

AK BY STE LIEČILI SEBA, VOLILI BY STE ÚČINNOSŤ ALEBO BEZPEČNOSŤ?



Zvoľte ELIQUIS pre oboje - účinnosť aj bezpečnosť

Eliquis je jediný inhibítor faktora Xa, ktorý u pacientov s NVAF preukázal oboje:

- Superioritu v redukcii CMP/ SE vs. warfarín¹
- Superioritu v redukcii závažného krvácania vs. warfarín¹

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety, Eliquis 5,0 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg alebo 5 mg apixabánu. **Charakteristika:** Apixabán je silný, perorálny, reverzibilný, priamy a vysoko selektívny inhibítor faktora Xa. **Farmakoterapeutická skupina:** Antitrombotiká, priame inhibitory faktora Xa, ATC kód: B01AF02. **Indikácie:** Prevencia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali efektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu*. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalulárnou fibriláciou predsienu (NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonalná cievná mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek ≥ 75 rokov; hypertenzia, diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NVHA trieda \geq II). Liečba hlbokej venózne trombozy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých. **Dávkovanie:** Prevencia VTE (VTEp, efektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu): 2,5 mg apixabánu perorálne dvakrát denne, začiatková dávka sa má užiť 12 až 24 hodín po chirurgickom výkone, dĺžka liečby 32 až 38 dní po nahradení bedrového kĺbu a 10 až 14 dní po nahradení kolenného kĺbu*. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF: odporúčaná dávka apixabánu je 5 mg perorálne dvakrát denne. Zníženie dávky: u pacientov s NVAF a s minimálnou dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka apixabánu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne. Pacienti s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min majú dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne. Liečba má pokračovať dlhodobo. U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu sa apixabán neodporúča. **Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt):** odporúčaná dávka apixabánu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne, minimálne 3 mesiace. Odporúčaná dávka apixabánu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabánom dávkou 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulantom. Zmena liečby z parenterálnych antikoagulantov na Eliquis (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke. Tieto lieky sa nemajú podávať súčasne. Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Eliquis: pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizačný index (INR) < 2 . Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA: pri zmene liečby z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súčasného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súbežné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR ≥ 2 . Apixabán sa môže začať užívať alebo sa v jeho užívaní môže pokračovať u pacientov s NVAF, ktorí môžu vyžadovať kardioverziu. Podrobnosti k dávkovaniu apixabánu pri kardioverzii sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Existujú len obmedzené skúsenosti s liečbou apixabánom v odporúčanej dávke pre NVAF v kombinácii s protidoštičkovou liečbou u pacientov s ACS a/alebo u pacientov, ktorí podstúpili PCI po dosiahnutí hemostázy. Podrobnosti o liečbe apixabánom u pacientov s NVAF a ACS a/alebo PCI sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Aktívne klinicky významné krvácanie. Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania. Lézia alebo ochorenie, ak sa považuje za významný rizikový faktor závažného krvácania. To môže zahŕňať súčasné alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť maligných novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávnu intrakraniálnu hemorágiu, známe alebo suspektné ezofagové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné

intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality. Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulantami (warfarín, rivaroxabán, dabigatrán atď.) okrem špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atrialnej fibrilácie. **Osobitné upozornenia:** Riziko krvácania: pri podávaní Eliquisu je potrebné pacientov pozorne sledovať pre príznaky krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania sa odporúča opatnosť. Ak sa objavia závažné krvácanie, podávanie Eliquisu sa má prerušiť. Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu. Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantami kontraindikovaná. Súbežné používanie Eliquisu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania. Opatnosť je nutná, ak sú pacienti súčasne liečení selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRIs) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRIs), alebo nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Hemodialýza nie je účinný prostriedok pri liečbe predávkovania apixabánom. Po chirurgickom zákroku sa neodporúča použiť iné inhibitory agregácie krvných doštičiek súčasne s Eliquisom. U pacientov s atrialnou fibriláciou a ochoreniami, ktoré si vyžadujú protidoštičkovú liečbu jedným alebo dvoma liečivami, sa majú starostlivo posúdiť potenciálne prínosy a potenciálne riziká pred kombinovaním tejto liečby s Eliquisom. Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov s protetickými srdcovými chlopnami. Priame perorálne antikoagulancia, ako je apixabán, sa neodporúčajú pacientom s trombozou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. **Interakcie:** Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súčasne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká a inhibitory HIV proteázy. Súbežné používanie apixabánu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabánu, nevyžaduje sa úprava dávky apixabánu, avšak tieto lieky sa majú podávať s opatnosťou. Antikoagulanty, inhibitory agregácie trombocytov, SSRIs/SNRIs a NSAIDs: z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantami kontraindikovaná. Po kombinovanom podaní enoxaparínu (v jednorazovej dávke 40 mg) s apixabánom (v jednorazovej dávke 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu antifaktora Xa. Lieky spájané s ťažkým krvácaním sa neodporúčajú užívať súčasne s Eliquisom: trombololytiká, antagonisty receptora GPIIb/IIIa, tienopyridíny (napr. klopidoogrel), dipyrídamol, dextrán a sulfinpyrazón. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Neodporúča sa užívať apixabán počas gravidity. Nie je známe, či sa apixabán alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu apixabánom. **Nežiaduce účinky:** Časté: anémia, epistaxa, kontúzia, hematúria, hematóm, krvácanie do oka, nauzea, rektálne, gingiválne a gastrointestinálne krvácanie, trombocytopenia, hypotenzia, krvácanie z úst, zvýšená gamma-glutamyltransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, kožná vyrážka, abnormálne vaginálne krvácanie, urogenitálne krvácanie. **Dátum aktualizácie skrátenej informácie o lieku:** Máj 2020. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EELG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Írsko. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +42123355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného Európskou agentúrou pre lieky (EMA) dňa 23. apríla 2020.** *Výška sa iba Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety. *Všimnite si, prosím, zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku. Táto skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť

Literatúra: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

NVAF = nevalulárna atrialná fibrilácia



PFIZER Luxembourg SARL, Pribinova 25, 811 09 Bratislava
tel.: 02/33 55 55 00, fax: 02/33 55 54 99, www.pfizer.sk

Embolic stroke of undetermined source (ESUS)

M. Mako

Súhrn

ESUS je ischemická náhla cievna mozgová príhoda (iNCMP) neznámej etiológie. Diagnóza sa stanovuje per exclusionem. Predstavuje asi 17 % všetkých iNCMP a má vysoké riziko recidívy. Pacienti s ESUS bývajú mladší a majú menej rizikových faktorov. Existuje široké spektrum potenciálnych zdrojov embolizácie, preto je dôležité dôsledné pátranie po príčine. Výber účinnej sekundárnej prevencie závisí od patofyziológie. Na základe dostupných dôkazov je v prípade ESUS indikovaná antiagregačná liečba.

Kľúčové slová

ischemická mozgová príhoda – etiológia – embolizácia – antiagregancia

Summary

Embolic stroke of undetermined source (ESUS). ESUS is a subtype of acute ischaemic stroke (AIS) of unknown aetiology. The diagnosis is made by exclusion. It represents about 17% of all AIS and has a high risk of recurrence. Patients with ESUS tend to be younger and have fewer risk factors. There is a wide range of potential sources of embolisation, so a thorough search for the cause is important. The choice of effective secondary prevention depends on the pathophysiology. Based on the available evidence, antiplatelet therapy is indicated for ESUS.

Key words

ischaemic stroke – aetiology – embolisation – antiplatelet agents

ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) je podtypom ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody neznámej etiológie definovaný ako nelakunárny mozgový infarkt bez závažnej stenózy prírodnej tepny alebo kardioembolickej príčiny. V rámci TOAST klasifikácie patrí do skupiny kryptogénnych iNCMP. **Definujú ho nasledovné diagnostické kritériá:**

- ischemické ložisko potvrdené CT alebo MR vyšetrením nie lakunárneho charakteru,
- nie sú prítomné kardioembolicke zdroje,
- nie je prítomná viac ako 50% stenóza prírodnej mozgovej extrakraniálnej alebo intrakraniálnej tepny zásobujúcej oblasť ischemického ložiska,
- nie je identifikovaná iná príčina iNCMP (napr. vaskulitída, disekcia tepny, migréna/vazospazmus, abúzus drog atď.).

Diagnóza ESUS sa stanovuje per exclusionem na základe výsledkov rádiologických a kardiologických vyšetrení. CT

alebo MR sú jednak potrebné na vylúčenie hemorágie, jednak umožňujú detekciu embolickeho obrazu ischemických lézií. Na vylúčenie fibrilácie predsieni je potrebné minimálne 12-zvodové EKG a aspoň 24-hodinový EKG monitoring s automatickou detekciou porúch rytmu. Echokardiografia (TTE a/alebo TEE) sa realizujú za účelom detekcie iných závažných kardiálnych rizikových faktorov (napr. intrakardiálne tromby, ejekčná frakcia pod 30 % atď.). Na vylúčenie závažnej stenózy prírodnej MR mozgovej tepny sa odporúča použiť MR eventuálne CTAG vyšetrenie, DSA alebo ultrazvukové vyšetrenie [1].

ESUS predstavuje 9 – 25 % všetkých iNCMP. Pacienti s ESUS bývajú mladší (vekový priemer cca 65 rokov) a majú menej rizikových faktorov. Má pomerne vysoké riziko recidívy – ročne asi 4,5 %, kumulatívne riziko počas piatich rokov predstavuje 29 %, čo je porovnateľné s rizikom pri kardioembolickej iNCMP (26,8 %), ale podstatne vyššie ako pri

ostatných typoch iNCMP. Mortalita je signifikantne nižšia ako pri kardioembolickej príhode [2,3].

Optimálna sekundárna prevencia závisí od prebiehajúcej patofyziológie. Možné zdroje ESUS sú zhrnuté v tab. 1 [1,4].

Vzhľadom na nedostatok dát aktuálne nie je jednoznačne zodpovedaná otázka liečby. Platné odporúčania uprednostňujú antiagregačnú terapiu u väčšiny podtypov iNCMP vrátane kryptogénnej iNCMP. Bolo ale dokázané, že antiagregačná liečba nemá čistý klinický benefit pri ESUS [2,5]. Štúdia WARRS nepreukázala rozdiel medzi warfarínom a kyselínou acetylsalicylovou (ASA) v redukcii rizika recidívy iNCMP pri nekardioembolickej iNCMP a podľa subanalýzy warfarín signifikantne redukoval riziko recidívy iNCMP a smrti po prvej iNCMP u pacientov s kryptogénnou iNCMP bez arteriálnej hypertenzie v porovnaní s ASA [6,7].

Histologickým vyšetrením bolo zistené, že tromby pri kardioembolickej

Tab. 1. Potenciálne príčiny ESUS.

Kardioembolické zdroje s nízkym rizikom*Mitrálna chlopňa*

- myxomatózna valvulopatia s prolapsom
- kalcifikácie mitrálneho prstenca

Aortálna chlopňa

- stenóza aortálnej chlopne
- kalcifikovaná aortálna chlopňa

Predsieňové dysrytmie a stáza okrem fibrilácie predsiení

- predsieňová asystólia a sick sinus syndrome
- epizódy predsieňovej tachykardie
- stagnácia v ušku predsieni so zníženými rýchlostami prúdenia alebo spontánnym echokonstrastom

Štrukturálne abnormality predsieni

- aneuryzma predsieňového septa
- Chiariho sieťka

Ľavá komora

- mierna systolická alebo diastolická dysfunkcia (globálna alebo regionálna)
- non-kompaktná kardiomyopatia
- endomyokardiálna fibróza

Skrytá paroxyzmálna atriálna fibrilácia*Embolizácia asociovaná s onkologickým ochorením*

- skrytá nebakteriálna trombotická endokarditída
- embolizácia z okultného karcinómu

Arteriogénna embolizácia

- aterosklerotické aortálne plaky
- exulcerované nestenotické aterosklerotické plaky cerebrálnych artérií

Paradoxná embolizácia

- patent foramen ovale
- defekt predsieňového septa
- pľúcna arteriovenózna fistula

*Arteriálne disekcie**Parainfekčné vaskulopatie**Trombofilné stavy**Migréna**Fabryho choroba**Iné genetické, autoimunitné alebo reumatické príčiny*

a kryptogénnych iNCMP majú vyššie za-
stúpenie fibrínu ako pri nekardioembo-
lických príhodách [8]. Antikoagulačná
liečba je efektívnejšia ako antiagregačná
v prevencii tvorby trombov vzniknutých
polymerizáciou fibrínu [9]. Nové orálne
antikoagulanty (Non-vitamin-K Oral An-
ticoagulants, NOACs), ktoré blokujú špe-
cifický cieľ v koagulačnej kaskáde, majú
podobnú alebo lepšiu účinnosť a signifi-

kantne nižšie riziko intrakraniálneho kr-
vácania u pacientov s FA [1,2]. Potvrdená
účinnosť antikoagulačnej liečby u pacien-
tov s fibriláciou predsiení viedla k hypo-
téze, že antikoagulačná liečba by mohla
byť efektívnejšia ako antiagregačná
v prevencii recidívy iNCMP po nedávnom
ESUS. Efekt NOACs v sekundárnej preven-
cii ESUS bol, resp. je t.č. hodnotený vo via-
cerých klinických štúdiách.

V klinickej štúdií NAVIGATE ESUS nebol
rivaroxabán účinnejší ako ASA v sekun-
dárnej prevencii ESUS a mal vyššie riziko
krvácania. V štúdií bolo spolu 7 213 pa-
cientov randomizovaných do dvoch ra-
mien – 3 609 užívalo rivaroxabán 15 mg
denne a 3 604 užívalo 100 mg ASA denne.
Pacienti boli priemerne sledovaní 11 me-
siacov a štúdia bola predčasne ukon-
čená pre nedostatočnú účinnosť a zvý-
šené riziko krvácania spojené s užívaním
rivaroxabánu. Primárny cieľ sa vyskytol
v skupine s rivaroxabánom u 172 pacien-
tov (ročné riziko 5,1 %) a u 160 pacien-
tov v skupine s ASA (ročné riziko 4,8 %)
($p = 0,52$). Recidívu iNCMP malo 158 pa-
cientov v skupine s rivaroxabánom
a 156 v skupine s ASA (ročné riziko 4,7 %
v oboch skupinách). Závažné krvácanie
bolo u 62 pacientov v skupine s rivaroxa-
bánom a u 23 v skupine s ASA (ročné ri-
ziko 1,8 % vs. 0,7 %) ($p < 0,001$) [10].

Účinnosť dabigatranu v sekundárnej
prevencii ESUS bola s ASA porovnávaná
v klinickej štúdií RE-SPECT ESUS. Pacienti
boli sledovaní priemerne 19 mesiacov.
Riziko recidívy iNCMP bolo v ramene
s dabigatranom 4,1 % ročne a v ramene
s ASA 4,9 % ročne, čo bol nesignifikantný
rozdiel. Riziko závažného krvácania bolo
podobné v oboch skupinách 1,7 %; resp.
1,4 % ročne. Boli zaznamenané tri fatálne
krvácania, všetky v ramene s ASA [11].

ATTICUS bola otvorená klinická štúdia,
do ktorej bolo randomizovaných 500 pa-
cientov. Porovnával sa efekt apixabánu
v dávke 5 mg 2-krát denne s 100 mg ASA
1-krát denne. Liečba bola zahájená do
siedmich dní od vzniku ESUS. Pacienti
museli mať implantovaný slučkový rekor-
dér – ICM (Implantable Cardiologic Mo-
nitoring), aby mohli byť zaradení do štú-
die. Primárny outcome je výskyt aspoň
jednej novej ischemickej lézie identifikov-
anej MR vyšetrením počas 12 mesiacov.

Sekundárne outcomy sú:

- riziko vaskulárnej príhody: ischemickej, hemoragickej, systémovej embolizácie (SE),
- závažné kardiovaskulárne príhody: MACE (Major Adverse Cardiovascular Events)
- a krvácanie.

Nábor pacientov mal plánované ukončenie v decembri 2019. Výsledky by mali byť publikované na jeseň 2020 [12]. V klinickej štúdií ARCADIA bol nábor pacientov zahájený v januári 2018. Porovnáva efekt apixabánu 5 mg 2-krát denne a ASA pri nedávanej kryptogénnej iNCMP a známou predsieňovou kardiopatiou. **Redukovaná dávka 2,5 mg 2-krát denne je podávaná pacientom, ktorí spĺňajú aspoň dve z nasledujúcich kritérií:**

- vek 80 a viac rokov,
- telesná hmotnosť 60 a menej kg,
- alebo sérová hladina kreatinínu 1,5 mg/dl a viac.

Primárny cieľ je recidíva NCMP (ischemickej, hemoragickej alebo nešpecifikovanej). Sekundárne ciele sú opakovaná iNCMP/SE, symptomatická intrakraniálna hemoragia, závažné krvácanie okrem intrakraniálnej hemoragie a mortalita. Plánovaná je randomizácia 1 100 pacientov a ukončenie štúdie v roku 2022 [13].

ESUS predstavuje asi 17 % všetkých iNCMP a je spojený s vysokým rizikom recidívy. Cieľom je indikovať správnu sekundárnu prevenciu na základe najpravdepodobnejšej etiológie. Klinický koncept ESUS a s tým spojené už ukončené a prebiehajúce klinické štúdie sú konkrétne kroky smerujúce k optimálnej sekundárnej prevencii pre daného pacienta. Aj keď výsledky NAVIGATE ESUS

a RE-SPECT ESUS nepotvrdili predpokladané teórie, ďalšie prebiehajúce klinické štúdie by mohli pomôcť odpovedať ďalšie otvorené otázky v tejto oblasti, ako je dávkovanie NOAK, frekvencia a typ hemoragických komplikácií v populácii pacientov s ESUS a úloha NOAK v sekundárnej prevencii [4]. Výsledky ukončených klinických štúdií nám stále nezodpovedali otázku, akú sekundárnu prevenciu použiť pri ESUS, je teda naďalej nevyhnutné venovať maximálne úsilie na identifikáciu zdroja embolizácie.

Literatúra

1. Hart RG, Diener HCh, Coultts SB et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13(4): 429–438. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
2. Geisler T, Mengel A, Ziemann U et al. Management of embolic stroke of undetermined source (ESUS). *Drugs* 2018; 78(8): 823–831. doi: 10.1007/s40265-018-0912-8.
3. Hart RG, Catanese L, Perera KS et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017; 48(4): 867–872. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414.
4. Tomek A. Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS). *CNS* 2018; 4(1): 92–97.
5. Ntaios G, Venmos K, Lip GY et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke* 2016; 47(9): 2278–2285. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013713.
6. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(20): 1444–1451. doi: 10.1056/NEJMoa011258.
7. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL et al. Comparison of warfarin versus aspirin for the pre-

vention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22(1): 4–12. doi: 10.1159/000092331.

8. Sporns PB, Hanning U, Schwandt W et al. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke* 2017; 48(8): 2206–2210. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016590.

9. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vascul Neurol* 2018; 3(2): 76–83. doi: 10.1136/svn-2018-000143.

10. Hart RG, Sharma M, Mundl H et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J* 2016; 1(3): 146–154. doi: 10.1177/2396987316663049.

11. Diener HCh, Easton JD, Granger ChB et al. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke* 2015; 10(8): 1309–1312. doi: 10.1111/ijls.12630.

12. Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS) [on-line]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427126>.

13. AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke (ARCADIA) [on-line]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192215>.

MUDr. Miroslav Mako
Neurologické oddelenie
FN Trnava
makomiroslav@yahoo.com

TRÁPIA VAŠICH PACIENTOV NIEKTORÉ KOŽNÉ PROBLÉMY?

... to môžu byť prejavy
nedostatku zinku¹

Zinok zodpovedá
za elasticitu a regeneráciu
kože, redukciu mazu,
ale najmä za urýchlenie
epitelizácie, teda konečnej
fázy hojenia¹

Zinkorot® - jediný
voľnopredajný liek
s obsahom zinku
na Slovensku

Viac informácií nájdete na
www.zinkorot.sk



Literatúra:

1. Zelenková E, Zinok z pohľadu dermatológa, Súč Klin Pr 2015; 2: 20 - 24.

Skrátená informácia o lieku Zinkorot®:

Zloženie: Každá tableta obsahuje 157,36 mg dihydrátu zinkumrotátu (zodpovedá 25 mg zinku). **Lieková forma:** Biele obojstranne ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane. **Terapeutické indikácie:** Liečba nedostatku zinku v prípadoch, ak bežnou diétou nie je možné zabezpečiť dostatočný príjem zinku. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí a dospelávajúci (vo veku 12 – 17 rokov): Odporúčaná dávka je 12,5 – 25 mg zinku (zodpovedá ½ až 1 tablete Zinkorotu) denne. Deti vo veku 6 – 11 rokov: Odporúčaná dávka je 12,5 mg zinku (zodpovedá ½ tablety Zinkorotu) denne. Deti mladšie ako 6 rokov sa nemajú liečiť Zinkorotom. Pre túto vekovú skupinu sú vhodnejšie iné liekové formy. Tablety sa zapijú dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody) a po dostatočnom odstupe od príjmu jedla. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pri dlhodobej liečbe sa má laboratórne sledovať koncentrácia medi v krvi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Bezpečnosť lieku počas gravidity nebola stanovená. Zinok prechádza placentou a prestupuje do materského mlieka. Zinkorot sa nemá užívať počas gravidity a laktácie, pokiaľ klinický stav (nedostatok zinku) u žien nevyžaduje liečbu zinkom. V takom prípade nie sú žiadne obmedzenia v oblasti terapeutického dávkovania pri podávaní Zinkorotu počas gravidity a laktácie. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neboli vykonané žiadne skúšania o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií Zinkorot nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi zriedkavé: na začiatku liečby môžu soli zinku spôsobiť bolesť brucha, nauzeu, dyspepsiu a hnačku. Tieto ťažkosti sa častejšie vyskytujú, ak sa soli zinku užívajú nalačno. Príznaky rýchlo ustúpia po prerušení užívania lieku. Dlhodobé podávanie zinku môže viesť k nedostatku medi. **Veľkosť balenia:** 50 tabliet. Registračné číslo: 91/0314/12 – S. **Dátum revízie textu:** November 2018. **Spôsob výdaja:** Voľnopredajný liek.



Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, 02/44 88 99 20, info@woerwagpharma.sk, www.woerwagpharma.sk