

Antikoguliantų praktinis naudojimas insultų aspektu

Prof. dr. Diana Obelienienė

LSMU Neurologijos klinika

Bačkonys, 2015-05-15/16

Antikoguliantų praktinis naudojimas insultų aspektu

☐TURINYS

- ☞ Kardioembolinio insulto aspektai
- ☞ Gydymas antikoguliantais ūminio insulto atveju
- ☞ NAK* ir VKA** palyginamoji charakteristika
- ☞ Antikoguliantų naudojimas pirminei profilaktikai
- ☞ Antikoguliantų naudojimas antrinei profilaktikai
- ☞ NAK (dabigatranas etc.) – veiksmingesni ir saugesni antikoguliantai

*NKA= naujos kartos antikoguliantai

**VKA= vitamino K antagonistai

Insulto palyginamieji patofiziologiniai ypatumai

■ Insulto priežastys

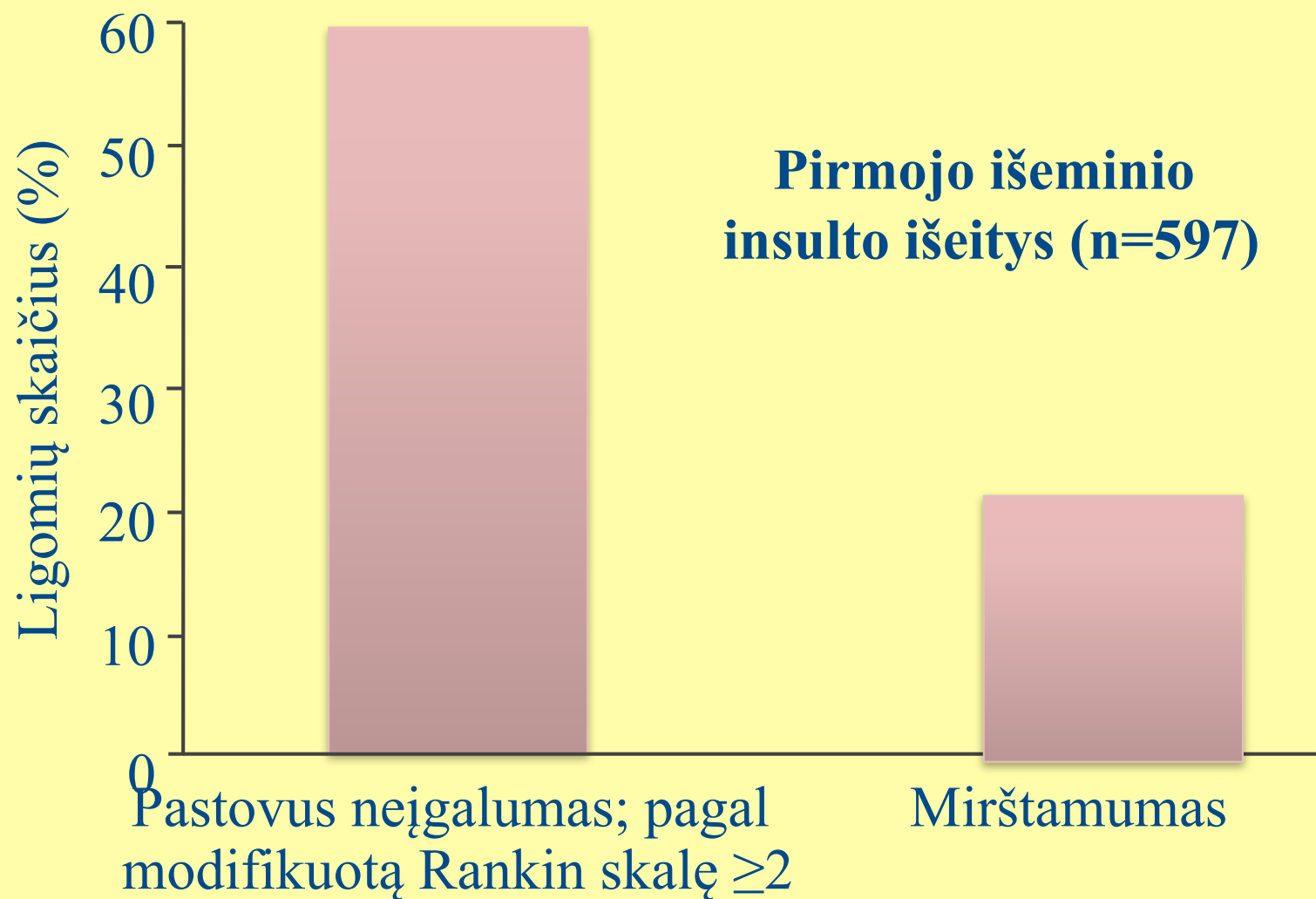
- Didžiųjų galvos smegenų (GS) kraujagyslių pažeidimas (aorta, MA ir VA)
- Mažųjų GS kraujagyslių intrakranijinė okliuzija
- Išemija, sukelta sumažėjusios perfuzijos aukščiau stenotinio pažeidimo
- **Embolizacija** iš širdies, ar didžiųjų galvos smegenų kraujagyslių (~**15 proc.**)
- „Kriptogeninės“ priežastys (disekacija, hiperkoguliacinės būklės etc.)*
- Obstrukcinė miego apnėja

*TOAST trial, Adams HP et al, 1992

Prieširdžių virpėjimas (PV) – vienas dažniausių išeminio insulto rizikos veiksnių

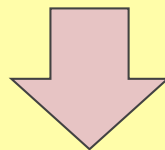
- ☛ PV paplitimas ~1,5–2 proc
- ☛ Insulto rizika PV pacientams > 5 kartus
- ☛ Kardioembolinio insulto išeitys:
 - didelis mirštamumas (~22proc.)
 - pastovus neįgalumas (~60 proc.)

Kardioembolinio (dėl PV) išeminio insulto išeitys



Insulto profilaktikos ypatumai*

1. AKS kontrolė
2. Hiperlipidemijos kontrolė
3. Rūkymo nutraukimas
4. Antikoguliantų vartojimas pacientams, patiriantiems prieširdžių virpėjimą



➤ *Embolinio insulto riziką esant PV veiksmingiausiai mažina antikoagulantai*

5. Vengimas besaikio alkoholio naudojimo

*Furie ir kt, 2011, AHA/ASA guidelines

Ūminio insulto gydymo taktika, vartojantiems antikoguliantus



**Kaip gydyti išeminį insultą,
vartojantiems antikoguliantus?
Trombolizė, trombektomija?**

**Kada pradėti skirti NAK (pvz.
dabigatraną) po įvykusio insulto?**

Gydymas antikoguliantais ūminiam išeminio insulto periode*

- **Ikistacionarinis gydymas**

! Neskirti antiagregantų ir antikoagulantų, iki kol bus priimtas sprendimas dėl sisteminės trombolizės taikymo

- **Stacionarinis gydymas**

Heparinas arba MMMH rutininiam insulto gydymui nerekomenduojami (I, A įrodymai)

Praėjus 24 val. nuo ligos pradžios:

•Giliųjų venų trombozės ir plaučių arterijos tromboembolijos profilaktikai rekomenduojami **netiesioginio veikimo antikoagulantai (nefrakcionuotas heparinas arba MMMH**) profilaktinėmis dozėmis)**

*Galvos smegenų insulto diagnostikos, gydymo, profilaktikos ir reabilitacijos (GSIDGPR) metodika, 2012 m. gegužės mėn. redakcija; EFNS Guidelines, 2011; AHA/ASA Guidelines, 2012

** Nadroparinum calcicum (**Fraxiparine**), Bemiparinum (**Zibor**)

Klinikinės situacijos reikalaujančios gydymo antikoguliantais ūminiam insulto periode*

Tik įvertinus galimo kraujavimo riziką

- ☛ **Kardioembolinis insultas su didele pakartotinės embolizacijos rizika (pagal CHADS2 skalę)**
- ☛ Vidinės miego arterijos ekstrakranijinės dalies disekacija
- ☛ Sunkaus laipsnio ekstrakranijinės ar ba intrakranijinės arterijos stenoze ikioperacinio gydymo
- ☛ Fliuktuojanti ligos eiga
- ☛ Progresuojantis kamieninis insultas
- ☛ Galvos smegenų venų ir/ar veninių ančių trombozė
- ☛ Antifosfolipidinis sindromas ir genetinės trombofilinės būklės

*Galvos smegenų insulto diagnostikos, gydymo, profilaktikos ir reabilitacijos (GSIDGPR) metodika, 2012 m. gegužės mėn. redakcija; EFNS Guidelines, 2011; AHA/ASA Guidelines, 2012

Intraveninė trombolizės taikymas peroralinius antikoguliantus vartojantiems pacientams



- ☛ I/V trombolizė – auksinis standartas insulto gydymui
- ☛ Trombektomija- antras svarstytinas specifinis insulto gydymo metodas

☛ I/V trombolizė gali būti atliekama pacientams, vartojantiems antikoguliantus:

- Varfariną, kai $INR \leq 1.3$
- **NAK (pvz.: dabigatranas):**
 - žinomas paskutinės dozės laikas (~prieš 24val)
 - koaguliacijos testas (ADTL) normos ribose (23,1 – 30,1s)

INR – Tarptautinis normalizuotas santykis (plazmos krešėjimo laiko ir vidutinio normalaus krešėjimo laiko santykis), $N=0,8-1,2$

ADTL -aktyvintas dalinis tromboplastino laikas.

UK/DBG-151019b Date of preparation: April 2015

Prescribing information is available at this stand

Naujos rekomendacijos

ESC* (Europos kardiologų draugija) 2012m :

- “Pacientams, vartojantiems NKA gali įvykti ūminis išeminis insultas”
- “Jei pacientams, naudojantiems dabigatraną, ADTL yra prailgėjęs (ar PT, naudojantiems rivaroksabaną), tai turi būti vertintina kaip antikoguliacija ir trombolizė neturi būti skiriama“.

Ką rinktis: naujuosius antikoguliantus (NAK) ar vitamino K antagonistus (VKA)?

- ☞ VKA-inhibuoja kelių krešėjimo faktorių (II, VII, IX ir X) sintezę kepenyse (varfarinas*)
- ☞ NAK
 - peroraliniai tiesioginiai trombino inhibitoriai (**dabigatranas***, ksimegatranas)
 - Xa faktoriaus inhibitoriai (**rivaroksabanas***, **apiksabanas***), edoksabanas, leidžiami į poodį – fondoparinuksas)
- ☞ tiesioginiai trombino inhibitoriai (argatrobanas, bivalirudinas, hirudinas),

*Registruoti Lietuvoje

Ką rinktis: naujuosius antikoguliantus (NAK) ar vitamino K antagonistus (VKA)?

Standartinis antikoaguliacinis gydymas vitamino K antagonistu varfarinu turi reikšmingų ribotumų:

- būtina nuolat tikrinti kraujo krešėjimo rodiklius
- nelengva parinkti optimalią vaisto dozę
- varfarinui būdinga ryški sąveika su kitais vartojamais vaistais, pvz: NVNU
- dažni gydymo nepakankama doze ar perdozavimo atvejai
- hemoraginės komplikacijos (net ir esant INR normos ribose)
- tik mažiau kaip pusė pacientų vartoja varfariną tinkamai

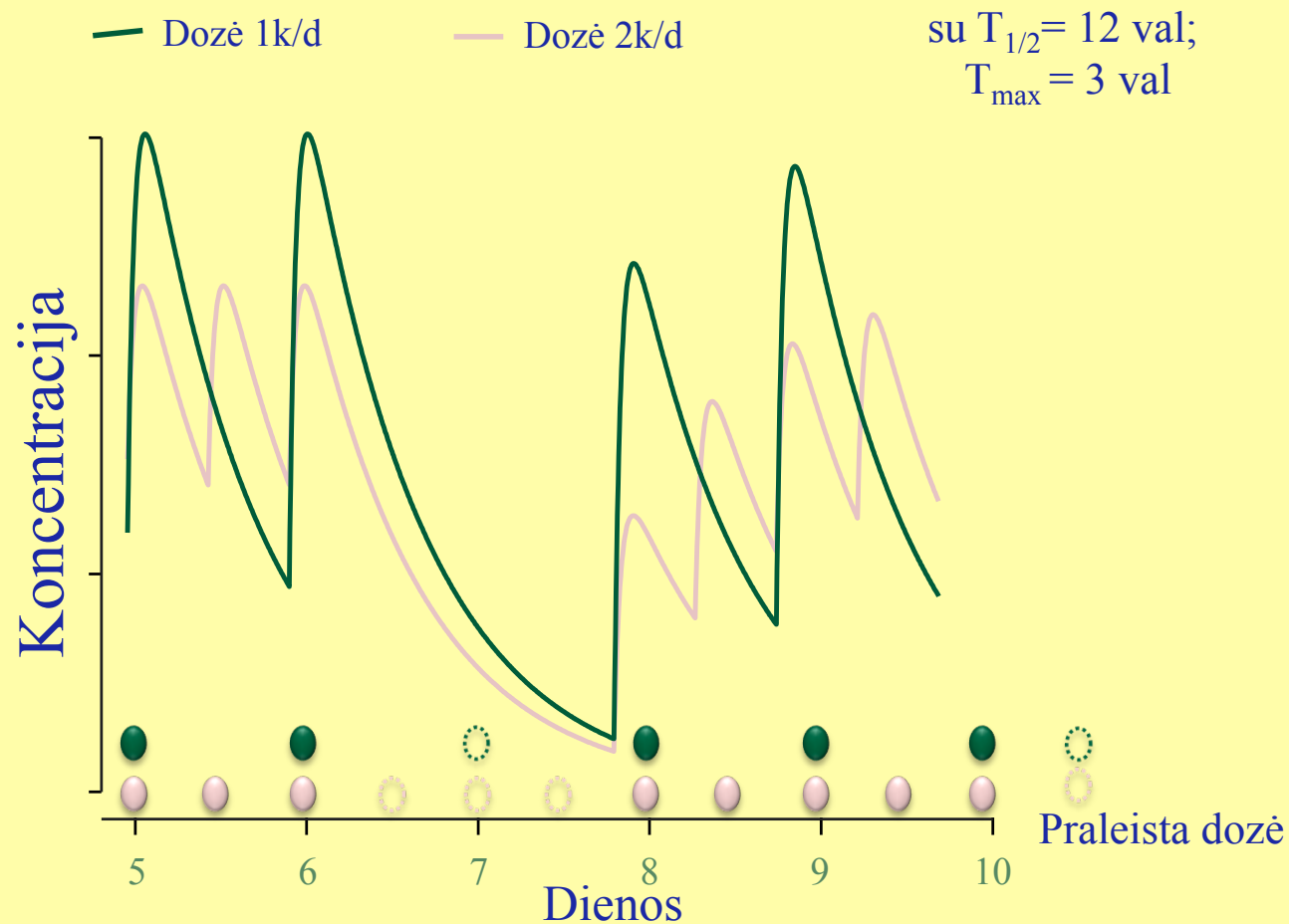
NAK savybės

2 lentelė. Svarbios naujų antikoagulantų savybės

Savybė	Dabigatranas	Rivaroksabanas	Apiksabanas
Biologinis prieinamumas (BP)	6 proc.	10 mg dozė: beveik 100 proc. Didesnės dozės: mažesnis BP	50 proc.
Laikas iki maksimalaus poveikio	1,5–2 val.	2 val.	3–4 val.
Pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$)	12–17 val.	5–9 val.; senyvo amžiaus žmonėms – 11–13 val.	8–15 val.
Susijungimas su plazmos baltymais	35 proc.	92–99,5 proc.	87 proc.
Ekskrecija per inkstus	85 proc. ⁽⁷⁾	66 proc. ⁽⁸⁾	27 proc. ⁽⁹⁾
Maisto poveikis	Sulėtina absorbciją, bet jos nesumažina	Tik vartojant didesnes nei 10 mg dozes	Neaprašyta

- ✓ Visi 3 antikoagulantai yra kontraindikuotini pacientams, kuriems yra sumažėjęs kreatinino kli-rensas (15 ml/min.)

NAK (dabigatrano koncentracijos) svyravimai



1. Vrijens B, Heidbuchel H. *Europace* 2015;17:514–23;

2. Nagarakanti R et al. *Circulation* 2008;118:S_922; 3. Clemens A et al. *PLoS ONE* 2014;9:e9927

Standartiniai antikoguliaciniai tyrimai, nurodantys antikoguliacijos statusą, vartojant NAK

	Dabigatranas	Rivaroksanas	Apiksabanas
ADTL*	✓	✗	✗
TT, dTT	✓	✗	✗
ECT	✓	✗	✗
Anti-xa faktorius	✗	✓	✓
SPA (PT)*	✗	✓	✗
INR*	✗	✗	✗

Žalia = kiekybinė; geltona = tik kokybinė; raudona = nevertintina. Vėliausias NAK vartojimo laikas t.b. visada įvertintas.

*Tiriama Lietuvoje

Naujos rekomendacijos išeminio insulto atveju

ESC (Europos kardiologų draugija) 2012m :

- NAK yra labiau rekomenduotini nei VKA ar ASR
- Dabigatranas (dabigatranexilate) 150mg x2k/d arba 110mgx2k/d) rivaroksabanas ar apiksabanas gali būti skiriami išeminio insulto atveju

Kada vėl pradėti skirti dabigatraną įvykus insultui?*

PSIP	Kuo anksčiau po intracerebrinės hemoragijos ekskliudavimo KT
Lengvas insultas	po 3–5 d nuo simptomų pradžios
Vidutinės apimties insultas	po 5–7 d nuo simptomų pradžios
Didelės apimties insultas	po 2 sav. nuo simptomų pradžios

- **NAK (pvz.: dabigatranas) rekomenduojama skirti kaip galima saugiai greičiau tikslu išvengti pasikartojančio insulto*

Antikoguliantų vartojimas pirminei insulto profilaktikai

Esant vidutinei ar didelei kardioembolijos rizikai, kai yra nustatytas embolizacijos šaltinis (prieširdžių virpėjimas, širdies vožtuvo protezas ir kt.) (I, A įrodymai):

- Netiesioginio veikimo antikoaguliantų dozė pagal TNS → siektinumas 2,0–3,0.
- Esant protezuotiems širdies vožtuvams pagal TNS → siektinumas 2,5–3,5.

✓ Esant prieširdžių virpėjimui, g.b. rekomenduojami naujos kartos geriamieji antikoaguliantai:

- dabigatranas (tiesioginis trombino inhibitorius)
- rivaroksabanas (faktorius Xa inhibitoriai)

■■■ Esant didelei kraujavimo rizikai, geriamieji antikoaguliantai g. b. skiriami, tik su dažnesne krešėjimo rodiklių kontrole (IIb, C įrodymai).

* vietoje netiesioginio veikimo antikoaguliantų

**nereikalinga laboratorinė krešėjimo rodiklių kontrolė

Antikoguliantų vartojimas pirminei insulto profilaktikai

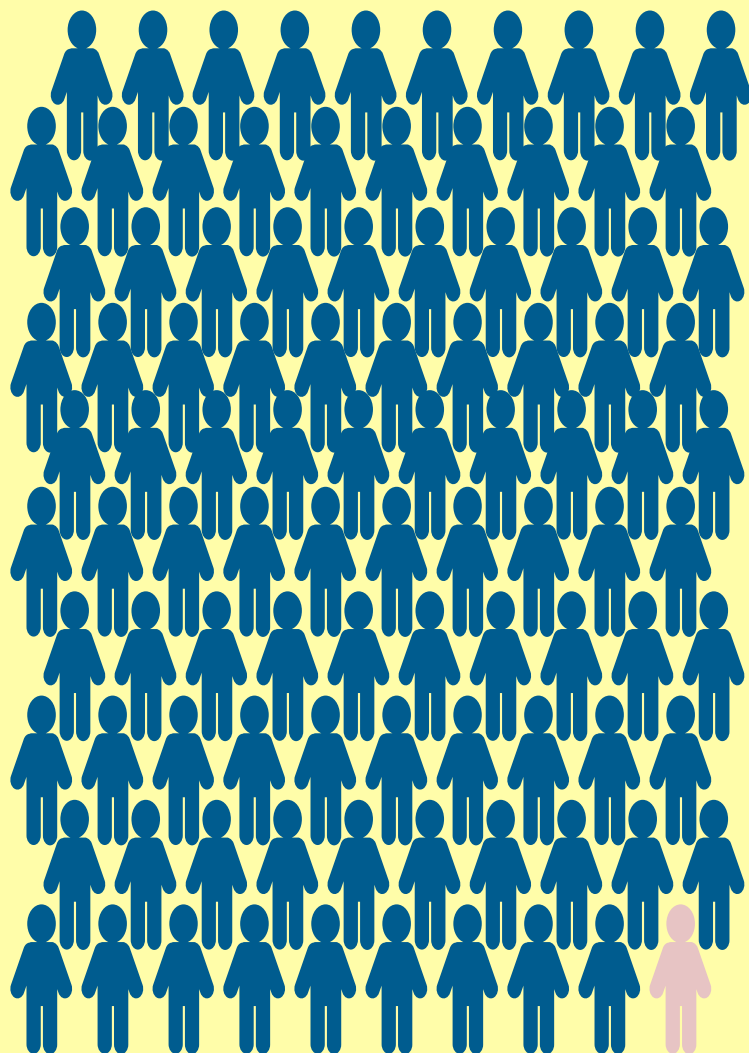
Netiesioginio veikimo antikoguliantai g.b. skiriami, nesant kontraindikacijų, sekančioms būklėms:

- galvos smegenų venų ir veninių ančių trombozei
- ekstrakranijinių smegenų arterijų disekacijai
- trombofilinio sindromo genetiniams variantams
- antifosfolipidinių antikūnių sindromui
- pamatinės arterijos verpstinei aneurizmai

VAK antikoguliantų skyrimo kontraindikacijos pirminei insulto profilaktikai

- Neužtikrintas nuolatinės laboratorinės TNS kontrolės prieinamumas
- Pacientas nesugeba tiksliai laikytis paskirto gydymo režimo
- Dažni kritimai ar kitokia padidėjusi traumų rizika

NAK klinikiniai tyrimai: NAK patikimai sumažina insulto pirminį sergamumą



Medicinos preparatas, dozavimas, sergamumas	HR (95% CI) vs warfarin
Dabigatranas* 150 mg 2k/d ¹ 0.86%/m	0.76 (0.59–0.98)
Dabigatranas* 110 mg 2k/d ¹ 1.28%/m	1.13 (0.89–1.42)
Rivaroksabanas* 20/15 mg 1k/d ² 1.34%/m	0.94 (0.75–1.17)
Apiksabanas* 5/2.5 mg 2k/ d ³ 1.54%/m	1.02 (0.81–1.29)
Edoksabanas 60/30 mg 1k/ d ⁴ 1.25%/m	1.00 (0.83–1.19)
Edoksabaasn 30/15 mg 1k/ d ⁴ 1.77%/m	1.41 (1.19–1.67)

*Registruoti Lietuvoje.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NOAC, non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant; OD, once daily

1. Pradaxa®: SPC, 2015; 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91;

3. Lopes R et al. Lancet 2012;380:1749–58; 4. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013;369:2093–104

UK/DBG-151019b Date of preparation: April 2015
Prescribing information is available at this stand

NAK prioritetas prieš VKA: išeminio ir hemoraginio insultų prevencija

Dabigatranas 150 mg 2k/d- tik vienintelis

NAK patikimai veiksmingai sumažina ir išeminio ir hemoraginio insulto riziką, lyginant su varfarinu III fazės tyrimuose

Patikimai sumažina **išeminio insulto ir sisteminio embolizmo riziką**, lyginant su VKA

Patikimai sumažina **hemoraginio insulto riziką**, lyginant su VKA

**Edoksabanas
60/30 mg 1k/d
(ENGAGE)^{6,7}**

**Dabigatranas
150 mg 1k/d
(RE-LY[®])¹⁻³**

**Dabigatranas
110 mg 2k/d
(RE-LY[®])¹⁻³**

24%

RRR

**0.28% ARR
(ARISTOTLE)^{6,6}**

74%

RRR

0.28% ARR

**Rivaroksabanas
20/15 mg 1k/d
(ROCKET AF)⁴**

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; 3. Pradaxa[®] Summary of Product Characteristics. Current version available online at: <http://www.medicines.org.uk/emc>; 4. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91; 5. Granger CB. N Engl J Med 2011;365:981–92; 6. Lopes RD. Lancet 2012;380:1749–58; 7. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013;369:2093–104

Naujos *EMA** rekomendacijos insulto pirminei profilaktikai

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, *EMA* insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai suaugusiems žmonėms, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių, tokių kaip smegenų insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) rekomenduojama **dabigatrano (Pradaxa) paros dozė 300mg (150mg 2k/d)**,

Žemiau išvardytų grupių pacientams rekomenduojama **dabigatrano (Pradaxa) paros dozė yra 220 mg (110 mg kapsulę 2k/d)**.

- 80 metų ir vyresni pacientai.
- Tuo pat metu verapamilio vartojantys pacientai

**EMA*=Europos vaistų agentūra, 2014

Antikoguliantų vartojimas insulto antrinei profilaktikai

Netiesioginio veikimo antikoagulantai rekomenduojami ligoniams, turintiems lėtinį prieširdžių virpėjimą ar kitokią įrodytą kardiogeninį embolų šaltinį (I, A įrodymai).

➤ Gali būti skiriami, kai yra (IV klasės įrodymai):

☛ galvos smegenų venų ir veninių ančių trombozė

☛ trombofilinio sindromo genetiniai variantai

☛ antifosfolipidinių antikūnių sindromas

☛ ekstrakranijinių smegenų arterijų disekacija

☛ pamatinės arterijos verpstinė aneurizma

☛ atvira ovalinė anga ir patvirtinta kojų giliųjų venų trombozė.

Antikoguliantų vartojimas insulto antrinei profilaktikai

- ❖ Netiesioginio veikimo antikoagulantai (VKA) dozuojami (I, B įrodymai):
 - embolinio insulto profilaktikai → palaikant TNS 2,0–3,0
 - ligoniams su dirbtiniu širdies vožtuvu → palaikant TNS 2,5–3,5.
- ✓ Įprastai TNS kontrolė atliekama kartą per mėnesį, o ligoniams su padidinta kraujavimo rizika – kartą per dvi savaites.
- ☞ **Esant prieširdžių virpėjimui, vietoje netiesioginio veikimo antikoaguliantų g.b. rekomenduojami naujos kartos geriamieji antikoagulantai → dabigatranas arba rivaroksabanas**
- ✓ Jeigu antikoaguliantų skirti negalima, rekomenduojami antiagregantai.

Meta-analyzė: NAK veiksmingesni nei varfarinas antrinei insulto profilaktikai

☞ Insulto ir sisteminio embolizmo rizikos sumažėjimas

- Odds ratio 0.85
- Reliatyvus rizikos sumažėjimas 14.0%
- Absoliutus rizikos sumažėjimas 0.7%
- NNT 134

☞ Didelio pakraujavimo rizikos sumažėjimas

- Odds ratio 0.86
- Reliatyvus rizikos sumažėjimas 13.0%
- Absoliutus rizikos sumažėjimas 0.8%
- Gydytų pacientų skaičius 125

NAK = naujieji antikoagulantai;

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

NAK veiksmingesni nei varfarinas antrinei hemoraginio insulto profilaktikai pacientams su PV ir patyrusiems insultą ar PSIP

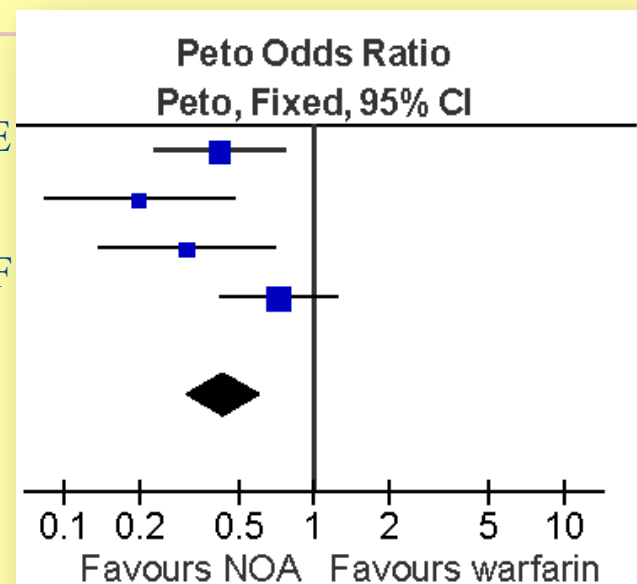
Hemoraginis insultas	NAK		Varfarinas		Peto Odds Ratio	
	Atvejai	VISO	Atvejai	VISO	Svoris	Peto, Fixed (95% CI)
<i>Kl. tyrimas</i>						
ARISTOTLE	12	1694	31	1742	31.1%	0.42 (0.23–0.77)
RE-LY 110	2	1195	18	1195	14.5%	0.20 (0.08–0.48)
RE-LY 150	5	1233	18	1195	16.7%	0.31 (0.14–0.70)
ROCKET AF	22	3754	30	3714	37.8%	0.73 (0.32–0.62)
<i>Total (95% CI)</i>		7876		7846	100%	0.44 (0.32– 0.62)
Viso atvejų	41		97			

Heterogeneity: $\chi^2=7.07$, $df=3$ ($P=0.07$); $I^2=58\%$

Test for overall effect: $Z=4.79$ ($P<0.00001$)

ARISTOTLE
RE-LY 110
RE-LY 150
ROCKET AF

Total

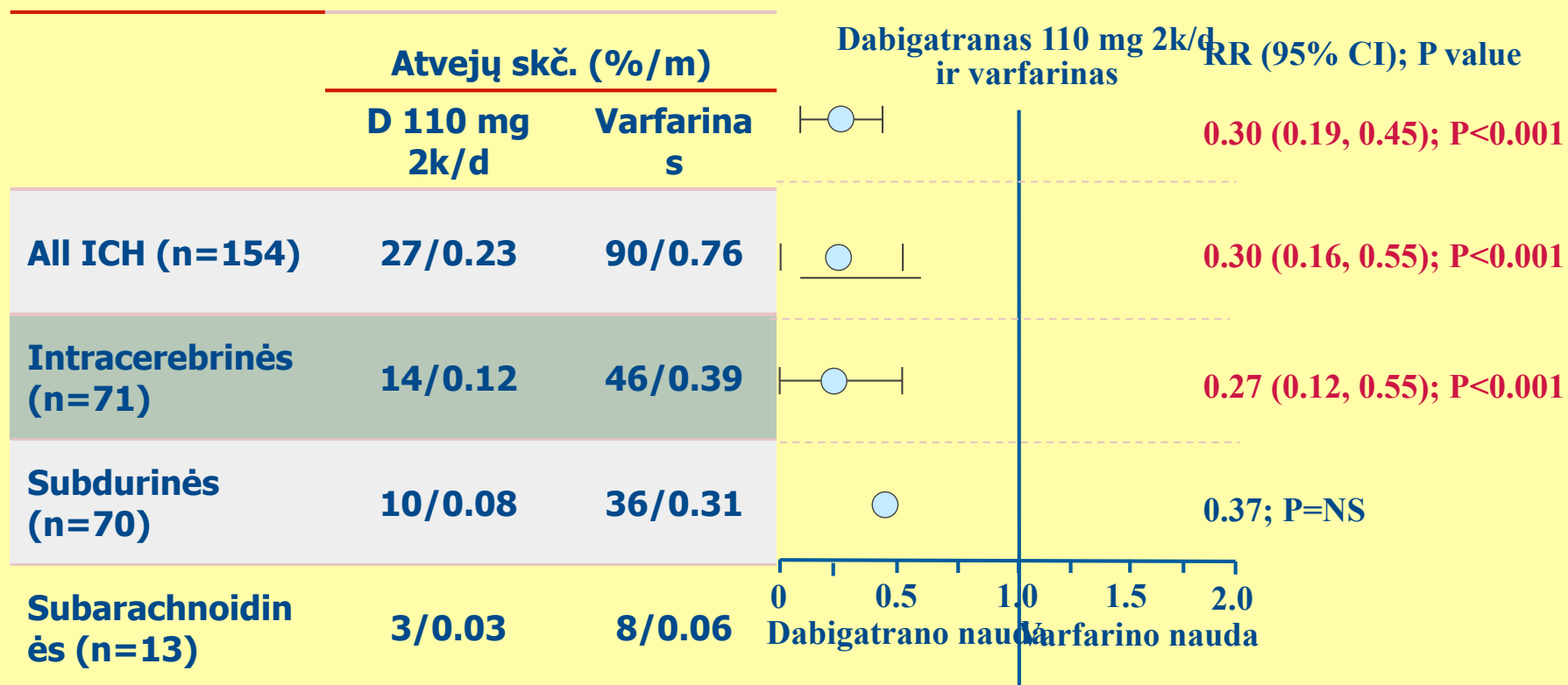


NAK = naujieji antikoagulantai

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

RE-LY® ICH subgrupių analizė: – dabigatranas saugesnis nei varfarinas

Statistiškai patikimas ICH, intracerebrinės ir subdurinės haematomų komplikacijų sumažėjimas vartojant dabigatraną 110 mg 2k/d



D = dabigatranas; ICH = intracerebrinė hemoragija; NS = nežymiai; RR = reliatyvi rizika

Hart RG et al. Stroke 2012;43:1511–17

RE-LY[®] ICH* subgrupių analizė: mirštamumo dėl spontaninės ir trauminės ICH-ų palyginimas

- ☞ Žymiai mažesnis mirties atv.skč.dėl spontaninės ICH dabigatraną vartojusių grupėje:
 - Vartojusių dabigatraną 150 mg 2k/d: 13 atv. (p<0.01)
 - Vartojusių dabigatraną 110 mg 2k/d: 11 atv. (p<0.01)
 - Vartojusių varfariną: 32 atv
- ☞ Žymiai mažesnis mirties atv.skč. dėl trauminės ICH dabigatraną vartojusių grupėje:
 - Vartojusių dabigatraną 150 mg 2k/d: 11 atv. (p<0.05)
 - Vartojusių dabigatraną 110 mg 2k/d: 11 atv. (p<0.05)
 - Vartojusių varfariną: 24 atv

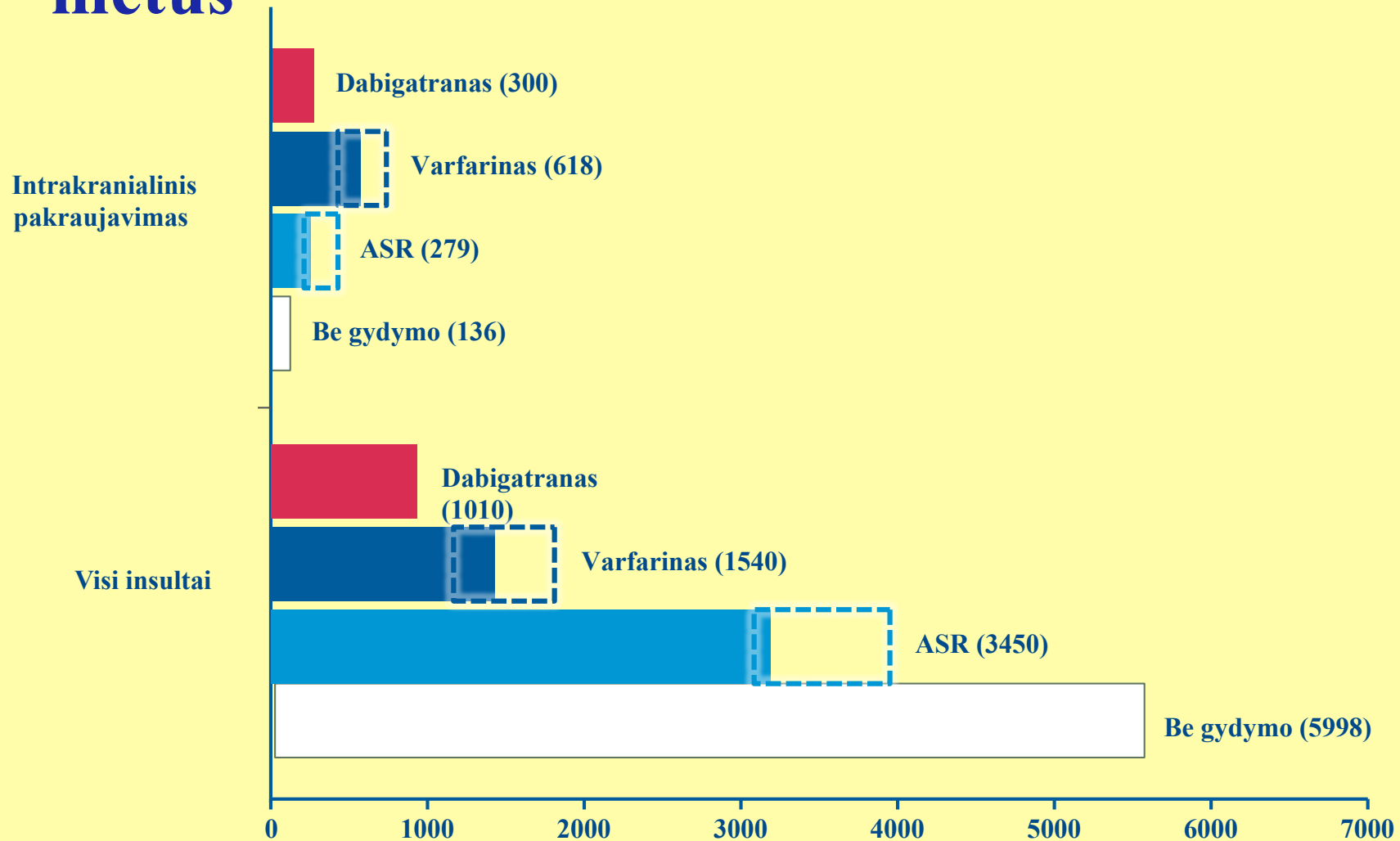
*ICH- intracerebrinė hemoragija,

Hart RG et al. Stroke 2012;43:1511–17

Intracerebrinės hemoragijos rizikos sumažėjimo palyginimas tarp NAK ir VAK*

1. Žymiai mažesnė, vartojant dabigatraną 110 mg 2k/d nei varfariną
2. Žymiai mažesnė, vartojant dabigatraną 150 mg 2k/d nei varfariną
3. Žymiai mažesnė, vartojant rivaroksabaną nei varfariną
4. Žymiai mažesnė, vartojant apiksabaną nei varfariną

Kraujotakos sutrikimų atvejų skaičius 100 000 pacientų su PV antikoguliaciniu gydymu per 1 metus



ASR = acetyl salicilo rūgštis

Adapted from: Eikelboom J et al. Int J Thromb Haemost doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04668.x

Ką reikia įsidėmėti

- ☛ Kardioemboliniai insultai yra didelio mirtingumo ir pastovios negalios dažna priežastis
- ☛ NAK (naujieji peroraliniai antikoguliantai) yra efektyvesni ir saugesni antikoguliantai lyginant su vitamino K antagonistais (VKA) ir aspirinu
- ☛ Pacientams, gydytiems NAK ūminio insulto atveju trombolizė galima tik nesant išreikšto antikoguliacinio aktyvumo
- ☛ NAK skyrimo laikas po PSIP ar insulto priklauso nuo insulto apimties
- ☛ Dabigatranas yra veiksmingesnis ir saugesnis NAK lyginant su VKA tiek insultų gydymo etape, tiek ir insulto profilaktikai



AČIŪ UŽ DĒMESI

Dabigatranas

- Europos vaistų komitetas 2014m pritarė vaisto dabigatrano (Pradaxa) vartojimui insulto ir trombozių profilaktikos tikslais pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu. Šiuo metu laukiama ES komisijos oficialaus sprendimo, patvirtinančio šio vaisto naujas indikacijas. Atlikti tyrimai rodo, kad 150 mg peroralinė dabigatrano dozė veikia efektyviau nei šiuo metu vartojamas varfarinas.
- Šios indikacijos skirtos suaugusiems, sergantiems prieširdžių virpėjimu ir esant šiems rizikos veiksniams:
 - buvęs insultas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis ar sisteminė embolija;
 - sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija, kai išmetimo frakcija <40%;
 - simptominis širdies nepakankamumas, ≥ 2 NYHA klasė;
 - pacientams, vyresniems nei 75 metai arba vyresniems nei 65 metai, esant prieširdžių virpėjimui kartu su cukriniu diabetu, vainikinių arterijų liga, hipertenzija.
- Šiuo metu dabigatranas (Pradaxa) vartojamas tik pirminei venų tromboembolinių reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems atliekama planinė viso klubo sąnario arba viso kelio sąnario pakeitimo operacija.
- Pradaxa vartojamas apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo venose po kelio ar klubo sąnario pakeitimo operacijos (Indikacijos iš Informacinio lapelio)
- Paruošta pagal Europos vaistų agentūros informaciją

NAK antidotai

- ☞ Norint nutraukti rivaroksabano poveikį, skiriama protrombino komplekso koncentrato (PKK), taip pat siūloma skirti aktyvinto protrombino komplekso koncentratą (aPKK) arba rekombinantinį aktyvintą VII faktorių (rFVIIa).
- ☞ Vartojantiems dabigatraną siūloma skirti aPKK, rFVIIa, II, IX ir X faktorių koncentratų arba dializę, o vartojantiems apiksabaną – rFVIIa (9).