

Antikoagulační léčba v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky kardioembolické etiologie

Klinický souhrn

Adoptovaný doporučený postup pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017
Australian Stroke Foundation
Kapitola 4 Sekundární prevence; Antikoagulační léčba

Autoři: prof. MUDr. Josef Bednařík, CsC., FCMA (garant); prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D.,
(pracovní tým) FESO; doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO; prim. MUDr. Jiří Neumann; doc. MUDr.
Danile Šaňák, Ph.D., FESO
(metodický tým) MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D.; MUDr. Tomáš Nečas; PhDr. Petra Bůřilová;
Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D.; PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.
Verze: 3.0
Datum: 12. 06. 2019

Úvod

UPOZORNĚNÍ:

TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Komplettní klinický doporučený postup pro ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku kardioembolické etiologie a jejich sekundární prevence je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/guideline/ischemicka-cevni-mozkova-prihoda-nebo-tranzitorni-ischemicka-ataka-kardioembolicke-etologie-jejich-sekundarni-prevence-final.pdf>

Nejčastějším typem ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) je kardioembolická CMP a její nejčastější příčinou je nevalvulární fibrilace síní (FS) nebo flutter síní. FS je nejčastější arytmií v dospělé populaci. Pro primární a sekundární prevenci iCMP u pacientů s FS je indikována antikoagulační terapie antagonistou vitamínu K (warfarin) nebo přímými perorálními antikoagulancii (DOAC; angl. direct oral anticoagulants) inhibitory faktoru Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) a inhibítorem faktoru IIa (dabigatran).

Tento klinický doporučený postup je adaptací kapitoly Sekundární prevence, antikoagulační léčba z Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 vytvořeného australskou národní charitativní organizací Stroke Foundation. Hlavním cílem tohoto KDP je poskytnout doporučení pro péči o dospělé pacienty s iCMP a TIA založené na nejlepších dostupných důkazech.

Metodologie tvorby zdrojového KDP

Detailnější vysvětlení metodologického postupu je uvedeno [v plné verzi KDP](#).

KDP byl vytvořen podle metodologie NHMRC a metodologie GRADE Working Group s využitím aplikace MAGIC. Tento KDP obsahuje doporučení založená na vědeckých důkazech dle metodiky GRADE a dále pak konsensuální doporučení.

Úroveň vědeckých důkazů a síla doporučení byla klasifikována podle metodiky GRADE Working Group je označeno symboly (viz Tabulka 1 a 2).

Tabulka 1. Klasifikace úrovně důkazů dle GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE.

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	doporučeno nedělat

Konsenzuální doporučení (**EK**) byla vytvořena v případě, že nebyl dostatek důkazů nebo jejich kvalita byla nízká, ale skupina tvůrců cítila potřebu doporučení vytvořit. Taková doporučení byla vytvořena metodou konsenzu nebo jako expertní doporučení.

Stanoviska (**ST**) odborníků byla vytvořena pro témata, u kterých nebylo provedeno systematické vyhledávání literárních zdrojů, a jsou spíše doplňkové.

Praktické informace je oddíl obsahující informace, které nebyly předmětem systematického vyhledávání, ale skupina pro tvorbu KDP je považuje za relevantní. Proto je na základě konsenzu zařadila do KDP.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Které intervence zlepšují výsledky péče u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě nebo TIA kardoembolické etiologie?

Doporučení

Klinická otázka č. 1

P: Dospělí s ischemickou cévní mozkovou příhodou a nevalvulární fibrilací síní (FS)

I: Přímá perorální antikoagulancia (DOAC; angl. direct oral anticoagulants)

C: Warfarin

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro dlouhodobou sekundární prevenci u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě nebo TIA s fibrilací síní (paroxysmální nebo permanentní) jsou doporučena perorální antikoagulancia.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s nevalvulární fibrilací síní s dostatečnými renálními funkcemi je vhodné zahájení léčby přímými perorálními antikoagulancii před warfarinem.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s valvulární fibrilací síní nebo nedostatečnými renálními funkcemi by měl být použit warfarin (cílové INR 2,5; rozmezí 2,0–3,0). U pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi nebo jinými indikacemi antikoagulační léčby by měl být použit warfarin.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Praktické informace

Valvulární FS je definována jako FS za přítomnosti mechanické chlopní náhrady nebo při středně těžké až těžké mitrální stenóze. U pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi nebo jinými

indikacemi antikoagulační léčby by měl být použit warfarin s cílovým INR podle použitého typu chlopenní náhrady.

Snížené renální funkce

Při zvažování terapie přímými perorálními antikoagulancii by měla být stanovena clearance kreatininu podle Cocroftova-Gaultova vzorce. Stanovené eGFR není dostatečně přesné. Pro správné dávkování jednotlivých přípravků ve vztahu ke clearance kreatininu je nutné využít informace o léčivém přípravku.

U pacientů s nevalvulární FS a mírně nebo středně závažně sníženými (renálními funkcemi clearance kreatininu 30 ml/min) by mělo být upřednostněno zahájení léčby přímými perorálními antikoagulancii před warfarinem. U pacientů s nevalvulární FS a závažně sníženými renálními funkcemi (clearance kreatininu 15–29 ml/min) může být použit apixaban, edoxaban nebo rivaroxaban v redukované dávce nebo warfarin (cílové INR 2,5; rozmezí 2,0–3,0). U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nebo v dialyzačním programu nejsou dostatečné důkazy o účinnosti a bezpečnosti antiakoagulační léčby a neměla by být používána.

Minimalizace rizika krvácení

Měly by být aktivně sledovány a léčeny ovlivnitelné rizikové faktory krvácení, včetně intenzivní kontroly krevního tlaku, vyvarování se současné antiagregační léčby a snížení příjmu alkoholu na minimum.

Postup při krvácení, zvrácení účinku, antidota

Při krvácení během antikoagulační léčby DOAC je prvním opatřením lék vysadit. Pokud je nutnost okamžitého ukončení antikoagulačního efektu, lze podat v případě dabigatranu specifickou protilátku idarucizumab. Bylo prokázáno, že idarucizumab dokáže úspěšně zvrátit účinek dabigatranu. Idarucizumab byl schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv a je dostupný v České republice. Idarucizumab podáváme při závažném nebo život ohrožujícím krvácení a/nebo při nutnosti zrušit okamžitě účinek antikoagulační léčby v dávce 2x 2,5g.

Zvlášť rizikové skupiny pacientů

Registrační studie s jednotlivými DOAC poskytly řadu údajů o bezpečnosti antikoagulační léčby u zvlášť rizikových skupin pacientů. Nejčastější rizikovou skupinou jsou pacienti vyššího věku. Ve studii RE-LY s dabigatranem byla pro dávku 150 mg dvakrát denně prokázána statisticky významná redukce systémové embolizace a CMP oproti warfarinu u pacientů starších 75 let (HR 0,67, 0,49–0,90) a nevýznamný trend pro dávku 110 mg (HR 0,88, 0,66–1,17). Ve stejné populaci pacientů starších než 75 let, pak byly podobně efektivní i xabany – apixaban (HR 0,71, 0,53–0,95), edoxaban (HR 0,83, 0,66–1,04) i rivaroxaban (HR 0,80, 0,63–1,02).

Klinická otázka č. 2

P: Dospělí s ischemickou cévní mozkovou příhodou

I: Warfarin

C: Antiagregancia

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Rozhodnutí o zahájení antikoagulační léčby u pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou může být odloženo až o dva týdny, ale mělo by být učiněno před propuštěním z nemocnice.	EK	

Praktické informace

Čas zahájení antikoagulační léčby po ischemické CMP

Načasování zahájení antikoagulační terapie po iCMP je komplexní a je založeno na zvážení rizika hemoragické transformace mozkového infarktu a rekurentní kardioembolické iCMP. Před zahájením antikoagulační terapie je doporučeno provedení kontrolního vyšetření mozku CT nebo MR ke zhodnocení hemoragické transformace ischemického ložiska. Ve studii RAF-NOAC bylo pozorováno, že při léčbě přímými perorálními antikoagulanty zahájené do 15 dnů od vzniku iCMP došlo u 2,8 % pacientů k recidivě iCMP a u 2,4 % k závažnému krvácení v prvních 90 dnech.

V současné době nemáme dostatek důkazů pro načasování zahájení terapie DOAC po TIA nebo iCMP, protože pacienti 7 až 30 dní po proběhlé iCMP byli vyloučeni z klinických studií fáze 3. Podle konsenzuálního doporučení European Society of Cardiology (ESC) může léčba DOAC pokračovat nebo být zahájena první den po TIA a po vyloučení intrakraniálního krvácení zobrazovacími metodami. U pacientů po lehké iCMP (NIHSS < 8) může být terapie DOAC zahájena 3 dny po příhodě, po středně těžké iCMP (NIHSS 8–15) 6.–8. den a po těžké iCMP (NIHSS ≥ 16) 12.–14. den po příhodě, a to po vyloučení hemoragické transformace infarktu na CT nebo MR mozku 24 hodin před zahájením terapie.

Čas zahájení léčby po hemoragické CMP

Pro tuto skupinu pacientů nemáme k dispozici randomizované studie. Léčbu zahájíme jen u pacientů, u kterých riziko ischemie mozku převyšuje riziko intrakraniálního krvácení. Obecně je vhodný odstup 4–8 týdnů se současnou korekcí možných příčin závažného krvácení. Vždy je důležité korigovat hypertenzi jako hlavní rizikový faktor dalšího krvácení. Pokud šlo o intracerebrální krvácení při hypertenzické mikroangiopatii, lze po korekci hypertenze antikoagulační léčbu zahájit. Pokud byla etiologie intracerebrálního krvácení při amyloidové angiopatii, pak je spíše preference volby perkutánní obliterace ouška levé síně.

Stanoviska odborníků

U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční na antikoagulační léčbě pro FS by neměla současně probíhat léčba antiagregační, pokud k ní není jasná indikace (stent koronární tepny).

U pacientů po iCMP v důsledku FS s jasnou kontraindikací dlouhodobé antikoagulační léčby může být vhodnou intervencí ke snížení rizika rekurentní iCMP příhody perkutánní obliterace ouška levé síně.

Zdůvodnění

U pacientů, kteří užívají antiagregancia a zároveň warfarin nebo DOAC, je jednoznačně vyšší riziko krvácivých komplikací. Dřívější studie ukázaly, že warfarin je ve skutečnosti účinnější v prevenci dalších koronárních příhod a cévních mozkových příhod než aspirin, ale vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení není jeho užívání standardní praxí. To nicméně ukazuje, že přidání antiagregancií k antikoagulanciím u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční není potřeba. V těchto studiích nebyl prokázán žádný další benefit kombinace warfarinu a aspirinu ve srovnání s warfarinem samotným. Přestože chybí přímé důkazy pro DOAC, platí konsenzus, že přidání antiagregancií k antikoagulační léčbě není nutné u pacientů s fibrilací síní a současnou stabilní ischemickou chorobou srdeční. Pokud je nutný koronární stent, měla by současná léčba monoterapie antiagregancií a antikoagulancií probíhat po nejkratší nutnou dobu.

Kompletní klinický doporučený postup pro Ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku kardioembolické etiologie a jejich sekundární prevence je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/guideline/ischemicka-cevni-mozkova-prihoda-nebo-tranzitorni-ischemicka-ataka-kardioembolicke-etologie-jejich-sekundarni-prevence-final.pdf>