proLékaře.cz | 6.5.2024



## L2 CEREBROVASKULÁRNE OCHORENIA

### L2-1 Nové perspektivy antikoagulační terapie v prevenci ischemického iktu

Bauer J
*Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze*

Antikoagulační léčba má své významné postavení jak v primární, tak i v sekundární prevenci ischemického iktu. Základním lékem je dnes stále warfarin. Jde o lék velmi účinný, má ale i svá nezanedbatelná rizika, především nebezpečí hemoragických komplikací, kdy léčbou navozená perzistentní koagulopatie je příčinou pokračujícího, vícečetného nebo recidivujícího krvácení a postupného zvětšování hematomu. Špatná kompliance činí rovněž léčbu často problematickou. Proto se hledají nová antikoagulancia, která by byla účinná, relativně bezpečná a léčba snadno proveditelná. Nová antikoagulancia ze skupiny heparinů (nízkomolekulární heparin II. generace – bemiparin) a syntetické sacharidy (pentasacharid fondaparin a oligosacharid idraparin) vysoce selektivně inhibují aktivovaný X-plazmatický faktor, bez významnějšího ovlivnění jiných koagulačních faktorů, čímž mají vyšší bezpečnostní profil, nevýhodou je však jejich parenterální aplikace. V současnosti největším příslibem pro blízkou budoucnost jsou přímá perorální antikoagulancia ze skupiny xabanů (rivaroxaban, apixaban) inhibující plazmatický faktor Xa a dále antikoagulancia ze skupiny gatranů (dabigatran), které jsou přímými inhibitory trombinu. Rivaroxaban (Xarelto) a dabigatran (Pradaxa) jsou již schváleny k preventivní léčbě žilního tromboembolizmu u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. V září tohoto roku byly publikovány výsledky studie RE-LY, nejrozsáhlejší preventivní studie u nemocných s fibrilací síní, které prokazují, že u pacientů s tímto onemocněním je dabigatran v prevenci ischemického iktu stejně nebo více účinný a minimálně stejně bezpečný jako warfarin, léčba však nemusí být monitorována pomocí hodnot INR. Na rozdíl od warfarinu jsou interakce dabigatranu s jinými léky vzácné. Proto jde o velmi perspektivní lék v prevenci kardioembolizmu. Podobná preventivní studie u pacientů s fibrilací síní probíhá v současné době i s rivaroxabanem (ROCKET-AF).
*S podporou výzkumného záměru MSM 0021620807.*

### L2-2 Poruchy zrážania a stroke – liečebné stratégie – kedy a ako

Voško MR, Gruber F
*Leitender Oberarzt Stroke Unit, Abt. für Neurologie und Psychiatrie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Linz, Österreich*

### L2-3 Prevence kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod v olomouckém regionu

Král M[1], Herzig R[1], Šaňák D[1], Školoudík D[1], Bártková A[1], Veverka T[1], Vlachová I[1], Zapletalová J[2], Kaňovský P[1]
[1] *Iktové centrum, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc*
[2] *Ústav byofyziky, LF UP v Olomouci*

**Cíl:** Perorální antikoagulační terapie (PAT) je efektivní léčba užívaná v prevenci kardioembolické ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). Cílem studie bylo zjistit výskyt kardioembolických iCMP, obzvláště způsobených chronickou nebo paroxysmální fibrilací síní (FS), a užívání PAT u pacientů s anamnézou FS známou již před iCMP.
**Metodika:** V retrospektivní nemocniční studii byla analyzována data všech pacientů s akutní iCMP přijatých na Neurologickou kliniku FN Olomouc (spádová oblast 130 000 obyvatel) v letech 2007 a 2008. Příčina iCMP byla vyhodnocena na podkladě ASCO kritérií zahrnujících: kardioembolickou, aterotrombogenní, mikroangiopatickou a jiné etiologie. U pacientů s kardioembolickou iCMP byl zjišťován výskyt FS (ať už známé v předchozí anamnéze nebo nově zjištěné při iCMP) a zaznamenána užívaná antitrombotická terapie. U pacientů bez PAT byla zkoumána přítomnost případných kontraindikací podávání kumarinových derivátů.
**Výsledky:** Soubor sestával z 293 a 299 pacientů s akutní iCMP v letech 2007 a 2008. Rozdíly mezi roky 2007 a 2008 ve věkovém a pohlavním složení nebyly statisticky signifikantní ($p > 0,05$ ve všech případech). Kardioemboligenní etiologie byla v letech 2007 a 2008 přítomna celkem u 36,7 % pacientů s iCMP, FS byla přítomna u 76,0 % pacientů s kardioemboligenní iCMP. Přítomnost FS byla známa před iCMP u 50,2 % pacientů s kardioembolickou iCMP, v 25,8 % se jednalo o nově zjištěnou FS, v 24 % byla etiologie kardioembolizmu jiná než FS. PAT nebyla nasazena u většiny pacientů s FS známou před iCMP (78,9 %), třebaže u 51,2 % pacientů nebyly přítomny žádné zjevné kontraindikace PAT. U všech podskupin nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly stran věku, pohlavního složení, zastoupení diagnóz (ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin, hyperlipoproteinemie, diabetu) ani užívané terapie (antihypertenziva, antidiabetika, hypolipidemika).

proLékaře.cz | 6.5.2024



**Závěr:** Výsledky studie poukázaly na nedostatečnou prevenci kardioembolických iCMP u pacientů se známou FS v olomouckém regionu, přestože tito pacienti jsou správně léčeni a diagnostikováni stran ostatních rizikových faktorů aterosklerózy. Možnou příčinou se jeví být podcenění diagnózy FS a obavy z nasazení PAT v rámci primární prevence.

## L2-4 Riziko závažných krvácivých komplikací při udržovací léčbě warfarinem a variantní polymorfizmy genů CYP2C9 a VKORC1

Tomek A[1], Maťoška V[2], Kumstýřová T[2], Lacinová Z[2], Táborský L[2], Bojar M[1]
[1] *Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*
[2] *Odd. klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha*

**Úvod:** Warfarin je nejefektivnější léčivo v sekundární prevenci kardioembolické cévní mozkové příhody, ale jeho využití je omezeno rizikem krvácivých komplikací. Hlavní příčinou je nízký terapeutický index warfarinu a vysoká interpersonální variabilita dávky. 30–50 % této variability je založeno na individuálním farmakogenetickém podkladě – přítomnosti variantních polymorfizmů genů CYP2C9 a VKORC1. Nositelé variantních polymorfizmů (alely *2 a *3 CYP2C9, haplotyp AA VKORC1) mají v úvodu terapie vyšší riziko přesahu INR nad terapeutické rozmezí a vyšší riziko krvácení. Riziko krvácení během udržovací terapie warfarinem nebylo dosud prokázáno vyšší.
**Cíl:** Jaké je riziko závažného krvácení u nositelů variantních alel genů CYP2C9 a VKORC1 během udržovací fáze léčby warfarinem?
**Metodika:** Retrospektivní analýza pacientů stabilizovaných a léčených warfarinem déle než jeden rok vyšetřených leden 2008 až duben 2009. Odebrána detailní osobní anamnéza. Krvácivé komplikace byly zhodnoceny dle definice WHO, zařazeny byly pouze závažné. Provedena genotypizace genů CYP2C9 a VKORC1.
**Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 122 pacientů (20 s hemoragickými komplikacemi a 102 bez krvácivých komplikací): 54,9 % mužů, středního věku: 61,1 roku (SD 17,29), střední doba sledování 32 měsíců (12–264). Denní dávka warfarinu byla významně nižší u skupiny s krvácením (4,06 mg vs 5,81 mg). Indikace terapie, komorbidity a konkomitantní medikace se významně nelišily mezi oběma kohortami. Hazard ratio (HR) závažného krvácení upravené dle indikace terapie, věku, pohlaví a komorbidit (hypertenze, kardiální insuficience, DM) bylo podle jednotlivých genotypů následující: CYP2C9*3 5,55 (95% CI, 1,36–22,67, p = 0,017); VKORC1 AA 3,56 (95% CI, 1,14–11,16, p = 0,029); tři variantní alely CYP2C9 a VKORC1 2,84 (95% CI, 1,47–5,50, p = 0,002).
**Závěr:** U warfarinizovaných pacientů s variantními polymorfizmy genů CYP2C9 a VKORC1 je zvýšené riziko krvácení i během udržovací fáze léčby. Nejrizikovější se zdá nosičství alely CYP2C9*3. Praktickým výstupem by mohl být větší důraz na vedení léčby u geneticky rizikových pacientů.