



Sekundární prevenci CMP je třeba zahájit co nejdříve

Cévní mozková příhoda (CMP) je v České republice druhou nejčastější příčinou úmrtí a nejčastější příčinou invalidity. V roce 2007 zemřelo na CMP přes 11 000 lidí a vyžádala si kolem 40 000 hospitalizací. Existuje zde přitom velký prostor, jak tuto enormní zátěž snížit – a ten nabízí dokonalejší antikoagulační léčba u pacientů s fibrilací síní. Tomuto tématu bylo věnováno i jedno ze satelitních symposií v rámci květnového XX. výročního sjezdu České kardiologické společnosti v Brně. Akce byla podpořena aliancí společností Bristol-Myers Squibb a Pfizer.

Na vztah mezi fibrilací síní a tromboembolickými (TE) příhodami se nejdříve z pohledu kardiologa zaměřil **prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.**, ze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Připomněl, že fibrilace síní je nejčastěji se vyskytující arytmií, pomineme-li sínňové a komorové extrasystoly. Prevalence v populaci je asi 1,5 % (v České republice tedy žije na 150 000 osob s tímto onemocněním). Roste s věkem exponenciálně, do 60 let je kolem 1 %, nad 80 let se vyšplhá nad 10 %. Podle evropské populační studie, která měla téměř 7 000 účastníků, onemocní fibrilací síní během svého života každý čtvrtý člověk starší 40 let. Ve všech věkových kategoriích je prevalence mírně vyšší u žen. „Protože populace stárne a umíme lépe léčit akutní stavy, přibývá chronicky nemocných – a platí to i zde. Můžeme tedy očekávat, že počet pacientů s fibrilací síní nadále poroste. Do roku 2050, tedy za necelých 40 let, se minimálně zdvojnásobí,“ upozorňuje J. Hradec.

Nová evropská doporučení rozeznávají celkem pět klinických typů fibrilace síní – poprvé diagnostikovanou, paroxysmální, dále perzistující, která trvá déle než 48 hodin, ale může být ukončena kardioverzí, dalším typem je dlouhodobě perzistující, trvající déle než rok, u které však stále přetrvává snaha obnovit sinusový rytmus, a nakonec permanentní, kde už byla snaha o obnovení sinusového rytmu ukončena.

Jednoznačně protrombogenní stav

Dlouho byla fibrilace síní považována za relativně benigní arytmií. To se však zásadně změnilo. Důvody, proč i zde má razantní terapie své místo, jsou mnohé: „Patří mezi ně subjektivní nepříjemné potíže, negativní hemodynamické důsledky, které mohou vyústit až v srdeční selhávání nebo tachyarytmickou kardiomyopatii a zejména výrazně zvýšené riziko tromboembolických příhod,“ říká J. Hradec. Součástí léčby fibrilací síní je tzv. upstream terapie, tedy prevence jejího vzniku. „Některé metaanalýzy vkládaly naděje do blokátorů RAAS a statinů, bohužel klinické studie, které byly na řešení tohoto problému zaměřené a jsou již ukončené, vyšly negativně. Pokud „upstream“ terapie selže a pacient fibrilaci již má, tak se především snažíme obnovit a udržet sinusový rytmus. Možností, jak zasáhnout, máme několik – farmakoterapii, elektrickou kardioverzi a čím dál tím více a úspěšněji využíváme katetrizační ablaci. Jestliže jsme i zde neúspěšní, kontrolujeme srdeční frekvenci,“ vysvětluje J. Hradec a dodává, že srdeční frekvenci je možné kontrolovat

beta-blokátory, verapamilem, digoxinem či jejich kombinacemi.

Vždy je třeba mít na paměti, že fibrilace síní je jednoznačně protrombogenní stav. Tromby vznikají nejčastěji v síních, zejména v jejich oušcích. Při fibrilaci v nich stagnuje krev, mění se její reologické vlastnosti a stává se trombogenní. Trombus se pak může, například při obnově sinusového rytmu, odtrhnout a vmést do systémového oběhu, nejčastěji do mozkových tepen. Fibrilace síní tak riziko vzniku CMP zvyšuje pětikrát a je odpovědná za celou pětinu ischemických mozkových příhod. Nemocný s fibrilací síní, který není antikoagulován, má každý rok 5% riziko, že dostane CMP. Ikty, které vznikají v důsledku fibrilace síní, mají navíc horší prognózu než ischemické příhody vzniklé z jiných příčin. Jejich mortalita je dvojnásobná, 25 % pacientů tak umírá do jednoho měsíce, polovina pak do jednoho roku. Mají horší průběh a častější recidivy, v neposlední řadě je to i příčina eskalujících nákladů.

Skórovací systém CHADS₂

Pravděpodobnost, že nemocný s fibrilací síní dostane CMP, se dá odhadnout na základě přítomnosti rizikových faktorů. Za účelem kvantifikace rizika vznikla řada skórovacích systémů. Nejznámější a dosud nejpoužívanější je systém CHADS₂. Tento název je akronymem posuzovaných rizikových parametrů: C – cardiac failure (srdeční selhání), H – hypertension (hypertenze), A – age (věk nad 75 let), D – diabetes mellitus, S₂ – stroke-doubled (CMP či TIA – transitorní ischemická ataka, dvojnásobně). Přítomnost každého rizikového faktoru se počítá za jeden bod, pouze anamnéza prodělané CMP či TIA je hodnocena dvěma body. U tohoto systému však až příliš mnoho pacientů spadalo do šedé zóny, když byli vyhodnoceni jako středně riziková a nebylo jasné, zda u nich je či není antikoagulační léčba doporučena. I proto guidelines pracují s modifikovaným skóre CHA₂DS₂-VASc. Věku nad 75 let jsou zde přiřazeny dva body, navíc se přidává jeden bod za cévní onemocnění – vascular disease (překonáný infarkt myokardu, postižení periferních tepen, sklerotické postižení aorty), věk – age (65–74 let) a ženské pohlaví – sex category. Maximální hodnota je tak o tři body vyšší, ale jinak zůstávají použití i interpretace stejné.

Nemalé nevýhody warfarinu

Riziko CMP při fibrilaci síní výrazně redukuje antikoagulační léčba, základním přípravkem je zde perorální antiokoagulans warfarin. V metaanalýze studií zabývajících se warfarinem se ukazuje, že správná warfarinizace umí snížit pravděpodobnost vzniku CMP u pacientů s touto arytmií o dvě třetiny a riziko úmrtí snižuje o 26 %. Tato data zní skvěle, warfarin ale má bohužel celou řadu nevýhod. Správné vedení léčby komplikuje zejména jeho velmi úzké terapeutické rozmezí. Dávkování warfarinu musí být takové, aby se hodnota INR pohybovala v rozmezí 2–3. Pacient s INR < 2 je nedokonale chráněn, s INR < 1,3 má stejné riziko ischemické CMP, jako kdyby warfarin vůbec neužíval. Naopak INR > 4 s sebou nese významné

a rychle rostoucí riziko krvácení, včetně nitrocerebrálního, a rychle tak narůstá nebezpečí hemoragických CMP.

Udržet pacienta v terapeutickém okně daném INR je obtížné. „I v kontrolovaném prostředí klinických studií mají tuto hodnotu v požadovaném rozmezí pouze dvě třetiny nemocných, v běžné praxi to není ani polovina. To rozhodně nestačí. Navíc, abychom mohli prohlásit léčbu za účinnou, musí být INR v terapeutickém rozmezí po většinu času warfarinizace. K tomu používáme ukazatel TTR (time in the therapeutic range), který nám říká, kolik procent z řady měření bylo v terapeutickém rozmezí. TTR musí být alespoň 65 %, jinak pacient není dobře chráněn. Pokud je INR v požadovaném intervalu jenom po jedné třetině času, pacient má stejnou prognózu, jako by warfarin vůbec neužíval,“ varuje J. Hradec.

Svůj vliv má i značná interindividuální variabilita odpovědi na warfarin. Gen pro reduktázu vitamínu K, přes kterou lék působí, je značně polymorfní. Jednotlivé osoby jsou tak k němu rozdílně citlivé. Kromě toho hraje roli polymorfismus genu pro cytochrom CYP2C9, kterým je warfarin odbouráván. Populace se tak dělí na rychlé, středně rychlé a pomalé metabolizátory. Rozdíl aktivity warfarinu mezi rychlým a pomalým metabolizátorem je až třicetnásobný. Pacienti, kteří mají kombinace pomalého metabolizátora s vysokou citlivostí k warfarinu, musejí dostávat několikanásobně menší dávky než například rychlí metabolizátoři s nízkou citlivostí. Bohužel se neosvědčila genetická typizace, takže jediným způsobem jak zjistit vhodnou dávku, je provést řadu měření INR a průběžně upravovat dávkování. Situaci komplikují farmakokinetické vlastnosti warfarinu, kdy se změna dávky projeví na INR až v řádu několika dnů.

Všechny tyto limity vedou k tomu, že v současné době bohužel warfarin dostává jenom polovina indikovaných pacientů. K tomu je nutné přičíst ještě fakt, že polovina z nich je warfarinizována špatně. „Pacienti, kterým se bojíme warfarin napsat, jsou většinou ze skupiny starších nemocných, kteří mají poruchy kognitivních funkcí, bydlí často sami nebo nemohou docházet pravidelně na kontroly. Právě takoví pacienti ale mají větší riziko ischemické mozkové příhody. Naštěstí už dnes máme alternativu, a to přímé inhibitory faktoru Xa a přímé inhibitory trombinu. Budoucnost prevence TE příhod u fibrilace síní tak vidím daleko nadějněji než současnost a minulost,“ uzavírá optimisticky své sdělení J. Hradec.

Sekundární prevenci je třeba zahájit co nejdříve

Jako druhý řečník vystoupil **MUDr. Ondřej Škoda**, primář Neurologického oddělení Nemocnice Jihlava, který danou problematiku shrnul z pohledu neurologa: „Tromboembolická CMP je akutní onemocnění, které umíme velmi rychle diagnostikovat sonografickým potvrzením okluze mozkové tepny s následným angiografickým ověřením. Přes 80 % mozkových příhod připadá na mozkové ischemie a jejich podíl dle údajů American Association of Neurology i dle čerstvých dat z ČR stále stoupá,“ říká na úvod. Příčinou tohoto trendu podle něj může být již zmínované stárnutí populace, kdy roste počet nemocných nejen s fibrilací síní, ale třeba i s onemocněním velkých tepen. Z hlediska etiologie ischemických příhod patří kardiembolické CMP mezi nejčastější. Stejně, přibližně

30 %, jsou zastoupeny ty, u kterých je zdroj trombu ve velkých a středních tepnách, a ty, kde je důvodem onemocnění malých tepen. I na pečlivém pracovišti je zhruba u 5 % případů uváděn závěr, že jde o idiopatickou příčinu – tyto pacienti naštěstí mají relativně nejnižší riziko recidiv.

„Zvláště významnými rizikovými faktory pro vznik CMP jsou arytmie, v první řadě fibrilace síní, dále pak například stenózy magistralních mozkových tepen, které se snažíme velmi pečlivě, ale selektivně indikovat k desobliteraci. Důležité je si uvědomit, že riziko vzniku nové CMP u pacienta, který již minimálně jednou příhodu prodělal, je největší v prvním měsíci po první atace, silně zvýšené je během prvního půl roku a následně činí asi 5 % ročně. To znamená, že se riziko snižuje rychle a nelineárně. Chceme-li tedy pacientovi pomoci, musíme zahájit sekundární prevenci co nejdříve. Neměli bychom zapomínat ani na pacienty po TIA, a také u nich by měla být provedena sekundárně preventivní opatření. Standardní léčbou je antiagregace, antikoagulace a léčba případných dalších rizikových faktorů. Zde uvedu příklad desobliterace nebo angioplastiky symptomatických stenóz,“ připomíná O. Škoda. Naštěstí jsou k dispozici metody, které usnadňují vyhledávání pacientů s největším rizikem. Příkladem může být transkraniální sonografie, která nachází embolické signály a upřesňuje jejich zdroj.

A jak je organizována péče o pacienty s CMP? „Od roku 2010 je systém nastaven tak, že při podezření na akutní CMP musí být ihned zavolána rychlá záchranná služba, pacient musí být brán, jako by iktus skutečně měl, a musí být poslán do nemocnice s iktovým nebo komplexním cerebrovaskulárním centrem. Zprvu bylo v České republice vybráno deset komplexních a 23 iktových center, v současnosti probíhá druhé kolo tvorby sítě, a přibýt by tak mělo až dalších deset center. To už by mohl být konečný stav, který pokryje potřeby tohoto státu,“ popisuje O. Škoda.

Nová perorální antikoagulancia – výrazná šance pro pacienty

Pokud pacient splňuje časová kritéria pro zahájení rekanalizace, tedy přichází do 4,5 hodiny od začátku příhody, musí být směřován na pracoviště, které je schopné zákrok provést. Nejčastěji je nemocnému nabídnuta systémová trombolýza, k dispozici již jsou také mechanické metody nebo selektivní intraarteriální podání trombololytika. Při časně rekanalizaci má samozřejmě pacient nejlepší vyhlídky na dobrou úpravu. V těsné návaznosti na diagnostiku a akutní léčbu zahajujeme i sekundární prevenci. Specializovaná centra mají k dispozici cerebrovaskulární poradny, které mohou pacienty i nadále dispenzarizovat.

Vedle trombolýzy je jedinou akutní léčbou, která vykazuje sice malou, ale prokázanou redukci mortality a recidiv, antiagregace. Nezávisle na terapeutickém postupu má pro pacienta význam pobyt na iktové jednotce, včasně zahájená rehabilitace a preventivní dávky nízkomolekulárního heparinu k prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolizace. Nemocný musí být samozřejmě léčen i z hlediska případných komplikací. Antiagregační léčba je doporučována všem pacientům, kteří nejsou indikováni k antikoagulaci, dle platných doporučení by měli dostávat



buď kombinaci kyseliny acetylsalicylové (ASA) a dipyridamolu, anebo samotný clopidogrel jako léky první volby. „Alternativou zůstává stále samotná ASA, což je z ekonomických důvodů poměrně častá realita. Kombinace ASA a clopidogrelu není doporučena k dlouhodobému podávání s výjimkou specifických situací. U pacientů, u kterých došlo k iktu, přestože už antiagregační terapii dostávali, by se měla znovu posoudit patofyziologie rizikových faktorů a případně spíše vyměnit léky než navyšovat jejich dávku,“ uvádí O. Škoda a dodává, že perorální antikoagulační léčba je doporučena u všech ischemických iktů vzniklých ve spojitosti s fibrilací síní: „Nedoporučuje se pouze u nemocných, kteří ji nemohou dostávat z důvodů komorbidit, pádů, špatné spolupráce, nekontrolované epilepsie nebo krvácení v anamnéze. Samotný vyšší věk není kontraindikací, protože víme, že s vyšším věkem se zvyšuje i riziko CMP. Bez spojitosti s fibrilací síní podáváme antikoagulační léčbu pacientům s vysokým rizikem recidivy onemocnění a předpokládaným centrálním zdrojem embolizací. Většinou jde o příhody způsobené kardiologickou příčinou nebo třeba fuziformním aneurysmatem bazilární arterie či disekcí velké tepny. Antikoagulační léčbu můžeme podávat i pacientům s rizikem paradoxní embolizace.“

Doba zahájení terapie je stále předmětem diskuse, v doporučeních většinou přesný čas není. Soulad panuje v tom, že po drobném iktu nebo transitorní příhodě je

možné začít prakticky ihned, ideálně už během hospitalizace v iktovém centru. „Začínáme s nízkomolekulárním heparinem a záhy standardně přecházíme na warfarin. U rozsáhlejších příhod by se mělo počkat kolem čtyř týdnů, ale záleží na konkrétním pacientovi. Antikoagulační léčba by se měla užívat dlouhodobě, alespoň však tři měsíce po kardiogenním iktu. Bohužel řada pacientů warfarin dostat nemůže. Častými příčinami jsou pády, nespolečnost pacienta nebo například sekundární epilepsie, která se někdy vyvine právě kvůli CMP. Šancí jsou nová perorální antikoagulantia, která působí přímo na faktor Xa či trombin. Proti warfarinu mají řadu výhod. Podle klinických studií vykazují stejnou nebo lepší účinnost a stejný nebo lepší bezpečnostní profil v porovnání s warfarinem, ale jejich nástup účinku je rychlý, dávka většinou fixní, interakce s jinými léčivy jsou mnohem méně četné a není nutná monitorace,“ uzavírá O. Škoda. Navíc mají relativně krátký poločas, takže jejich jedinou relativní nevýhodou zůstává, že ještě většinou nemají specifická antidota. V tomto ohledu znamenají nová perorální antikoagulantia výraznou šanci pro pacienty, kteří warfarinem být léčeni nemohli, protože pro ně představoval příliš rizikovou variantu, anebo u nich nebylo možné udržet potřebné INR.

MUDr. Martin Vaněk

Co zjistila studie ARISTOTLE?

V rámci brněnského XX. výročního sjezdu ČKS zaznělo v sekci „Hot Lines“ zajímavé sdělení věnované výsledkům studie ARISTOTLE s apixabanem podávaným v prevenci vzniku CMP a systémové embolizace u fibrilace síní. Tato studie přinesla vskutku impozantní výsledky, které v jistém smyslu předčily očekávání jejich investigátorů.

I když je warfarin zlatým standardem, který se používá již více než 50 let, jeho podávání má řadu nevýhod, především interindividuální variabilitu, riziko významných farmakologických i potravinových interakcí, nutnost monitorace a problematické udržení terapeutického rozmezí INR. Důsledkem těchto problémů je v reálné praxi nedostatečná antikoagulace u indikovaných pacientů. Odhaduje se, že především z obav z navození krvácení je v současnosti warfarinem léčena přibližně jen polovina z indikovaných nemocných, a u těchto léčených je navíc účinné koncentrace dosaženo opět jen ve zhruba polovině měření.

Apixaban byl zkoumán v řadě studií, závěry nejpodstatnější z nich – studie ARISTOTLE – byly prezentovány na podzim loňského roku. Z výsledků předchozích studií se zdálo, že by apixaban mohl být účinnější než warfarin i u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Potvrzení měla přinést studie ARISTOTLE, která sledovala více než 18 000 pacientů. Vstupními kritérii byl vedle fibrilace síní věk nad 75 let nebo předchozí cévní mozková příhoda (CMP) či transitorní ischemická ataka anebo srdeční selhání s ejekční frakcí $\leq 40\%$ či hypertenze nebo diabetes mellitus. Podstatné je, že z důvodů bezpečnosti pacientů bylo při plánování studie rozhodnuto, že se bude testovat relativně nízká dávka apixabanu, tedy dvakrát 5 mg, protože původním cílem studie nebylo prokázat, že je apixaban lepší, ale že při větší bezpečnosti není horší než warfarin. Zpočátku šlo tedy o potvrzení předpokladu, že apixaban

bude stejně účinný v prevenci vzniku CMP a systémové embolizace jako warfarin v terapeutickém rozmezí, bude mít ale menší počet krvácivých komplikací. Studie byla mezinárodní, multicentrická a zúčastnila se jí i Česká republika, která zařadila 165 pacientů. Průměrný věk nemocných byl 70 let, 35 % tvořily ženy, 43 % neužívalo předem warfarin a u 66 % bylo skóre CHADS₂ ≥ 2 (průměr tohoto skóre pak činil 2,1). Průměrná doba sledování byla 1,8 roku a během této doby předčasně ukončilo testováním medikací 25,3 % pacientů na apixabanu vs. 27,5 % na warfarinu ($p < 0,001$).

Podání apixabanu snížilo výskyt CMP a systémové embolizace o 21 % ($p < 0,01$) v porovnání s warfarinem. Také z pohledu bezpečnosti byl apixaban lepší než dosud užívaný zlatý standard, modernější antikoagulační léčba snížila počet krvácivých komplikací o 31 % ($p < 0,001$), a ve prospěch apixabanu hovoří dokonce pokles úmrtnosti o 11 % ($p = 0,047$). Výsledky studie ARISTOTLE byly pro všechny investigátory velkým překvapením. Nejen že byla prokázána non-inferiorita apixabanu, ale ukázalo se, že apixaban je výrazně lepší než warfarin, a to i v této relativně nízké dávce. Non-inferiorita je tedy naprosto bez diskusí, namísto toho studie dokumentovala superioritu apixabanu v porovnání s warfarinem na jednoprocenní hladině významnosti. Potvrdilo se také, že apixaban je výrazně bezpečnější, a to na jednopromilové hladině významnosti. Také v analýzách všech podskupin byl patrný trend ve prospěch apixabanu a nenašla se žádná skupina nemocných, u níž by byl apixaban horší než warfarin. Výsledky potvrzují, že léčba apixabanem oproti warfarinu zabránila šesti cévním mozkovým příhodám (čtyřem hemoragickým a dvěma ischemickým), 15 krvácením a osmi úmrtím na 1 000 pacientů za celé dva roky sledování.