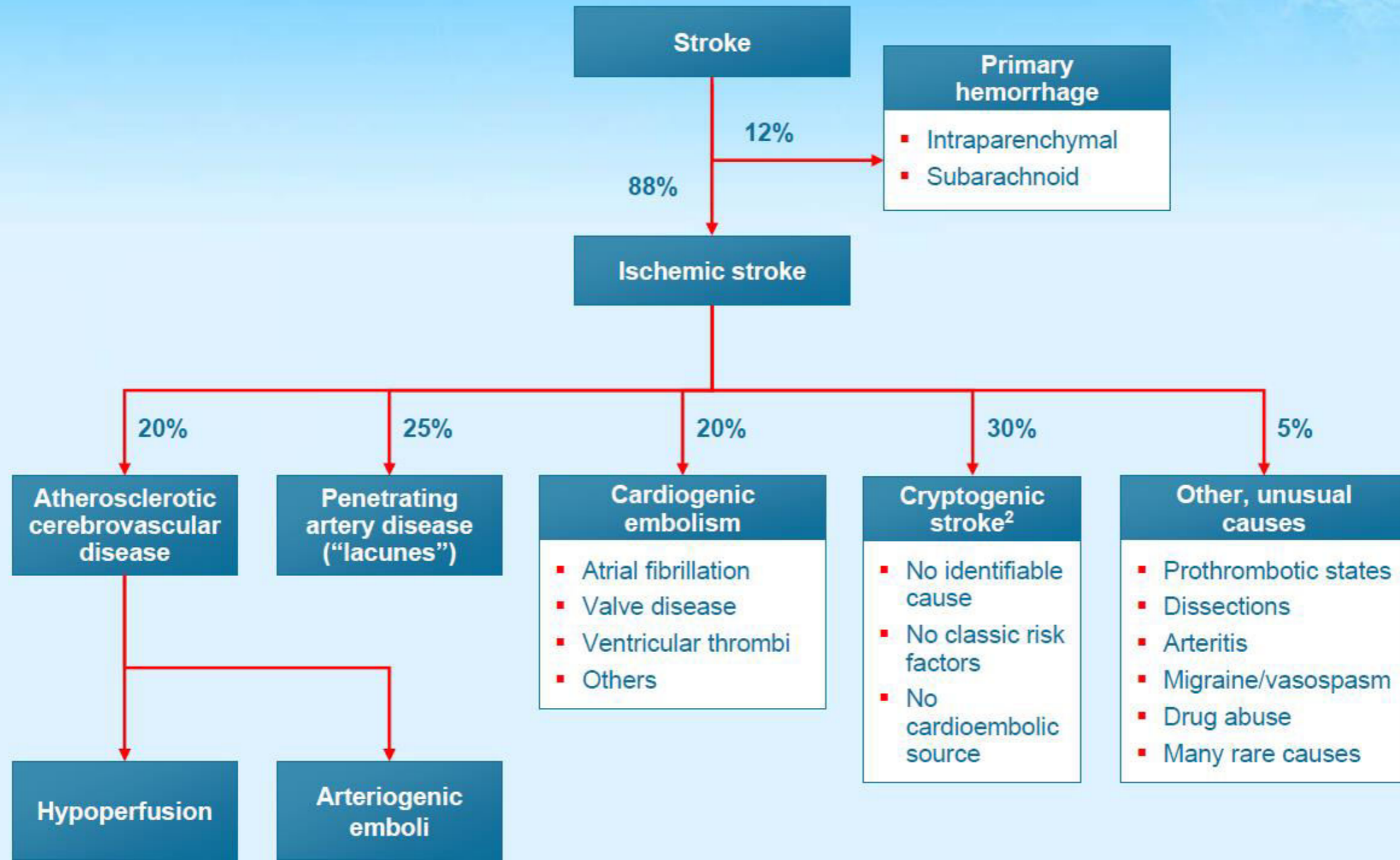

Поведение след Мозъчен инсулт

д-р Р. Калпачки, дм
Клиника по нервни болести
УМБАЛ “Света Анна” София

Видове мозъчни инсулти

Estimates of Various Stroke Subtypes¹



1. Lip GYH et al. *BMJ*. 2002;325:1161-1163.

2. Medscape Education. What proportion of stroke is not explained by classic risk: cryptogenic stroke. Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/499978_6. Accessed June 6, 2011.

Класически препоръки

- ❖ След тромботичен инсулт - антиагреганти
- ❖ След кардиоемболичен инсулт - INR 2.5 (2.0-3.0)
- ❖ При механични клапни протези - INR 3.0 (2.5-3.5)
 - ❖ евент. +ASA при високорискови болни
- ❖ Инсулт след МИИ - обичайно ASA
 - ❖ INR 2.0-3.0 за 1-3 месеца при пациенти с преден МИИ, мурален тромб или тежка ЛК дисфункция

Антиагрегантна терапия

Клопидогрел и аспирин при остър лек инсулт или транзиторна исхемична атака

Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE trial)

- ❖ 5170 пациента с малък инсулт или ТИА с начало на симптоматиката < 24ч
- ❖ clopidogrel (Д1 - 300 mg, до Д90 - 75 mg дн.) и aspirin (Д1 до Д21 - 75 mg дн) vs плацебо и aspirin (Д1 до Д90 - 75 mg дн).
- ❖ Първична крайна точка: честота на инсултите (исхемичен или хеморагичен) при 90 – дневно проследяване
- ❖ Честотата на инсултите са 8,2% в клопидогрел-аспирин групата vs 11,7% в плацебо-аспирин групата (p<0,001)
- ❖ Средна до масивна хеморагия възниква при 7 пациента (0.3%) в клопидогрел-аспирин групата и при 8 (0.3%) в плацебо-аспирин групата (p = 0.73); честотата на хеморагичните инсулти е 0.3% във всяка група.
- ❖ Заключение на авторите: Комбинираната терапия клопидогрел и аспирин е по-ефективна от терапия само с аспирин, започнала до 24-ия час от началото на симптомите, като редуцира риска от инсулт през първите 90 дни при пациенти с малък инсулт или транзиторна исхемична атака и не води до по-висок риск от хеморагия.

Аспирин и дипиридабол с удължено излъчване спрямо клопидигрел при повторен инсулт

Aspirin and extended release dipyridamol vs clopidogrel for recurrent stroke (PRoFESS study)

- ✗ Не се установява сигнификантна разлика в честотата на нов инсулт в двете групи (9% asp-ER dipyridamol vs 8,8% clopidogrel).
- ✗ Не се установява сигнификантна разлика и при комбинирана крайна точка (инсулт, миокарден инфаркт, или съдова смърт (13,1% asp-ER dipyridamol vs 13,18% clopidogrel)
- ✗ Установява се по-висока честота на сериозни хеморагични инциденти в asp-ER dipyridamol групата (4,1% asp-ER dipyridamol vs 3,6 % clopidogrel) и повече интракраниални хеморагии (1,4% vs 1,0%), главоболие (6 % vs 1 %)
- ✗ Окончателният критерий риск-полза (обективизиран от честота на рекурентни инсулти или сериозни хеморагични инциденти) са сходни (11,7% asp-ER dipyridamol vs 11,4% clopidogrel)
- ✗ Добър комплайанс (пациентът предпочита еднократен прием)

Двойна антиагрегантна терапия с клопидогрел и аспирин при симптоматична каротидна стеноза и Доплер регистрирани емболични сигнали

Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection (CARESS trial)

- ❖ Рандомизирани 107 пациента (>18г) с каротидна стеноза $\geq 50\%$, с ТИА или инсулт в
- ❖ през последните 3 месеца.
- ❖ Редукция на релативния риск с 39.8% (Д7 - микроемболични сигнали в clop-aspirin групата – 43,8%, а в placebo-aspirin групата – 72,7%).
- ❖ Нов исхемичен инсулт/ТИА в ипсилатералната на стенозата мозъчна зона при 7 дневно проследяване са 4 (7,8%) в clop-aspirin групата и 11 (19,6%) в placebo-aspirin групата.
- ❖ Заключение на авторите: При пациенти с каротидна стеноза с нововъзникнала симп-томатика терапия с клопидогрел и аспирин е по-ефективна от монотерапия с аспирин редуцирайки асимптоматична емболизация. Doppler регистриране на MES е лесен приложим метод за оценка на ефикасност на антиагрегантна терапия.

Антикоагулантна терапия

Мозъчен инсулт и ПМ

- ❖ ПМ е свързано с 5-пъти по-висок риск от инсулт
- ❖ Без профилактика приблизително 1 на 20 пациенти ще получи инсулт всяка година
- ❖ Отговорно за почти една трета от всички случаи на инсулт и водеща причина за емболичен инсулт

Интракраниална хеморагия

- ❖ Интракраниалните хеморагии са едно от най-честите усложнения при терапия с витамин К антагонисти
- ❖ Те са около 15% от всички интракраниалните хеморагии
- ❖ При INR надвишило 2 честотата на мозъчните кръвоизливи годишно са около 2% и драматично нарастват с повишаването на INR.
- ❖ Едновременният прием и на антиагреганти удвоява риска от интракраниалните хеморагии
- ❖ Интракраниалните хеморагии вследствие терапия с витамин К антагонисти са с много висока смъртност, която достига до 50% до 30-ия ден след инцидента.
- ❖ Прогнозата е много по-лоша в сравнение със спонтанните интракраниални хеморагии
- ❖ Размера на хематома е водещ предиктор на смъртност и влошен неврологичен статус
- ❖ Ранната и бърза INR корекция е критична в медицинското поведение.

Какво да предпишем?

Препоръките на ESC предлагат преминаване към НОАК при пациенти с неадекватен контрол на INR



European Heart Journal (2012) **33**, 2719–2747
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

ESC GUIDELINES



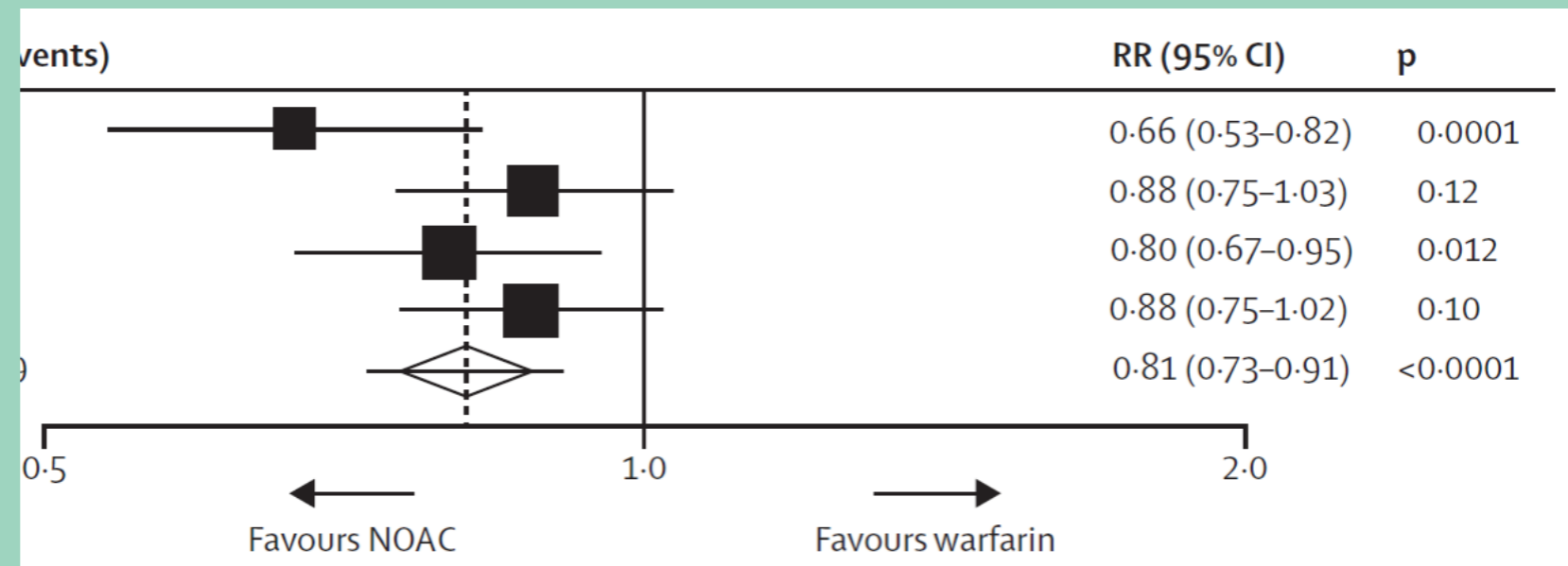
2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

“...профилактиката на инсулта с VKA е ефективно когато индивидуалното средно време в терапевтичен обхват е $>70\%$.”

Нови перорални антикоагуланти при пациенти с предсърдно мъждене: мета анализ на изпитванията от фаза III

Инсулт или системни емболични събития

Dabigatran 150 mg b.i.d.
Rivaroxaban 20 mg o.d.
Apixaban 5 mg b.i.d.
Edoxaban 60 mg o.d.
Комбинирани



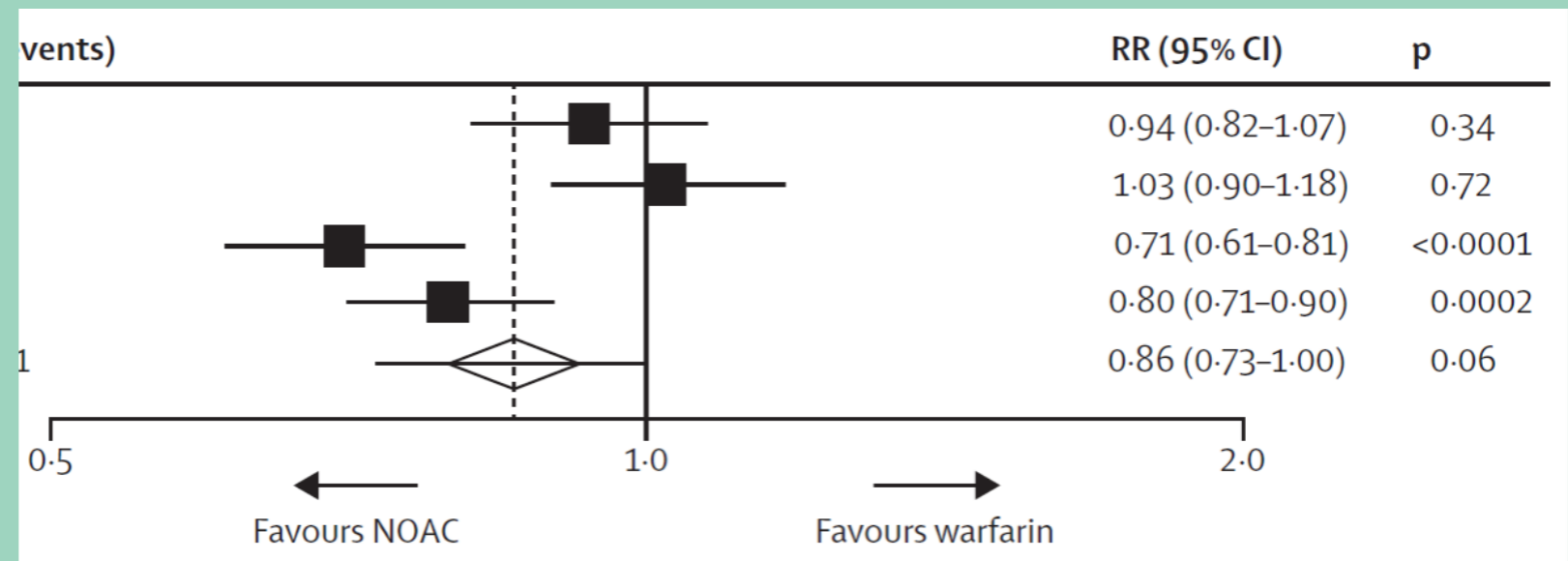
Забележка: Важни разлики между леченията, демографските характеристики на пациентите и изпитванията, които могат да повлияят на резултатите от изпитването, не са били отчетени в мета-анализа.

Ruff CT et al. Lancet 2013 Dec 3; doi: 10.1016/ S0140-6736(13)62343-0

Нови перорални антикоагуланти при пациенти с предсърдно мъждене: мета анализ на изпитванията от фаза III

Тежко кървене

Dabigatran 150 mg b.i.d.
Rivaroxaban 20 mg o.d.
Apixaban 5 mg b.i.d.
Edoxaban 60 mg o.d.
Комбинирани



Забележка: Важни разлики между леченията, демографските характеристики на пациентите и изпитванията, които могат да повлияят на резултатите от изпитването, не са били отчетени в мета-анализа.

Ruff CT et al. Lancet 2013 Dec 3; doi: 10.1016/ S0140-6736(13)62343-0

Профилактика на МСБ при “неклапно” ПМ

Изводи:

- ❖ Повечето инсулти, свързани с ПМ, са исхемични
- ❖ Традиционните средства за профилактика на инсулт при ПМ имат недостатъци, включително риск от ИСН
 - Много пациенти приемат субоптимална антикоагулантна терапия
- ❖ Последните насоки препоръчват употреба на CHA₂DS₂-VASc за стратифициране на пациентите по риска от инсулт
- ❖ Сега НОАК се препоръчват за всички освен за пациенти с „наистина нисък риск” (CHA₂DS₂-VASc = 0)
- ❖ Ролята на АСК за профилактика на инсулт се понижава
 - Сега ESC препоръчва употребата на АСК да се ограничи до пациенти, които отказват каквато и да е форма на НОАК

Специални случаи

Антикоагуланти и остър ишемичен мозъчен инсулт

Проблеми пред невролога

- ❖ Как да лекуваме остър исхемичен инсулт при пациент приемащ антикоагуланти?
- ❖ Тромболиза и антикоагуланти?
- ❖ Кога да рестартираме лечението с антикоагуланти при пациентите с остър исхемичен инсулт?

2012г целенасочена актуализация на европейските препоръки НОАК при специални ситуации – остър исхемичен инсулт

- “Пациентите приемащи НОАК могат да получат остър исхемичен инсулт.”
- “Ако aPTT е удължено при пациент, приемащ дабигатран (или РТ с ривароксабан), следва да се приеме, че пациентът е антикоагулиран и тромболиза НЕ трябва да се прилага. “

В острата фаза след исхемичен инсулт

- ❖ “Новите орални антикоагуланти се препоръчват за употреба при пациенти с предсърдно мъждене заради по-добрият им ефект в сравнение с варфарин, но най-вече заради по-малката сложност на тяхното приложение”

[Nomura E](#), [Ohshita T](#), [Imamura E](#), [Wakabayashi S](#), [Kajikawa H](#), [Hosomi N](#), [Matsumoto M](#). Early administration of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants for acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation in comparison with warfarin mostly combined with heparin. [Circ J](#). 2015 Mar 25;79(4):862-6. doi: 10.1253/ circj.CJ-14-0793. Epub 2015 Jan 23.

Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice

Menno V. Huisman¹; Gregory Y. H. Lip²; Hans-Christoph Diener³; Martina Brueckmann⁴; Joanne van Ryn⁵; Andreas Clemens⁴

¹Departments of Thrombosis and Haemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ²University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, UK; ³Department of Neurology, University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁴Global Clinical Development and Medical Affairs, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany; ⁵Department of CardioMetabolic Disease Research, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach an der Riss, Germany

In RE-LY, patients with transient ischaemic attack (TIA) or ischaemic stroke were excluded if the event had occurred within the previous two weeks. However, there is no reason to assume that dabigatran carries a higher bleeding risk than warfarin when initiated early after the event. Since dabigatran achieves full anticoagulant activity 2 h post dose it should only be commenced when the patient is suitable for full anticoagulation. **In patients with a TIA, it seems reasonable that dabigatran can be started as soon as imaging tests have excluded a cerebral haemorrhage. We recommend that treatment can be initiated 3–5 days after a mild stroke, 5–7 days after a moderate stroke and two weeks after a severe stroke (31).**

Тежест на инсулта	Включване на Dabigatran
ТИА	Веднага след отхвърляне на мозъчна хеморагия (СТ)
Лек Инсулт	3–5 дни след инсулта
Умерен Инсулт	5–7 дни след инсулта
Тежък Инсулт	2 седмици след инсулта

Антикоагуланти при Мозъчен кръвоизлив

Според всички действащи
препоръки мозъчният кръвоизлив е
противопоказание за
антикоагуланти!

Проблеми пред невролога

- ❖ Ако пациентът е с предсърдно мъждене
 - ❖ Кога да възстановим антикоагуланта?
 - ❖ Кой антикоагулант да предпочетем?

Невролози и неврохирурзи през 1998г:

- ❖ ПРИ МЕХАНИЧНА КЛАПА: 1-2 седмици стоп на антикоагуланта е оптималното време за справяне с последиците от интракраниалното кървене

Wijdicks EF, Schievink WI, Brown RD, Mullany CJ. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery* 1998; 42:769 (Department of Neurology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota 55905, USA.)

Невролози през 2000г:

- ❖ *Инфузия с хепарин* е задължителна за мозъчна хеморагия с:
 - ❖ Метална клапа
 - ❖ Тежка ИБС
 - ❖ Рецидивираща БТЕ
 - ❖ Комбиниран порок
 - ❖ Митрална инсуфициенция и предсърдно мъждене
 - ❖ *Не дават препоръки* за време на рестартиране

Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. J Neurol 2000; 247:209.

(Department of Neurology, University of Heidelberg, Germany)

Невролози през 2003г:

- ❖ Незабавно спиране на АК, за да намалите риска от прогресия на кръвоизлива
- ❖ Период между 1 и 2 седмици изглежда е достатъчно, за да се даде възможност за справяне с единичен кръвоизлив
- ❖ Необходима е индивидуална оценка. Периодът на възстановяване на АК е след 5-15 дни

[Estol CJ, Kase CS. Need for Continued Use of Anticoagulants After Intracerebral Hemorrhage. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2003; 5:201. \(Boston University School of Medicine\)](#)

Хематолози през 2010г:

- ❖ Съотношението на риска за рецидивиращ вътречерепен кръвоизлив след възобновяване на лечение с варфарин е 5.6 (95% CI, 1.8-17.2), а за исхемичен инсулт е 0,11 (95% CI, 0.014-0.89).
- ❖ Комбинираният риск от повторен вътречерепен кръвоизлив или исхемичен инсулт достига най-ниска точка, ако варфаринът е възобновен след около 10 до 30 седмици!

Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. Stroke 2010; 41:2860 (Department of Hematology, Karolinska University Hospital and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden)

Статистики през 2010г:

- ❖ Метаанализ на 63 публикации, включващи 492 пациенти
- ❖ Хеморагични усложнения са по-чести в рамките на 72 часа ($p = 0.0727$), тромбоемболичните - след това ($p = 0.006$).
- ❖ Фактори свързани с повишен риск за повторен кръвоизлив са по-младата възраст, травматичната генеза, субдурален хематом и невъзможността да се спре АК.

Hawryluk GW, Austin JW, Furlan JC, et al. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. J Thromb Haemost 2010; 8:1500. (Division of Genetics and Development, Toronto Western Research Institute, University Health Network, Toronto, ON, Canada.)

Невролози 2014г:

- ❖ Метаанализ с включени 267 пациенти
- ❖ Рискови за рецидив на хематома са мъжки пол, хипертония, клапни протези, предишен исхемичен инсулт, бъбречна недостатъчност, неоплазма, но нито един от тях поотделно не достига статистическа значимост.
- ❖ Единственият сигурен факт е, че пациентите с анамнеза за ИСН носят значителен риск от повторен ИСН при лечение с вит К антикоагуланти.

[Poli D, Antonucci E, Dentali F, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. Neurology 2014; 82:1020.](#)

Какъв антикоагулант при висок риск от ИСН

- ❖ Метаанализ от 6 проучвания (1 с дабигатран, 2 с ривароксабан и 3 с аrixaban), с общо 57 491 пациенти.
- ❖ Новите ОАК значително намаляват риска от ИСН спрямо вит К антагонистите и антиагрегантите.
- ❖ Няма значително достоверна разлика между отделните медикаменти.
- ❖ **Всяко едно от наличните в момента НОАК** може да се счита първа линия медикамент при пациенти с висок риск от ИСН.

Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. JAMA Neurol 2013; 70:1486.

Изводи

- ❖ Антиагреганти, антикоагуланти
и мозъчен инсулт

- ❖ След ТИА и лек инсулт, както и при значима каротидна стеноза - клопидогрел с аспирин!
- ❖ При ПМ се препоръчват НОАК, с изключение на пациенти с $CHA_2DS_2-VASc = 0$.
- ❖ Остър инсулт прекратява антикоагуланта!
- ❖ Възстановяване след исхемичен инсулт - с НОАК - правилото 1-3-7-14
- ❖ Възстановяване след хеморагия - с НОАК - индивидуална оценка между 5 и 15 дни

Благодаря за вниманието!

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) с един или повече рискови фактори за инсулт, като:

- **предшестващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА);**
 - **възраст ≥ 75 години;**
 - **хипертония;**
 - **захарен диабет;**
- **симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA \geq II)**

Пациенти

5 mg
два пъти дневно



Нови

Превключване от warfarin
или друг VKA**

Превключване от
парентерални
антикоагуланти#

Схема на дозирание на Eliquis®²

Започнете Eliquis® два пъти дневно

Спрете VKA терапията
Започнете Eliquis® два пъти дневно при
INR < 2.0

Започнете Eliquis® два пъти дневно, при
следващия планиран прием

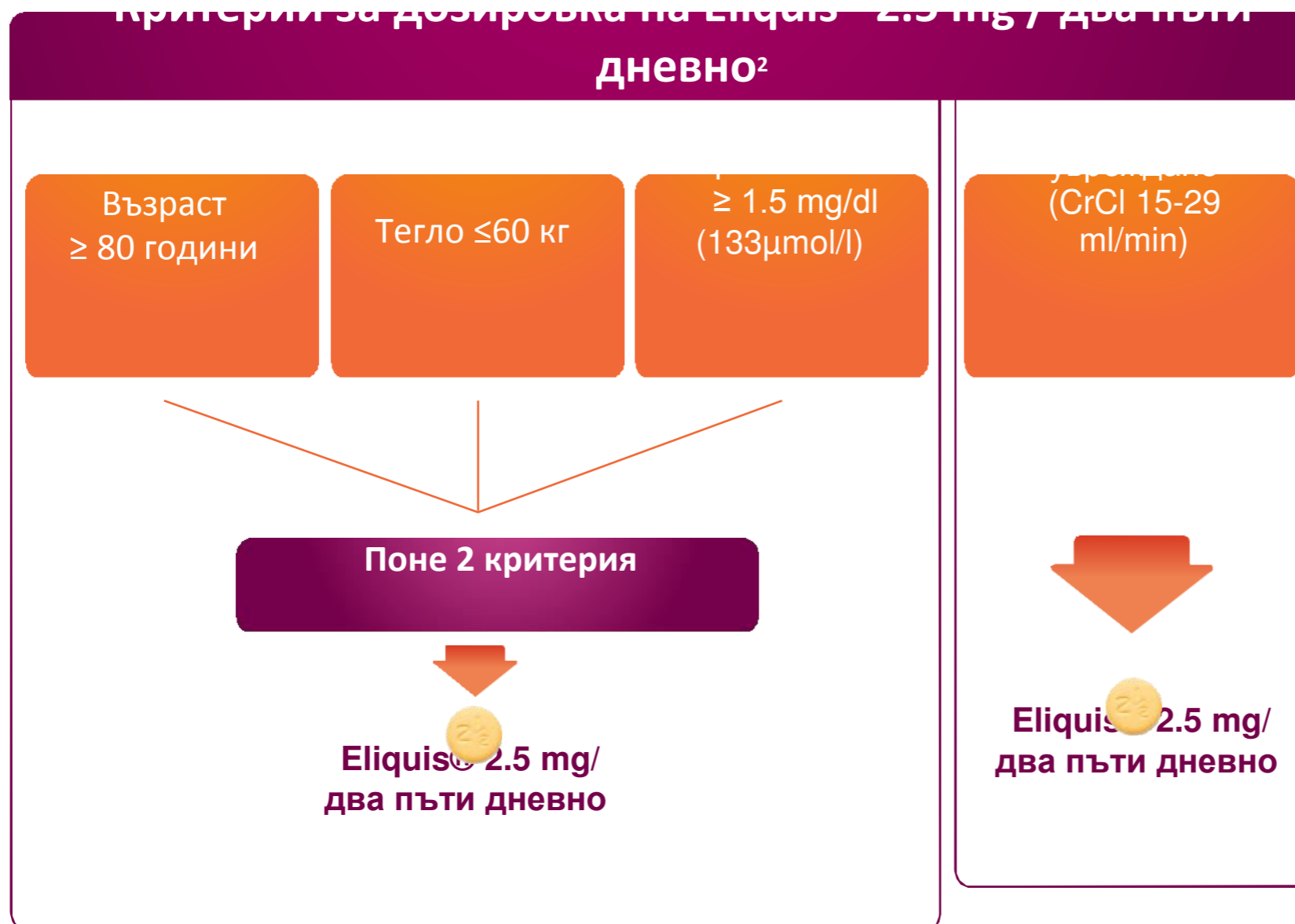
Преди начало на лечение с Eliquis® е необходимо да се изследва чернодробната функция като част от стандартната клинична оценка.

Ясно дозиране при специални пациентски популации

корекция на дозата при пациенти с леко (CrCl 51-80 ml/min) или умерено (CrCl 30-50 ml/min) бъбречно увреждане, освен ако пациентът не покрива

посочените критерии за намаляване на дозата на 2.5 mg²

Eliquis® не се препоръчва при пациенти с CrCl <15 ml/min или пациенти подлежащи на хемодиализа



Hawryluk GW, Austin JW, Furlan JC, et al. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1500.

[After Intracerebral Hemorrhage. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2003; 5:201.](#)

with prosthetic heart valves and intracerebral hematoma. *Neurology* 1998; 50:1489.

resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010; 41:2860.

spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 2000; 247:2

therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery* 19

С варфарин е зле, без варфарин - също!

- ❖ РЕЗУЛТАТИ: Петдесет и двама пациенти са били изписани от болницата, след като диагнозата WAICH. Четирима пациенти са били загубени за проследяване. Средно проследяване сред всички пациенти е 43 (диапазон 1-108) месеца. От 23-те пациенти, които възобновяват лечение с варфарин, 1 имаше рецидивиращ нетравматичен WAICH, 2 имаше травматични интрацеребрални кръвоизливи и 2 имаше големи екстракраниални кръвоизливи. От 25-те пациенти, които не се рестартират лечение с варфарин, 3 имаше тромбоемболичен удар, 1 имали белодробна емболия, и един имаше дисталния артериална емболия.
- ❖ Изводи: Повторно пускане лечение с варфарин при пациенти със скорошна WAICH е свързано с ниска степен на риск от рецидив, но пациентите са **подложени на известно, значителни рискове от употребата на варфарин.**
Classen CD, Kazem A, Zubko A, et al. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. Arch Neurol 2008; 65:1313.
Задържането на варфарин терапия е свързано с риск от thromboembolization.
(Department of Neurology, Mayo Clinic, W8B, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA.)