

Antikoagulační léčba ve stáří

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

2. interní klinika LF MU, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Starší pacienti s fibrilací síní (AF) a žilním tromboembolismem (VTE) mají zvýšené riziko tromboembolických příhod a krvácení ve srovnání s mladšími pacienty. Nejběžnějším důvodem, proč se u starších pacientů vysazuje antikoagulační léčba, jsou obavy z rizika pádu a souvisejícího krvácení, zejména intrakraniálního. Posouzení poměru přínosu a rizika antikoagulace je jedním z nejnáročnějších problémů u jednotlivých starších pacientů. Nemocní s nejvyšším hemoragickým rizikem jsou často ti, kteří by měli největší prospěch z antikoagulační léčby. Při použití antikoagulancií u starších pacientů je důležité posouzení určitých specifických aspektů, aby se maximalizovala bezpečnost těchto léčby (snížené renální funkce, komorbidita a rizika pádů, změna farmakodynamiky a souběžná další medikace). Nová antikoagulantia (NOAK) se nedávno objevila jako alternativy k antagonistům vitamínu K (VKA) a mohou zjednodušit léčbu a zvýšit bezpečnost antikoagulancií v důsledku menších interakcí mezi léčivem a potravinami, rychlému nástupu / odeznění účinku a snadnému použití bez rutinního monitorování. Nedávné studie a metaanalýzy ukázaly, že jejich účinnost a bezpečnost je ve většině případů zachována u starších pacientů.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, žilní trombóza, antagonisté vitamínu K, nové perorální antikoagulační látky.

Anticoagulation therapy in the elderly

Elderly patients with atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolism (VTE) are at elevated risk of thromboembolic events and bleeding compared to younger patients. The most common reason for withholding anticoagulation in older patients is a perception of a high risk of falling and associated bleeding, especially intracranial hemorrhage. Assessing the benefit-risk ratio of anticoagulation is one of the most challenging issues in the individual elderly patient, patients at highest hemorrhagic risk often being those who would have the greatest benefit from anticoagulants. Some specific considerations are important when using anticoagulants in the elderly to maximize safety of these treatments, including decreased renal function, co-morbidities and risk of falls, altered pharmacodynamics and concomitant medications. Novel oral anticoagulants (NOACs) have recently emerged as alternatives to Vitamin K Antagonists (VKAs) and could simplify the management and increase the safety of anticoagulation due to fewer drug/food interactions, rapid onset/offset of action and ease of use, without routine monitoring necessary. Recent studies and meta-analyses have shown that their efficacy and safety are largely preserved in older patients.

Key words: anticoagulation therapy, venous thromboembolism, vitamin K antagonists, new peroral anticoagulation drugs.

Za posledních 100 let se délka života téměř zdvojnásobila a podíl obyvatelstva nad 65 let se bude zvyšovat až na 25 % v r. 2030. Významně se bude také zvyšovat počet seniorů nad 80 let, kterých je v současnosti v populaci kolem 4 % a v r. 2060 budou tvořit již 14 %. Z těchto demografických dat vyplývá, že problematika léčby o seniory bude tvořit významnou část budoucí medicíny (1).

Prevalence zdravotních stavů spojených s rizikem tromboembolických příhod v žilním

systému nebo arteriálním systému – hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE), stejně jako fibrilace síní (FS) nebo chlopních náhrad se postupně zvyšuje s věkem. Řada klinických studií prokázala, že antikoagulační léčba vede ke snížení relativního rizika tromboembolických komplikací, např. terapie warfarinem snižuje relativní výskyt ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) u nemocných s FS o 60 % (2). Přestože starší nemocní má-

jí podstatně vyšší prevalenci onemocnění s tromboembolickým rizikem než mladší nemocní s výrazně vyšším jak trombotickým, tak i krvácivým rizikem, doporučení pro antikoagulační léčbu jsou v podstatě stejná pro všechny věkové skupiny a neexistují žádná specifická doporučení zaměřená na starší osoby. Rozdíly jsou jen v některých dávkovacích schématech při zahájení léčby nebo v dávkování udržovací léčby.

Hodnocení rizika trombózy a krvácení u seniorů

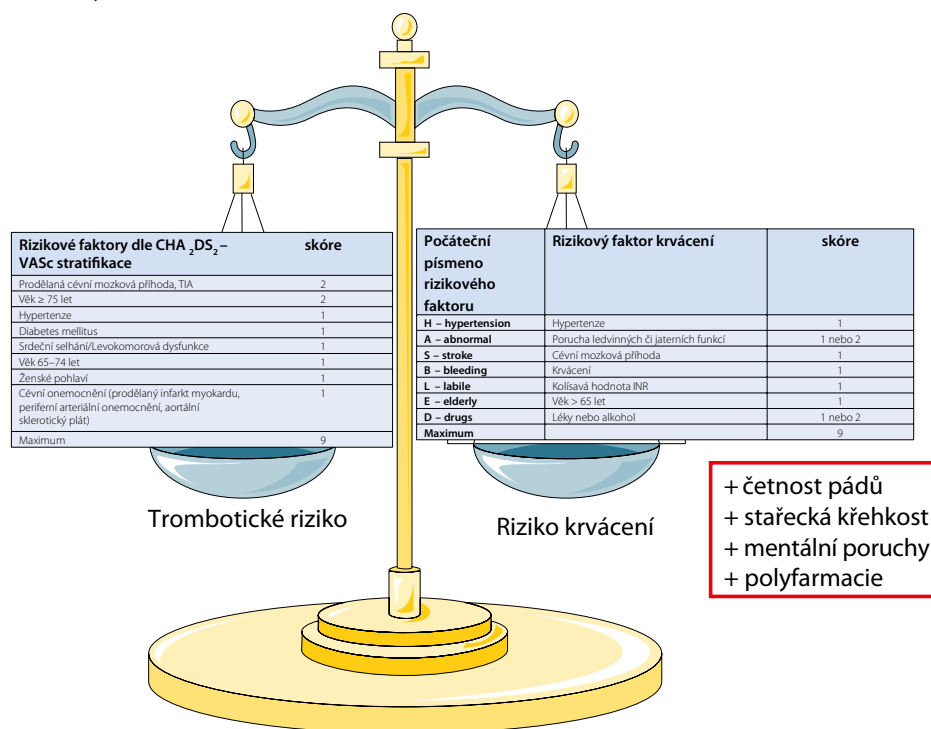
Riziko trombózy u nemocných s fibrilací síní odráží $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre (Obr. 1), kde riziko mozkové příhody u nemocných nad 75 let je hodnoceno 2 body, což je ekvivalent předchozí CMP, a jasná indikace pro antikoagulační terapii i při chybění jiných rizikových faktorů tromboembolismu. Ostatní části skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (srdeční selhání, hypertenze, diabetes, předchozí CMP) jsou u seniorů zastoupeny velmi četně, takže senioři s fibrilací síní dosahují velmi vysokého trombotického rizika (Obr. 1). Zhruba 35–50 % nemocných léčených pro fibrilaci síní je starších 75 let a polovinu z této populace tvoří ženy (3). Také u HŽT je známo, že u seniorů je věk (≥ 75 let) nezávislým rizikovým faktorem tromboembolické nemoci (TEN) s relativním nárůstem 1,5x pro každých 10 let nárůstu věku.

V klinické praxi se pro posouzení rizika krvácivých komplikací používá skóre HAS-BLED, které zdůrazňuje rizikové faktory, jejichž aktivní léčbou můžeme snížit riziko krvácení (Obr. 1). Vysoké skóre HAS-BLED tedy nevylučuje nemocné z antikoagulační léčby, ale mělo by nutit k zamyšlení a aktivní léčbě stavů potencujících možnost krvácení (korekce hypertenze, nepoužívání nesteroidní antirevmatika, optimalizace ledvinových funkcí). Skóre nezahrnuje riziko pádů, a jen částečně zohledňuje rizika interakcí při současné antiarytmické, hypolipidemické, psychiatrické nebo antibiotické léčbě. Některé faktory, které zvyšují trombotické riziko (vyšší věk, hypertenze, předchozí CMP), také zvyšují krvácivé riziko, a proto nemocní s nejvyšším $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skórem mají i vysoké HAS-BLED skóre.

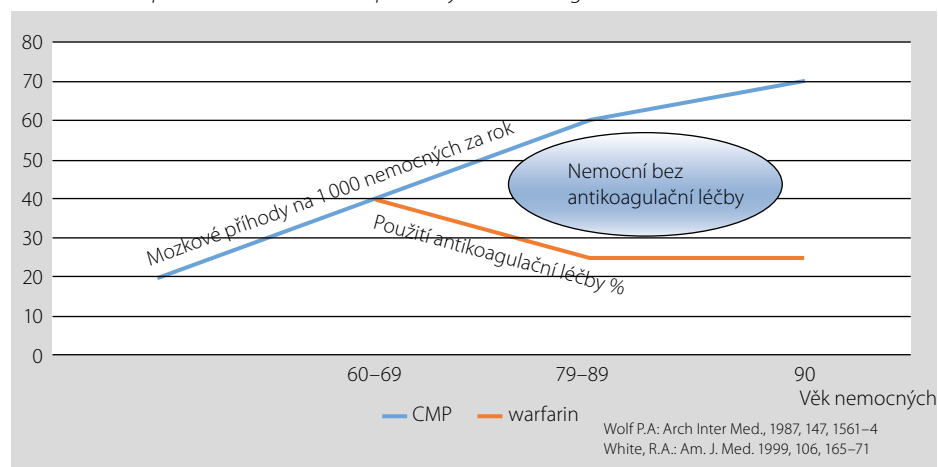
Krvácivé komplikace u seniorů

Největší problémem u antikoagulační léčby seniorů je výskyt krvácivých komplikací, nejobávanejší je mozkové krvácení, jehož riziko se zvyšuje 2,5x u nemocných ve věku nad 85 let při srovnání s nemocnými ve věku 70–74 let a má velmi vysokou mortalitu (4). Opravdový klinický přínos antikoagulační terapie u seniorů musí být hodnocen srovnáním rizik a výhod této léčby. Z epidemiologických a klinických průzkumů vidíme, že v populaci seniorů zhruba polovina nemocných indikovaných k léčbě antagonisty vitamínu K (VKA) tuto léčbu nedostane z důvodu obavy z krvácivých komplikací nebo logistických komplikací při vedení léčby (většinou

Obr. 1. Schéma zhodnocení rizik trombózy a krvácení u seniorů při posouzení významu antikoagulační léčby



Obr. 2. Vzestup rizika iCMP u seniorů a pokles využití antikoagulace



se jedná o nemocné s nejvyšším $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skórem) (5). Dalších asi 50 % z těch, kteří VKA užívají, má labilní hodnoty INR v subterapeutickém rozmezí. To znamená, že účinně je léčeno pomocí VKA jen asi 25 % seniorů indikovaných k antikoagulační léčbě (Obr. 2). Rozbor této skupiny nemocných ukazuje vysoký výskyt krvácivých komplikací dosahující 7,2 příhody/100 nemocných /rok, tj. 13,8 % oproti 4,75 % u osob pod 80 let. Léky typu VKA bývají často vysazovány – až u 26 % nemocných, z toho z důvodu bezpečnosti u 81 % nemocných, přitom nejvyšší četnost vysazení warfarinu byla u nemocných s nejvyšším CHADS skórem (6).

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro krvácení je intenzita hypokoagulace a pro seni-

orskou populaci je právě typické kolísání intenzity hypokoagulace. Labilní INR a nedostatečná doba v účinném a bezpečném terapeutickém rozmezí jsou důležitými prediktory významných krvácení. Nemožnost udržet žádoucí správný léčebný rozsah antikoagulační léčby je způsobeno řadou příčin – četné potravinové a lékové interakce, zvýšená citlivost k antikoagulačním látkám s obtížně předvídatelným vztahem mezi dávkou a účinkem, poruchami kognitivních funkcí. Při terapeutickém rozmezí $\text{INR} > 3,0$ je incidence velkého krvácení dvojnásobná než při hodnotách mezi 2,0–3,0 (7). Hodnota $\text{INR} > 4,5$ je nejsilnějším nezávislým faktorem pro krvácení. Výskyt krvácení není u seniorů závislý pouze na hodnotách INR, v některých soubo-

rech nemocných se udává INR > 4 jen u 2 % nemocných s krvácivými komplikacemi, proto je nutná především dobrá léčba hypertenze.

Asi u 20–30 % nemocných nad 85 let se setkáváme se syndromem stařecké křehkosti, což je stav snížení fyziologických rezerv spojený se zvýšeným sklonem k invalidizaci (tj. časté pády, sklon k častým infekčním komplikacím, omezená nebo úplná imobilita). Epidemiologické studie ukazují, že přibližně 1/3 seniorů nad 65 let je postižena pádem během jednoho roku (8). Nemocní, kteří mají v předchorobí jeden pád, jsou ve zvýšeném riziku dalších pádů a přibližně u 10 % těchto nemocných vedou pády k závažným úrazům včetně intrakraniálních krvácení (ICH). Tato skutečnost vede k obavám při používání dlouhodobě antikoagulační terapie u seniorů a k omezování antikoagulační léčby, i když epidemiologické sledování takové obavy částečně vyvrací (9). Pády a demence jsou spojeny se zvýšenou mortalitou pacientů s FS i zvýšeným relativním výskytem ICH 1,9x. Jak se tedy vyrovnat s dilematem rizika tromboembolie oproti riziku krvácení? Staré pravidlo z doby trombolytické léčby infarktu myokardu říkalo: „Obávej se sraženiny, nikoliv krvácení“. Současné vědecké poznatky podporují toto pravidlo i v prevenci tromboembolismu. Práce hodnotící antikoagulační léčbu u 819 nemocných věku 85–89 let a 386 nemocných starších 90 let ukazuje, že největší zisk z antikoagulační léčby měli nejstarší nemocní (10). Kanadský registr mozkových příhod u 3 197 nemocných průměrného věku 79 let ukázal, že vyšší věk je výraznější rizikový faktor pro CMP než pro krvácení (11). Dánská studie hodnotící rizika léčby VKA u 3 skupin seniorských nemocných (1 109 nemocných staších 90 let seniorů, 1 100 nemocných 80–89 let a 1 104 nemocných 70–79 let) ukázala, že riziko krvácení se nezvyšovalo ve skupině 80–89 let a jen mírně se zvyšovalo ve skupině starších 90 let při srovnání s věkovou kategorií 70–79 let. Ale výskyt trombotických komplikací byl vyšší ve věkové skupině 80 a 90letých ve srovnání se skupinou 70letých nemocných (12). Několik studií prokázalo, že senioři nad 80 let mají větší riziko úmrtí v důsledku žilního tromboembolismu než riziko z fatálního krvácení při terapii VKA a že nemocní starší 75 let mají prospěch z antikoagulační léčby (13). Tyto výsledky ukazují, že v klinické praxi jsme schopni úspěšně vyčlenit nemocné seniory, kteří mohou být bezpečně léčeni anti-

koagulační léčbou (14). Nicméně naše znalosti o nemocných, kteří nedostávají antikoagulační léčbu v důsledku našich obav z komplikací, jsou malé. Předpokládáme, že i u nemocných s FS a současným výskytem pádů a vysokým $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skórem je zisk z antikoagulační léčby vyšší než riziko ICH. Léčba těchto nemocných musí zahrnovat postupy k omezení pádů (léčba ortostatické hypotenze, omezení podávání sedativ a psychofarmak, dostatečná hydratace, ošetřovatelské postupy). Antikoagulační léčba by měla být trvale vysazena u nemocných, kteří mají v anamnéze traumatické krvácení při vyšší hodnotě $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre a antikoagulace by neměla být používána u nemocných s pády a nižší hodnotou $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre. Většinou se za kritické rozmezí $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre u seniorů považuje hodnota > 3, ale v tomto nepanuje shoda. U nemocných s terminální životní prognózou a nemocných se závažným onemocněním, které výrazným způsobem zkracuje jejich život a kde nebezpečí antikoagulace převažují nad jejími výhodami, je antikoagulační léčba nevhodná nebo kontraindikována (15). Samostatným problémem je použití kombinace antiagregační a antikoagulační terapie po akutních koronárních syndromech s vysokým krvácivým potenciálem.

Možnosti antikoagulační léčby u seniorů

V antikoagulační terapii je nejdéle používaný warfarin s monitorací protrombinového času vyjadřovaného INR (International Normalized Ratio). Hodnoty INR < 1,8 byly u seniorů spojeny se zvýšeným tromboembolickým rizikem a naopak hodnoty > 3,5 byly spojeny s rizikem mozkového krvácení. Léčba s cílovou hodnotou INR kolem 2,0 byla lépe snášena v seniorské populaci než léčba v rozmezí INR 2,5–3,0 (16). Právě přísné dodržování hodnot INR je v této věkové kategorii zásadní a překročení hodnot INR > 3,0–3,5 je spojeno s vysokým rizikem krvácení. Zlepšení může do budoucna přinést i možnost domácí monitorace koagulačních parametrů. Nejvíce krvácivých komplikací u seniorů se objevuje při zahájení léčby warfarinem, proto byla vypracována dávkovací schémata specificky používaná u seniorů při zahájení léčby. Algoritmus spočívá v podávání 4 mg warfarinu po dobu 3 dní vždy večer a hodnota INR se kontroluje 4. den ráno a další dávka se určuje podle této hodnoty:

■ INR 1,0 až < 1,3	podává se 5 mg
■ INR 1,3 až < 1,5	4 mg
■ INR 1,5 až < 1,7	3 mg
■ INR 1,7 až < 1,9	2 mg
■ INR 1,9 až < 2,5	1 mg
■ INR 2,5 nebo vyšší	INR se kontroluje denně a nepodává se warfarin, dokud INR neklesne < 2,5, potom se pokračuje 1 mg warfarinu (17)

Často je u těchto nemocných využívána jako „náhradní řešení“ antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou (ASA), kdy lékař z obavy vedlejších účinků a komplikovaného vedení antikoagulační léčby VKA chce pro nemocného přece něco udělat. Někdy jsou pro tuto léčbu vybíráni starší nemocní s HAS BLED body > 3 (18). ASA má v prevenci tromboembolických příhod u fibrilace síní malý význam (jak prokázala studie AVERROES), přitom její potenciál vyvolávat velké krvácení nebo ICH je u nemocných se stejným HAS-BLED skórem podobně velký jako u nemocných léčených warfarinem nebo apixibanem, proto se ASA v prevenci tromboembolických příhod u fibrilace síní všeobecně nedoporučuje.

Nové antikoagulační látky u seniorů

Jako alternativa warfarinu jsou zaváděna do praxe nová perorální antikoagulantia (NOAK). Všechna NOAK – gatrany – dabigatran nebo xabany – rivoraxaban, apixaban, edoxaban, která byla zkoušena v klinických studiích prokázala non-inferioritu ve srovnání s VKA s lepší bezpečností. Účinnost NOAK v klinických studiích nebyla ovlivněna věkem, seniorská populace v těchto studiích byla zastoupena v 38–40 % nemocných, i když CHADVASc skóre bylo nižší, než je obvyklé u populace seniorů (2,1–2,8), jen rivoraxaban byl testován na populaci s vyšším CHADVASc skórem (3,5). Studie prokázaly snížení výskytu závažných forem krvácení, hlavně intracerebrálních krvácení, včetně traumatické etiologie. Z tohoto pohledu použití NOAK v antikoagulační léčbě u nemocných s rizikem pádů může představovat bezpečnější alternativu warfarinu. Ve stáří se objevují také potíže s užíváním léků, zejména pokud je dávkovací režim příliš komplikovaný. Musíme proto volit dávkovací režim co nejjednodušší a v tomto směru je léčba gatrany nebo xabany výhodná.

Nové antikoagulační látky jsou zatím méně využívány jako alternativa VKA v důsledku administrativních bariér a jejich vysoké ceny, nicméně se dá předpokládat, že jejich indikace u seniorů bude v blízké budoucnosti preferována. Problémem při jejich použití u starších nemocných jsou obavy z předávkování s následným krvácením v důsledku vyšší frekvence ledvinového selhání u seniorů a častějšího výskytu nízkého BMI s malou svalovou hmotou. Většina NOAK je vylučována ledvinami, nejvíce dabigatran. V průběhu stárnutí klesá průtok krve ledvinami, glomerulární filtrace a tubulární funkce.

Odhad funkce ledvin na základě stanovení plazmatického kreatininu je komplikován tím, že dochází k poklesu svalové hmoty se současným poklesem tvorby endogenního kreatininu. Na poklesu renálních funkcí se může podílet také dehydratace, městnavé srdeční selhávání, hypotenze, retence moče, diabetická nefropatie a pyelonefritida (19). NOAK mírně zvyšují výskyt slizničních, častější jsou gynekologická krvácení. Je nutné si uvědomit, že krvácení, které v mladším věku může být označováno za „malé“, u staršího nemocného může mít fatální následky. Při použití přípravků NOAK musíme u seniorů

v průběhu léčby aktivně pátrat po počínající anémii. U seniorské populace se doporučuje používání nižších dávek dabigatranu (110 mg) a apixabanu (2,5 mg), které mají menší krvácivý potenciál ve srovnání s warfarinem. Při používání NOAK je klíčové dodržování léčby, protože tyto přípravky mají relativně krátký poločas a při vynechání více než jedné dávky není zajištěn dostatečný antikoagulační účinek. K dispozici máme antidotum při léčbě dabigatranem, které můžeme využít u těžkých krvácení, pokud je ko-rekční substituční léčba nedostatečná. Antidota pro ostatní přípravky jsou ve vývoji.

LITERATURA

1. Zdravotnická ročenka ČR 2013. Praha: UZIS ČR; 2014. SBN: 978-807472-135-9 www.uzis.cz/publikace/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-2013.
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: 12: 857–867.
3. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L, Musil V. Profile of Czech AF 2012. Profile of atrial fibrillation patients receiving antithrombotic therapy. *Cor et Vasa.* 2014; 56: e207–e2016.
4. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004; 141(10): 745–752.
5. Monte S, Macchia A, Pellegrini F, et al. *European Heart Journal.* 2006; 27: 2217–2223.
6. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689–2696.
7. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *NEJM* 1990; 322: 428–432.
8. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988; 319(26): 1701–1707.
9. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J.* 2011; 161(2): 241–246.
10. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke* 2015; 46: 143–150.
11. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2012; 43: 2048–2054.
12. Kooistra HA, Calf AH, Piersma-Wichers M, et al. Risk of bleeding and thrombosis in patients 70 Years or older using vitamin K antagonists. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(8): 1176–1183.
13. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica.* 2006; 8: 1046–1051.
14. Weber P, Meluzínová H, Kubešová H, Penka M, et al. Warfarin a úskalí jeho užití ve vyšším věku. *Geriatrics.* 2006; 12(4): 150–155.
15. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 493–503.
16. Cafolla A, Campanelli M, Baldacci E, et al. Oral anticoagulant therapy in Italian patients 80 yr of age or older with atrial fibrillation: a pilot study of low vs. standard PT/INR targets. *Eur J Haematol.* 2012; 89: 81–86.
17. Siguret V, Gouin I, Debray M, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005; 118: 137–142.
18. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy K, et al. Aspirin instead of oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at risk for stroke. *J Am Col Cardiol* 2016; DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.581.
19. Karamichalakis N, Georgopoulos S, Vlachos K, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2013; 13: 718–723.