

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 koncentráciu, 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 antikoagulantov

V klinickej praxi sa však nestretávame len s pacientom s ischemickou CMP, u ktorého sme fibriláciu predsiení zachytili a potrebujeme zvoliť adekvátnu terapiu. V poslednom období je intenzívne diskutovanou témou ischemických CMP, ku vzniku ktorých dochádza práve u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí už perorálnu antikoagulačnú liečbu užívajú. Po zvládnutí akútneho stavu pacienta je otáznym ďalším postupom sekundárnej prevencie. Pri valvulárnej fibrilácii predsiení a mechanickej náhrade chlopne je rozhodnutie o liečbe jednoznačné, pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení 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 zámene 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 rekurencie 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 predsiení 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 predsiení 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 predsiení 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 vyvodiť jednoznačné závery. Dôležitá je dôkladná anamnéza (adhérenca 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 predsiení nemusí ísť o kardioembolickú etiológiu príhody.

## Rizikové skupiny

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

Positívny efekt v prevencii ischemickej CMP bol preukázaný aj u pacientov vo vyššom veku (> 75 rokov) pri porovnaní 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-