

Antikoagulačná liečba u pacientov s fibriláciou predsiení po prekonaní ischemickej cievnej mozgovej príhody

MUDr. Lucia Babálová, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO, doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO
Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Dôsledný prístup lekára k antikoagulačnej liečbe je zásadným faktorom ovplyvňujúcim úspešnosť primárnej a sekundárnej prevencie ischemickej cievnej mozgovej príhody. V klinickej praxi neurológ rieši otázku antikoagulačnej liečby predovšetkým u pacientov s cievnu mozgovou príhodou, či už došlo k jej vzniku na liečbe antikoagulanciami, alebo vznikla u pacienta bez antikoagulačnej terapie, no diagnostický proces odhalil etiologický faktor vyžadujúci takýto typ liečby. Obzvlášť náročné je rozhodovanie o načasovaní antikoagulačnej liečby po príhode. Dôležitý je aj výber konkrétneho preparátu, jeho dávkovanie a zváženie individuálnych rizikových faktorov.

Kľúčové slová: ischemická cievna mozgová príhoda, warfarín, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran.

Anticoagulation therapy in patients with AF atrial fibrillation after ischemic stroke

A consistent approach to anticoagulant therapy is a crucial factor influencing the success of primary and secondary prevention of ischaemic stroke. In clinical practice, neurologists deal with anticoagulant treatment mainly in patients who have experienced a stroke, whether it occurred during anticoagulant therapy or in those without such treatment but an etiological factor requiring anticoagulation was identified during the diagnostic process. Deciding on the timing of anticoagulant therapy after stroke is particularly challenging. Equally important is the choice of a drug, its dosage, and consideration of individual risk factors.

Key words: ischaemic stroke, warfarin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran.

Úvod

Antikoagulanciá sú liečivá používané na prevenciu, liečbu a redukciu rizika rekurence tromboembolizmu a prevenciu ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP) a systémového embolizmu u pacientov s fibriláciou predsiení. Do tejto skupiny liečiv patria antagony vitamínu K (warfarín), priame perorálne antikoagulanciá (napr. apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran), nefrakcionovaný heparín a nízkomolekulové heparíny (napr. nadroparín, enoxaparín, dalteparín, fondaparín). Priame perorálne antikoagulanciá sú liekom voľby u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou

predsiení alebo flutterom predsiení a iCMP alebo tranzitórny ischemickým atakom (TIA) bez ohľadu na to, či ide o paroxyzmálnu, perzistentnú alebo permanentnú formu fibrilácie predsiení. Liečba warfarínom sa odporúča len u pacientov s valvulárnou fibriláciou predsiení (prítomná je stredne ťažká až ťažká mitrálna stenóza) a s mechanickou náhradou chlopne (Kleindorfer et al., 2021).

Začiatok liečby

Načasovanie začiatku antikoagulačnej liečby u pacientov s akútnou iCMP je veľmi dôležité. Príliš skorý začiatok liečby predsta-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):427-432

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.067>

Článek přijat redakcí: 27. 6. 2024

Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2024

MUDr. Lucia Babálová, PhD.

l.babalova.13@gmail.com

vuje riziko symptomatickej intracerebrálnej hemorágie, na druhej strane však neskorý začiatok zvyšuje riziko rekurencie iCMP. V odporúčaní publikovaných Európskou asociáciou pre srdcový rytmus (European Heart Rhythm Association, EHRA) v roku 2013 sa uvádza pravidlo 1-3-6-12. Toto pravidlo určuje deň začiatku antikoagulačnej liečby u pacientov s akútnou iCMP v závislosti od jej závažnosti. U pacientov s TIA sa odporúča začať s liečbou po prvom dni, u pacientov s ľahkou iCMP po 3 dňoch, so stredne ťažkou iCMP po 6 dňoch a u pacientov s veľkými ischemickými léziami najskôr po 12 dňoch (Heidbuchel et al., 2013). Nové odporúčania z roku 2017 definovali pravidlo začiatku antikoagulačnej liečby jasnejšie (Tab. 1) (Heidbuchel et al., 2017).

Podľa amerických odporúčaní AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) z roku 2021 by sa u pacientov s fibriláciou predsiení a nízkym rizikom hemoragickej konverzie ischemického ložiska malo začať s antikoagulačnou liečbou 2. až 14. deň od vzniku iCMP. U pacientov s vysokým rizikom hemoragickej konverzie ischemického ložiska sa odporúča s perorálnou antikoagulačnou liečbou počkať 14 dní od vzniku iCMP (Kleindorfer et al., 2021).

Výsledky randomizovanej štúdie ELAN (Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation), v ktorej bol porovnávaný efekt skorého a oneskoreného nastavenia na antikoagulačnú liečbu priamymi orálnymi

antikoagulantami (direct oral anticoagulants, DOAK) u pacientov s iCMP, boli publikované v roku 2023. Štúdia nepreukázala vyššie riziko symptomatického intracerebrálneho krvácania v skupine skorej antikoagulačnej liečby v porovnaní s neskorším začiatkom liečby. Rekurencia iCMP, i keď nesignifikantne, bola však ľahko vyššia v skupine nastavenej na liečbu neskôr, čo poukazuje na možný benefit včasného začatia antikoagulačnej liečby (Fischer et al., 2023). Podobné sú aj výsledky štúdie TIMING (Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation), kde porovnávali efekt začatia antikoagulačnej liečby DOAK do 4 dní od vzniku s oneskoreným nastavením na liečbu (5–10 dní od vzniku) (Oldgren et al., 2022).

Premostujúca liečba

Jedným z možných postupov pri nastavení antikoagulačnej liečby u pacientov s ischemickou CMP a fibriláciou predsiení je tzv. bridging therapy (premostujúca terapia). Tento prístup spočíva v podávaní nízkomolekulového heparínu (low-molecular-weight heparin, LMWH) pred začiatkom liečby warfarínom alebo DOAK. Multicentrická observačná štúdia ESTREM, ktorej výsledky boli publikované v roku 2023, porovnávala efekt premostujúcej a nepremostujúcej liečby u pacientov s mechanickou náhradou chlopne užívajúcich warfarín, u ktorých došlo k vzniku iCMP. Výsledky preukázali, že u pacientov na premostujúcej liečbe boli signifikantne vyššie zastúpené extrakraniálne hemoragické komplikácie (túto skutočnosť autori nedokázali vysvetliť) a hranične vyššie riziko ischemických komplikácií. Štúdia má však mnoho limitácií. Hlavnou je, že štúdia nebola randomizovaná, čo znamená, že zdravotníci sami rozhodovali o terapeutickom postupe. V skupine s pre-

mostujúcou liečbou bolo signifikantne vyššie zastúpenie ťažkých iCMP (vyššie NIHSS, veľké ischemické lézie mozgu). Z toho vyplýva, že pri rizikových pacientoch zdravotníci preferovali nízkomolekulový heparín pred pokračovaním v liečbe warfarínom (Paciaroni et al., 2023). Podľa analýzy pacientov zaradených do štúdie RAF (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation) a RAF-NOAC (Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants) majú pacienti na premostujúcej liečbe nízkomolekulovým heparínom vyššie riziko skorej recidívy ischemickej cievnej príhody aj hemoragických komplikácií (Altavilla et al., 2019). Opäť ide o zhodnotenie pacientov nastavených na ľubovoľnú liečbu zdravotníkmi. V roku 2023 bola publikovaná štúdia porovnávajúca efekt skorej liečby heparínmi (LMWH/nefrakcionovaný heparín podaný do 72 hodín) s nastavením na liečbu DOAK (4–14 dní od vzniku) u pacientov s ischemickou CMP po absolvovaní akútneho endovaskulárneho výkonu v prednej cirkulácii. V skupine pacientov liečených heparínom do 72 hodín bol zaznamenaný významne lepší funkčný stav po 90 dňoch, hodnotený ako mRS (modified Rankin Scale) ≤ 2 body (58,2 % vs. 45,7 %) a nižšia mortalita (5 % vs. 17,2 %), bez zvýšeného rizika symptomatického intracerebrálneho krvácania či zvýšeného rizika rekurencie ischemickej CMP (Xu et al., 2023). Randomizovaná kontrolovaná štúdia, ktorá sa zaoberá touto problematikou, však neexistuje. Podľa veľkých metaanalýz porovnávajúcich efekt liečby a riziko hemoragických komplikácií u pacientov liečených LMWH a DOAK s nádorovým ochorením a trombembolizmom je liečba DOAK efektívnejšia, avšak je prítomné

Tab. 1. Pravidlo 1-3-6-12 dní – začiatok podávania antikoagulačnej liečby po akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhode (upravené podľa Heidbuchel et al., 2017)

Deň začiatku liečby po vzniku príhody	Ischemická cievna mozgová príhoda
1. deň	TIA
3. deň	ľahká iCMP ■ NIHSS < 8 b
6. deň	stredne ťažká iCMP ■ NIHSS 8–16 b ■ vylúčiť hemoragickú transformáciu ložiska zobrazením mozgu (CT/MR) na 6. deň od vzniku
12. deň	ťažká iCMP ■ NIHSS > 16 b ■ vylúčiť hemoragickú transformáciu ložiska zobrazením mozgu (CT/MR) na 6. deň od vzniku

iCMP – ischemická cievna mozgová príhoda; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; TIA – tranzitórny ischemický atak

Tab. 2. Absorpcia a metabolizmus priamych perorálnych antikoagulantov (upravené podľa Steffel et al., 2021)

Parametre	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Biologická dostupnosť	3–7 %	50 %	62 %	100 % s jedlom
Klírens ne-renálny/renálny	20 %/80 %	73 %/27 %	50 %/50 %	65 %/35 %
Väzba na plazmatické bielkoviny	35 %	87 %	55 %	95 %
Dialyzovateľnosť	50–60 %	14 %	NA	NA
Absorpcia s jedlom	bez efektu	bez efektu	+ 6–22 %	+ 39 % viac
Absorpcia s antagonistami H2 receptorov/PPI	12 % až 30 % (nie klinicky relevantné)	bez efektu	bez efektu	bez efektu

NA – nie sú k dispozícii dáta; PPI – inhibitory protónovej pumpy

aj signifikantne vyššie riziko krvácaných komplikácií (Rossel et al., 2019; Moik et al., 2020). Javí sa teda racionálne neponechať pacienta s fibriláciou predsiení a ischemickou CMP po zvládnutí hyperakútneho štádia iCMP bez antitrombotickej liečby. Voľba konkrétneho preparátu by mala byť prísne individualizovaná.

Výber konkrétneho liečiva

U pacientov s valvulárnou fibriláciou predsiení je liekom voľby warfarín, ako je už spomenuté v úvode. Pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení sú liekom voľby priame perorálne antikoagulanty, ktorých máme k dispozícii niekoľko. DOAK nemajú zďaleka také široké spektrum interakcií s potravou a inými liečivami, ako má warfarín, avšak pre výber najvhodnejšieho preparátu je vhodné minimálne poznať ich farmakokinetiku.

V tabuľke 2 sú uvedené vybrané farmakokinetické parametre DOAK. Za zdôraznenie stojí spôsob eliminácie, vplyv jedla na absorpciu a forma, v akej sa lieky vyrábajú. Dabigatran sa až z 80 % vylučuje renálne, zatiaľ čo vylučovanie rivaroxabanu a apixabanu je prevažne hepatálne. Rivaroxaban je potrebné užívať s jedlom, pretože sa tým významne zvyšuje jeho biologická dostupnosť (až o 39 %), ostatné DOAK potrava výrazne neovplyvňuje. Apixaban, rivaroxaban aj edoxaban sa vyrábajú vo forme tabliet, a teda ich rozdrvenie nemá vplyv na biologickú dostupnosť. Dabigatran je však vyrábaný vo forme kapsúl, ktoré sa nesmú pred užitím otvoriť, pretože dochádza k významnému zníženiu jeho biologickej dostupnosti. Dabigatran teda nie je vhodný na podávanie cez nazogastrickú sondu či perkutánnu gastrostómiu (Steffel et al., 2021).

Z hľadiska liekových interakcií sú významné liečivá ovplyvňujúce P-glykoproteínový (P-gp) transportér a cytochróm P-450. Inhibítory P-gp transportéra zvyšujú plazmatickú koncentráciu DOAK. U pacientov s fibriláciou predsiení sú to liečivá ako verapamil, dionedaron, amiodaron a ranolazín. Cytochróm P-450 sa podieľa predovšetkým na hepatálnej eliminácii. Pozor treba dávať pri súčasnom užívaní antibiotík (klaritromycín, erytromycín, rifampicín), inhibítorov HIV (human immunodeficiency virus) proteáz, antitumorkových (intra-konazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), niektorých tyrozínkinázových inhibítorov,

imunomodulancií (cyklosporín, takrolimus) a protizáchvatových liekov (karbamazepín, fenytoín, kyselina valproová). Z bylín nie je vhodný ľubovník bodkovaný (Steffel et al., 2021).

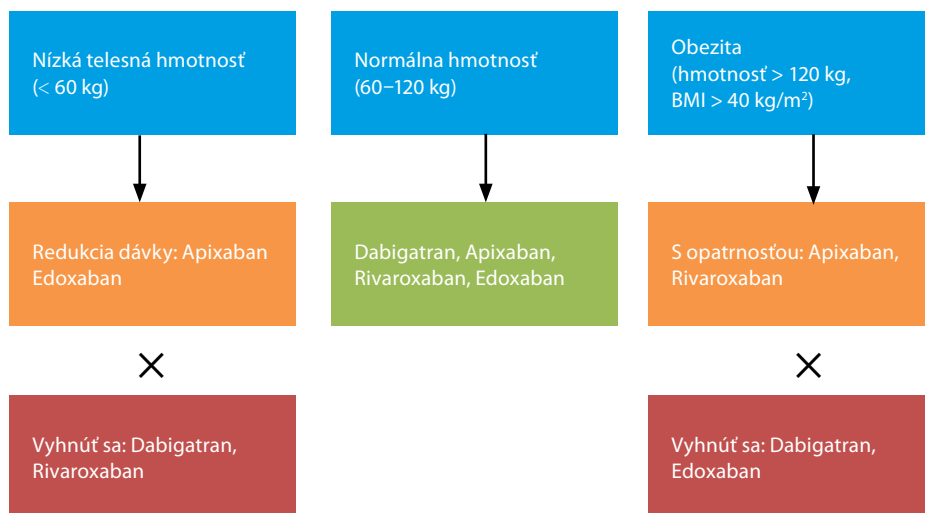
Zvýšenú pozornosť je nevyhnutné venovať pacientom s renálnym a hepatálnym poškodením. Pri ťažkom obličkovom poškodení (klírens kreatinínu 15–29 ml/min) bolo schválené užívanie apixabanu, rivaroxabanu a edoxabanu v redukovanej dávke. Efektivita a bezpečnosť užívania DOAK u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min nie je jednoznačná. Podľa výsledkov dostupných štúdií bola koncentrácia v krvi pri redukovanej dávke adekvátna, avšak boli pozorované početnejšie krvácané aj tromboembolické komplikácie. U pacientov s ochorením pečene je potrebný individuálny prístup, so zhodnotením aktuálneho klinického stavu (hepatálne a koagulačné parametre, koncentrácia albumínu, prítomnosť encefalopatie, ascitu a rizík krvácania), najmenej vhodný pre túto skupinu pacientov je rivaroxaban (Steffel et al., 2021).

Ďalším dôležitým faktorom je extrémna hmotnosť pacienta. Štandardizované dávky DOAK môžu viesť k nedostatočným plazmatickým koncentráciám u obéznych pacientov a naopak k príliš vysokým u kachektických pacientov. Analýza štúdií viedla k odporúčaniam, že liečba DOAK je bezpečná u pacientov do 120 kg a BMI (body mass index) ≤ 40 kg/m², zatiaľ čo u pacientov s hmotnosťou nad 120 kg sa štandardizované dávky neodporúčajú. Porovnanie bezpečnosti a účinnosti DOAK

s warfarínom preukázalo podobné výsledky, najčastejšie bol hodnotený apixaban s rivaroxabanom. Pri dabigatrane bol zaznamenaný vyšší výskyt trombózy a nižší výskyt krvácaných komplikácií. O edoxabane nie je pre túto skupinu pacientov k dispozícii dostatok informácií. Vo všeobecnosti sa u obéznych pacientov (hmotnosť > 120 kg, BMI > 40 kg/m²) neodporúča podávanie dabigatranu a edoxabanu a preferuje sa liečba apixabanom a rivaroxabanom. Na druhej strane máme pacientov s hmotnosťou pod 60 kg, u ktorých je esenciálne zhodnotiť renálne funkcie. Pri apixabane a edoxabane je odporúčaná redukcia dávky vzhľadom na známe zvýšenie plazmatickej koncentrácie. Koncentrácia dabigatranu sa v tejto skupine pacientov rovnako výrazne zvyšuje, takže pre jeho dominantne renálne vylučovanie sa podávanie neodporúča. O rivaroxabane je známe, že jeho plazmatická koncentrácia sa tiež zvyšuje, ale jednoznačné odporúčania neexistujú (Chen, Stecker et Warden, 2020). Graf 1 uvádza optimálny výber preparátu v závislosti od hmotnosti.

Fluktuujúcu koncentráciu DOAK je možné vysvetliť aj z hľadiska farmakogenetiky, najlepšíe zdokumentované sú varianty génov *CES1* a *ABCB1*. *CES1* je gén kódujúci enzým hepatálna karboxyesteráza, ktorý katalyzuje konverziu dabigatranu na jeho aktívnu formu. Jeden z jeho jednonukleotidových polymorfizmov je asociovaný s mierne nižšou, tzv. trough (minimálnou účinnou) koncentráciou dabigatranu a spojený s nižším rizikom krvácania, pričom vyššie riziko tromboembolických komplikácií sa

Graf 1. Výber priameho perorálneho antikoagulantu v závislosti od hmotnosti (upravené podľa Chen, Stecker et Warden, 2020)



nepozorovalo. Pri jednom z jeho ďalších polymorfizmov bola zaznamenaná nižšia úroveň oboch, aj tzv. peak (najvyššej) koncentrácie, aj trough koncentrácie dabigatranu, bez klinického efektu. Ďalší z génov *ABCB1* kóduje P-glykoproteín (ATP (adenozíntrifosfát) dependentný transportér). Pri dvoch z jeho variantov bol pozorovaný vplyv na zvýšenie koncentrácie dabigatranu, pri jednom z nich aj so zvýšením rizika krvácania. Boli zaznamenané aj dva jednonukleotidové polymorfizmy *ABCB1* asociované so zvýšenou plazmatickou koncentráciou rivaroxabanu a zvýšeným rizikom krvácania. Jeden *ABCB1* variant bol asociovaný s vyššou koncentráciou apixabanu, bez klinického korelátu. V súvislosti s apixabanom sa skúmajú aj gény kódujúce sulfotransferázy (*SULT1A1*, *SULT1A2*), ktoré vedú k deaktivácii jeho aktívnej formy, zatiaľ však bez jednoznačných záverov svedčiacich o ovplyvnení plazmatickej koncentrácie. Pri edoxabane nie je známy polymorfizmus ovplyvňujúci jeho plazmatickú koncentraciu, čo je však najskôr podmienené minimom dostupných údajov. Celkovo sa dá konštatovať, že sú potrebné rozsiahlejšie štúdie, aby bolo možné zhodnotiť efekt farmakogenetiky DOAK (Kanuri et Kreutz, 2019).

Monitorovanie koncentrácií priamych perorálnych antikoagulancií

V klinickej praxi sa však nestretávame len s pacientom s ischemickou CMP, u ktorého sme fibriláciu predsieni zachytili a potrebujeme zvoliť adekvátnu terapiu. V poslednom období je intenzívne diskutovanou téma ischemických CMP, ku vzniku ktorých dochádza práve u pacientov s fibriláciou predsieni, ktorí už perorálnu antikoagulačnú liečbu užívajú. Po zvládnutí akútneho stavu pacienta je otázny ďalší postup sekundárnej prevencie. Pri valvulárnej fibrilácii predsieni a mechanickej náhrade chlopne je rozhodnutie o liečbe jednoznačné, pri nevalvulárnej fibrilácii predsieni nám však vyvstáva viacero otázok. Išlo o zlyhanie antikoagulačnej liečby? Je vhodné ponechať pacientovi tú istú liečbu, pri ktorej došlo k vzniku príhody? Vieme jednoznačne určiť etiológiu cievnej mozgovej príhody? Užíva pacient lieky pravidelne a predpísaným spôsobom?

Rutinné monitorovanie koncentrácií DOAK sa na rozdiel od monitorovania účinnosti war-

farínu neodporúča, v tejto indikácii je však na zváženie. Informácia o aktuálnej koncentrácii DOAK v plazme pacientov v čase vzniku cievnej mozgovej príhody nám môže pomôcť ozrejmiť mechanizmus vzniku príhody. K dispozícii sú štandardné koagulačné testy, ako aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, protrombínový čas a trombínový čas, ktoré môžu, ale aj nemusia byť predĺžené u pacienta užívajúceho DOAK. Vhodnejšie sú špecifické testy, napríklad dilučný trombínový čas, ekarínový zrážací čas, ekarínová chromogénna metóda, chromogénne anti-Xa testy či kvapalinová chromatografia s hmotnostnou spektrometriou v tandemovom zapojení. V našej univerzitnej nemocnici prebiehala štúdia zameraná na túto skupinu pacientov. Výsledky boli publikované v roku 2022. Koncentrácia DOAK u pacientov s ischemickou CMP bola signifikantne nižšia než v kontrolnej skupine (u pacientov užívajúcich DOAK, u ktorých k vzniku CMP nedošlo) (Nosál et al., 2022). U pacientov s epilepsiou a protizáchvatovou liečbou je vzhľadom na liekové interakcie kontrola plazmatických koncentrácií DOAK taktiež na zváženie (Steffel et al., 2021).

Podľa výsledkov retrospektívnej analýzy porovnávajúcej efekt zámeny DOAK a ponechania liečby rovnakým DOAK po prekonaní iCMP nevedla výmena za iný preparát k redukcii rizika recidív ischemickej CMP. Pozorovalo sa hranične vyššie riziko intrakraniálneho krvácania (Lin et al., 2024). Výsledky ďalšej štúdie priniesli podobné zistenie, pričom výmena pôvodného DOAK za iný bola dokonca spojená s vyšším rizikom recidívy ischemickej CMP (Ip et al., 2023). Zmena DOAK za warfarín viedla k zvýšeniu rizika rekurence cerebrovaskulárnych a kardiovaskulárnych komplikácií (Ip et al., 2023; Hsieh et al., 2023). Pridanie protidoštičkovej liečby do terapie nevedlo k zníženiu rizika recidívy ischemickej príhody (Ip et al., 2023; Polymeris et al., 2022). Podľa recentne publikovanej štúdie zameranej na pacientov s fibriláciou predsieni a ischemickou CMP, s priemernou dĺžkou trvania sledovania 2,9 roka, malo 663 z 8119 pacientov (8,1 %) recidívu ischemickej CMP. Z toho 80,4 % užívalo v čase recidívy ischemickej CMP perorálnu antikoagulačnú liečbu. Kumulatívna ročná incidencia rekurentnej ischemickej CMP bola 4,3 % ročne (Hindsholm

et al., 2024). Analýza pacientov s fibriláciou predsieni a ischemickou CMP prospektívneho multicentrického registra z Južnej Kórey a Japonska s periódou kontrol 3 mesiace, 1 rok a 2 roky (medián sledovania 365 dní) znamenala kumulatívnu incidenciu rekurentnej ischemickej CMP u pacientov s fibriláciou predsieni 5,3 % v skupine, ktorá užívala perorálnu antikoagulačnú už pred prvou iCMP, a 2,9 % v skupine bez antikoagulačnej liečby pred prvou iCMP (nešpecifikuje však, na akej liečbe boli pacienti v čase recidívy CMP, uvádza, že väčšina užívala warfarín). Medián hodnoty INR u pacientov s recidívou ischemickej mozgovej príhody na liečbe warfarínom bol 1,57. Autori predpokladajú, že na výsledku sa podieľa predovšetkým neadekvátna adhérenca k liečbe (Tanaka et al., 2020).

V súčasnosti neexistujú randomizované štúdie, z ktorých by bolo možné vyvodit' jednoznačné závery. Dôležitá je dôkladná anamnéza (adherencia k liečbe), a ak je možné, tak stanovenie plazmatickej koncentrácie DOAK v čase vzniku iCMP, zhodnotenie možných farmakokinetických interakcií a kompenzácia všeobecných vaskulárnych rizikových faktorov, keďže u pacienta so známou fibriláciou predsieni nemusí ísť o kardioembolickú etiológiu príhody.

Rizikové skupiny

Vyšší vek, riziko pádu či cerebrálna amyloidová angiopatia (CAA) sú často považované za faktory kontraindikujúce liečbu perorálnymi antikoagulanciami.

Positívny efekt v prevencii ischemickej CMP bol preukázaný aj u pacientov vo vyššom veku (> 75 rokov) pri porovnávaní DOAK a warfarínu. Významne nižšie riziko intracerebrálneho krvácania bolo zaznamenané pri všetkých DOAK v porovnaní s warfarínom. Ukázal sa aj významný vplyv veku na zvýšené riziko závažného extracerebrálneho krvácania pri liečbe dabigatranom. Tento jav nebol dokázaný pri liečbe apixabanom, rivaroxabanom a edoxabanom.

CAA je ochorenie malých tepien asociované so zvýšeným rizikom ischemických aj hemoragických cievnych mozgových príhod, ktorého zastúpenie v populácii sa vekom zvyšuje. Typický je nález povrchovej kortikálnej hemosiderózy a cerebrálnych mikrokrvácaní pri MR (magnetic resonance) zobrazení moz-

Tab. 3. Príklady na hodnotenie rizika pádov (upravené podľa Steffel et al., 2021)

(A) Vysoké riziko pádov prítomnosť jedného alebo viacerých z nasledujúcich faktorov				
■ Anamnéza pádov ■ Slabosť dolných končatín ■ Poruchy rovnováhy ■ Kognitívne poruchy ■ Ortostatická hypotenzia ■ Užívanie psychotropných liekov ■ Ťažká artritída ■ Závraty				
(B) Hodnotenie pravdepodobnosti pádov 1 bod za každé „áno“				
■ Predchádzajúce pády	áno/nie			
■ Lieky	áno/nie			
■ > 4				
■ psychotropné lieky	áno/nie			
■ Nízka zraková ostrosť	áno/nie			
■ Znížená citlivosť	áno/nie			
■ Near tandem stand test* 10 s	áno/nie			
■ Alternate step test* 10 s	áno/nie			
■ Sit to stand test* 12 s	áno/nie			
Skóre	0–1	2–3	4–5	6+
Ročná pravdepodobnosť pádu	7 %	13 %	27 %	49 %

*Near tandem stand test – pacient sa postaví tak, aby mal jednu nohu pred druhou (zvoľí si sám), medzi nohami bude v laterálnom aj predozadnom smere 2,5 cm, stojí so zatvorenými očami.

*Alternate step test – pacient nastupuje na schodík (stoliček) striedavo celým chodidlom bez držania.

*Sit to stand test – pacient vstáva zo stoličky do staja bez pomoci horných končatín.

gu. Neexistujú jednoznačné terapeutické postupy, pretože ochorenie samotné výrazne zvyšuje riziko intracerebrálneho krvácania. Odporúča sa dôsledné a individuálne zváženie rizika krvácania a trombembolizmu pred začiatkom liečby. Možnosťou je aj endovaskulárny uzáver uška ľavej predsene (Klijn et al., 2019; Fusco et al., 2024; Merella et al., 2023). Izolovaný nález mikrokrvácaní by však nemal byť faktor, ktorý priamo kontraindikuje anti-koagulačnú liečbu (Steffel et al., 2021).

Riziko pádu sa s vekom zvyšuje, pričom obavy z intrakraniálneho krvácania sú často považované za kontraindikáciu anti-koagulačnej liečby. Veľké štúdie zamerané

na liečbu apixabanom (ARISTOTLE Trial – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) a rivaroxabanom (ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis – Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) analyzovali aj podskupinu pacientov s rizikom pádov. V tejto podskupine bolo zachytené vyššie zastúpenie fraktúr, závažných život ohrozujúcich krvácaní vrátane intrakraniálnych a úmrtí. Edoxaban bol v porovnaní s warfarínom asociovaný s nižším rizikom závažných krvácaní, pričom riziko pri užívaní apixabanu a warfarínu bolo porovnateľné (Steffel et al., 2016; Rao et al., 2018). Metaanalýza z roku 2022 hodnotiaca rizikovosť pacientov s fibriláciou predsiení, perorálnou antikoagulačnou liečbou a pádmi konštatovala, že pacienti s pádmi majú vyššie riziko ischemickej CMP, systémového embolizmu, závažných krvácaní vrátane intracerebrálnych a mortality ako pacienti na antikoagulačnej liečbe bez pádov. Antikoagulovaní pacienti s pádmi boli v hranične významne vyššom riziku závažných krvácaní v porovnaní so skupinou bez antikoagulačnej liečby a pádmi. Nebol však signifikantný rozdiel v incidencii trombembolických komplikácií, intracerebrálneho krvácania či mortality. DOAK sú spojené s nižším rizikom závažných krvácaní vrátane intracerebrálnych v porovnaní s warfarínom (Sarathy et Cruces, 2022). Podľa odporúčaní EHRA by pád nemal byť kontraindikáciou liečby DOAK. Odporúča sa realizácia opatrení na elimináciu rizika krvácania (napr. vysadenie protidoštičkovej liečby) a rizika pádov (Steffel et al., 2021). Tabuľka 3 uvádza možnosti zhodnotenia rizika pádu u pacienta. V zásade tak možno konštatovať, že dnes nie sú k dispozícii adekvátne dáta, na základe ktorých by bol zrejmý terapeutický postup v rizikových skupinách pacientov.

Antidotum

V kritických prípadoch poznáme látky schopné zvrátiť efekt perorálnej antikoagu-

lačnej liečby. Pri predávkovaní warfarínom je dobre známe použitie vitamínu K, prípadne podanie čerstvej zmrazenej plazmy. Aj pre DOAK sú už v súčasnosti k dispozícii špecifické antidotá. Prvé z nich je idarucizumab, špecifické antidotum viažuce sa na dabigatran, druhým je adnaxanet alfa, špecifické antidotum schopné počas podávania neutralizovať inhibitory antiXa, konkrétne apixaban a rivaroxaban. Antidotá sa podávajú intravenózne. Indikáciou na podanie tejto terapie sú pri warfaríne závažné život ohrozujúce krvácania, ako aj akútne či plánované chirurgické výkony. Pri idarucizumabe sú indikáciou neodkladné chirurgické a urgentné operácie, závažné život ohrozujúce krvácania. Je určený aj pre pacientov s akútnou ischemickou CMP indikovaných na podanie trombolytickej liečby pred jej podaním. Indikáciou na podanie adnaxanet alfa je závažné život ohrozujúce alebo nekontrolované krvácanie.

Záver

Rozhodnutie o výbere správnej liečby a jej načasovanie u pacientov s fibriláciou predsiení po prekonaní ischemickej cievnej mozgovej príhody sa môže na prvý pohľad zdať jednoduché, v skutočnosti je ale potrebné zváženie mnohých faktorov, ktoré môžu pre pacienta predstavovať riziko. Dôležité je začať s liečbou, čím skôr je to možné, aby sme znížili riziko recidívy ischemickej CMP a systémového embolizmu. Nielen pri liečbe warfarínom, ale aj pri liečbe DOAK je potrebné zvážiť niektoré farmakokinetické špecifiká. V určitých situáciách je nevyhnutné podávanie redukovanej dávky, aby sme znížili riziko krvácaných komplikácií. Redukovať dávku bez jednoznačnej indikácie však nie je vhodné, pretože tým zvyšujeme riziko recidívy ischemickej príhody. Na to, ako postupovať v mnohých klinických situáciách, s ktorými sa v klinickej praxi stretávame, nemáme dostatok informácií z klinických štúdií, preto je pri voľbe liečebného postupu esenciálny individuálny prístup.

LITERATÚRA

- Altavilla R, Caso V, Bandini F, et al. Anticoagulation After Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2019;50(8):2093–2100.
- Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e017559.
- Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus Later An-

ticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2411–2421.

- Fusco L, Palamà Z, Scarà A, et al. Management of cerebral amyloid angiopathy and atrial fibrillation: We are still far from precision medicine. *World J Cardiol*. 2024;16(5):231–239.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients

with non-valvular atrial fibrillation: executive summary†. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094–2106.

- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2137–2149.

7. Hindsholm MF, García Rodríguez LA, Brandes A, et al. Recurrent Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation While Receiving Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol.* 2024;81(8):805-813. doi:10.1001/jamaneurol.2024.1892.
8. Hsieh MT, Liu CH, Lin SH, et al. Recurrent Ischemic Stroke and Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With Ischemic Stroke Despite Direct Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2023;54(4):e145-e146.
9. Ip YMB, Lau KK, Ko H, et al. Association of Alternative Anticoagulation Strategies and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke While Taking a Direct Oral Anticoagulant. *Neurology.* 2023;101(4):e358-e369.
10. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *J Pers Med.* 2019;9(1):7.
11. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7).
12. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198-223.
13. Lin S, Liao Y, Tang S, Lin CC, Wang C. Changing or Retaining Direct Oral Anticoagulant After Ischemic Stroke Despite Direct Oral Anticoagulant Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(3):e032454.
14. Merella P, Casu G, Chessa P, Atzori E, Bandino S, Deiana G. When Atrial Fibrillation Meets Cerebral Amyloid Angiopathy: Current Evidence and Strategies. *J Clin Med.* 2023;12(24):7704.
15. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):550-561.
16. Nosál V, Petrovičová A, Škorňová I, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients at the time of embolic stroke: a pilot prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):557-564.
17. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, et al. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation.* 2022;146(14):1056-1066.
18. Paciaroni M, Caso V, Romoli M, et al. Anticoagulation in acute ischemic stroke patients with mechanical heart valves: To bridge or not with heparin. The ESTREM study. *Eur Stroke J.* Published online July 15, 2023.
19. Polymeris AA, Meinel TR, Oehler H, et al. Aetiology, secondary prevention strategies and outcomes of ischaemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(6):588-598.
20. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131(3):269-275.e2.
21. Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescure C, et al. Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLOS ONE.* 2019;14(3):e0213940.
22. Sarathy PP, Cruces F. 658 THE RISK OF ANTICOAGULATION IN ELDERLY FALLERS WITH ATRIAL FIBRILLATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Age Ageing.* 2022;51(Supplement_1):afac036.658.
23. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Eur.* 2021;23(10):1612-1676.
24. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(11):1169-1178.
25. Tanaka K, Koga M, Lee KJ, et al. Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke Patients With Prior Anticoagulation Have Higher Risk for Recurrent Stroke. *Stroke.* 2020;51(4):1150-1157. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027275.
26. Xu Y, Liu C, Li W, et al. Efficacy and safety of early anticoagulation after endovascular treatment in patients with atrial fibrillation. *Stroke Vasc Neurol.* 2023;8(5):405-412.