

ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ И МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ – НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

*Доц. Ив. Стайков, д.м.
Началник Клиника по Неврология
МБАЛ “Токуда Болница София”*

София, 11.05.2013 г.

Мозъчен инсулт (МИ)

**МИ е най-честата
причина за
преждевременно
инвалидизиране и
втората по честотата
причина за смъртност в
България**

**Най-честото
застрашаващо живота
неврологично заболяване**

**Всяка година 15 000 000
души получават МИ, от**





Икономически тежести от МИ



**Американската Сърдечна Асоциация
оценява, че сбора от разходи за инсульт в
САЩ е \$73.7 милиарда годишно**



**Разходи през първата година след първи
преживян инсульт възлизат на €18,517**

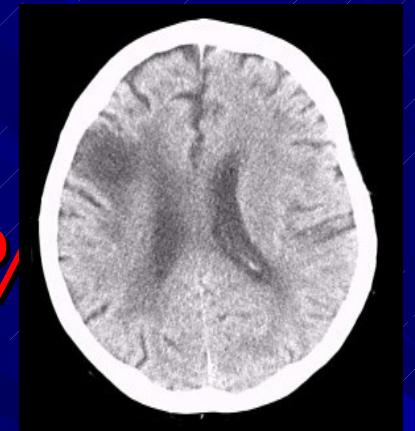


**15% намаление на хоспитализацията
поради мозъчен инсульт в следствие на AF
във Великобритания би спестило 30
милиона £ годишно**

Етиопатогенеза на исхемичните мозъчни инсулти (ИМИ) (TOAST)

■ Атеротромботични ~ 29 – 43 %

■ Кардиоемболични ~ 20 – 25 %



■ Лакунарни ~ 13 – 21 %

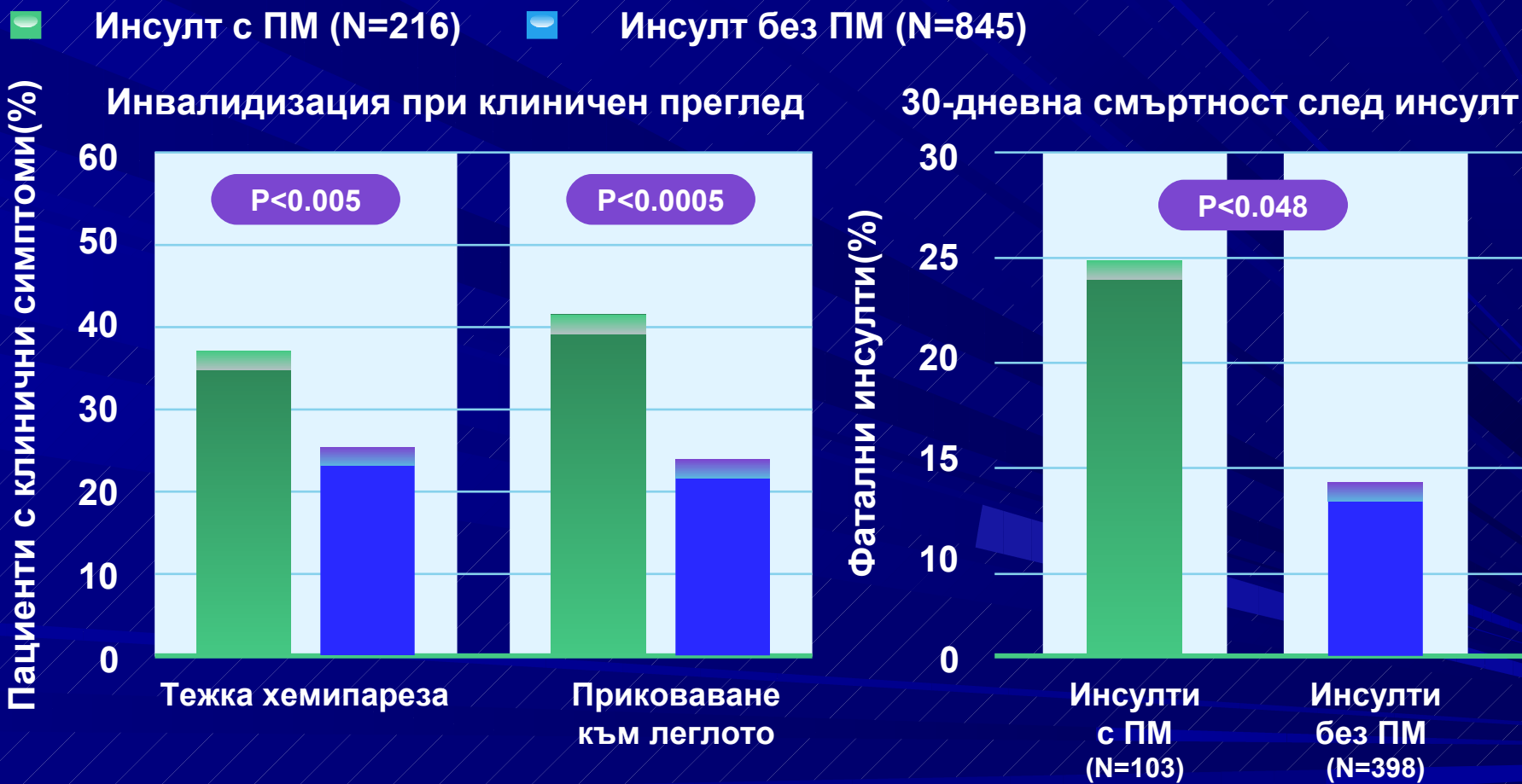
■ С друга определена етиология
(васкулити, хематологични
заболявания и др.)

■ С неизяснена етиология ~ 15 %

Предсърдно мъждене /ПМ/ и мозъчен инсулт

- ПМ увеличава **5 пъти** риска от мозъчен инсулт
- Всяка година **3 милиона души** в света страдат от мозъчен инсулт свързан с ПМ
- **25% от пациентите с ПМ и МИ умират в рамките на 1 м., след началото на инсулта при 14% смъртност за пациентите с МИ без ПМ**
- **Риска от инсулт е еднакъв при пациентите с**

Инсултите, свързани с ПМ показват по-голяма инвалидизация и по-висока смъртност



ПРЕДОТВРАТИМ ЛИ Е МОЗЪЧНИЯ ИНСУЛТ С ПРИЧИНА ПМ ?

- **2/3 от инсултите с причина ПМ са предотвратими при подходяща антикоагулантна терапия. Превенция на инсульта е приоритет при пациентите с ПМ**
- **Мета-анализ на 29 клинични проучвания с 28,044 пациента показва:**
 - **витамин К антагониста (ВКА) варфарин намалява с 64% риска от инсулт и с 26% смъртността по всяка причина спрямо плацебо**
 - **аспирин също намалява риска от инсулт, но в по-малка степен спрямо варфарин (21% намаление спрямо плацебо)**

Ограничения на ВКА терапия

Повишен риск от кървене

Тесен терапевтичен прозорец (INR 2-3)

Бавно начало/край на действието

Терапията с ВКА има редица ограничения, които затрудняват употребата и

Многобройни взаимодействия с храни

Многобройни взаимодействия с лекарства

Риск от ИМИ при субоптимално дозиране

Рутинен лабораторен контрол



Честа корекция на дозата

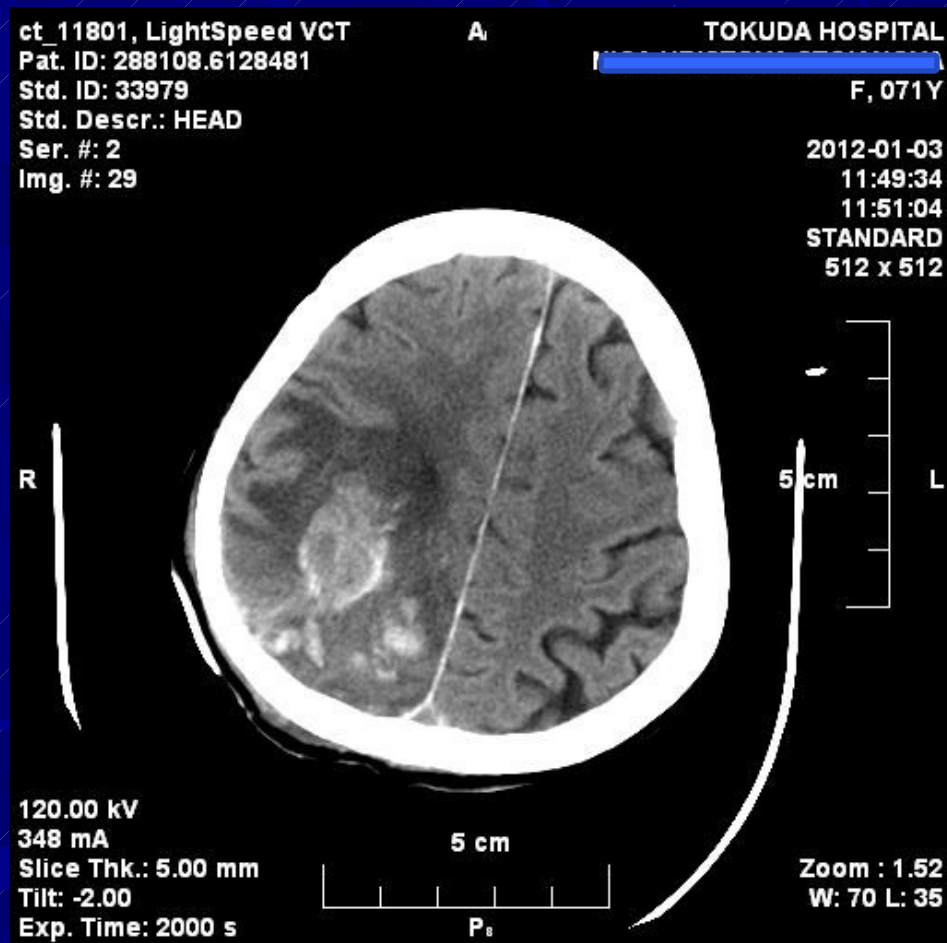
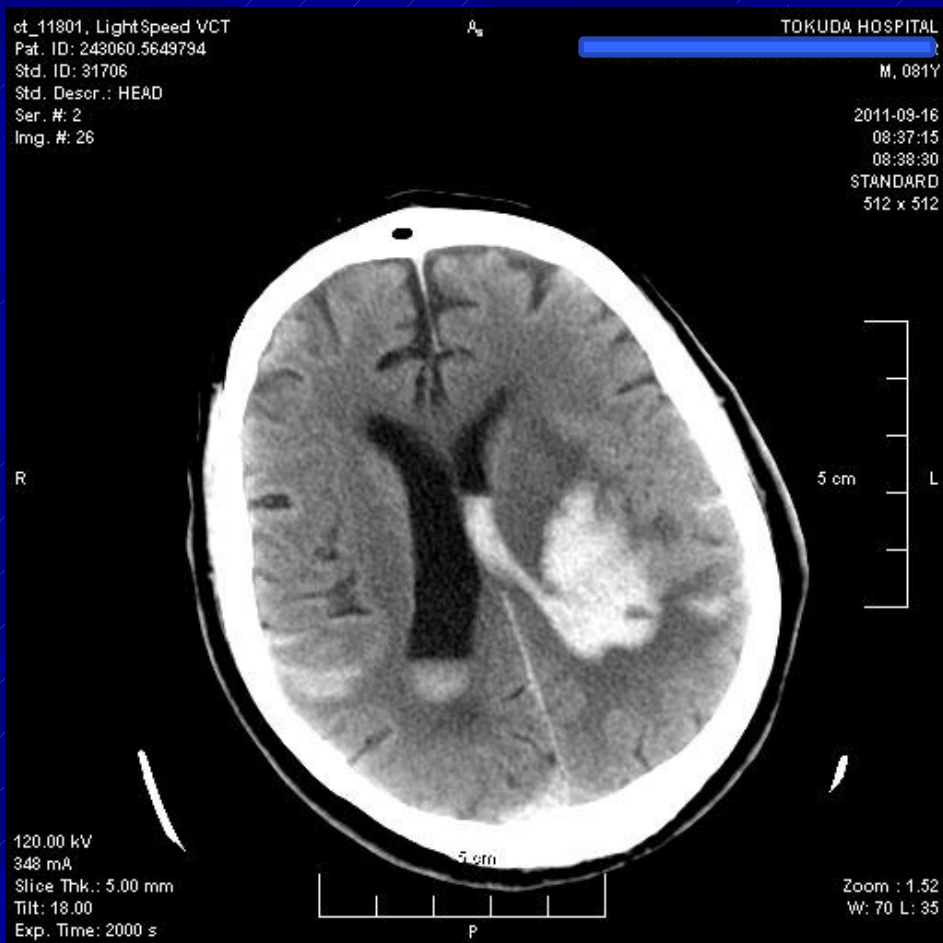
INR = International normalized ratio; ВКА = витамин К антагонист.
Ansell J, et al. *Chest* 2008;133:160S-198S. Umer Ushman MH, et al. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22:129-137.
Nutescu EA, et al. *Cardiol Clin* 2008;26:169-187.

Повишен риск от кървене - Интракраниален кръвоизлив (ИК) и Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)

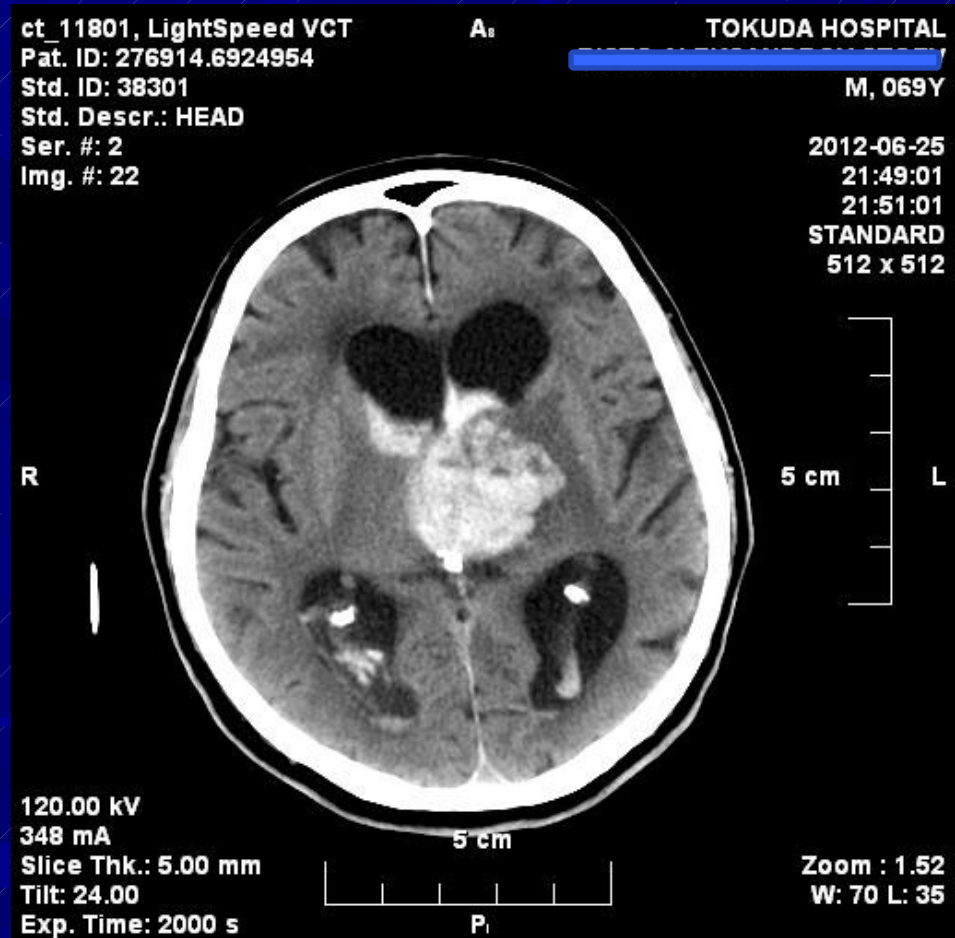
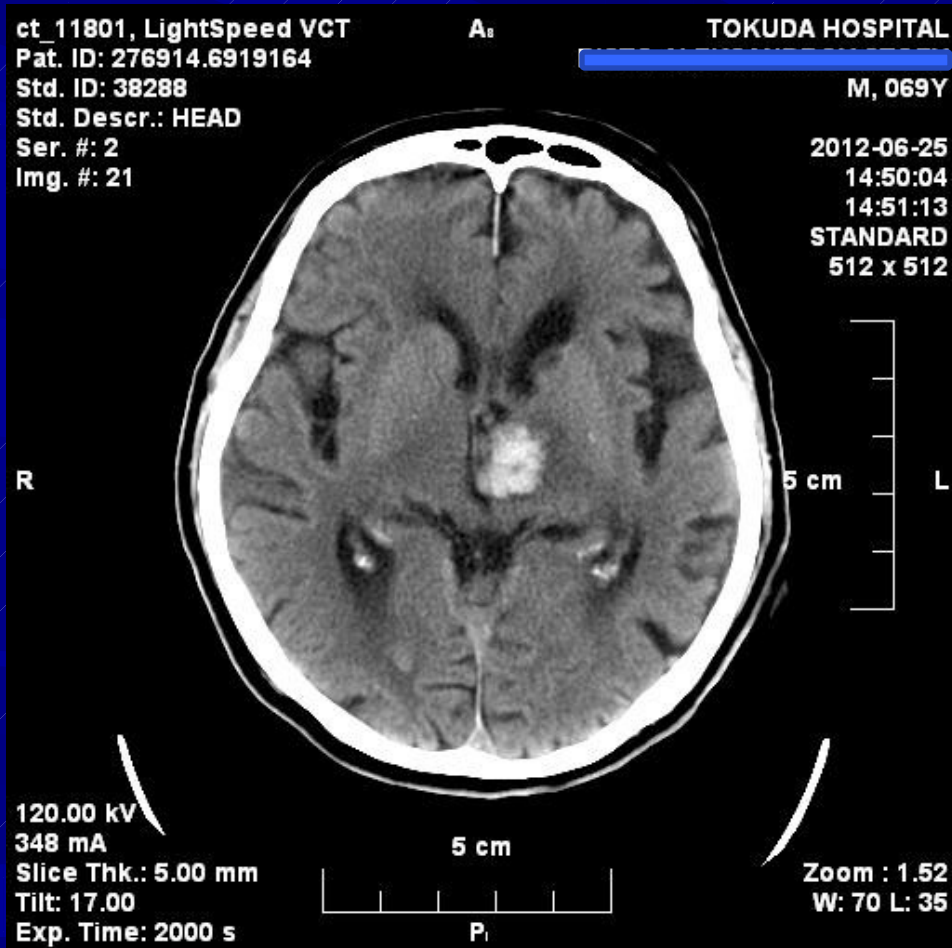
- **ИК и ХМИ могат да бъдат животозастрашаващи**
- **ВКА терапията повишава риска от ИК и ХМИ в сравнение с плацебо**
- **ВКА терапията увеличава тежестта на ИК и ХМИ**



ХМИ е тежко усложнение на лечението със синтром..

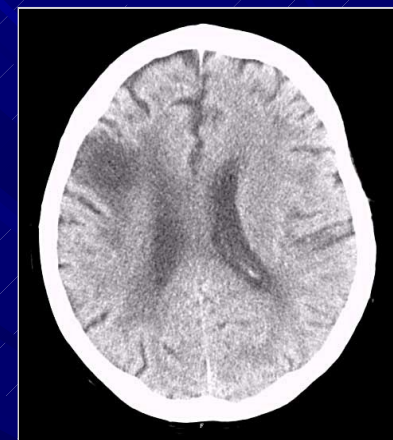
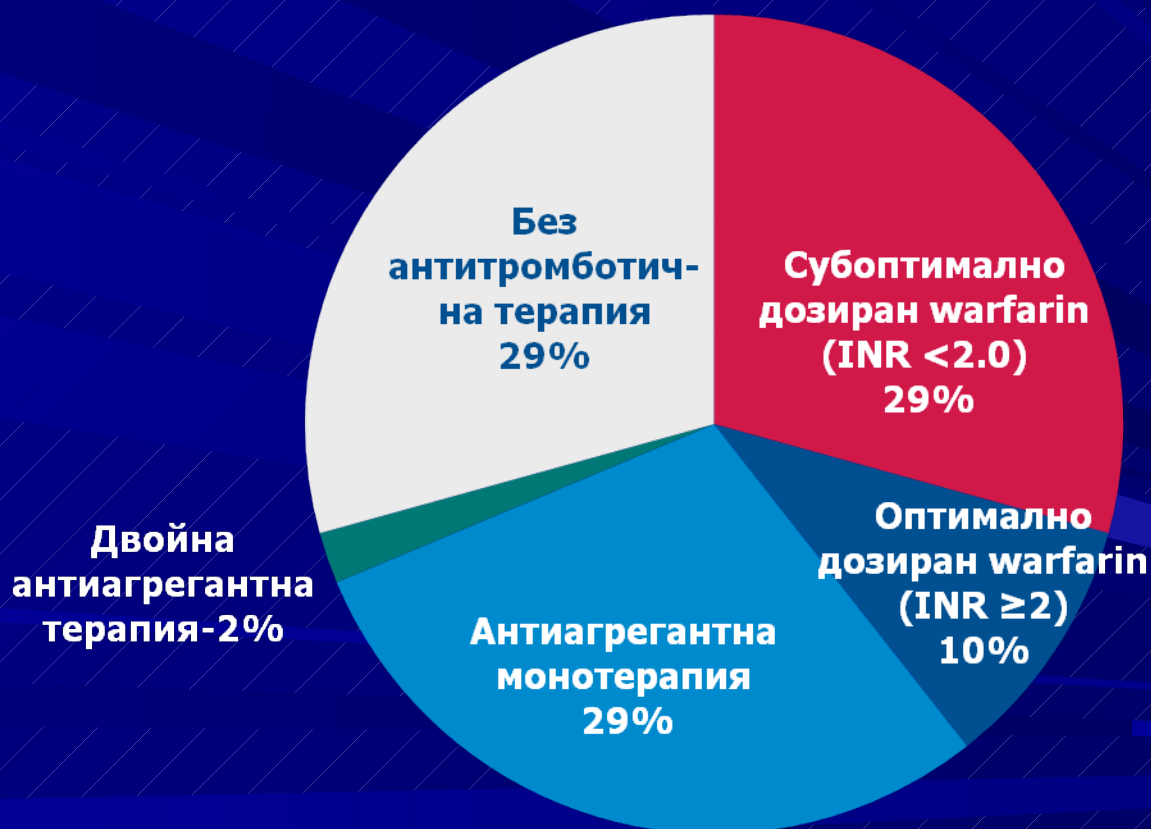


..и може да бъде животозастрашаващ

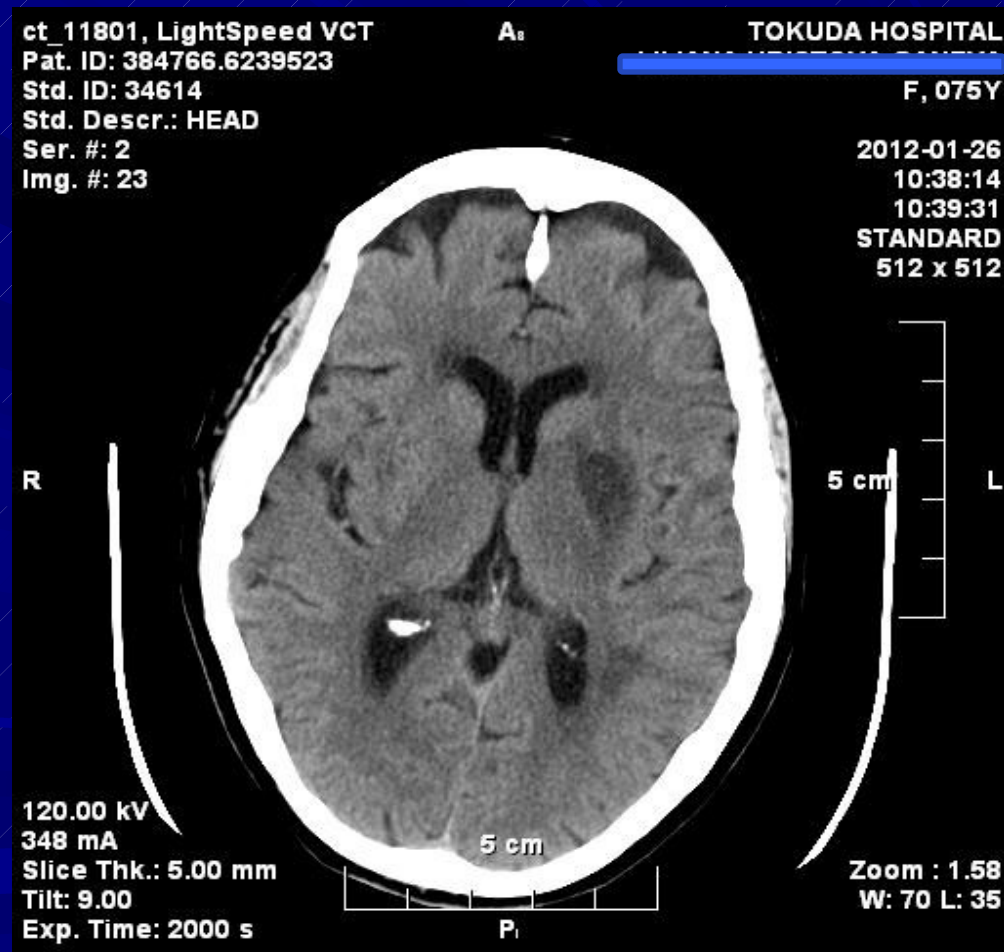
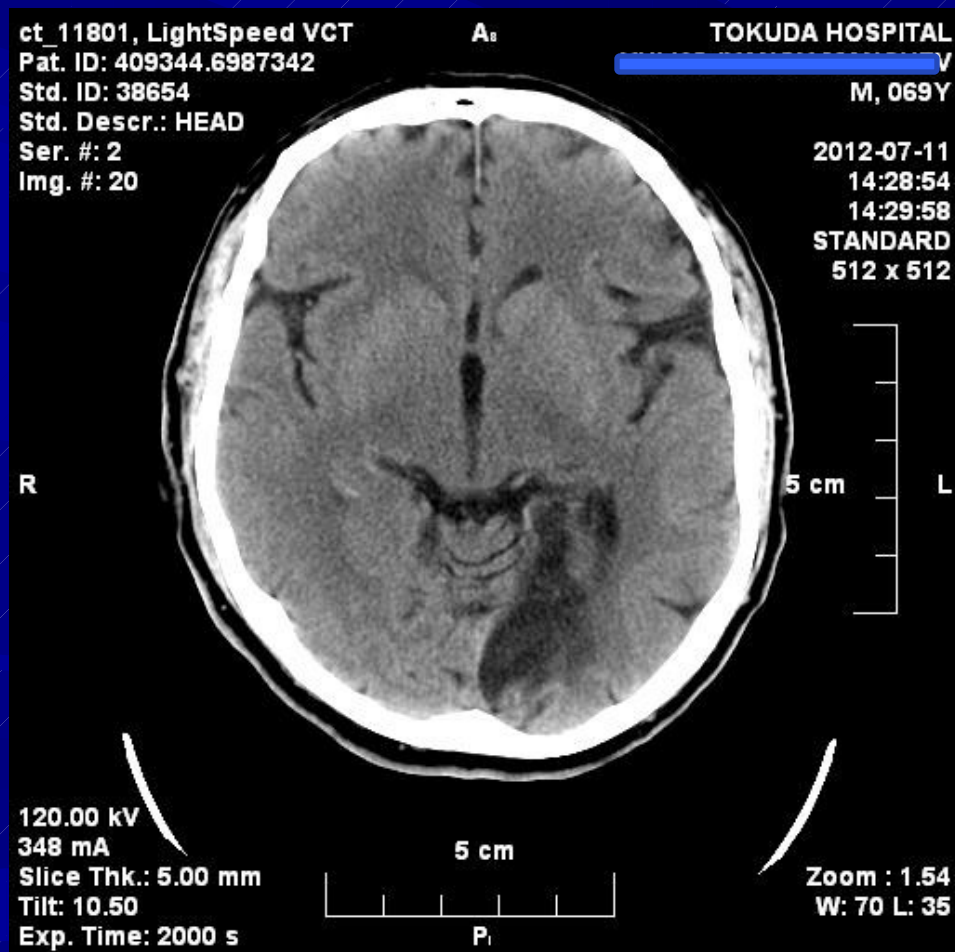


Риск от ИМИ при субоптимално дозиран ВКА

Лечение на високорискови пациенти с ВКА, на фона на което развиват ИМИ



ИМИ при високорискови пациенти със субоптимално дозиран синтрон



Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—general			
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A	21, 63, 104, 105, 106
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A	21, 63, 105
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A	25, 36, 39
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 0 (i.e., aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, no antithrombotic therapy is recommended.	I	B	21, 36, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2, OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d ... is recommended unless contraindicated.	I	A	3, 4, 70, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, OAC therapy with • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A	33, 44
Female patients who are aged <65 and have lone AF (but still have a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1 by virtue of their gender) are low risk and no antithrombotic therapy should be considered.	IIa	B	33, 44
When patients refuse the use of any OAC (whether VKAs or NOACs), antiplatelet therapy should be considered, using combination therapy with aspirin 75–100 mg plus clopidogrel 75 mg daily (where there is a low risk of bleeding) or—less effectively—aspirin 75–325 mg daily.	IIa	B	21, 26, 51, 109

ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ ИНСУЛТ

Препоръки за поведение при предсърдно мъждене

Европейско кардиологично дружество (ESC) актуализация 2012

Риск от инсулт $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$		Точки
C	Застойна сърдечна недостатъчност Левокамерна дисфункция	1
H	Хипертония	1
A	Възраст ≥ 75 год	2
D	Диабет	1
S	Инсулт, транзиторна исхемична атака, тромбоемболизъм	2
V	Съдово заболяване	1
A	Възраст 65-74 год	1
S	Женски пол	1
Максимален брой точки		9

Сбор: 0 = нисък риск; 1 = умерен риск; ≥ 2 = висок риск

$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ сбор=0

Пациенти на възраст <65 години, с изолирано ПМ¹, които са с нисък риск, с нито един от рисковите фактори, **анти тромботична терапия не се препоръчва**).

$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ сбор=1

Орална антикоагулантна терапия с адаптирана доза ВКА² (INR 2–3) или директен тромбинов инхибитор (дабигатран) или перорален инхибитор на фактор Ха ... трябва да се обсъди, въз основа на оценката на риска от хеморагични усложнения и предпочитанието на пациента.

$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ сбор ≥ 2

Препоръчва се орална антикоагулантна терапия с адаптирана доза ВКА (INR 2-3) или директен тромбинов инхибитор (**дабигатран**), или перорален инхибитор на фактор Ха, освен ако няма противопоказания.

АСК³ за профилактика на инсулт трябва да се **ограничава** само до пациенти, **които отхвърлят** каквато и да е форма на ОАК.⁴

1. ПМ-Предсърдно мъждене. 2. ВКА-Витамин К антагонист. 3. АСК-Ацетилсалицилова киселина. 4. ОАК-Орален антикоагулант.

Оценка на риска от кървене

Препоръки за поведение при предсърдно мъждене

Европейско кардиологично дружество (ESC) актуализация 2012

Риск от кървене HAS-BLED		Точки
H	Хипертония	1
A	Бъбречна или чернодробна дисфункция (всяко дава 1 точка)	1 или 2
S	Инсулт	1
B	Кървене	1
L	Нестабилна INR контрол	1
E	Възраст над 65 год	1
D	Прием на лекарства* или алкохол (всяко дава 1 точка)	1 или 2
Максимален брой точки		9

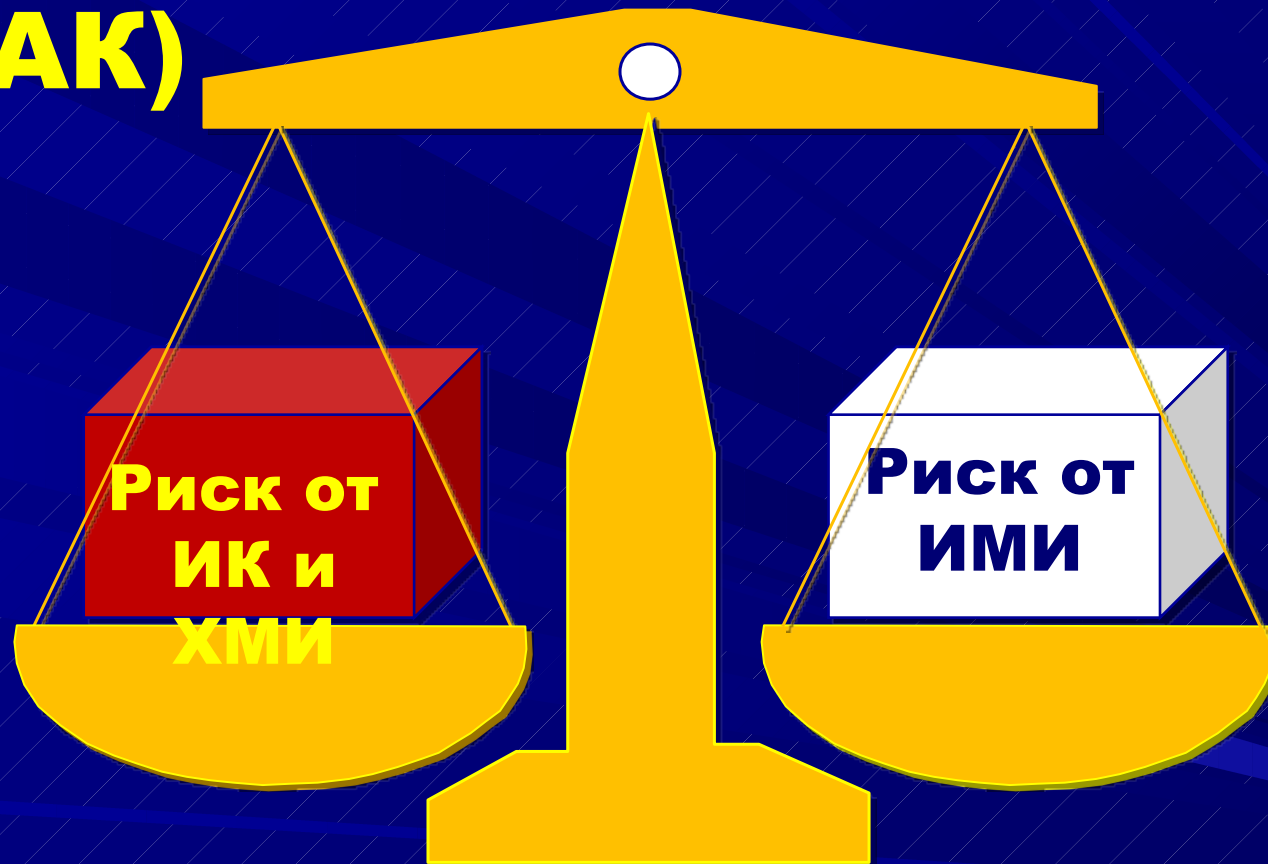
Стойност ≥ 3 – висок риск

HAS-BLED score трябва да се използва за изчисление на оценка на риска от кървене, като стойност ≥ 3 означава "висок риск".
Необходима е предпазливост както и периодичен преглед, след започване на антитромботично лечение, независимо дали с ОАК¹ или антиагрегантна терапия
Риск от голямо кървене с антиагрегантно лечение (комбинирана терапия с АСК²-клопидогрел, особено в напреднала възраст и при монотерапия с АСК) следва да се разглежда като сходно с това при ОАК
Използването HAS-BLED score трябва да се използва за идентифициране на променливите рискове от кървене, които трябва да бъдат разгледани, но не трябва да се използва само по себе си да се изключат пациенти от терапия ОАК

1. ОАК-Орален антикоагулант. АСК-Ацетилсалицилова киселина

Баланс - полза - риск

Нови орални антикоагуланти (НОАК)



RE-LY® – ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

Предсърдно мъждене с ≥ 1 рисков фактор

Липса на контраиндикации



N=18 113;
44 страни, 951 центъра

**Дабигатран
етексилат
150 mg два пъти
дневно**

N=6,000 (планувани)

**Дабигатран
етексилат
110 mg два пъти
дневно**

N=6,000 (планувани)

**Варфарин
1 mg, 3 mg, 5 mg
(INR 2.0–3.0)**

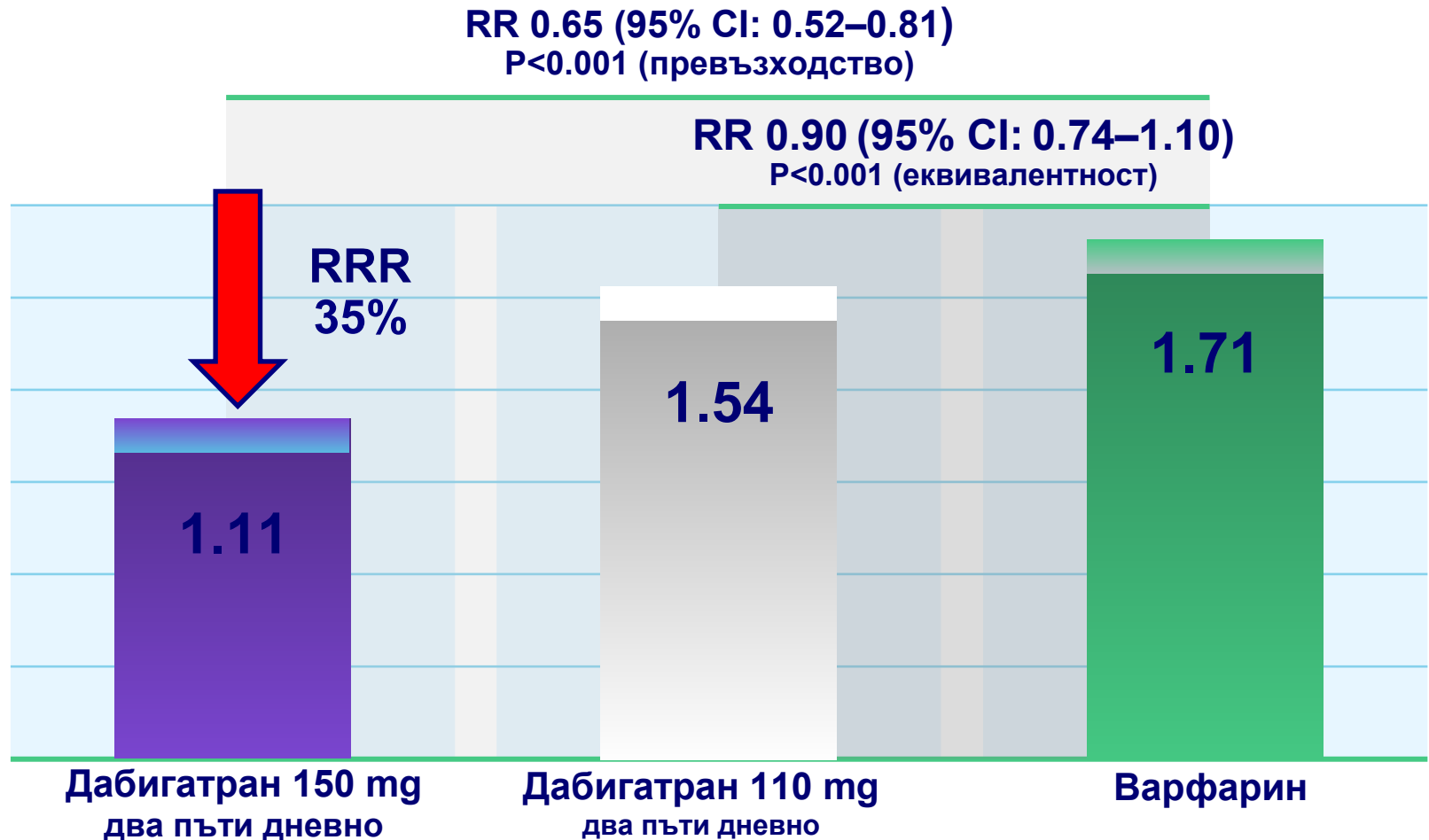
**N=6,000
(планувани)**

**Основна цел: да се установи еквивалентност на дабигатран етексилат
с варфарин**
Педяване = средно 2 години (най-малко = 1 година, максимум = 3 го

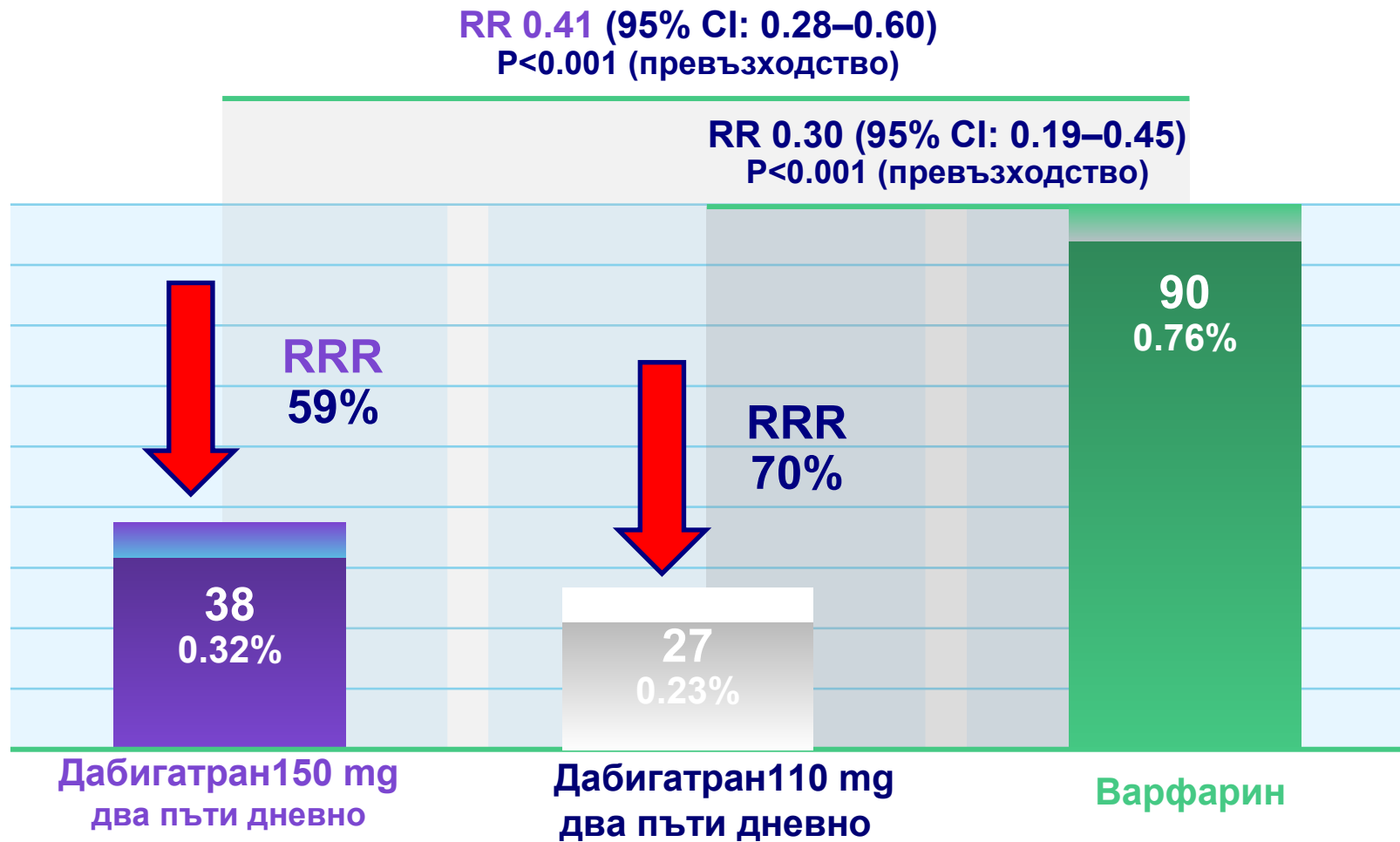
INR = International normalized ratio.

Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151. Ezekowitz MD, et al. Am Heart J 2009;157:805-810.

МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ / СИСТЕМЕН ЕМБОЛИЗЪМ

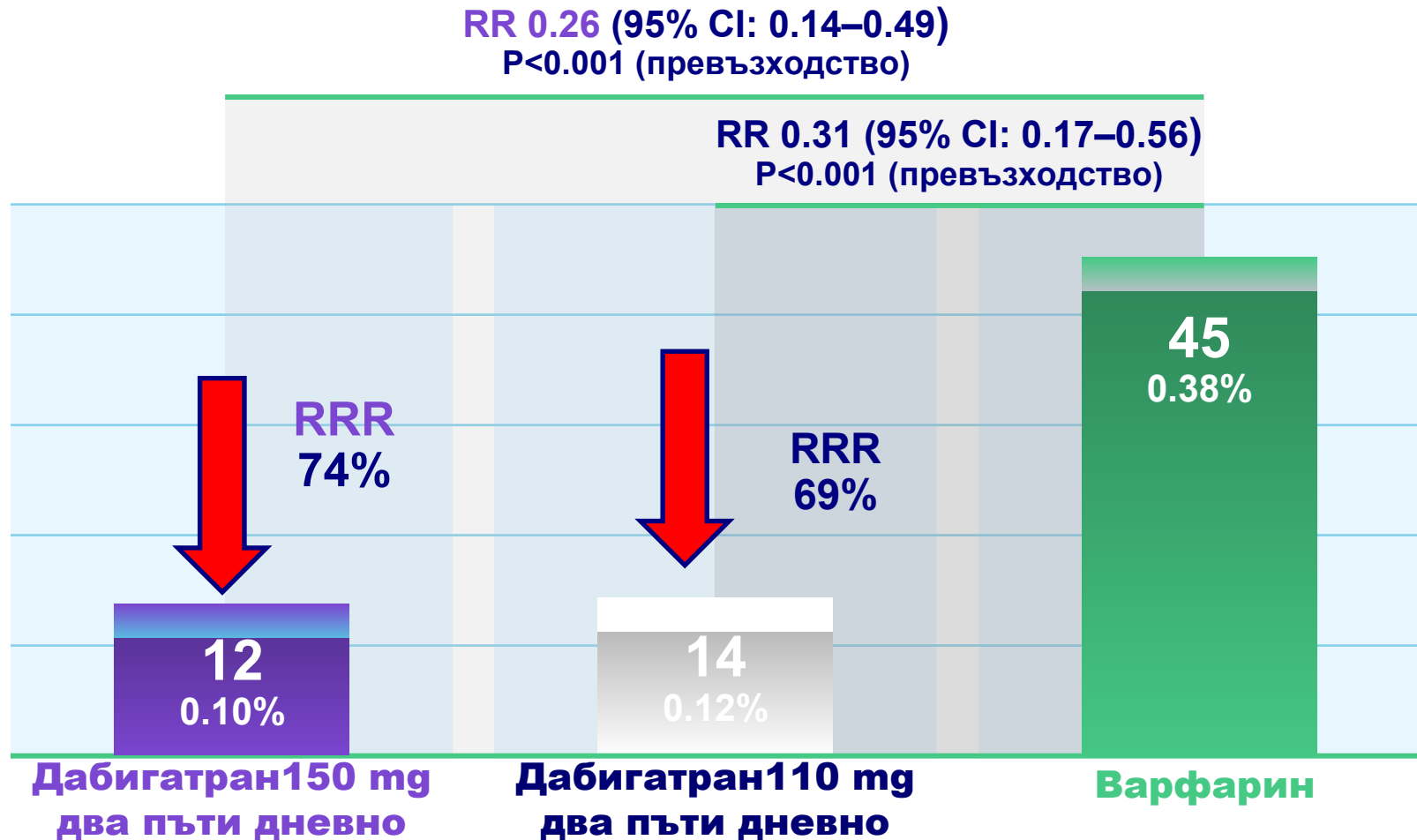


Интракраниален кръвоизлив



RR = relative risk; RRR = relative risk reduction. Процентите в баровете показват честотата (% за година). Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.

Хеморагичен мозъчен инсулт

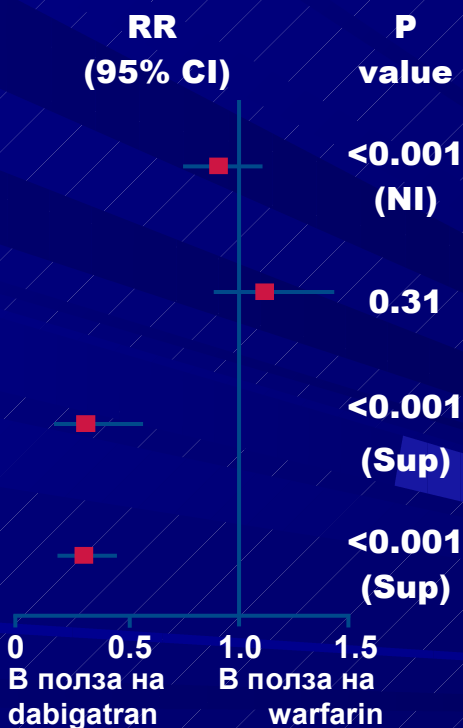


Дабигатран единствен от НОАК редуцира сигнификантно риска от ИМИ (RRR – 25%) в сравнение с варфарин

В допълнение към сигнификантната редукция на МИ/СЕ, ХМИ и
ИК

	Честота на събитията (%/год.)		
	D110	D150	Warfarin
Инсулт/систем ен емболизъм	1.54	1.11	1.71
Исхемичен инсулт	1.28	0.86	1.14
Хеморагичен инсулт	0.12	0.10	0.38
Интрацеребрал ен хематом	0.23	0.32	0.76

Dabigatran 110 mg BID
c/y warfarin



Dabigatran 150 mg BID
c/y warfarin



RRR=25%

NI = non-inferiority;

RRR = relative risk reduction; SE = systemic embolism; Sup = superiority

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; Pradaxa®: EU SmPC, 2012

Предишен МИ/ТИА подгрупов анализ:

- Пациентите с ПМ, прекарали мозъчен инсулт/ТИА (**3623 - 20%**) са с повишен риск от повторни инциденти
- Резултатите за вторична профилактика на мозъчен инсулт са в съответствие с основните резултати на проучването RE-LY®
- При пациенти с предишен инсулт, в сравнение с варфарин:
 - Честотата на инсулт или системен емболизъм е **25% по-ниска при дабигатран 150 mg BID**, което основно е в резултат на намалението на хеморагичния инсулт
 - **Итракраниалните кръвоизливи са сигнификантно по-малко и при двете дози**

ROCKET AF: Дизайн на проучването

ПМ с 2 или 3 РФ
или инсулт, ТИА или системен емболизъм

R

N=14 264; двойно-сляпо
45 страни, 1178 центъра

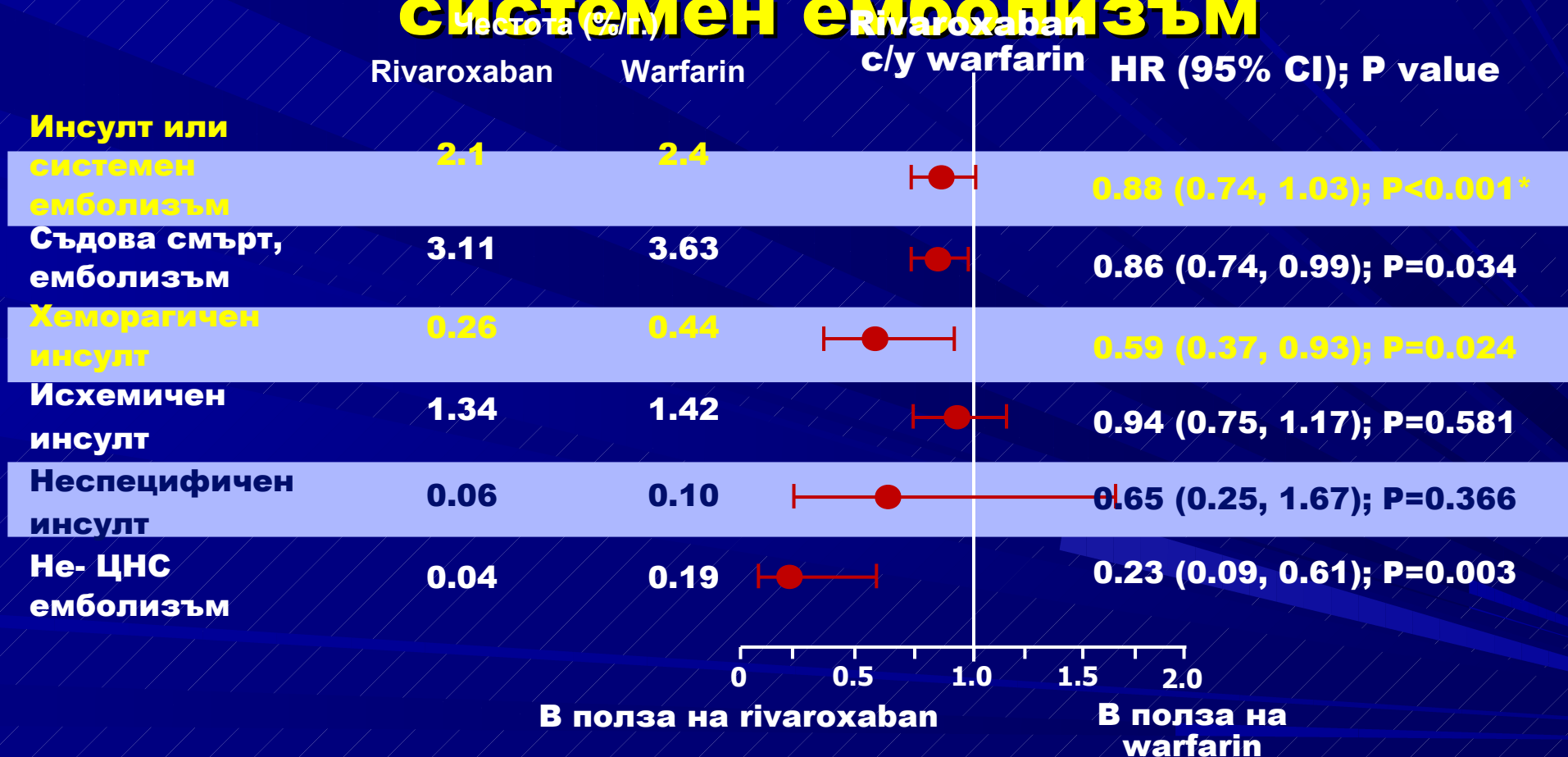
Rivaroxaban 20 mg OD
(15 mg OD за CrCl 30–49
mL/min)

Warfarin
INR target 2.0–3.0

Първична цел: всеки инсулт или системен емболизъм и голямо и клинично значимо не-

Вторична цел: всички категории кървене и странични реакции; и инсулт, системен емболизъм и съдова смърт

ROCKET AF: Rivaroxaban е еквивалентен на варфарин (non-inferior) по отношение на инсулт или системен емболизъм



*P value for non-inferiority, intention-to-treat population, all other results based on safety on-treatment population

Error bars = 95% confidence intervals; ЦНС= централна нервна система; HR = hazard ratio

Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91

ROCKET AF: Rivaroxaban е сходен с варфарин по отношение намаляване честотата на голямо и на не-голямо, но клинично значимо кървене

Outcome	Event rate/100 patient-ys		HR (95% CI)	P value
	Rivaroxaban	Warfarin		
Major and non-major clinically relevant bleeding	14.9	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding	3.6	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
≥2 g/dL Hb drop	2.8	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	1.6	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding	0.8	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	0.2	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial haemorrhage (RRR-33%)	0.5	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Gastrointestinal bleeding (upper, lower, and rectal)	3.15	2.16	Data not provided	<0.001
Non-major clinically relevant bleeding	11.8	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

Based on safety on treatment population
RRR – relative risk reduction; HR = hazard ratio
Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91

ARISTOTLE: Дизайн на проучването

ПМ с ≥ 1 РФ за инсулт



N=18 201; двойно
сляпо
39 страни, 1034
центъра

**Apixaban 5 mg BID
(2.5 mg BID in selected
patients*)**

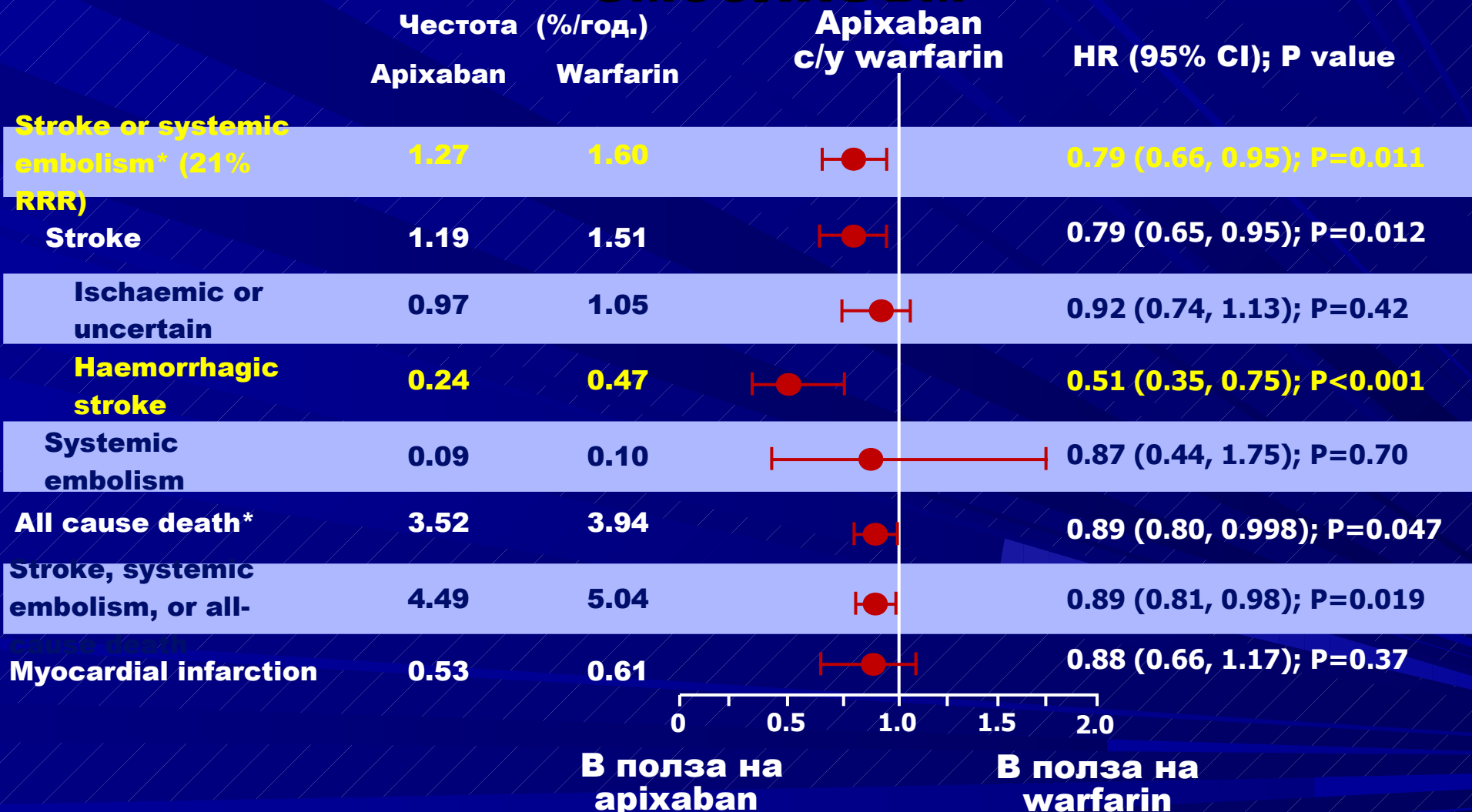
**Warfarin
INR target 2.0–3.0**

**Първична цел: всеки инсулт или системен емболизъм и
голямо кървене**

**Вторична цел: смърт по всяка причина и съчетание от
голямо и клинично значимо не-голямо кървене**

For patients who met two of the following criteria: age ≥ 80 yrs, body weight ≤ 60 kg, or serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$); INR = international normalized ratio; R = randomization
Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–92

ARISTOTLE: Аrixaban превъзхожда warfarin по отношение на инсулт или системен емболизъм



*Part of sequential testing sequence preserving the overall type I error; CI = confidence interval; HR = hazard ratio

Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981-92

ARISTOTLE: Apixaban significantly reduces the frequency of major bleeding and bleeding events compared to warfarin

Outcome	Events, n (%/yr)		HR (95% CI)	P value
	Apixaban (n=9088)	Warfarin (n=9052)		
Primary safety outcome:				
ISTH major bleeding*				
Intracranial	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60–0.80)	<0.001
Other location	275 (1.79)	340 (2.27)	0.79 (0.68–0.93)	0.004
Gastrointestinal	105 (0.76)	119 (0.86)	0.89 (0.70–1.15)	0.37
Major or clinically relevant non-major bleeding	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61–0.75)	<0.001
Any bleeding	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68–0.75)	<0.001

*Part of sequential testing sequence preserving the overall type I error

HR = hazard ratio; ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis

Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–92

Мета Анализ: Ефекта на НОАК в сравнение с варфарин за инсулт/системен емболизъм при пациенти с ПМ и преживян МИ или ТИА

Stroke or Systemic Embolism	NOACs		Warfarin		Peto Odds Ratio	
Study or subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	Peto, Fixed (95% CI)
ARISTOTLE	73	1694	98	1742	22.1%	0.76 (0.56–1.03)
RE-LY 110	55	1195	65	1195	15.5%	0.84 (0.58–1.21)
RE-LY 150	51	1233	65	1195	15.0%	0.75 (0.52–1.09)
ROCKET AF	179	3754	187	3714	47.4%	0.94 (0.77–1.17)
Total (95% CI)		7876		7846	100%	0.85 (0.74–0.99)
Total events	358		415			

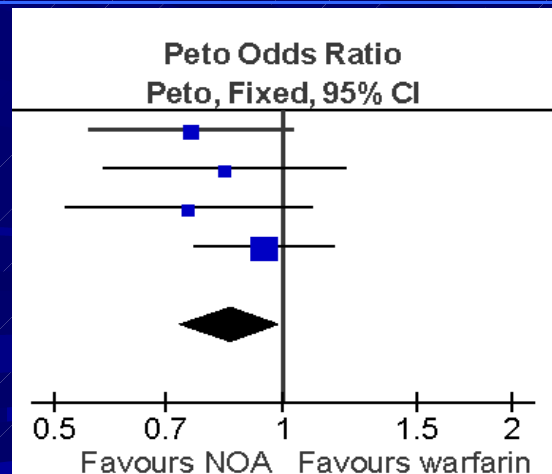
Heterogeneity: $\chi^2=1.93$, $df=3$ ($P=0.59$); $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $Z=2.15$ ($P=0.03$)

This study was not designed to compare NOACs against one another. Comparison between NOACs is not valid because of population differences among the studies. No head-to-head data are available
 AF = atrial fibrillation; TIA = transient ischemic attack;
 NOAC = novel oral anticoagulant.

Ntaios G et al. Stroke 2012;43:3298–304

ARISTOTLE
RE-LY 110
RE-LY 150
ROCKET AF

Total



Мета Анализ: Ефекта на НОАК в сравнение с варфарин за хеморагичен инсулт при пациенти с ПМ и преживян МИ или ТИА

Haemorrhagic stroke	NOACs		Warfarin		Peto Odds Ratio	
Study or subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	Peto, Fixed (95% CI)
ARISTOTLE	12	1694	31	1742	31.1%	0.42 (0.23–0.77)
RE-LY 110	2	1195	18	1195	14.5%	0.20 (0.08–0.48)
RE-LY 150	5	1233	18	1195	16.7%	0.31 (0.14–0.70)
ROCKET AF	22	3754	30	3714	37.8%	0.73 (0.32–0.62)
Total (95% CI)		7876		7846	100%	0.44 (0.32– 0.62)
Total events	41		97			

Heterogeneity: $\chi^2=7.07$, $df=3$ ($P=0.07$); $I^2=58\%$
 Test for overall effect: $Z=4.79$ ($P<0.00001$)

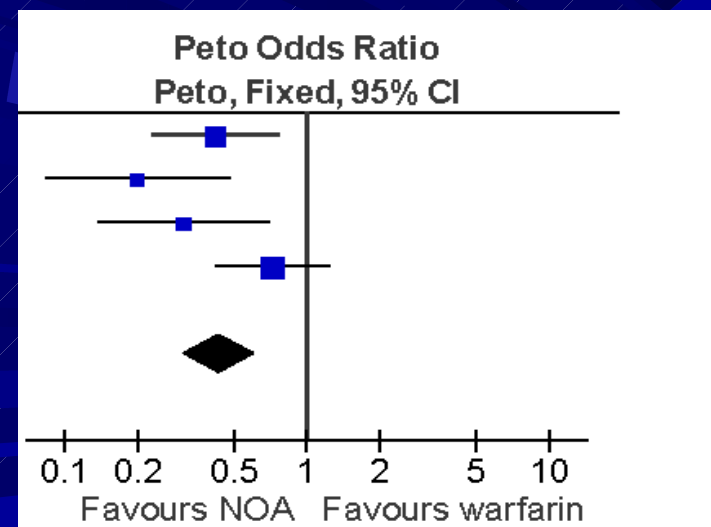
This study was not designed to compare NOACs against one another. Comparison between NOACs is not valid because of population differences among the studies. No head-to-head data are available

AF = atrial fibrillation; TIA = transient ischemic attack;
 NOAC = novel oral anticoagulant.

Ntaios G et al. Stroke 2012;43:3298–304

ARISTOTLE
 RE-LY 110
 RE-LY 150
 ROCKET AF

Total



Мета анализ: НОАК в сравнение с варфарин при вторична профилактика на мозъчен инсулт

■ Намаляване честотата на инсулт или системен емболизъм

- Релативна редукция на риска 14.0%
- Абсолютна редукция на риска 0.7%
- NNT 134

■ Голямо кървене

- Релативна редукция на риска 13.0%
- Абсолютна редукция на риска 0.8%
- NNT 125

Препоръки

■ Европа – 2012 целенасочена актуализация на европейските препоръки (ESC guidelines):¹

- **Dabigatran** или друг **НОАК** се предпочита, където орална антикоагулация е показана (предпочита се пред адаптирана доза ВКА)
- **150 mg BID** е дозата, която трябва да се има предвид при повечето пациенти

■ САЩ – 2012 (ACCP guidelines)²

- **Dabigatran** е терапевтичен избор при пациенти CHADS₂ ≥1
- Алтернатива на ВКА при пациенти с ПМ за >48 часа подложени на кардиоверзия

■ Канада – 2012 (CCS guidelines):³

- Болшинството пациенти с CHADS₂ ≥1 трябва да приемат **dabigatran, ривароксабан или апиксабан** предпочитано пред warfarin

■ Япония – становище:^{4,5}

ACCP = American College of Chest Physicians; CCS = Canadian Cardiovascular Society; ESC = European Cardiology Society; NOAC = novel oral anticoagulant; NVAF = nonvalvular atrial fibrillation; VKA = vitamin K antagonist

1. Camm AJ, et al. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47; 2. You JJ, et al. *Chest* 2012;141:e531S–75S;

3. Skanes AC, et al. *Can J Cardiol* 2012;28:125–30; 4. Uehara T, et al. *Circ J* 2011;75:1689–47;

5. Available at: <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>; accessed August 2011

– **Dabigatran** е препоръчан за пациенти с неклапно ПМ и CHADS₂ ≥1

Национален Консенсус 2011

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОЗА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ НА МОЗЪЧНОСЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ



Под егидата на МЗ и НЗОК

4 – 6 ноември 2011 г.,
РИУ ПЛАНЕЦ РИЗОРТ

2011 год.

Днес, 5 ноември 2011 г. долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за
диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания:

Проф. П. Стаменов
Проф. Ив. Миланов
Проф. Л. Трайков
Проф. И. Търнев
Проф. З. Захариев
Проф. М. Денкалов
Проф. Е. Титикова
Проф. Ив. Петров
Доц. М. Миланова
Доц. Б. Стаменов
Доц. Л. Харалампиев
Доц. Д. Георгиев
Доц. И. Велчева
Доц. Е. Василева
Доц. Н. Делева
Доц. Б. Герасимов
Доц. Д. Масларов
Доц. Ю. Петрова
Доц. И. Райчев
Доц. В. Божинова
Доц. Ив. Стайков

Използвани медикаменти, самостоятелно или
в комбинация в доболнични условия за провеждане
на първична и/или вторична профилактика
(Фиг. №4).

- Антиагреганти:
- Ацетилсалицилова киселина (ASA) - 50-325 мг дневно
- Дипиридамол - 150-400 мг дневно

При непоносимост, развитие на странични
ефекти или неповлияване от аспирин при по-
младите възрастови групи прекарвали ТИА или

ИМИ със захарен диабет, аорто-коронарен
байпас, патология на екстракраниалните
магистрални съдове, тежка атероматоза и
др., се препоръчва:

- Клопидогрел - 75 мг дневно
- Комбинация от ASA и Клопидогрел има
строги показания.
- Антикоагуланти:
- Аценокумарол - индиректен перорален
антикоагулант, за първична и/или
вторична профилактика при болни
прекарвали ИМИ с хронично неревматично
предсърдно мъждене, прекарван сърдечен
инфаркт, ревматичен порок и др.
- Дабигатран – директен тромбинов
инхибитор при болни с неклапно
предсърдно мъждене.

Нашият опит с Дабигатран

- За периода 04.2012 – 03.2013 г.:
- 892 пациенти с ИМИ
- 16.4 % от тях (146 пациента) са с ППМ или ХПМ
- 0.02 % (3) от тях са били на лечение с дабигатран



Нашият опит с Дабигатран

■ За периода 04.2012 – 03.2013 г.:

➤ 41 % от пациентите с ППМ или ХПМ са изписани с вторична профилактика (след консултация с кардиолог) – **дабигатран**

➤ Без данни ИК или ХМИ,



Въпроси пред невролога

**Как да лекуваме остър
ИМИ при пациенти на
лечение с дабигатран?**

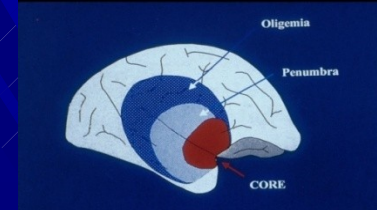
**Тромболиза и
дабигатран?**

**Кога да стартираме
лечението с дабигатран
след остър ИМИ?**





Тромболиза и дабигатран?



- Интравенозното приложение на rtPA е ефективно ако се приложи при подходящи пациенти до 4,5 часа от началото на ИМИ
- Прилагане на тромболиза при пациенти приемащи по същото време dabigatran **не е проучвано** и може да повиши риска от кървене
- При пациенти подходящи за тромболиза измерването на **aPTT, ECT или TT** са подходящи тестове. Нормален резултат показва, че риска от кървене е нисък
- Ако **aPTT е удължено** при пациент, приемащ дабигатран или **RT** с ривароксабан, следва да се приеме, че пациентът е антикоагулиран и тромболиза **НЕ** трябва да се прилага
- **Необходима е индивидуална преценка (полза-риск) при всеки един от пациентите**

aPTT = activated partial thromboplastin time; ECT = ecarin clotting time; TT = thrombin time; Camm AJ et al. Eur Heart J 2012;33:2719–47; Huisman M et al. Thromb Haemost doi:10.1160/TH11-10-0718

Клиничен случай

- Жена на 72г, която внезапно почувствала слабост в леви крайници, загуба на говор, изкривяване на ляв устен ъгъл. (пациентката е с доминантна лява ръка)
- Придружаващи заболявания:
 - Артериална хипертония 2 ст.
 - Пристъпно предсърдно мъждене – на профилактично лечение с дабигатран 2 по 150 мг.
 - СН 2 ф.к
 - Бронхиална астма
 - Стенокардия

Клиничен случай

- Неврологичен статус: Лезия на 7 ЧМН в ляво по централен тип. Левостранна централна хемиплегия. Сензомоторна афазия
- Клинични данни за ИМИ в БДСМА. **NIHSS- 15т,**
ГЛ- 18т.,
CHA₂DS₂-VASc – 5т., HAS-BLED – 3 т.
- Соматичен статус: 135/80, СЧ 70/мин. ЕКГ-
синусов ритъм
- Лабораторни показатели в норма **APTT – 24.7**

Клиничен случай

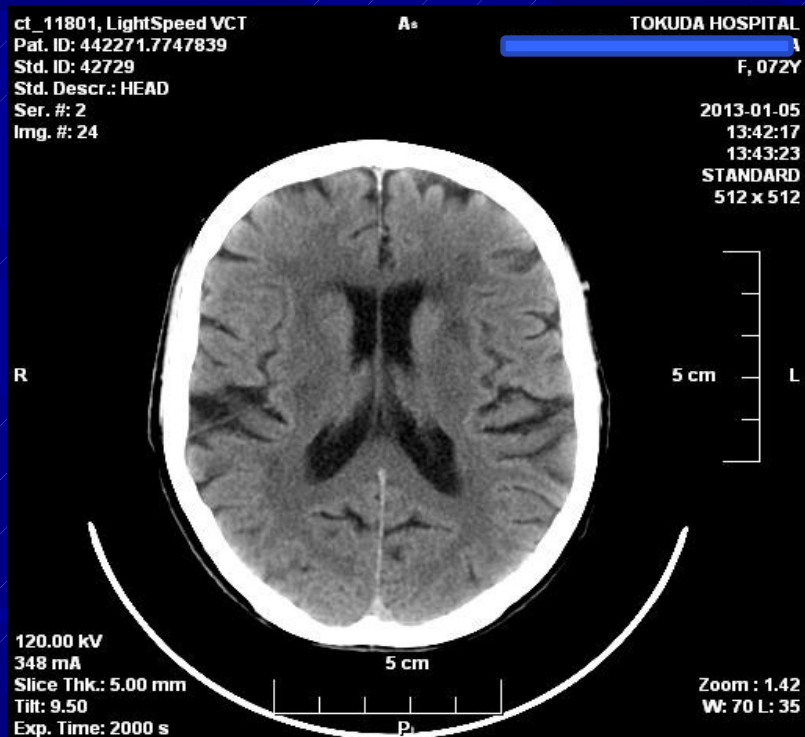
➤ Лечение:

Пациентката има всички показания и нито едно противопоказание за интравенозна тромболиза

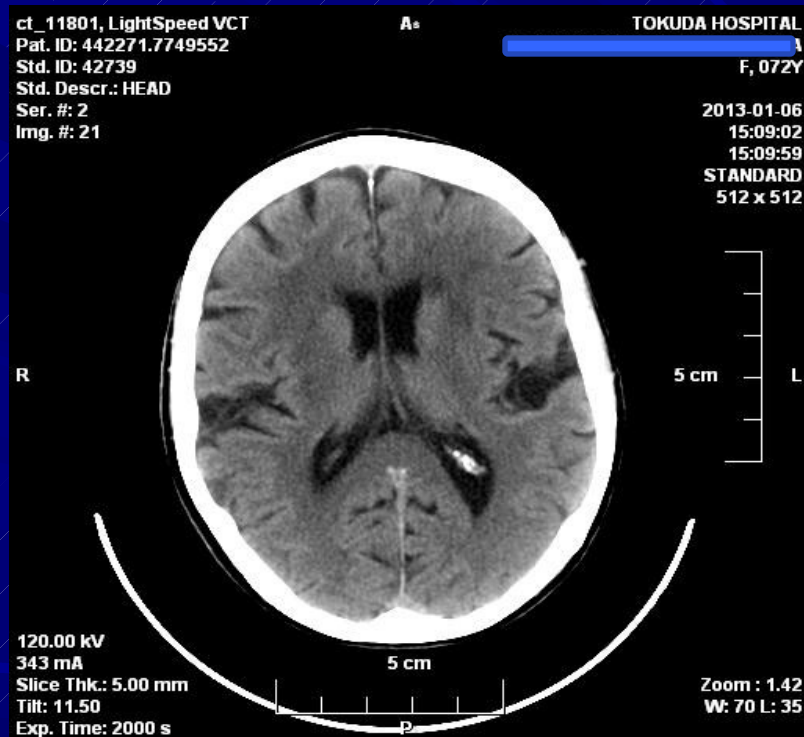
- **Начало на ИМИ 12.10 ч.**
- **Час на приемане 13.21 ч.**
- **КТ 13.42 ч.**
- **Старт на инфузия- 14 ч.**
- **Door to needle time - 39 мин.**
- **Тромболизирана на 1-ви час и 50 мин.**

Клиничен случай

КТ 05.01.13



КТ 06.01.13



Клиничен случай

- **Стаус при изписването:**
 - **NIHSS: 0 т.**
 - **ГЛ: 20 т.**
- **Проследяване след 3 месеца:**
 - **mRs – 0 т.**
 - **BI- 100 т.**

Кога да стартираме лечението с dabigatran при ИМИ?

838

© Schattauer 2012

Review Article

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

Initiation of dabigatran after transient ischaemic attack or ischaemic stroke

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 мозъчен кръвоизлив
Лек Инсулт (17-20 т. по GLCS)	3–5 дни след началото на ИМИ
Умерен Инсулт (12-16 т. по GLCS)	5–7 дни след началото на ИМИ
Тежък Инсулт (под	2 седмици след

Заклучение

- **Всички НОАК са поне толкова ефективни колкото варфарин за първична и вторична профилактика на мозъчен инсулт при неклапно ПМ и са с ниска честота на кървене**
- **Ривароксабан** (*Class IIa, Level of Evidence B*) **е еквивалентен (non-inferior) на варфарин за предпазване от инсулт/системен емболизъм със сходна честота на голямо кървене**
- **Апиксабан** (*Class I, Level of Evidence B*) **превъзхожда варфарин при предпазване от инсулт/системен емболизъм с по-ниска честота на голямо кървене**
- **Дабигатран** (*Class I, Level of Evidence B*) **110 mg BID е еквивалентен (non-inferior) на варфарин за предпазване от инсулт/системен емболизъм с по-ниска честота на голямо кървене**
- **Дабигатран** (*Class I, Level of Evidence B*) **150 mg BID превъзхожда варфарин при предпазване от инсулт/системен емболизъм със сходна честота на голямо кървене**
- **Единствено Дабигатран 150 mg BID сигнификантно намалява честотата на ИМИ спрямо варфарин** *Stroke, 2012;43:3442-3453*



**БЛАГОДАРЯ
ЗА
ВНИМАНИЕТ
О**

Въпроси

