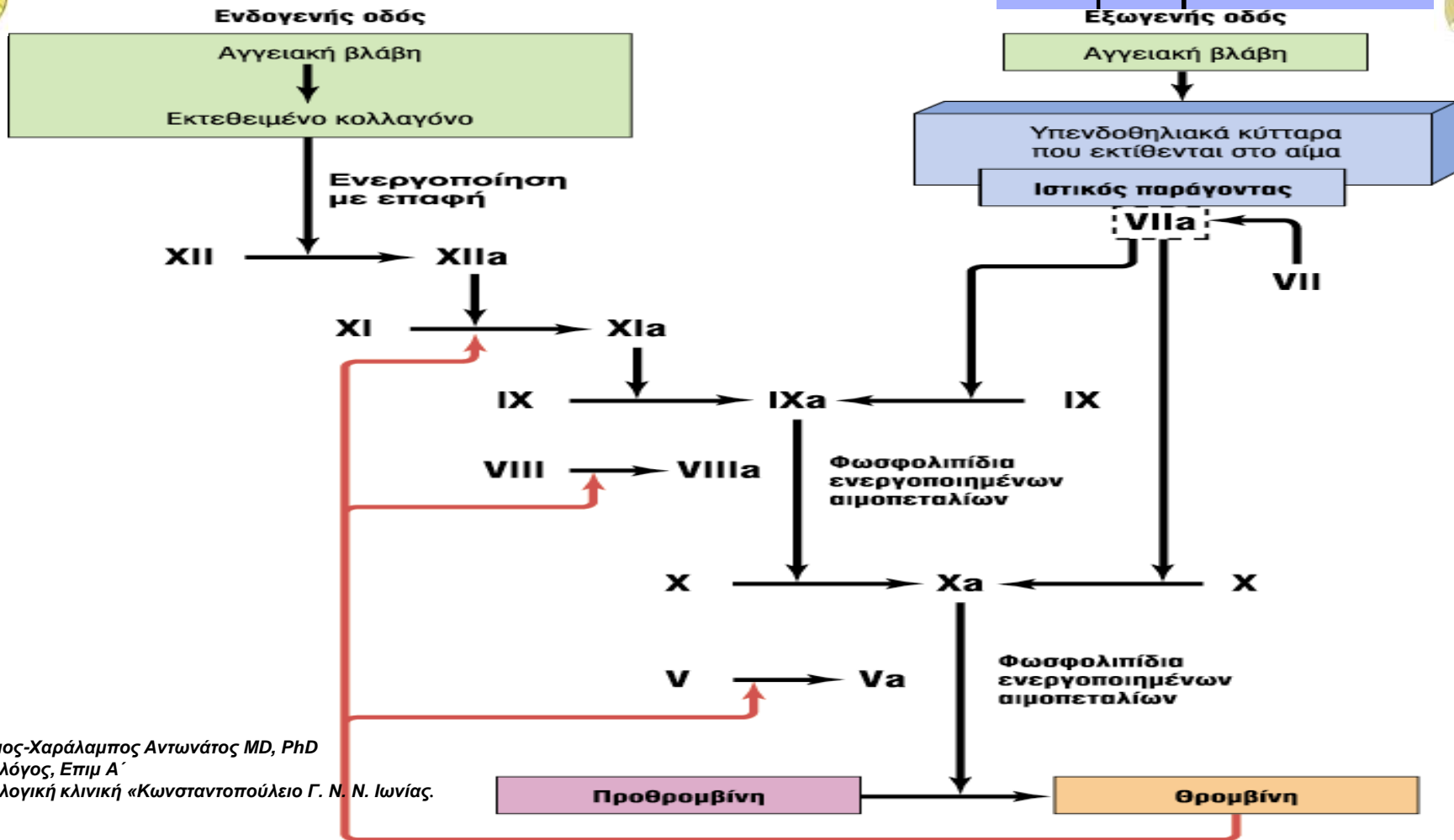
ΙΔΑΝΙΚΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ



Χαρακτηριστικό	Συνέπεια
✓ Per os χορήγηση	✓ Εύκολη συμμόρφωση
✓ Γρήγορη έναρξη δράσης	✓ Δε χρειάζεται επικάλυψη στην αρχή με παρεντερικά αντιπηκτικά
✓ Προβλέψιμη φαρμακοκινητική, προβλέψιμη αντιπηκτική απάντηση, ευρύ θεραπευτικό παράθυρο, ελάχιστη αλληλεπίδραση με τροφές - συγχωρηγούμενα φάρμακα	✓ Απλοποιημένα και σταθερά δοσολογικά σχήματα, δε χρειάζεται monitoring του αντιπηκτικού αποτελέσματος, ασφάλεια - αποτελεσματικότητα
✓ Βραχύς χρόνος ημισείας ζωής	✓ Απλοποίηση χειρισμών/παρεμβάσεων σε περίπτωση αιμορραγίας, ελαχιστοποίηση της ανάγκης αντιδότου
✓ Διαθεσιμότητα αντιδότου	✓ Παρέχει άμεση και γρήγορη αναστροφή της δράσης σε περίπτωση αιμορραγίας ή έτερης ανεπιθύμητης ενέργειας
✓ Απουσία δραστικότητας άλλης εκτός του στόχου της αντιπηξίας	✓ Ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών
✓ Λογικό κόστος	✓ Καθολική πρόσβαση στο φάρμακο



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας».





ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ (ΝΟΑ)



- **Dabigatran:** FDA-approved 2010 – Άμεσος αναστολέας της θρομβίνης



- **Rivaroxaban:** FDA-approved 2011 – Αναστολέας παράγοντα Χα



- **Apixaban:** FDA-approved 2012 – Αναστολέας παράγοντα Χα



- **Edoxaban:** FDA-approved 2015 – Αναστολέας παράγοντα Χα

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΝΟΑ

- Πρόληψη θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με:
 - μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή
 - Όχι σε μέτρια ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας
 - Όχι σε μεταλλικές βαλβίδες
- Πρόληψη και Θεραπεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης

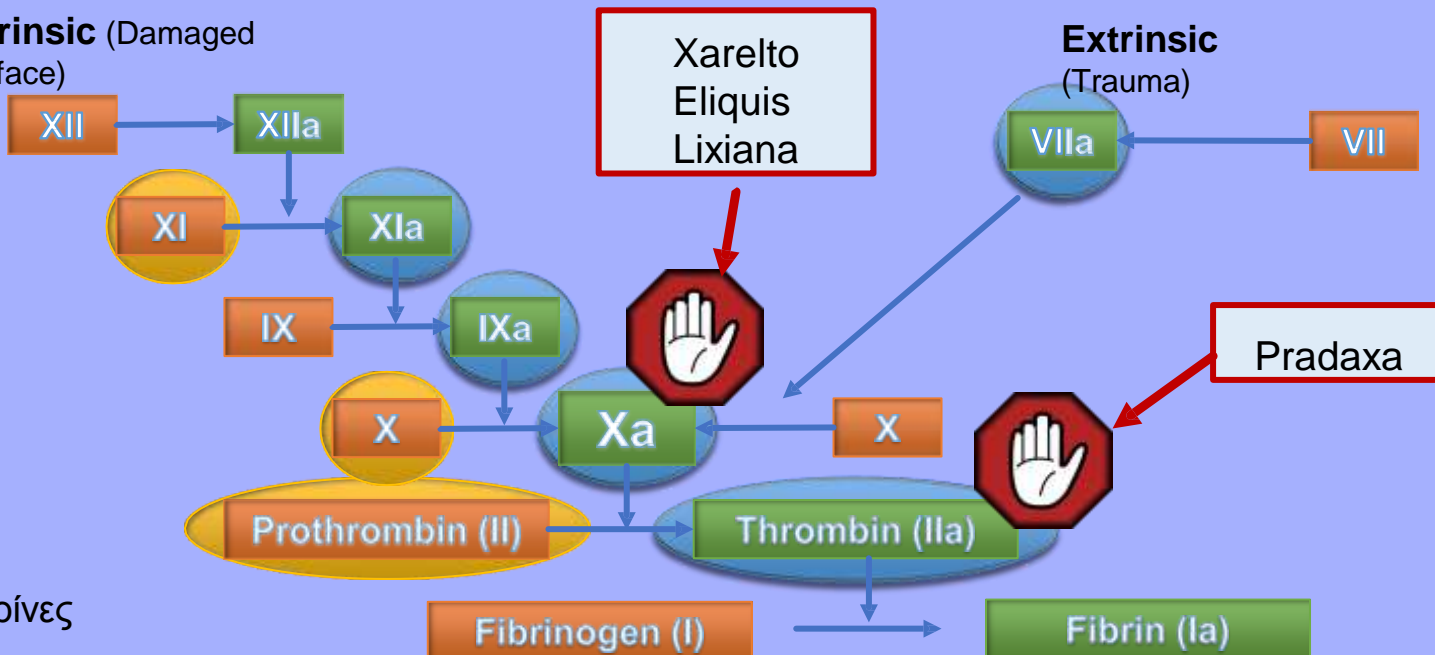


ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΝΟΑ

CLOTTING CASCADE

Intrinsic (Damaged surface)

Extrinsic (Trauma)



● Ηπαρίνες

● Βιταμίνη Κ

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας».



ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ (ΝΟΑ)

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»



	Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	αναστολείς			
		Θρομβίνης	Παράγοντα Χα		
	Βαρφαρίνη	Pradaxa (dagibatran)	Xarelto (rivaroxaban)	Eliquis (apixaban)	Lixiana (edoxaban)
Τρόπος δράσης	αναστολή ηπατικής σύνθεσης των παραγόντων II, VII, IX, X & πρωτεϊνών S, C, Z	αναστολή της δεσμευμένης και ελεύθερης θρομβίνης	αναστολή FXa	αναστολή FXa	αναστολή FXa
Μεγίστη συγκέντρωση	72-96h	2-3h	2-4h	3-4h	1-2h
Ημίσεια ζωή	20-60h	9-17h	5-9h (ηλικιωμένοι 9-13h)	8-12h	10-14h
Βιοδιαθεσιμότητα	100%	7%	80%	66%	50%
Νεφρική απέκκριση	1%	80%	66%	50%	45%
Παρακολούθηση	απαιτείται (INR)	δεν απαιτείται (πλην XNA) (ECT, ecarin clotting time) (εναλλακτικά APTT)	δεν απαιτείται (πλην αιμορραγίας ή XNA) (FXa ELISA Kit)	δεν απαιτείται	δεν απαιτείται



ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ (ΝΟΑ)

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α'
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»



	Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	αναστολείς			
		Θρομβίνης	Παράγοντα Χα		
	Βαρφαρίνη	Pradaxa (dabigatran)	Xarelto (rivaroxaban)	Eliquis (apixaban)	Lixiana (edoxaban)
Δοσολογία	προσαρμοσμένη (INR) μια φορά/ημ.	150mg 2 φορές/ημ.	20mg μια φορά/ημ.	5mg 2 φορές/ημ.	30mg ή 60mg μια φορά/ημ.
Αλληλεπιδράσεις	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4 αναστολείς Βιταμίνη Κ τροφών αντιβιοτικά, πρεδνιζόνη	P-glycoprotein αναστολείς παντοπραζόλη κλαριθρομυκίνη	Δυνητικά CYP3A4 & P- glycoprotein αναστολείς κλαριθρομυκίνη (ClCr 15-80mL/min)	Δυνητικά CYP3A4 αναστολείς κλαριθρομυκίνη	P-glycoprotein αναστολείς κλαριθρομυκίνη παντοπραζόλη
Προφυλάξεις	Σημαντική αιμορραγία, υπερευαισθησία Σημαντική νεφρική βλάβη (GFR<30mL)	Σημαντική αιμορραγία, νεφρική δυσλειτουργία	Σημαντική αιμορραγία, νεφρική δυσλειτουργία	Σημαντικ ή αιμορρα γία, νεφρική δυσλειτουργία	Σημαντικ ή αιμορρα γία, νεφρική δυσλειτουργία



ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ (ΝΟΑ)

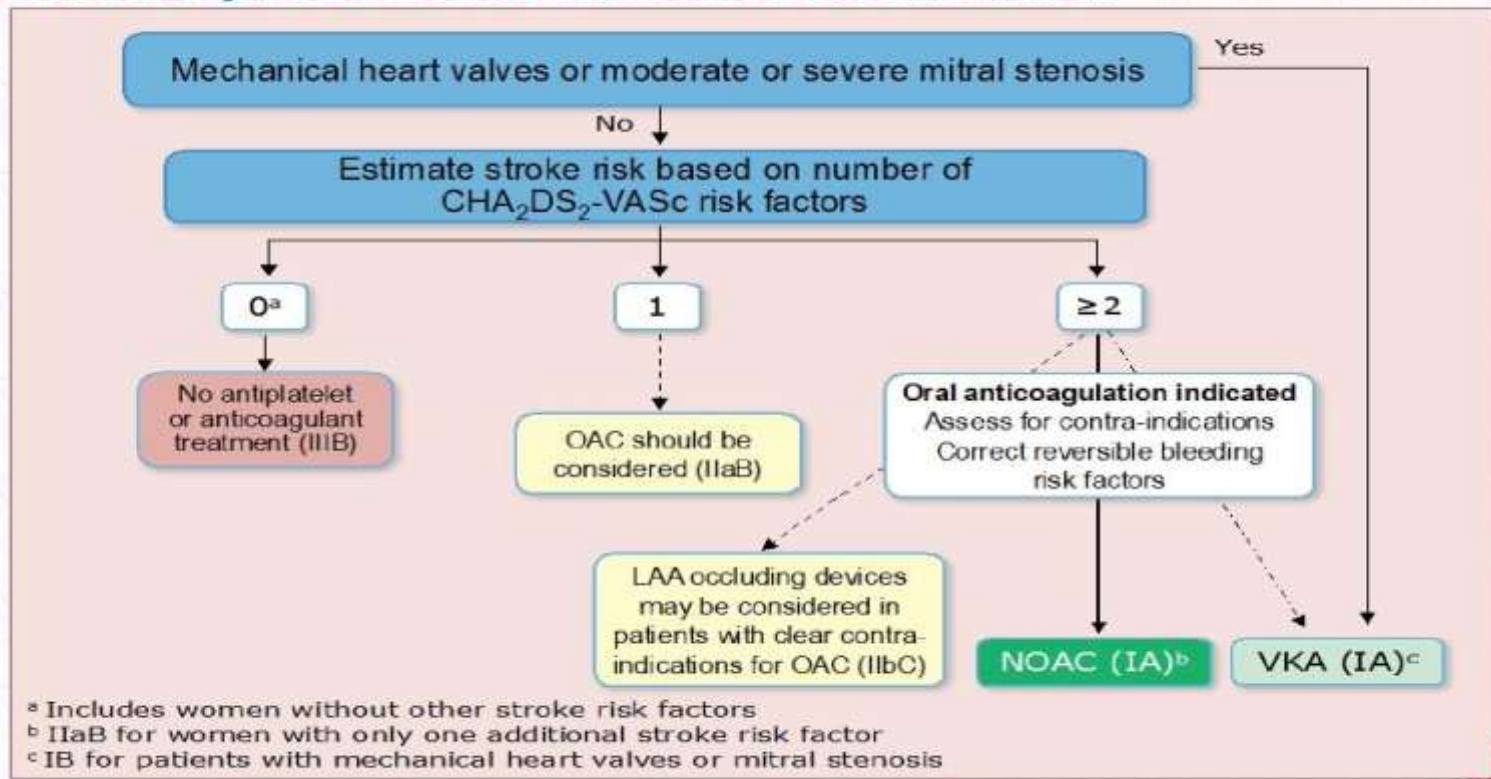
Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»



	Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	αναστολείς			
		Θρομβίνης	Παράγοντα Χα		
	Βαρφαρίνη	Pradaxa (dagibatran)	Xarelto (rivaroxaban)	Eliquis (apixaban)	Lixiana (edoxaban)
Ανεπιθύμητες ενέργειες	<1%: κοιλιακό άλγος Ηπατίτιδα	>10%: Δυσπεψία (35%) Γαστρίτιδα (ταρταροξέυ) Αιμορραγία (16.6%)	1-10%: Αιμορραγία (6%) Κοιλιακό άλγος (<2%) Δυσκοιλιότητα (<3%) Διάρροια (<5%) Δυσπεψία (<2%) Ναυτία (1-3%) Έμετοι (<2%) Πόνο στην ράχη (<4%) Κνησμό (<2%) <1%: Ηπατίτιδα Αύξηση αμυλάσης	Αιμορραγία (1.4% - 2.1%)	1-10%: Διαταραχή ηπατικών ενζύμων (4.8% - 7.8%) Εξάνθημα (3.6% - 4.2%) Αναιμία (9.6%) Αιμορραγία (9.6%) Θανατηφόρος (1.8%)



Stroke prevention in atrial fibrillation





Αλγόριθμοι αντιπηκτικής αγωγής σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή - NOACs

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική Κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνία»

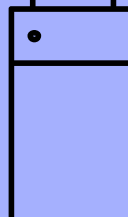
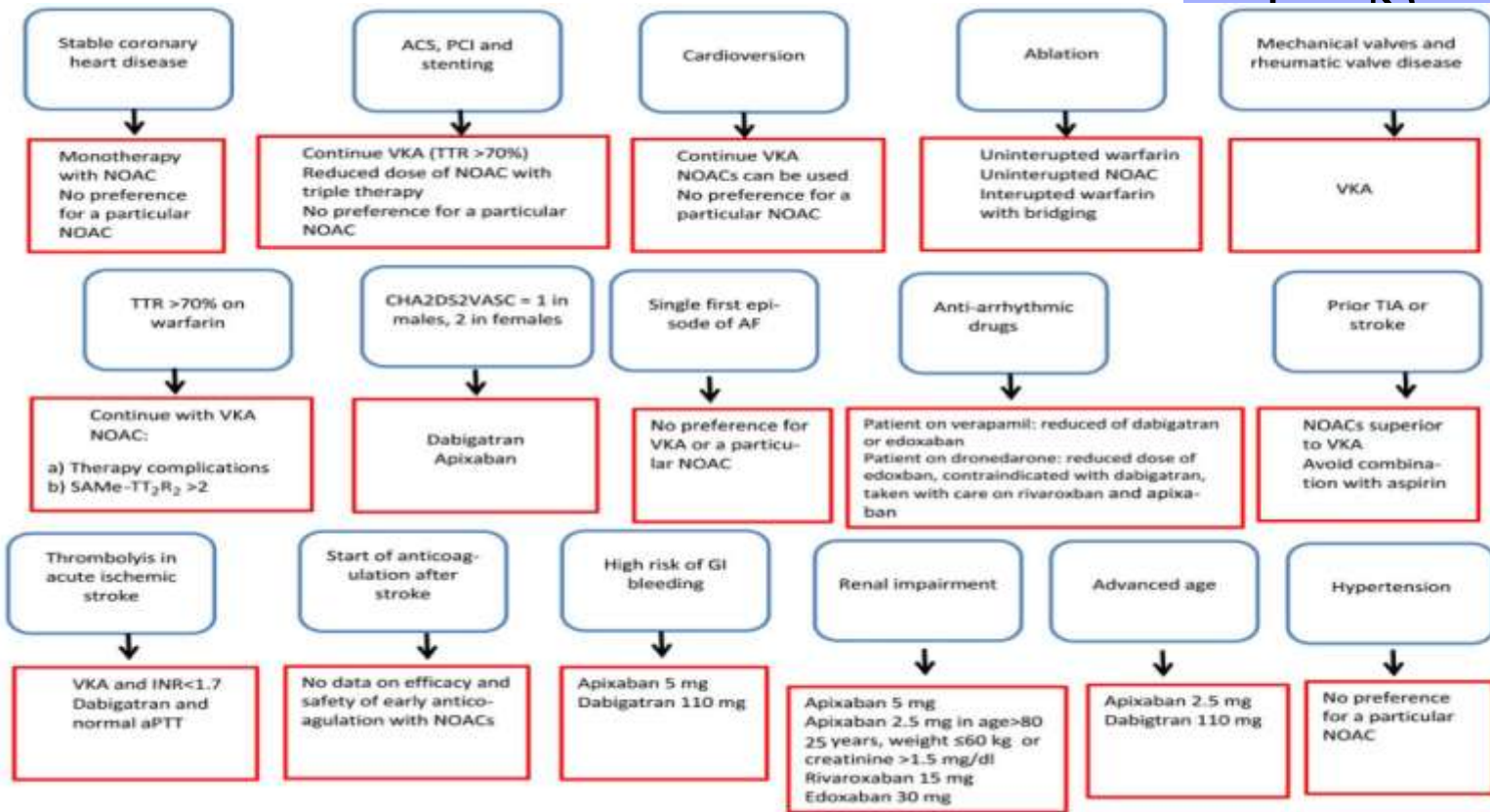




Table 1 Valvular indications and contraindications for NOAC therapy in AF patients

	Eligible	Contra-indicated
Mechanical prosthetic valve		✓
Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)		✓
Mild to moderate other native valvular disease	✓	
Severe aortic stenosis	✓ Limited data. Most will undergo intervention	
Bioprosthetic valve ^a	✓ (except for the first 3 months post-operatively)	
Mitral valve repair ^a	✓ (except for the first 3–6 months post-operatively)	
PTAV and TAVI	✓ (but no prospective data; may require combination with single or double antiplatelets; consider bleeding risk)	
Hypertrophic cardiomyopathy	✓ (but no prospective data)	

PTAV, percutaneous transluminal aortic valvuloplasty; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.

^aAmerican guidelines do not recommend NOAC in patients with biological heart valves or after valve repair.⁸

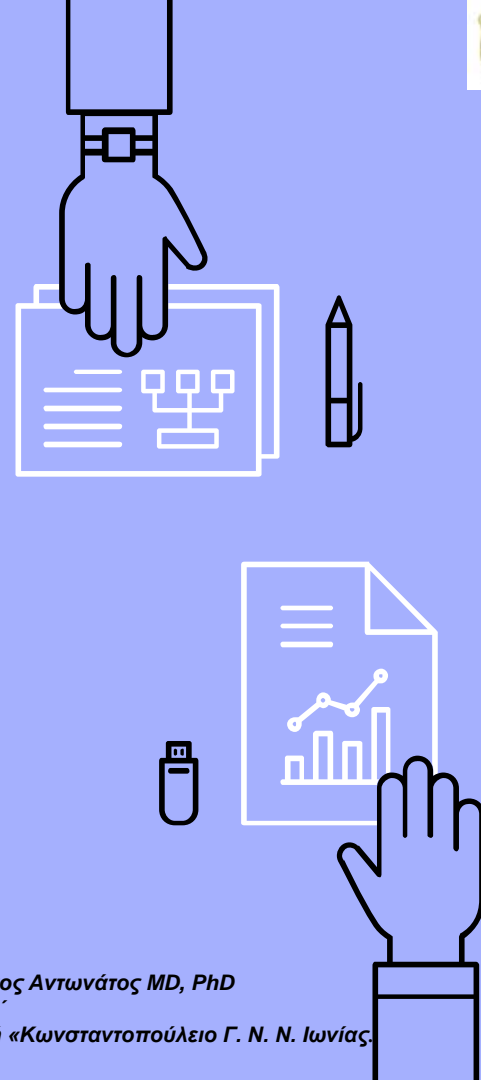


Περιορισμοί στη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών





Κάθε νόμισμα έχει δύο όψεις

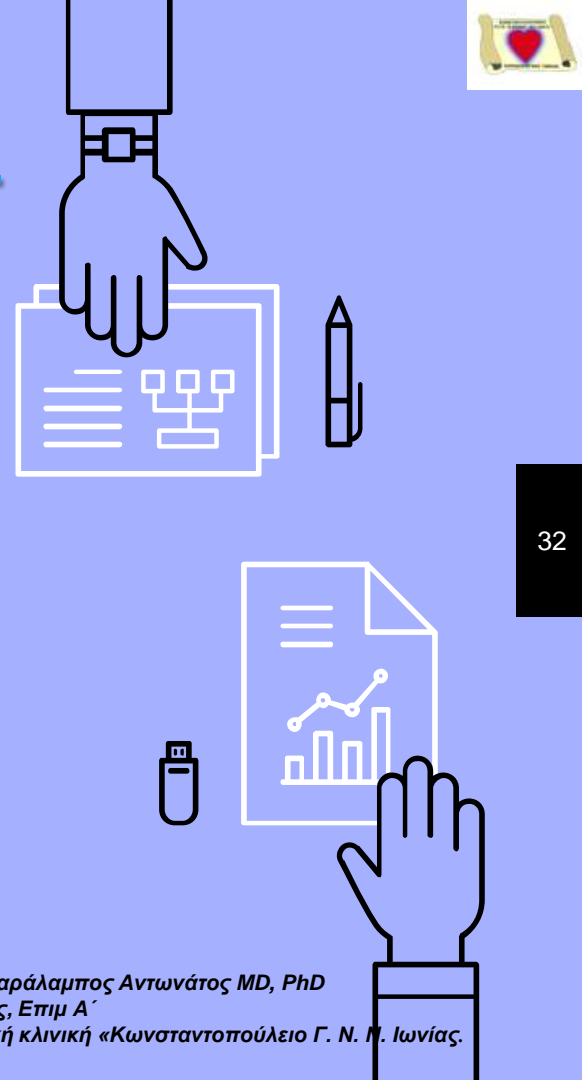


*Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας»*



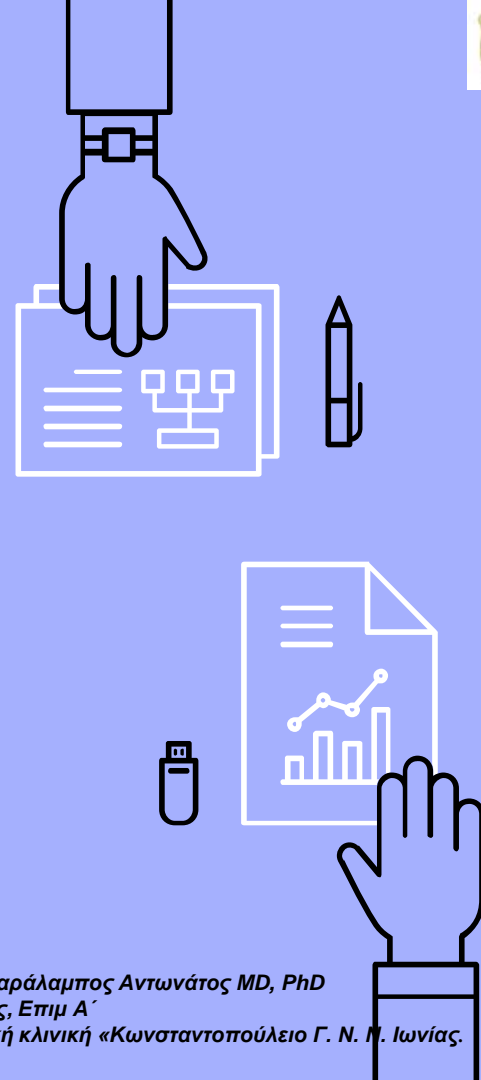
ΥΠΕΡ νεότερων αντιπηκτικών γιατί

- Προβλέψιμη φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική
- Προβλέψιμη αντιπηκτική απάντηση
- Δεν απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος για ρύθμιση δόσης
- ΟΧΙ αλληλεπιδράσεις με τροφές
- Ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα
- Ταχεία έναρξη και αποδρομή δράσης (χρόνος υπέρ ασθενούς)



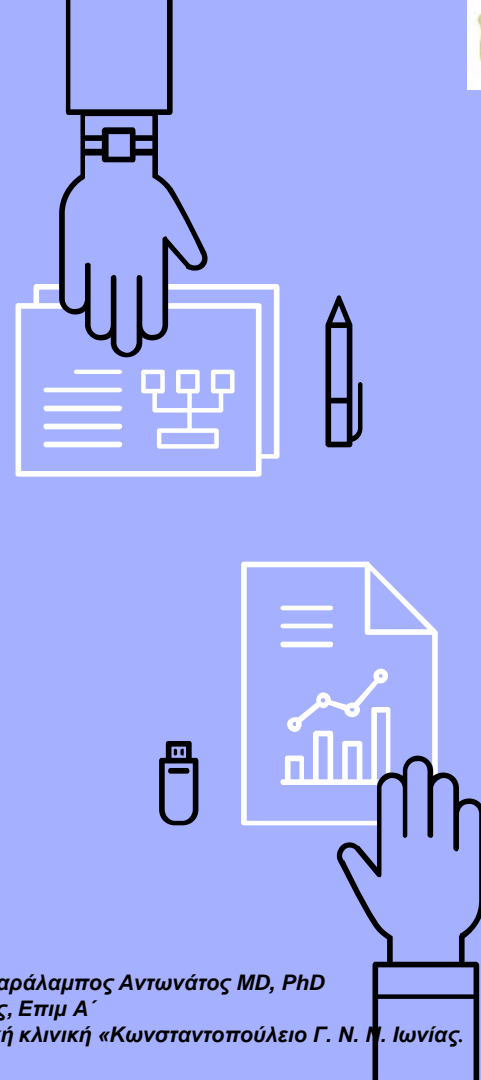


Περιορισμοί στη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών





□ Προσοχή σε ασθενείς με νεφρική
δυσλειτουργία





Κρεατινίνη ορού

Αν)αξιόπιστος δείκτης νεφρικής λειτουργίας

Γυναίκα

Βάρος: 53kg

Ηλικία: 84 έτη

Cr: 1.2 mg/dL



**Κάθαρση
κρεατινίνης
29 ml/min**

**Μέτρια προς σοβαρή
Νεφρική δυσλειτουργία**

Άνδρας

Βάρος: 78 kg

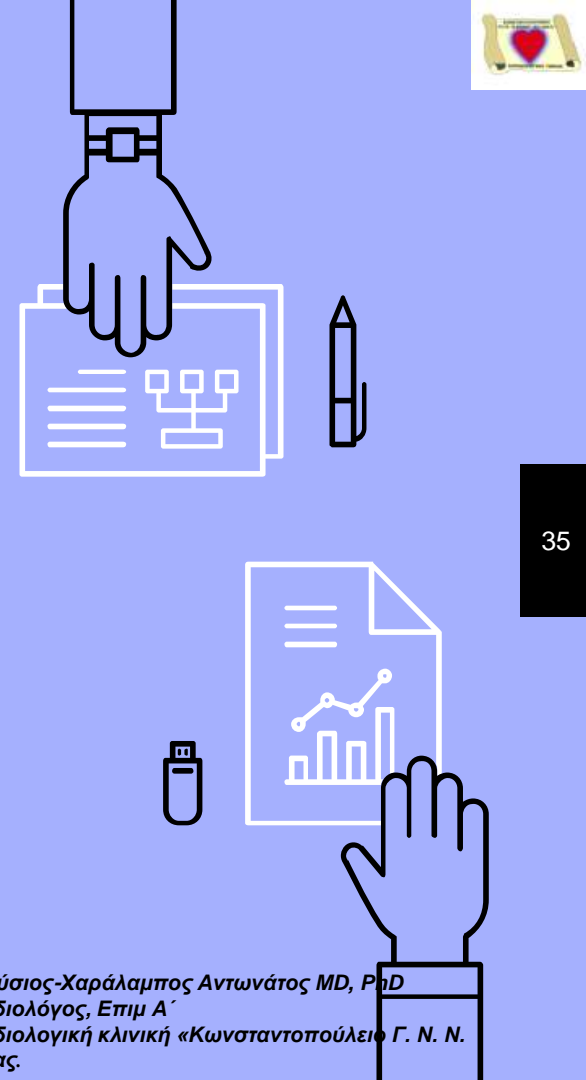
Ηλικία: 59 έτη

Cr: 1.2 mg/dL



**Κάθαρση
κρεατινίνης
73 ml/min**

**Φυσιολογική
Νεφρική λειτουργία**



**Table 7 NOACs in renal dysfunction: Approved European labels and dosing in chronic kidney disease**

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose	80%	27%	50% ⁹	35%
Bio-availability	3–7%	50%	62% ¹⁷	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose	4%	14%	37% ⁹	33%
Approved for CrCl ≥ ...	≥ 30 ml/min	≥ 15 ml/min	Not available	≥ 15 ml/min
Dosing recommendation	CrCl ≥ 50 ml/min: no adjustment (i.e. 150 mg bid)	Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl: no adjustment (i.e. 5 mg bid)	Not available	CrCl ≥ 50 ml/min: no adjustment (i.e. 20 mg qd)
Dosing if CKD	When CrCl 30–49 ml/min, 150 mg bid is possible (SmPC) but 110 mg bid if 'high risk of bleeding' (SmPC) or 'recommended' (GL update) ⁷ . Note: 75 mg bid approved in US only: ^b <ul style="list-style-type: none"> • if CrCl 15–30 ml/min • if CrCl 30–49 ml/min and other orange factor Table 5 (e.g. verapamil) 	CrCl 15–29 ml/min: 2.5 mg bid Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl in combination with age ≥ 80 years or weight ≤ 60 kg, ^{SmPC} or with other 'yellow' factor (Table 5): 2.5 mg bid	Not available	15 mg qd when CrCl 15–49 ml/min
Not recommended if	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 15 ml/min	Not available	CrCl < 15 ml/min

Orange, reduce dose (from 150 mg BID to 100 mg BID for dabigatran).

Yellow, consider dose reduction if another 'yellow' factor is present (from 20 mg to 15 mg QD for rivaroxaban; from 5 mg BID to 2.5 mg BID for apixaban).

Hatching, no data available yet.

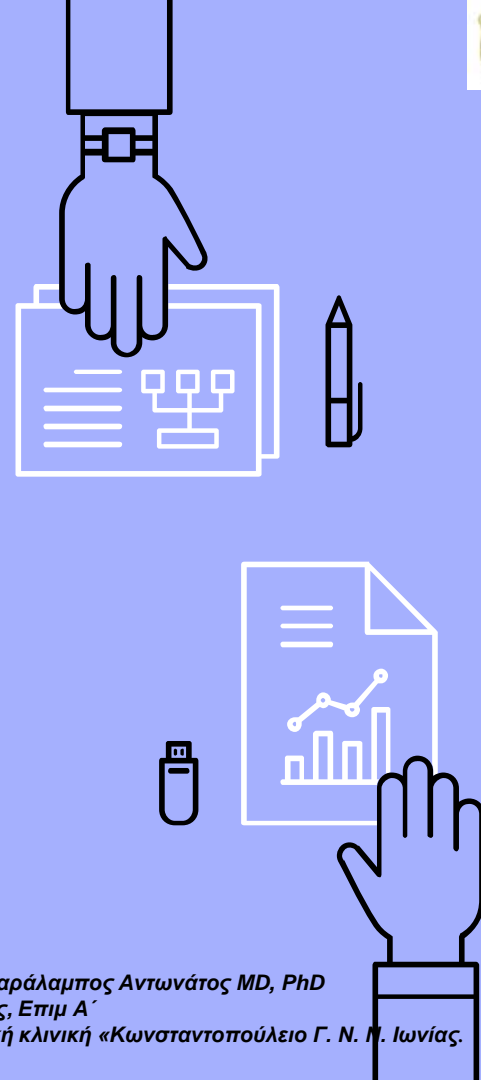
^aNo EMA approval yet. Needs update after finalisation of SmPC.

^bNo EMA indication. FDA recommendation based on pharmacokinetics. Carefully weigh risks and benefits of this approach. Note that 75 mg capsules are not available on the European market for AF indication.

CKD, chronic kidney disease; CrCl, creatinine clearance; bid, twice daily; qd, once daily; SmPC, summary of product characteristics.



□ Αντένδειξη σε ασθενείς με
μηχανικές καρδιακές βαλβίδες





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

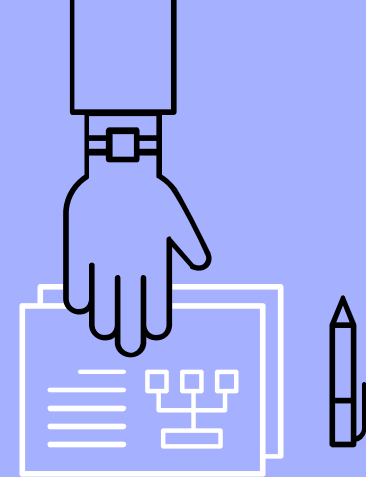
ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves

CONCLUSIONS

The use of dabigatran in patients with mechanical heart valves was associated with increased rates of thromboembolic and bleeding complications, as compared with warfarin, thus showing no benefit and an excess risk. (Funded by Boehringer Ingelheim; ClinicalTrials.gov numbers, NCT01452347 and NCT01505881.)

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Π. Ιωνίας.





□ Παρακολούθηση αντιπηκτικής δράσης



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Π. Ιωνίας.

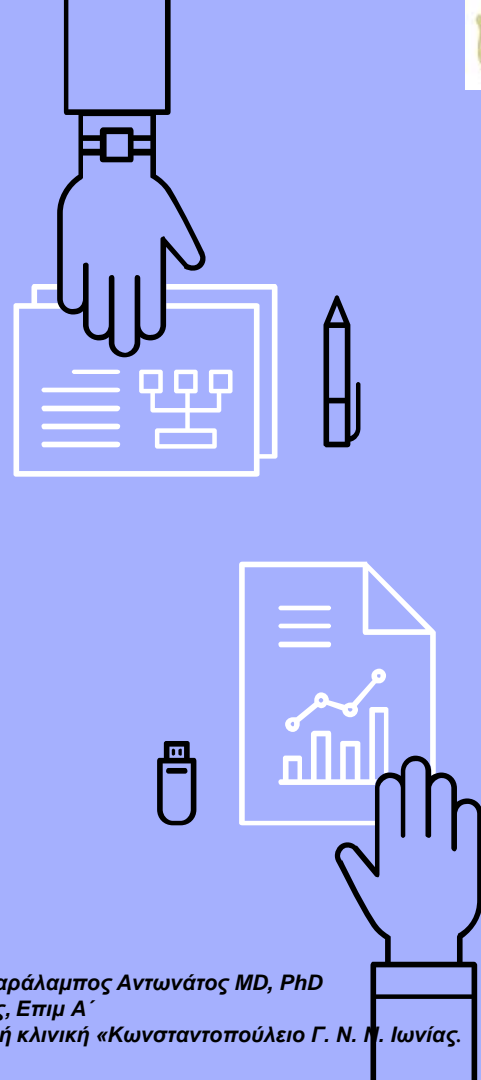


Εκτίμηση αντιπηκτικής δραστηριότητας

*Τα νεότερα αντιπηκτικά έχουν προβλέψιμη
φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική δράση
και ΔΕΝ απαιτείται τακτική παρακολούθηση της
αντιπηκτικής τους δράσης*

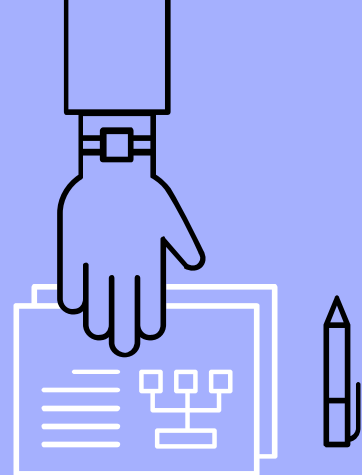
Πότε απαιτείται μέτρηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας;

- Μείζονα αιμορραγία
- Ανάγκη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης
- Υπερδοσολογία (υποψία υπερδοσολογίας)





□ Αλληλεπίδραση με περιορισμένα φάρμακα

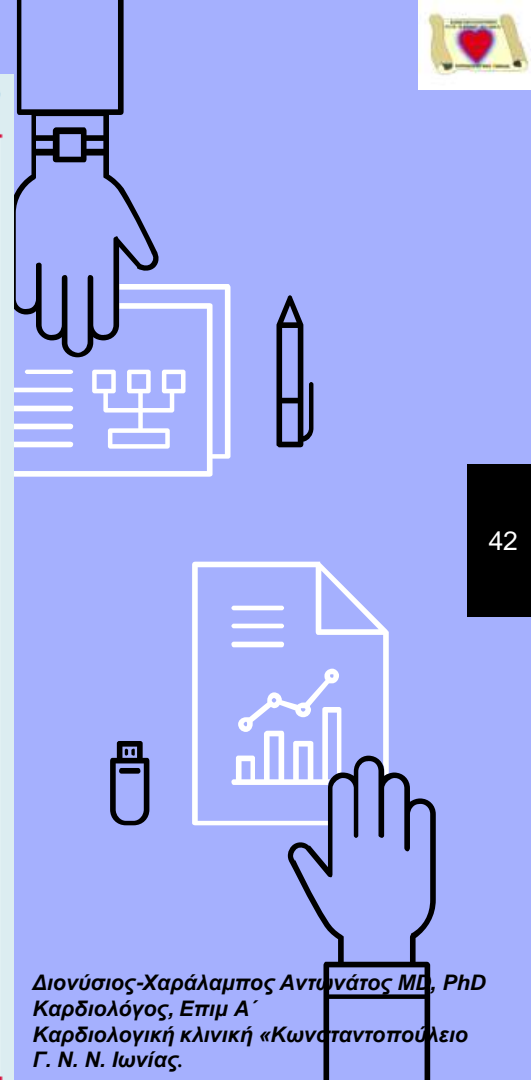


Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Μ. Ιωνίας.



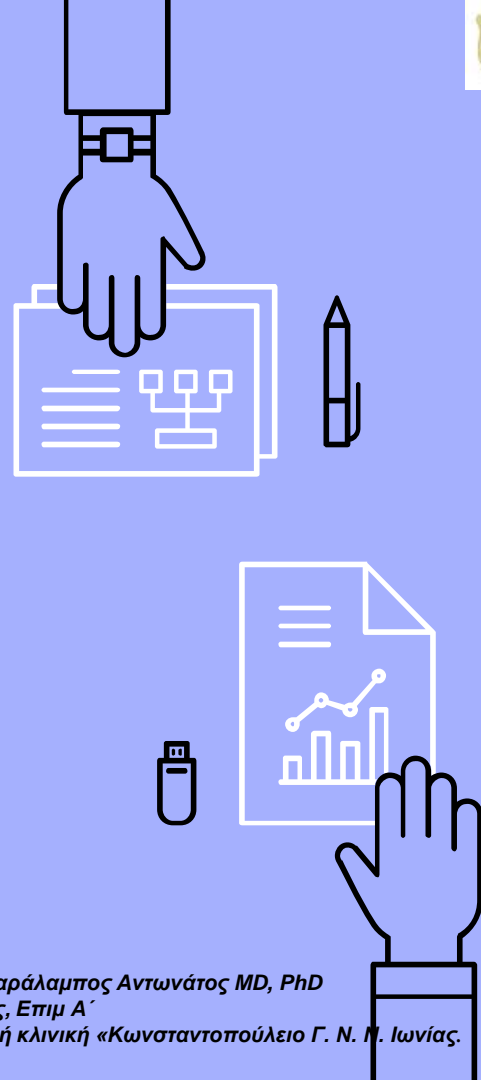
Table 5 Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dosing

	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 C ₂ Cl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ²⁴	+40% ^{3mPC}	No data yet	Minor effect (use with caution if C ₂ Cl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	No data yet	+80% ¹⁰ (reduce dose by 50%) ^b	+50%
Amlodarone	P-gp competition	+12–60% ²⁴	No data yet	No effect ³⁰	Minor effect (use with caution if C ₂ Cl 15–50 ml/min)
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% ^{3mPC}	No data yet	Up to +160% ³⁷
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% ^{24,27}
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{3mPC}	No data yet	Up to +153% ³⁷
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	–66% ¹⁸	–54% ^{3mPC}	–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}
Other factors					
Age ≥80 years	Increased plasma level			No data yet	
Age ≥75 years	Increased plasma level			No data yet	
Weight ≤60 kg	Increased plasma level				
Renal function	Increased plasma level			See Table 7	
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history or active GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			





□ Αντίδοτο



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Π. Ιωνίας.



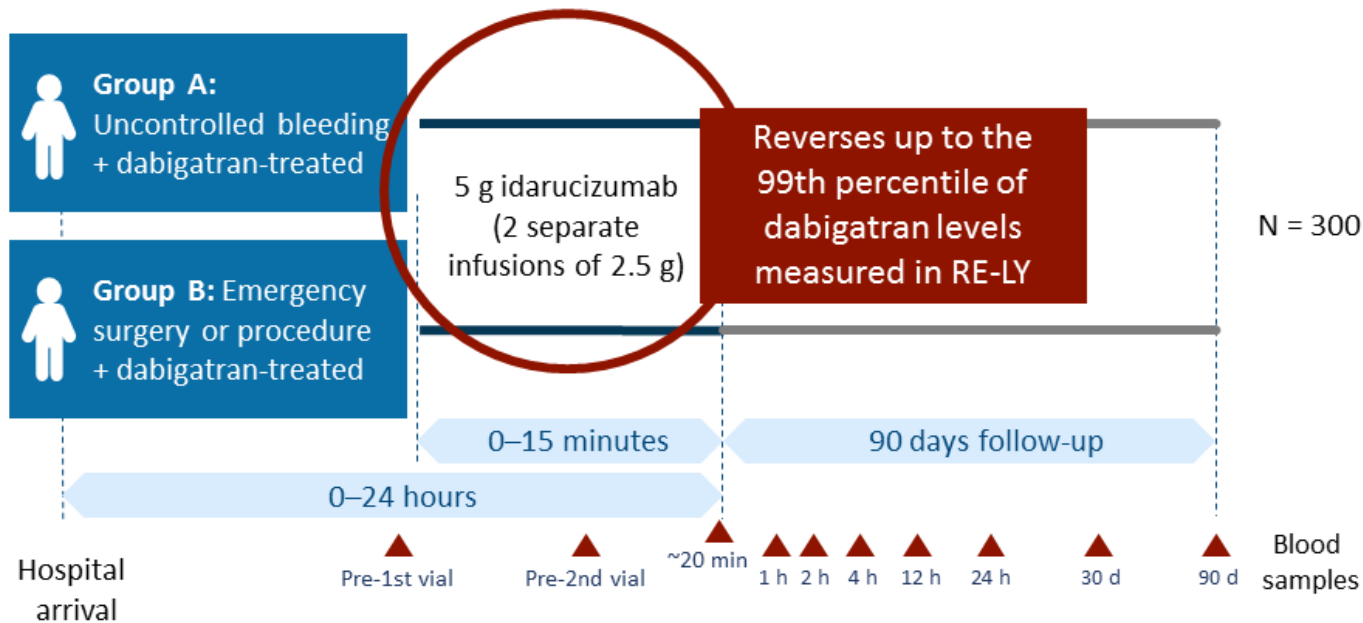
Specific Reversal Agents

- Idarucizumab (Praxbind)
 - Antibody fragment against dabigatran by mimicking thrombin and has a high affinity for dabigatran (350x)
 - Immediate effect
 - Antidote does not bind known thrombin substrates and has no activity in coagulation tests or platelet aggregation
- Andexanet alfa (not available)
 - Mimics factor Xa- binds Xa inhibitors
 - ANNEXA trials
- Arapazine/Ciraparitag (not available)
 - Universal reversal agent





Idarucizumab for Dabigatran Reversal



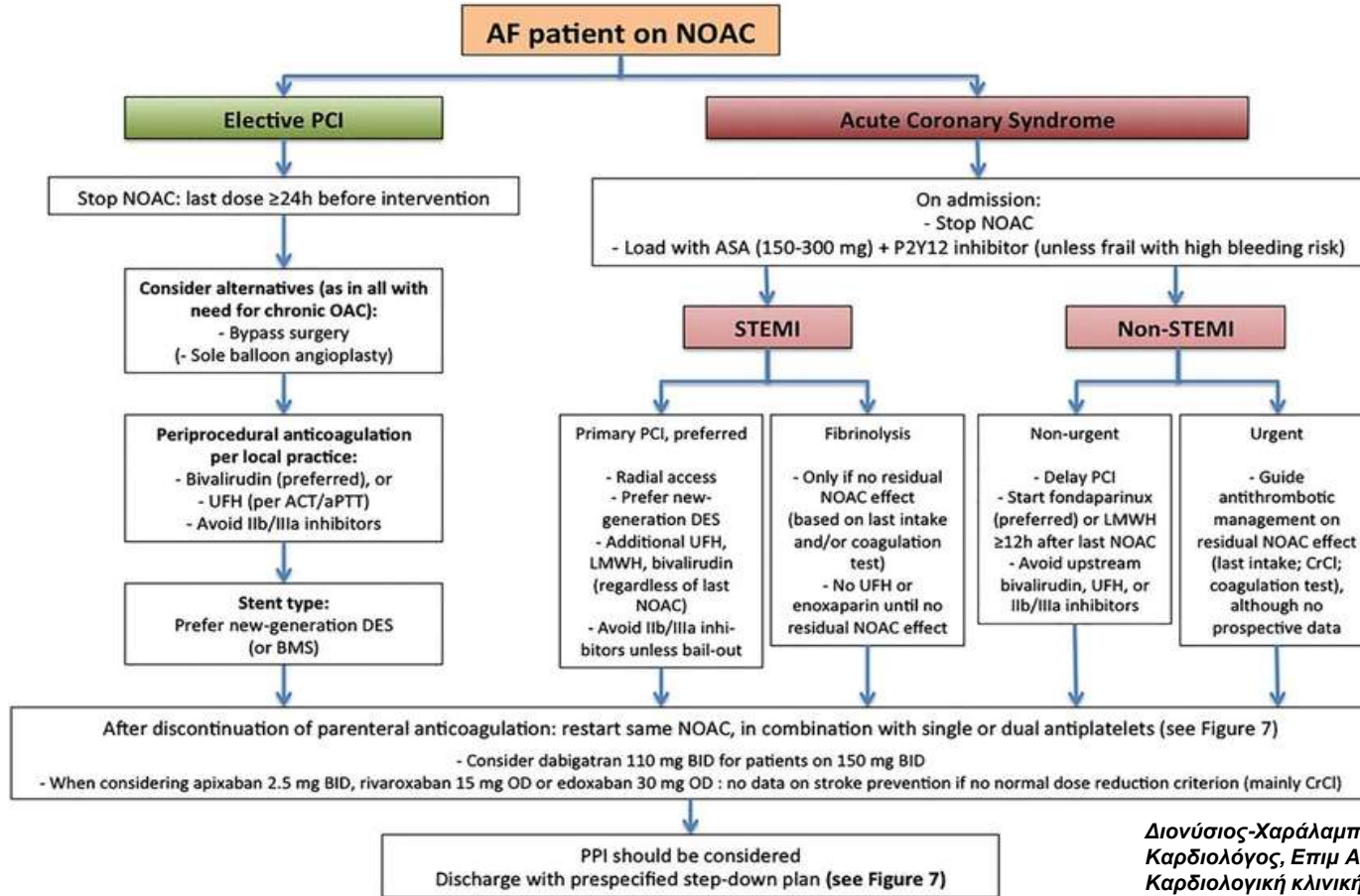
✓ Η ιδارουσιζουμάμπη αντιστρέφει απόλυτα εντός ολίγων λεπτών την αντιπηκτική δράση της νταμπιγκατράνης, σε ασθενείς που υπέστησαν μείζονα αιμορραγία ή πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση.



**Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα
και ο ρόλος τους στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα**



Acute management of elective percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome in atrial fibrillation patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνιάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Μ. Ιωνίας.



ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΕΝΑΡΙΑ



Copyright 2005 by Randy Glasbergen.
www.glasbergen.com

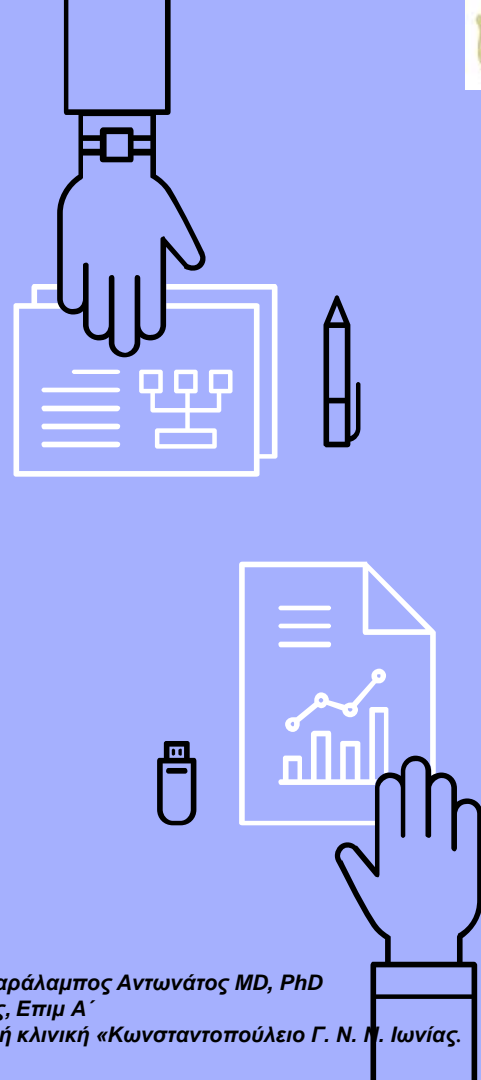


**"I already diagnosed myself on the Internet.
I'm only here for a second opinion."**

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Ν. Ιωνίας.



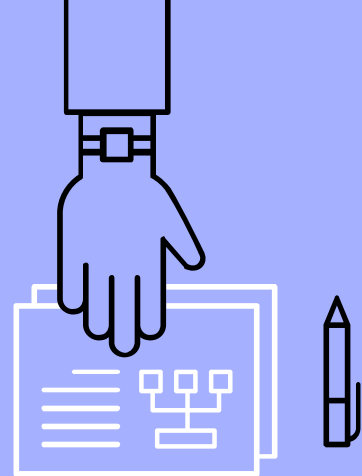
Διαχείριση ασθενούς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο υπό τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή που πρόκειται να υποβληθεί σε εξωκαρδιακή χειρουργική επέμβαση



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Π. Ιωνίας.



Σενάριο Α: Ο ασθενής πρέπει να χειρουργηθεί





Παράμετροι που θα πρέπει να συνεκτιμηθούν

Από τι κινδυνεύει ο ασθενής;



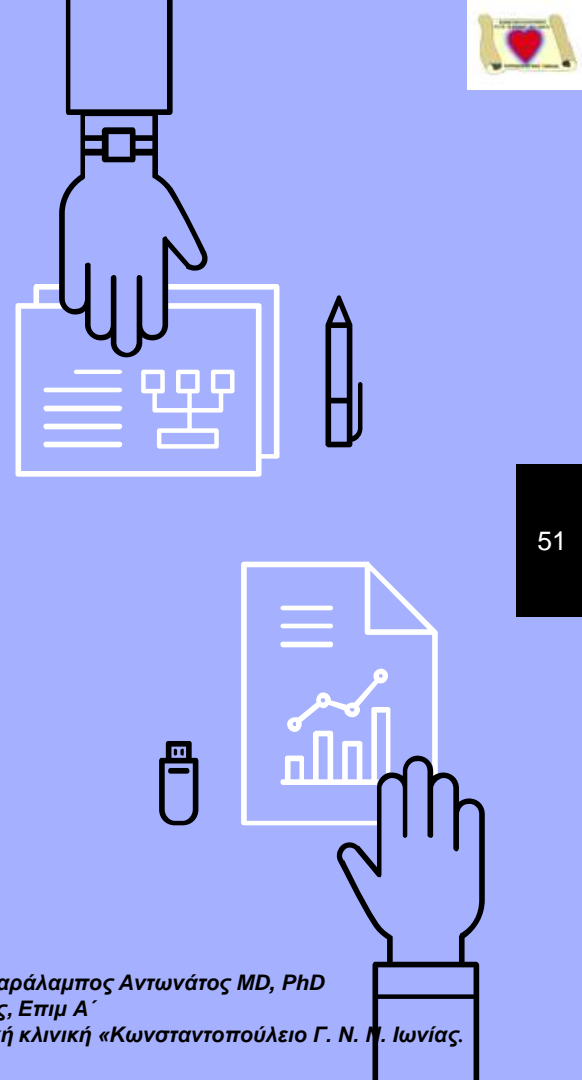
Στεφανιαία νόσος

- Χειρουργικός καρδιαγγειακός κίνδυνος
- Θρόμβωση του stent λόγω της ανάγκης διακοπής της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής



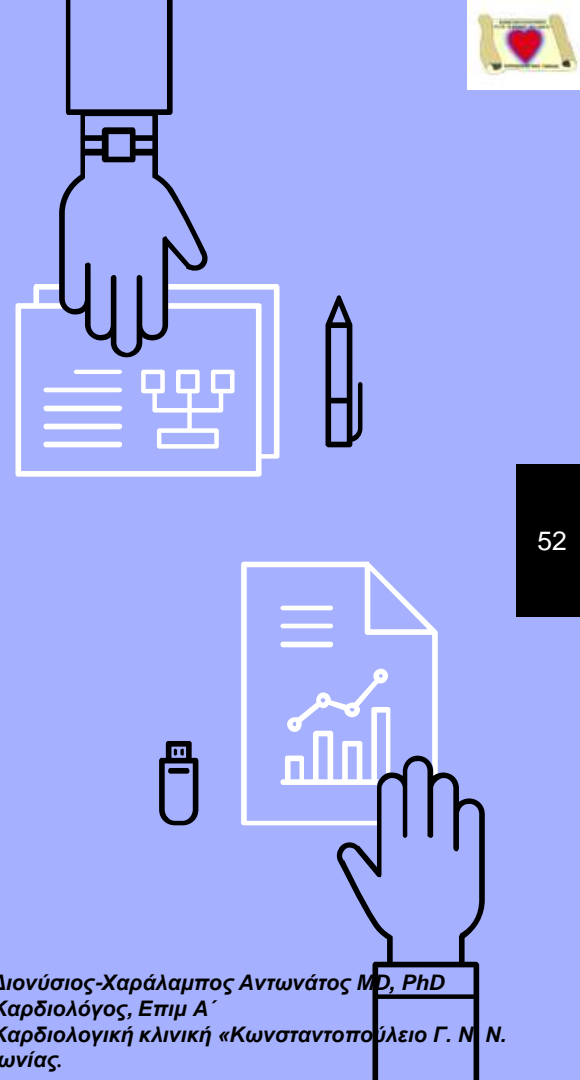
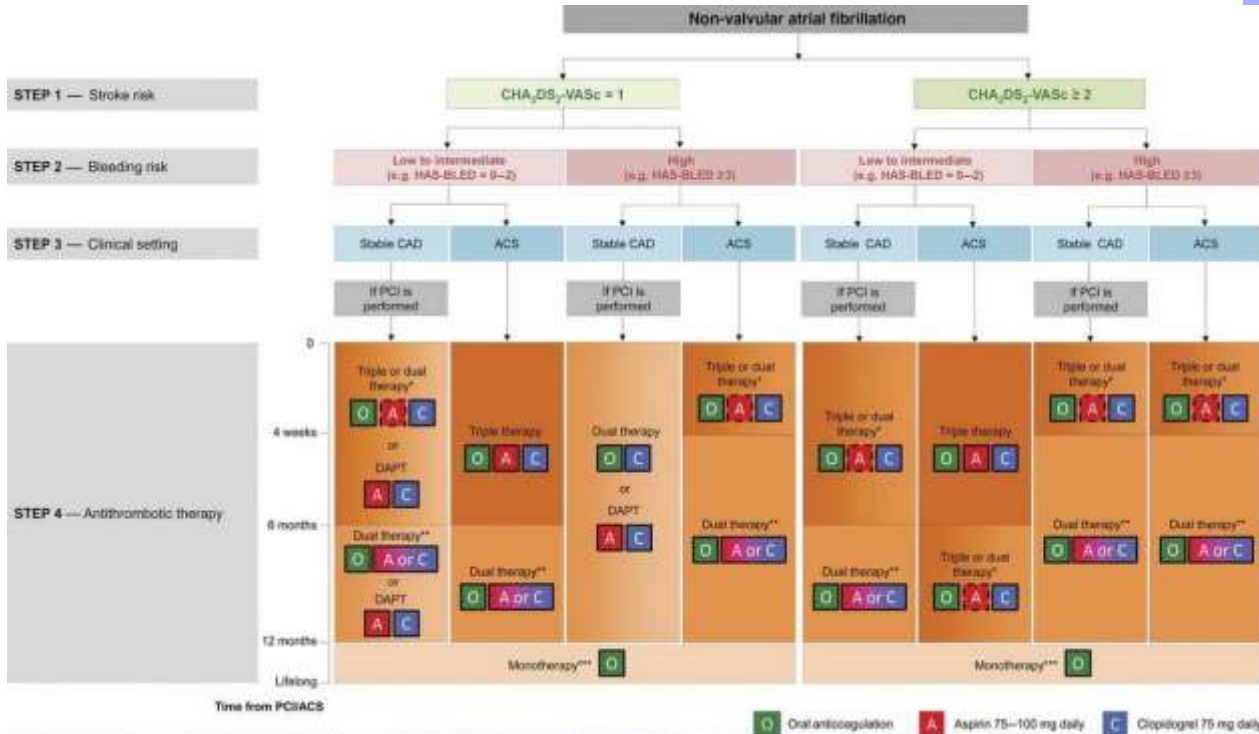
Κολπική μαρμαρυγή

- Ισχαιμικό ΑΕΕ





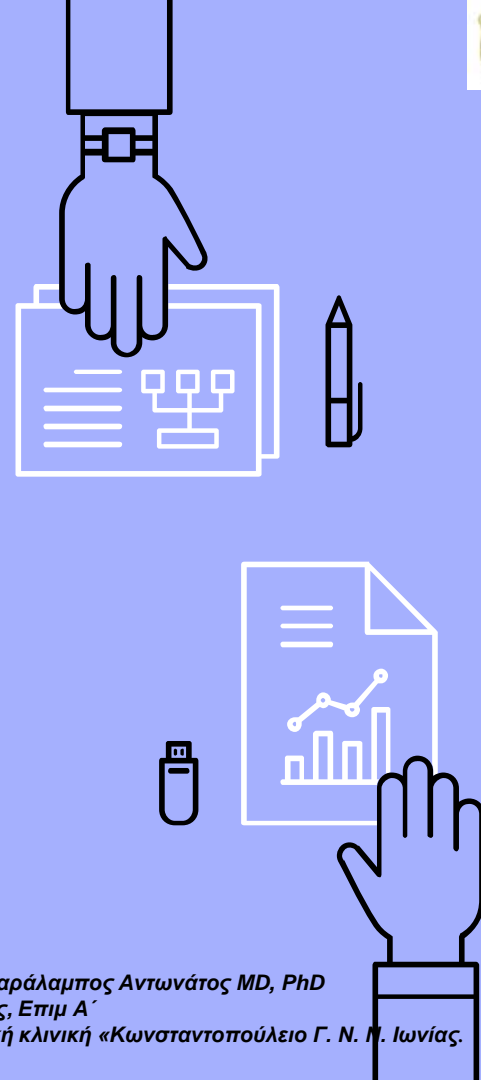
Διαχείριση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής ασθενών με στεφανιαία νόσο και κοιλιακή μαρμαρυγή



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
 Καρδιολόγος, Επιμ Α'
 Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Μ. Ν.
 Ιωνίας»



Οδεύοντας προς το χειρουργείο...αντιμετωπίζουν όλοι οι ασθενείς τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο;

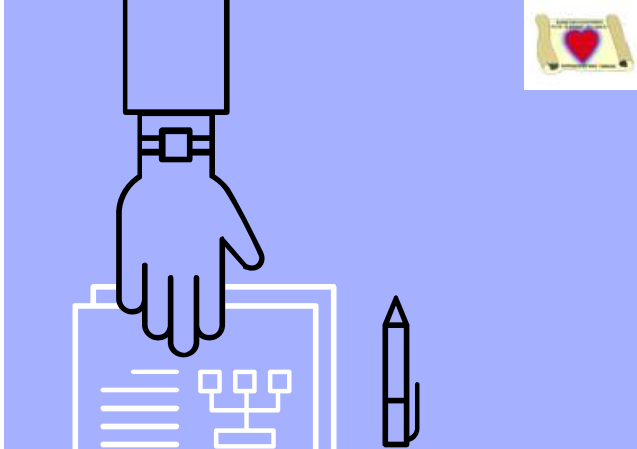


Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Π. Ιωνίας.

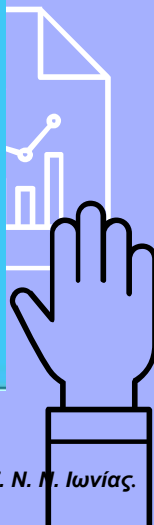


Περιεγχειρητικός καρδιολογικός κίνδυνος σύμφωνα με το είδος του χειρουργείου

- Εκτίμηση του κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο ή OEM εντός 30 ημερών από την επέμβαση
- Δεν λαμβάνονται υπόψη τυχόν συννοσηρότητες του ασθενή



Low-risk: < 1%	Intermediate-risk: 1-5%	High-risk: > 5%
<ul style="list-style-type: none">• Superficial surgery• Breast• Dental• Endocrine: thyroid• Eye• Reconstructive• Carotid asymptomatic (CEA or CAS)• Gynaecology: minor• Orthopaedic: minor (meniscectomy)• Urological: minor (transurethral resection of the prostate)	<ul style="list-style-type: none">• Intra-peritoneal: splenectomy, hiatal hernia repair, cholecystectomy• Carotid symptomatic (CEA or CAS)• Peripheral arterial angioplasty• Endovascular aneurysm repair• Head and neck surgery• Neurological or orthopaedic: major (hip and spine surgery)• Urological or gynaecological: major• Renal transplant• Intra-thoracic: non-major	<ul style="list-style-type: none">• Aortic and major vascular surgery• Open lower limb revascularization or amputation or thromboembolectomy• Duodeno-pancreatic surgery• Liver resection, bile duct surgery• Oesophagectomy• Repair of perforated bowel• Adrenal resection• Total cystectomy• Pneumonectomy• Pulmonary or liver transplant





Τι συνιστούν οι κατευθυντήριες οδηγίες;

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

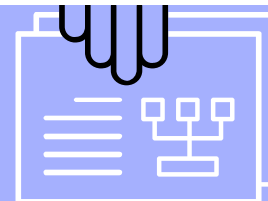


European Heart Journal (2014) 35, 2541–2619
doi:10.1093/eurheartj/ehu278

ESC/EACTS GUIDELINES



- Η διαχείριση των ασθενών υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να γίνεται βάσει της επείγουσας ή μη κατάστασης
- Στάθμιση θρομβωτικού / αιμορραγικού κινδύνου
- Ανάγκη για πολυπαραγοντική αντιμετώπιση από διαφορετικές ιατρικές ειδικότητες
(καρδιολόγος, χειρουργός, αναισθησιολόγος, αιματολόγος)



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Μ. Ιωνίας.



Τι συνιστούν οι κατευθυντήριες οδηγίες;

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

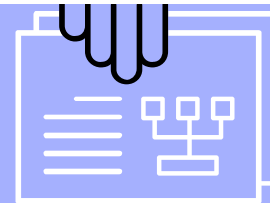


European Heart Journal (2014) 35, 2541–2619
doi:10.1093/eurheartj/ehu278

ESC/EACTS GUIDELINES



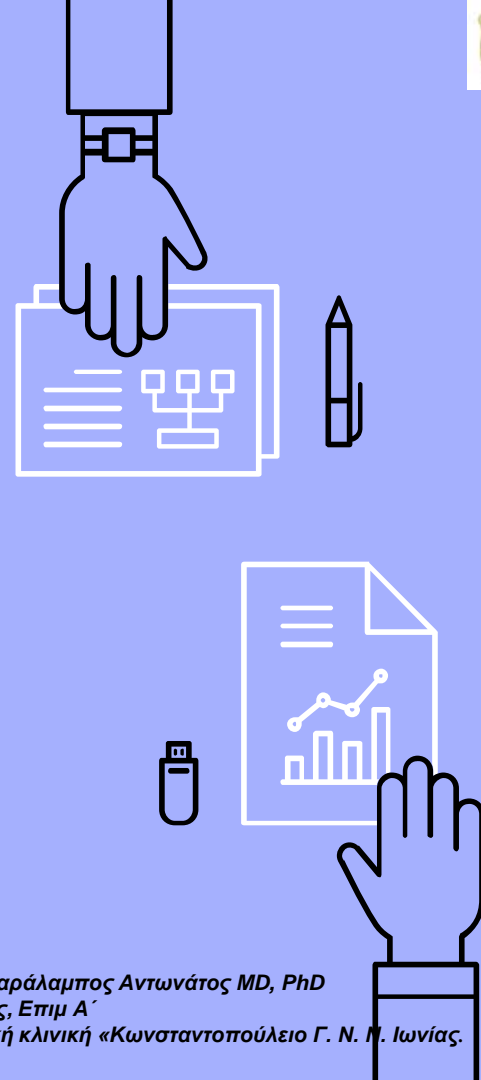
- Το μεγαλύτερο ποσοστό χειρουργικών επεμβάσεων μπορεί να διενεργηθεί υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ASA) με αποδεκτό βαθμό αιμορραγίας
- Σε περίπτωση προγραμματισμένης επέμβασης στην οποία κρίνεται απαραίτητη η διακοπή του δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα, συστήνεται:
 - ❑ Ticagrelor, Clopidogrel: Διακοπή 5 ημέρες πριν την επέμβαση
 - ❑ Prasugrel: Διακοπή 7 ημέρες προ της επέμβασης



Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Μ. Ιωνίας.



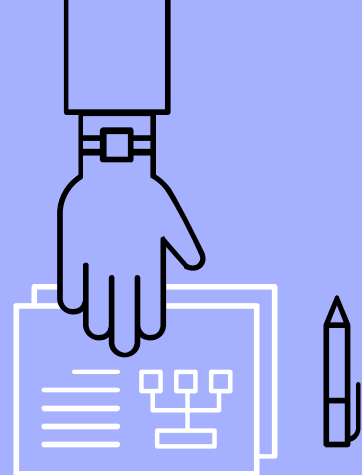
Σενάριο Β: Ο ασθενής αιμορραγεί





Αναστροφή δράσης αντιπηκτικής / αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενή με αιμορραγία

Διαχείριση ανάλογα με τη σοβαρότητα της
αιμορραγίας





Αναστροφή δράσης αντιπηκτικής / αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενή με αιμορραγία

Οι αιμορραγικές επιπλοκές από αντιπηκτικά / αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ευθύνονται για το **13% περίπου** των εισαγωγών σε νοσοκομείο λόγω παρενεργειών φαρμάκων και σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα/θνητότητα

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

A. ΣΟΒΑΡΗ/ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΣΟΒΑΡΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

αν χαρακτηρίζεται από ≥ 1 από τα ακόλουθα:

- Εξωτερική αιμορραγία που δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί με τα συνήθη μέσα
- Αιμοδυναμική αστάθεια
- Ανάγκη για επείγουσα επεμβατική διαδικασία, π.χ. Χειρουργείο, ενδοσκόπηση
- Ανάγκη μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών,
- Αιμορραγία απειλητική για την ζωή η σε ζωτικό όργανο

B. Σε κάθε άλλη περίπτωση η αιμορραγία θεωρείται ΜΗ ΣΟΒΑΡΗ





Συστάσεις για την Αντιμετώπιση Αιμορραγιών σε Ασθενείς που Λαμβάνουν από του Στόματος Αντιπηκτική Αγωγή

Ένα Κείμενο Ομοφωνίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής Εταιρείας, Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας, Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας, Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας, Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, Ελληνικής Εταιρείας Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας και Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας

- 382 // ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ /2016

Διονύσιος-Χαράλαμπος Αντωνάτος MD, PhD
Καρδιολόγος, Επιμ Α΄
Καρδιολογική κλινική «Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Μ. Ιωνίας.





«Ο μεγαλύτερος εχθρός της γνώσης
δεν είναι η άγνοια
είναι η ψευδαίσθηση της γνώσης»

Stephen Hawking





Όταν ρώτησαν τον Δαλάι Λάμα τι είναι αυτό που τον εκπλήσει στην ανθρωπότητα είπε:

“Ο άνθρωπος. Θυσιάζει την υγεία του για να κερδίσει χρήματα. Μετά θυσιάζει τα χρήματά του για να αποκαταστήσει την υγεία του.

Και μετά έχει τόσο άγχος για το μέλλον που δεν απολαμβάνει το παρόν. Έτσι δεν ζει ούτε στο παρόν, ούτε στο μέλλον. Ζει σαν να μην πρόκειται να πεθάνει ποτέ και τότε πεθαίνει χωρίς να έχει ζήσει πραγματικά ποτέ.”





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

