

# „Pepo, neblbni“ aneb jak nepřipravit pacienta léčeného perorální antikoagulací o účinnou léčbu akutní ischemické CMP

Petr Sternthal

Kardiologická ordinace, Most

## SOUHRN

**Klíčová slova:**  
Antikoagulační terapie  
Fibrilace síní  
Ischemická cévní mozková příhoda

Prevence ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) je jedním z hlavních důvodů, proč pacientům s fibrilací síní a riziky (dle skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) podáváme antikoagulační terapii. Přesto tato terapie není 100% ochranou před iCMP, a tak se i v době přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) občas setkáme s pacientem, který prodělá iCMP i přes podávanou antikoagulační léčbu. Důvody mohou být různé, důležitá je však možnost podání adekvátní účinné terapie (systémové trombolýzy) vždy, když je to možné. Tak je tomu i v kazuistice, kdy pacient dlouhodobě léčený DOAC prodělá akutní iCMP a je i přes tuto terapii léčen systémovou trombolýzou.

© 2019, ČKS.

## ABSTRACT

**Keywords:**  
Anticoagulant therapy  
Atrial fibrillation  
Ischemic stroke

Prevention of ischemic stroke is one of the main reasons, why patients with atrial fibrillation and risks (according to CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score) are treated with anticoagulant therapy. Yet, this therapy is not a 100% protection against ischemic stroke, and so even in the era of DOAC we occasionally encounter patients, who suffer from ischemic stroke, despite having received anticoagulant therapy. Reasons may vary, but the possibility of providing adequate effective therapy, whenever possible, is essential (systemic thrombolysis). This is also the case in cases where a patient undergoing long-term treatment with DOAC suffers from an acute ischemic stroke and, despite therapy, is being treated with systemic thrombolysis.

Josef, 78 let, je od roku 1999 sledován pro paroxysmální fibrilaci a flutter síní. V 1999 mu byla provedena radiofrekvenční ablace kavotrikuspidálního isthmu (CTI) a následně v roce 2000 implantace trvalého kardiostimulátoru (TKS) pro systolické srdeční selhání (SSS). V dalším průběhu došlo k opakované elektrické kardioverzi pro fibrilaci síní. V roce 2002 byla pacientovi, s ohledem na projevy kardiální insuficience s těžkou systolickou dysfunkcí dilatované levé komory (LK), provedena selektivní koronarografie (SKG) s normálním nálezem na koronárních tepnách. Vzhledem k dysfunkci LK došlo k upgradu kardiostimulátoru na bi-ventrikulární implantabilní kardioverter-defibrilátor (BiV ICD). Ještě v roce 2008, kdy byl pacient poprvé vyšetřen v mé ordinaci, je LK dilatována na 74 mm a ejekční frakce levé komory je kolem 20 %, pacient je v NYHA III. V té době i při antiarytmické medikaci (amiodaron + carvedilol) je na EKG přítomna fibrilace síní, přičemž poslední elektrická kardioverze byla provedena před 14 měsíci. Po domluvě s pacientem přistupujeme dále již ke kontrole frekvence. Vysazen amiodaron a opětovně zahájena antikoagulační terapie warfarinem (po poslední elektrické kardioverzi byla

antikoagulační terapie i přes přítomná rizika s ohledem na trvalý sinusový rytmus – přibližně šest týdnů po elektrické kardioverzi – ukončena).

Z dalších přidružených onemocnění byl přítomen diabetes mellitus 2. typu, pacient užívá perorální antidiabetika, bilaterálně koxartróza a vertebrogenní algický syndrom (VAS) lumbosakrální oblasti páteře. Vzhledem ke skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – tedy tři body (srdeční selhání – jeden bod, v době zahájení antikoagulační léčby bylo pacientovi 72 let – jeden bod, DM 2. typu – jeden bod) není o indikaci antikoagulační terapie sporu. Skóre HAS-BLED tři body – věk pacienta, anamnesticky kolísání mezinárodního normalizovaného poměru (INR) při antikoagulační terapii, což byl jeden z důvodů k ukončení antikoagulační terapie v minulosti, současně užívaná analgetika s ohledem na VAS.

V dalších letech je stav pacienta relativně stabilní, resp. subjektivně se postupně zlepšuje tolerance námahy, což je podpořeno i nálezem při echokardiografickém vyšetření, kdy v říjnu 2012 došlo oproti předchozím vyšetřením (poslední v prosinci 2011 s prakticky shodným nálezem jako

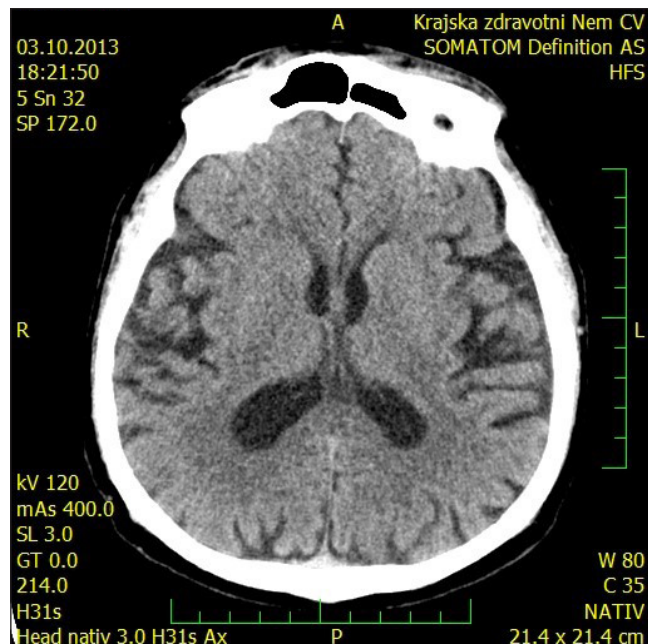
při prvním vyšetření v mé ordinaci v r. 2008) k regresi velikosti LK na 66 mm a zlepšení systolické funkce LK k přibližně 45 %. Kontrola frekvence se ukázala jako dostatečná, neboť při kontrolách KS byla přítomna BiV stimulace ve 100 %. INR však i přes pacientem udávané pravidelné užívání warfarinu, dodržování dietních zásad a stanovených frekvencí kontrol INR kolísalo v rozmezí od 1,5 do 5,6 a dosažení cílového rozmezí 2,0–3,0 se dařilo spíše výjimečně. Zpočátku jsem se domníval, že v minulosti pacientem udávané kolísání hodnot INR mohlo být zapříčiněno interakcí se současně užívaným amiodaronem, kolísání INR však bylo i po jeho vysazení poměrně výrazné.

Právě kolísání INR a dostupnost přímých antikoagulačních byla v roce 2012 hlavním důvodem ke změně antikoagulační terapie na dabigatran v dávce 110 mg 2x denně. Dávka 110 mg byla volena s ohledem na věk pacienta – 77 let v době změny terapie – a na lehkou poruchu renálních funkcí – clearance kreatininu dle Cockrofta a Gaulta byla 69 ml/min, a skóre HAS-BLED 3.

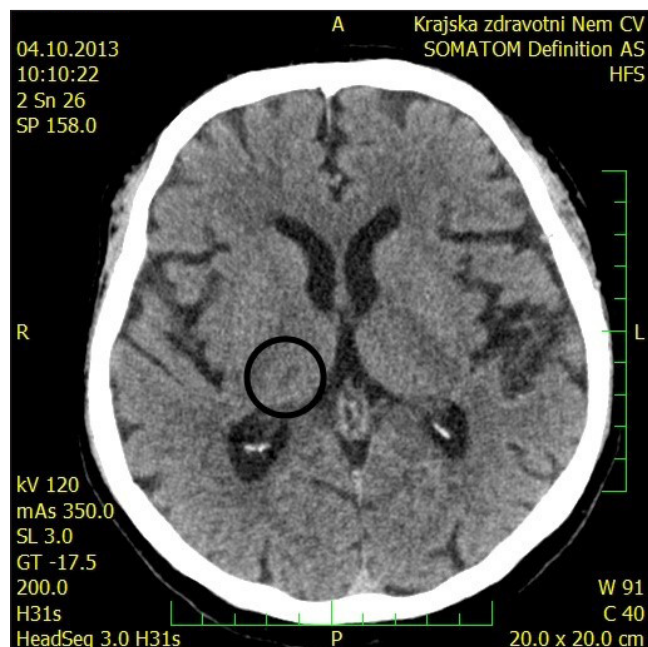
Po roce, kdy byl pacient stabilní, klinicky ve skupině NYHA II, a spokojený se současnou antikoagulační medikací (kterou dle svých slov pravidelně užíval, což bylo podpořeno i jeho pravidelným a včasným docházením pro předpis dabigatranu na další období) byl pacient hospitalizován v iktovém centru pro akutní cévní mozkovou příhodu (CMP), manifestovanou dysartrií, pravostrannou hemiparézou a zmateností s neklidem – skóre NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) osm bodů. Potíže při přijetí trvaly přibližně 1,5 hodiny – manželka pacienta, praktická lékařka pro děti a dorost, adekvátně při symptomatologii téměř okamžitě kontaktovala rychlou lékařskou pomoc. Přijímající lékař iktového centra měl k dispozici nález z naší ordinace, a bylo mu tedy známo, že pacient užívá dabigatran. Pacient potvrzuje, že raní medikaci užil. Okamžitě bylo provedeno CT vyšetření, které vyloučilo intrakraniální hemoragii, základní laboratorní vyšetření – poměr aktivovaného parciálního trombolastinového času (aPTT) 1,24 a INR 1,1 a byla podána systémová trombolýza s efektem a regresi neurologického deficitu do frustrního nálezu (obr. 1, obr. 2). V dalším průběhu hospitalizace došlo ke kompletní regresi neurologického deficitu a při propuštění bylo skóre NIHSS 0 bodů. Do medikace navrácena antikoagulační terapie dabigatranem 110 mg 2x denně.

První, co mě napadlo, když pan Josef po příhodě přinesl propouštěcí zprávu z neurologie, bylo, že jsem zbytečně volil při nasazení přímého antikoagulačního redukovanou dávku dabigatranu a že při propuštění z neurologie mělo být uvažováno o vyšší dávce dabigatranu s ohledem na „selhání“ dávky 110 mg. Za hospitalizace po odeznění dysartrie a zmatenosti však bylo zjištěno, že přestože si pacient v adekvátní době přišel pro předpis dabigatranu na další období, recept si nevyzvedl a minimálně pět dnů před příhodou dabigatran vůbec neužíval. Po 30 hodinách od posledního užití dabigatranu nebyl při lehké poruše renálních funkcí žádný účinek přímého antikoagulačního přítomný a další čtyři dny bez léčby měl pacient zvýšené riziko ischemické CMP či jiné embolizační příhody. V době příhody bylo skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4.

Dabigatran jako jediný z přímých antikoagulačních má výhodu v tom, že běžně používanými a široce dostupnými koagulačními testy aPTT a TT (trombinový čas) jsme



Obr. 1 – CT při přijetí – bez průkazu intrakraniální hemoragie



Obr. 2 – Kontrolní CT druhý den hospitalizace – ischemické ložisko v oblasti pravého thalamu

schopti relativně rychle prokázat nepřítomnost účinku dabigatranu. Jako v tomto případě, kdy aPTT bylo při přijetí zcela v normě, a bylo tedy možno bez obav podat adekvátní léčbu ischemické CMP – systémovou trombolýzu.

Při pokračování v antikoagulační terapii byla zvolena dávka 110 mg dabigatranu 2x denně s ohledem na to, že ischemická CMP nebyla zapříčiněna selháním terapie, ale jednalo se o přerušení terapie bez medicínského podkladu. Dávka 110 mg 2x denně byla tedy zvolena s ohledem na věk a lehkou poruchu renálních funkcí (v době příhody byla kreatininová clearance 57 ml/min).

Panu Josefovi je nyní 83 let – tedy pět let po proběhlé mozkové příhodě, je zcela bez obtíží, NYHA II, bez další tromboembolické příhody. Od prodělané CMP je důsledný v užívání antikoagulační terapie, sám to bezprostředně po mozkové příhodě zhodnotil slovy: „Pepo, neblbni a léky užívej pravidelně,“ a to mu, i přes bolestnou ztrátu dohledu manželky, vydrželo doposud.

Ischemickou cévní mozkovou příhodu je možné prodělat i při adekvátní antikoagulační terapii, je nutné si uvědomit, že všechna antikoagulantia (včetně warfarinu) sice riziko kardioembolizační příhody dramaticky snižují, ale nikdy „nevynulují“. Dnes vzhledem k dostupnosti specifického antidota je situace o mnoho jednodušší než před pěti lety. Dle aktuálních doporučení Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP v případech užívání dabigatranu a hodnotách aPTT a TT nad horním limitem laboratoře nebo hodnotě dilutovaného trombinového času (Hemoclot) > 50 ng/l lze k okamžitému zrušení antikoagulačního účinku podat specifické antidotum idarucizumab (Praxbind) v dávce 5 g (2× 2,5 g/50 ml) intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každou s trváním 5–10 minut nebo jako bolusovou injekci. Po podání antidota je doporučeno odebrat kontrolní aPTT a TT a současně zahájit intravenózní trombolýzu (IVT). V případě výsledku kontrolních laboratorních hodnot aPTT a TT nad horním limitem laboratoře je nutné okamžitě ukončit IVT.

Přísná adherence k terapii DOAC je klíčová pro vlastní antikoagulační účinek, který klesá během 12–24 hodin po posledním užití. Proto je důležitá opakovaná pečlivá edukace pacientů. Pacienti užívající DOAC mají proti pacientům léčeným antagonisty vitamínu K (VKA) menší

kontakt se zdravotnickým personálem a je třeba využít každé příležitosti k připomenutí významu léčby a adherence k ní (pacienti užívající DOAC si přijdou jednou za tři měsíce pro předpis, resp. v dnešní době elektronických receptů nemusejí do ordinace ani fyzicky dorazit a dostanou předpis e-mailem či SMS, na rozdíl od pacientů užívajících VKA, kteří pravidelně musejí absolvovat test INR – dnes v naprosté většině metodou POCT, jeho zhodnocení a stanovení dávky VKA na další období a poté dohodnutí termínu další kontroly).

Nespornou výhodou dabigatranu je možnost běžně užívanými a dostupnými koagulačními testy, jako je aPTT či TT, relativně rychle prokázat či naopak vyloučit přítomnost jeho účinku a dle toho se dále rozhodovat o léčebném postupu. Dostupnost rychle působícího antidota nám dále rozšiřuje možnosti léčby a umožňuje účinnou léčbu ischemické CMP i u pacientů s účinnou antikoagulační léčbou dabigatranem.

#### Odkaz na článek online

#### Literatura

1. Aktualizace doporučení pro intravenózní trombolýzu 2014 – verze 2018 – Doporučení Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP.
2. R. Čihák, L. Haman, M. Táborský, Praktická doporučení EHRA k používání nových perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní – aktualizace 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností, *Cor et Vasa* 60 (2018) 491–517.
3. SPC Pradaxa 150 mg, 110 mg.
4. SPC Praxbind 2,5 g/50 ml.



## CURRICULUM VITAE

Obor všeobecné lékařství absolvoval **MUDr. Petr Sternthal** v roce 1997 na Lékařské fakultě UK v Plzni. Od roku 1997 až do roku 2007 pracoval jako sekundární lékař na Interním oddělení Nemocnice Teplice, kde se věnoval především kardiologii. V roce 2005 složil atestaci v tomto oboru a od roku 2007 pracuje v kardiologické ambulanci v Mostě.