

Prevence kardioembolických cévních mozkových příhod

doc. MUDr. Jiří Bauer, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, iktové centrum, Praha

Antikoagulační léčba hraje důležitou roli v primární i v sekundární prevenci embolizace do mozkových tepen u pacientů s nevalvulární fibrilací síní a jinými zdroji kardioembolických iktů. Nejčastěji užívané antikoagulans v těchto indikacích je warfarin. Tento lék významně snižuje riziko iktu i mortalitu, ale zvyšuje riziko krvácení. Život ohrožující intracerebrální hemoragie je nejzávažnější komplikací antikoagulační léčby s mortalitou přesahující 50 %. Slibnou alternativou léčby warfarinem jsou nové přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a plazmatického faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban). Dabigatran etexilate je již schválen pro prevenci ischemického iktu u rizikových pacientů s fibrilací síní. Je účinnější než warfarin a má lepší bezpečnostní profil.

Klíčová slova: antikoagulační terapie, iktus, fibrilace síní, warfarin, přímé inhibitory trombinu, přímé inhibitory faktoru Xa.

Prevention of cardioembolic stroke

Anticoagulant therapy plays an important role in primary and secondary prevention of brain embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation and other sources of cardioembolic strokes. The most commonly used anticoagulant in these indications is warfarin. Warfarin significantly reduces the risk of stroke and death, but increases that of bleeding. Life-threatening intracerebral haemorrhage is the most serious complication of anticoagulant therapy, with a mortality, that can exceed 50 %. New oral direct thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban) present promising alternatives to warfarin. Dabigatran etexilate is already approved for prevention of ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation at risk of stroke. Dabigatran is more effective than warfarin, and has demonstrated a good safety profile.

Key words: anticoagulant therapy, stroke, atrial fibrillation, warfarin, direct thrombin inhibitors, direct Xa factor inhibitors.

Interní Med. 2012; 14(1): 26–29

Úvod

Kardioembolické ikty jsou častá a většinou závažná onemocnění, představují 20–25 % všech ischemických cévních mozkových příhod, po 80. roce věku dokonce až 36 % všech ischemických iktů (obrázek 1). Metodou volby jak v primární, tak i v sekundární prevenci těchto příhod je léčba antikoagulační. Jde o terapii vysoce účinnou,

její přínos však může být znehodnocen závažnými komplikacemi, především hemoragického charakteru. Proto před jejím zahájením je vždy nutno nejen pečlivě zvážit, zda je oprávněně indikována, ale též posoudit míru rizika této léčby (1).

Klasická antikoagulancia

Antikoagulancia cíleně inhibují plazmatickou koagulační kaskádu, a to na její různé úrovni (schéma 1). Klasickým inhibitorem koagulace, který je v praxi používán více než 50 let, je kumarinový derivát **warfarin**. Působí jako antagonist syntézy K vitamin dependentních koagulačních faktorů v játrech – faktoru VII, IX, X a protrombinu. Klíčovou roli v syntéze těchto faktorů má vitamin K. Antikoagulační efekt warfarinu spočívá v inhibici jaterního enzymu epoxid reduktázy, čímž je znemožněna recyklace vitaminu K, jehož následný deficit vede k produkci koagulačních faktorů s redukovanou koagulační aktivitou. Intenzita antikoagulační terapie warfarinem se hodnotí pomocí tromboplastinového testu vyjádřeného formou INR (International Normalization Ratio), obvyklá terapeutická hodnota je 2,0–3,0. Pro závažné riziko hemoragických komplikací léčba vždy vyžaduje přísnou monitoraci (2). Antidotem warfarinu je vitamin K. V některých

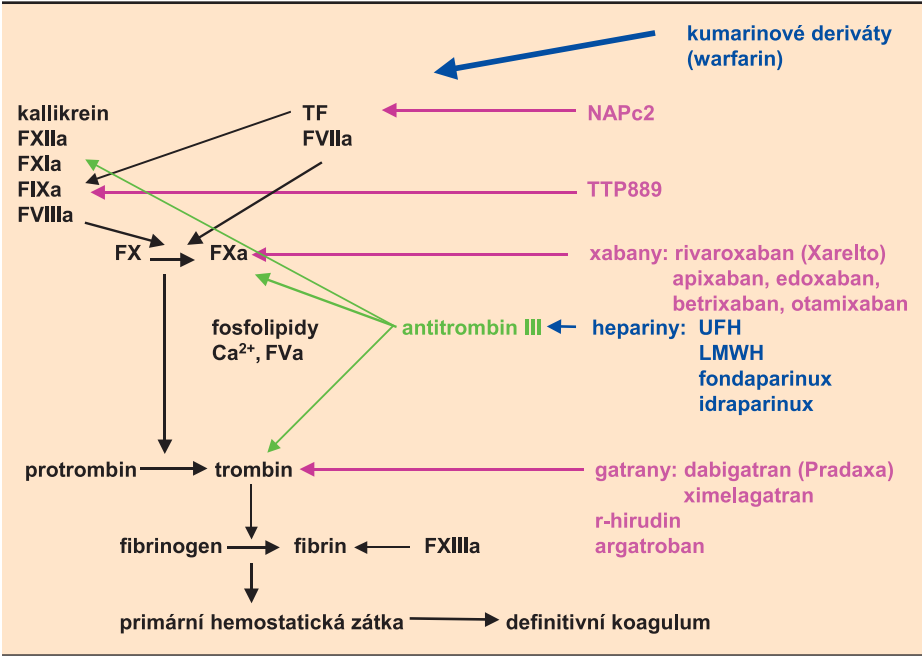
případech vysokého rizika krvácivých komplikací (akutní stadium iktu), rizika toxicity warfarinu (gravidita) nebo jako přemostující léčba před elektivním operačním výkonem nebo bezprostředně po něm lze místo warfarinu podat **hepariny** (nefrakcionovaný heparin; nízkomolekulární hepariny: enoxaparin, nadroparin, dalteparin, parnaparin, reviparin, tinzaparin, bemiparin; syntetické sacharidy: fondaparin, idraparin). Jejich antikoagulační efekt spočívá v mohutném potencevání antitrombinu III, a to až tisíceronásobně. Monitorování léčby nefrakcionovaným heparinem (UFH, unfractionated heparin) se provádí pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (APTT), obvyklá terapeutická hodnota je 1,5–2,5x vyšší než čas kontrolního vzorku krve. Monitorování léčby nízkomolekulárními hepariny (LMWH, low-molecular-weight heparins) se provádí hodnocením aktivity anti-Xa, obvyklé rozmezí preventivních dávek je 0,2–0,4 anti-Xa j/ml. Až na výjimečné případy (děti, příliš štíhlí a nadměrně obézní jedinci, nemocní s renální insuficiencí, gravidní ženy) podávání LMWH v preventivních dávkách monitoraci nevyžaduje. Antidotem UFH je protamin sulfát, LMWH specifické antidotum nemají.

V současné době vstupují do hry nová, v porovnání s warfarinem účinnější a bezpečnější an-

Obrázek 1. Rozsáhlá expanzivně se chovající malacie v celém povodí střední mozkové tepny (šipka) s významnou hemoragickou infarzací. Kardioembolický iktus při fibrilaci síní. Kontrolní CTZ vyšetření 24 hod. po příhodě



Schéma 1. Cílená inhibice hemokoagulační kaskády antikoagulační terapií. UFH – nefrakcionovaný heparin, LMWH – nízkomolekulární heparin, TF – tkáňový faktor, NAPc2 – rekombinantní inhibitor tkáňového faktoru, TTP889 – syntetický inhibitor aktivovaného IX plazmatického faktoru, a = aktivovaný



tiokoagulancia (přímé inhibitory trombinu, přímé inhibitory faktoru Xa), o kterých bude pojednáno v druhé části tohoto sdělení.

Indikace antikoagulační terapie v prevenci kardioembolických iktů

Antikoagulační léčba je vysoce účinná především v těch případech, kde je zvýšena intrakardiální a intravaskulární prokoagulační aktivita, provázená tvorbou trombů s vysokým embolizačním potenciálem a významným následným rizikem kardioembolických cévních mozkových příhod.

Nerevmatická fibrilace síní, ať paroxysmální, perzistentní nebo permanentní, je zdaleka nejčastější příčinou embolizace ze srdce, je odpovědná za více než 50 % všech kardioembolických iktů. Protože jde o klinicky nejvýznamnější arytmií, je jí v prevenci kardioembolických iktů věnována největší pozornost. Jde o časté onemocnění postihující 0,5–1 % dospělé populace, v 9. deceniu již každého 10. jedince. S prodlužujícím se věkem narůstá její incidence, a to do té míry, že je někdy nazývána epidemií 21. století. Průměrné roční riziko embolizace je 5 %, v 90 % jde o embolizaci do mozku. Fibrilace síní zvyšuje riziko ischemického iktu 5–6násobně a zdvojnásobuje riziko úmrtí, celosvětově je každoročně příčinou 3 milionů iktů, polovina z těchto nemocných do jednoho roku zemře. Podstatou fibrilace síní je chaotická elektrická aktivita v srdečních síních se ztrátou mechanické kontrakce, což je provázeno zvýšeným rizikem tvorby trombů. Terapie je zaměřena buď na nor-

malizaci srdečního rytmu, nebo na normalizaci srdeční frekvence. Obě metody jsou srovnatelné, pokud jde o životní prognózu, tromboembolické komplikace a kvalitu života. Obě metody musí být doplněny o léčbu antikoagulační (3–5).

Podle preventivních studií snižuje antikoagulační léčba relativní riziko iktu u pacientů s fibrilací síní o 68 % (BAATAF – Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation, CAFA – Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation, SPAF I-III – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, AFASAK – Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation, SPINAF – Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation). Podle současných doporučení ESO (European Stroke Organisation) z r. 2008 je u nemocných s fibrilací síní, včetně paroxysmální fibrilace síní, indikována antikoagulační léčba warfarinem s cílovou hodnotou INR 2,0–3,0 vždy po proběhlé embolizační cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní příhodě (TIA, transient ischemic attack), a rovněž je-li fibrilace síní provázena závažnými vaskulárními rizikovými faktory (6). Z praktického hlediska je pro jejich posouzení výhodné používat skóre CHA₂DS₂-VASc, které dnes nahradilo původní skóre CHADS₂ (tabulka 1). Nejzávažnější rizikové faktory jsou ohodnoceny jednotlivými body (maximální počet 9 bodů). Součet bodů udává riziko embolizace: při skóre 0 není léčba nutná, při skóre 1 je možná volba mezi léčbou antiagregační (kyselina acetylsalicylová) a antikoagulační (warfarin), antikoagulační terapie je však preferována, při skóre 2 a vyšším již jde o závažné riziko embolizace a antikoagulační léčba je indikována

jednoznačně. Tento postup je ve shodě s mezinárodně uznávaným standardem Amerického kolegia plicních lékařů (ACCP, American College of Chest Physicians) z r. 2008, z kterého ve svých doporučeních vychází i Česká společnost pro trombózu a hemostázu (7).

Jiná onemocnění srdce s vysokým kardioembolizačním potenciálem, která vyžadují preventivní antikoagulační léčbu, jsou především stavy po infarktu myokardu za současné přítomnosti perzistentní fibrilace síní, trombu v levé komoře, aneuryzmatu nebo těžké poruchy mobility její stěny s ejekční frakcí méně 25 %. Dále jde o mechanické a biologické náhrady srdečních chlopní, porevmatickou mitrální stenózu, dilatační kardiomyopatii, intraventrikulární tromby, zvláště v kombinaci s aneuryzmatem srdeční stěny, myxom levé síně a přítomnost mobilních trombů v ascendentní aortě. Příčinou embolizace může být i foramen ovale patens, zvláště v kombinaci s aneuryzmatem srdečního septa nebo hlubokou žilní trombózou dolních končetin a pánevních žil.

Rizika antikoagulační terapie

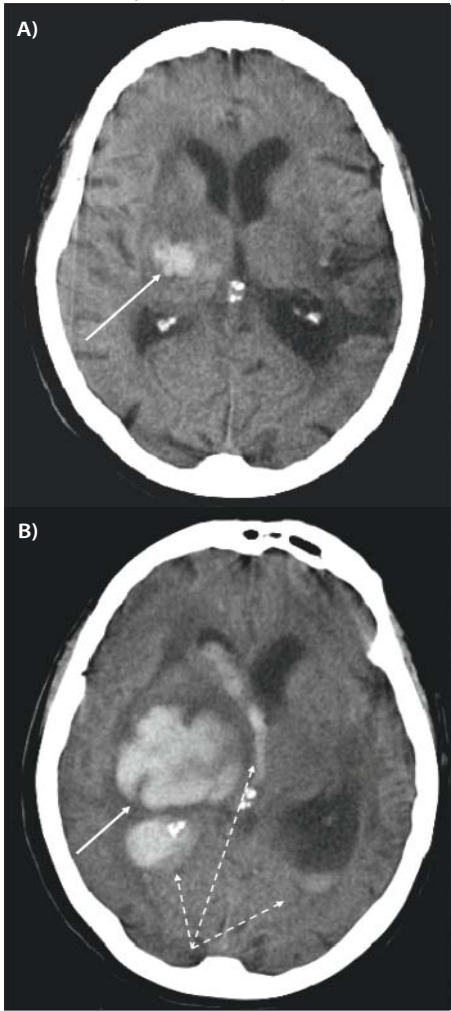
Splnění indikačních kritérií ještě k zahájení terapie warfarinem nestačí. Vždy je nutno pečlivě zvážit i rizika této léčby, která nejsou rozhodně zanedbatelná. Potenciální hrozbou je především riziko krvácení, včetně nejobávanějšího krvácení intracerebrálního, které pro svou závažnost patří do kategorie život ohrožujících krvácení. Léčba warfarinem zvyšuje riziko intracerebrálního krvácení až 10násobně, podle některých statistických údajů je v souvislosti s warfarinizací 15–20 % hemoragických iktů. Roční riziko hemoragických komplikací léčby warfarinem se pohybuje v rozmezí 5–6 %, intracerebrálního krvácení

Tabulka 1. CHA₂DS₂-VASc skóre: riziko kardioembolizace u pacientů s FS

	Rizikové faktory	Body
C	Srdeční selhávání (nebo významná dysfunkce levé srdeční komory)	1
H	Arteriální hypertenze: krevní tlak trvale nad 140/90 mm Hg (nebo léčená hypertenze na léčbě)	1
A ₂	Věk ≥ 75 let	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Předchozí iktus nebo TIA nebo tromboembolická příhoda	2
V	Vaskulární onemocnění (onemocnění tepen dolních končetin, stav po infarktu myokardu, přítomnost plátů v aortě)	1
A	Věk 65–74 let	1
Sc	Ženské pohlaví	1

0,5 %, u starších pacientů narůstá až na 1,7 %. V důsledku navozené perzistentní koagulopatie je krvácení často progredující, vícečetné a recidivující, především v prvních hodinách hemoragické příhody, což je provázáno postupným zvětšováním hematomu a deteriorací klinického stavu (obrázek 2a, b). Není proto překvapující, že u tohoto typu krvácení je 30denní mortalita vyšší než 50 % (8–11). Příčinou hemoragických komplikací léčby warfarinem může být jeho předávkování, zvýšená citlivost pacienta k této léčbě (mutace genu VKORC1, mutace genu cytochromu P450 2C9) nebo interakce warfarinu s jinou terapií (12). Riziko krvácení lze rovněž zhodnotit kvantitativně (skóre HEMORR2HAGES, skóre HAS-BLED), skóre 3 a vyšší již představuje vysoké riziko krvácení (tabulka 2). Vzájemné porovnání skóre CHA₂DS₂-Vasc a skóre HEMORR2HAGES (HAS-BLED) zhodnotí přesněji poměr rizika embolizace a rizika hemoragických komplikací,

Obrázek 2. Intracerebrální krvácení u warfarinovaného pacienta (INR 4,5). a) Nevelké krvácení v centrálních strukturách pravé mozkové hemisféry (šipka). CT vyšetření 2 hod. po příhodě. b) Výrazná progresse velikosti hematomu (šipka) a provalení krve do komorového systému (přerušované šipky) v důsledku navozené perzistentní koagulopatie. Kontrolní CT vyšetření s odstupem 4 hod.



očekávaný benefit antikoagulační terapie musí vždy převyšovat riziko krvácení.

V případě, že antikoagulační léčba nemůže být podána, je doporučena bezpečnější léčba antiagregační, její účinnost je však asi o 2/3 nižší. Dnes se upřednostňuje kombinovaná terapie kyselinou acetylsalicylovou s pomalu uvolňovaným dipyridamolem. Tento postup je vhodný i při špatné compliance pacienta, pokud není jistota, že nemocný bude brát pravidelně medikaci a bude plně spolupracovat s ošetřujícím lékařem. Stejně postupujeme i v případě zvýšeného rizika pádů.

Hlavním záměrem antikoagulační léčby je co nejrychlejší dosažení stabilní účinné léčebné dávky, udržení této dávky v terapeutických mezích a vyloučení významnějšího předávkování. Dlouhodobá warfarinizace v prevenci kardioembolických iktů není z tohoto pohledu ideální. Vedle již zmíněných hemoragických komplikací má léčba i další úskalí: pomalý nástup účinku (za 72–90 hod.), dlouhodobé přetrvávání účinku po vysazení warfarinu (96–120 hod.), úzké terapeutické okno (obvykle hodnoty INR v rozmezí 2,0–3,0), nutnost monitorace a časté úpravy léčby (především při zahájení terapie), lékové a potravinové interakce (možnost interakcí až u 88 % léčených pacientů), rezistence a geneticky podmíněná hypersenzitivita na warfarin (až u 30–40 % kavkazské populace). Léčba warfarinem je po léčbě inzulinem druhou nejčastější příčinou emergentního příjmu nemocného z důvodu iatrogenního poškození. Tyto faktory spolu s neznalostí správných indikací, špatnou compliance pacienta a nedokonalou organizací péče jsou hlavními důvody podhodnocení léčby warfarinem, léčeno je pouze 15–44 % vhodných pacientů, z toho přibližně jen polovina adekvátně (TTR – time in therapeutic range cca 44 %). Zlepšení přináší zřizování antikoagulačních center a širší zavádění systému point of care, kdy si pacient pomocí příručního přístroje (např. Coagu Check S) sám kontroluje hodnotu INR a popřípadě i sám upravuje dávku warfarinu. Tento postup snižuje počet hemoragických komplikací zhruba o polovinu. Zároveň se též intenzivně hledají nová antikoagulantia, která by byla dostatečně účinná, relativně bezpečná a léčba snadno proveditelná.

Nové trendy
v antikoagulační terapii

V průběhu posledních dvou let došlo k ukončení několika studií, které významně zasáhly do dění kolem antikoagulační léčby u pacientů s FS. Jako reakce na tyto studie byly v červenci 2011

Tabulka 2. HEMORR2HAGES skóre

Rizikové faktory	Body
předchozí CMP	2
hepato/nefropatie	1
alkohol	1
malignita	1
věk > 75 let	1
trombocytopatie	1
krvácivé stavy	1
nekontrolovaná arteriální hypertenze	1
anémie	1
genetická predispozice	1
riziko pádů, psychiatrická onemocnění	1

a v následujících měsících publikovány nové aktuální informace, které vážně ohrožují hegemonii warfarinu jako jediného antikoagulačního přípravku v prevenci kardioembolických iktů. Do klinické praxe vstupují nová přímá antikoagulantia – gatrans (dabigatran) a xabany (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, otamixaban). Současně se testují i jiná antikoagulantia působící na odlišných místech hemokoagulační kaskády (rekombinantní inhibitor tkáňového faktoru, syntetický inhibitor IX plazmatického faktoru a některá další) (13, 14).

Dabigatran (dabigatran etexilate, Pradaxa) je přímým inhibitorem trombinu. V r. 2009 byla publikována studie RE-LY, která porovnávala dlouhodobou účinnost a bezpečnost dabigatran etexilatu podávaného v dávce 110 mg nebo 150 mg 2x denně s adjustovanou dávkou warfarinu (INR v rozmezí 2,0–3,0) v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u rizikových pacientů s nevalvulární fibrilací síní (15). Studie prokázala, že podávání dabigatranu v dávce 150 mg 2x denně významně snížilo riziko embolizační cévní mozkové příhody i systémové embolizace v porovnání s warfarinem, a to o 35 %. Účinnost nižší dávky dabigatranu (110 mg 2x denně) byla srovnatelná s warfarinem. Při hodnocení bezpečnosti dabigatranu bylo prokázáno, že vyšší dávkování (150 mg 2x denně) snížilo v porovnání s warfarinem počet život ohrožujících krvácení o 20 % a celkový počet klinicky závažných a nezávažných krvácení o 9 %, nižší dávkování (110 mg 2x denně) počet závažného krvácení o 20 %. Dabigatran byl především významně bezpečnější než warfarin, a to nezávisle na tom, zda šlo o nižší nebo vyšší dávkování, při hodnocení počtu intrakraniálních krvácení (snížení o 70 %, resp. 59 %) a počtu hemoragických iktů (snížení o 69 %, resp. 74 %). Vyšší dávkování vedlo též k 25% snížení rizika úmrtí ze všech příčin a k 15% sní-

žení rizika úmrtí z vaskulárních příčin. Následně provedená subanalýza studie RE-LY prokázala, že tento účinek je konzistentní bez ohledu na hodnotu CHA₂DS₂-VASc skóre sledovaných pacientů, jejich věk, typ fibrilace síní a bez ohledu na skutečnost, zda léčbě předcházela nebo nepředcházela cévní mozková příhoda nebo dřívější terapie warfarinem. Na základě těchto vysoce pozitivních výsledků byl dabigatran etexilat schválen k použití v klinické praxi pro indikaci: prevence ikty u rizikových pacientů s nevalvulární fibrilací síní, a to nejprve v USA (FDA – Food and Drug Administration, říjen 2010), následně i v jiných mimoevropských státech a 4. 8. 2011 i ve státech Evropské unie (EMA-Evropská léková agentura). Doporučená dávka je 150 mg 2× denně. Nižší dávkování (110 mg 2× denně) je vhodné u starších osob, dále tam, kde je vysoké riziko krvácivých komplikací, u nemocných se středně významnou poruchou funkce ledvin a jater (těžká porucha je kontraindikací léčby) a při současné terapii verapamilem. Riziko krvácení lze monitorovat pomocí hodnot aPTT nebo stanovením kvantitativní hladiny dabigatranu (dilutovaný trombinový čas – Hemoclot test). Specifické antidotum dabigatran nemá, s rozpaky se doporučuje koncentrát plazmatických koagulačních faktorů (Protromplex), naději jsou monoklonální protilátky. Pro krátký poločas dabigatranu (12–14 hod.) však protrahované krvácení není příliš pravděpodobné.

Rivaroxaban (Xarelto) je přímým inhibitorem aktivovaného X plazmatického faktoru. Porovnání účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu v dávce 20 mg 1× denně s adjustovanou dávkou warfarinu (INR v rozmezí 2,0–3,0) v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u rizikových pacientů s nevalvulární fibrilací síní bylo provedeno ve studii ROCKET-AF, publikované v r. 2010 (16). Studie prokázala, že účinnost rivaroxabanu a warfarinu je srovnatelná (hodnoceno snížení výskytu cévních mozkových příhod a systémové embolizace), on-treatment analýza dokonce prokázala, že rivaroxaban je o 21 % účinnější. Počet všech krvácivých komplikací byl rovněž srovnatelný, významně byl však snížen počet fatálních krvácení (o 50 %) a intracerebrálních krvácení (o 33 %). Rivaroxaban je tedy přípravek minimálně stejně účinný jako warfarin, ale bezpečnější. V září 2011 proběhla v rámci FDA rozsáhlá diskuze ohledně schválení rivaroxabanu v indikaci prevence ikty u vaskulárně rizikových pacientů s nonvalvulární fibrilací síní. Aby mohl

být schválen pro podávání v běžné klinické praxi, je nutno ještě vyřešit otázky, proč bylo po ukončení studie převedení pacientů zpět na warfarin provázeno zvýšeným výskytem ischemických iktů a zda je jednodenní dávkování léku s krátkým poločasem dostatečné. Kritizována byla též nízká hodnota TTR (55 %) ve skupině nemocných léčených warfarinem, což by na jedné straně mohlo svědčit o nekvalitně prováděné warfarinizaci, na druhé straně by však mohlo být důsledkem zařazení starších a velmi rizikových pacientů (průměrné CHADS₂ skóre 3,5).

Apixaban (Eliquis) je rovněž přímým inhibitorem aktivovaného X plazmatického faktoru. V srpnu 2011 byly publikovány výsledky studie ARISTOTLE, porovnávající účinnost apixabanu v dávce 5 mg 2× denně s adjustovanou dávkou warfarinu (INR v rozmezí 2,0–3,0) v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u rizikových pacientů s nevalvulární fibrilací síní (17). Účinnost apixabanu v porovnání s warfarinem byla o 21 % vyšší. Apixaban měl rovněž lepší bezpečnostní profil, počet „major bleeding“ byl nižší o 31 % a mortalita o 11 %. Apixaban je tedy další velmi účinné a v porovnání s warfarinem výrazně bezpečnější antikoagulans, které vstupuje do hry v prevenci ikty u pacientů s fibrilací síní.

Závěr

V současné době probíhají i další studie s přímými inhibitory aktivovaného X plazmatického faktoru v prevenci ikty u nemocných s nevalvulární fibrilací síní (studie ENGAGE AF TIMI 48 s edoxabanem, studie EXPLORE-Xa s betrixabanem).

Zásadním přínosem těchto nových perorálních antikoagulancií v porovnání s warfarinem je vedle větší účinnosti a bezpečnosti i skutečnost, že léčba nevyžaduje monitoraci hemokoagulace, interakce s ostatními léky jsou zanedbatelné, nejsou nutná dietní opatření a nástup účinku a jeho odeznívání jsou rychlé (za 2–4 hodiny). Dabigatran je po 50 letech první perorální antikoagulans po warfarinu schválené pro prevenci ikty a systémové embolizace u rizikových pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Oprávněně se můžeme domnívat, že v brzké době budou k dispozici i další nová velmi účinná a relativně bezpečná antikoagulantia, která se stanou významnou součástí léčebné strategie v prevenci kardioembolického ikty.

*S podporou výzkumného záměru
MSM 0021620807.*

Literatura

1. Bauer J. Antikoagulační terapie v prevenci a léčbě ischemických iktů. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(5): 480–490.
2. Pecka M. Laboratorní monitorování antikoagulační léčby. Doporučení pro klinickou praxi (16. 3. 2006). Dostupné z URL: <http://www.onkologickecentrum.cz/downloads/prirucky/monitoring-antikoagulace-STH-III.06.pdf>.
3. Hirsh J, Futer V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107(12): 1692–1711.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857–867.
5. ACC/AHA/ASC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 114(4): 257–354.
6. 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(5): 457–507.
7. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6): 71–109.
8. Gumulec J, Kessler P, Procházka V, et al. Krvácivé komplikace a předávkování antikoagulační léčby. *Vnitř Lék*. 2009; 55(3): 277–289.
9. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Stroke* 2006; 37(1): 256–262.
10. Hart RG, Aguilar MI. Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25(1): 26–32.
11. Bauer J. Etiopatogeneze a současné možnosti terapie intracerebrálního krvácení. *Cesk Slov Neurol N* 2006; 69/102(Suppl 2): 30–33.
12. Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P, et al. Prevalence polymorfismů CYP2C9 a VKORC1 v České republice a zamyšlení nad výhledy antikoagulační léčby warfarinem. *Cor Vasa* 2011; 53(10): 522–526.
13. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29(2): 155–165.
14. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 2011; 75: 1539–1547.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151.
16. The Executive Steering Committee, on behalf of the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159(3): 340–347.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *E Engl J Med* 2011; 365: 981–992.

Článek přijat redakcí: 8. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 6. 12. 2011

doc. MUDr. Jiří Bauer, CSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
iktové centrum
Kateřinská 30, 120 00, Praha 2
jiri.bauer@lf1.cuni.cz

