

# Použití rivaroxabanu v prevenci cévní mozkové příhody u pacienta s chronickým srdečním selháním a nevalvulární fibrilací síní – kazuistika

F. Málek, D. Vondráková, J. Škoda, P. Neužil

Ambulance srdečního selhání a hypertenze, Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

## Souhrn

Rivaroxaban je přímý orální inhibitor faktoru Xa, který je indikován k prevenci tromboembolických příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Kazuistika z reálné praxe ukazuje možnost použití rivaroxabanu v primární prevenci cévní mozkové příhody u pacienta s chronickým srdečním selháním a vysokým rizikem tromboembolické příhody a se středně vysokým rizikem krvácení. Toto sdělení zdůrazňuje nutnost opakovaných laboratorních kontrol u těchto vulne-rabilních pacientů se sledováním především renálních parametrů během epizod kardiální dekompenzace.

## Klíčová slova

nevalvulární fibrilace síní – srdeční selhání – renální funkce – antikoagulační terapie – rivaroxaban

## Use of rivaroxaban in the prevention of cerebrovascular accident in a patient with chronic heart failure and nonvalvular atrial fibrillation – a case study

### Abstract

Rivaroxaban is a direct oral factor Xa inhibitor indicated for prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A real-life case study shows the use of rivaroxaban in primary prevention of stroke in a patient with chronic heart failure and high risk of a thromboembolic event and a moderate risk of bleeding. The case report emphasises the need of repeated laboratory examinations in such vulnerable patients with monitoring of renal parameters during cardiac de-compensation episodes.

### Keywords

nonvalvular atrial fibrillation – heart failure – renal function – anticoagulation therapy – rivaroxaban

## Úvod

Rivaroxaban je přímý orální inhibitor faktoru Xa, který je indikován k prevenci tromboembolických příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (FS). Poznatky o jeho účinnosti a bezpečnosti vycházejí především z randomizované studie III. fáze klinického výzkumu ROCKET-AF [1]. Tato studie prokázala u 14 264 pacientů s nevalvulární FS, že rivaroxaban je stejně účinný ve snížení rizika cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace jako warfarin se srovnatelným rizikem krvácivých příhod. Výjimkou byl výskyt intracerebrálních krvácení a fatálních krvácení, kde výskyt těchto příhod byl významně nižší u pacientů léčených rivaroxabanem [2,3]. U pacientů s chronickým srdečním selháním

(CHSS) jsou přítomny všechny tři podmínky vzniku trombózy podle Virchowovy triády: zpomalení krevního toku, poškození cévní stěny a zvýšená srážlivost krve. Zpomalení krevního průtoku je způsobeno nejen snížením srdečního výdeje, ale i dilatací srdečních oddílů a zvýšenou viskozitou krve. I přes tyto skutečnosti je evidence tromboembolických příhod u SS poměrně nízká. Výskyt CMP, plicní a periferní embolie se odhaduje na 2 % ročně, což je méně než výskyt infarktu myokardu (IM) (3 % ročně) a náhlé srdeční smrti (5–10 % ročně). Incidence trombotických vaskulárních příhod však může být podhodnocena, protože jsou často klinicky němé. Koronární trombóza může být u pacientů s CHSS příčinou náhlé srdeční smrti a progresse srdeční

insuficience. Žilní trombóza a embolie je častější u pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory, u pacientů s ejekční frakcí levé komory pod 20 % se zvyšuje riziko žilní trombózy až 40krát. U srdečního selhání se zvyšuje i riziko nitrosrdeční trombózy, a to jak v levé komoře, tak v levé síni. Prevalence trombu v levé komoře se u pacientů s CHSS odhaduje na méně než 10 %. U pokročilého SS prokazují echokardiografické studie spontánní echokонтраст jako nepřímou známku zvýšené viskozity krve [4–7]. Riziko tromboembolických příhod významně zvyšuje FS.

## Popis případu

Pacient ve věku 68 let s anamnézou diabetes mellitus 2. typu na perorální terapii

Tab. 1 Anamnestické údaje pacienta.

- diabetes mellitus 2.typ na PAD
- hypercholesterolemie, léčen statiny
- hyperurikemie
- st. p. operaci bederní páteře 1999, st. p. appendektomii 1966
- exnikotinismus, chronická bronchitis (dispenzarizace na pneumologii)
- glaukom
- ischemická choroba srdeční, st.p. Q infarkt myokardu spodní stěny 1995
- st. p. 3× CABG ad RMS, ACD, LIMA ad RD (1/1996 Hradec Králové)
- st. p. 2× PCI na Bulovce 2011
- flutter síní, st. p. RFA CTI 2000
- dilatovaná těžce dysfunkční levá komora s ejekční frakcí odhadem 30 %, NYHA III, QRS > 150 ms
- primoimplantace ICD-BiV Medtronic CONSULTA CRT-D 2. 2. 2009

Tab. 2. Farmakologická léčba pacienta před zahájením antikoagulační terapie.

Lék	Ranní dávka	Polední dávka	Večerní dávka
digoxin 0,125 mg	1/2	0	0
eplerenon 50 mg	1	0	0
furosemid 125 mg	1	0	0
gliquidon 30 mg	1/2	1/2	1/2
hydrochlorothiazid 25 mg	1/2	–	0
kalnormin 1 000 mg	1	0	1
allopurinol 100 mg	0	1	0
pantoprasol 40 mg	1	0	1
rosuvastatin 20 mg	0	0	1
carvedilol 25 mg	1/2	0	1/2
kyselina acetylosalicylová 100 mg	0	1	0

Tab. 3. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, HAS-BLED skóre a ATRIA skóre.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc skóre	HAS-BLED skóre	ATRIA skóre
C 1	H 0	anémie Hgb < 130 g/l
H 0	A 1	CKD eGFR < 30 ml/min
A <sub>2</sub> 0	S 0	věk ≥ 75 let
D 1	B 0	jakékoli krvácení v anamnéze
S <sub>2</sub> 0	L 1	hypertenze
V 1	E 1	
A 1	D 0	
Sc 0		
Součet 4	Součet 3	Součet 0

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skóre – riziko cévní mozkové příhody = srdeční selhání, hypertenze, věk > 75 let (2 body), diabetes mellitus, cévní mozková příhoda (2 body), vaskulární onemocnění, věk > 65 < 75 let, pohlaví

HAS-BLED skóre – riziko krvácení = hypertenze, abnormální funkce ledvin/jater, předchozí mozková příhoda, krvácivá dispozice, labilní hodnota INR, věk > 65 let, užívání drog a alkoholu

ATRIA skóre – riziko krvácení (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) = anémie (3 body), CKD eGFR – chronické onemocnění ledvin s odhadem glomerulární filtrace < 30 ml/min (3 body), věk ≥ 75 let (2 body), krvácení v anamnéze (1 bod), hypertenze (1 bod)

Odhad rizika krvácení platí pouze pro ATRIA skóre:

- 0–2 body – nízké riziko, odhad rizika krvácení 0,76 % za rok
- 3–4 body – intermediární riziko s odhadem rizika krvácení 2,6 % za rok
- ≥ 4 body – vysoké riziko – odhad rizika krvácení 5,8 % za rok

(PAD), s chronickým onemocněním ledvin, ischemickou chorobou srdeční po IM spodní stěny v roce 1995 a po trojnásobném aortokoronárním bypasmu v roce 1996, s poinfarktovou srdeční dysfunkcí a ejekční frakcí levé komory 30% s rozvojem CHSS od roku 2009 měl poprvé evidenci o flutteru síní v roce

2000, kdy podstoupil radiofrekvenční ablaci (RFA) kavotrikuspidálního istmu. V této době byl přechodně léčen antikoagulační terapií antagonistou vitamínu K warfarinem. Při této terapii měl nežádoucí gastrointestinální účinky léčby, terapie warfarinem však byla přerušena až za jeden rok po RFA při opakovaně doku-

mentovaném sinusovém rytmu. U pacienta došlo od roku 2009 k progresi symptomů srdečního selhání až do funkční třídy NYHA III. Vzhledem k srdeční dysfunkci a šíří QRS komplexu nad 150 ms bylo u pacienta indikováno zavedení srdeční resynchronizační léčby spolu s implantací automatického defibrilátoru. Anamnestické údaje ukazuje tab. 1.

V dalším průběhu byla u pacienta zjištěna perzistující FS, podstoupil elektrickou kardioverzi a následně izolaci plicních žil v červenci 2014. Farmakoterapii pacienta v době zjištění fibrilace síní ukazuje tab. 2. U pacienta byla zahájena terapie warfarinem s cílem INR 2–3 (international normalized ratio). Indikace k antikoagulační terapii byla dána zjištěním aktuálního rizika CMP. Rizikové skóre pacienta spolu s rizikem krvácení je uvedeno v tab. 3. K posouzení rizika CMP a rizika krvácení byly použity laboratorní výsledky, které ukazuje tab. 4

V dalším průběhu pacient špatně toleroval léčbu warfarinem s gastrointestinálními příznaky a při opakovaném měření byla zjištěna opakovaně hodnota INR mimo terapeutické rozmezí 2–3. S pacientem byla probrána možnost změny antikoagulační léčby na novou antikoagulační látku (NOAK). Protože pacient jednoznačně preferoval dávkování jednou denně, byla u nemocného zahájena terapie rivaroxabanem v úvodní dávce 20 mg jednou denně. U pacienta v průběhu roku 2015 došlo k recidivě FS, recidiva arytmie byla spojena s epizodami dekompenzace SS vyžadující zvýšení dávek diuretik. Změny koncentrace krea-

tininu při epizodách kardiální dekompenzace ukazuje tab. 5.

Vzhledem k poklesu odhadované glomerulární filtrace bylo nutné redukovat dávku rivaroxabanu. U pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální nedostatečností platí doporučení pro dávkování: pro prevenci CMP a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární FS je doporučeno dávkování 15 mg jednou denně. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

V našem případě pacient pokračuje dávkou 15 mg rivaroxabanu denně. Pacient podstoupil 25. srpna 2015 úspěšnou reizolaci plicních žil a od té doby má trvale sinusový rytmus (resp. síní spouštěnou biventrikulární stimulací) a nebyl hospitalizován. Při poslední kontrole zůstává hodnota odhadované clearance kreatininu < 50 ml/min, proto byla ponechána dávka rivaroxabanu 15 mg denně. Pacient při této terapii neměl při dalším sledování žádnou tromboembolickou ani krvácivou nežádoucí příhodu.

### Závěr

Rivaroxaban představuje alternativu anti-koagulační terapie v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s nevalvulární FS a nemožností udržet terapeutické rozmezí při léčbě antagonistou vitamínu K warfarinem a vysokým rizikem, kteří preferují dávkování jednou denně. Vždy je nutné kromě výpočtu rizika cévní mozkové příhody (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre) stanovit skóre krvácení. V tomto případě bylo HAS-BLED skóre 3, tedy středně závažné, ale přijatelné riziko pro zahájení anti-koagulační terapie. Tento konkrétní případ také ukazuje nedostatky při stanovení rizika krvácení pomocí ATRIA skóre. Podle současných poznatků je HAS-BLED skóre přesnější v odhadu rizika závažných krvácení než skóre ATRIA [8,9]. U pacientů s chronickým srdečním selháním je nutné myslet na možnost dynamických změn ledvinných funkcí v období kardiální dekompenzace.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG150505.

Tab. 4. Laboratorní výsledky v době diagnózy perzistující fibrilace síní.

Parametr	Hodnota	Jednotky	Rozmezí normálních hodnot
NT-proBNP	152	pmol/l	(0–15)
sodík	138	mmol/l	(135–146)
draslík	3,8	mmol/l	(3,6–5,5)
chloridy	99	mmol/l	(97–115)
močovina	10,20	mmol/l	(2,50–8,30)
kreatinin	115,00	μmol/l	(57,00–113,00)
bilirubin celk.	18,3	μmol/l	(3,0–21,0)
ALT	0,23	μkat/l	(0,15–0,73)
AST	0,55	μkat/l	(0,10–0,66)
ALP	1,27	μkat/l	(0,66–2,20)
Hgb	131	g/l	(135–175)
eGFR	56	ml/min/1,73m <sup>2</sup>	

NT-proBNP – tzv. prekurzor natriuretického peptidu B, ALT – alanin aminotransferáza, AST – aspartát aminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, Hgb – hemoglobin, eGFR – odhad glomerulární filtrace podle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

Tab. 5. Koncentrace kreatininu při epizodách dekompenzace.

Koncentrace kreatininu	eGFR podle CKD-EPI
181 μmol/l	32,4 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
215 μmol/l	26,3 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
143 μmol/l	43 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

eGFR – odhad glomerulární filtrace podle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

### Literatura

- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. The ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *New J Engl Med* 2011; 365: 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Špinar J, Vítovec J. Studie ROCKET-AF – konec warfarinu na obzoru? *Kardiolog Rev Int Med* 2011; 13: 106–108.
- Karetová D, Bultas J. Nová perorální antitrombotika v prevenci a léčbě tromboembolizmu. *Kardiolog Rev Int Med* 2012; 14: 88–92.
- Cleland JG. Anticoagulant and antiplatelet therapy in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 276–287.
- Diet F, Erdmann E. Thromboembolism in heart failure: who should be treated? *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 355–363.
- Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA et al. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1074–1080.
- Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thrombo-

embolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810–816.

- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100. doi: 10.1378/chest.10.0134.
- Roldán V, Marín F, Fernández H et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest* 2013; 143: 179–184.

Doručeno do redakce: 10. 3. 2016  
Přijato po recenzi: 21. 3. 2016

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA  
www.homolka.cz  
filip.malek@homolka.cz