

Používání koncentráту protrombinového komplexu brzdí terapeutický nihilismus

Rychlou a účinnou korekci koagulopatie navozené warfarinovou léčbou má za důsledek podání koncentrátu protrombinového komplexu (Prothromplex Total NF, Baxter) pacientům, kteří jsou hospitalizováni s život ohrožujícím krvácením. „Přesto je tato léčba v České republice podužívána,“ uvedl MUDr. Aleš Tomek, primář Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Spolu se svými kolegy využívá KPK u intrakraniálního krvácení už několik let.

Co považujete za hlavní argument pro využívání koncentrátu protrombinového komplexu u život ohrožujících krvácení?

Klíčová je rychlost korekce. Setkat se můžeme s různými urgencemi krvácení: pokud člověk krvácí sice významně, ale například z dolní končetiny, pak je možné krevní ztrátu postupně doplnit, aniž by mu hrozilo výraznější poškození. Máme o něco delší čas zkorigovat koagulaci. Ovšem jakmile jde o krvácení, kdy jeho každá další progresse může vyvolat závažné poškození, pak je podstatná rychlost korekce. Klasicky se používá vitamin K, Kanavit, který ale působí až v momentě, kdy se začíná znovu syntetizovat koagulační faktory. To je proces, jenž trvá poměrně dlouho – ne dříve než šest až dvanáct hodin, než se koagulace začne vertovat nazpátek. U závažnějších stavů je to příliš dlouhá doba. Nejvyšší mortalitu mají intrakraniální krvácení; při warfarinizaci se pohybuje kolem padesáti procent, u ostatních pacientů se udává mezi pětadvaceti až třiceti procenty. Kdybychom pacienta korigovali tradičním postupem, to znamená vitamínem K a mraženou plazmou, korekce dosáhneme až po několika hodinách. Použijeme-li novější prostředky, kon-

centrát protrombinového komplexu nebo rekombinantní faktor VII, koagulaci můžeme zvládnout v řádu několika málo desítek minut. Tak rychle, že kontrolní náběry po podání, které trvá patnáct, dvacet minut, už jsou korigovány. Je známo, že v případě krvácení do mozkového parenchymu, tedy takzvaných intracerebrálních hemoragií, zhruba třetina pacientů zprogreduje v rozsahu krvácení v počátku, konkrétně v prvních třech až šesti hodinách. Tradiční postupy nám zvrátí antikoagulační léčbu nejdříve za šest hodin, kdy už je po progresi a pacient je nenávratně poškozen.

Jaké množství plazmy je potřeba podat?

Abyste korigoval pacienta, který má významně vysoké INR, musíte mu většinou dát pět, šest, nebo i víc dávek, což je množství, které velké části starších osob se srdeční insuficiencí může způsobit akutní srdeční selhání. Navíc dávky nikdy nemůžeme podat tak rychle – není možné dát nemocnému čtyři plazmy během dvou hodin. To by skončil s plicním edémem v život ohrožujícím stavu.

Jak dlouhé máte s tímto postupem zkušenosti?

Používáme ho čtyři, pět let. Ovšem jsou pracoviště, kde tato léčba běží déle. Ostatně v zahraničí jde o poměrně rozšířenou metodu.

A v České republice?

V případě život ohrožujícího krvácení je podání KPK definováno v doporučeních Spolku pro trombózu a hemostázu pro antikoagulované pacienty jako jedna z možností. Ovšem pokud je potřeba pacienta korigovat co nej-

dříve, a to i v případě traumatu a nutnosti urgentní operace, měla by to být metoda první volby. V České republice je bohužel podužívána – možná kvůli ceně, možná kvůli nedostatku zkušeností. Což je chyba, protože léčba KPK je rychlejší, efektivnější a ve výsledku i levnější. Mezi anesteziology je to rozšířený postup, ale při krvácení do mozku, stejně jako při ostatních život ohrožujících krváceních, se k němu přistupuje spíš výjimečně. Záleží na zvyklostech pracoviště.

Čím si to vysvětlujete?

Pokud můžu mluvit za neurology, tak mezi kolegy převážně staršími panoval určitý terapeutický nihilismus. Víme, že řada pacientů dopadne velmi špatně, proto se do nich neinvestuje takové úsilí. Stává se velmi často, že i přes maximální snahu pacient zemře. Z toho důvodu řada kolegů nechce zkoušet léčbu, která je v našich podmínkách relativně dražší. Dalšími faktory jsou nižší povědomí a menší zkušenosti s terapií. Nicméně v posledních letech se používání KPK rozšiřuje spolu s tím, jak vznikají nová iktová centra, kde jsou pacienti umístěni ne na standardních pokojích, ale na jednotkách intenzivní péče.

Relativně dražší léčba. Co v tomto případě znamená relativně?

Když už je pacient s krvácením do mozku na jednotce intenzivní péče, položka za koncentrát v celém rozpočtu není tak podstatná. Je adekvátní trombolýze u ischemické cévní mozkové příhody. Jde o jednorázovou částku kolem dvaceti tisíc korun na pacienta. U plazmy záleží na množství, nicméně cena se pohybuje někde mezi čtvrtinou a polovinou.

Ale ten efekt prostě není takový jako u koncentráty.

Podobné účinky má rekombinantní faktor VII. Proč se nevyužívá ten?

Faktor VII stojí ještě násobek protrombinového komplexu. V České republice ho dostávají pacienti pouze při jeho prokázané deficienci.

Zmiňovaná guidelines Spolku pro trombózu a hemostázu (STH) uvádějí, že optimální dávkování KPK nutné ke zrušení efektu warfarinu dosud nebylo stanoveno. Jaké jsou vaše zkušenosti?

V SPC je doporučené dávkovací schéma, ale je nutno říci, že každý nemocný reaguje trochu jinak. My používáme první stanovení podle SPC, další dávku můžeme eventuálně přidat podle toho, jak se pacient vyvíjí, jaké má konkrétní parametry. Většinou nejdříve zjistíme INR a pacientovu váhu, podáme první dávku podle SPC, ihned uděláme následnou kontrolu, a pokud ještě porucha přetrvává, dávku doplníme ad hoc.

Snažíte se korigovat také pacienty, kteří mají vzhledem k rozsahu krvácení minimální šanci na přežití?

V posledních letech se hodně změnil přístup k nemocným s intracerebrální

hemoragií, která tvoří dvanáct až patnáct procent všech cévních mozkových příhod. Dříve byl zvykem velmi konzervativní postup: pacient se leckdy ani nehospitalizoval na jednotce intenzivní péče, ležel na standardním oddělení, dostal ošetřovatelskou péči. A buď to přežil, nebo nikoliv. Nyní se ho snažíme co nejdříve ovlivnit – korekcí tlaku, korekcí koagulace, poskytnout mu plnou intenzivní péči včetně resuscitace a ventilace. Agresivní léčbu nasadíme v případě, kdy ještě existuje určitá naděje na jeho záchranu. Používáme ICH skóre, jež triázuje pacienty z hlediska třicetidenní morbidit a mortality. Nemocný může dosáhnout nula až šesti bodů, přičemž pokud má nejvyšší počet, pravděpodobnost, že zemře, se limitně blíží 100 procentům. U takových osob můžeme použít konzervativnější postup, ale u těch, kteří mají alespoň nějakou šanci a přijdou v prvních čtyřadvaceti, optimálně šesti hodinách, se o korekci vždycky pokusíme.

Hovořil jste o intracerebrální hemoragii. Jaký je však postup u ostatních intrakraniálních krvácení, dejme tomu u subdurálního hematomu?

Tam jsou důkazy ještě větší, protože v takových případech je většinou indikován urgentní operační zákrok. A ten není možný, pokud není korekce koagulace. Pokud ji zkorrigujete dřív, můžete dřív operovat a nemusíte čekat

šest, dvanáct hodin při použití plazmy a vitamínu K.

Jak dlouho trvá podání koncentráty protrombinového komplexu?

Jedná se o záležitost jedné infuze, která trvá deset až dvacet minut. Plazma se podává daleko déle, navíc ještě musí rozmraznout. Tohle je namíchané hned.

Do jaké míry ovlivňuje dávkování vitamínu K1?

Nemusíme použít tak velké dávky. Když použijete při rozsáhlejší korekci léčbu větším množstvím vitamínu K1, hrozí riziko, že pacient už nebude moci být warfarinem dále antikoagulován. Vytvoří si zásoby vitamínu K1, které přesahují několik měsíců. To byl problém do té doby, než přišly nové antikoagulanty. Raději tedy volíme koncentrát, kde tohle riziko nehrozí.

Mezi nežádoucí účinky patří anafylaktický šok. Setkali jste se s takovým případem?

V naší omezené klinické zkušenosti jsme nezaznamenali žádné výraznější nežádoucí účinky alergického typu. Co je problém a také kvůli tomu selhaly studie, které byly dělány s rekombinantním faktorem VII, je možný nárůst rizika ischemických tromboembolických komplikací. Ale to bylo prokázáno ve studiích s pacienty s normální koagulací. Před pěti lety existovala představa, že

Co také uvádějí guidelines STH

Používání KPK v situacích s těžkým krvácením při zavedení léčby warfarinem je založeno na poznatku, že tradiční přístup s použitím plazmy podstatně méně účinně koriguje warfarinem navozenou koagulopatii. KPK je, oproti plazmě, aktivně ošetřen. Nevýhodou je vyšší cena, trombogenicita a skutečnost, že nelze vyloučit přenos prionů a neznámých patogenů.

Mezi vybrané indikace KPK patří léčba a prevence krvácení u pacienta s nedostatkem faktorů protrombinového komplexu navozeným perorálními antikoagulanty, těžkým onemocněním jater nebo deficitem vitamínu K1 (malabsorpční syndromy, terapie antibiotiky, cholestáza, dlouhodobá parenterální výživa).

U pacientů s akutní diseminovanou intravaskulární koagulací je podání přípravku indikováno pouze pro zvládnutí život, končetiny nebo zrak ohrožujícího krvácení a pouze po zahájení náležité antitrombotické léčby. Na stejné situace je omezeno využití u osob s infarktem myokardu, onemocněním koronárních cév a s jinými rizikovými faktory trombózy.

Nežádoucí účinky se vyskytují vzácně. Může jít o teploty, urtikou, nauzeu, výjimečně anafylaktický šok. Během léčby KPK může dojít k rozvoji nebo progresi tromboembolických příhod, obzvláště po podání vysokých dávek či u nemocných s rizikovými faktory pro vznik trombózy. Krvácející pacienti s trombofilní anamnézou musejí být po zvládnutí krvácení antitromboticky zajištěni nízkomolekulárním nebo nefrakcionovaným heparinem a osoby s heparinem indukovanou trombocytopenií v anamnéze jiným vhodným lékem (fondaparinux, lepirudin, argatroban)

by se faktor VII měl podávat každému nemocnému s mozkovým krvácením, jenže výsledky ukázaly, že nárůst infarktů myokardu, plicních embolií či ischemických cévních mozkových příhod zvýšil mortalitu a morbiditu natolik, že pozitivní efekt zástavy krvácení byl nižší než možná rizika. Proto se faktor VII nepoužívá u nemocných s normální koagulací.

A riziko přenosu prionů nebo jiných patogenů, které je asociováno s aplikací krevních derivátů?

V praxi jsme se s tím naštěstí nikdy nasetkali. Koncentrát je ošetřen, stejně

jako všechny jiné krevní deriváty, dárcovským programem. Riziko se nikdy nedá zcela vymýtit, ale v České republice je dohled nad dárci takový, že je opravdu minimální. V našem případě jde koneckonců o život ohrožující stavy, takže nepatrné nebezpečí přenosu je vyváženo benefitem zvládnutí krvácení.

Jak účinně je KPK schopen zvrátit antikoagulační léčbu u nových antikoagulantů, jako jsou rivaroxaban, apixaban a dabigatran?

U nich je zatím málo důkazů, protože se jedná o léky registrované

loni, respektive letos. Apixaban byl sice schválen, ale ještě se ani nepoužívá. Nicméně první důkazy na úrovni experimentálních výzkumů a jednotlivých kazuistik zatím vypovídají o tom, že na rivaroxaban a apixaban bude protrombinový komplex fungovat. V případě dabigatranu proběhla jedna experimentální studie se zdravými dobrovolníky, aniž by u nich došlo k příliš velké korekci koagulačních parametrů. Zkouší se však dál a předpokládá se, že alespoň nějaký účinek by u něj měl existovat.