

Profilaktinio antitrombozinio gydymo pasirinkimas sudėtingose klinikinėse situacijose: ką nutyli algoritmai

A. Gavrilova
D. Jatužis

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos, Neurologijos centras

Santrauka. Esminė insulto profilaktikos grandis – antitrombozinis gydymas antiagregantais ir antikoaguliantais. Nors yra paskelbta nemažai rekomendacijų šiuo klausimu, kai kurie duomenys neturi tvirtų įrodymų, o renkantis gydymą tenka balansuoti tarp profilaktikos naudos ir komplikacijų rizikos. Šiame straipsnyje, iliustruojant klinikiniais pavyzdžiais, pateikiamos įvairios nuomonės apie antitrombozinį gydymą sudėtingais atvejais: antikoaguliantų atnaujinimą po išeminio ir hemoraginio insulto, antitrombozinį gydymą po buvusio kraujavimo iš virškinamojo trakto, perioperacinę antikoaguliaciją, kombinuotą antitrombozinį gydymą.

Raktažodžiai: insultas, profilaktika, antitrombozinis gydymas, antiagregantai, antikoaguliantai.

Neurologijos seminarai 2016; 20(69): 139–146

Jeigu gydai bent vieną savo pacientą antikoaguliantais, turėtum bent kartą per savaitę pabusti išpiltas šalto prakaito.

Charles Miller Fischer

ĮVADAS

Siekiant sumažinti sergamumą insultu, labai svarbi medikamentinė insulto profilaktika, kurios esminė grandis – antitrombozinis gydymas antiagregantais ir antikoaguliantais. Nors yra paskelbta nemažai tarptautinių ir nacionalinių insulto pirminės ir antrinės profilaktikos rekomendacijų, kai kurie antitrombozinio gydymo paskyrimo, tęsimo ar atnaujinimo klausimai neturi neabejotinų įrodymais pagrįstų atsakymų, o renkantis gydymą tenka balansuoti tarp profilaktikos naudos ir komplikacijų rizikos. Šiame straipsnyje siekiame aptarti klinikinėje praktikoje neretai pasitaikančias klinικές situacijas, kai antitrombozinio gydymo pasirinkimas insulto profilaktikai yra nepakankamai apibrėžtas.

ANTITROMBOZINIS GYDYMAS PACIENTAMS SU NEVOŽTUVINIU PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMU

Pagrindiniai klausimai, į kuriuos reikėtų atsakyti pasirenkant kardioembolinio insulto profilaktikos taktiką, yra:

Adresas:

Aleksandra Gavrilova
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas sacha.gavrilova@gmail.com

1. ar pacientui apskritai reikalingas gydymas antikoaguliantais ir, jei taip,
2. koks vaistas būtų tinkamiausias?

Pacientams su nevožtuviniu prieširdžių virpėjimu (PV) kardioembolinio insulto rizika dažniausiai skaičiuojama pagal CHA₂DS₂-VASc skalę (1 lentelė). Esant vidutinei ir didelei kardioembolijos rizikai (≥ 2 balai), kai yra nustatytas embolizacijos šaltinis (PV, priesieniai trombai širdies ertmėse, mitralinio vožtuvo stenozė, širdies vožtuvo protezas ir kt.), pirminei insulto profilaktikai rekomenduojamas

1 lentelė. Kardioembolinio insulto rizikos vertinimo skalė (CHA₂DS₂-VASc skalė)

Rodiklis	Požymis	Balai
Širdies nepakankamumas	nėra	0
	yra	1
Arterinė hipertenzija	nėra	0
	yra	1
Amžius	< 65 m.	0
	65–74 m.	1
	75 m.	2
Cukrinis diabetas	nėra	0
	yra	1
Išeminis insultas arba PSIP anamnezėje	ne	0
	taip	2
Kraujagyslių liga (periferinė arterijų liga, miokardo infarktas, aortos plokštelės)	nėra	0
	yra	1
Lytis	vyras	0
	moteris	1
BALŲ SUMA		

0–1 balas – maža rizika, 2–3 balai – vidutinė rizika, 4–9 balai – didelė rizika.

PSIP – praeinantysis smegenų išemijos priepuolis.

varfarinas (siektinas TNS 2,0–3,0) arba naujos kartos geriamieji antikoagulantai (dar vadinami „nuo vitamino K nepriklausančiais antikoaguliantais“). Kai CHA_2DS_2-VASc skalės įvertis yra 0, antitrombozinis gydymas neskirtinas [1–3]. Esant CHA_2DS_2-VASc skalės įverčiui 1, profilaktikos taktika pasirenkama individualiai, atsižvelgiant į kitus rizikos veiksnius, vaistų kainą, toleravimą, vaistų sąveikos galimybę ir kitas kliniškes aplinkybes: gali būti skiriamas tiek aspirinas, tiek antikoagulantai, o kai kuriais atvejais gali būti neskiriami jokie antitromboziniai vaistai [2, 3]. Tačiau reikia prisiminti, kad varfarinas yra 39 % veiksmingesnis už aspiriną, mažinant kardioembolinio insulto riziką [1]. Klopido-grelio ir aspirino kombinacija nepasižymi geresniu efektu nei varfarinas net ir tiems pacientams, kurie turi vidutinę kardioembolinio insulto riziką [4], o hemoraginių komplikacijų, skiriant tokią kombinaciją, reikšmingai padaugėja [5]. Kai kurie autoriai siūlo skirti antikoaguliantus vyrams, esant CHA_2DS_2-VASc skalės įverčiui 1 balas, o moterims – 2 balai [6], arba visiems vidutinės rizikos pacientams (CHA_2DS_2-VASc 1 balas) [7].

Esant geram kontroliuojamam tarptautiniam normalizuotam santykiui (TNS), varfarinas mažina išeminio insulto ir sisteminės embolizacijos riziką dviem trečdaliais bei sumažina santykinę mirties riziką pacientams su nevožtuviniu PV 26 % [7]. Tačiau bloga varfarino kontrolė gresia tiek išeminėmis, tiek hemoraginėmis komplikacijomis. Naujieji geriamieji antikoagulantai (NGAK; dabigatranas, rivaroksabanas ir apiksabanas) apsaugo nuo pakartotinio insulto nebloggeriau nei varfarinas [8]. Šiuo metu nepakanka duomenų, kad jie yra reikšmingai veiksmingesni už varfariną. Tačiau NGAK turi kitų privalumų: stabilėnis veikimas, mažiau sąveikų su kitais vaistais ir maistu, jų vartojimas nereikalauja nuolatinės laboratorinės kontrolės [9–11].

KOKI ANTICOAGULIANTŲ REIKĖTU RINKTIS?

Skirdami antitrombozinį gydymą, siekiame išvengti išeminių įvykių, tačiau padidėja hemoraginių komplikacijų rizika. Kai kurios iš jų, ypač intrasmegeginė kraujosruva, sukelia ilgalaikę, dažnai nuolatinę, sunkią negalią ir apsunkina gydytojo apsisprendimą inicijuojant antitrombozinį gydymą. Laviravimas tarp, anot graikų mitologijos, Charibdės ir Scilės – išeminių ir hemoraginių įvykių – sukelia nemažai keblumų klinikinėje praktikoje, kadangi gydytojai nuolat susiduria su įvairiomis išemijos ir hemoragijos rizikos veiksnių kombinacijomis, nepakankamai ištyrinėtomis randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose ir neapibrėžtomis metodinėse rekomendacijose.

Kaip rodo kliniškiniai tyrimai, kuriuose buvo palygintas NGAK ir varfarino saugumas, mažesnė kraujavimo rizika, skiriant NGAK, ypač išryškėjo tuose centruose, kuriuose varfarino kontrolė buvo blogesnė – TNS terapiniame intervale (2,0–3,0) nustatyta < 66 % gydymo laiko [9–11]. Op-

2 lentelė. Labilaus TNS rizika: SAMeTT2R2 skalė

Rodiklis	Požymis	Balai
Lytis	moteris	1
Amžius	< 60 m.	1
> 2 gretutiniai lėtiniai susirgimai	hipertenzija, diabetas, dislipidemija, buvęs insultas, miokardo infarktas, periferinių arterijų liga, stazinis širdies nepakankamumas, lėtinė inkstų, kepenų, plaučių liga	1
Su varfarinu turinčių sąveikų vaistų vartojimas	amidaronas, beta blokatoriai, verapamilis	1
Rūkyimas	bet koks dabartinis rūkyimas	2
Rasė	ne baltaodžiai	2
BALŲ SUMA		

> 2 balai – didelė labilaus TNS rizika.

3 lentelė. Kraujavimo rizikos vertinimo skalė (HAS-BLED skalė)

Rodiklis	Požymis	Balai
Arterinė hipertenzija (sistolinis AKS 160 mm Hg)	nėra	0
	yra	1
Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas	nėra	0
	tik kepenų arba inkstų	1
	kepenų ir inkstų	2
Insultas anamnezėje	ne	0
	taip	1
Kraujavimas anamnezėje	ne	0
	taip	1
Labilus TNS	ne	0
	taip	1
Amžius	< 65 m.	0
	65 m.	1
Piktnaudžiavimas alkoholiu arba kitų vaistų vartojimas (antiagregantai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo)	nėra	0
	tik alkoholis arba vaistai	1
	alkoholis ir vaistai	2
BALŲ SUMA		

0–2 balai – maža rizika, 3 balai ir daugiau – didelė rizika.

timalu, kai TNS tarp 2,0 ir 3,0 būna > 70 % laiko. Įrodyta, kad, kai TNS būna terapiniame intervale < 50 % laiko, blogėja išeminių insultų išeitys, daugėja hemoraginių komplikacijų [7]. Reikėtų atsižvelgti ir į kitus veiksnius, kurie turi įtakos TNS kontrolei, t. y. demenciją, piktybines ligas, narkotinių medžiagų vartojimą, bipolinį afektinį sutrikimą. Yra sukurta SAMeTT2R2 skalė, kuri padeda įvertinti, ar paciento TNS kontrolė bus tinkama (2 lentelė). Šios skalės įvertis, viršijantis 2 balus, rodo didesnę gyvybei pavojingą kraujavimo, insulto ir mirties riziką. Tokiais atvejais turėtų būti svarstomos kitokio antitrombozinio gydymo galimybės. Taip pat labai svarbu, kad TNS gana greitai pasiektų terapinį intervalą, kadangi didžiausia išeminio insulto rizika yra pirmąjį mėnesį pradėjus vartoti varfariną [12].

I klinikinis atvejis. 76 m. moteris, serganti arterine hipertenzija ir cukriniu diabetu (kontroliuojami patenkinamai, vartoja perindoprilio 10 mg vakare ir metformino 850 mg × 2 k/d), nefropatija ir I lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas, prieš 1 metus patyrė išeminį insultą kairės VSA baseine. Gydant ūminį insultą, sėkmingai atlikta mechaninė trombektomija, neurologinė būklė reikšmingai pagerėjo – liko tik lengva motorinė afazija. Įvykus insultui, pirmą kartą diagnozuotas PV. Ultragarsiniu tyrimu nustatyta ekstrakranijinių arterijų hemodinamiškai nereikšminga aterosklerozinė arteriopatija. Širdies susitraukimų dažnio kontrolei vartoja metoprololio 50 mg/d, antikoaguliacijai – varfarino po 5 mg/d. Kitomis ligomis neserga. Po insulto taip pat paskirti statinai ir aspirinas, kuriuos vartoja iki šiol.

Ar dabar, praėjus 1 m. po insulto, reikėtų koreguoti antitrombozinį gydymą?

Komentaras. Pacientės išeminio insulto rizika, pagal CHA₂DS₂-VASc, yra didelė – 7 balai, t. y. 9,6 % per metus. Tačiau jos kraujavimo rizika taip pat yra didelė – HAS-BLED įvertis siekia 4 balus, arba 8,7 % per metus. Tai nereiškia, kad pacientei yra kontraindikuotina antikoaguliacija, tačiau jai reikėtų parinkti kuo saugesnį antitrombozinį gydymą.

Pirmiausia būtina optimizuoti hipertenzijos ir gliukemijos kontrolę. Antra, šiuo atveju, kai nėra nustatytų vidurinio ar sunkaus laipsnio periferinių ir (ar) ekstrakranijinių arterijų susiaurėjimų, pacientė neserga koronarine širdies liga, aspirino nuolatinis vartojimas nėra būtinas. Trečia, reikėtų apskaičiuoti, kokia yra pacientės rizika, kad jai bus bloga TNS kontrolė, naudojant SAMeTT2R2 skalę. Jos įvertis yra 3 (moteris, > 2 lėtiniai susirgimai, beta blokatorių vartojimas), tai reiškia, kad varfariną skirti rizikinga. Galimi keli sprendimai: taikyti gydymą NGAK, atlikti kairiojo prieširdžio ausytės uždarymo operaciją arba bandyti optimizuoti varfarino kontrolę: dažniau tikrinti TNS, kuo mažiau vartoti vaistų, papildų, kurie galėtų turėti įtakos varfarino farmakokinetikai.

Kraujavimo rizikai įvertinti dažnai rekomenduojama HAS-BLED skalė [13, 14] (3 lentelė). Didelė kraujavimo rizika gresia pacientams, kurių įvertis yra 3 balai, bet tai nėra absoliuti kontraindikacija antitromboziniam gydymui [7, 14]. Tokiems ligoniams reikia dažniau tirti krešėjimo rodiklius, jeigu vartojamas varfarinas, atkreipti dėmesį į potencialiai modifikuojamus rizikos veiksnius (alkoholio vartojimą, hipertenziją, cukrinį diabetą ir kt.), jeigu įmanoma, keisti kai kuriuos vaistus (pvz., nesteroidinius vaistus nuo uždegimo) arba mažinti jų dozę. Tai reikėtų daryti dar prieš pradėdant gydymą bet kuriuo iš antikoagulantų.

Tais atvejais, kai nepavyksta modifikuoti rizikos veiksnių, reikėtų pasirinkti vaistus, kurie yra saugiausi hemoraginių komplikacijų atžvilgiu. Yra kai kurių subtilių skirtumų, kurie priklauso nuo antikoagulianto rūšies ir dozės. Pavyzdžiui, dabigatranas mažomis dozėmis

(110 mg × 2 k/d) ir apiksabanas yra susiję su reikšmingai mažesne bet kokio gyvybei pavojingo kraujavimo rizika, lyginant su varfarinu, ir galėtų būti rekomenduojami pacientams su vidutine kardioembolinio insulto (CHA₂DS₂-VASc – 1 balas) ir didele kraujavimo rizika (HAS-BLED > 3 balai). Rivaroksabanas ir dabigatranas didelėmis dozėmis (150 mg × 2 k/d) sukelia tiek pat gyvybei pavojingų kraujavimų, kaip ir varfarinas [9–11, 15]. Tiek rivaroksabanas, tiek dabigatranas yra susiję su didesne kraujavimo iš virškinamojo trakto rizika [7]. Visi NGAK yra susiję su mažesne intrasmeeginės kraujosruvos rizika [15].

KAIP KEISTI ANTIKOAGULIANTUS?

Varfarinas NGAK

Nutraukiamas varfarino skyrimas ir nustatomas TNS. Jei TNS jau yra < 2,0, naujuosius antikoagulantus galima pradėti skirti tą pačią dieną. Jeigu TNS yra tarp 2,0 ir 2,5, NGAK geriausia pradėti kitą dieną. Esant TNS > 2,5, reikia atsižvelgti į varfarino pusinės eliminacijos periodą, kuris yra 36–42 val. Praėjus šiam laikui, TNS turi būti pakartotinai įvertintas ir tuomet sprendžiama, ar jau galima įvesti NGAK pagal minėtus kriterijus [16].

NGAK varfarinas

Kadangi sotinimas varfarinu vidutiniškai užtrunka 5–10 dienų ir labai varijuoja individualiais atvejais, pradėjus skirti varfariną, kurį laiką turi būti tęsiami ir NGAK, dažnai monitoruojant TNS. Svarbu, kad TNS būtų matuojamas prieš NGAK dozę ir patikrintas 24 val. po paskutinės NGAK dozės. Pirmą mėnesį rekomenduojama dažniau stebėti TNS, kol jis bus stabilus (tarp 2,0 ir 3,0, matuojant 3 kartus iš eilės) [16].

KOMBINUOTA ANTITROMBOZINĖ TERAPIJA

Klinikinėje praktikoje neretai pasitaiko, kad PV turintis pacientas kartu serga koronarine širdies liga (KŠL) arba periferinių arterijų liga (PAL). Tenka svarstyti antitrombozinių preparatų kombinacijos paskyrimą. Įvairių tyrimų duomenimis, PV sergančiųjų populiacijoje miokardo infarkto paplitimas siekia 14–17 %, o periferinių arterijų ligų – 4–5 % [7]. Priimti sprendimą būna ypač sudėtinga, kai dėl šių susirgimų pacientui su PV skubiai atliekamas širdies vainikinės ar periferinės arterijos stentavimas.

Kai kurie tyrėjai daro prielaidą, kad 95,3 % pacientų, gydomų vienu metu dviem antiagregantais ir geriamuoju antikoaguliantu, ir 63,8 % pacientų, kuriems skiriamas 1 antiagregantas ir geriamasis antikoaguliantas, neturi patvirtintų indikacijų tokiam gydymui [17]. Tai reiškia, kad daugelis pacientų patiria įrodymais nepagrįstą, nepateisinamą ir nereikalingą hemoraginių komplikacijų riziką. Ta-

čiau apsispręsti išties sudėtinga, nes, imant atskirai KŠL/PAL ir PV, dviejų antiagregantų skyrimas po arterijos stentavimo, kaip ir antikoagulantų – esant PV, laikoma profilaktikos standartais ir nekelia didesnių diskusijų.

Įrodymais pagrįstų rekomendacinių šaltinių nėra daug. Toliau pateikiame kai kurias ištraukas iš jungtinių Europos kardiologų draugijų gairių antitrombozinių vaistų kombinacijų skyrimui [18] (pav.).

- Po perkutaninės koronarinės intervencijos (PKI) ir stentavimo, kai yra ir PV, siūloma tęsti geriamąjį antikoagulantą ir dvigubą antiagregantų terapiją ne mažiau kaip 4 savaites (tokia trukmė rekomenduojama pacientams su didesne kraujavimo rizika – HAS-BLED > 3), o maksimali trigubos terapijos trukmė – 6 mėnesiai (ilgesnė nei 4 savaitės, triguba terapija yra tinkamesnė pacientams su mažesne kraujavimo rizika – HAS-BLED 0-2) (IIa rekomendacijų klasė, įrodymų lygis C). Vėliau rekomenduojama pereiti prie dvigubos terapijos geriamuoju antikoagulantu ir vienu iš antiagregantų (aspirinu arba klopidoireliu). Po 1 me-

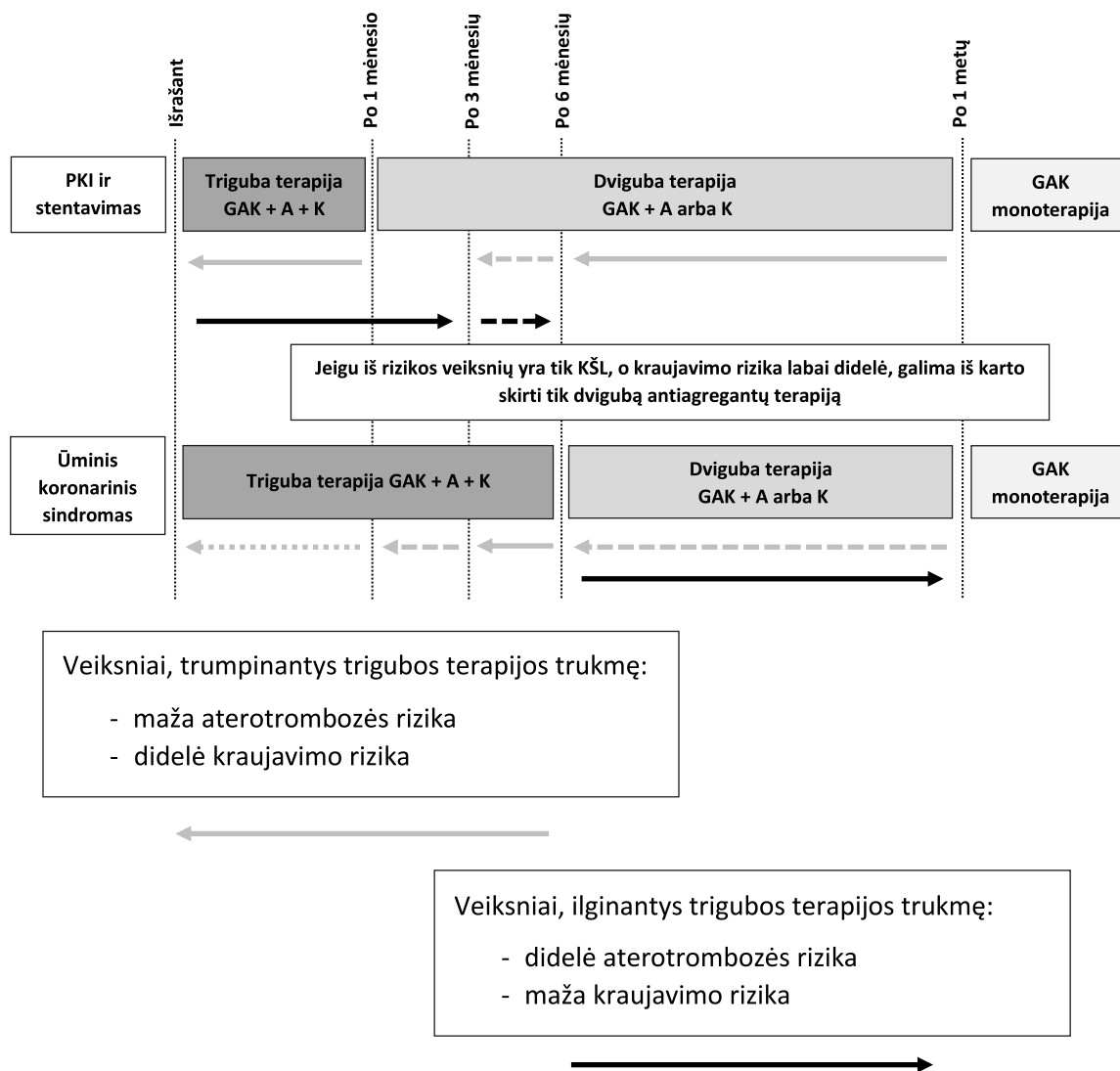
tų, jeigu paciento būklė yra stabili, siūloma tęsti tik anti-koagulianto ilgalaikį vartojimą be antiagreganto (I rekomendacijų klasė, įrodymų lygis B).

- Nors apie NGAK monoterapiją, esant PV ir stabiliai krūtinės anginai, nėra pakankamai duomenų, tačiau kai kurie autoriai siūlo tą pačią rekomendaciją taikyti ir vi- siems naujesiems antikoaguliantams.

- Dėl ilgalaikio aspirino vartojimo kartu su varfarinu rekomenduojama spręsti individualiai, įvertinus paciento kardiologinę riziką ir vainikinių kraujagyslių anatomiją [19].

- Pacientams, kurių insulto rizika yra vidutinė (CHA2DS2-VASc – 1), o kraujavimo – didelė (HAS-BLED > 3), rekomenduojama iš karto skirti dvigubą terapiją, pasirenkant individualiai – arba dvigubą antiagregantų terapiją, arba antiagreganto ir antikoagulianto kombinaciją (IIa rekomendacijų klasė, įrodymų lygis C).

- Vartojant aspiriną kartu su varfarinu, TNS turėtų bū- ti palaikomas tarp 2,0 ir 2,5 (IIa rekomendacijų klasė, įro-



Pav. Antitrombozinių vaistų kombinacijų skyrimas po perkutaninės koronarinės intervencijos ar ūminio koronarinio sindromo, esant prieširdžių virpėjimui

GAK – geriamieji antikoaguliantai, A – aspirinas, K – klopidoirelis, PKI – perkutaninė koronarinė intervencija.

Adaptuota iš Heidbuchel H et al. *Europace* 2015; 17(10): 1467–507.

2 klinikinis atvejis. 58 m. vyrui, sergančiam PV (vartojama apiksabano 5 mg × 2 k/d), dėl ūminio miokardo infarkto ką tik atliktas kairės vainikinės arterijos kamieno stentavimas pirmos kartos vaistus išskiriančiu stentu. Kitų lėtinių ligų nenustatyta, KMI – 31,1; bendras cholesterolis – 6,4 mmol/l, MTL-cholesterolis – 4,0 mmol/l.

Ar skirtumėte trigubą antitrombozinę terapiją? Jei taip, kokia būtų jos trukmė?

Komentaras. Po stentavimo, greta esant PV, išties rekomenduojama pradėti trigubą antitrombozinę terapiją (geriamuoju antikoaguliantu ir dviem antiagregantais) ir ją tęsti nuo 4 sav. iki 6 mėn., atsižvelgiant į kraujosruvos ir išemijos riziką. Šiuo atveju kraujavimo rizikos veiksnių, išskyrus antikoagulianto vartojimą, neturime, o pakartotinės aterotrombozės riziką didina dislipidemija, nutukimas, be to, ir stentas yra senos kartos, taigi, vyrauja veiksniai, ilginantys trigubos terapijos trukmę (pav.). Reikėtų orientuotis į 6 mėn. trukmės trigubą antitrombozinę terapiją, vėliau pereinant prie dvigubos terapijos antikoaguliantu ir vienu iš antiagregantų.

dymų lygis C). Kai aspirinas yra vartojamas kartu su NGAK, turėtų būti skiriama mažesnė antikoagulianto dozė (dabigatranas – 110 mg × 2 k/d, rivaroksabano – 15 mg/d, apiksabano – 2,5 mg × 2 k/d) (IIb rekomendacijų klasė, įrodymų lygis C).

ANTIKOAGULIANTŲ PASKYRIMAS IR ATNAUJINIMAS PO GALVOS SMEGENŲ INFARKTO

Antrinei kardioembolinio insulto profilaktikai, esant PV, naujuosius antikoaguliantus rekomenduojama pradėti skirti pagal **1-3-6-12 taisyklę** [16, 20]. Nors ši taisyklė nėra pagrįsta randomizuotų kontroliuojamų tyrimų duomenimis, šiuo metu ji yra plačiai taikoma klinikinėje praktikoje:

1. praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) – antikoaguliacija pradedama po **1 dienos**;
2. mažas insultas – po **3 dienų**;
3. vidutinis insultas – po **6 dienų** (arba po 1 savaitės);
4. didelis insultas – po **12 dienų** (arba po 2 savaitių).

Prieš pradėdant antikoaguliaciją pacientams su vidutiniu ar dideliu insultu, rekomenduojama pakartoti galvos smegenų vaizdinį tyrimą, siekiant įsitikinti, kad nėra didelės hemoraginės transformacijos. Reikėtų taip pat atsižvelgti į kitus intrasmegeginės kraujosruvos (ISK) rizikos veiksnius: senyvą amžių, nekontroliuojamą hipertenziją, pažengusią galvos smegenų smulkių kraujagyslių ligą. Esant didelei kraujosruvos rizikai (pvz., didelis smegenų infarktas, nekontroliuojama hipertenzija, ankstyvi prasideančios hemoraginės transformacijos požymiai vaizdiniuose tyrimuose ir pan.), geriamųjų antikoaguliantų skyrimą siūloma atidėti 14 dienų [21].

2016 m. publikuotas mažos apimties tyrimas parodė, kad po mažo ir vidutinio insulto saugu anksti pradėti skirti rivaroksabaną ir dabigatraną – ISK dažnis ir insulto išėity tarp pacientų grupių, kuriems NGAK pradėti skirti po 1–3 dienų ir po 4–7 dienų, nesiskyrė. Didelės apimties insultas, kaip ir ankstesniuose tyrimuose, buvo susijęs su didesne ISK rizika [22]. Tačiau patikimų duomenų iki šiol trūksta, ir kiti autoriai rekomenduoja po išeminio ar hemoraginio insulto NGAK atnaujinti itin atsargiai, motyvuodami savo nuomonę tuo, kad iš didžiųjų NGAK tyrimų (RE-LY ir ROCKET-AF) buvo ekskluduoti pacientai, persirgę galvos smegenų infarktu per 14 paskutinių dienų arba turėję sunkų galvos smegenų infarktą per paskutinį pusmetį. Į šiuos tyrimus taip pat neįtraukti pacientai su ISK anamnezėje [23].

ANTIKOAGULIANTŲ SKYRIMAS PO INTRAKRANIJINĖS KRAUJOSRUVOS

Po netrauminės kilmės intrakranijinės kraujosruvos dėl antikoaguliantų perdozavimo rekomenduojama atnaujinti juos ne anksčiau kaip po 2 savaitių. Geriausiai būtų atnaujinti geriamuosius antikoaguliantus po 4 savaitių, jeigu kraujosruvos priežastis yra pašalinta (normalizuotas TNS, koreguotas AKS) arba hemoragija yra nedidelė, o tromboembolijos rizika išlieka aukšta. Antikoaguliantų atnaujinimas turėtų būti atidėtas 8–10 savaitių, kai hemoragija yra kamieninė arba masyvi pusrutulinė, su išliekančia vaizdiniuose tyrimuose smegenų struktūrų dislokacija [24]. Tačiau kitame tyrime buvo nustatyta, kad pakartotinės ISK rizika, anksti atnaujinus varfariną, padidėja 5 kartus – tai yra didesnė rizika, negu kardioembolinio įvykio, netaikant antikoaguliacijos. Dėl to autoriai rekomenduoja atnaujinti geriamuosius antikoaguliantus tik po 10–30 savaitių arba, esant dideliame antikoaguliacijos poreikiui, atidėti varfarino skyrimą bent 1 mėnesiui po ISK [25]. Dauguma autorių teigia, kad pakartotinės kraujosruvos rizika turintiems PV yra didžiausia ankstyvame laikotarpyje po ISK. Vėliau ši rizika mažėja, o kardioembolinio insulto rizika pradeda didėti. 2016 m. atliktas tyrimas, kuriame palygintos išėity po ISK atnaujinus antitrombozinį gydymą arba jo neatnaujinus. Jame dalyvavo pacientai, kuriems dėl įvairių priežasčių buvo skirtas antitrombozinis gydymas antikoaguliantais (PV, veninė embolija, dirbtiniai širdies vožtuvai) arba antiagregantais (miokardo infarktas, išeminis insultas, periferinių arterijų liga). Vidutinis antitrombozinio gydymo atnaujinimo laikas buvo 3–6 mėnesiai po kraujosruvos, vidutinė stebėjimo trukmė – 2, 3 metai. Tyrimas parodė, kad antikoaguliantų atnaujinimas buvo susijęs su mažesne mirties ir tromboembolinių komplikacijų rizika, o hemoraginių komplikacijų dažnis tarp grupių patikimai nesisiskyrė. Tuo tarpu antiagregantų atnaujinimas tokio teigiamo efekto neturėjo [26].

Dvi dažniausios ISK priežastys, vartojant antikoaguliantus, yra cerebrinė amiloidinė angiopatija (CAA) ir hipertenzinė smulkiųjų galvos smegenų kraujagyslių patologija. ISK dėl CAA reikėtų įtarti, kai pacientas yra vyresnis

nei 55 m., hemoragija yra skiltinė, MRT matoma bent viena mikrohemoragija arba paviršinė siderozė ir nėra kitos struktūrinės kraujagyslių arba smegenų parenchimos patologijos. Tokiems pacientams pakartotinės hemoragijos rizika yra daug didesnė (9–10 % per metus, o, palyginiui, hipertenzinės kilmės ISK – apie 2 % per metus) [27]. Nerekomenduojama atnaujinti varfarino pacientams po buvusios skiltinės kraujosruvos, kai yra aiškūs mikroangiopatijos požymiai vaizdiniuose tyrimuose. Po giluminės požievinės kraujosruvos antikoaguliacija gali būti atnaujinta, jeigu yra rimta kardioembolinio insulto rizika, gerai kontroliuojamas AKS, glikemija ir kiti rizikos veiksniai [28, 29].

Ar reikėtų skirti antikoagulantus pacientui, kuriam, atlikus galvos MRT dėl galvos smegenų insulto, rastos asimptomės mikrohemoragijos? Į šį klausimą vienareikšmio atsakymo nėra. Deja, kol kas literatūroje nerandame tiksliai apibrėžto mikrohemoragijų skaičiaus, kuris galėtų patikimai parodyti didesnę CAA tikimybę ir, atitinkamai, ISK riziką. Reikėtų kuo tiksliau įvertinti, kokia yra tikimybė, kad paciento mikrohemoragijas tikrai sukėlė CAA. Kai kurie autoriai rekomenduoja įtarti CAA ir neskirti geriamųjų antikoagulantų, kai mikrohemoragijų lokalizacija yra tik žievinė, jų yra 10 ir daugiau [30], kiti mano, kad jų turėtų būti > 30 [16].

2011 m. atlikta metaanalizė parodė, kad ankstyva kojų giliųjų venų trombozės profilaktika parenteriniais antikoagulantais po intrakranijinės kraujosruvos (pradedama skirti praėjus 1–6 dienoms po kraujosruvos, gydymo trukmė – 10–14 dienų) reikšmingai sumažino giliųjų venų trombozės ir plaučių arterijos tromboembolijos dažnį. Statistiškai reikšmingo poveikio mirštamumui nebuvo, tik

3 klinikinis atvejis. 64 m. pacientė, vartojanti varfariną dėl permanentinio PV, hospitalizuota įvykus kraujavimui iš skrandžio opos. Kraujavimas sustabdytas, antikoagulantai nutraukti, pacientės būklė stabilė. Iš gyvenimo anamnezės yra žinoma, kad dėl sąnarių skausmo (yra abipusė klubo sąnario artrozė) vidutiniškai 2 k. per savaitę vartoja diklofenaką – po vieną 100 mg tabletę per dieną. Kitomis lėtinėmis ligomis neserga, daugiau vaistų nuolat nevarvoja.

Ar atnaujintumėte antikoagulantų vartojimą? Po kiek laiko?

Komentaras. Pacientei indikuotinas opaligės gydymas; esant reikalui – *H. pylori* eradikacija, po gydymo – kontrolinė gastroskopija. Pasiekus remisiją ir eradikavus *H. pylori*, galima svarstyti antikoagulantų atnaujinimą. Geriausiai tai padaryti per 3–6 mėn. nuo kraujavimo epizodo, nors kiti autoriai teigia, kad atnaujinimas po 2 sav. jau yra gana saugus. Saugiausi kraujavimo iš virškinamojo trakto atžvilgiu yra apiksabanas ir dabigatranas mažesniais dozėmis (110 mg × 2 k/d). Šiuo atveju taip pat reikėtų nepamiršti pakeisti diklofenaką į kitą vaistą (pvz., selektyvų COX-2 inhibitorių).

stebėta ISK be klinikinių simptomų dažnėjimo tendencija. Stebėjimo trukmė studijose svyravo nuo 10 dienų iki 3 mėnesių [31].

PERIOOPERACINĖ ANTIKOAGULIACIJA

Varfarino nutraukimas prieš chirurgines procedūras yra susijęs su 6 kartus didesne išeminio insulto rizika [32]. Šiuo metu yra priimta strategija nustoti vartoti varfariną maždaug 5 dienas prieš planinę operaciją, o po operacijos atnaujinti varfariną, kai tik saugu – nebėra kraujavimo pavojaus. Kol pacientas nevarvoja varfarino, kardioembolinio insulto profilaktikai yra naudojami mažos molekulinės masės heparinai (MMM). Tačiau nauji tyrimai parodė, kad MMMH priedanga, atnaujinant antikoagulantus po operacijos, reikšmingai didino didžiųjų kraujavimų dažnį tiek vartojant varfariną, tiek dabigatraną, tuo tarpu galvos smegenų infarkto ir sisteminės embolizacijos dažnis nesikeitė [33]. Heparino priedangos naudojimas taip pat yra susijęs su ilgesne hospitalizacijos trukme [34].

ANTIKOAGULIANTAI IR KRAJAVIMAS IŠ VIRŠKINIMO TRAKTO

Pirmo pasirinkimo antikoagulantai pacientams, turintiems didelę kraujavimo iš virškinimo trakto (VT) riziką, yra apiksabanas ir dabigatranas 110 mg × 2 k/d. Jeigu vartojamas varfarinas, reikėtų palaikyti stabilų TNS (tarp 2,0 ir 3,0 > 60 % laiko) [35]. H. C. Diener su bendraautoriais teigia, kad kraujavimas iš VT dažniausiai nesukelia mirties arba nuolatinės negalios, todėl, svarstant antikoagulantų skyrimą, pirmiausia reikėtų galvoti apie išeminio insulto riziką [21]. Kiti autoriai nurodo, kad jei varfarinas, esant indikacijoms, yra atnaujinamas per 14 dienų nuo kraujavimo iš VT, 3 mėn. pakartotinio kraujavimo iš VT rizika reikšmingai nepadidėja, o mirties ir tromboembolinių komplikacijų rizika reikšmingai sumažėja [36]. Kitos priemonės, padedančios sumažinti VT hemoragijų dažnį: *H. pylori* eradikacija; esant galimybei, kitų vaistų, didinančių kraujavimo iš VT riziką (antiagregantų, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo), neskyrimas. Pacientams su nevožtuviniu PV ir opalige, kuriems būtina skirti varfarino arba antiagregantų, reikėtų atlikti endoskopinį skrandžio tyrimą: jeigu opa yra užgijusi, antitrombozinį gydymą skirti yra saugiau [35]. Prieš pradėdant skirti geriamuosius antikoagulantus vyresnio amžiaus pacientams, rekomenduojama atlikti skrinimą dėl kolorektalinio vėžio [21]. Varfariną vartojantiems pacientams reikia periodiškai atlikti hematologinį tyrimą. Viena retrospektyvinė studija nustatė, kad 30 % pacientų, kuriems gydymo eigoje pradėjo vystytis mikrocitinė anemija (Hb sumažėjimas > 25 g/l ir (arba) MCV sumažėjimas > 5 fL arba iki < 80 fL), buvo endoskopiškai patvirtintas virškinamojo trakto vėžys arba ikivėžinis procesas. Toks skrinimas padėtų ankstesnei VT pato-

logijos diagnostikai, o savalaikė diagnostika ir antitrombozinio gydymo korekcija sumažintų bendrą mirštamumą ir kraujavimo iš VT riziką [37].

Literatūra

- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): e1–76.
- ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
- Healey JS, Hart RG, Pogue J, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008; 39: 1482–6.
- Shields AM, Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2015; 278: 1–18.
- Lip GY, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015; 114(4): 826–34.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Tung JM, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Rates of ischemic stroke during warfarin treatment for atrial fibrillation. *Stroke* 2015; 46: 1120–2.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
- Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011; 13(5): 723–46.
- Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 738–46.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17(10): 1467–507.
- De Caterina R, Ammentorp B, Darius H, et al. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. *Heart* 2014; 100: 1625–35.
- Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155–79.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2016 Feb 4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv643.
- Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107(5): 838–47.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2016 Feb 4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069.
- Cappellari M, Carletti M, Danese A, et al. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016 Jun 21. DOI: 10.1007/s11239-016-1393-9.
- Stöllberger C, Finsterer J. Reservations against new oral anticoagulants after stroke and cerebral bleeding. *J Neurol Sci* 2013; 330(1–2): 16–7.
- Becattini C, Sembolini A, Paciaroni M. Resuming anticoagulant therapy after intracerebral bleeding. *Vascul Pharmacol* 2016; 84: 15–24.
- Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 2860–6.
- Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, et al. Use of antithrombotic therapy and long-term clinical outcome among patients surviving intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2016; 47: 1837–43.
- Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003; 34: 1710–6.
- Steiner T. Resumption of oral anticoagulation after warfarin-associated intracerebral hemorrhage: yes. *Stroke* 2011; 42: 3661–2.
- Thon JM, Gurol ME. Intracranial hemorrhage risk in the era of antithrombotic therapies for ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016; 18: 29.

30. Diener HC, Selim MH, Molina CA, et al. Embolic stroke, atrial fibrillation, and microbleeds: is there a role for anticoagulation? *Stroke* 2016; 47: 904–7.
31. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 893–8.
32. Qureshi AI, Jahangir N, Malik AA, et al. Risk of ischemic stroke in high risk atrial fibrillation patients during periods of warfarin discontinuation for surgical procedures. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42(5–6): 346–51.
33. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 2015; 113(3): 625–32.
34. Audebert HJ, Schenk B, Tietz V, et al. Initiation of oral anticoagulation after acute ischaemic stroke or transient ischemic attack: timing and complications of overlapping heparin or conventional treatment. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 171–7.
35. Lee SJ, Shin DH, Hwang HJ, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with previous ulcer on oral anticoagulation therapy. *Am J Cardiol* 2012; 110(3): 373–7.
36. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012; 172(19): 1484–91.
37. Johannsdottir GA, Onundarson PT, Gudmundsdottir BR, et al. Screening for anemia in patients on warfarin facilitates diagnosis of gastrointestinal malignancies and pre-malignant lesions. *Thromb Res* 2012; 130(3): e20–5.

A. Gavrilova, D. Jatužis

ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: WHAT ALGORITHMS DO NOT TELL YOU

Summary

One of the most important stroke prevention strategies is anti-thrombotic therapy using antiplatelets and anticoagulants. Despite the fact that a lot of guidelines and recommendations on the topic have been published thus far, it is impossible to embrace every clinical case in the guidelines and to provide data from randomised controlled trials. Choosing treatment in the clinical setting, one has often to balance between prevention benefits and risk of complications. In this paper we review different opinions about strategies of antithrombotic therapy in complex clinical situations: anticoagulation resumption after different types of stroke and gastrointestinal bleeding; perioperational anticoagulation management; combined antithrombotic therapy.

Keywords: stroke, prevention, antithrombotic therapy, antiplatelets, anticoagulants.

Gauta:
2016 08 19

Primta spaudai:
2016 08 26