

Aspekty praktyczne leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z udarem mózgu

Practical aspects of anticoagulant therapy in patients with stroke

Agata Bielecka-Dąbrowa, Paulina Gąsiorek, Aleksandra Paduszyńska,
Marek Dąbrowa, Maciej Banach

Zakład Nadciśnienia Tętniczego oraz Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
USK- CSW im. WAM

Streszczenie

Udar mózgu jest trzecią najczęstszą przyczyną śmierci w krajach uprzemysłowionych po chorobach serca i nowotworach i czołową przyczyną długotrwałej niepełnosprawności. Ryzyko nawrotu udaru po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu może sięgać 10-12% w pierwszym roku i 5-8% w każdym następnym roku. Skumulowane ryzyko powtórnego udaru w ciągu 5 lat wynosi 30-40%. W związku z tym tak ważna jest profilaktyka wtórna a także odpowiednia farmakoterapia po udarze mózgu. Jeżeli udar mózgu jest spowodowany zatorem sercowopochodnym u chorych z migotaniem przedsionków, wadą zastawkową czy sztuczną zastawką, to w prewencji wtórnej stosuje się doustne antykoagulanty, o ile nie ma przeciwwskazań. Doustne antykoagulanty to obecnie dostępne różne substancje, a właściwe, bezpieczne postępowanie z pacjentem z udarem mózgu zarówno niedokrwiennym ale również krwotocznym w aspekcie dotychczasowego stosowania, wprowadzania bądź ponownego wprowadzania leczenia przeciwzakrzepowego a także możliwości leczenia przyczynowego to prawdziwe wyzwanie dla lekarzy i farmaceutów. *Geriatrics 2016; 10: 189-198.*

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny, udar krwotoczny, antykoagulacja

Abstract

Stroke is the third leading cause of death in industrialized countries, after heart disease and cancer and the leading cause of long-term disability. The risk of stroke recurrence after ischemic stroke may reach 10-12% in the first year and 5-8% in each subsequent year. The cumulative risk of repeat stroke within 5 years is 30-40%. Therefore, the secondary prevention and appropriate medical treatment after stroke are so important. If the stroke is caused by thrombus of heart origin in patients with atrial fibrillation, valvular disease or prosthetic valves, a secondary prevention used oral anticoagulants, unless contraindicated. Oral anticoagulants are currently available various substances, and the proper, safe handling of patients with stroke, both ischemic but also hemorrhagic in terms of current use, the introduction or re-introduction of anticoagulation as well as the possibility of causal treatment is a real challenge for doctors and pharmacists. *Geriatrics 2016; 10: 189-198.*

Keywords: ischemic stroke, haemorrhagic stroke, anticoagulation

Wstęp

Udar mózgu to nagle wystąpienie zaburzeń czynności mózgu trwające dłużej niż 24 godziny, spowodowane przyczynami naczyniowymi [1].

Udar mózgu jest trzecią najczęstszą przyczyną śmierci w krajach uprzemysłowionych po chorobach serca i nowotworach i czołową przyczyną długotrwałej niepełnosprawności [2].

Etiologia udaru mózgu jest heterogenna, jego przyczyny mogą być następujące: sercowa zakrzepowo-zatorowa, miażdżycza tętnicy szyjnej i proksymalnej części aorty, choroba małych naczyń mózgu, krwawienie śródczaszkowe. Ryzyko nawrotu udaru po przebyтым udarze niedokrwiennym mózgu może sięgać 10-12% w pierwszym roku i 5-8% w każdym następnym roku. Skumulowane ryzyko powtórnego udaru w ciągu 5 lat wynosi 30-40%. Dodatkowo 15% chorych po udarze doznaje zawału serca, a kolejnych 15% umiera z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [2,3]. Dlatego profilaktyka wtórna jest tak istotnym zagadnieniem dla pacjentów zarówno po udarze, jak i przemijającym udarze niedokrwiennym mózgu (*transient ischemic attack* – TIA) [3].

Profilaktyka wtórna po udarze mózgu

Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno dążyć do osiągnięcia celu poniżej 140/90 mmHg. Ciśnienia tętniczego nie należy obniżać zbyt szybko, zwłaszcza u chorych ze znacznym zwężeniem tętnic szyjnych. Dobór leków hipotensyjnych powinien być indywidualnie ustalany dla każdego pacjenta z uwzględnieniem leków hipotensyjnych stosowanych po zawałe serca jak beta-blokery i inhibitory konwertazy angiotensyny [3]. Wyniki ostatnio opublikowanego badania SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) wykazały istotną redukcję złożonego punktu końcowego pod postacią zawału mięśnia sercowego, udaru, niewydolności serca, śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25% oraz śmierci z wszystkich przyczyn o 27% gdy docelowe skurczowe ciśnienie tętnicze jest mniejsze niż 120 mmHg w porównaniu do niższego niż 140 mmHg. Warto jednak podkreślić, że pomiary ciśnień w badaniu SPRINT wykonywano automatycznie co koreluje bardziej z pomiarami domowymi niż wykonywanymi w gabinetach tradycyjną metodą osłuchową Korotkowa [4,5]. Obecne wytyczne Japońskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2014 wskazują docelowe wartości ciśnienia tętniczego w przewlekłej fazie udaru jako < 140/90 mmHg. Używając jako kryterium czasu upływającego od wystąpienia objawów do rozpoznania, rozróżnia się udary niedokrwienne:

- 1) nadostre (0-6 h od wystąpienia objawów),
- 2) ostre (6-24 h od wystąpienia objawów),
- 3) podostre (2-7 dni od wystąpienia objawów),
- 4) przewlekłe (dłużej niż 7 dni od wystąpienia objawów).

W obrazie CT w czasie fazy przewlekłej wytwarza się blizna udarowa, powodująca zniekształcenie struktur otaczających (najsilniej zaznaczone w okolicy komór bocznych), powodując poszerzenie rogów [6]. Autorzy wytycznych Japońskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego za przewlekłą fazę udaru niedokrwiennego mózgu przyjęli miesiąc lub więcej od początku udaru [4,5].

W szczególności nadmierny spadek ciśnienia krwi jest niewskazany u pacjentów z istotną obustronna stenozą tętnic szyjnych lub okluzją głównego pnia tętnic mózgowych. Yamauchi i wsp. zbadali zależność pomiędzy ciśnieniem krwi a nawracającym udarem mózgu w zależności od obecności lub braku zaburzeń perfuzji w pozytronowej tomografii emisyjnej u pacjentów z objawową okluzją głównego pnia tętnic mózgowych. U osób z upośledzoną perfuzją stwierdzono wysokie ryzyko kolejnego udaru gdy ciśnienie skurczowe obniżano poniżej 130 mmHg [7].

Istnieją rekomendacje dotyczące niższych wartości ciśnienia (< 130/80 mmHg) u pacjentów z udarem lakunarnym i u przyjmujących leki antytrombotyczne (z wyłączeniem tych z 50% lub większą stenozą/okluzją tętnicy szyjnej lub głównego pnia tętnic mózgowych) [8,9].

Udary lakunarne stanowią około 20% wszystkich udarów niedokrwiennych mózgu. W większości przypadków stanowią one następstwo choroby małych naczyń mózgowych.

Tętnice, których dotyczą zmiany patologiczne typowe dla choroby małych naczyń, są naczyniami przeszywającymi. Pod względem anatomii unaczynienia te to odgałęzienia końcowe. Oznacza to, że obszar tkanki mózgowej, który zaopatrują nie posiada krążenia obocznego. Dlatego zamknięcie tętnicy przeszywającej zawsze doprowadza do powstania niewielkiego ogniska niedokrwiennego z następczym wytworzeniem jamy w obrębie tkanki mózgowej. Ze uwagi na obraz morfologiczny, małe jamy powstające w głębokich strukturach tkanki mózgowej po incydencie niedokrwiennym, określa się mianem zatok lub lakun (ang. *lacunes*), a sam udar nosi nazwę zatokowego lub lakunarnego [10].

Wskazane utrzymywanie HbA1C u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą **nie niższe** niż 6,5% [3].

Pacjent po udarze powinien otrzymywać statyny celem redukcji low density cholesterol (LDL) poniżej 70 mg/dl (1,8 mmol/L) lub redukcję o przynajmniej 50% jeżeli wstępne stężenie cholesterolu LDL jest

pomiędzy 70-135 mg/dl (1,8-3,5 mmol/L). Leczenie statyną zaleca się pacjentom z przebyłym udarem mózgu lub TIA o etiologii niedokrwiennej a nie sercowej zakrzepowo-zatorowej [11]. W razie nietolerancji statyn należy rozważyć inne leki hipolipemizujące np. ezetymib, leki wiążące kwasy żółciowe lub można rozważyć inhibitor PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9). W przypadku nie osiągnięcia zalecanego celu terapeutycznego należy rozważyć połączenie statyny z ezetymibem lub można rozważyć połączenie statyny z lekami wiążącymi kwasy żółciowe lub inhibitorem PCSK9 [11].

Pacjenci z miażdżycą w naczyniach szyjnych lub kręgowych, którzy przebyli udar niedokrwienne lub TIA powinni otrzymywać terapie przeciwplatek. U pacjentów udarze mózgu nie związanym z etiologią sercowo-zakrzepową lub TIA zaleca się:

Kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* – ASA) w dawce (75-325 mg na dobę) lub dipirydamol w postaci preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 200 mg w połączeniu z niewielką dawką (25 mg) ASA 2 razy na dobę, lub kłopidogrelem w dawce (75 mg na dobę) [12].

U chorych z powtórny udarem mózgu, którzy przyjmowali ASA, można rozważyć zastosowanie innego leku przeciwplatekowego. W zapobieganiu powtórnemu udarowi mózgu nie należy łącznie stosować ASA z kłopidogrelem, poza wyjątkowymi wskazaniami kardiologicznymi, a także w okresie okołozabiegowym w przypadku angioplastyki i stentowania tętnicy szyjnej [3,13].

Pozostałe zalecenia dotyczące profilaktyki wtórnej po udarze mózgu obejmują: natychmiastowe rzucenie palenia a także ograniczenie lub całkowite zaprzestanie konsumpcji alkoholu [3,13]; stosowanie diety śródziemnomorskiej z ograniczaniem soli kuchennej [3,13]; wykonywanie ćwiczeń fizycznych ze średnim obciążeniem – najlepiej codziennie, dłużej niż 30 minut – ćwiczenia fizyczne powinny być dobrane indywidualnie zależnie od wydolności pacjenta [3,13]; zaprzestanie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety po udarze lub TIA i rezygnację z hormonoterapii zastępczej u kobiet po udarze lub TIA [3,13].

Doustne antykoagulanty u pacjenta po udarze niedokrwinnym mózgu

Jeżeli udar mózgu jest spowodowany zatorom sercowopochodnym u chorych z migotaniem przedsionków, wadą zastawkową czy sztuczną zastawką, to

w prewencji wtórnej stosuje się doustne antykoagulanty, o ile nie ma przeciwwskazań [3,13]. U pacjentów po udarze mózgu lub TIA przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego należy ustabilizować wartości ciśnienia oraz wykluczyć krwawienie wewnątrzczaszkowe za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w celu wykluczenia krwawienia [3,13]. Przy włączaniu doustnego antykoagulantu u pacjentów z migotaniem przedsionków warto posługiwać się skalą CHA2DS2-VASc (tabela I) za pomocą której określa się ryzyko udaru [14]. Wysokie ryzyko krwawienia nie powinno generalnie prowadzić do nie włączenia leczenia przeciwzakrzepowego. Czynniki krwawienia powinny zostać zidentyfikowane i te, które można leczyć, powinny zostać wyeliminowane. W tabeli II przedstawiono modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia u pacjentów leczonych antykoagulacyjnie na podstawie skal ryzyka krwawienia [15].

Dotychczas posługiwano się skalą HAS-BLED, która służyła do określania ryzyka krwawienia (tabela III). Wynik w skali HAS-BLED co najmniej 3 punkty wskazuje na duże ryzyko krwawienia podczas leczenia przeciwkrzepliwego. U pacjentów z migotaniem przedsionków przy punktacji w skali CHA2DS2-VASc ≥ 1 (wyjątek gdy to jedyny punkt za płeć żeńską) mają wskazania do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego jako profilaktyka udaru mózgu [14,15].

Tabela I. Skala CHA2DS2-VASc [14,15]

Table I. CHA2DS2-VASc score [14, 15]

Czynnik ryzyka	wynik
Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek ≥ 75 lat	2
Cukrzyca	1
Udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa (po zawale, miażdżycza naczyń obwodowych, blaszka miażdżycowa w aorcie)	1
Wiek 65-74 lata	1
Płeć żeńska	1
Maksymalny wynik	9

Tabela II. Modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia na podstawie skal ryzyka krwawienia [15]
 Table II. Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk stores [15]

Modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia
Nadciśnienie tętnicze (szczególnie, gdy skurczowe ciśnienie krwi ponad 160 mmHg)
Chwiejne wartości INR lub < 60% czasu prawidłowej kontroli INR w trakcie terapii VKA
Leki predysponujące do krwawień jak leki przeciwplatekcyjne lub niesterydowe leki przeciwzapalne
Nadmierne spożycie alkoholu (ponad 8 drinków/tydzień)
Potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia
Niedokrwistość
Upośledzona funkcja nerek
Upośledzona funkcja wątroby
Upośledzona funkcja lub liczba płytek krwi
Niemodyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia
Wiek (>65 lat) (≥75 lat)
Duże krwawienia w wywiadzie
Przebyty udar
Dializoterapia lub stan po przeszczepie nerki
Marskość wątroby
Choroba nowotworowa
Czynniki genetyczne (CYP 2C9 polimorfizm)
Czynniki ryzyka krwawienia oparte na biomarkerach
Troponina wysokoczuła
Różnicujący czynnik wzrostu 15 (GDF-15)
Kreatynina/klirens kreatyniny

Tabela III. Skala HAS-BLED [14]
 Table III. HAS-BLED scale [14]

Cecha kliniczna	Liczba punktów
Nadciśnienie tętnicze	1
Nieprawidłowa funkcja wątroby i nerek	1 lub 2
Udar mózgu	1
Krwawienie	1
Zmienne wartości INR	1
Wiek > 65 lat	1
Leki lub alkohol	1 lub 2
Maksymalny wynik	9

Zastosowanie mają [14,15]:

- **antagoniści witaminy K (vitamin K antagonists – VKAs)** – warfaryna, acenokumarol- z kontrolą INR, którego wartość powinna mieścić się w przedziale 2-3
- **antykoagulanty nowej generacji (novel oral anti-coagulants-NOACs):**
 - **dabigatran** w dawce 150 mg 2 razy na dobę lub 110 mg 2 razy na dobę (jednoczesne stosowanie leków wchodzących w interakcje np. werapamil, klirens kreatyniny 30-50 ml/min przy jednocześnie zwiększonym ryzyku krwawień, u osób w klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min nie zaleca się stosowania). Obecnie można rozważyć dawkę dabigatranu 2 x 110 mg już u pacjentów w wieku ponad 75 lat celem zmniejszenia ryzyka krwawienia. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy ściśle monitorować; w przypadku pogorszenia wyników badań krzepliwości zalecana dawka wynosi 110 mg 2 razy na dobę; w przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie leku; u pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć stosowanie dawki 110 mg 2 razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego.
 - **rywaroksaban** w dawce 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę w przypadku niewydolności nerek z klirensie kreatyniny 15-49 ml/min, u osób z klirensie kreatyniny < 15 ml/min nie zaleca się stosowania)
 - **apiksaban** w dawce 5 mg 2 razy na dobę. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz z co najmniej dwoma z następujących czynników: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg, stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l) 2,5 mg 2 razy na dobę. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) 2,5 mg 2 razy na dobę.
 - **edoksaban** w dawce 60 mg raz na dobę. U osób z co najmniej jednym z czynników klinicznych: umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 15-50 ml/min), masa ciała ≤ 60 kg, równoległe stosowanie inhibitorów glikoproteiny P, takich jak cyklosporyna, dro-nedaron, erytromycyna, ketokonazol, zalecana dawka 30 mg 1 raz na dobę. Zmniejszenie dawki

nie jest wymagane w przypadku jednoczesnego stosowanie amiodaronu, chinidyny lub werapamilu. Nie zaleca się stosowania u osób z ciężką niewydolnością nerek lub poddawanych dializoterapii.

Leki te w porównaniu z antagonistami witaminy K charakteryzują się zbliżoną skutecznością i rzadszymi objawami niepożądanymi w prewencji udaru sercowo-pochodnego. Ponadto podczas ich stosowania nie trzeba kontrolować parametrów krzepnięcia [14,15].

Jedynym dopuszczalnym sposobem profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z migotaniem przedsionków związanym ze stenozą mitralną umiarkowaną lub ciężką, jak również sztuczną protezą zastawkową pozostaje stosowanie VKA [15-17].

Leczenie antagonistami witaminy K powinno być preferowane u chorych, u których zachodzi podejrzenie nieoptymalnej współpracy w zakresie regularności stosowania leków, ze względu na możliwość obiektywnej kontroli przestrzegania zaleceń za pomocą INR [18].

Pacjent wymagający doustnego leczenia przeciwzakrzepowego a udar mózgu

Udar niedokrwienny pochodzenia sercowego zatowo-zakrzepowego

Pacjent leczony doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z ostrym udarem niedokrwiennym

Zgodnie z obecnymi standardami terapia trombolityczna rekombinowanym aktywatorem plazminogenu (rtPA) którą stosuje się w ciągu 4.5 godzinnej okna od wystąpienia objawów udaru, nie jest zalecana u pacjentów leczonych antykoagulantami [4].

Leczenie trombolityczne u pacjentów stosujących doustne leki przeciwkrzepliwe jest dopuszczalne w przypadku [19]:

- dowiedzionej ambulatoryjnie nieefektywności antykoagulacji ($INR \leq 1,7$) w odniesieniu do antagonistów witaminy K
- po upływie 48 godzin od przyjęcia ostatniej dawki NOAC – leczenie trombolityczne przed upływem 48 godzin można rozważyć tylko w wyjątkowych przypadkach oraz pod warunkiem prawidłowych wyników APTT dla dabigatranu lub czasu protrombinowego PT, INR i APTT dla rywaroksabanu [19];
- swoiste potwierdzenie braku działania nowego antykoagulantu pod postacią prawidłowej wartości wystandaryzowanego czasu trombi-

nowego dla dabigatranu lub niepodwyższona aktywność czynnika Xa dla rywaroksabanu i apiksabanu (metoda niedostępna komercyjnie jeszcze). W Polsce na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dabigatranu dopuszcza się leczenie trombolityczne pod warunkiem, że czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), bezpośredni czas trombinowy (dTT) lub etakrynowy czas krzepnięcia (ETC) są w granicach normy [20].

W związku z wprowadzeniem na Polski rynek antidotum dla dabigatranu – idarucizumabu pojawiły się nowe możliwości leczenia udarów niedokrwiennych mózgu z zastosowaniem leczenia fibrynolitycznego [21], co wymaga jeszcze potwierdzenia w dalszych badaniach.

Obecnie jest już w Polsce dostępny w Szpitalach idarucizumab. Stanowi on fragment przeciwciała monoklonalnego, który łączy się z dabigatranem w stosunku molarnym 1:1 [22].

Stephan Glund i wsp. przeanalizowali bezpieczeństwo oraz efektywność wzrastających dawek idarucizumabu, stosowanego celem odwrócenia efektu przeciwkrzepliwego dabigatranu. Wyniki badania opublikowano na łamach czasopisma The Lancet [21].

W randomizowanej, kontrolowanej placebo, podwójnie zaślepionej pierwszej fazie badania klinicznego o charakterze proof-of-concept wzięli udział zdrowi ochotnicy (w wieku 18-45 lat), których wskaźnik masy ciała mieścił się w przedziale 18,5-29,9 kg/m². Każdego z uczestników badania przyporządkowano losowo do jednej z czterech grup badanych [21]. Każdy z uczestników otrzymywał doustnie eteksyłan dabigatranu w dawce 220 mg dwa razy dziennie przez okres 3 dni oraz pojedynczą dawkę 220 mg czwartego dnia badania. Następnie po 1 h 55 min od podania ostatniej dawki dabigatranu pacjentowi, w zależności od grupy do której zostali losowo przyporządkowani, otrzymywali: idarucizumab w dawce 1 g, 2 g lub 4 g w czasie 5-minutowej infuzji dożylny lub idarucizumab w dawce 5 g oraz 2,5 g w dwóch 5-minutowych infuzjach dożylnych. Do każdej podgrupy badanej przyporządkowano losowo uczestników otrzymujących placebo (w stosunku 3:1 – grupa badana vs. grupa kontrolna). Głównym ocenianym punktem końcowym były występujące w związku z podaniem leku działania niepożądane. Drugorzędowymi ocenianymi punktami końcowymi były: czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT), czas

częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz czas trombinowy (TT) mierzone między 2 a 12 godziną po podaniu dabigatranu w 3 oraz 4 dobie badania [21]. W czasie badania wystąpiły wyłącznie łagodne działania niepożądane związane ze stosowaniem badanego leku, które dotyczyły 7 uczestników. Idarucizumab szybko i całkowicie odwracał antykoagulacyjne działania dabigatranu w stopniu zależnym od dawki. Średni stosunek czasu dTT w 4 dobie w stosunku do 3 doby wyniósł 1,01 dla uczestników otrzymujących placebo, 0,26 wśród pacjentów otrzymujących idarucizumab w dawce 1 g, 0,06 wśród pacjentów otrzymujących 2 g idarucizumabu (94% redukcja efektu), 0,02 w grupie pacjentów otrzymujących idarucizumab w dawce 4 g (98% redukcja efektu) oraz 0,01 wśród pacjentów otrzymujących 5 g + 2,5 g idarucizumabu (99% redukcja efektu).

Udowodniono, iż idarucizumab (rycina 1) wiąże się z całkowitym, szybkim i długotrwałym działaniem neutralizującym efekt przeciwkrzepliwy dabigatranu u zdrowych mężczyzn, a stosowanie leku przez uczestników badania nie wiązało się z występowaniem poważnych działań niepożądanych [21].

Zalecana dawka idarucizumabu to 5 g (2 x 2,5 g/50 ml) [21,22]. Można rozważyć podanie drugiej dawki 5 g produktu leczniczego w następujących sytuacjach:

- nawrót istotnego klinicznie krwawienia wraz z przedłużeniem czasu krzepnięcia
- niebezpieczeństwo ponownego krwawienia, które zagrażałoby życiu oraz przedłużony czas krzepnięcia
- gdy pacjenci wymagają drugiego nieplanowanego zabiegu chirurgicznego/zabiegu w trybie nagłym i mają przedłużone czasy krzepnięcia [11].

Pojawiły się wyniki pierwsze wyniki korzyści z zastosowanej dożylnie trombolizy osiągniętych przez pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu po wcześniejszym odwróceniu efektu dabigatranu idarucizumabem [23].

Jeżeli leki z grupy NOAC u pacjenta z udarem niedokrwiennym były stosowane w ciągu ostatnich 24-48 godzin i odpowiednie testy oceniające antykoagulację nie są dostępne lub ich wyniki są nieprawidłowe można rozważyć mechaniczną rekanalizację zamkniętych naczyń jako opcję alternatywną [19,24]. Trombektomia może być wykonana u antykoagulowanych pacjentów z dystalną okluzją tętnicy szyjnej wewnętrznej lub tętnicy środkowej mózgu w czasie 6-godzinnego okna od wystąpienia objawów udaru [15].

Kontynuacja doustnych leków przeciwzakrzepowych po udarze niedokrwiennym

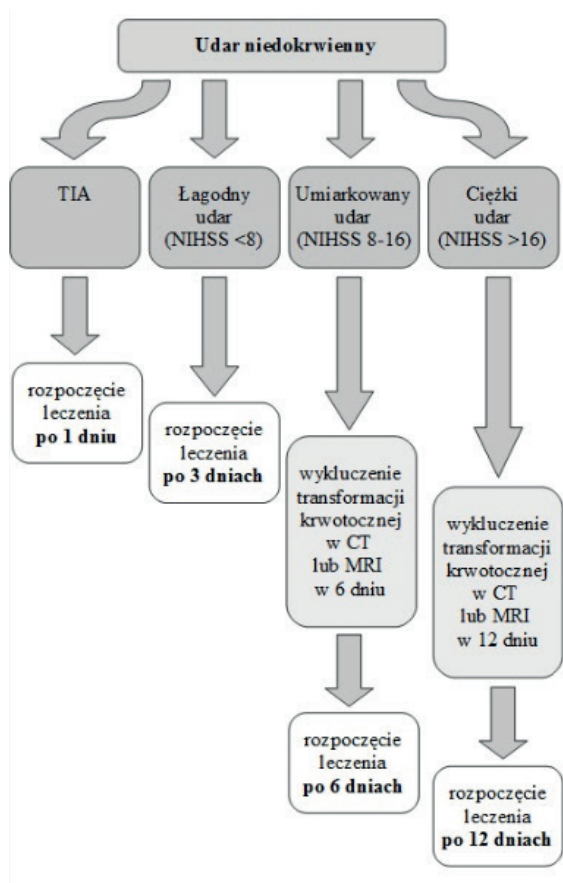
Kontynuacja antykoagulacji zależy od wielkości ogniska udarowego. Jeśli wielkość udaru nie wskazuje na zwiększone ryzyko wczesnego wtórnego krwawienia wewnątrzmoźgowego, podanie NOAC powinno być kontynuowane analogicznie do VKA.

Brakuje badań klinicznych dotyczących ponownego włączenia antykoagulantów.

Pierwsza opcja zakłada w ciągu 48 godzin standardowe leczenie ASA i po 5-7 dniach wykonanie kontrolnej tomografii mózgu – jeżeli nie wykaże ona krwotocznej transformacji ogniska to można włączyć doustny antykoagulant [19].

Druga opcja to reguła 1-3-6-12 dnia według której, ponowne włączenie antykoagulantu u pacjentów z przemijającym atakiem niedokrwiennym (TIA) powinno nastąpić po 1 dniu, z małym udarem bez niepełnosprawności po 3 dniach (wynik w skali National Institute of Health Stroke Scale NIHSS < 8) lub po wykluczeniu w CT lub MRI wewnątrzczaszkowego krwawienia, z umiarkowanym udarem po 5-7 dniach (NIHSS 8-16) a po rozległych udarach (NIHSS > 16) po 12-14 dniach [15,25]. W umiarkowanych i rozległych udarach powinno zostać wykonane CT lub MRI mózgu celem wykluczenia transformację krwotoczną przed wdrożeniem antykoagulacji.

Jeśli nowe leki przeciwzakrzepowe są stosowane zamiast VKAs nie jest wymagane pomostowanie z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej [25]. Autorzy Wytucznych dotyczących leczenia migotania przedsionków z 2016 roku wskazują, że ryzyko krwawienia w czasie stosowania antykoagulacji pozajelitowej przewyższa korzyści związane z prewencją udaru w ciągu pierwszych dni po rozległym udarze niedokrwiennym, podczas gdy pacjenci z TIA lub małym udarem mogą odnieść korzyści z wczesnego rozpoczęcia lub kontynuacji antykoagulacji doustnej [15]. W związku z tym proponują rozpocząć doustną antykoagulację w ciągu 1 do 12 dni od wystąpienia udaru w zależności od jego ciężkości. Zgodnie z tymi zaleceniami antykoagulacja heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową nie jest zalecana bezpośrednio po udarze niedokrwiennym u pacjentów z migotaniem przedsionków. W tej grupie pacjentów celem zapobiegania kolejnemu udarowi niedokrwiennemu należy rozważyć kwas acetylosalicylowy do czasu rozpoczęcia lub wznowienia terapii doustnym antykoagulantem [15].



Rycina 1. Schemat włączania leczenia antykoagulacyjnego w udarze niedokrwiennym mózgu

Figure 1. Diagram of starting anticoagulation therapy in ischemic stroke

Jeżeli udar wystąpił w trakcie optymalnej antykoagulacji, powinny być poszukiwane alternatywne przyczyny udaru niedokrwiennego. Aspiryna nie ma miejsca we wtórnej profilaktyce tego typu udaru [25].

W przypadku pacjentów po TIA antykoagulacja VKA lub NOAC może być rozpoczęta tak szybko jak się da. Nie ma potrzeby pomostowania z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej ze względu na szybki czas rozpoczęcia działania tych leków. Aspiryna nie stanowi alternatywy dla VKA czy NOAC [15,25].

Udar niedokrwienny w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego

W przypadku gdy u chorych leczonych już przeciwzakrzepowo dochodzi do niedokrwiennego udaru

mózgu lub zatorowości układowej podczas standardowego leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub acenokumarolem (INR 2,0-3,0) lepszym rozwiązaniem niż dołączenie leku przeciwplatekowego wydaje się zwiększenie intensywności terapii przeciwzakrzepowej do poziomu INR 3,0-3,5. Gdy do udaru niedokrwiennego mózgu lub zatorowości układowej dochodzi przy wydłużonym APTT dla dabigatranu lub PT dla rywaroksabanu i apiksabanu można rozważyć zmianę antykoagulantu na inny, zwłaszcza dabigatran w dawce 2 x 150 mg. Gdy antykoagulacja była niedostateczna należy zoptymalizować dawkowanie [13,19,25].

Udar krwotoczny

Pacjent leczony antykoagulantami, u którego wystąpił udar krwotoczny

W razie potrzeby istnieje możliwość odwrócenia efektu antykoagulacyjnego antagonistów witaminy K przez podanie preparatu koncentratu czynników zespołu protrombiny, świeżo mrożonego osocza czy rekombinowanego czynnika VIIa. Uważana za antidotum witamina K działa zbyt wolno, żeby mieć wpływ na ekspansję krwiaka [26].

Trzecia faza badań NOAC wykazała lepszy ich profil bezpieczeństwa w zakresie wewnątrzczaszkowych i innych zagrażających życiu krwawień w porównaniu do leków z grupy VKA. Nie tylko te krwawienia występowały rzadziej ale również były łagodniejsze niż podczas leczenia VKA [27,28].

W przypadku nowych leków przeciwzakrzepowych należy przerwać ich stosowanie oraz ocenić aktualną aktywność leku. Podanie węgla aktywowanego ma sens w ciągu pierwszych 2-3 godzin od przyjęcia ostatniej dawki leku. Należy rozważyć podanie koncentratu czynników zespołu protrombiny. Jako terapia ratunkowa powinien być zarezerwowany rekombinowany aktywowany czynnik VII [29].

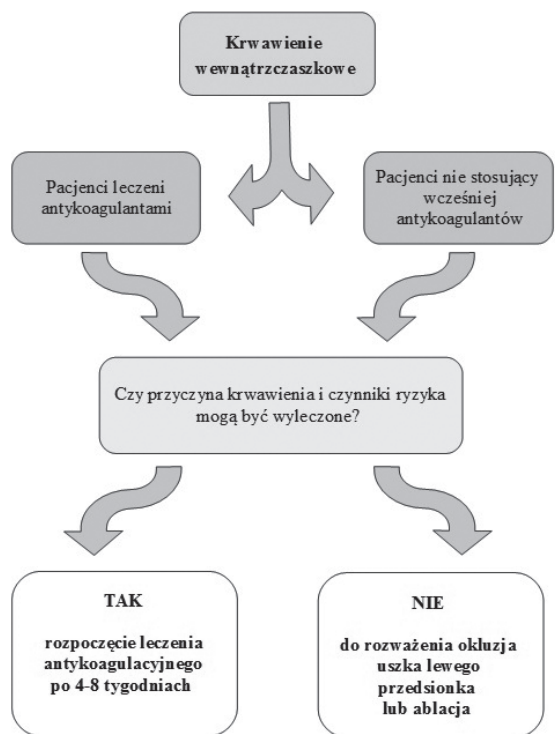
W przypadku dabigatranu hemodializa może zmniejszyć stężenie leku w osoczu (postępowanie przydatne zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek). Stosowanie świeżo mrożonego osocza w przypadku NOAC nie ma żadnego uzasadnienia [30,31].

Dla pacjentów leczonych dabigatranem pojawiła się nowa możliwość szybkiego odwrócenia efektu działania tego leku opisywanym powyżej idarucizumabem [21-23].

Włączenie leczenia przeciwzakrzepowego u pacjenta po udarze krwotocznym

U pacjentów z niskim ryzykiem zakrzepowym a wysokim ryzykiem krwawienia wskazania do doustnej terapii antykoagulacyjnej powinny być ponownie rozważone.

Spontaniczne krwawienie śródmózgowe stanowi przeciwwskazanie do antykoagulacji dopóki przyczyna nie zostanie odwrócona. Szczególną uwagę należy zwrócić na występowanie angiopatii amyloidowej [13]. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Udarowego rekomendują unikanie przewlekłej antykoagulacji u osób po przebytych krwawieniu pławym, dopuszczają je jednak w przypadku innych krwotoków [13]. Przez analogię do stosowania VKAs podanie NOACs może być ponownie rozpoczęte po 10-14 dniach po niewielkim krwotoku wewnątrzmożgowym jeśli ryzyko sercowe zakrzepowo-zatorowe jest wysokie i ryzyko nowego krwotoku śródmózgowego jest określone jako



Rycina 2. Schemat postępowania w udarze krwotocznym

Figure 2. By step chart in hemorrhagic stroke

niskie [5]. Leczenie przeciwkrzepliwe (jeśli konieczne) po istotnym udarze krwotocznym powinno nastąpić po wchłonięciu się krwi czyli po 4-8 tygodniach [25]. Być może opcją terapeutyczną okażą się metody nefarmakologiczne takie jak ablacja czy zamknięcie uszka lewego przedsionka jeżeli przyczyna krwawienia lub czynniki ryzyka nie mogą zostać wyleczone [13,25]. U tych pacjentów z krwawieniem śródmózgowym związanym z antykoagulacją, ablacja czy okluzja uszka lewego przedsionka powinny być rozważone jako potencjalne lub tylko częściowe leczenie zastępcze dla długoterminowego leczenia przeciwzakrzepowego [25].

Pacjent po udarze, u którego wystąpił zawał serca

Przebyty kiedykolwiek udar krwotoczny mózgu lub udar o nieznaną przyczynie a także przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy udar niedokrwienny mózgu to przeciwwskazanie bezwzględne do leczenia fibrynolitycznego [25].

Przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy to przeciwwskazanie względne do leczenia fibrynolitycznego.

Leczenie doustnym antykoagulantem to przeciwwskazanie względne do leczenia fibrynolitycznego.

Jedynym bezwzględnym przeciwwskazaniem do koronarografii jest nieuzyskanie od pacjenta świadomej zgody na wykonanie badania.

Świeży udar mózgu jest przeciwwskazaniem względnym do koronarografii [15].

Pacjent z chorobą wieńcową a udar mózgu

Łączona terapia doustnym antykoagulantem i lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia i należy jej unikać u pacjentów z migotaniem przedsionków również po udarze mózgu jeżeli nie ma innych wskazań do terapii przeciwplatekowej [15].

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i migotaniem przedsionków i ryzykiem udaru mózgu po planowej koronarografii z implantacją stentu potrójna terapia aspiryną, klopidogrelem i doustnym antykoagulantem powinna być rozważona przez 1 miesiąc celem zapobiegania niekorzystnym zdarzeniom sercowym i udarowi niedokrwiennemu mózgu. Następnie w zależności od ryzyka krwawienia [15]:

- przy małym ryzyku krwawienia zaleca się podwójną terapię doustnym antykoagulantem oraz kwasem acetylosalicylowym w dawce

75-100 mg lub kłopidogrelem w dawce 75 mg do 12 miesięcy do koronarografii a następnie do końca życia monoterapię doustnym antykoagulantem

- przy wysokim ryzyku krwawienia zaleca się podwójną terapię do 6 miesięcy od koronarografii, a następnie do końca życia monoterapię doustnym antykoagulantem.

U pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z migotaniem przedsionków i ryzykiem udaru mózgu w zależności od ryzyka krwawienia zaleca się [15]:

- przy niskim ryzyku krwawienia potrójną terapię kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem i doustnym antykoagulantem przez 6 miesięcy, a następnie podwójną terapię doustnym antykoagulantem i jednym wybranym lekiem przeciwplatecznym do 12 miesięcy od OZW, a następnie monoterapię doustnym antykoagulantem do końca życia
- przy wysokim ryzyku krwawienia zaleca się potrójną terapię kwasem acetylosalicylowym,

kłopidogrelem i doustnym antykoagulantem przez 1 miesiąc, a następnie podwójną terapię doustnym antykoagulantem i jednym wybranym lekiem przeciwplatecznym do 12 miesięcy od OZW, a następnie monoterapię doustnym antykoagulantem do końca życia.

W opisanych sytuacjach dopuszcza się przewlekłą kontynuację leczenia doustnym antykoagulantem i wybranym lekiem przeciwplatecznym (aspiryną lub kłopidogrelem) u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowych [15].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Agata Bielecka-Dąbrowa
Zakład Nadciśnienia Tętniczego UM w Łodzi
USK-CSW im. WAM
ul. Żeromskiego 113; 90-549 Łódź
☎ (+48 42) 639 37 50
✉ agatbiel7@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Easton JD, Saver JL, Albers GW i wsp. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009;40:2276-93.
2. Roger VL, Lloyd-Jones DM, Adams RJ i wsp. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
3. Brar V, Campia U. Secondary prevention of non-cardioembolic stroke. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. 2014;12:21.
4. Jarraya F.. Treatment of Hypertension: Which Goal for Which Patient? *Adv Exp Med Biol*. 2016 Oct 9. [Epub ahead of print].
5. Stergiou GS, Doumas M, Kollias A, Papademetriou V. Important practice lessons from the SPRINT study beyond the blood pressure goal: all well known and now confirmed. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(8):613-7.
6. Poniatowska R, Lusawa M. Diagnostyka obrazowa udarów niedokrwiennych. *Medycyna Praktyczna* <http://www.mp.pl/psychiatria/diagnostyka/51338,diagnostyka-obrazowa-udarow-niedokrwiennych>.
7. Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S i wsp. Impaired perfusion modifies the relationship between blood pressure and stroke risk in major cerebral artery disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1226-32.
8. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR i wsp. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45: 2160-236.
9. Shimada K. SY 08-2 hypertension management for secondary prevention of stroke. *J Hypertens*. 2016;34(Suppl 1):e183. doi: 10.1097/01.hjh.0000500397.25140.82.
10. Szczudlik A, Szermer P. Zatokowate (lakularne) udary mózgu. *Przew Lek* 2001;11:61-4.
11. Catapano AL, Graham I, Backer GD i wsp. on behalf of Authors/Task Force Members 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272> First published online: 27 August 2016.

12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S i wsp. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
13. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu. Skrót Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Pol Przegl Neurol*. 2012;4:161-75.
14. Camm AJ, Lip GH, Caterina R i wsp. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków na 2012 rok. *Kardiol Pol*. 2012;70 (supl. IV):197-234.
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i wsp. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M i wsp. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615.
17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO i wsp. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
18. Ahmad S, Wilt H. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2016;10:110-6. doi: 10.2174/1874192401610010110.
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M i wsp. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-51.
20. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10.
21. Glund S, Stangier J, Schmohl M i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;15;386(9994):680-90.
22. Honickel M, Treutler S, van Ryn J i wsp. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost*. 2015;113:728-40.
23. http://www.boehringeringelheim.pl/content/dam/internet/opu/pl_PL/documents/Medical/PRAXBIND%20ChPL%2011_2015.pdf.
24. (<http://2014.strokeupdate.org/consensus-statement-mechanical-thrombectomy-acute-ischemic-stroke>) 252-4.
25. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M i wsp. 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.
26. Hart RG, Diener HC, Yang S i wsp. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012;43:15117.
27. Hylek EM, Held C, Alexander JH i wsp. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-7.
28. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ i wsp. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128:2325-32.
29. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S i wsp. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:95562.
30. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke*. 2016;47(7):1936-8.
31. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C i wsp. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108-29.