



Naujausi duomenys apie antikoaguliantų taikymą insulto profilaktikai įvairioms pacientų su PV grupėms

Dr. Vaidas Matijošaitis
LSMU KK Neurologijos klinika
2016-04-01

Turinys

- Ižanga
- Varfarino naudojimo trūkumai
- Insulto/kraujavimo rizikos įvertinimas
- Pagrindiniai NGAK studijų rezultatai
- LIN ir PV bei NGAK
- Vyresnis amžius, PV ir NGAK
- NGAK po insulto/PSIP
- Kaip pasirinkti NGAK?

Prieširdžių virpėjimas ir insultas

- PV pasireiškia 1,5-2,0 % visos populiacijos
- PV padidina išeminio insulto riziką 5–6 kartus¹
- Insulto rizika nepriklauso nuo PV tipo (lētinis arba paroksizminis)^{2,3}
- > 1 val. trukmės PV epizodai sukelia didžiausią insulto riziką⁶
- PV yra nepriklausomas MI, demencijos, ŠN ir mirtingumo rizikos veiksnys
- Mirtingumas po kardioembolinio insulto:
 - 30 d. mirtingumas - 27%⁴
 - 1 m. mirtingumas – ≈50%⁵

1. Wolf PA, et al. *Stroke* 1991;22:983-988; 2. Rosamond W et al. *Circulation*. 2008;117:e25–146; 3.Hart RG, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187; 4. Lin H-J, et al. *Stroke* 1996; 27:1760-1764; 5. Marini C, et al. *Stroke* 2005;36:1115-1119; 6. Borian G. et al. [Eur Heart J](#). 2014 Feb;35(8):508-16.

Insultai dėl neaiškios priežasties pasitaiko dažnai

- Insulito etiologija pagal Perspektyvinj Vokietijos Insulito Registrą (n=5,017)¹

TOAST klasifikacija	n	%
Didelės kraujagyslės patologija	1,047	20.9
Kardioembolija	1,286	25.6
Mažos kraujagyslės patologija	1,028	20.5
Kitos/gretutinės priežastys	519	10.4
Etiologija nežinoma	1,137	22.7

TOAST=Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Parengta pagal Grau et al. *Stroke*. 2001;32:2559–2566.

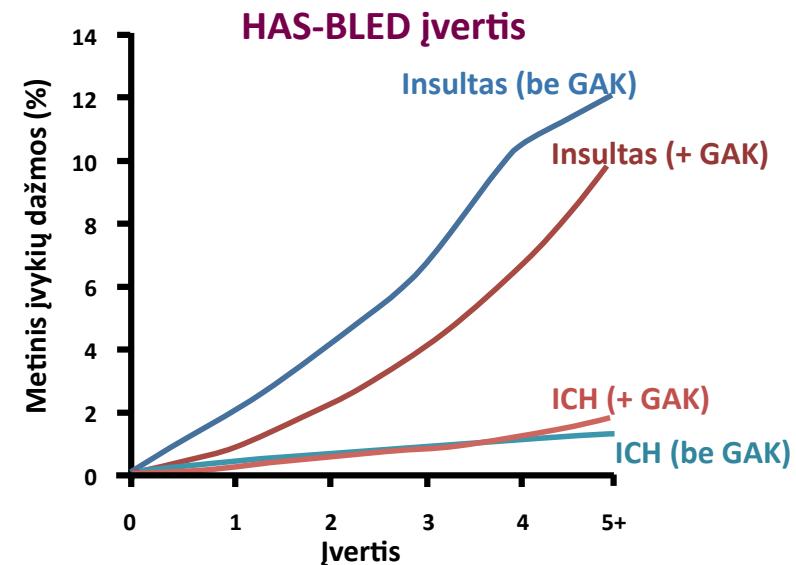
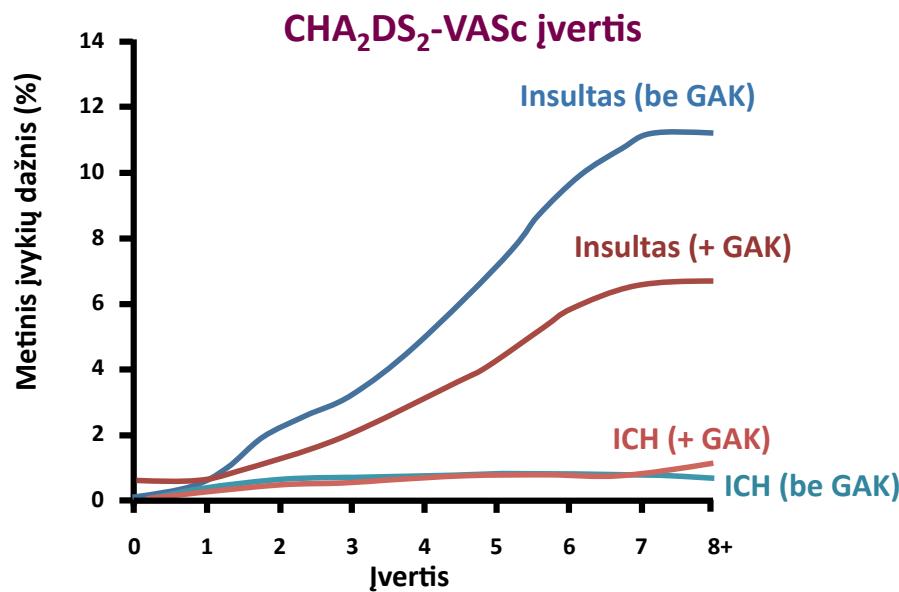
Antikoagulantų nauda

- Insulto profilaktika gydant antikoagulantais- labai svarbi PV gydymo dalis
- Insulto rizika sumažėja 64 %;
- Bendras mirtingumas sumažėja 26% naudojant varfariną lyginant su placebo;
- Ar naujieji antikoagulantai gali būti dar efektyvesni?

Išeminio insulto rizika be GAK viršija intrakranijinio kraujavimo riziką vartojant GAK^{1,a}

N

Išeminio insulto ir intrakranijinio kraujavimo rizikos įverčio ir metinio įvykių dažnio santykis atsižvelgiant į GAK vartojimą 159,013 Švedijos pacientų su PV, sektų 1.5 ± 1.1 metus (2005–2008)



Parengta pagal Friberg et al. Circulation. 2012;125:2298–2307

^aIšskyrus pacientus su labai maža insulto rizika

ICH: intrakranijinis kraujavimas.

Rekomendacijos



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Canadian Journal of Cardiology 28 (2012) 125–136

Society Guidelines

Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control



European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747
doi:10.1093/eurheartj/eht353

ESC GUIDELINES

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

An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation
Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association

GALVOS SMEGENŲ INSULTO DIAGNOSTIKOS, GYDYSMO, PROFILAKTIKOS IR REABILITACIJOS METODIKA

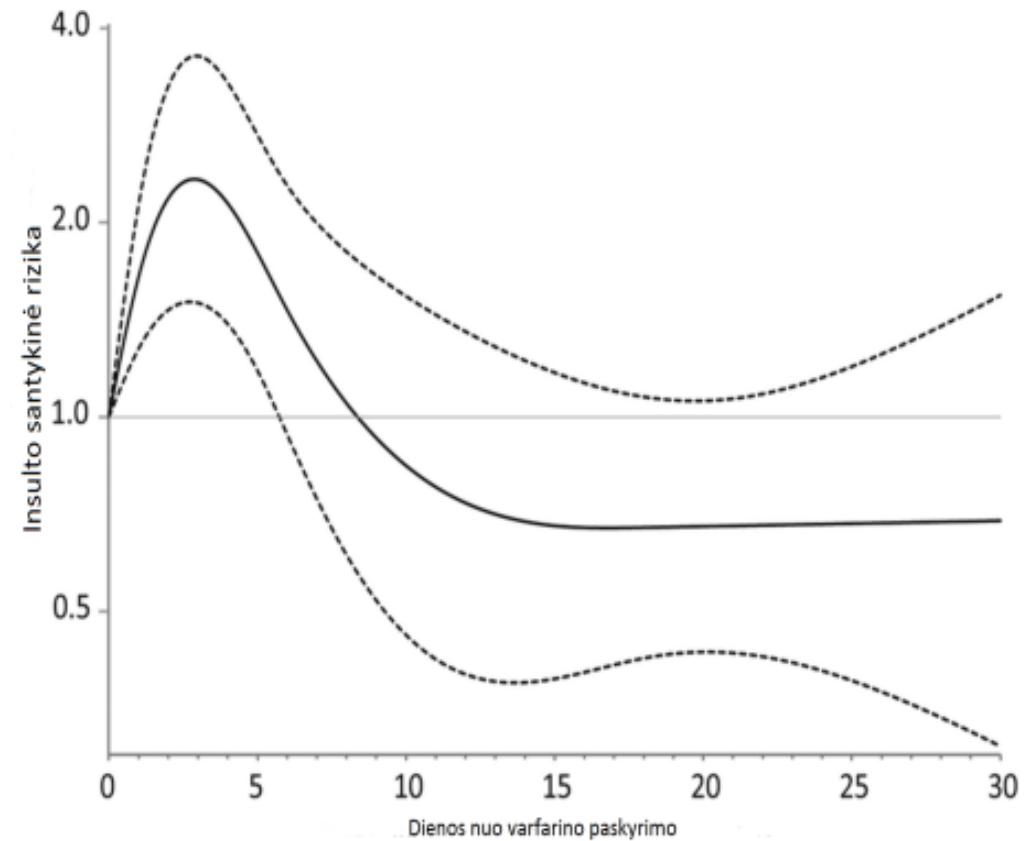
2012 m. gegužės mėn. redakcija

Metodikai pritarė Lietuvos insulto asociacija

Pacientams su PV esant mažai rizikai (CHADS_2 arba $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0$) gydymas nerekomenduojamas, esant vidutinei ir dideliui rizikai ($\text{CHADS}_2 \geq 1$ arba $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$) rekomenduojami antikoagulantai.

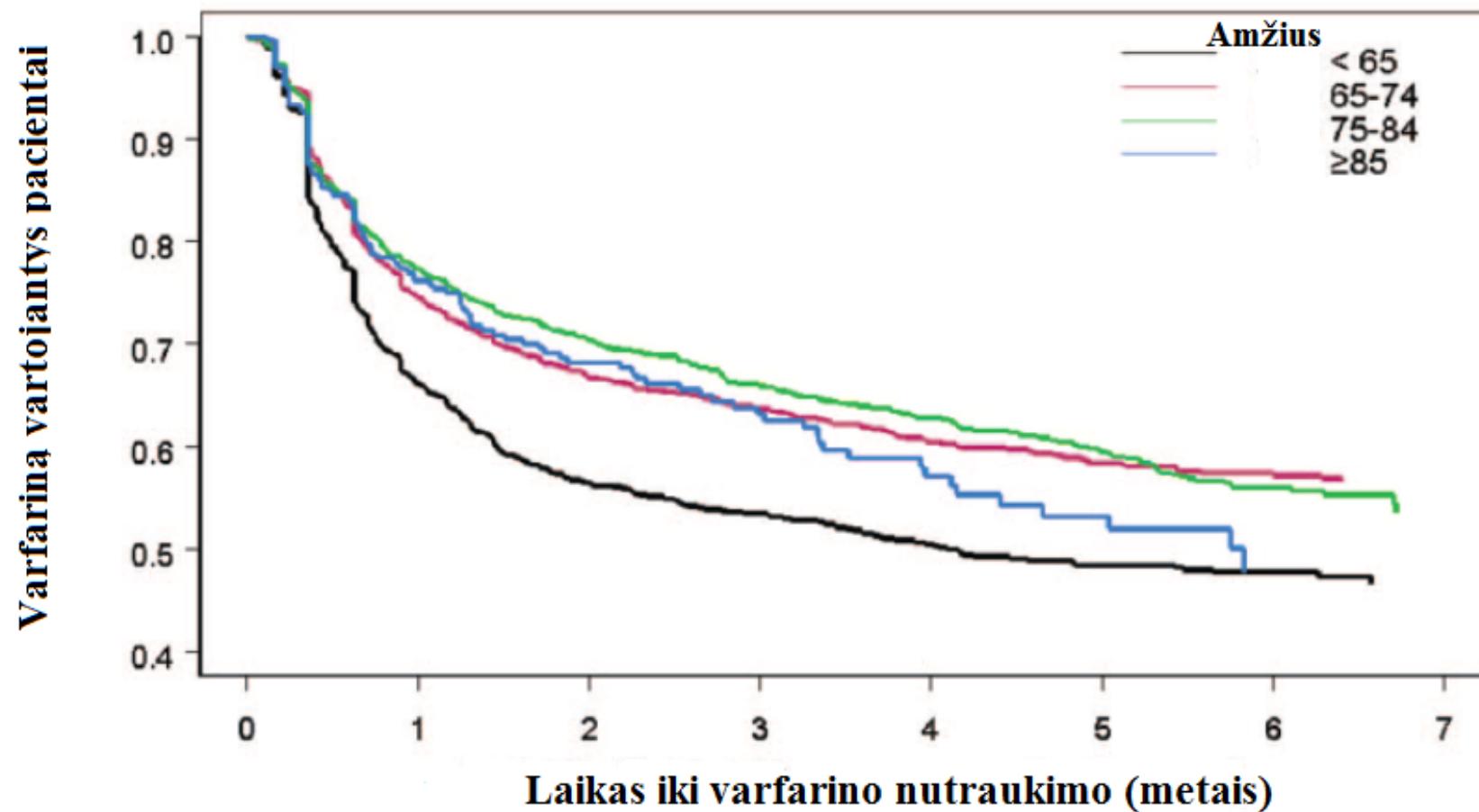
Varfarino efektas gydymo pradžioje

- Insulto rizika padidėja 71% per pirmąsias 30 dienų nuo varfarino paskyrimo
- Didžiausia rizika pirmają gydymo savaitę
- Varfarinas slopina II, VII, IX ir X krešumo faktorius, o taip pat ir balytymus C ir S, kurie yra endogeniniai antikoagulantai



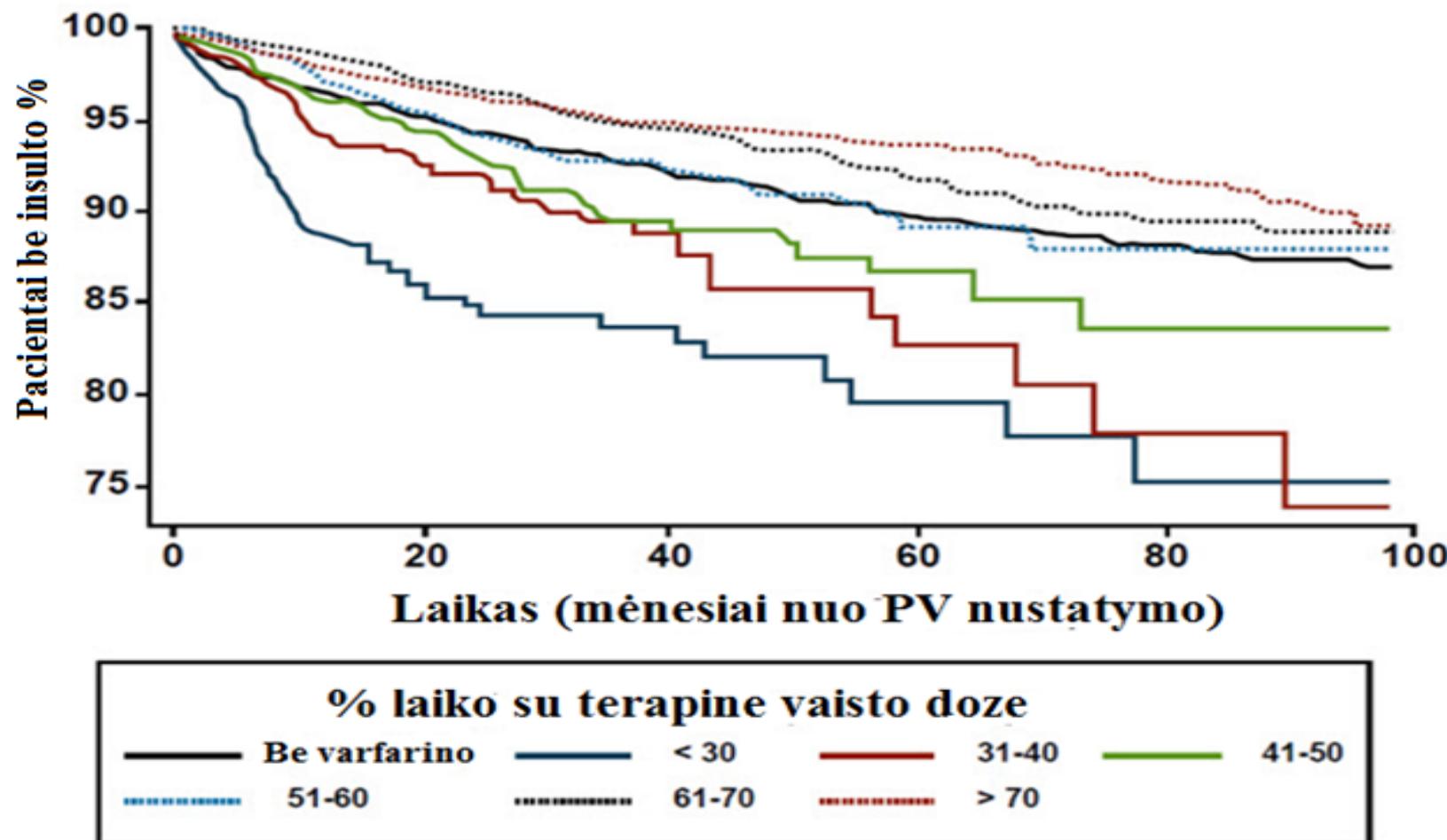
Azoulay L. et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. European Heart Journal (2014) 35, 1881–1887.

Gydymo varfarinu tēstinumas pacientams su PV (kasdieninės praktikos duomenys)



Margaret C. Fang, MD, MPH; Alan S. Go et al. Warfarin Discontinuation After Starting Warfarin for Atrial Fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:624-631.

Terapinės varfarino dozės palaikymas sergantiems PV (kasdieninės praktikos duomenys)



Gallagher AM, et al. *Thromb Haemost*. 2011;106:968-977.

Insulito rizikos įvertinimas CHA₂DS₂VASc skale

Kriterijus	Balai
Stazinis širdies nepakankamumas	1
Hipertenzija	1
Amžius > 75 metai	2
Cukrinis diabetas	1
Insultas/ PSIP/ tromboembolija	2
Kraujagyslių pažaida	1
Amžius 65–74 metai	1
Moteriška lytis	1
Iš viso	9

Stazinis širdies nepakankamumas - Vidutinė ar sunki kairiojo skilvelio (KS) disfunkcija, sutartinai apibrėžiama kaip kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (KSIF) <40 proc. **Hipertenzija** - Pacientas vartoja kraujospūdį mažinančius vaistus arba du sistolinio ir (ar) diastolinio kraujospūdžio matavimai iš eilės atitinkamai >140 ir >90 mmHg. **Cukrinis diabetas**- Glikemija nevalgius >7 mmol/l arba pacientas vartoja glikemiją mažinančius vaistus, **Kraujagyslių pažaida** - Persirgtas MI, krūtinės angina, PTVAA, VAJO, protarpinis šlubumas, anksčiau buvusi operacija ar perkutaninė aortos ar apatinių galūnių kraujagyslių intervencija, pilvo ar krūtinės chirurgija, arterijų ir venų trombozė¹.

1. Shields A. M. and Lip G.Y.H. Choosing to right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of Internal Medicine*. 2015; 278: 1-18.

Kraujavimo rizikos įvertinimas- HAS-BLED skalė

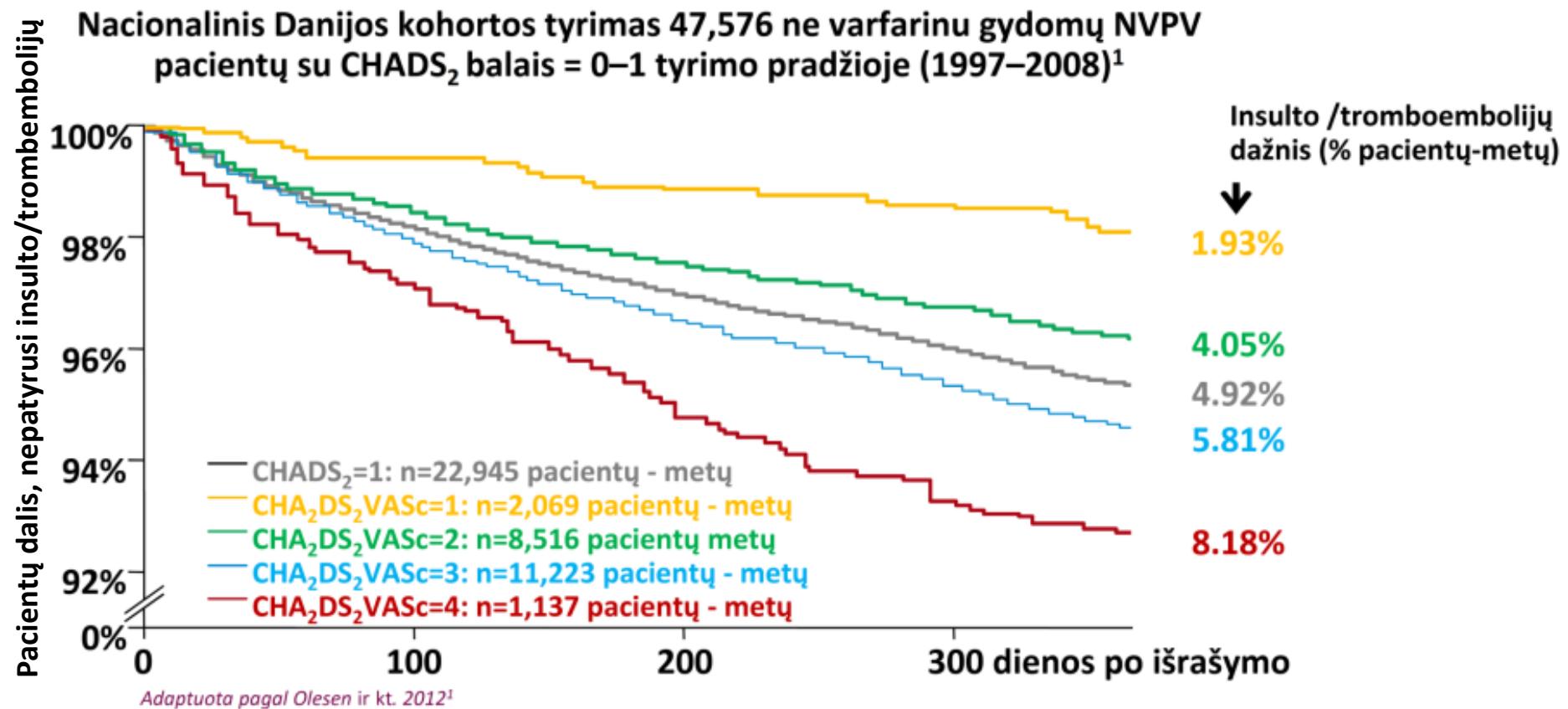
Kriterijus	Balai
Hipertenzija	1
Sutrikusi kepenų ir (ar) inkstų funkcija	1 (kiekvienas)
Insultas	1
Kraujavimas	1
Labilus TNS	1
Vyresnis amžius (> 65 metai ar ligotumas)	1
Vaistai ar alkoholis	1 (kiekvienas)
Iš viso	9

>3 balų- didelė kraujavimo rizika

Hipertenzija - Pacientas vartoja kraujospūdį mažinančius vaistus arba du sistolinio ir (ar) diastolinio kraujospūdžio matavimai iš eilės atitinkamai >140 ir >90 mmHg. **Sutrikusi kepenų ir (ar) inkstų funkcija** - dializė, transplantacija, kreatinino koncentracija $>200 \mu\text{mol/l}$, cirozė, bilirubinas >2 kartus viršutinės normos ribos, AST/ALT/ŠF > 3 kartus viršutinės normos ribos. **Kraujavimas** - Anksčiau buvęs stirpus kraujavimas, anemija. **Labilus TNS** - Terapinėse ribose < 60 proc. Laiko. **Vaistai ar alkoholis** - pvz., NVNU, >8 vienetai per savaitę¹.

1. Shields A. M. and Lip G.Y.H. Choosing to right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of Internal Medicine*. 2015; 278: 1-18.

CHA₂DS₂VASc balai ir su jais susijusi insulto / trombembolijų rizika pacientams su PV



1. Olesen et al. *Thromb Haemost*. 2012;107:1172–1179.

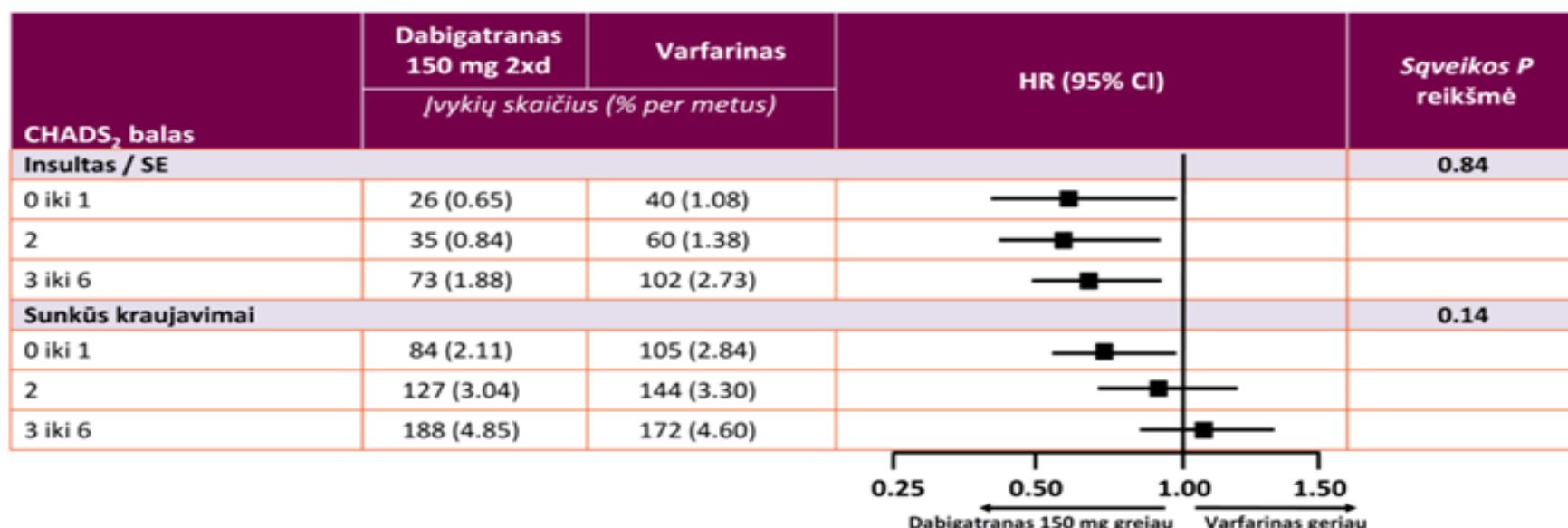
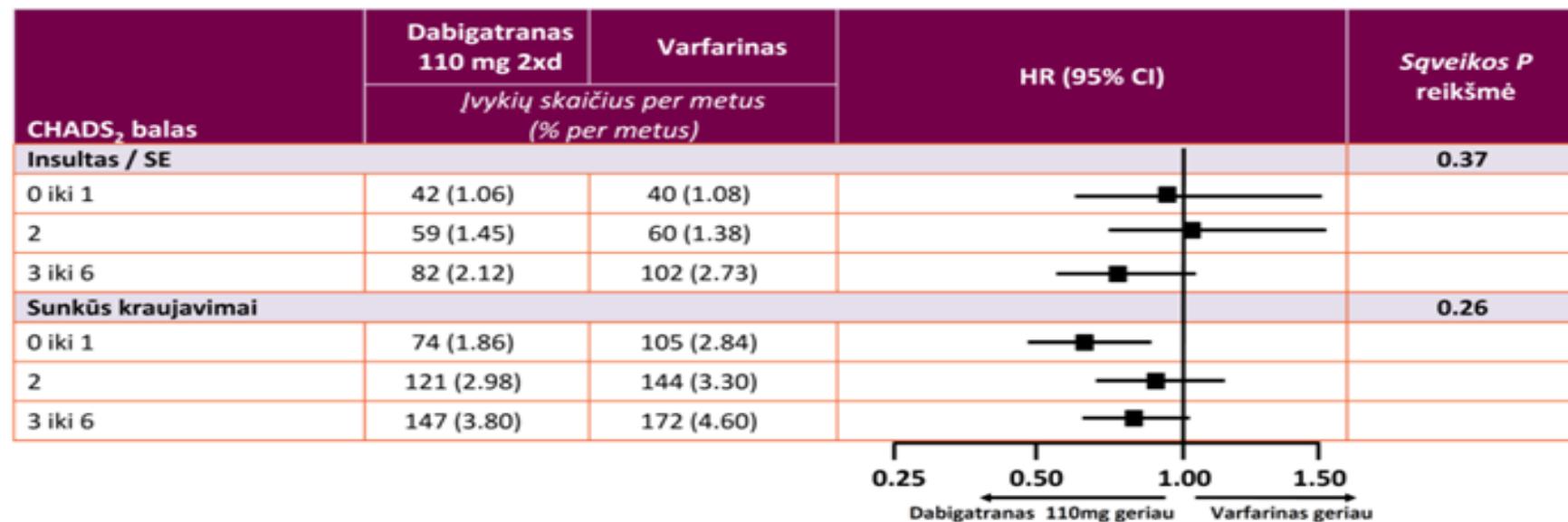
NGAK III fazės tyrimuose pacientams su NVPV: tyrimų charakteristikos

	ARISTOTLE ¹	RE-LY ²	ROCKET AF ³	AVERROES ⁵																						
N	18,201	18,113	14,264	5,599																						
Dizainas	Atsitiktinių imčių dvigubai aklas	Atsitiktinių imčių, atviras varfarino naudojimas	Atsitiktinių imčių dvigubai aklas	Atsitiktinių imčių dvigubai aklas																						
Gydymas	<ul style="list-style-type: none"> Apiksabanas 5 mg 2xd (2.5 mg 2xd in atrinktiems pacientams)* Varfarinas (INR tikslas: 2-3) 	<ul style="list-style-type: none"> Dabigatranas 110 mg 2xd Dabigatranas 150 mg 2xd Varfarinas (INR tikslas: 2-3) 	<ul style="list-style-type: none"> Rivaroxaban 20 mg 1xd (15 mg 1xd atrinktiems pacientams)† Varfarinas (INR tikslas: 2-3) 	<ul style="list-style-type: none"> Apiksabanas 5 mg 2xd (2.5 mg 2xd atrinktiems pacientams) * ASA (81–324 mg) 																						
Tikslas	Ne mažesnis efektyvumas (ITT populiacija)	Ne mažesnis efektyvumas (ITT populiacija)	Ne mažesnis efektyvumas (PP populiacija)	Pranašnis (ITT populiacija)																						
CHADS ₂ balai	<table border="1"> <tr> <td>≤1</td> <td>30.2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>35.8</td> </tr> <tr> <td>≥3</td> <td>34.0</td> </tr> </table>	≤1	30.2	2	35.8	≥3	34.0	<table border="1"> <tr> <td>≤1</td> <td>32.5</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>35.6</td> </tr> <tr> <td>≥3</td> <td>31.9</td> </tr> </table>	≤1	32.5	2	35.6	≥3	31.9	<table border="1"> <tr> <td>≤1.0</td> <td>87.0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>13.0</td> </tr> </table>	≤1.0	87.0	2	13.0	<table border="1"> <tr> <td>≤1</td> <td>28.0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>35.7</td> </tr> <tr> <td>≥3</td> <td>36.1</td> </tr> </table>	≤1	28.0	2	35.7	≥3	36.1
≤1	30.2																									
2	35.8																									
≥3	34.0																									
≤1	32.5																									
2	35.6																									
≥3	31.9																									
≤1.0	87.0																									
2	13.0																									
≤1	28.0																									
2	35.7																									
≥3	36.1																									
Varfarino grupės TTR (Tyrimo periodo vidurkis %)	62%	64%	55%	N/A																						

1. Granger et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992; 2. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151; 3. Patel et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891; 4. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2011;364:806–817.

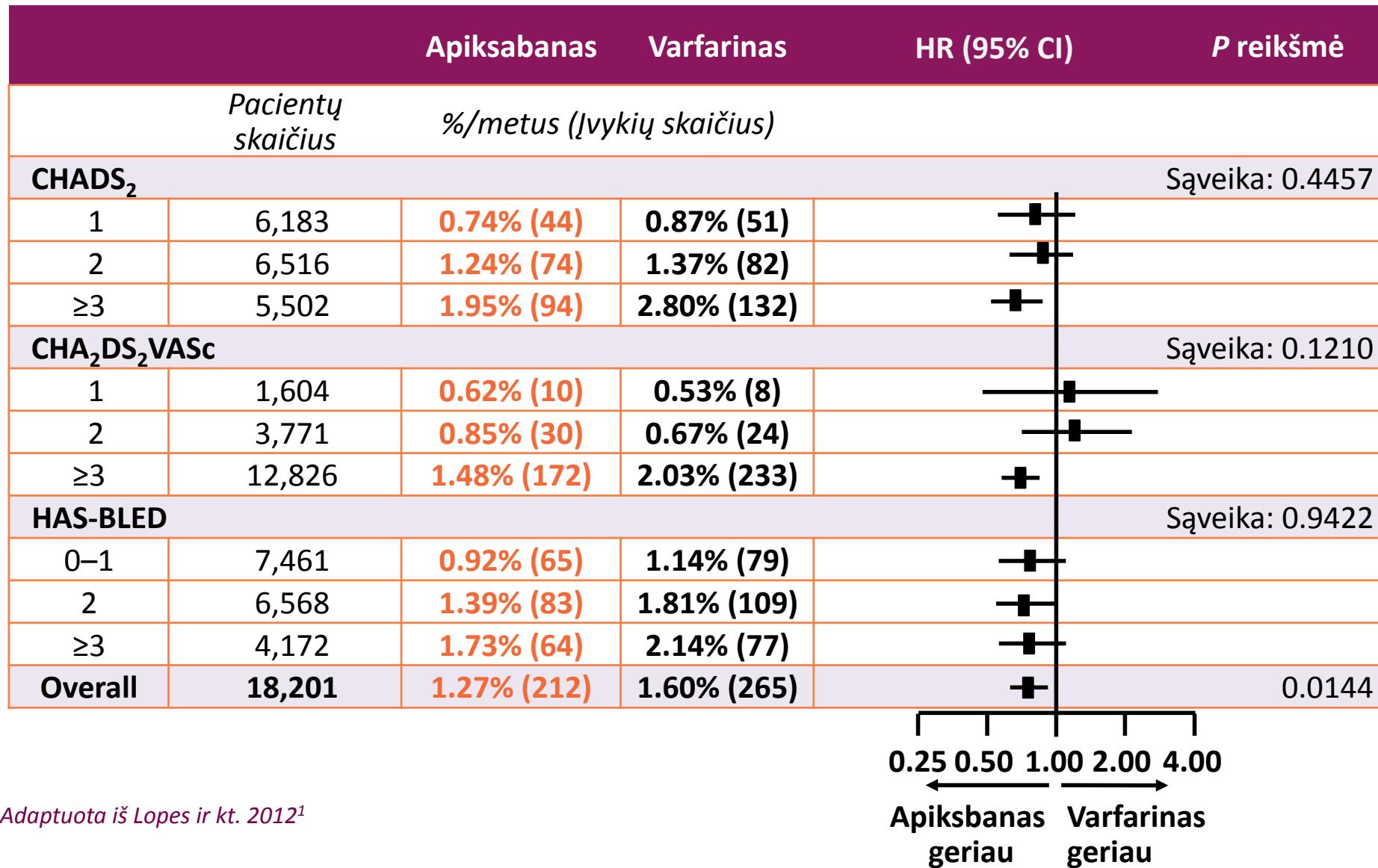
RE-LY (dabigatranas 110 ir 150 mg): insultas/SE ir sunkių kraujavimų dažnis pagal pradinj CHADS₂ balą¹

RE-LY tyime 5,775 pacientai (31.9%) turėjo CHADS₂ ≤1



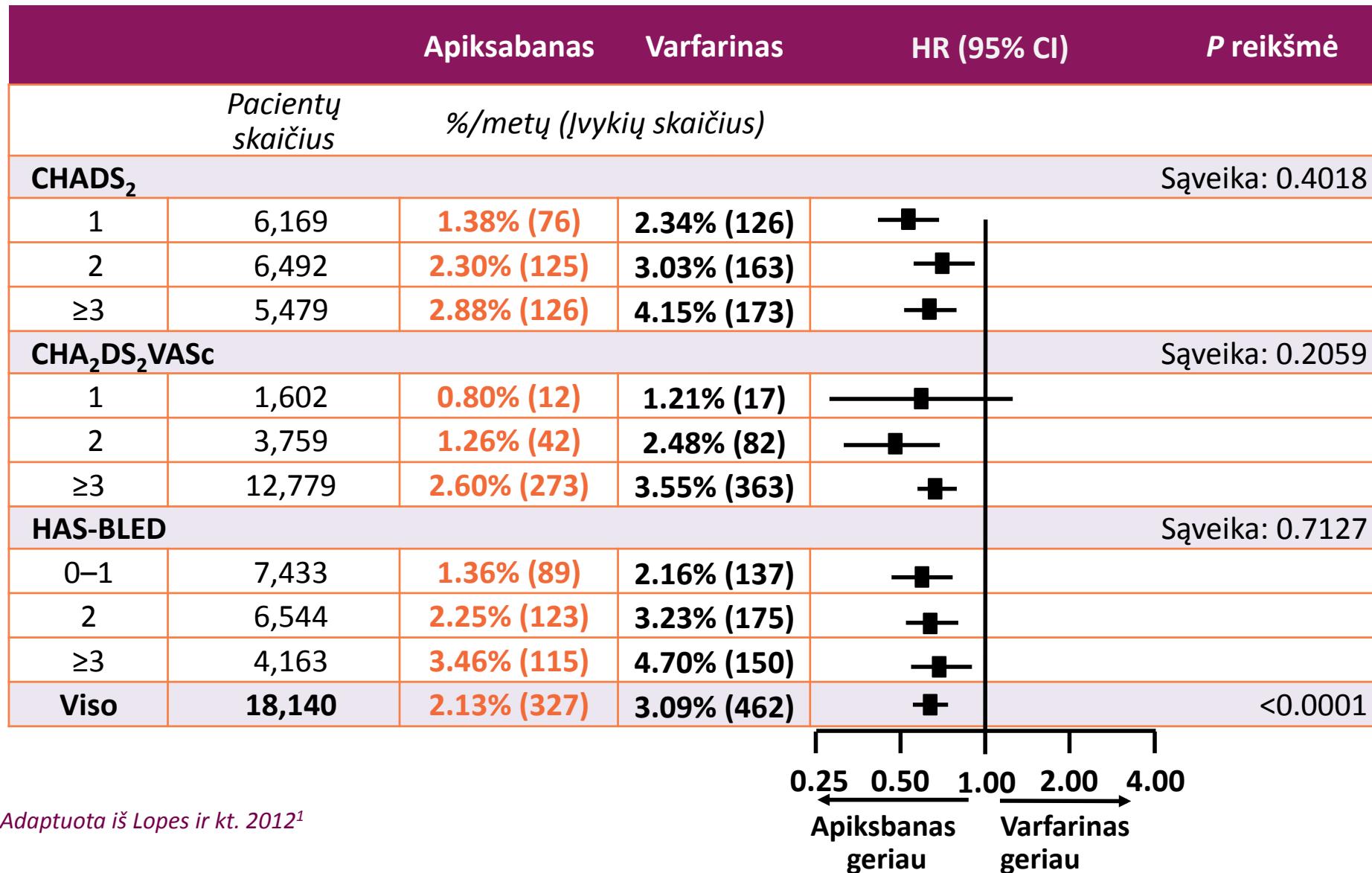
1. Oldgren et al. Ann Intern Med. 2011;155:660–667.

ARISTOTLE: apiksabanas sumažino insulto/SE lyginant su varfarinu nepriklausomai nuo pradinių rizikos balų¹



1. Lopes et al. Lancet. 2012;380:1749–1758.

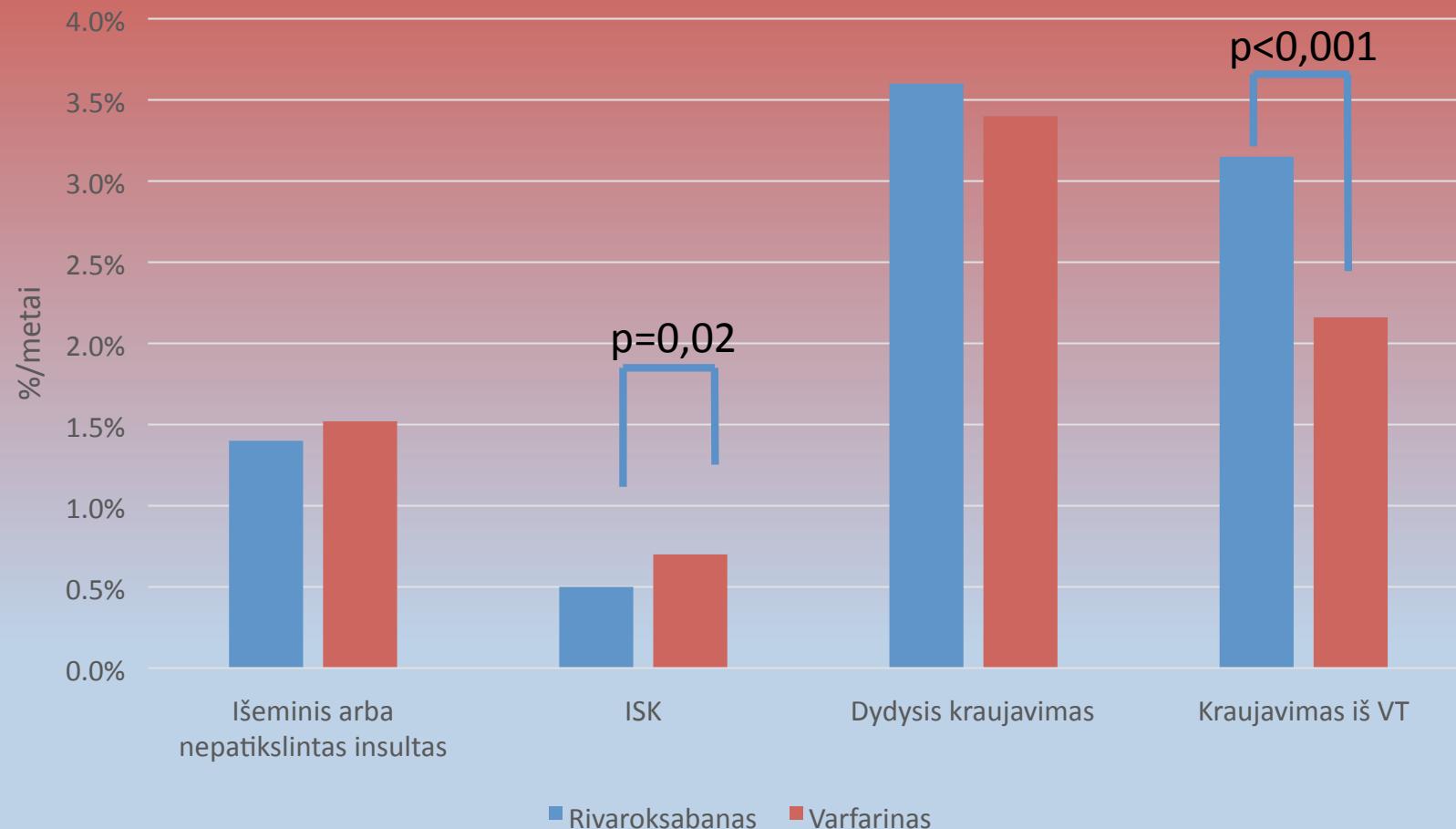
ARISTOTLE: apiksabanas sumažino sunkių kraujavimų lyginant su varfarinu nepriklausomai nuo pradinių rizikos balų¹



Adaptuota iš Lopes ir kt. 2012¹

1. Lopes et al. Lancet. 2012;380:1749–1758.

Rivaroksabanas ir varfarinas



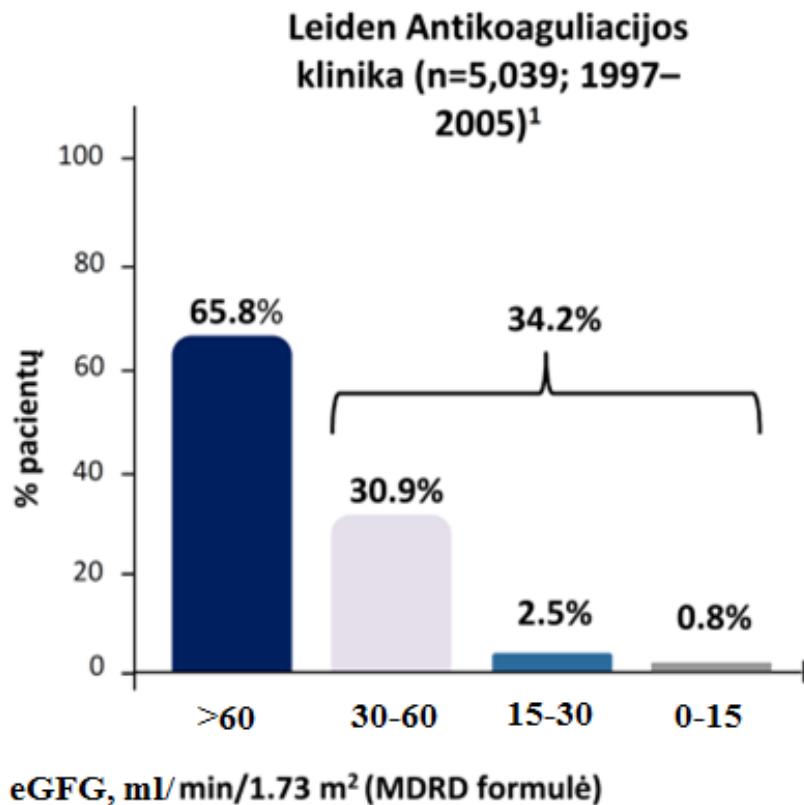
ISK – intrasmegeninė kraujosruva

VT – virškinamasis traktas

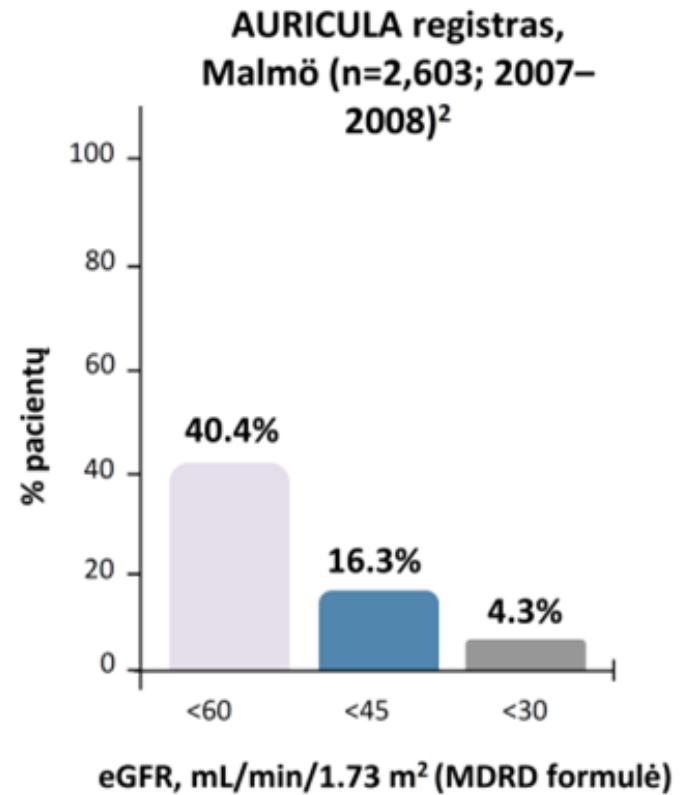
Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91

Pacientai, sergantys inkstų ligomis

Lėtinės inkstų ligos yra dažnos tarp PV pacientų



Adaptuota iš Kooiman et al. 2011¹



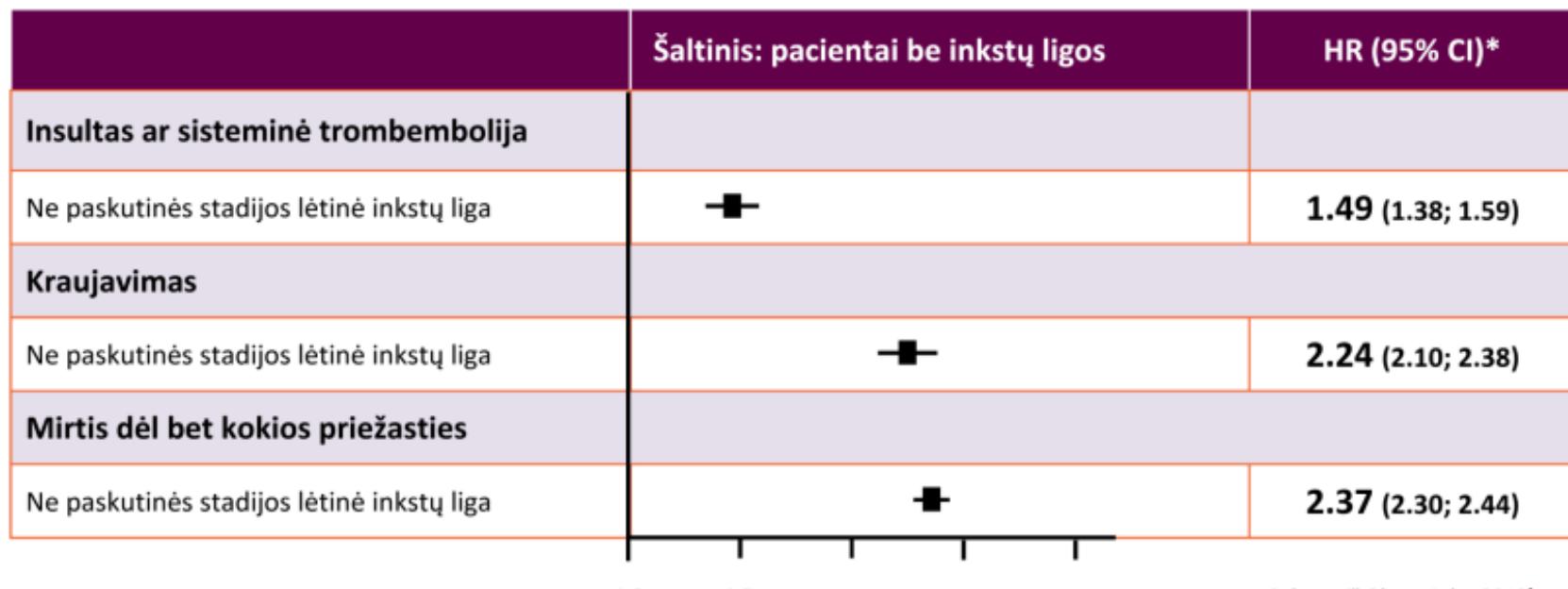
Sukurta pagal Jönsson ir kt 2011²

eGFR:
numatomas glomerulu filtracijos greitis

; MDRD: dietos pakeitimas sergantiems inkstų liga

Lėtinės inkstų ligos padidina insulto, kraujavimo ir mirčių dėl bet kokios priežasties riziką PV pacientams¹

Jvykių rizika NVPV pacientams su ne paskutinės stadijos lėtinė inkstų liga (n=3,587) palyginti su NVPV pacientais be inkstų ligos (n=127,884) – Danijos registratorius (1997–2008)

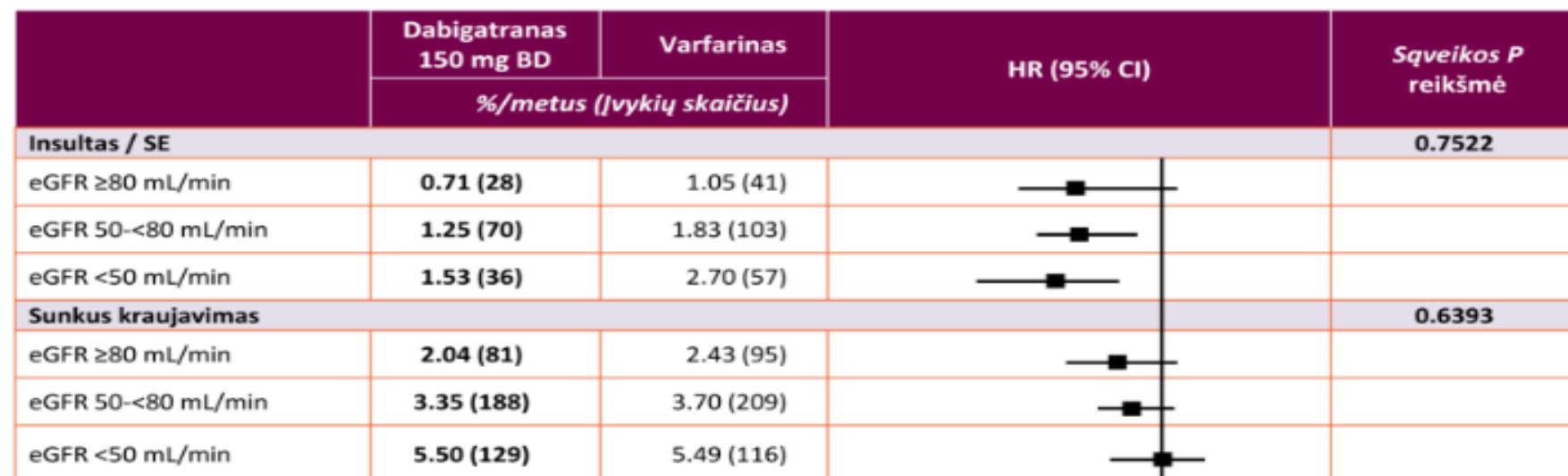


*Pritaikyta pradinėms charakteristikoms

1. Olesen et al. *N Engl J Med.* 2012;367:625–635.

Sukurta iš Olesen ir kt. 2012¹

Dabigatranas 110 ir 150 mg: RE-LY rezultatai priklausomai nuo inkstų funkcijos¹



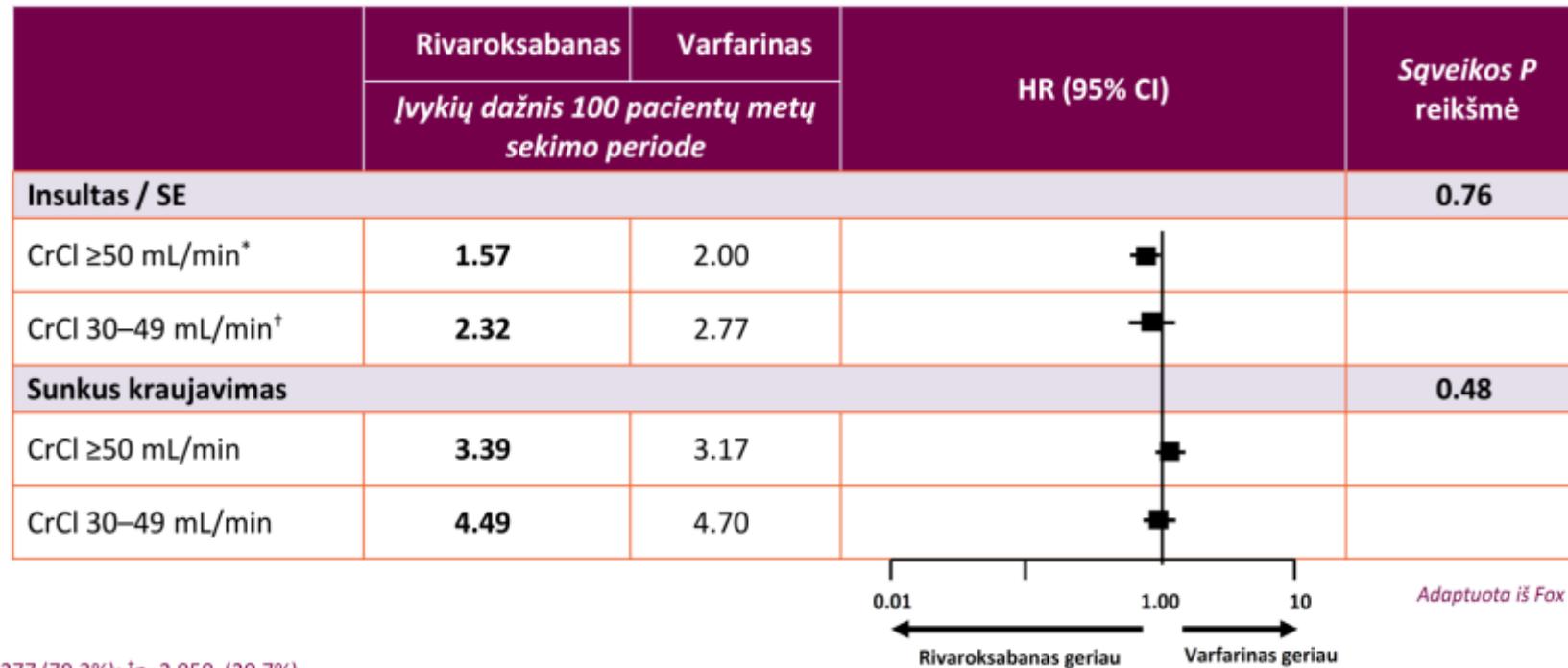
≥80 mL/min (n=3880); 50 iki <80 mL/min (n=10,697); <50 mL/min (n=3,374)

GFR jvertiniamas pag Cockcroft-Gault metodą

Dabigatran kontraindikuojamas pacientams su ūmiu inkstų funkcijos nepakankamumu (CrCl <30 mL/min)²

0.25 0.5 1.00 2.0
Sukurta iš Hijazi ir kt. 2014³
Dabigatran geriau Varfarinas geriau

Rivaroksabanas: ROCKET AF rezultatai priklausomai nuo inkstų funkcijos¹



* n=11,277 (79.3%); † n=2,950 (20.7%)

CrCl buvo nustatytas pagal Cockcroft-Gault formulę

1. Fox et al. Eur Heart J. 2011;32:2387–94.

Apiksabanas: ARISTOTLE rezultatai priklausomai nuo inkstų funkcijos¹



* n=7,518 (42%); † n=7,587 (42%); ‡ n=3,017 (15%)

Cockcroft-Gault metodas rodomas čia

Rezultatai buvo nuoseklūs nepaisant GFR nustaymo metodų

Adaptuota iš Hohnloser ir kt. 2012²

← 0.25 0.5 1.00 2.0 →

Apiksabanas geriau Varfarinas geriau

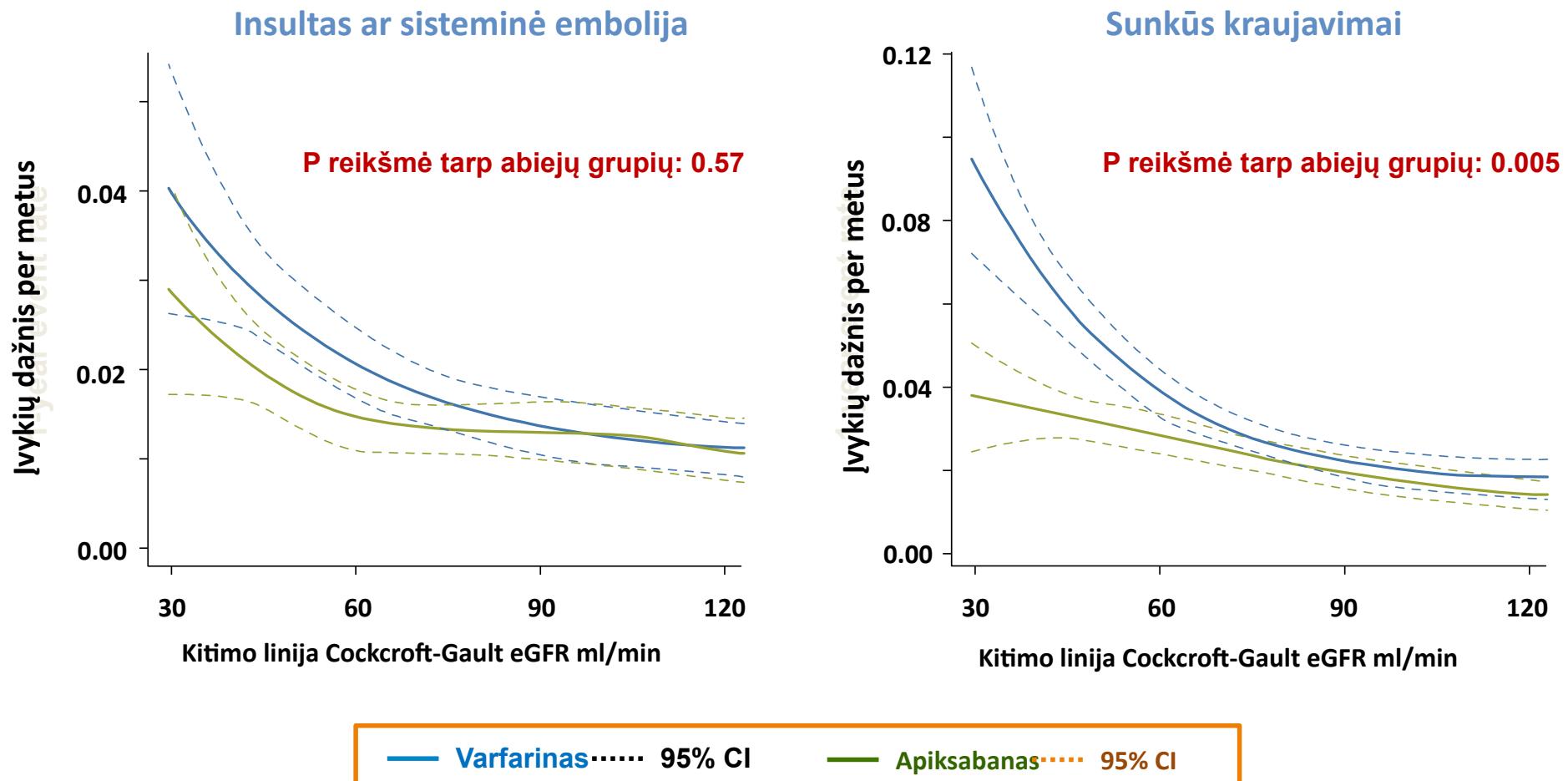
Apiksabanas néra rekomenduojamas pacientams su CrCl < 15 mL/min ar pacientams, kuriems atliekama dializė²

Patients su kreatininu serume ≥1.5 mg/dL (133 micromole/L), susiję su amžiumi ≥80 metų ar kūno mase ≤60 kg turi gauti mažesnę apiksabano dozę - 2.5 mg čxd; taip kaip ir pacientai su išskirtiniu kriterijumi sunkaus inkstų nepakankamumo (CrCl 15–29 mL/min)²

1. Hohnloser et al. Eur Heart J. 2012;22:2821–30;

2. Apixaban SmPC. Available at <http://www.ema.europa.eu>.

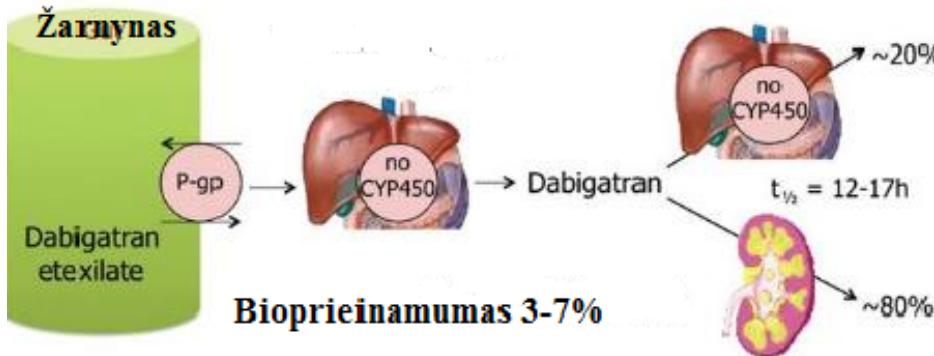
ARISTOTLE: pacientams su sutrikusia inkstų funkcija apiksabanas buvo efektyvesnis ir sumažino didžiųjų kraujavimų riziką labiau nei varfarinas



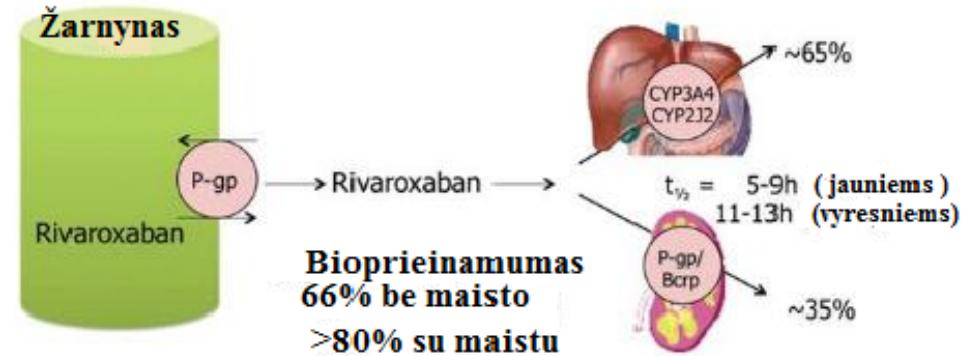
Adaptuota iš Hohnloser et al. Eur Heart J 2012; 2012;e-published August 29, doi:10.1093/eurheartj/ehs274.

NGAK ekskrecija ir kritinė IFN riba

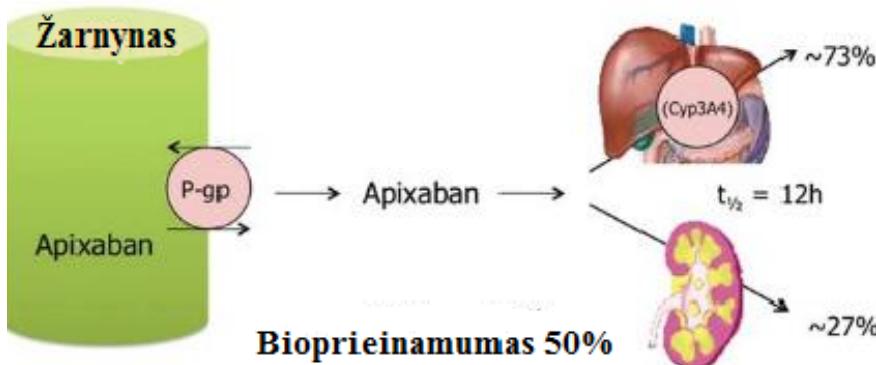
Dabigatranas



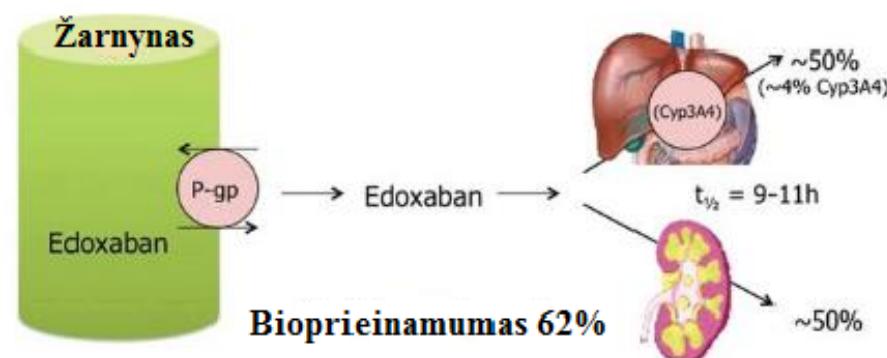
Rivaroksbanas



Apiksabanas



Edoksabanas

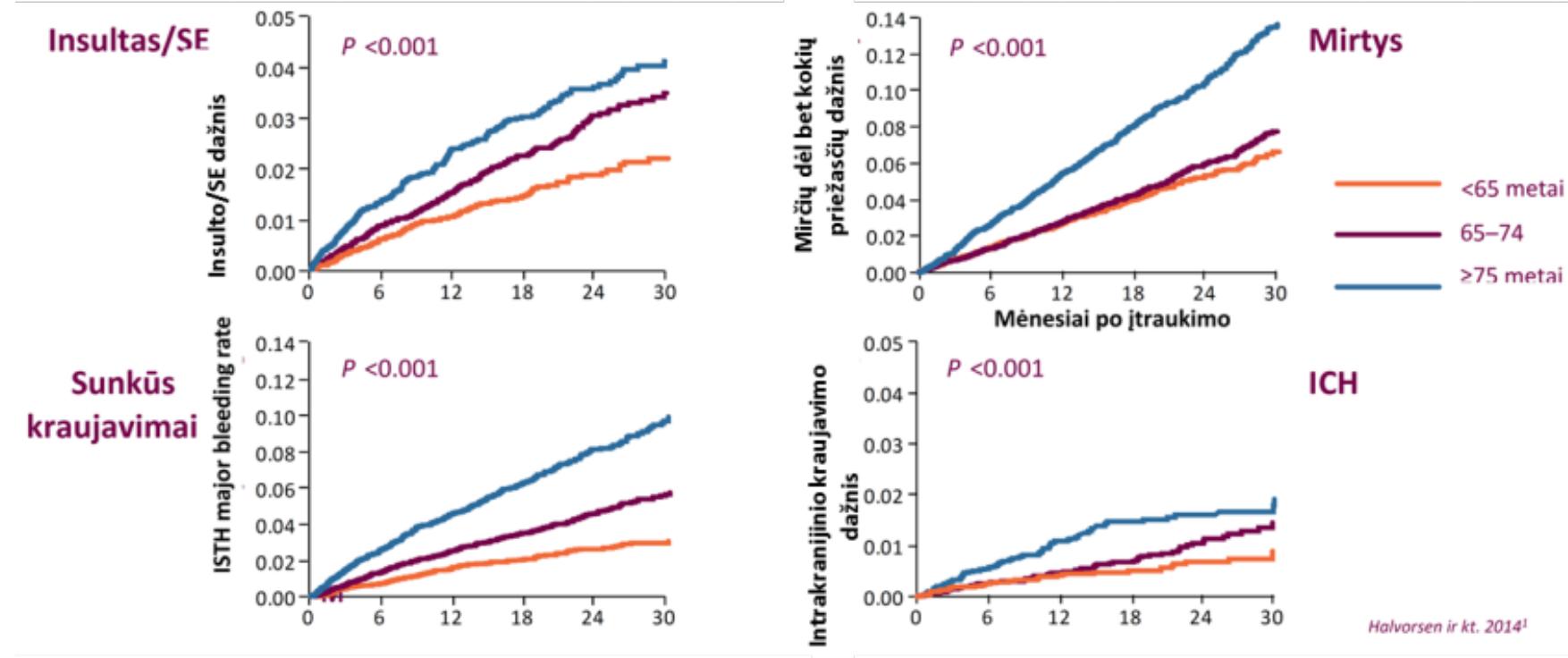


Apiksabanas	Dabigatranas	Rivaroksbanas
LIN : neskiriama jei CrCl<15 ml/min	LIN : neskiriama jei CrCl<30 ml/min	LIN : neskiriama jei CrCl<15 ml/min

Vyresnio amžiaus pacientų gydymas

NGAK

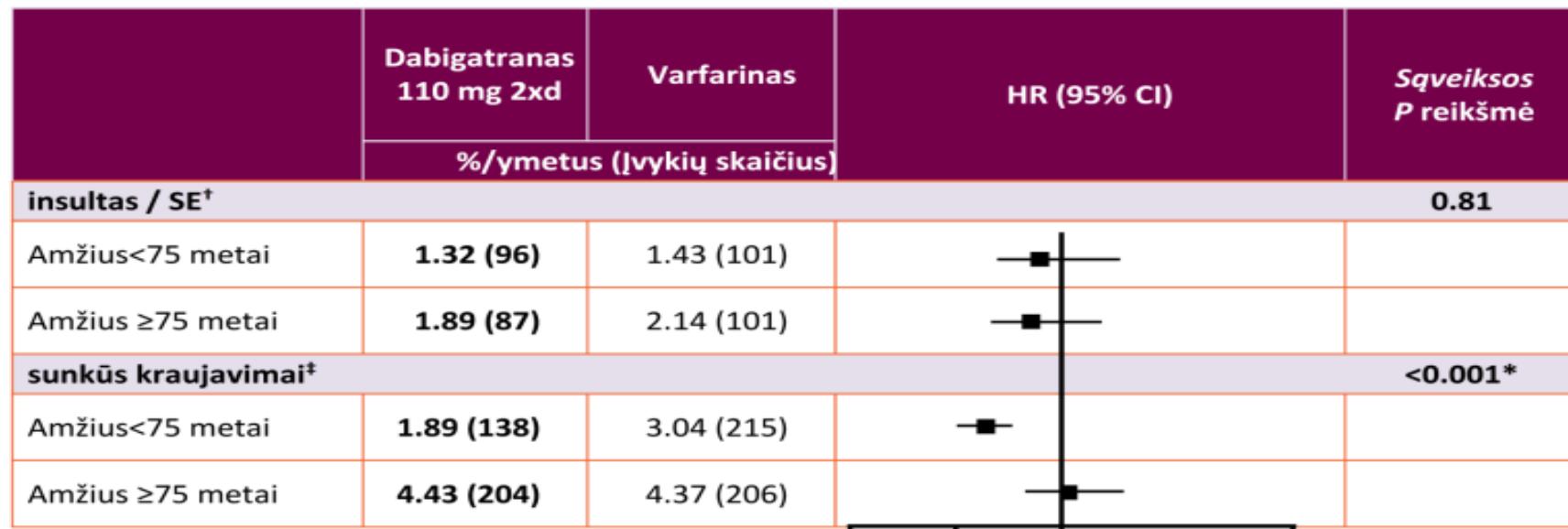
Insulto, kraujavimo rizika ir mirtinos išeitys pagal pacientų amžių ARISTOTLE tyrime¹



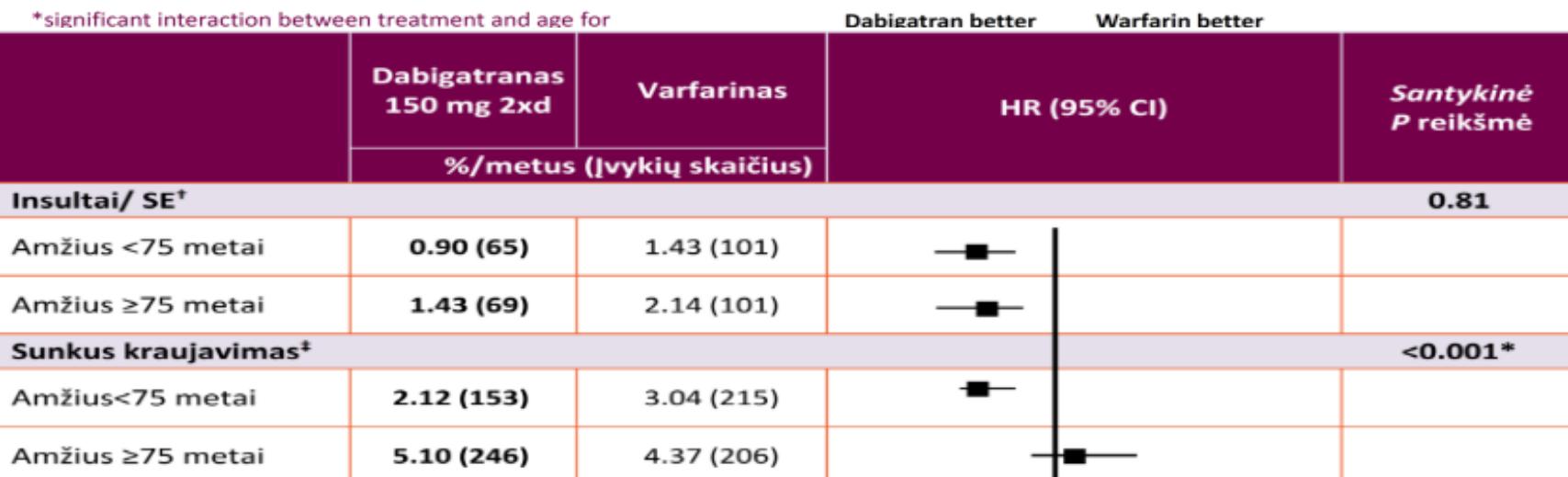
ICH: intrakranijinis kraujavimas

1. Halvorsen et al. Eur Hear J. 2014;35(28):1864–72.

Ką mes žinome apie dabigatrano 110 ir 150 mg duomenis (RE-LY tyrime) vyresniems pacientams?¹



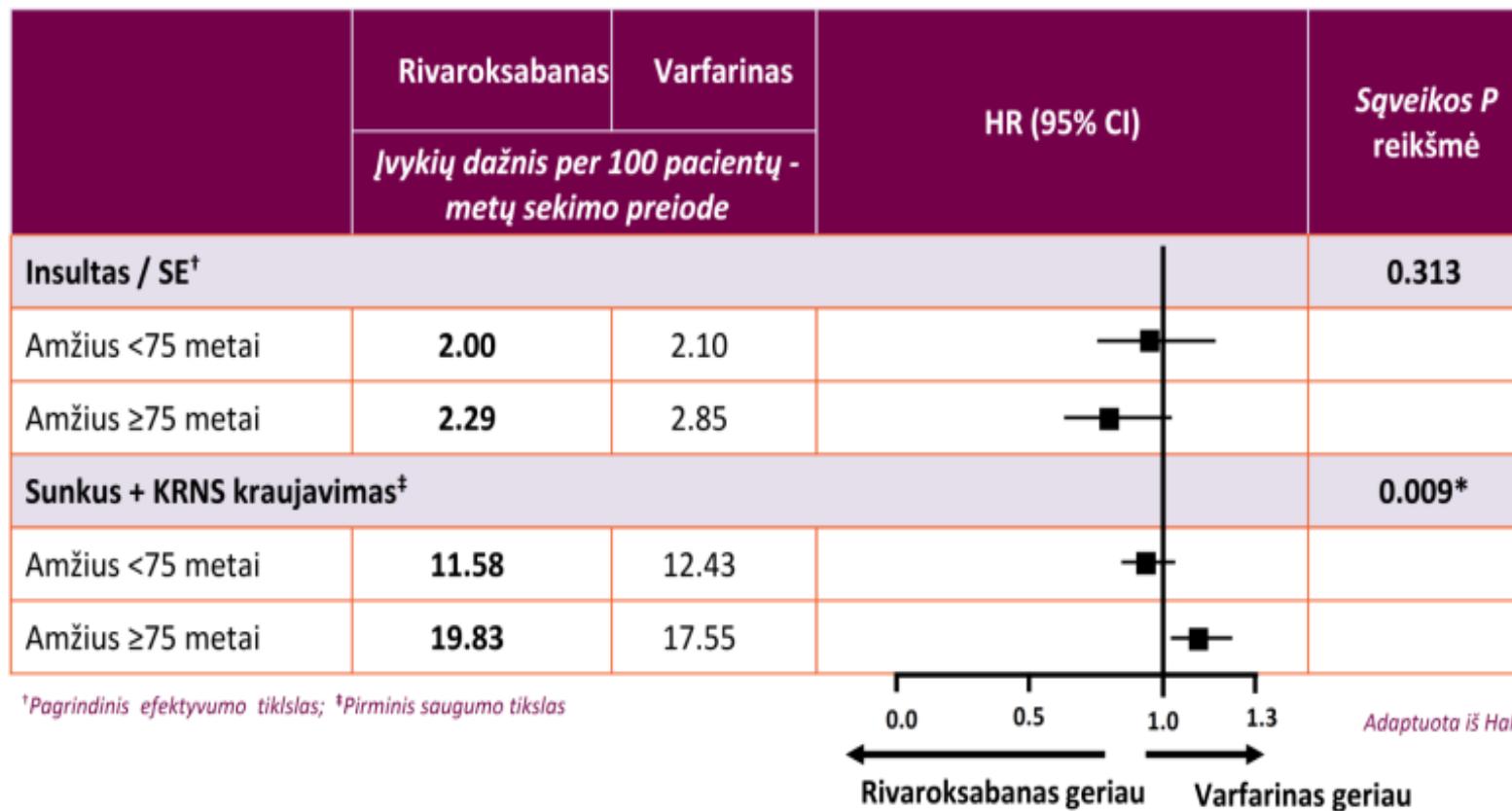
Created from Eikelboom et al. 2011¹



Created from Eikelboom et al. 2011¹

*significant interaction between treatment and age for major bleeding

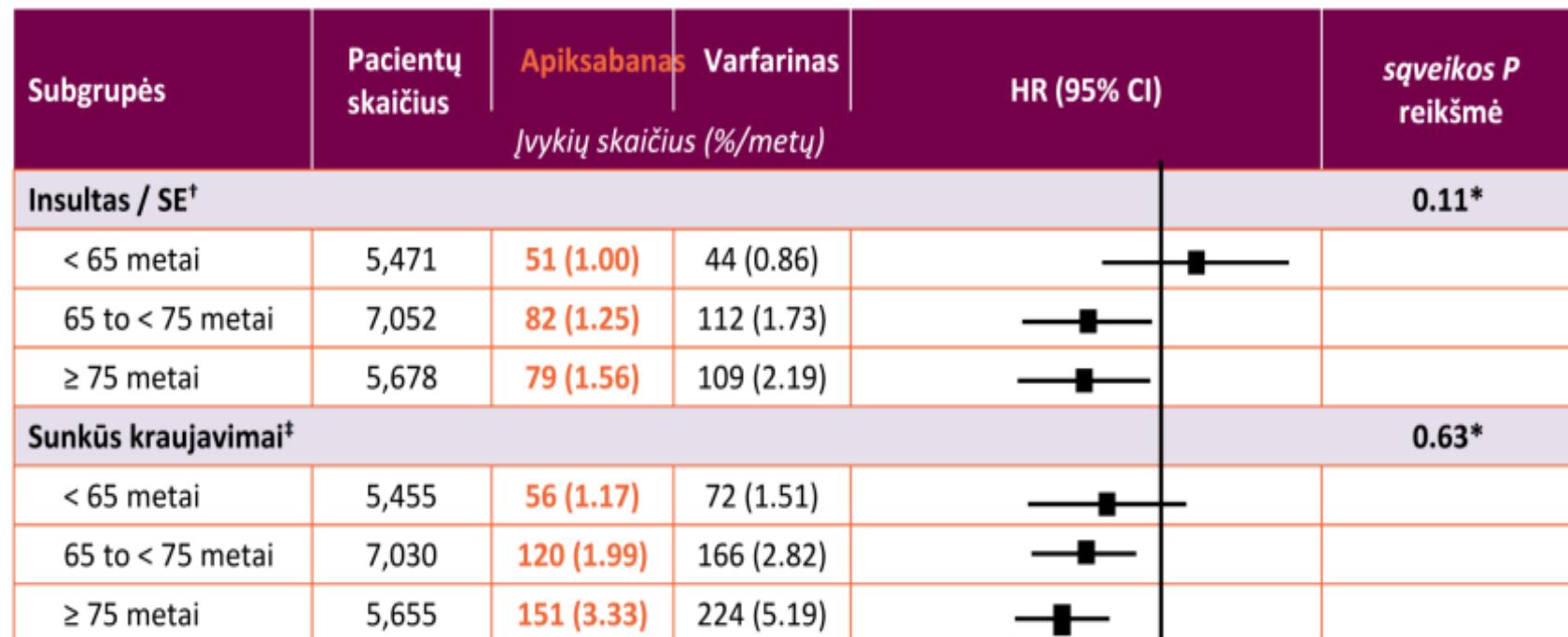
Ką mes žinome apie rivaroksabano duomenis (ROCKET AF tyrimas) vyresniems pacientams?¹



* Žymi sąveika tarp gydymo ir amžiaus sunkiemis ir KRNK
 KRNK: kliniškai reikšmingas, nesunkus kraujavimas

1. Halperin et al. Circulation. 2014;130:138–146.

Ką mes žinome apie apiksabano duomenis (ARISTOTLE tyrime) vyresniems pacientams?¹



[†]Pagrindinis tikslas; [‡]Pagrindinis saugumo tikslas

0.25 0.50 1.00 2.00 Adaptuota iš Halvorsen ir kt. 2014¹

← Apiksabanas geriau → Varfarinas geriau

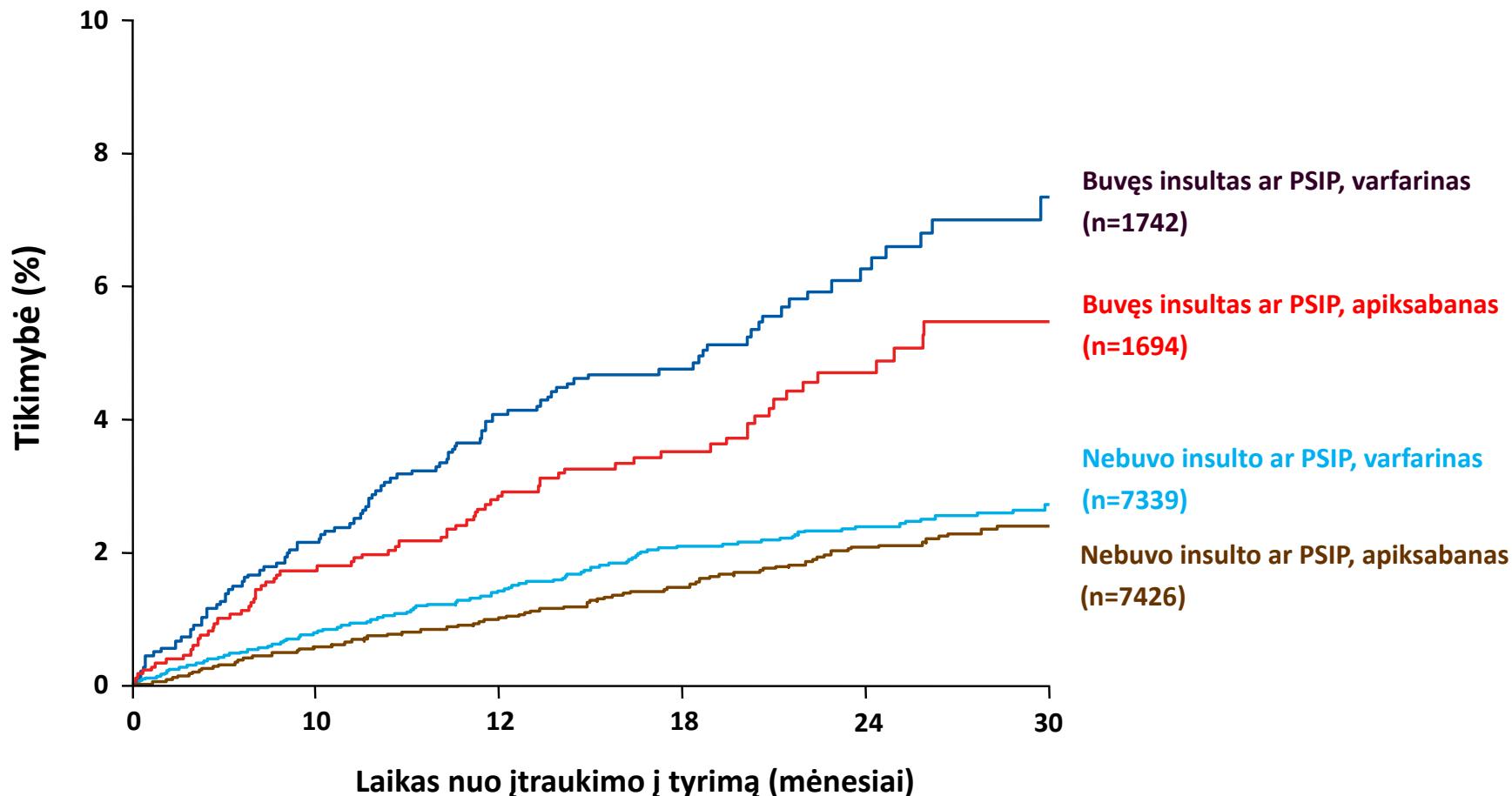
*P reikšmės sąveika pagrįsta sekančiu amžiaus tarpsniu

- AVERROES tyrime apiksabano poveikis lyginant su ASA vyresnių pacientų subgrupėms (amžius ≥ 75 metai) buvo nuoseklus kaip ir visai tyrimo populiacijai²

1. Halvorsen et al. Eur Heart J. 2014;35:1864–1872;
2. Connolly et al. N Engl J Med. 2011;364:806–817.

Pacientai su PV po insulto/PSIP

ARISTOTLE: apiksabanas sumažino insulto riziką lyginant su varfarinu, nepriklausomai ar pacientas buvo sirges insultu/PSIP, ar ne



Adaptuota pagal Easton et al. Lancet Neurol 2012;11:503-11.

Kada pradėti antikoaguliacinį gydymą po išeminio insulto?

N

- EŠRA rekomendacijos dėl NGAK skyrimo po PSIP ar insulto¹

Insulto sunkumas	NGAK pradžia
PSIP	Po 1 dienos
Lengvas (NIHSS <8)	Po 3 dienų, arba atmetus intrakranijinį kraujavimą (KT ar MRT)
Vidutinio sunkumo (NIHSS 8-16)	Po 5–7 dienų
Sunkus* (NIHSS >16)	Po 12-14 dienų

Pagal Heidbüchel et al. 2015¹

*Pakartotinis vaizdinis tyrimas turi būti atliekamas norint atesti reikšmingą kraujavimą, išsvysčiusį po pradinio išeminio insulto.
EŠRA: Europos širdies ritmo asociacijo; NIHSS: Nacionalio sveikatos instituto insulto skalė; PSIP: praeinantysis smegenų išemijos priepuolis

Dabartinėse gairėse nerekomenduojama skirti aspirino insulto prevencijai daugumai NVPV pacientų

2012 ESC metodikos¹

Tromoembolijos prevencijos rekomendacija pacientams su NVPV-bendrai	Klasė ^a	Lygis ^b
<p>Kai pacientas atsisako naudoti bet kokį antikoaguliantą (arba varfariną arba NGAK), antiagregacinis gydymas turėtų būti siūlomas, naudojant:</p> <ul style="list-style-type: none">- Kombinuotą gydymą su aspirinu 75–100 mg plius klopidogreliu 75 mg per dieną (kai yra žema kraujavimo rizika)- Ar, mažiau efektyvu, aspirinas 75–325 mg per dieną	IIa	B

NICE 2014 PV gydymo gairės ²

“Neskirti aspirino monoterapijos pacientams su PV insulto prevencijai”

1. Camm et al. Eur Heart J. 2012;33:2719–2747; 2. NICE Clinical Guideline 180. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Published June 2014.

NICE: National Institute of Clinical Excellence.

^aRekomendacijos klasė; ^bIrodymų lygmuo.

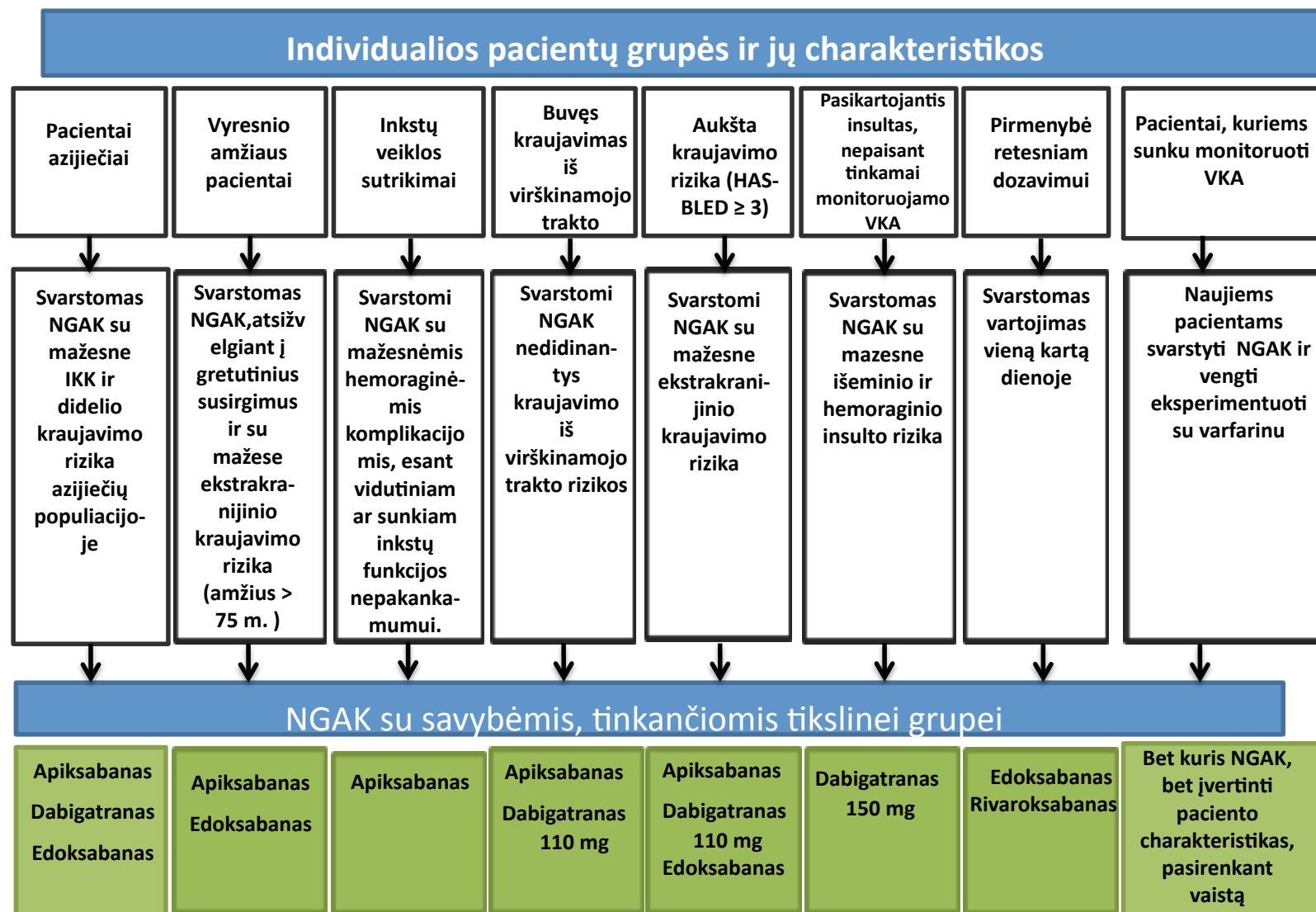
Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation

■ A. M. Shields¹ & G. Y. H. Lip^{2,3}

From the ¹Acute Medicine Directorate, Croydon University Hospital, London; ²University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, UK; and ³Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Faculty of Health, Aalborg University, Aalborg, Denmark



Rekomenduojamas NGAK skyrimas tam tikroms pacientų grupėms



IKK= intrakrajinis kraujavimas

Remiantis: Shields A. M. and Lip G.Y.H. Choosing to right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of Internal Medicine*. 2015; 278: 1-18.

Išvados

- Remiantis ESC gairėmis, daugeliui pacientų su nevožtuviniu PV reikėtų rekomenduoti NGAK
- Insulto ir kraujavimo rizikai įvertinti turi būti naudojamos standartizuotos skalės ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$, HAS-BLED)
- Klinikinės praktikos duomenys rodo, NGAK ženkliai sumažina insulto riziką (išeminio 19%, hemoraginio iki 51% hemoraginio) bei mirtingumą (10%)
- Konkretus NGKA parenkamas pagal individualias paciento charakteristikas
- ARISTOTL studija parodė geresnį apiksabano poveikį insulto profilaktikai ir mažesnį kraujavimų dažnį lyginant su varfarinu vyresniems patientams, bei patientams su LIN
- Lietuvoje platesnį NGAK skyrimą riboja kaina ir kompensacijos nebuvimas

Děkuju už děmesí

