

Safety of anticoagulants in children with arterial ischemic stroke

Tal Schechter, Adam Kirton, Suzanne Laughlin, et al.

Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON; Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, ON; Stroke Program, Alberta Children's Hospital, Pediatric and Clinical Neuroscience, University of Calgary, Calgary, AB; et al.

Blood, 26 January 2012, Vol. 119, No. 4, pp. 949–956

Arteriální mozkové příhody ischemického původu (arteriální ischemic stroke, AIS) nejsou výlučnou záležitostí pokročilého věku. Dle údajů v literatuře postihují 2 až 6 dětí na 100 000 dětí ročně. Riziko mortality u dětí z této příčiny je 6–8 % a přibližně 75 % trpí dlouhodobými neurologickými deficity. K recidivám AIS a transientním ischemickým atakám (TIA) u dětí mimo novorozenců dochází v 16–50 %. Mechanismus a rizikové faktory pro AIS se liší u dětí a dospělých. Některé studie uvádějí prospěšný efekt antikoagulační terapie (ACT) v terapeutických nebo profylaktických dávkách při léčbě dětí s AIS. Směrnice dohodnuté pro pediatrickou léčbu předpokládají, že jak ACT, tak aspirin (ASA) jsou vhodné v iniciační úvaze u AIS u dětí. Průkaz pro toto je minimální, včetně chybění adekvátních údajů o bezpečnosti ACT. To vede ke kontroverzi v klinickém pohledu na léčbu a potřebě klinických studií.

Cílem této studie je vyhodnotit bezpečnost antikoagulační léčby vedené podle protokolu v rámci longitudinální prospektivní studie souboru dětí s AIS.

Metody, soubor a výsledky. Autoři analyzovali skupinu dětí ve věku 1 měsíc až 18 roků, u nichž byla diagnóza AIS potvrzena zobrazovacími metodami a léčba poskytnuta v nemocnici terciární péče (The Hospital for Sick Children, Toronto, ON) během 14 roků od 1. ledna 1992 do 31. prosince 2005. Vyhodnotili také riziko intrakraniálního krvácení (ICH) u dětí, které nebyly léčeny antikoagulační terapií. Klinická data byla získána z Kanadského pediatrického registru pro AIS, specifická anamnéza pro AIS a neurologická vyšetření podle rozšířené verze pokynů PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure). Rizikové faktory byly kategorizovány takto: vaskulopatie, infekce hlavy a krku, jiné patologie hlavy a krku, srdeční choroby (kongenitální nebo získané). Do studie byly zařazeny všechny děti s AIS, které dostaly ACT po dobu nejméně 24 hodin. ACT zahrnovala monoterapii nebo kombinovanou terapii (buď sekvenční, nebo současnou) s iniciačním nefrakcionovaným heparinem (UFH), warfarinem, nebo nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Zaznamenáno bylo také souběžné podávání ASA nebo clopidogrelu. Registrovány byly dávky, trvání, vedlejší účinky a bezpečnost, dále frekvence ICH, klinická a radiologická charakteristika. **Výsledky.** V období studie bylo diagnostikováno 215 dětí s AIS, vyřazeno bylo 17 dětí pro nesplnění požadavků studie. Ze zbývajících 198 dětí by-

lo 123 léčeno s ACT započatou během 7 dnů po AIS a 75 dostalo jen ASA (n = 25) nebo byly bez ACT/ASA (n = 50). Průměrný věk pacientů byl 6,2 roků (rozmezí 1 měsíc až 17,7 roků) a chlapců bylo 115 (58 %). Obvyklé příznaky zahrnovaly hemiparézu (77 %) a záchvaty (29 %). Rizikové faktory pro AIS zahrnovaly často srdeční choroby (34 %) a vaskulopatie (44 %). Infarkty při prezentaci byly mnohočetné u 82 dětí (41 %). Struktury basálních ganglií byly postiženy u 96 dětí (48 %). 14 dětí mělo intrakraniální krvácení (ICH) **při diagnóze** AIS (6 ve skupině s ACT a 8 ve skupině bez ACT). **Po diagnóze** AIS došlo k ICH u 12/75 (16 %) pacientů ve skupině bez ACT a u 14/123 (11 %) bylo ICH ve skupině s ACT. Devět dětí mělo **asymptomatické ICH**, odhalené během 6 až 26 dnů (průměr 12,4 dnů) od diagnózy AIS. Pět dětí mělo **symptomatické ICH**. Symptomy se objevily za 2 až 15 dnů po diagnóze AIS. Zahrnovaly podrážděnost, záchvaty, bolesti hlavy, obličejový pokles, afázii a sníženou hladinu vědomí. U žádného dítěte nedošlo k jinému systémovému krvácení. Všichni pacienti byli bezprostředně po diagnóze AIS vyšetřeni zobrazovacími metodami. Skórování ICH bylo klasifikováno podle definice stupňů ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study). Práce podrobně uvádí způsoby antikoagulační terapie, vyhodnocení nálezů u pacientů s ICH během antikoagulační terapie, neurologické nálezy a výsledky dlouhodobého sledování u této skupiny pacientů. **Diskuse.** Uvádí odlišnosti základních rizikových faktorů pro ICH u dětí a u dospělých při akutních cévních mozkových příhodách, dále rozdíl v názorech na použití aspirinu versus ACT. Autoři vidí hlavní limitace této studie v malém počtu výsledných příhod (ICH nebo velké extrakraniální krvácení) a v relativně malém počtu subjektů ve srovnání s dospělými.

Závěr. Autoři uzavírají svou studii s tím, že antikoagulační terapie je relativně bezpečná u dětí s arteriální mozkovou příhodou, s rizikem symptomatického intrakraniálního krvácení ve 4 %. Toto krvácení ve studovaném souboru bylo až na jednoho pacienta podle skóre zobrazení (stupnice ECASS) nízkého stupně. Příznivý profil bezpečnosti podporuje zařazení antikoagulační léčby do současných na konsenzu založených směrnic pro léčbu a postup klinických studií u dětí s AIS.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.