

Komplexní prevence cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní

Komplexní péče o pacienty s fibrilací síní (FS) vyžaduje mezioborový přístup, který zahrnuje kardiologii, arytmologii, hematologii a neurologii. Pražská Nemocnice Na Homolce (NNH) využívá tohoto mezioborového přístupu a zajišťuje prevenci cévních mozkových příhod (CMP) u pacientů s FS na špičkové úrovni. Odborníci z tohoto pracoviště prezentovali své zkušenosti v rámci vlastního symposia na XXII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2014 v Brně. Souhrn z přednášek prof. MUDr. Petra Neužila, CSc. (primář Kardiologického oddělení NNH), MUDr. Martina Kováře (Neurologické oddělení NNH), MUDr. Lucie Šedivé (Antiarytmická jednotka NNH), MUDr. Jany Matouškové (Kardiologické oddělení NNH) a MUDr. Jozefa Balázse (primář Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie NNH) zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová.

Cílem antikoagulační léčby při FS je snížit riziko ischemických cévních mozkových příhod s minimem krvácivých komplikací

Cévní mozkové příhody (CMP) invalidizují a někdy i zabíjejí. Zvýšené riziko CMP u pacientů s fibrilací síní (FS) připadá z 92 % na vrub ischemických CMP (iCMP). Smyslem antikoagulační léčby u pacientů s FS je zabránit iCMP, ale nezvyšovat riziko mozkového krvácení. Dabigatran 150 mg dvakrát denně významně snížil riziko ischemické CMP a intrakraniálního krvácení v porovnání s warfarinem.

Jak připomněl **MUDr. Kovář ve své prezentaci „Pacient s fibrilací síní – pohled neurologa“**, FS je často nedostatečně diagnostikována i léčena, přestože jde o zcela nejčastější příčinu kardioembolizační CMP. 15–20 % všech CMP dnes souvisí s FS. Pacienti s FS mají CMP pětikrát častěji než běžná populace a tyto příhody u nich dvakrát častěji končí fatálně a mají o 50 % vyšší riziko recidivy. iCMP při FS nepřežije 20 % pacientů a 60 % pacientů má trvalé následky. Podle výsledků dvou metaanalýz snižuje podávání warfarinu pravděpodobnost iCMP u pacientů s FS o 64 % v porovnání s placebem a o 38 % v porovnání s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). **Většina iCMP vzniká u pacientů s nedostatečnou nebo chybějící antikoagulační léčbou.** Údaje z prospektivního registru 597 pacientů s FS před zavedením nových perorálních antikoagulancií (NPA) do klinické praxe ukazují, že před první iCMP nežívalo 29 % žádnou antikoagulační léčbu, 29 % dostávalo antiagregační léčbu v monoterapii, 29 % subterapeutické dávky warfarinu a pouze 10 % mělo předepsanou účinnou dávku warfarinu (INR ≥ 2). Důvodem může být obávané riziko mozkového krvácení při antikoagulační léčbě. Naisky vah je u pacientů s FS třeba vždy položit riziko iCMP s výskytem 6 000 případů v ČR za rok a riziko hemoragické CMP v důsledku podávání antikoagulancií u těchto pacientů. Podle výsledků studie RE-LY by se při léčbě všech pacientů s nevalvulární FS v České republice dabigatranem dvakrát denně 150 mg jednalo odhadem jen o 200 případů za rok! Podstatně vyšší riziko iCMP vyplývá i z dánského národního projektu zahrnujícího 6 294 pacientů hospitalizovaných s CMP, u nichž v 92 % šlo o ischemickou příhodu.

Pro klinickou praxi je důležité vědět, jak postupovat, pokud dojde k iCMP při antikoagulační léčbě. MUDr. Kovář připomněl, že při terapeutické úrovni antikoagulace je **trombolýza** kontraindikována. Registr SITS zahrnující 1 110 pacientů ovšem ukázal, že při trombolytické léčbě iCMP u pacientů s úrovní antikoagulace INR $\leq 1,7$ nezvyšuje warfarin riziko symptomatického intrakraniálního krvácení, ani nezhoršuje dlouhodobý výsledný funkční stav. Obdobně se nepředpokládá vyšší výskyt této komplikace při trombolýze pacientů léčených NPA s normálními vstupními koagulačními parametry. Tento postup umožňuje i SPC dabigatranu. Znovuzahájení antikoagulace po CMP se doporučuje za jeden den po transitorní ischemické atace (TIA), za tři dny po lehké CMP, za šest dní po středně těžké CMP a za 12 dnů až tři týdny po těžké CMP (obr. 1).

Závažnost CMP	Znovuzahájení koagulace po
TIA	1 dni
„Lehká“ CMP (malý, neinvalidizující infarkt)	3 dnech
„Středně těžká“ CMP	6 dnech
„Těžká“ CMP (infarkt postihující velkou část arteriálního povodí)	12 dnech až 3 týdnech

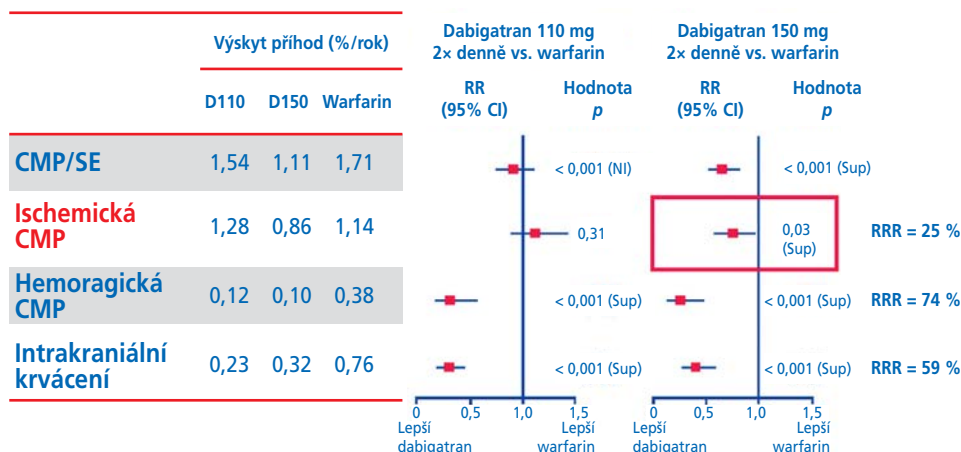
TIA – transitorní ischemická ataka.

H. Heidbuchel, et al., *Europace* 15 (2013) 625–651.

Obr. 1 – Znovuzahájení antikoagulační léčby po CMP

Dabigatran 150 mg dvakrát denně prokázal u pacientů s FS významné snížení rizika ischemických i hemoragických CMP

Nová perorální antikoagulanční léčba nabízí u pacientů s FS lepší účinnost, bezpečnost a pohodlí ve srovnání s antagonisty vitamínu K (VKA). Snížení rizika ischemické CMP by mělo být primárním cílem antikoagulační léčby u pacientů s FS a tento aspekt by měl být prioritní při výběru antikoagulanční léčby u pacientů s FS. Lékem volby je zde dabigatran v dávkování dvakrát denně 150 mg, který v porovnání s warfarinem významně snižuje riziko iCMP i hemoragických CMP (obr. 2). Rozhodnutí o antikoagu-



NI – non-inferiorita; RRR – snížení relativního rizika; SE – systémová embolie; Sup – superiorita.
S.J. Connolly, et al., *New England Journal of Medicine* 363 (2010) 1875–1876; Pradaxa®: SPC, 2013.

Obr. 2 – Dabigatran 150 mg významně snižuje riziko iCMP i mozkového krvácení v porovnání s warfarinem.

lační léčbě musí být vždy individuální a terapie musí respektovat SPC a úhradové podmínky

Na praktická doporučení v prevenci CMP u pacientů s FS a poznatky z klinické praxe se zaměřila **MUDr. Šedivá**. Připomněla, že pro zhodnocení rizika CMP u nevalvulární FS je doporučeno skóre CHA₂DS₂-VASc. Antikoagulační léčba je doporučena při skóre ≥ 1. I přes prokázanou účinnost warfarinu v prevenci iCMP u FS ho užívá jen polovina indikovaných nemocných. **NPA prokázala podobnou nebo větší účinnost při snížení rizika iCMP a současně nižší riziko hemoragické CMP a intrakraniálního krvácení než warfarin**. Proto doporučené postupy ESC pro léčbu FS z roku 2012 upřednostňují NPA před warfarinem. Výsledky studií RE-LY, ARISTOTLE a ROCKET-AF s dabigatranem, apixabanem, respektive rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem ukázaly, že **dabigatran dvakrát denně 150 mg vedl k významnému snížení jak ischemických, tak hemoragických CMP**. To reflektují i výše citovaná doporučení, podle kterých je vhodné při vzniku CMP při léčbě rivaroxabanem nebo apixabanem zvážit převedení na dabigatran dvakrát denně 150 mg, protože rivaroxaban ani apixaban v klinických studiích riziko iCMP ve srovnání s warfarinem významně nesnížily.

V souvislosti se zaváděním NPA do klinické praxe se objevuje řada otázek, jak řešit běžné i specifické situace a stavy. **MUDr. Šedivá** ukázala nedávno zveřejněné výsledky subanalýzy studie RE-LY týkající se pacientů s **chlopenní vadou**, kteří tvoří nezanedbatelnou skupinu pacientů s FS. Pacienti s umělou srdeční chlopní nebo hemodynamicky významnou mitrální stenózou byli vyloučeni ze studie RE-LY, ale studie se mohli účastnit pacienti s chlopenní vadou, pokud bylo nepravděpodobné, že v průběhu studie bude nutné intervenční řešení vady. Ve studii RE-LY bylo zařazeno téměř 22 % takových pacientů. Tato subanalýza ukázala, že bez ohledu na antikoagulační léčbu mají pacienti s chlopenní vadou vyšší riziko krvácení. Přínos dabigatranu dvakrát denně 150 mg oproti warfarinu při snížení rizika iCMP i intrakraniálního krvácení byl podobný u všech pacientů nezávisle na přítomnosti chlopenní vady.

Další často se vyskytující klinickou situací u pacientů s FS, kterou řeší arytmolog, je nutnost kardioverze, ablace či implantace kardiostimulátoru nebo kardioverteru. Léčbu dabigatranem není nutno přerušovat z důvodu **kardioverze**. Rovněž výsledky publikované v roce 2013 neprokázaly vyšší riziko tromboembolických nebo hemoragických komplikací u pacientů podstupujících **katetrizační ablaci** z důvodu FS při léčbě dabigatranem (léčba krátkodobě přerušena) v porovnání s nepřerušnou léčbou warfarinem. Porovnání dabigatranu s warfarinem u pacientů s FS podstupujících **implantaci kardiostimulátoru nebo kardioverteru** ukázalo bezpečnost podávání dabigatranu s tendencí ke kratší hospitalizaci a méně závažným krevním ztrátám.

Údaje z dlouhodobého sledování pacientů léčených NPA jak v podmínkách klinických studií, tak v běžné praxi jsou pro lékaře důležité, a proto ve své přednášce představila **MUDr. Šedivá** také výsledky studie **RELY-ABLE**, která sledovala dlouhodobou účinnost a bezpečnost pokračující léčby dabigatranem u pacientů, kteří dokončili studii RE-LY. Ve studii RELY-ABLE byl dabigatran za zalepených podmínek podáván u 2 914 pacientů v dávce dvakrát denně 110 mg a u 2 937 pacientů v dávce dvakrát denně 150 mg po dobu dalších 2,6 roku. Výsledky prodlouženého sledování odpovídají výsledkům studie RE-LY. **U pacientů, kteří pokračovali v léčbě dabigatranem, zůstal výskyt CMP nízký a během dlouhodobého sledování (až 6,7 roku) se neobjevilo žádné bezpečnostní riziko**. Výsledky dlouhodobého sledování antikoagulační léčby v klinické praxi v USA publikované FDA v roce 2013 ukázaly nižší výskyt gastrointestinálního i intrakraniálního krvácení u dabigatranu 150 mg dvakrát denně v porovnání s warfarinem.

Specializovaná ambulance je pro antikoagulační léčbu přínosem

Na základě zkušeností z klinické praxe potvrdila MUDr. Matoušková účinnost a bezpečnost léčby dabigatranem

v prevenci CMP a systémové embolie (SE) v reálné klinické praxi. Od zahájení činnosti koagulační ambulance v Nemocnici Na Homolce v roce 2010 nezaznamenali žádnou embolizační příhodu. Z nežádoucích účinků převažovaly zažívací potíže. S krvácivými komplikacemi se setkali ojediněle, významně méně často, než by se dalo očekávat podle výsledků studie RE-LY. Důvody pro podávání dabigatranu jsou podle MUDr. Matouškové následující: dabigatran 150 mg dvakrát denně významně snížil riziko ischemické CMP ve srovnání s warfarinem, při podávání dabigatranu je možná kardioverze/ablace, pouze u dabigatranu jsou k dispozici data o současném podávání duální protidestičkové léčby, je možnost volby ze dvou dávek a zkušenosti z reálné klinické praxe jsou velmi dobré.

MUDr. Matoušková je vedoucí lékařkou koagulační ambulance Nemocnice Na Homolce. Ambulance pracuje od února 2010 a prošlo jí 695 pacientů léčených warfarinem a od srpna 2011 sleduje i 222 pacientů léčených NPA, kteří tvoří asi 46 % všech stávajících pacientů, ale jen 18–20 % kontrolních návštěv. 85 % pacientů užívá NPA z důvodu FS. Standardní dávka dabigatranu je předepsána u 42,8 % pacientů, snížená dávka (dvakrát 110 mg) u 57,2 %, ASA je přidána u 7,7 % pacientů a ASA + clopidogrel u 1,7 %. 2,6 % pacientů má implantovanou bioprotézu srdeční chlopně. Bez přerušení podávání dabigatranu podstoupilo 26 pacientů elektrickou kardioverzi a 23 pacientů izolaci plicních žil, přičemž nebyla zaznamenána žádná komplikace tohoto postupu. MUDr. Matoušková společně s MUDr. Balázsem z Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Na Homolce hovořili o monitorování účinku NPA. Pravidelné monitorování není nutné a je doporučeno pouze ve specifických stavech, jako je předávkování, krvá-

cení nebo před urgentní operací či trombolýzou, dále z důvodu vyvarování se vysoké expozici dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů a k ověření compliance s léčbou. Pro dabigatran je k dispozici jednak běžně dostupný aPTT test, jednak specifický test zvaný Hemoclot ke stanovení plazmatické koncentrace dabigatranu. Pro oba testy jsou známé hraniční hodnoty pro zvýšené riziko krvácení (obr. 3).

Okluze ouška levé síně je terapeutickou alternativou u pacientů s FS

Ouško levé síně je prokazatelně kritickým místem v patogenezi tromboembolie. Okluze ouška je logickou možností léčby s prokázanou non-inferiorností oproti antikoagulační léčbě. Jak řekl prof. Neužil, je vhodným postupem u pacientů s kontraindikací perorální antikoagulace nebo u pacientů, kteří ji nechtějí dlouhodobě užívat, dále u starších nemocných s vysokým rizikem krvácivých komplikací a u nemocných po ablaci s vysokým skóre CHADS₂.

Nová perorální antikoagulanční léčba znamenala revoluci v antikoagulační léčbě. Při stejné nebo lepší účinnosti v prevenci iCMP je podávání NPA spojeno s nižším rizikem krvácivých komplikací. Jsou ovšem skupiny pacientů, u nichž je riziko krvácivých komplikací vyšší. Patří mezi ně pacienti s renální insuficiencí a starší pacienti (nad 75 let), pacienti, u nichž je nutné podávat kombinovanou antitrombotickou léčbu. Účinnost antikoagulační léčby je také snížena při nízké adhezenci k léčbě. U dabigatranu bylo zjištěno přerušení léčby po jednom roce u 16 % pacientů a po dvou letech u 21 % pacientů. Léčbu rivaroxabanem přeruší 24 % pacientů a apixabanem 25 %.

	Dabigatran	Apixaban/rivaroxaban
Vrcholová koncentrace	2 h po podání	1–4 h po podání/2–4 h po podání
Minimální („trough“) koncentrace	12–24 h po podání	12–24 h po podání/16–24 h po podání
PT	NE	NE/prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, nutná lokální kalibrace.
INR	NE	NE
aPTT	> 2× ULN/> 80 s při min. koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení ~ 1,5× ULN – účinná AK NORMA – neúčinná AK!	NE
dTT (Hemoclot)	Při min. koncentraci: > 200 ng/ml nebo > 65 s zvyšuje riziko krvácení Známa terapeutická rozmezí	NE
TT	NE – extrémně citlivý NORMA – neúčinná AK!	NE
ECT	≥ 3× ULN při minimální („trough“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení. NORMA – neúčinná AK!	Neovlivněn
Cromogenní metody stanovení anti-Xa	Nevhodné	Dosud žádná data/Kvantitativní; nejsou data o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombózu.

ULN – horní hranice normy.

Upraveno dle R. Čihák, L. Haman, M. Táborský, Cor et Vasa 56 (2014) 52–66; SPC Pradaxa 12/2013.

Obr. 3 – Možnosti monitorování léčby NPA



Čtyři největší studie věnované tromboembolickým příhodám u FS zahrnující 1 181 pacientů ukázaly, že 98 % trombů je lokalizováno v oušku levé síně. Alternativou antikoagulační léčby je tedy endovaskulární okluze ouška levé síně. První okluder PLAATO byl v ČR implantován v roce 2004. Dlouhodobé sledování (58 měsíců) 23 nemocných po implantaci tohoto okluderu v ČR ukázalo výskyt TIA 3,4 % s průměrnou dobou do vzniku příhody 30 měsíců a s absencí následků. Do studie PROTECT-AF, která hodnotila účinnost a bezpečnost implantace okluderu Watchman, bylo zařazeno 707 pacientů z 59 center v Evropě a USA. Okluze ouška vedla v porovnání s kontrolní skupinou s warfarinem k významnému snížení výskytu primárního sledovaného parametru (CMP, systémová embolie, úmrtí z kardiovaskulárních příčin) o 38 %. Ze 463 pacientů, u nichž byla provedena implantace, se

objevily komplikace (perikardiální výpotek, krvácení, ischemická CMP, embolizace okluderu aj.) v 7,7 % případů, přičemž většinou šlo o periprocedurální příhody. Studie prokázala non-inferioritu okluze ouška v porovnání s léčbou warfarinem a naznačila, že tato léčba může být vhodnou alternativou prevence CMP u pacientů s nevalvulární FS.

Zdá se, že někteří pacienti jsou svoji genetickou výbavou či přidruženými chorobami obecně rizikováni pro antikoagulační léčbu a okluze ouška může být vhodným řešením. Nezodpovězenými otázkami zůstává porovnání relativní efektivity okluze ouška a NPA, porovnání různých prostředků okluze ouška z hlediska rizika vzniku trombu na povrchu okluderu a ekonomická zátěž při pokračování antikoagulační léčby v porovnání s provedením okluze ouška.