



Fibrilace síní a arteriální hypertenze: maligní kombinace s vysokým kardiovaskulárním rizikem – význam antikoagulační léčby

Jiří Widimský jr.

Úvod

Arteriální hypertenze je nejčastější kardiovaskulární onemocnění s vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50 %) [1,2]. Spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) je i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (IHS) a ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). Metaanalýzy populačních studií ukázaly jednoznačnou závislost cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity a mortality na výši krevního tlaku (TK). Fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmií, jejíž výskyt prudce stoupá s věkem a pohybuje se dle různých odhadů kolem 1–2 % obecné populace. U populace nad 60 let je prevalence fibrilace síní již nejméně 5 %. Vzhledem ke zvyšování průměrného věku populace se četnost fibrilace síní bude v následujících letech pravděpodobně výrazně zvyšovat. Odhaduje se, že v tomto desetiletí stoupne prevalence této arytmie o 20 % a do roku 2050 se počet lidí s fibrilací síní zdvojnásobí. Prevalence hypertenze ve studiích věnovaných fibrilaci síní je velmi vysoká a pohybuje se mezi 50–90 % [3].

Hypertenze tvoří jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů při výpočtu ročního rizika vzniku cévních mozkových příhod u pacientů s FS (skóre CHA₂DS₂-VASc) [3]. Hypertrofie LK a dilatace levé síně jsou nezávislými rizikovými faktory vzniku fibrilace síní.

Ačkoliv mechanismy vzniku fibrilace síní jsou komplexní, je hypertenze považována za jeden z hlavních patogenetických faktorů vzniku této arytmie. Hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku cévních mozkových příhod a v přítomnosti fibrilace síní se toto riziko dále výrazně zvyšuje [3].

Hlavní rizika současného výskytu fibrilace síní a hypertenze jsou sumarizována v tabulce 1.

Hypertenze je rovněž významným faktorem pro stratifikaci rizika tromboembolických příhod u fibrilace síní. Ischemické cévní mozkové příhody jsou daleko nejčastějšími formami CMP u hypertenze a fibrilace síní, což dále zdůrazňuje význam prevence CMP antikoagulační léčbou (viz dále) (obr. 1).

Antihypertenzní léčba snižuje nejen riziko cévních mozkových příhod, ale i fibrilace síní. Pokud dojde při fibrilaci síní k cévní mozkové příhodě, je její klinický průběh závažnější. Dochází k těžšímu neurologickému postižení a úmrtnost je dvojnásobná ve srovnání s pacienty bez fibrilace [4]. Častěji také dochází k recidivám cévních mozkových příhod.

Antikoagulační léčba

V přítomnosti fibrilace síní dochází ke zvýšené pohotovosti k tvorbě trombů s následným rizikem embolizace do mozkového řečiště, méně často do jiných povodí. Nejúčinněji chrání pacienty s fibrilací síní před kardioembolickými mozkovými příhodami dlouhodobé podávání antikoagulační léčby, které bylo donedávna omezeno pouze na antagonisty vitamínu K (warfarin). Antikoagulační terapie významně snižuje výskyt ischemických cévních mozkových příhod i systémových embolizací u fibrilace síní [5]. Antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K (nejčastěji warfarin) má však řadu praktických nevýhod, mezi které patří pomalý nástup a pomalé odeznívání účinku, ovlivnění účinnosti warfarinu mnoha faktory nebo nutnost monitorace léčby s častými odběry krve na laboratorní testy.

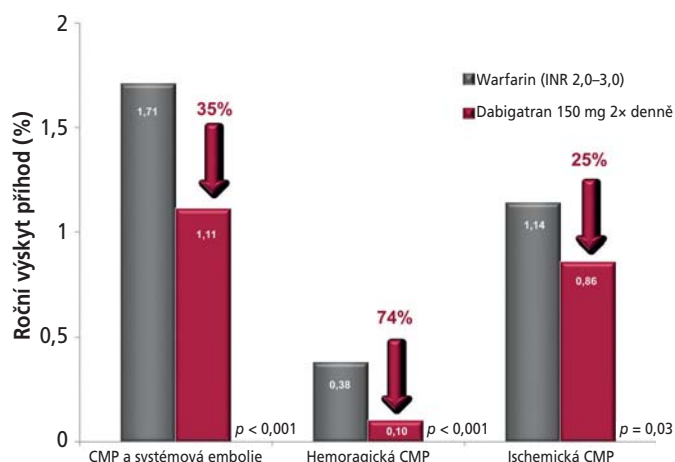
V poslední době došlo k vývoji nových antikoagulačních léků, které působí buď přímou inhibicí trombinu



Obr. 1 – Prevence CMP u pacientů s fibrilací síní

Tabulka 1 – Riziko maligní kombinace fibrilace síní a hypertenze

Hypertenze – významný rizikový faktor pro vznik CMP bez ohledu na typ srdečního rytmu
Hypertenze – rizikový faktor pro vznik CMP všech skórovacích systémů (CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASc)
Fibrilace síní – pětikrát vyšší riziko CMP
Hypertenze a FS – třikrát vyšší roční výskyt CMP vs. FS bez hypertenze
Hypertenze a FS – 15x vyšší riziko CMP oproti zdravé populaci



Obr. 2 – Studie RE-LY: Snížení rizika mozkových příhod a systémové embolie

(dabigatran), nebo inhibicí aktivovaného koagulačního faktoru X. V současných doporučeních jsou již pro svoji vyšší účinnost, lepší bezpečnost a komfort v užívání preferovány před warfarinem.

Dabigatran: základní charakteristika

Dabigatran-etexilát (Pradaxa®) je zatím jediný dostupný perorální přímý inhibitor trombinu. Jde o proléčivo bez jakékoliv farmakologické aktivity, které je po perorálním podání rychle vstřebáváno ze zažívacího traktu. Maximálního antikoagulačního účinku je na rozdíl od warfarinu dosahováno již za 0,5–2 hodiny po perorálním podání. Dabigatran je podáván dvakrát denně v dávce 110 nebo 150 mg a při jeho podávání není nutné laboratorní monitorování antikoagulačního účinku. Výhodou dabigatranu je skutečnost, že díky relativně krátkému biologickému poločas (12–14 h) účinek dabigatranu rychle odeznívá po ukončení léčby, což jej též výrazně odlišuje od warfarinu. Vylučování probíhá převážně (až z 85 %) renální cestou [6].

Základní klinická evidence

Účinnost a bezpečnost dabigatranu u fibrilace síní zkoumala rozsáhlá klinická studie fáze 3 RE-LY. Šlo o multicentrickou prospektivní otevřenou studii se zaslepenou adjudikací klinických komplikací (design PROBE), do které bylo zařazeno 18 113 pacientů s nevalulární fibrilací síní a zvýšeným rizikem tromboembolismu. Pacienti ve studii RE-LY byli randomizováni k léčbě dabigatranem v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně nebo k léčbě warfarinem s cílovým rozmezím INR 2,0–3,0. Primární ukazatel účinnosti (výskyt cévních mozkových příhod a systémových embolizací) byl při léčbě dabigatranem v dávce 150 mg dvakrát denně snížen o 35 % ve srovnání s léčbou warfarinem s odpovídající laboratorní kontrolou (RR 0,65; 95 % CI 0,52–0,81; $p < 0,001$). U nižší dávky dabigatranu

(110 mg dvakrát denně) byla ve srovnání s léčbou warfarinem prokázána noninferiorita [4]. Ve studii RE-LY byl pozorován významně nižší výskyt krvácivých cévních mozkových příhod u obou dávek dabigatranu: v případě nižší dávky 110 mg dvakrát denně redukce o 69 % (RR 0,31; 95 % CI 0,17–0,56; $p < 0,001$) a snížení o 74 % u vyšší dávky 150 mg dvakrát denně (RR 0,26; 95 % CI 0,14–0,49; $p < 0,001$). Klíčové a ojedinělé ve spektru moderních antikoagulancií je signifikantní snížení jak ischemických, tak krvácivých cévních mozkových příhod v dávkování 150 mg dvakrát denně (obr. 2) [7].

Tato dávka snížila výskyt ischemických cévních mozkových příhod o 25 % (HR 0,75; 95 % CI 0,58–0,97; $p = 0,03$). Dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně vedl rovněž k významné redukci kardiovaskulární mortality (RR 0,85; 95 % CI 0,72–0,99; $p = 0,04$) a k hraničně statisticky významnému snížení celkové úmrtnosti (RR 0,88; 95 % CI 0,77–1,00; $p = 0,051$). Pro nižší dávku dabigatranu (110 mg dvakrát denně) byl prokázán významně nižší výskyt závažných krvácivých komplikací. Nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu infarktů myokardu nebo jiných typů akutních koronárních příhod ve srovnání s warfarinem [5].

Pacienti zařazení do studie RE-LY užívající dabigatran byli dále sledováni po dobu dalších 2,3 roku v rámci studie RE-LY-ABLE [8]. Výskyt cévních mozkových příhod a krvácení zůstal trvale nízký a srovnatelný s studií RE-LY. Během dlouhodobého sledování ve studiích RE-LY/RE-LY-ABLE se neobjevilo bezpečnostní riziko.

Závěry

Arteriální hypertenze a fibrilace síní tvoří velmi častou a potenciálně maligní kombinaci dvou vysoce rizikových faktorů vzniku cévních mozkových příhod a dalších komplikací, jako je srdeční selhání atd.

Dlouhodobá antikoagulační a antihypertenzní léčba je důležitou a vysoce účinnou metodou terapie u nemocných s kombinací hypertenze a fibrilace síní. Dosažení normálních hodnot krevního tlaku u hypertoniků s fibrilací síní je velmi důležité s ohledem na vysoké riziko KV příhod, zejména CMP u této populace. Správná kontrola TK je navíc důležitá u nemocných s fibrilací síní i vzhledem k časté současné chronické antikoagulační léčbě s ohledem na potenciální snížení rizika intracerebrálního a extracerebrálního krvácení díky poklesu TK. Významná je účinná a bezpečná prevence ischemických CMP antikoagulační léčbou. Dlouhodobá antikoagulační léčba by měla minimalizovat riziko krvácení, ale zejména by měla snižovat výskyt ischemických CMP, tedy riziko, kterým jsou pacienti s FS a hypertenzí nejvíce ohroženi a kvůli kterému antikoagulační léčbu všem pacientům s FS podáváme.

V současné době mají pacienti s FS možnost užívat pro prevenci CMP kromě warfarinu i nová perorální antikoagulantia (NPA). Dabigatran, přímý inhibitor trombinu, má u nemocných s nevalulární fibrilací síní vyšší účinnost než warfarin (v dávce dvakrát 150 mg) v prevenci ischemických CMP. Podávání dabigatranu vede oproti warfarinu i ke snížení rizika hemoragických mozkových příhod a intrakraniálního krvácení. Jsou dostupná data



z dlouhodobého sledování a zkušenosti z reálné klinické praxe, které verifikují účinnost a bezpečnost dabigatranu z klinické studie RE-LY.

*Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.,
Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,
e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz*

Literatura

- [1] G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al., 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, *Journal of Hypertension* 31 (2013) 1281–1357.
- [2] J. Filipovský, J. Widimský Jr, J. Ceral, et al., Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi, *Vnitřní lékařství* 58 (10) (2012) 785–801.
- [3] A.J. Manolis, E.A. Rosei, A. Coca, et al., Hypertenze a fibrilace síní: diagnostický přístup, prevence a léčba. Stanovisko Pracovní skupiny „Hypertenze, arytmie a trombóza“ Evropské společnosti pro hypertenzi, *Journal of Hypertension* 30 (2012) 239–252.
- [4] S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al., Newly identified events in the RE-LY trial, *The New England Journal of Medicine* 363 (2010) 1875–1876.
- [5] S.H. Hohnloser, J. Oldgren, S. Yang, et al., Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial, *Circulation* 125 (2012) 669–676.
- [6] P. Janský, Antikoagulační léčba dabigatranem a nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro management fibrilace síní, *Cor et Vasa* 54 (9–10) (2012) 517–519.
- [7] M. Táborský, Dabigatran etexilát: Nové perorální antikoagulans s nejdelšími klinickými zkušenostmi v primární a sekundární prevenci tromboembolických komplikací fibrilace síní, *Postgraduální medicína* 15 (4) (Suppl. 1) (2013) 44–51.
- [8] S.J. Connolly, L. Wallentin, M.D. Ezekowitz, et al., The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study, *Circulation* 128 (3) (2013) 237–243.