

INTRASMEGENINĖ KRAUJOSRUVA IR ANTITROMBOZINIS GYDYMAS

Dr. Inga Slautaitė

2015 09 30

Respublikinės Vilniaus universitetinės
ligoninės Neurologijos centras

Intrasmegeninė kraujosruva

- Blogos prognozės insultas:
- Didelis mirštamumas: 50% per 30dienų
- Bloga prognozė: tik 20% bus nepriklausomi po 6 mėn.

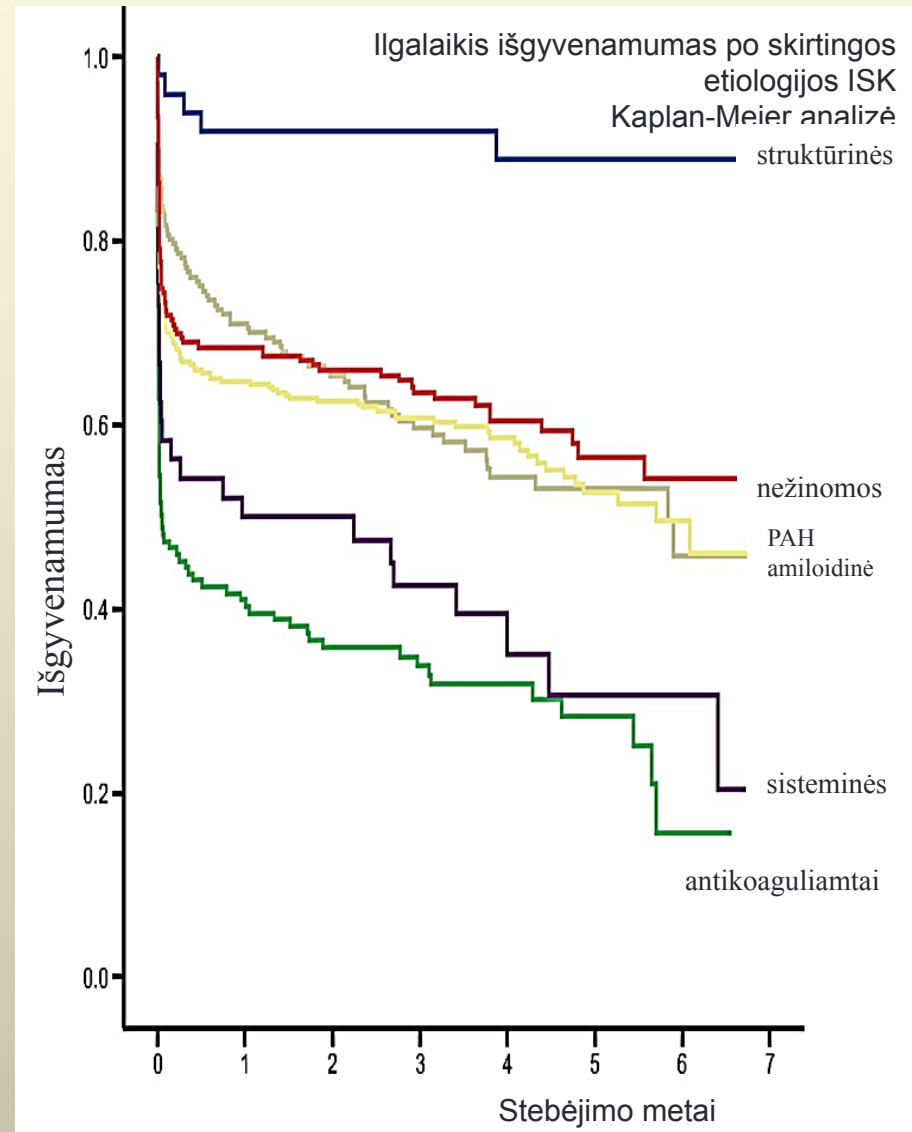
- ISK- sunkiausia antikoagulantų vartojimo komplikacija
- Vartojant antikoagulantus (warfariną):
- Dažnesnis pasireiškimas
- Blogesnė prognozė
- Blogesnės funkcinės išėitys
- Mirtingumas 54%

Intrasmegeninės kraujosruvos priežastys

- N-1013 ISK ligonių

- Priežastys:

-
- Hipertenzinė angiopatija 35%
 - Amiloidinė angiopatija 20%
 - Antikoagulantai 14%
 - Sisteminės ligos 5%
 - Struktūriniai pakitimai 5%
 - Neaiškios etiologijos 21%



Klinikinis atvejis

- 65m. moteris



- Serga 1 valandą
- dešinė hemiparezė
- GKS 15

- Anamnezė:
- Lėtinis PV, vartoja orfariną
- Sirgusi lengvu insultu
- Serga PAH, AKS 120/80mmHg,
- CD II tipas
- INR: 2,4
- Kompiuterinė tomografija:



Klausimai:

Ką daryti su orfarinu?

Ką daryti su INR?

GVT profilaktika?

Ar atnaujinti vaistą?

Kada atnaujinti?

Pagrindiniai klausimai

- **Ūmiu ISK periodu:**

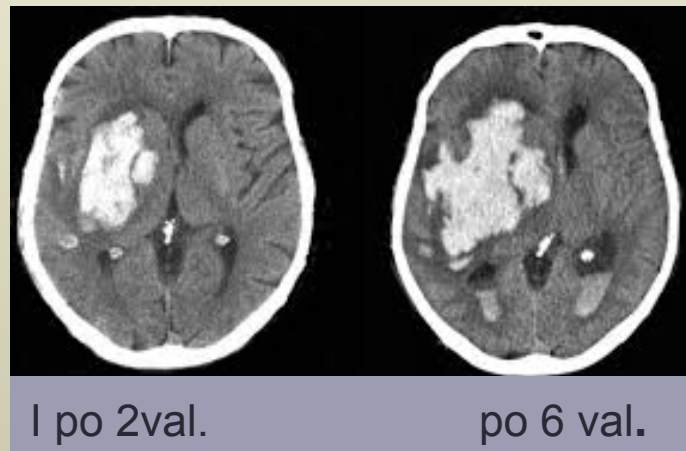
- Antitromboziniai vaistai ūmaus kraujavimo metu
- Ūmios venų trombozės profilaktika/ PATE gydymas

- **Išgyvenus po ISK:**

- Ar skirti antitrombozinį gydymą?
- Kada paskirti antitrombozinį gydymą?
- Ką skirti?

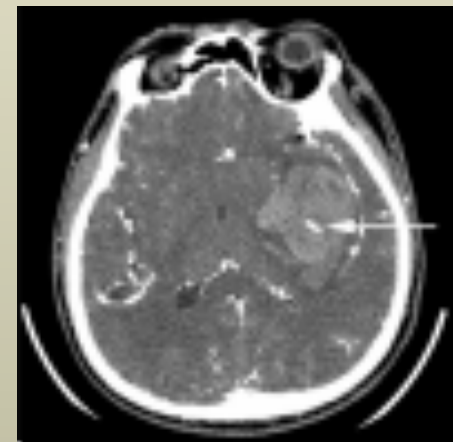
Ūmi ISK ir antikoaguliantai

- Ūmioje ISK fazėje didelis besitęsiančio kraujavimo pavojus
- Pirmą parą ICH tūris padidėja: 15 - 38 % ligonių
- Vartojant warfariną- 50%
- Didžiausias kraujavimo pavojus pirmos ~ 4 valandos



Ūmios ISK progresavimo rizikos veiksniai:

- Antikoagulantų vartojimas,
- Didelis INR
- Ilgalaikė hipertenzija
- Didelis ICH tūris
- Hematomos heterogeniškumas
- Kontrasto ekstravazacija KT (“spot sign”)



Rosand et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arc Intern Med* 2004

Ūmi ISK vartojant antikoaguliantus

- Kuo didesnis INR atvykus, tuo didesnė mirties rizika*
- Mirtingumas išlieka didelis INR esant terapiniame lange:

Pacientai, N-143	INR	3 mėn. mirtingumas
64	<u>2-3</u>	52%
56	>3	54%
8	<2	0
23	Terapinės dozės heparinas, MMTH, Actilizė	52%

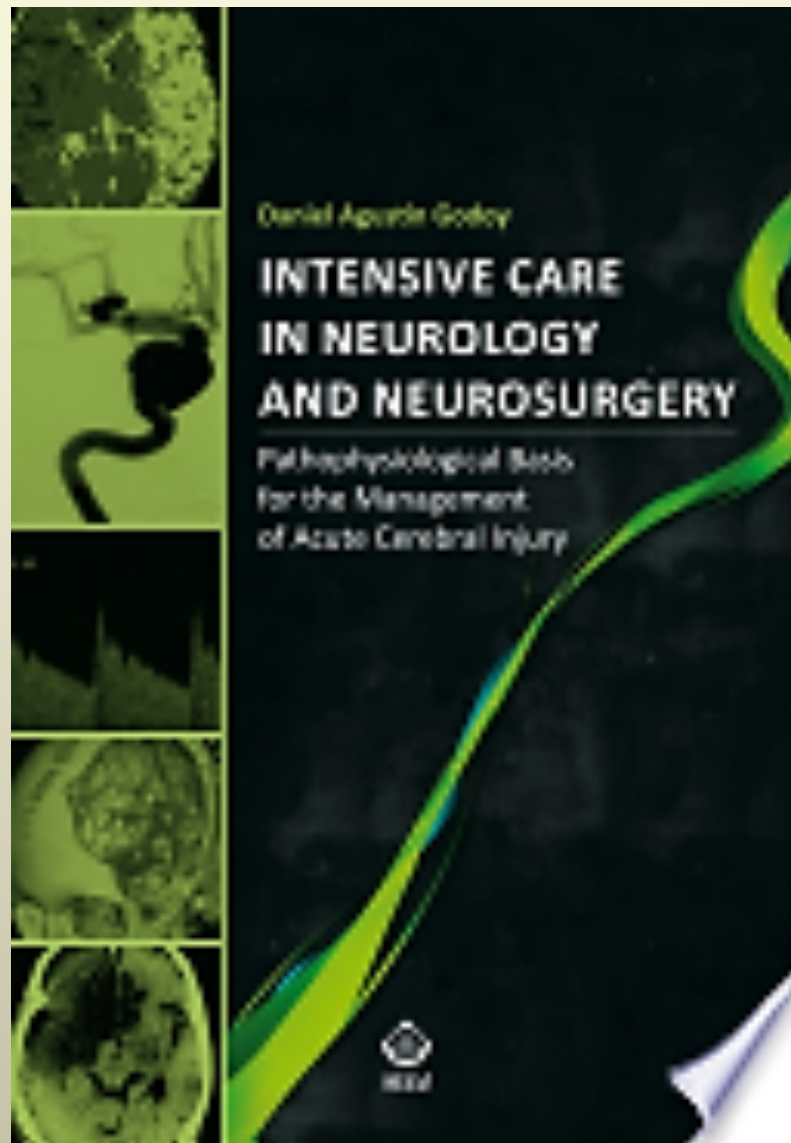
- Retrospektyvių tyrimų duomenimis greitesnė INR korekcija susisijusi su geresnėmis išėjimais

*Rosand et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage.

Arc Intern Med 2004

A Proposal for Etiologic Classification of Intracerebral Hemorrhage. Meretoja et All. Stroke 2012

Umios ISK gydymas



Intensive Care in Neurology and Neurosurgery

- Normalize INR (and other coagulation parameters) as soon as possible
- All patients should have immediate coagulopathy reversal, even if hemorrhage is small and clinical condition is good
- Level of INR elevation does not influence timing of reversal. All levels of INR elevation (modest <2.0, therapeutic 2.0-3.0, supratherapeutic >3.0) require urgent correction
- Initial correction must include longer acting agents (e.g. vitamin K) to avoid rebound INR elevation later

Table 69.1. Principles of coagulopathy reversal in anticoagulant-associated ICH. First edition
January 2013

Ūmios ISK gydymo principai:

- Antikoagulantai turi būti nutraukti
- Skubiai koreguoti krešėjimo rodiklius:

Vaistas :	Dozė	Veikimo pradžia
Vitaminas K	5-10 mg infuzija iv per 10 min	Kelios valandos
Protrombino komplekso koncentratas	10-50 U/kg iv	Kelios minutės
Šviežia šaldyta plazma	10-50 u/kg iv	Kelios valandos

Ankstyvos tromboembolinės komplikacijos po ISK

- Įvyksta ~7-9 % ligonių
- Rizika didelė dėl:
- preegzistuojančio veiksnio (PV ar VT)
- hemoragijos

<u>Dažniausios komplikacijos:</u>	<u>laikas:</u>
• Gilių venų trombozė: 2 - 15%	(po savaitės)
• Plaučių embolija: 1- 5 %	(2-4 savaitę)
• Smegenų išemija 2-3%	(pirmą savaitę)
• MI: 2%	

Venų trombozės profilaktika ūmios ICH metu

- Intermituojanti pneumaticinė kompresija
- Heparinas (nauda ir rizika nėra gerai pasverta)
- 4 tyrimų metaanalizė* (Heparinas, MMTH, heparinoidai):
 - Reikšmingai sumažėjo PATE rizika (1,7% vs 2,9% negydant)
 - GVT rizika ir mirtingumas sumažėjo nereikšmingai
 - Hematomos progresavimo dažnis nebuvo reikšmingas

Venų trombozės profilaktika ūmios ICH metu

Rekomenduojama:

Dokumentuoti kraujavimo pabaigą

Didelės rizikos ligoniams mažos dozės:

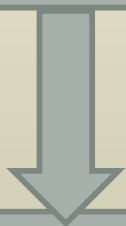
MMTH

Heparinas (5000vvx2k)

Pradėti- po pirmos paros (2-4 parą)

Indikacijos ilgalaikiam antitromboziniam gydymui

Kardioembolinio insulto
profilaktika



Antikoagulantai

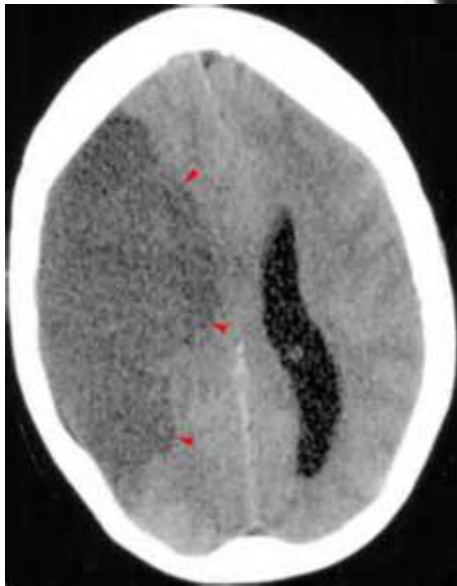
Išeminio insulto
Koronarinės ligos,
profilaktika



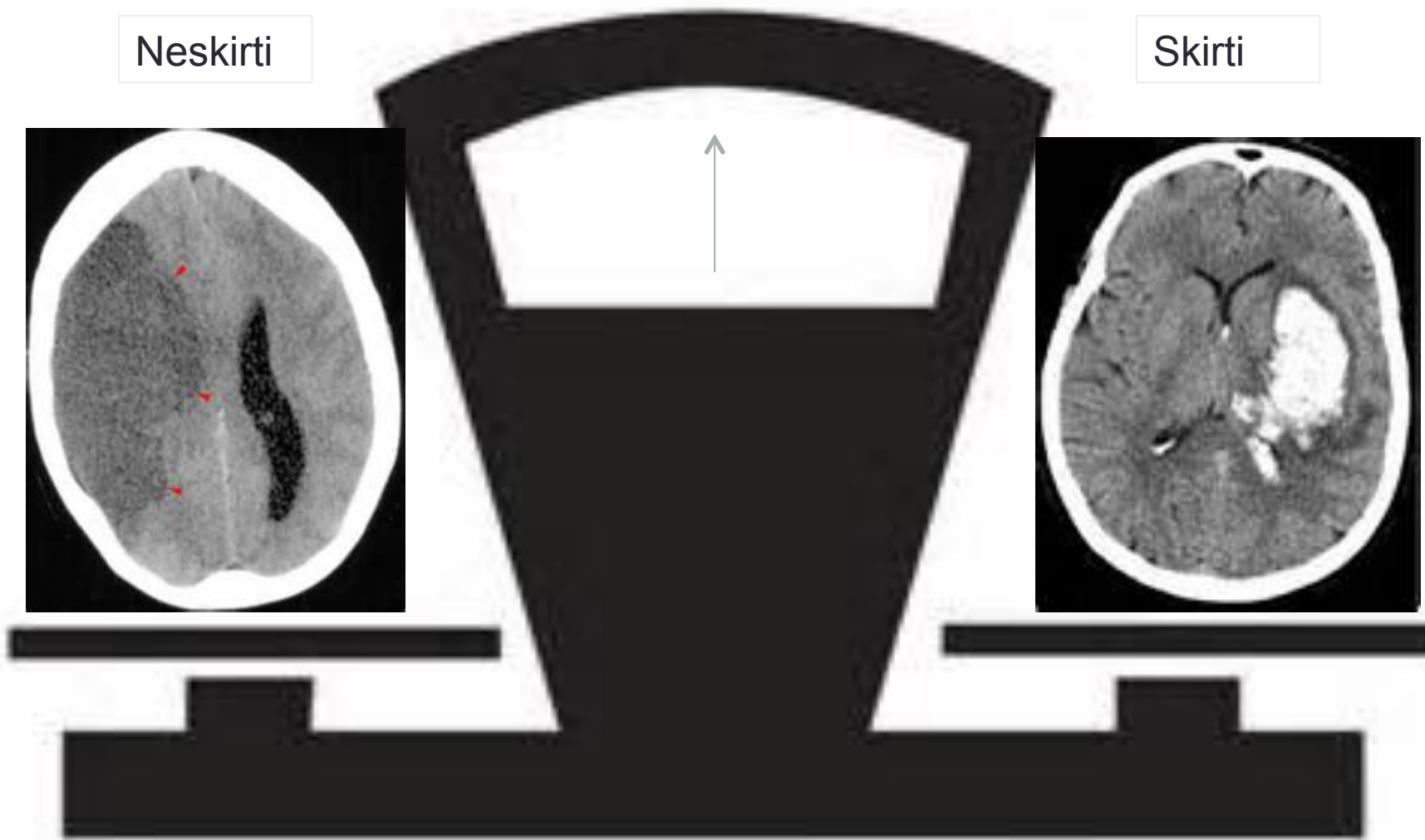
Antiagregantai

Ilgalaikis gydymas antikoaguliantais

Neskirti



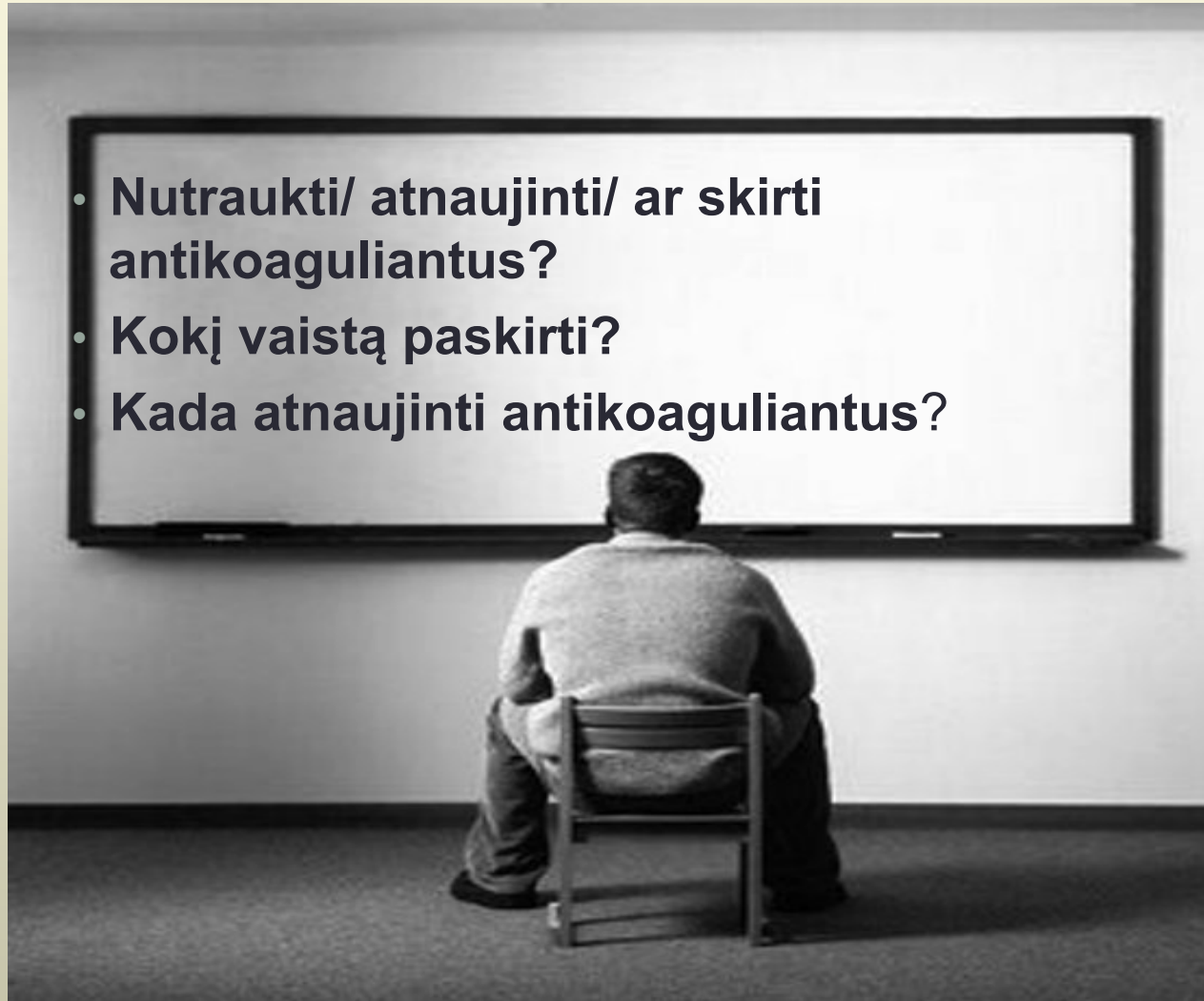
Skirti



Antikoaguliantų skyrimas po ICH

Pagrindinė dilema išgyvenusiems po ūmaus ICH periodo:

- **Nutraukti/ atnaujinti/ ar skirti antikoaguliantus?**
- **Kokį vaistą paskirti?**
- **Kada atnaujinti antikoaguliantus?**



Ką darytumėt jūs?

Japonijos neurospecialistų apklausa:

91% atnaujintų
3% paskirtų antiagregantus
6% neskirtų antitrombozinio gydymo

Pirmą savaitę -28%
Antrą-25%
3-4 savaitę 28%
Po 1 mėnesio -18%

Kokia pakartotinės kraujosruvos rizika?

Pakartotinės hemoragijos rizika: 2-3% metus
Antikoaguliantai padidina riziką 3-5 kartus*

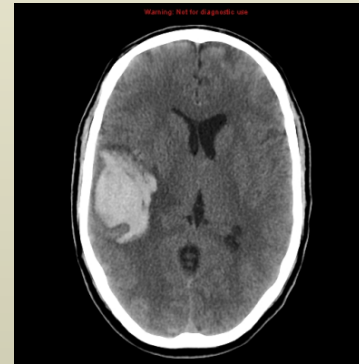
Rizikos veiksniai:

- Nekontroliuojama hipertenzija
- Antikoaguliantai
- Amžius >65m., vyriška lytis
- Hemoragijos lokalizacija*:

Skiltinė ICH: 10 %

Giluminė: 2 %

Skiltinė-10%



Giluminė-2%



- Pakitimai MRT : mikrohemoragijos ar leukoarajozė

*Eckman et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke 2003;

Kokia kardioembolinio insulto rizika?

- Esant PV: 2% -5% metus
- Rizikos dydis priklauso nuo: CHA2DS2-VASc (0-15 %)
- Mechaniniai širdies vožtuvai: ~4% per metus
- Vožtuvo trombozė: 1,8 -2,2 % per metus
- Rizikos dydis priklauso nuo:
- kardiologinės patologijos (kartu esantis PV, ŠNP, IF, kt.)
- ir vožtuvo ypatumų (lokalizacija, modelis, laikas)

Antikoagulantų vartojimas po ISK :
tromboembolijos ir pakartotinė hemoragijos rizika

- Daugumos tyrimų duomenimis antikoagulantų skyrimo po ICH naudos ir rizikos santykis kontraversiškas
- Warfarino nauda dėl kraujavimo rizikos abejotina daugeliu atveju, o esant skiltinei ICH- rizikingas*
- N-48** : 23 atnaujinus orfariną: 1 ISK+2 trauminės
- 25 nutraukus orfariną: 0 ISK + 5 embolijos

Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke 2003*

Claassen. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. Arch Neurol. 2008**

Ar saugu atnaujinti antikoagulantus po ISK?

Reinitiation of Anticoagulation After Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage and Mortality Risk: The Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) Study

Derek Yung, MD,^a Moira K. Kapral, MD, MSc,^{b,c,d} Eriola Asllani, MSc,^d Jiming Fang, PhD,^d and Douglas S. Lee, MD, PhD;^{a,b,d,e} for the Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network

- 284 pacientai po ISK:
- Warfarinas atnaujintas selektyviai 32%
- Warfarino paskyrimas :
- Nepadidino smegenų kraujavimo rizikos
- Nepadidino mirtingumo

	Warfarin restarted (n = 91)	Warfarin not restarted (n = 193)	P value
Death			
In-hospital	30 (33.0)	98 (50.8)	0.005
1 month	29 (31.9)	105 (54.4)	<0.001
6 months	38 (41.8)	114 (59.1)	0.006
1 year	44 (48)	118 (61)	0.04
ICH expansion or recurrence	14 (15.4)	29 (15.0)	0.94
Death or intracranial bleeding			
1 month	32 (35.2)	106 (54.9)	0.002
1 year	46 (50.5)	118 (61.1)	0.09
Death, bleeding, or thrombotic complication at 1 year	47 (51.6)	119 (61.7)	0.11
Neurologic worsening in-hospital	39 (42.9)	101 (52.3)	0.14
Modified Rankin score < 3 at discharge	17 (18.7)	22 (11.4)	0.10
Discharge to home/retirement home	18 (19.8)	26 (13.5)	0.17

Data are presented as n (%).
ICH, intracranial hemorrhage.

Ar saugu atnaujinti antikoaguliantus po ISK?

N-1752

Gydytų antikoaguliantais grupėje:

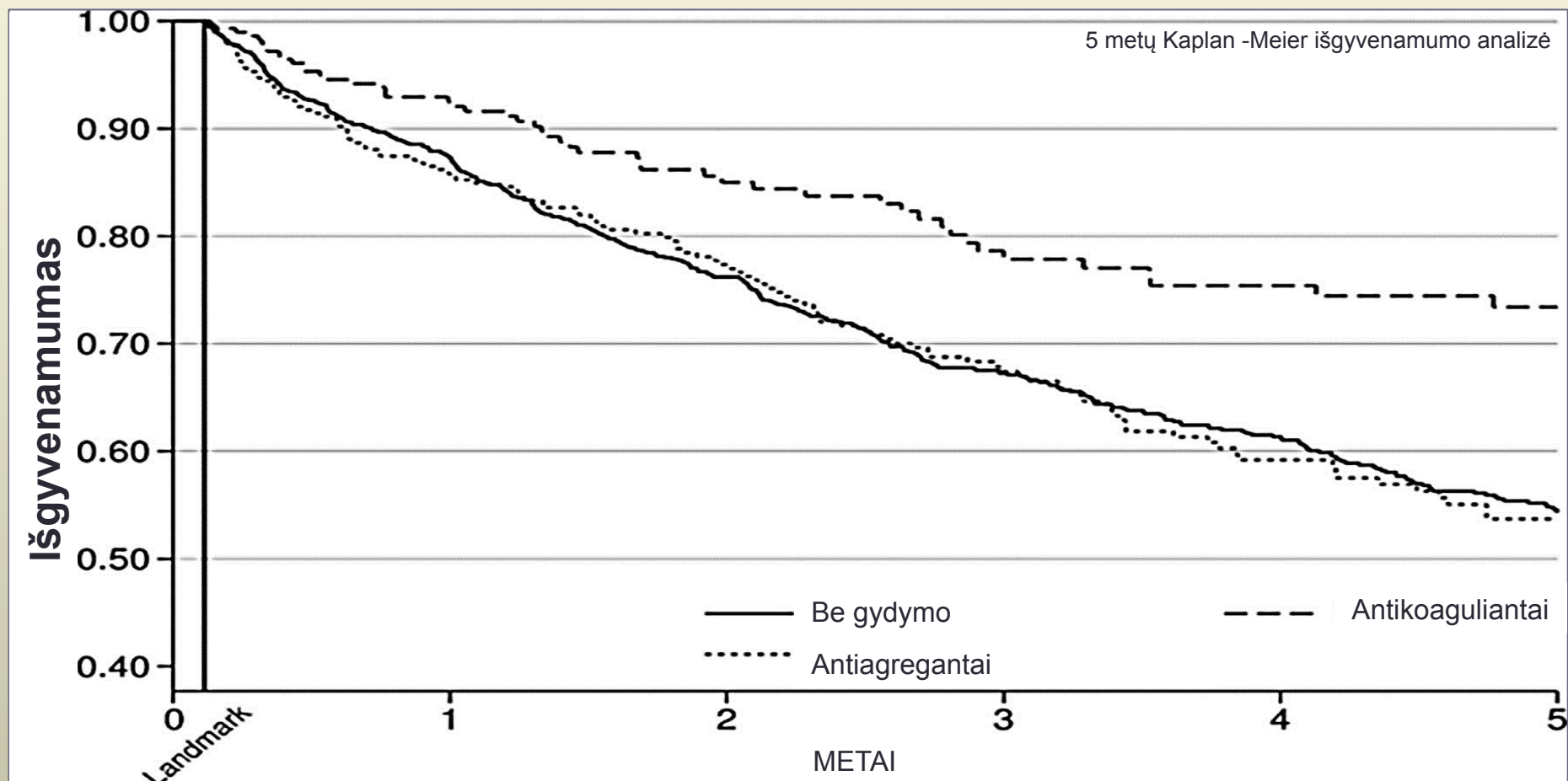
Mažiau išeminio insulto atvejų

Mažesnis mirtingumas

Pakartotinė kraujosruva

~8% per metus

abiejose grupėse



Nielsen PB et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation

and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a nationwide cohort study. Circulation 2015

Praktinės rekomendacijos

Giluminė kraujosrūva

Labai gerai kontroliuojamas
AKS

Didelė tromboembolinio insulto tikimybė :

$CHA_2DS_2-VASc \geq 5$
persirgtas SI ar PSIP
vožtuvų liga,
protezuoti vožtuvai

Antikoagulantai skirtini

Skiltinė kraujosrūva

Nekontroliuojamas AKS

Maža tromboembolinio insulto
rizika:

$CHA_2DS_2-VASc \leq 4$

Antikoagulantai nerekomenduojami

Praktinės antikoagulantų skyrimo rekomendacijos po skiltinės ICH:

- Neskirti nei antiagregantų, nei antikoagulantų
- PV atveju jei labai didelė CHA₂DS₂-VASc rizika, ir maža kraujavimo rizika HAS- BLED: svarstyti mažas dozes NOAK

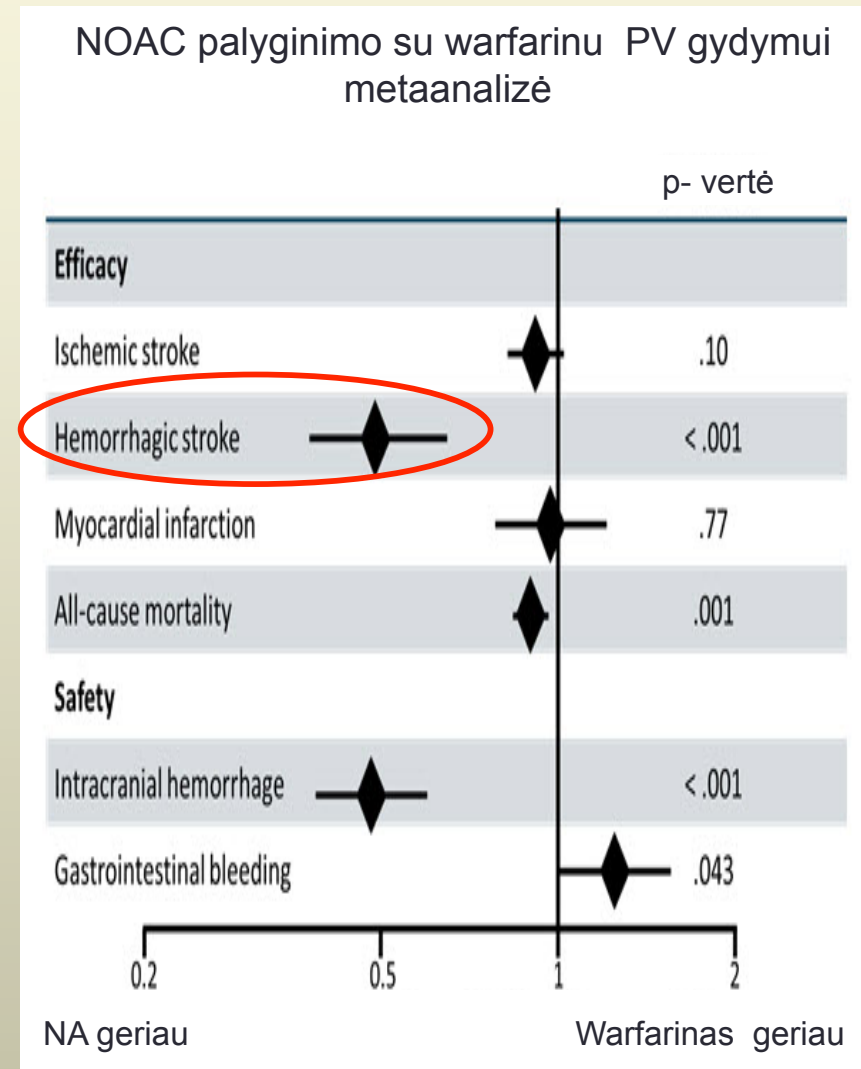
Kada pradėti antikoagulantus po ISK?

- Optimalus laikas nežinomas
- Dauguma ekspertų rekomenduoja : 7-14 dieną,
- Individualūs sprendimai (dydis, tromboembolizmo rizika, kraujospūdžio kontrolė, etiologija)

- EUSI (The European Stroke Initiative):
 - 10-14 dieną
- AHA (American Heart Association):
 - 7-10 dieną.

Naujieji antikoagulantai

- Alternatyva po ICH esant PV
- Mažesnė kraujavimo rizika
- Mažesnio tūrio ISK
- Nėra duomenų vartojant po ICH
- Netinka protezuotiems vožtuvams



Ruff CT. 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

Naujieji antikoagulantai

Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.

7. The usefulness of dabigatran, rivaroxaban, or apixaban in patients with atrial fibrillation and past ICH to decrease the risk of recurrence is uncertain (*Class IIb; Level of Evidence C*). (New recommendation)

APACHE-AF III f Klinikinis tyrimas:
Apixabanas vs antiagregantai
/antirombocitiniai
Po antikoagulantų sukeltos ICH

Hemphill et al. 2015

Ar skirti antiagregantus po ISK ?

- Koronarinės širdies ligos ir insulto prevencija
- Tie patys rizikos veiksniai kaip ISK
- Aspirinas sumažina insulto ir kardiovaskulinių įvykių riziką 20-30%
- Napatvirtinta, kad antiagregantai didina pakartotinės ICH riziką (išskyrus skiltinės ICH)
- Nėra randomizuotų tyrimų, pasveriančių antiagregantų naudą ar riziką išeminės ligos prevencijai po ICH

Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage

A. Viswanathan, MD, PhD, S. M. Rakich, BS, C. Engel, BA, R. Snider, BS, J. Rosand, MD, MSc, S. M. Greenberg, MD, PhD and E. E. Smith, MD, FRCPC

127 skiltinės ICH

80 giluminės ICH

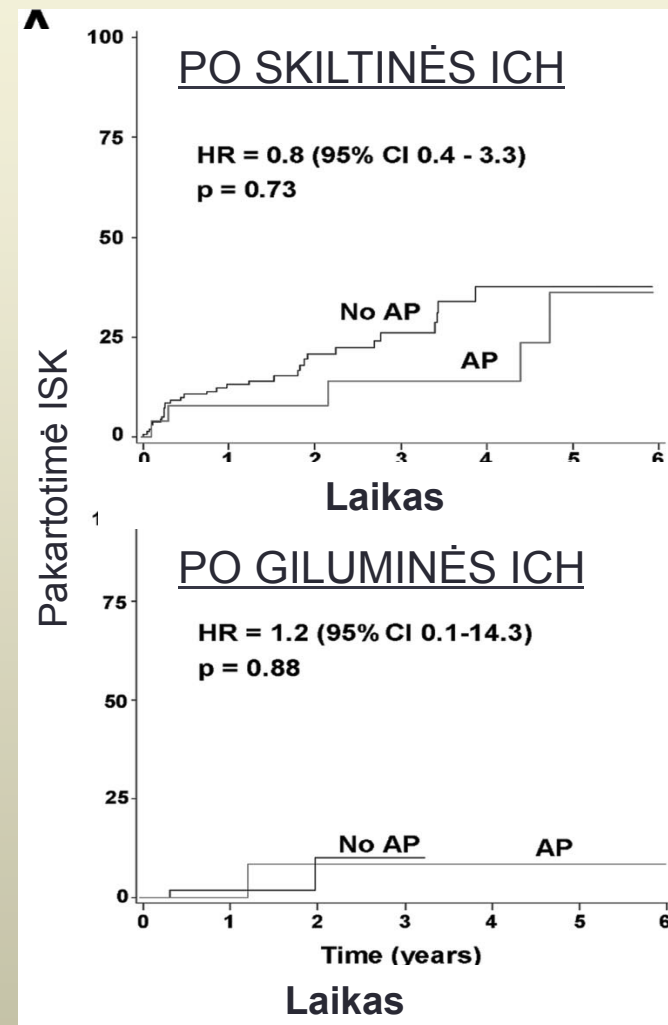
Antiagregantai skirti 22% (22/19)

Pakartotinės ISK po 2 metų:

Po skiltinės 22%

Po giluminės 4 %

- Išvados:
- Antiagregantai pakartotinems ICH įtakos neturėjo
- Pakartotinės ICH koreliavo su:
 - Mikrohemoragijų skaičiumi
 - Leukoencefalopatijos išreikštumu



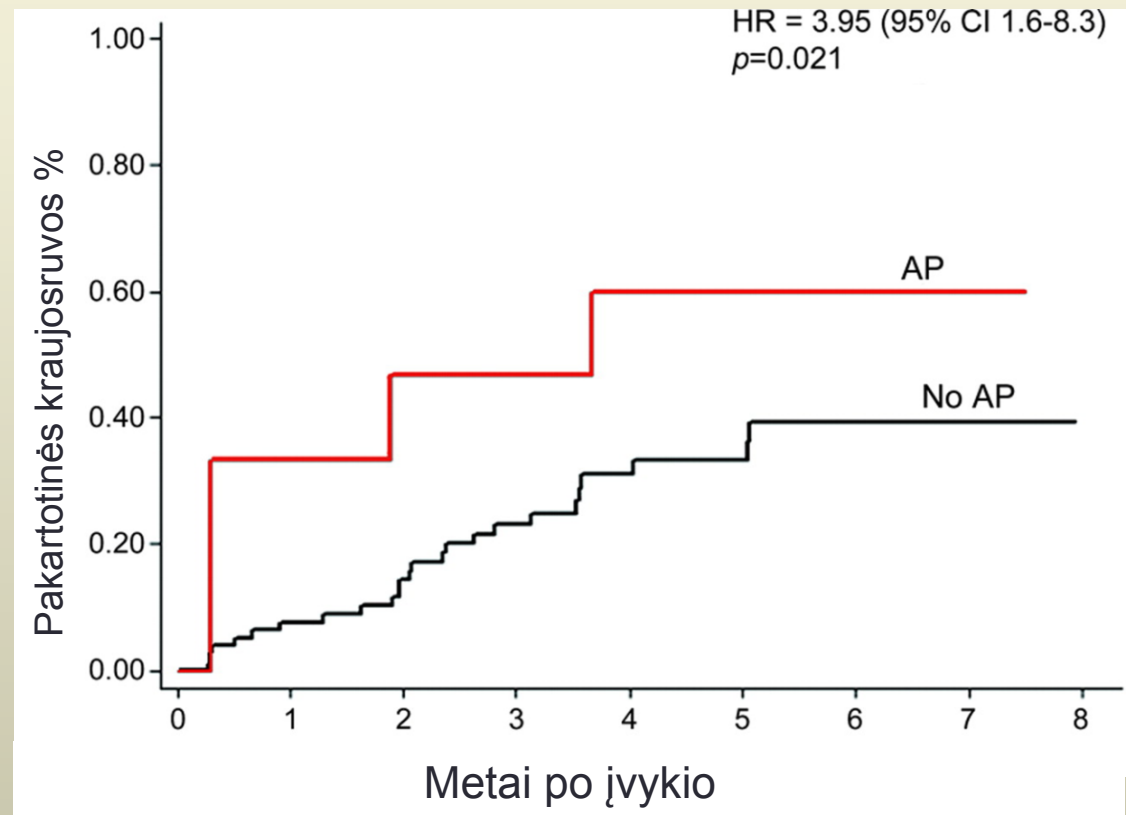
Antiagregantai po skiltinės kraujosruvos

104 ligoniai po skiltinės ISK

Nepriklausomi pakartotiniams kraujavimui:

- Antiagregantai
- Baltosios medžiagos hiperintensiniai pakitimai KT
- ≥ 2 mikropakraujavimai MRT

Aspirino įtaka pakartotinei ICH
po skiltinės hemoragijos (Kaplan-Meier analizė)



Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy.
Biffi A. Neurology, 2010

Antiagregantai po ISK

- Tik antrinei prevencijai ir esant svarioms indikacijoms
- Esant mažai pakartotinei ICH rizikai
(giluminės ICH, gerai kontroliuojamas AKS)
- Mažos dozės (81 mg)
- Esant amiloidinės angiopatijos įtarimui
(skiltinė ICH, mikrohemoragijos MRT, išreikštai leukoencefalopatija KT)- tik esant labai svarioms indikacijoms.

Alberts MJ. Do antiplatelet agents increase the risk of recurrent intracerebral Haemorrhage? Ant Clin Pract Neurol 2006.

Kase CS, Kurth T. Prevention of intracerebral hemorrhage recurrence. Continuum 2011

Apibendrinimas

1. Antikoagulantai ūmios ISK metu

- Nutraukti antikoagulantus
- Kuos skubiau koreguoti INR
- Ūmiu metu esant didelei GVT ir PE rizikai skirtinos mažos MMLT ar heparino dozės.

2. Ilgalaikis gydymas antitromboziniais vaistais :

- Sprendimas individualus
- Įvertinus individualią paciento riziką kraujuoti
- pasvėrus tromboembilijos riziką
- Gydymas antiagregantais skirtinas tik antrinei KVL ir smegenų išemijos profilaktikai



European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage

Thorsten Steiner^{1,2}, Rustam Al-Shahi Salman³, Ronnie Beer⁴, Hanne Christensen⁵, Charlotte Cordonnier⁶, Laszlo Csiba⁷, Michael Forsting⁸, Sagi Harnof⁹, Catharina J. M. Klijn¹⁰, Derk Krieger⁵, A. David Mendelow¹¹, Carlos Molina¹², Joan Montaner¹², Karsten Overgaard⁵, Jesper Petersson¹³, Risto O. Roine¹⁴, Erich Schmutzhard⁴, Karsten Schwerdtfeger¹⁵, Christian Stapf¹⁶, Turgut Tatlisumak¹⁷, Brenda M. Thomas¹⁸, Danilo Toni¹⁹, Andreas Unterberg²⁰, and Markus Wagner^{21*}

© 2014 World Stroke Organization

(18) For adults with ICH who had been on antithrombotic drugs for thrombotic disease before their ICH, does continuation of antithrombotic drugs compared with discontinuation of antithrombotic drugs improve outcome?

Recommendation

In the absence of RCTs to address these treatment dilemmas, we cannot make firm recommendations about whether and when to resume antithrombotic drugs after ICH.

Quality of evidence: Very low

Strength of recommendation: None

Apibendrinimas

1. Antikoagulantai ūmios ISK metu

- Nutraukti antikoagulantus
- Kuos skubiau koreguoti INR
- Ūmiu metu esant didelei GVT ir PE rizikai skirtinos mažos MMLT ar heparino dozės.

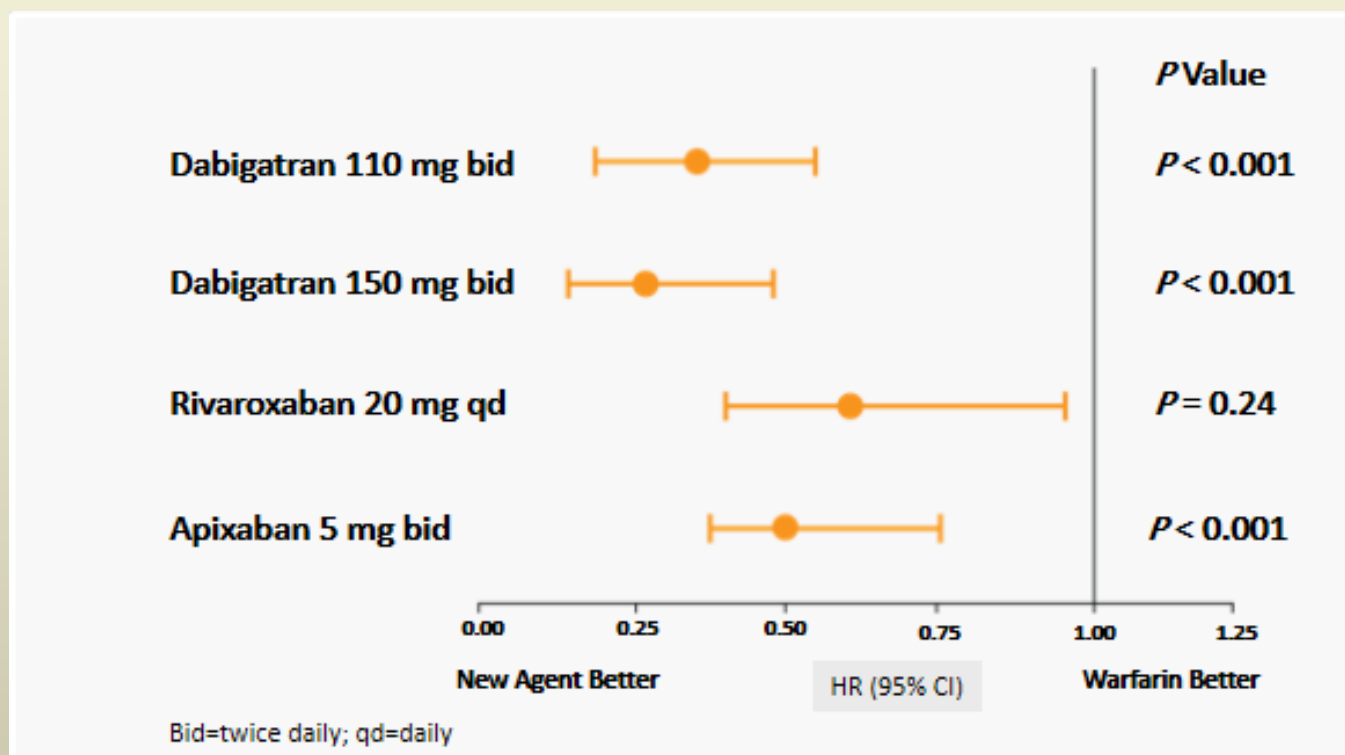
2. Ilgalaikis gydymas antitromboziniais vaistais :

- Sprendimas individualus
- Įvertinus individualią paciento riziką kraujuoti
- pasvėrus tromboembilijos riziką
- Gydymas antiagregantais skirtinas tik antrinei KVL ir smegenų išemijos profilaktikai



NOAK ICH rizika lyginant su orfarinu

Daug mažesnė rizika
hemoraginiam insultui



Novel oral anticoagulants: A focused review for stroke physicians . Emer R. McGrath International Journal of Stroke, 2013

Rekomendacijos

Didžiausia rizika	Vidutinė-didelė rizika	Faktoriai susiję su pakartotine ISK
<p><u>Mechaniniai vožtuvai</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitralinis • Pimos kartos • Kartu esantis PV, ŠN ar MV stenozė • Buvusi embolija • Implantavimas 3 mėn 	<p>Ao V mechaninis protezas</p>	<p>Skiltinė ICH Cerebrinė amiloidinė angiopatija Amžius >65m Nekontroliuojama hipertenzija MRT mikropakraujavimai</p>
<p><u>Prieširdžių virpėjimas</u> su buvusiu insultu</p>	<p>PV be buvusio insulto (CHAD2DS2-VASc≥1-2) Daugybiniai kraujagysliniai įvykiai</p>	
<p>Giliųjų venų trombozė Plaučių embolija</p>		

AHA/ASA Guideline

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Anticoagulation After Intracranial Hemorrhage Recommendations

1. The decision to restart antithrombotic therapy after ICH related to antithrombotic therapy depends on the risk of subsequent arterial or venous thromboembolism, the risk of recurrent ICH, and the overall status of the patient and must therefore be individualized to each patient. For patients with a comparatively lower risk of cerebral infarction (eg, AF without prior ischemic stroke) and a higher risk of recurrent ICH (eg, elderly patients with lobar ICH or presumed amyloid angiopathy) or with very poor overall neurological function, an antiplatelet agent may be considered for prevention of ischemic stroke (*Class IIb; Level of Evidence B*).
2. For patients who require resumption or initiation of anticoagulation after an acute ICH, subarachnoid hemorrhage, or subdural hematoma, the optimal timing is uncertain. For most patients, however, it might be reasonable to wait ≥ 1 week (*Class IIb; Level of Evidence B*).
3. For patients with hemorrhagic cerebral infarction, continuation of anticoagulation may be considered, depending on the specific clinical scenario and underlying indication for anticoagulant therapy (*Class IIb; Level of Evidence C*).

(2) Hemorrhagic Transformation

- Management
 - Antithrombotic therapy after hemorrhagic transformation→
 - Depends on risk of subsequent arterial or venous thromboembolism, risk of recurrent intracerebral hemorrhage and clinical state of patient
 - **Antiplatelet:**
 - safer choice than warfarin for patients with lower risk of cerebral infarction (eg non-valvular Af), but with higher risk of rebleeding (eg elderly with lobar ICH, possible amyloid angiopathy)
 - **Warfarin:**
 - In patients with high risk of thromboembolism (Level 2B)
 - Can be restarted 7~10 days after onset of ICH

Kardioembolinio insulto rizikos įvertinimas

CHA₂DS₂-VASc skalė

	Klinikinis kriterijus	Balas
C	Amžius ≥75 m.	2
H	Amžius 64 – 75 m.	1
A	Arterinė hipertenzija	1
D	Diabetas	1
S2	Kraujagyslių liga	1
V	Moteriška lytis	1
A	Lėtinis širdies nepakankamumas	1
Sc	Buvęs insultas/ PSIP	2

Insulto rizika

Balai	Insulto rizika 100 lig./metus	CHADS ₂ rizikos lygis
0	0,0	Žemas
1	1,3	Vidutinis
2	2,2	Aukštas
3	3,2	Aukštas
4	4,0	Aukštas
5	6,7	Aukštas
6	9,8	Aukštas
7	9,6	Aukštas
8	6,7	Aukštas
9	15,2	Aukštas