

Mozkové hemoragie a antikoagulační léčba

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Antikoagulační léčba je využívána v prevenci a terapii trombózy a tromboembolizmu a komplikací s nimi spojených, včetně prevence ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). K tomuto účelu jsou využívány nejčastěji warfarin, heparin (včetně nízkomolekulárního), ale také nová antikoagulantia (např. dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban). Užití antikoagulantů může být komplikováno hemoragií, a to včetně spontánní intracerebrální hemoragie (SICH). Pokud dojde k rozvoji SICH u pacienta na perorální antikoagulaci, jsou indikovány okamžité ukončení antikoagulace a snaha o co nejrychlejší normalizaci koagulačních parametrů. Při rozhodování o indikaci dlouhodobé antikoagulační terapie v sekundární prevenci iktu u pacientů po prodělané SICH je nutné porovnat riziko recidivy SICH oproti riziku ischemické cévní příhody.

Klíčová slova: mozkové krvácení, antikoagulační léčba, warfarin, nová perorální antikoagulantia, ischemická cévní mozková příhoda, prevence.

Intracerebral hemorrhage and anticoagulation therapy

Anticoagulation therapy is being used in the prevention and therapy of thrombosis and thromboembolism and of related complications, including the prevention of ischemic stroke. Warfarin, heparin (including low-molecular-weight one), but also new oral anticoagulants (e. g. dabigatran, rivaroxaban or apixaban) are being used most frequently for this purpose. The use of anticoagulants may be complicated by hemorrhage, including spontaneous intracerebral hemorrhage (SICH). In the case of the occurrence of SICH in patient on oral anticoagulation, immediate discontinuation of anticoagulation and effort for the most rapid normalization of coagulation parameters are indicated. During decision making about the indication of long-term anticoagulation in the secondary prevention of stroke in patients with a history of SICH, comparison of the risk of SICH recurrence and the risk of ischemic vascular disease is needed.

Key words: intracerebral hemorrhage, anticoagulant therapy, warfarin, new oral anticoagulants, ischemic stroke, prevention.

Neurol. praxi 2014; 15(2): 83–88

Seznam zkratk

ACM – arteria cerebri media

AH – arteriální hypertenze

AHA/ASA – American Heart Association/
American Stroke Association

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke
and Other Thromboembolic Events in Atrial
Fibrillation

ASA – kyselina acetylsalicylová

CMP – cévní mozková příhoda

CrCl – clearance kreatininu

DM – diabetes mellitus

EF – ejekční frakce

EMA – European Medicines Agency

EP – embolie plic

ESO – European Stroke Organisation

FS – fibrilace síní

HŽT – hluboká žilní trombóza

ICHs – ischemická choroba srdeční

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda

INR – international normalized ratio

IVT – intravenózní trombolýza

LK – levá komora

LMWH – low-molecular-weight heparin

NYHA – New York Heart Association

RE-LY – Randomized Evaluation of Long-Term
Anticoagulation Therapy

RF – rizikový faktor

ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct
Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin
K Antagonism for Prevention of Stroke and
Embolism Trial in Atrial Fibrillation

RR – relativní riziko

SICH – spontánní intracerebrální hemoragie

TIA – tranzitorní ischemická ataka

Úvod

Antikoagulační léčba se uplatňuje v prevenci a terapii trombózy a tromboembolizmu a komplikací s nimi spojených. K tomuto účelu jsou využívány nejčastěji warfarin sodný, heparin (především nízkomolekulární – low-molecular-weight heparin [LMWH]), ale také nová antikoagulantia (např. dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban). Užití antikoagulantů může být komplikováno hemoragií, a to včetně mozkové. Samostatnou problematiku pak představují provedení intravenózní trombolýzy (IVT) v rámci terapie akutní fáze ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) pacientům na perorální antikoagulační terapii, ale také léčba pacientů, u kterých došlo při užívání antikoagulační terapie k rozvoji spontánní intracerebrální hemoragie (SICH).

Článek seznamuje čtenáře s indikací antikoagulační léčby warfarinem i novými antikoagulanty v prevenci ischemického iktu a zmiňuje také problematiku intravenózní trombolýzy

a spontánních intracerebrálních hemoragií u pacientů léčených antikoagulací.

Indikace antikoagulační léčby v primární prevenci ischemického iktu

Nezávislým rizikovým faktorem iCMP je fibrilace síní (FS). Antitrombotická terapie se v prevenci tromboembolizmu (tedy včetně primární prevence iCMP) doporučuje všem pacientům s nevalvulární FS kromě těch, jejichž riziko je nízké (muži i ženy mladší 65 let a izolovaná FS), nebo existují-li kontraindikace této terapie. Výběr antitrombotické léčby by měl být založen na absolutním riziku CMP/tromboembolizmu, riziku krvácení a čistém klinickém přínosu pro daného pacienta. Jako nástroj k hodnocení rizika CMP u nevalvulární FS se doporučuje skóre CHA₂DS₂-VASc (tabulka 1). Perorální antikoagulační terapie se doporučuje u pacientů se skóre CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, pokud nejsou přítomny kontraindikace. U pacientů se skóre CHA₂DS₂-VASc = 1 je třeba tuto terapii zvážit na základě stanovení rizika krvácivých komplikací a preference pacienta, a to s výjimkou žen mladších 65 let s izolovanou FS, u kterých je jediným rizikovým faktorem pohlaví. K perorální antikoagulační terapii je možno použít warfarin (s úpravou dávky k dosažení hodnoty international normalized ratio [INR] 2,0–3,0) nebo nová antikoagulantia, o nichž je

Tabulka 1. Skóre CHA₂DS₂-VASc

Rizikový faktor	Body
C městnavé srdeční selhání	1
H hypertenze	1
A ₂ věk ≥ 75 let	2
D diabetes mellitus	1
S2 anamnéza CMP/TIA	2
V cévní onemocnění (anamnéza infarktu myokardu, postižení periferních tepen, sklerotické postižení aorty)	1
A věk 65 – 74 let	1
Sc ženské pohlaví	1

C – congestive heart failure; H – hypertension; A – age; D – diabetes mellitus; S – history of stroke or transient ischemic attack; V – vascular disease; A – age; Sc – sex category

CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka

Tabulka 2. Indikace nových antikoagulancií v prevenci ischemického iktu

Preparát	Indikace
dabigatran etexilát	dospělí pacienti s nevalvulární FS s ≥ 1 RF CMP, TIA nebo systémová embolie v anamnéze EF LK < 40 % symptomatické srdeční selhání třídy NYHA ≥ II věk ≥ 75 let věk ≥ 65 let + 1 z následujících onemocnění: DM, ICHS nebo AH
rivaroxaban	dospělí pacienti s nevalvulární FS s ≥ 1 RF městnavé srdeční selhání AH věk ≥ 75 let DM prodělaná CMP nebo TIA
apixaban	dospělí pacienti s nevalvulární FS s ≥ 1 RF předchozí CMP nebo TIA věk ≥ 75 let AH DM symptomatické srdeční selhání třídy NYHA ≥ II

AH – arteriální hypertenze; CMP – cévní mozková příhoda; DM – diabetes mellitus; EF – ejekční frakce; FS – fibrilace síní; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; NYHA – New York Heart Association; RF – rizikový faktor; TIA – tranzitorní ischemická ataka

pojednáno v samostatné kapitole. Jestliže pacient jakoukoliv perorální antikoagulaci odmítá, je třeba zvážit antiagregační terapii kombinací kyseliny acetylsalicylové (ASA) 75–100 mg denně a klopidoogrelu 75 mg denně (při nízkém riziku krvácení) nebo samotnou ASA 75–325 mg denně, jejíž účinnost je však nižší (Camm et al.; ESC Committee for Practice Guidelines, 2012).

Indikace antikoagulační léčby warfarinem v sekundární prevenci ischemického iktu

V rámci sekundární prevence je perorální antikoagulace (s cílovou hodnotou INR 2,0–3,0) doporučena po iCMP ve spojitosti s FS a také u pacientů s kardioembolickým iktem bez spojitosti s FS, pokud je vysoké riziko jeho recidivy. Antikoagulancia nejsou indikována po nekardioemboligenním is-

chemickém iktu s výjimkou specifických situací, jako jsou ateromy aorty, fuziformní aneurysma bazilární tepny, cervikální arteriální disekce, foramen ovale patens za přítomnosti potvrzené hluboké žilní trombózy nebo aneurysmatu septa síní. Perorální antikoagulace však není indikována u pacientů s komorbiditami, jako jsou pády, špatná spolupráce, nekontrolovaná epilepsie nebo gastrointestinální krvácení, přičemž vyšší věk samotný není kontraindikací jejího podávání. Pokud je perorální antikoagulace kontraindikována, je doporučeno podání kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu (The ESO Executive Committee and the ESO Writing Committee, 2008).

Tato doporučení ESO vycházejí ze zjištění, že perorální antikoagulace (s cílovou hodnotou INR 2,0–3,0) snižuje riziko recidivy iCMP u pacientů s nevalvulární FS (ať už permanentní-

ho, chronického nebo paroxysmálního typu) a u většiny dalších kardiálních zdrojů embolizace. Antikoagulace by měla být užívána dlouhodobě nebo alespoň 3 měsíce po kardioemboligenním iktu v důsledku infarktu myokardu. Diskuze o optimálním čase zahájení perorální antikoagulace je kontroverzní. Po tranzitorní ischemické atace nebo drobné iCMP je možno ji začít podávat ihned, ale po větším iktu s významným infarktem na neurozobrazování (např. v rozsahu více než 1/3 povodí a. cerebri media [ACM]) by se mělo počkat několik týdnů (např. 4). Toto rozhodnutí je však nutno individualizovat. Antikoagulace může být přínosná také u pacientů s ateromatem aorty, fuziformním aneurysmatem bazilární tepny nebo cervikální disekcí (The ESO Executive Committee and the ESO Writing Committee, 2008).

Léčba warfarinem má však řadu limitací, mezi které patří například nepředvídatelná odpověď pacientů na léčbu včetně rezistence na warfarin (tyto limitace lze částečně eliminovat genetickým vyšetřením pacientů před zahájením léčby), pomalý nástup a odeznívání účinku, úzké terapeutické okno, nutnost laboratorního monitorování léčby, u některých pacientů nutnost častého upravování dávky, četné potravinové a lékové interakce. Právě tyto limitace vedly k vývoji nových antikoagulancií.

Indikace antikoagulační léčby novými antikoagulancií v prevenci ischemického iktu

Mezi nová antikoagulancia schválená pro použití v prevenci iCMP patří dabigatran etexilát (přímý inhibitor trombinu) a dále rivaroxaban a apixaban (přímé inhibitory faktoru Xa). Jejich indikace v uvedené oblasti a také dávkování jsou uvedeny v tabulce 2 a tabulce 3. U všech tří preparátů je nutná opatrnost u pacientů s renální insuficiencí. Například v případě dabigatranu je nutno u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu [CrCL] 30–50 ml/min) na základě posouzení rizika tromboembolie a krvácení volit mezi dávkou základní (150 mg 2× denně) a sníženou (110 mg 2× denně). U pacientů s CrCL < 30 ml/min je pak podávání dabigatranu kontraindikováno. Rivaroxaban je podáván ve snížené dávce (15 mg 1× denně) pacientům se středně závažnou (CrCL 30–49 ml/min) nebo závažnou (CrCL 15–29 ml/min) renální nedostatečností a kontraindikován je u pacientů s CrCL < 15 ml/min. Apixaban je pak kontraindikován při renální nedostatečnosti s CrCL < 25 ml/min (Příloha I – Souhrn údajů u přípravku Eliquis 2012, Příloha I – Souhrn údajů

Tabulka 3. Dávkování nových antikoagulancií v prevenci ischemického iktu

Preparát	Dávka	Indikace dávky
dabigatran etexilát	150 mg 2 × denně	základní dávka
	110 mg 2 × denně	věk ≥ 80 let
		současné užívání verapamilu
	110 nebo 150 mg 2 × denně (na základě posouzení rizika tromboembolie a krvácení)	věk 75–80 let
		středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30–50 ml/min)
		gastritida, ezofagitida nebo gastroezofageální reflux
		ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení
rivaroxaban	20 mg 1 × denně	základní dávka
	15 mg 1 × denně	středně závažná (CrCL 30–49 ml/min) nebo závažná (CrCL 15–29 ml/min) renální nedostatečnost
apixaban	5 mg 2 × denně	základní dávka
CrCl – clearance kreatininu		

ju u přípravku Pradaxa 2012, Příloha I – Souhrn údajů u přípravku Xarelto 2011). Je však nutno zdůraznit, že uvedené indikace vycházejí z oficiálních Souhrnů údajů o přípravku a před jejich nasazením do medikace je nutno zkontrolovat aktuální podmínky jejich úhrady stanovené odlišně v České republice a ve Slovenské republice.

Indikace a dávkování těchto nových antikoagulancií jsou založeny na výsledcích provedených klinických studií. První z těchto studií byla studie Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY), ve které byla srovnána dlouhodobá účinnost a bezpečnost dabigatranu s adjustovanou dávkou warfarinu (INR v rozmezí 2,0–3,0) v prevenci CMP a systémové embolizace u rizikových pacientů s nevalvulární FS. Podávání dabigatranu v dávce 150 mg 2 × denně bylo ve srovnání s warfarinem spojeno se snížením relativního rizika CMP a systémové embolizace o 34 % (1,11 % versus 1,69 % ročně), snížením relativního rizika iCMP o 24 % (0,92 % versus 1,20 % ročně) a snížením relativního rizika úmrtí z vaskulární příčiny o 15 % (2,28 % versus 2,69 % ročně). Účinnost dabigatranu podávaného v dávce 110 mg 2 × denně pak byla v tomto ohledu srovnatelná s warfarinem (Connolly et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators, 2009). V další provedené studii, kterou byla studie Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF), byla porovnávána účinnost a bezpečnost rivaroxabanu opět s adjustovanou dávkou warfarinu (INR v rozmezí 2,0–3,0) u rizikových pacientů s nevalvulární FS. Podávání rivaroxabanu v dávce 20 mg denně bylo ve srovnání s warfarinem spojeno se snížením rizika CMP a systémové embolizace o 21 %

(1,7 % versus 2,2 % ročně) a snížením rizika CMP, embolizace mimo CNS a úmrtí z vaskulární příčiny o 14 % (3,11 % versus 3,63 % ročně). V prevenci samotné iCMP byl v této studii rivaroxaban podobně účinný jako warfarin (Patel et al.; ROCKET AF Investigators, 2011). Účinnost a bezpečnost apixabanu byla srovnávána s adjustovanou dávkou warfarinu (INR v rozmezí 2,0–3,0) v prevenci CMP a systémové embolizace u rizikových pacientů s nevalvulární FS ve studii Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE). Při léčbě apixabanem v dávce 5 mg 2 × denně bylo oproti warfarinu relativní riziko CMP a systémové embolizace nižší o 21 % (1,27 % versus 1,60 % ročně), relativní riziko jakékoliv CMP o 21 % (1,19 % versus 1,51 % ročně) a riziko CMP, systémové embolizace a úmrtí z jakékoliv příčiny bylo nižší o 11 % (4,49 % versus 5,04 % ročně) (Granger et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators, 2011).

Intravenózní trombolýza u pacientů léčených antikoagulancií

Menší studie prokázaly, že pacienti užívající warfarin sodný nemají zvýšené riziko rozvoje SICH po provedení IVT, pokud je u nich hodnota INR pod 1,7 (Vergouwen et al., 2011; Xian et al., 2012), což bylo zohledněno v doporučeních American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), podle kterých je kontraindikací IVT užívání warfarinu sodného jen v případě, že je u nich hladina INR nad 1,7. Kontraindikací IVT je také podávání heparinu v posledních 48 hodinách, pokud aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) převyšuje horní hranici normálních laboratorních hodnot (Adams et al.; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council;

Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups, 2007). V případě pacientů léčených novými antikoagulancií (např. dabigatranem, rivaroxabanem nebo apixabanem) pak existuje doporučení European Medicines Agency (EMA) pouze pro dabigatran a apixaban. Podle tohoto doporučení lze zvážít užití fibrinolytik při léčbě akutní iCMP u pacientů léčených dabigatranem s hodnotami dilutovaného trombinového času, ecarinového testu nebo aPTT nepřesahujícími horní hranice normy místních referenčních hodnot (Příloha I – Souhrn údajů u přípravku Pradaxa 2012). U pacientů léčených apixabanem není současné podání trombololytika doporučeno (Příloha I – Souhrn údajů u přípravku Eliquis 2012). Pro pacienty léčené rivaroxabanem však nejsou k dispozici žádné údaje stran jejich možné léčby IVT, a proto je u nich IVT také kontraindikována (Příloha I – Souhrn údajů u přípravku Xarelto 2011). Situace je ještě komplikovanější v případě, kdy u pacienta s iCMP, u kterého lze předpokládat indikaci antikoagulační léčby (např. pacient s FS), není k dispozici (např. pro fatickou poruchu) údaj o tom, zda antikoagulancia užívá či nikoliv. Zatímco v případě terapie warfarinem sodným je možno vyšetřit hodnotu INR, v případě nových antikoagulancií není jejich eventuální užívání standardně prováděným laboratorním vyšetřením možno potvrdit ani vyvrátit.

Spontánní intracerebrální hemoragie u pacientů léčených antikoagulancií

Antikoagulační terapie je příčinou 4–20 % SICH a zvyšuje riziko rozvoje 8 × až 11 × ve srovnání se stejně starými osobami neléčenými antikoagulancií. U pacientů na perorální antikoagulaci činí při hodnotách INR mezi 2,0 a 4,5 roční riziko rozvoje SICH 0,3–3,7 % ve srovnání s 0,1 % v placebové skupině. Každé zvýšení hodnoty INR o 0,5 zvyšuje riziko rozvoje významného (intrakraniálního nebo fatálního) krvácení 1,4 ×. U pacientů se SICH léčených perorálními antikoagulancií bylo zjištěno riziko recidivy krvácení do 7 dnů od rozvoje hemoragie 54 %, zatímco u pacientů se SICH bez léčby perorálními antikoagulancií činilo toto riziko pouze 16 %. Navíc u pacientů s rozvojem SICH na perorální antikoagulaci má krvácení horší prognózu s větším objemem hematomu a je spojeno s vyšší úmrtností než u pacientů se SICH bez perorální antikoagulace a užívání warfarinu sodného je

u pacientů se SICH spojeno s horším výsledným klinickým stavem a vyšší 3měsíční mortalitou (Steiner et al., 2006; Morgenstern et al.; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing, 2010).

Pokud se týká rizika rozvoje SICH u pacientů léčených novými antikoagulanty, tak z výsledků studie RE-LY vyplývá, že dabigatran je významně bezpečnější než warfarin, přičemž relativní riziko SICH bylo nižší při jeho užívání jak v dávce 110 mg 2 × denně (0,12 % versus 0,38 % ročně, tj. snížení RR o 69 %), tak i v dávce 150 mg 2 × denně (0,10 % versus 0,38 % ročně, tj. snížení RR o 74 %) (Connolly et al.; RE-LY Steering Committee et Investigators, 2009). Relativní riziko rozvoje SICH je ve srovnání s warfarinem podle výsledků studie ROCKET AF nižší při terapii rivaroxabanem v dávce 20 mg denně o 41 % (0,26 % versus 0,44 % ročně) (Patel et al.; ROCKET AF Investigators, 2011) a podle výsledků studie ARISTOTLE při léčbě apixabanem v dávce 5 mg 2 × denně o 49 % (0,24 % versus 0,47 % ročně) (Granger et al.; ARISTOTLE Committees et Investigators, 2011).

Pokud dojde k rozvoji SICH u pacienta na perorální antikoagulaci warfarinem s hladinou INR > 1,4, jsou indikovány okamžité ukončení antikoagulace a snaha o co nejrychlejší normalizaci INR (Hanley, 2004) (podáním čerstvě mražené plazmy nebo koncentrátu protrombinového komplexu, s přidáním vitamínu K) s opakovanými kontrolami koagulačních faktorů. (Steiner et al., 2006). Neexistují přitom žádné randomizované studie, které by jejich účinnost přímo srovnávaly (Fredriksson et al., 1992; Goldstein et al., 2006; Sjöblom et al., 2001). Podání vitamínu K má přitom pouze doplňkový efekt k jiné, rychleji účinkující léčbě, protože i při jeho intravenózním podání dochází k úpravě INR v řádu hodin (Lubetsky et al., 2003). Účinnost čerstvě mražené plazmy je pak omezena rizikem alergických a infekčních transfuzních reakcí a také objemem vyžadovaným k dosažení normalizace INR. V jedné studii bylo zjištěno, že u 17 % pacientů nebylo dosaženo hodnoty INR ≤ 1,4 ani za 24 h po podání čerstvě mražené plazmy (Goldstein et al., 2006). Koncentrát protrombinového komplexu obsahuje kromě faktoru IX také faktory II, VII a X. Jeho výhodou je vysoká koncentrace koagulačních faktorů v malém objemu a také fakt, že při jeho výrobě dochází k inaktivaci infekčních agens. V několika studiích byla u pacientů léčeným perorálními antikoagulanty zaznamenána po podání koncentrátu protrombinového komplexu rychlá normalizace INR (v řádu minut). I když jeho podání může teoreticky vést ke zvýšení rizika trombo-

tických komplikací, toto riziko se jeví relativně nízké (Leissinger et al., 2008). Rychlejší korekce INR byla zaznamenána po kombinovaném podání koncentrátu protrombinového komplexu a vitamínu K ve srovnání s kombinovaným podáním čerstvě mražené plazmy a vitamínu K, avšak bez rozdílů ve výsledném klinickém stavu (Fredriksson et al., 1992; Sjöblom et al., 2001). V jedné randomizované studii bylo u pacientů s rozvojem SICH na perorální antikoagulaci srovnáno podání čerstvě mražené plazmy samotné a v kombinaci s koncentrátem protrombinového komplexu, přičemž po jeho přidání došlo k signifikantnímu zkrácení doby dosažení úpravy INR. Pacienti léčení uvedenou kombinací přitom vyžadovali podání menšího objemu čerstvě mražené plazmy. I když nebyl zaznamenán rozdíl ve výsledném klinickém stavu, u pacientů léčených samotnou čerstvě mraženou plazmou bylo zaznamenáno více nežádoucích účinků, primárně spojených s přetížením oběhu tekutinami (Boulis et al., 1999; Steiner et al., 2006; Morgenstern et al.; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing, 2010).

Pokud se týká prevence rozvoje hluboké žilní trombózy (HŽT) a embolie plic (EP) u pacientů se SICH, pak subkutánně podaný heparin a LMWH jejich riziko sice snižují, je ovšem možné, že tento přínos může být převážen rizikem rozvoje hemoragických komplikací. U těchto pacientů by proto heparin/LMWH neměly být v prvních dnech po krvácení podávány vůbec (v těchto dnech by měla být využívána pouze zařízení zajišťující intermitentní pneumatickou kompresi dolních končetin) a v dalších dnech (za 1 až 4 dny od rozvoje hemoragie) pouze u imobilních pacientů s rizikem rozvoje HŽT a EP, a to v poloviční dávce oproti běžné a za laboratorních kontrol antikoagulace. Pouze v jedné malé studii byl pacientům se SICH podáván subkutánně heparin (v dávce 5 000 j.) již 2. den. U těchto pacientů pak byla signifikantně nižší incidence EP ve srovnání s pacienty, kterým byl heparin subkutánně podáván až od 4. nebo 10. dne, přičemž počet intrakraniálních hemoragií nebyl při časném podání heparinu vyšší. U pacientů se SICH, kteří jsou neurologicky ve stabilním stavu, tak může být podávání nízké dávky heparinu (nebo LMWH) subkutánně zahájeno druhý den po rozvoji SICH (Steiner et al., 2006; Morgenstern et al.; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing, 2010).

Při rozhodování o indikaci dlouhodobé antikoagulační terapie v sekundární prevenci iktu u pacientů po prodělané SICH je nutné porovnat

riziko recidivy SICH oproti přítomnosti ischemických chorob respektive riziku rozvoje ischemické příhody. Antikoagulační terapie přitom může být zřejmě přínosnější u pacientů po hluboce uložené hemisferální SICH, u kterých je současně vysoké riziko rozvoje tromboembolického iktu a nízké riziko recidivy SICH (Eckman et al., 2003). Riziko recidivy SICH je obecně vyšší u hemisferálních SICH, starších osob, při pokračující perorální antikoagulaci, přítomnosti alel 2 nebo 4 apolipoproteinu E a při vyšším výskytu mikrokrvácení na magnetické rezonanci mozku. Opětovné zahájení antikoagulační terapie je bezpečnější po SICH jiné než hemisferální lokalizace, tj. v zadní jámě lební. Antikoagulační terapii po předchozí SICH je za výše uvedených okolností možno eventuálně znovu nasadit za 10 – 14 dnů po SICH (Steiner et al., 2006; Morgenstern et al.; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing, 2010).

Závěr

Antikoagulační léčba představuje účinnou prevenci a terapii trombózy a tromboembolizmu, může však být spojena s rizikem rozvoje spontánní intrakraniální hemoragie. Nová perorální antikoagulantia představují účinnou a stran rozvoje mozkové hemoragie bezpečnější alternativu k warfarinu.

Literatura

1. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijlicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
2. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113–1118.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Saveliev I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorennek B, Hatala R, Heidbüchel H, Heldal M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrikakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. 2012 focused update of the ESC

Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747.

4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151.

5. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke 2003; 34: 1710–1716.

6. Fredriksson K, Norrving B, Strömblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. Stroke 1992; 23: 972–977.

7. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph A, Engel C, Snider R, Smith EE, Greenberg SM, Rosand J. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. Stroke 2006; 37: 151–155.

8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdar M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

9. Hanley JP. Warfarin reversal. J Clin Pathol 2004; 57: 1132–1139.

10. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. Am J Hematol 2008; 83: 137–143.

11. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Arch Intern Med 2003; 163: 2469–2473.

12. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messé SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2010; 41: 2108–2129.

13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–891.

14. Příloha I – Souhrn údajů u přípravku Eliquis. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.

15. Příloha I – Souhrn údajů u přípravku Pradaxa. Available from: URL: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.

16. Příloha I – Souhrn údajů u přípravku Xarelto. Available from: URL: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.

17. Sjöblom L, Hårdemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlén M, Samuelsson M, Stigendal L, Stockenberg D, Taghavi A, Wallrup L, Wallvik J. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. Stroke 2001; 32: 2567–2574.

18. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovasc Dis 2006; 22: 294–316.

19. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457–507.

20. Vergouwen MD, Casaubon LK, Swartz RH, Fang J, Stampelcoski M, Kapral MK, Silver FL; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. Stroke 2011; 42: 1041–1045.

21. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. JAMA 2012; 307: 2600–2608.

Článek doručen redakci: 11. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2013

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO

Neurologická klinika LF UP

a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

herzig.roman@seznam.cz

