

Pacient s trombohemoragickým rizikem – volba antikoagulancia

Jana Hirmerová

II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni Univerzity Karlovy

Klíčová slova:
Antidotum
Antikoagulační léčba
Fibrilace síní
Krvácení
Žilní tromboembolismus

SOUHRN

Šestasedmdesátiletý pacient, dlouhodobě v péči cévní ambulance, při kontrole v říjnu 2017 přichází s žádostí o změnu antikoagulační terapie. Od roku 2006 byl léčen warfarinem pro recidivující tromboembolickou nemoc (TEN) – trombózy hlubokých i povrchových žil dolních končetin, trombóza splanchnických žil, v roce 2015 navíc zjištěna fibrilace síní. Dlouhodobě se dařilo udržet mezinárodní normalizovaný poměr (INR) v terapeutickém rozmezí. V září 2017 vyšetřen pro neurologické symptomy, na CT popsán objemný chronický subdurální hematom oboustranně. Provedena trepanace, evakuace hematomů, zevní spádová drenáž. Po operaci užíval nízkomolekulární heparin v nižší profylaktické dávce, s odstupem týdne bylo doporučeno obnovení léčby warfarinem. Pacient má však obavy z recidivy závažného krvácení. Po domluvě s nemocným a jeho rodinou zvolen k další antikoagulační léčbě dabigatran v dávce 110 mg 1-0-1; roli při rozhodování hrála známá data o účinnosti dabigatranu u pacientů s fibrilací síní i s recidivující TEN, o redukci rizika intrakraniální hemoragie ve srovnání s warfarinem i existence přímého antidota.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

A 76-year-old patient, long-term followed-up in a vascular outpatient clinic, comes in October 2017 to consult a possibility of changing current anticoagulant therapy. Since 2006, he has been on warfarin for recurrent venous thromboembolism (VTE) – thromboses of deep and superficial veins of the legs, thrombosis of splanchnic veins, and, moreover, in 2015 atrial fibrillation was registered. In the long term, we managed to keep the INR within the therapeutic range. In September 2017, he was examined for neurological symptoms and CT scan showed voluminous subacute subdural haematoma bilaterally. Trepanation, haematoma evacuation and external drainage were performed. After the surgery, he was administered low-molecular-weight heparin at a lower prophylactic dose; the neurosurgeons recommended restarting warfarin in one week. However, the patient is concerned about recurrence of severe bleeding. After discussion with the patient and his family, we chose dabigatran 110 mg bid for long-term anticoagulation treatment; known data on the efficacy of dabigatran in patients with atrial fibrillation as well as in secondary VTE prophylaxis, the reduction of the risk of intracranial haemorrhage compared to warfarin, and the existence of a specific antidote played a role in our decision-making.

Keywords:
Anticoagulant therapy
Antidote
Atrial fibrillation
Bleeding
Venous thromboembolism

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni Univerzity Karlovy, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, e-mail: HIRMEROVA@fnplzen.cz

Popis případu

Pacient: muž, 76 let

Anamnéza

Rodinná anamnéza

Nepříliš významná – bez výskytu TEN; matka měla diabetes mellitus a zemřela na infarkt myokardu v 78 letech; bratr zemřel na karcinom pankreatu.

Sociální a pracovní anamnéza

Žije s manželkou, má dobré rodinné zázemí.

Důchodce, dříve stavební technik.

Osobní anamnéza

- V roce 1978 hluboká žilní trombóza pravé dolní končetiny, bez provokujícího faktoru.
- Opakované trombózy povrchových žil dolních končetin.
- V roce 2006 trombóza portální a horní mezenterické žíly (neprokázána lokální příčina ani případné myeloproliferativní onemocnění), léčen nízkomolekulárním heparinem s převodem na warfarin.
- Poté sledován v ambulanci pro nemoci cév a trombózu; zjištěn trombofilní stav – mutace v genu pro protrombin G20210A v heterozygotním stavu, rovněž opakovaně zjištěna velmi vysoká hodnota koagulačního faktoru VIII. Pokračováno v léčbě warfarinem, INR dlouhodobě stabilní a zpravidla v terapeutickém rozmezí. Na kontrolním sonografickém vyšetření známky rekanalizace portální žíly a její kavernózní přestavby.
- Později též zjištěna arteriální hypertenze a diabetes mellitus 2. typu.
- V roce 2014 prvozáchyt fibrilace síní, pokus o elektrickou kardioverzi neúspěšný, později farmakologická resinzuzace amiodaronem. V roce 2015 recidiva fibrilace síní s rychlou komorovou odpovědí, hospitalizován pro kardiální dekompenzaci, upravena farmakoterapie, stále pokračováno ve warfarinizaci.

Nynější onemocnění

- V září 2017 vyšetřen pro neurologické symptomy (stav zmatenosti, zpomalené psychomotorické tempo, zhoršená kvalita chůze, mírná levostranná hemiparéza, fatická porucha, dysartrie), na CT popsán objemný chronický subdurální hematom oboustranně. K této příhodě došlo při INR 2,9.
- Na neurochirurgii provedena trepanace, evakuace hematomu, zevní spádová drenáž bilaterálně. Při dimisi neurochirurgy doporučeno zatím užívat nízkomolekulární heparin v nižší profylaktické dávce, s odstupem týdne obnovit léčbu warfarinem.
- Pacient při kontrole v ambulanci pro nemoci cév a trombózu v říjnu 2017 konzultuje možnost změny antikoagulační terapie, vyjadřuje obavy z recidivy závažného krvácení při obnovení léčby warfarinem. Zvolena léčba dabigatranem, vzhledem k riziku krvácení v dávce redukováno – 110 mg 1-0-1.

Pozadí

- U pacientů, u nichž je potenciálně indikována antikoagulační léčba, je nutné zhodnotit nejen riziko tromboembolických, ale i krvácivých komplikací.

- Fibrilace síní je nejčastější srdeční arytmií a její výskyt stoupá s věkem (v osmém až devátém decenniu dosahuje více než 10 %). Riziko kardioembolizační cévní mozkové příhody se specifikuje dle skóre CHA₂DS₂-VASc.
- Žilní TEN je třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním, udává se roční incidence 160 případů/100 000 osob, výskyt rovněž stoupá s věkem. Riziko recidivy je vyšší u neprovokovaných příhod a u mužů.
- Trombóza splachnických žil patří naopak mezi vzácná onemocnění, s roční incidencí dle literatury 0,27–0,70 případů/100 000 jedinců.
- Mutace v genu pro protrombin v heterozygotním stavu je poměrně běžnou trombofilií, prevalence v obecné populaci je 2 %.
- Kombinace všech uvedených faktorů jistě znamená výrazně zvýšené riziko tromboembolických komplikací.
- U pacientů s TEN jsou za prediktory rizika krvácení považovány anémie, vyšší věk, chronická renální insuficience, současné užívání antiagregační léčby a anamnéza závažného krvácení. Jsou-li přítomny ≥ 2 z těchto faktorů, lze očekávat vysoké riziko krvácení při antikoagulační léčbě.
- U nemocných s fibrilací síní se riziko krvácení vyhodnocuje podle skóre HAS-BLED (špatně kontrolovaná hypertenze – 1 bod, renální insuficience – 1 bod, předchozí cévní mozková příhoda – 1 bod, předchozí krvácení – 1 bod, kolísavé INR – 1 bod, věk nad 65 let – 1 bod, abúzus alkoholu, drog či užívání léků zvyšujících riziko krvácení – 1 bod; součet ≥ 3 body odpovídá vysokému riziku krvácení).
- Výskyt intrakraniálního krvácení při perorální antikoagulační léčbě je 0,3–0,6 %/rok, z toho subdurální krvácení tvoří 13–45 %.

Někteří pacienti mají riziko jak trombotické, tak hemoragické. Volba antikoagulační léčby je pak velmi složitou otázkou a je třeba vycházet z dostupných dat o účinnosti a bezpečnosti jednotlivých antikoagulancií.

Diferenciální diagnostika

U pacienta došlo v září 2017 k vývoji neurologických symptomů, budících v první řadě podezření na cévní mozkovou příhodu. Zásadní je rozlišení mezi příhodou ischemickou a hemoragickou. U dlouhodobě účinně warfarinovaného nemocného se jako pravděpodobnější jeví příhoda hemoragická. Bylo provedeno akutní CT, to potvrdilo subdurální krvácení.

Medikace v současné době: Pradaxa 110 mg 1-0-1, Rivocor 10 mg ½-0-0, Cordarone 200 mg 1-0-0, Prestarium Neo 5 mg 1-0-1, Glucophage XR 500 mg 0-0-1, Detralex 2-0-0, Kapidin 10 mg 1-0-0.

Následné sledování

Nemocný je dosud pravidelně sledován jak v ambulanci pro nemoci cév a trombózu, tak i v kardiologické ambulanci. Laboratorní kontroly jsou prováděny v intervalu šesti měsíců a zahrnují krevní obraz, jaterní, renální a koagulační testy. Renální testy jsou opakovaně v rozmezí normy. Pacient dlouhodobě bez krvácivých projevů, bez neurologické symptomatologie, bez známek srdečního

selhávání či známek recidivy TEN, s dobrou kontrolou frekvence při permanentní fibrilaci síní.

V únoru 2019 plánovaně provedena operace supraumbilikální hernie s krátkým přerušením léčby dabigatranem, výkon i pooperační období bez komplikací.

Diskuse

Pacient jednoznačně indikovaný k antikoagulační léčbě vzhledem k fibrilaci síní (vysoké skóre CHA₂DS₂-VASc), recidivujícím žilním trombózám, včetně trombózy v neobvyklé lokalizaci, s trombofilním stavem; zároveň však se závažnou krvácivou komplikací při adekvátně vedené léčbě warfarinem.

Nemocný má normální a stabilní funkci ledvin.

Důkazy z literatury svědčící ve prospěch dabigatranu v tomto případě:

- Účinnost dabigatranu v sekundární prevenci TEN – srovnatelná s antagonisty vitamínu K při signifikantně nižším výskytu krvácení.¹
- Účinnost a bezpečnost u trombofilních stavů – jak z metaanalýzy hodnotící několik přímých antikoagulačních (DOAC), tak i z dodatečné analýzy přímo studií s dabigatranem.^{2,3}
- Údaje (byť nepřilíš četné a jen z menších retrospektivních studií) o použití DOAC (včetně dabigatranu) u trombóz splanchnických žil, demonstrující srovnatelnou účinnost a bezpečnost ve srovnání s léčbou LMWH a následně antagonisty vitamínu K.⁴
- Účinnost dabigatranu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní.⁵
- Signifikantně nižší výskyt intrakraniální hemoragie při léčbě dabigatranem ve srovnání s antagonisty vitamínu K – ze studií i z reálné praxe (riziko přibližně poloviční).⁶
- Dostupnost přímého antidota s prokázanou excellentní účinností (idarucizumab).⁷

Body k zapamatování

Antikoagulační léčba by měla být individualizována. Volbě má předcházet komplexní zhodnocení rizika tromboembolie a rizika krvácení. Výhodou DOAC je nižší riziko intrakraniální hemoragie ve srovnání s warfarinem, výhodou dabigatranu je dostupnost přímého antidota.

Pohled pacienta

Pacient a jeho rodina se aktivně zajímali o možnosti změny antikoagulační léčby, byli podrobně informováni o výhodách či nevýhodách jednotlivých přípravků a zapojili se do rozhodování.

Prohlášení autorky o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=125&pid=1354>

Literatura

1. S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar, et al., Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism, *New England Journal of Medicine* 368 (2013) 709–718.
2. M.A.T. Elsebaie, N. van Es, A. Langston, et al., Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17:645–656.
3. S.Z. Goldhaber, H. Eriksson, A. Kakkar. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vascular Medicine* 21 (2016) 506–514.
4. A. De Gottardi, J. Trebicka, C. Klinger, et al., Antithrombotic treatment with direct acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis, *Liver International* 37 (2017) 694–699.
5. S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 361 (2009) 1139–1151.
6. A.S. Go, D.E. Singer, S. Toh, Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice: A Retrospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine* 167 (2017) 845–854.
7. C.V. Pollack Jr, P.A. Reilly, J. Eikelboom, et al., Idarucizumab for Dabigatran Reversal, *New England Journal of Medicine* 373 (2015) 511–520.



CURRICULUM VITAE

Doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., absolvovala Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Plzni, promovala v roce 1986. Pracuje na II. interní klinice LF UK a FN Plzeň. Její předchozí působiště byla též ve FN Plzeň, a to na Oddělení klinické farmakologie, později na Oddělení klinické hematologie. V roce 2002 absolvovala stáž na Univerzitě Severní Karolíny v Chapel Hill. V praxi se specializuje na problematiku cévních nemocí a trombózy. Kromě atestace z vnitřního lékařství I. a II. stupně složila atestaci z angiologie. Od roku 2002 působí na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni. Titul Ph.D. jí byl udělen v roce 2009 a v roce 2014 byla jmenována docentkou v oboru vnitřní lékařství. Na II. interní klinice vede ordinaci pro nemoci cév a trombózu. Přednáší českým i zahraničním studentům na LF UK v Plzni a věnuje se také jejich praktické výuce. Zabývá se výzkumem tromboembolické nemoci, publikuje u nás i v zahraničí. Je členkou České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, České kardiologické společnosti, České angiologické společnosti, dále též International Union of Angiology.