

Prevenencia cievnej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení srdca: súčasný stav a trendy

doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD., MUDr. Kamil Kolesár

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF a VŠOÚG sv. Lukáša, Košice

Používanie warfarínu v prevencii náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) má svoje úskalia. Dostupnosť nových orálnych antikoagulantov, ako napríklad dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu, v klinickej praxi môže pomôcť rozšíriť liečebné možnosti a zvýšiť počet pacientov s fibriláciou predsiení srdca a s rizikom cievnej mozgovej príhody, ktorí sú nastavení na vhodnú antitrombotickú liečbu.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení, riziko cievnej mozgovej príhody, protidoštičková liečba, acetylsalicylová kyselina, warfarín, nové orálne antitrombotiká.

Prevention of stroke in atrial fibrillation: current state and trends

Given the complexities of warfarin use for stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF), availability of novel oral anticoagulants such as dabigatran, rivaroxaban, and apixaban could serve to reduce well – documented treatment gaps in this clinical context, increasing the percentage of atrial fibrillation (AF) patients at risk of stroke who receive appropriate antithrombotic therapy.

Key words: atrial fibrillation, risk of stroke, antithrombotic therapy, aspirin, warfarin, new oral anticoagulants.

Via pract., 2012, 9 (1): 14–15

Úvod

Pri definovaní optimálnej antitrombotickej prevencie cievnej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení sa otvára viacero otázok v súvislosti s možnosťami farmakoterapie.

Podávanie acetylsalicylovej kyseliny

Má ešte podávanie acetylsalicylovej kyseliny (ASA) význam u pacientov s fibriláciou predsiení a s miernym rizikom cievnej mozgovej príhody?

Odporúčania na liečbu fibrilácie predsiení (FiP) všeobecne preferujú perorálnu antikoagulačnú liečbu (AKL) u pacientov s vysokým rizikom náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP), perorálnu antikoagulačnú terapiu alebo ASA u pacientov so stredným rizikom a ASA u pacientov s nízkym rizikom, a pre tých, ktorí nie sú vhodní na liečbu perorálnymi antikoagulantami. Odporúčanie v prospech ASA je založené na výsledku metaanalýz randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT), ktoré dokázali, že u pacientov s FiP protidoštičková liečba v monoterapii v porovnaní s kontrolnou skupinou s placebom alebo bez protidoštičkovej liečby, redukuje riziko NCMP približne o jednu pätinu. Ďalší nepriamy dôkaz účinnosti ASA pochádza z metaanalýz RTC, ktoré porovnávali warfarín a ASA. Metaanalýzy dokázali redukcii rizika NCMP o dve tretiny v prospech warfarínu oproti ASA, pričom toto zníženie rizika bolo omnoho nižšie v porovnaní s dvojtretinovou redukcii tohto rizika, ak bol warfarín porovnávaný s pla-

cebom alebo skupinou pacientov bez protidoštičkovej liečby. Avšak treba zohľadniť aj to, že ASA má významné limitácie. Je nielen oveľa menej účinnou terapiou oproti perorálnej AKL, ale má aj obmedzenia a zníženie účinnosti u geriatrických pacientov, ktorí sú podstatnou väčšinou pacientov s FiP (1, 2).

Vyššia výhodnosť nových perorálnych antikoagulantov, ktoré účinkujú na trombín (dabigatran etixelát) alebo faktor Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban) oproti warfarínu, ako aj sľubné výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií (RE-LY, AVERROES, ROCKET AF) (3, 4, 5) môžu viesť k zaradeniu nových antitrombotík do súčasných prístupov prevencie NCMP u pacientov s FiP. Výsledky štúdie AVERROES (4) naznačujú, že apixaban redukuje riziko NCMP viac ako o polovicu v porovnaní s ASA, pričom nezvyšuje riziko veľkého alebo intrakraniálneho krvácania. Podľa nepriamych porovnaní sú aj ďalšie nové perorálne antikoagulanty účinnejšie ako protidoštičková monoterapia, ale neboli doteraz priamo porovnávané s ASA. Podľa výsledkov štúdie AVERROES sa zdá, že apixaban v porovnaní s ASA je výhodnejší u väčšiny pacientov, ktorí sú nevhodní na liečbu warfarínom. Pre pacientov s FiP, ktorí nie sú vhodní na liečbu warfarínom a majú zároveň kontraindikácie pre terapiu apixabanom a ďalšími novými perorálnymi antikoagulantami (napríklad pre ťažké renálne zlyhanie), alebo sú tieto látky pre nich nedostupné, sa zdá vhodné použiť ASA samostatne alebo v kombinácii s klopidogrelom.

Náhrada warfarínu dabigatranom

Hlavným farmakologickým prístupom k prevencii NCMP pri FiP je AKL warfarínom. V najbližších rokoch bude v tejto indikácii pravdepodobne nahradzaný novými antikoagulačnými látkami, ako je napr. dabigatran etixelát, ktorý bol nedávno schválený na túto indikáciu americkým úradom FDA. Štúdia RE-LY (3) porovnávala dabigatran v dvoch dávkach (110 a 150 mg 2-krát denne) oproti warfarínu s cieľovým INR (*International normalized ratio*) 2.0 – 3.0. V porovnaní s warfarínom incidencia NCMP a systémovej embolizácie bola signifikantne nižšia v skupine liečenej dabigatranom 150 mg, zatiaľ čo incidencia významného krvácania bola signifikantne nižšia v skupine liečenej dabigatranom v dávke 110 mg. Výskyt intrakraniálneho krvácania bol nižší pri oboch dávkach dabigatranu. Frekvencia infarktu myokardu (IM) u pacientov so stabilným koronárnym ochorením bola nižšia u 30 %, ale bola celkovo vyššia pri oboch dávkach dabigatranu v porovnaní s warfarínom. Dyspepsia bola tiež častejšia pri dabigatrane (celkom 9 – 11 % pacientov), všeobecne sa preto pri liečbe odporúča používať dabigatran s jedlom alebo nápojmi, resp. spolu s inhibítorom protónovej pumpy. Približne v 2,5 % bola liečba dabigatranom prerušená prerušená pre vedľajšie liekové účinky. Štúdia zahŕňala intenzívne sledovanie (monitoring) pečenej funkčných testov a definitívne potvrdila, že dabigatran nie je hepatotoxický.

Náhrada warfarínu inhibítormi faktoru Xa

Fibrilácia predsiení srdca je najčastejšou klinicky významnou poruchou rytmu. Je spojená približne s 5-násobným zvýšením rizika embolickej NCMP. Asi 20 % NCMP má príčinu vo FiP. Nezanedbateľné sú aj sociálne a ekonomické dôsledky u pacientov s NCMP na podklade FiP. Medzinárodné odporúčania preferujú antagonisty vitamínu K (VKA), ako napr. warfarín, na prevenciu NCMP a systémovej embolizácie u pacientov s FiP so stredným až vysokým rizikom NCMP (6, 7). Napriek dokázanej vyššej účinnosti oproti placebo a ASA v prevencii NCMP alebo systémovej embolizácie pri FiP, sú VKA v klinickej praxi podstatne podhodnocované z rôznych príčin (potravinové a liekové interakcie, potreba monitorovania (sledovania) koagulácie, a riziko krvácania). Viaceré inhibítory faktoru Xa boli klinicky skúšané ako alternatívy warfarínu na prevenciu NCMP pri FiP. Tieto látky majú výhodné vlastnosti vrátane vysokej perorálnej biodostupnosti, chýbania potreby monitorovania koagulácie, rýchleho nástupu účinku a predvídateľnej antikoagulácie.

Záver

Početné štúdie potvrdili, že približne 50 % pacientov s FiP nedostáva warfarín na prevenciu NCMP (8). Ako zistila nedávna štúdia AVERROES

(apixaban vs. ASA), príčiny „nevhodnosti“ zahŕňajú ťažkosti s monitorovaním INR, riziko krvácania, odmietanie pacienta používať warfarín (4). Nové antikoagulačné látky sú charakterizované širokým terapeutickým indexom. Zvýšený výskyt gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s warfarínom vyžaduje pozornosť ohľadom ich bezpečnosti v kombinácii s protidoštičkovými látkami. Je jasné, že tieto látky nebudú dostupné pre použitie vo všetkých indikáciách. Manažment pacientov s FiP a valvulárnym ochorením srdca, alebo FiP a postoperatívnu pľúcnou embolizáciou budú náročnými úlohami. Optimálna starostlivosť o pacienta s NCMP a FiP bude vyžadovať kontinuálny výskum na zodpovedanie mnohých otázok (9).

Literatúra

1. Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257–354.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.

3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.

4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.

5. Mahaffey KW, et al. Stroke prevention using the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF). Late breaking clinical report presented at the Scientific Session 2010 of the American Heart Association, Orlando, FL, USA; 2010.

6. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio – Thoracic Surgery, Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.

7. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104–123.

8. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, et al. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1729–1736.

9. Redefining stroke prevention in atrial fibrillation. Syllabus of CME activity event presented at the 60. ACC Annual Scientific Session 2011, s. 1–14, April 4, 2011, New Orleans, Louisiana, USA.

doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD.

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ

LF a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o.

Strojárska 13, 040 01 Košice-Staré Mesto

marian.snincak upjs.sk

Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZUZ
č e r s t v á k á v a