

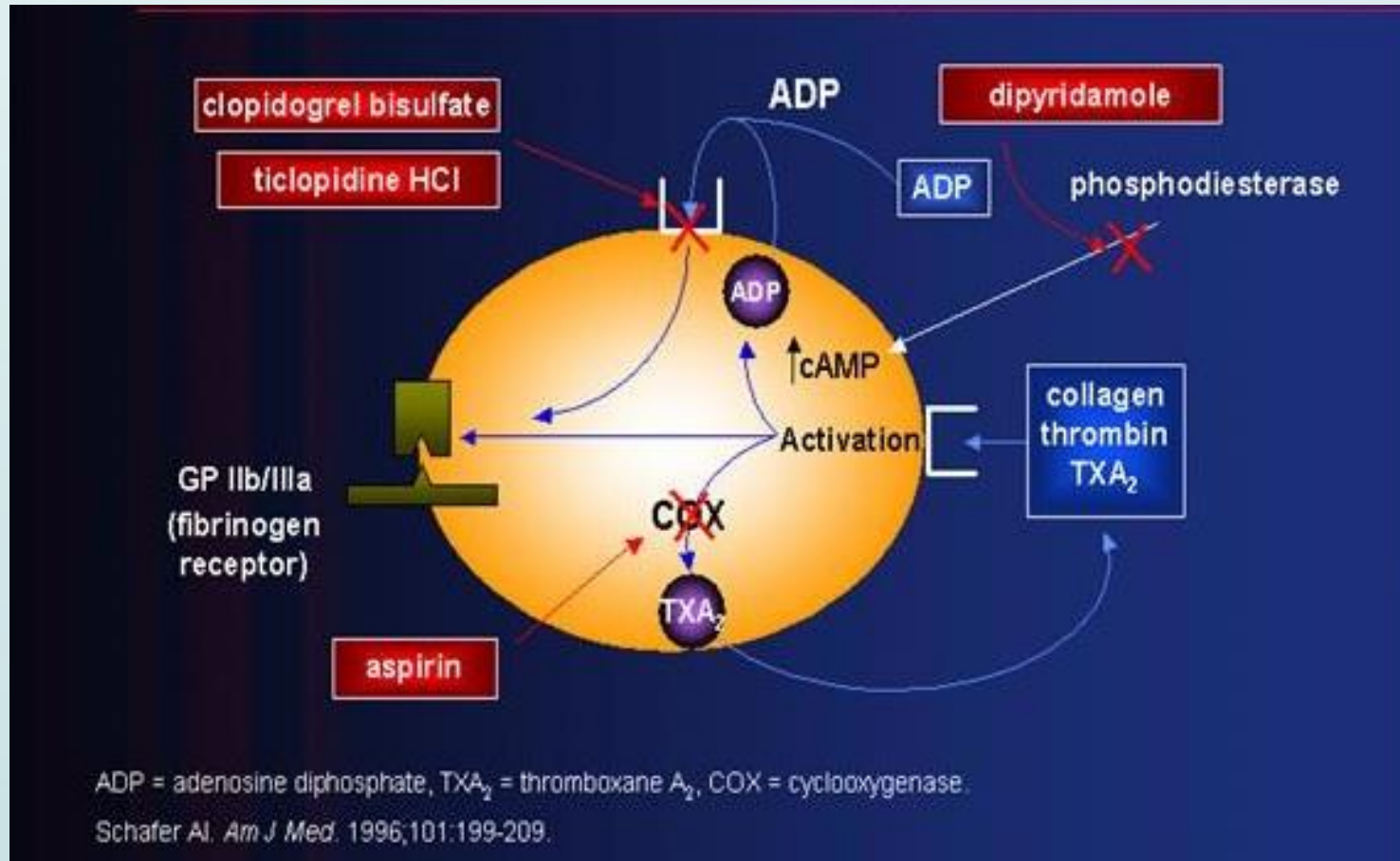


Ankstyvas dvigubas gydymas antiagregantais

Dr. Aleksandras Vilionskis

Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė,
Neurologijos skyrius
Vilniaus universitetas, Neurologijos ir
Neurochirurgijos klinika

Antiagregantų veikimas



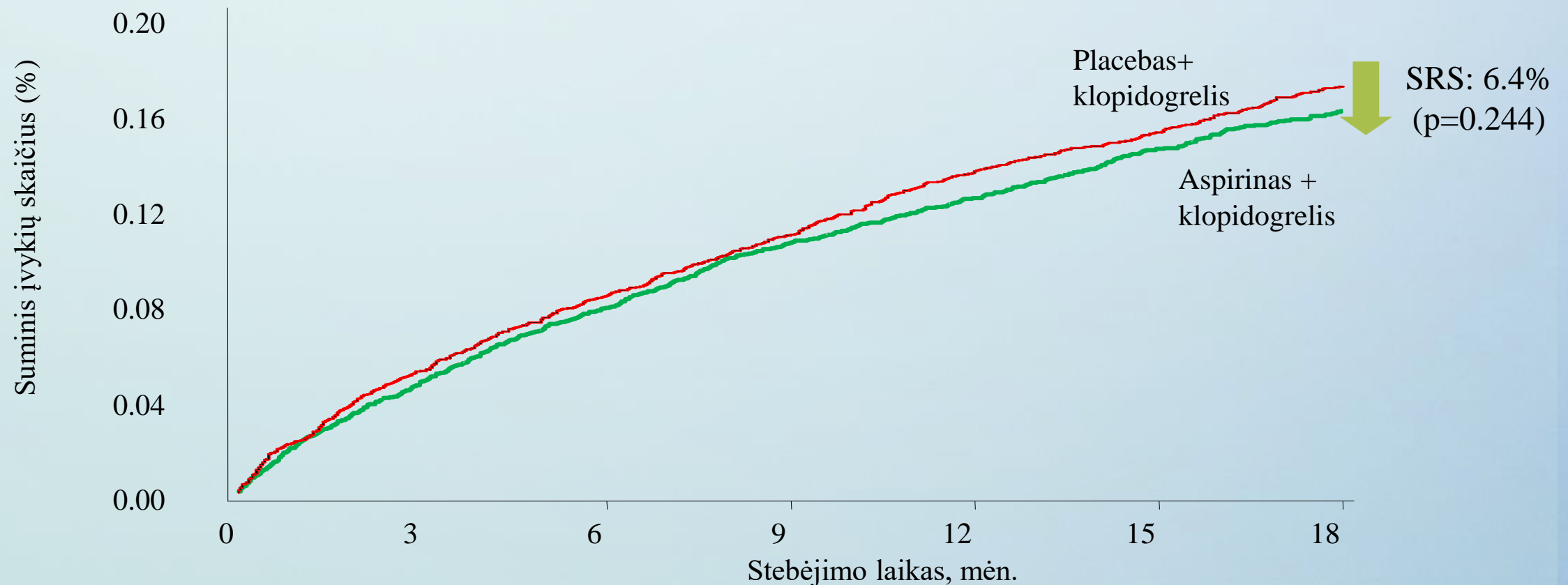
$$2 \times 2 = 4$$

$$2 \times 2 = 5?$$

$$2 \times 2 < 4?$$

MATCH: aspirinas vs. aspirinas + klopidogrelis

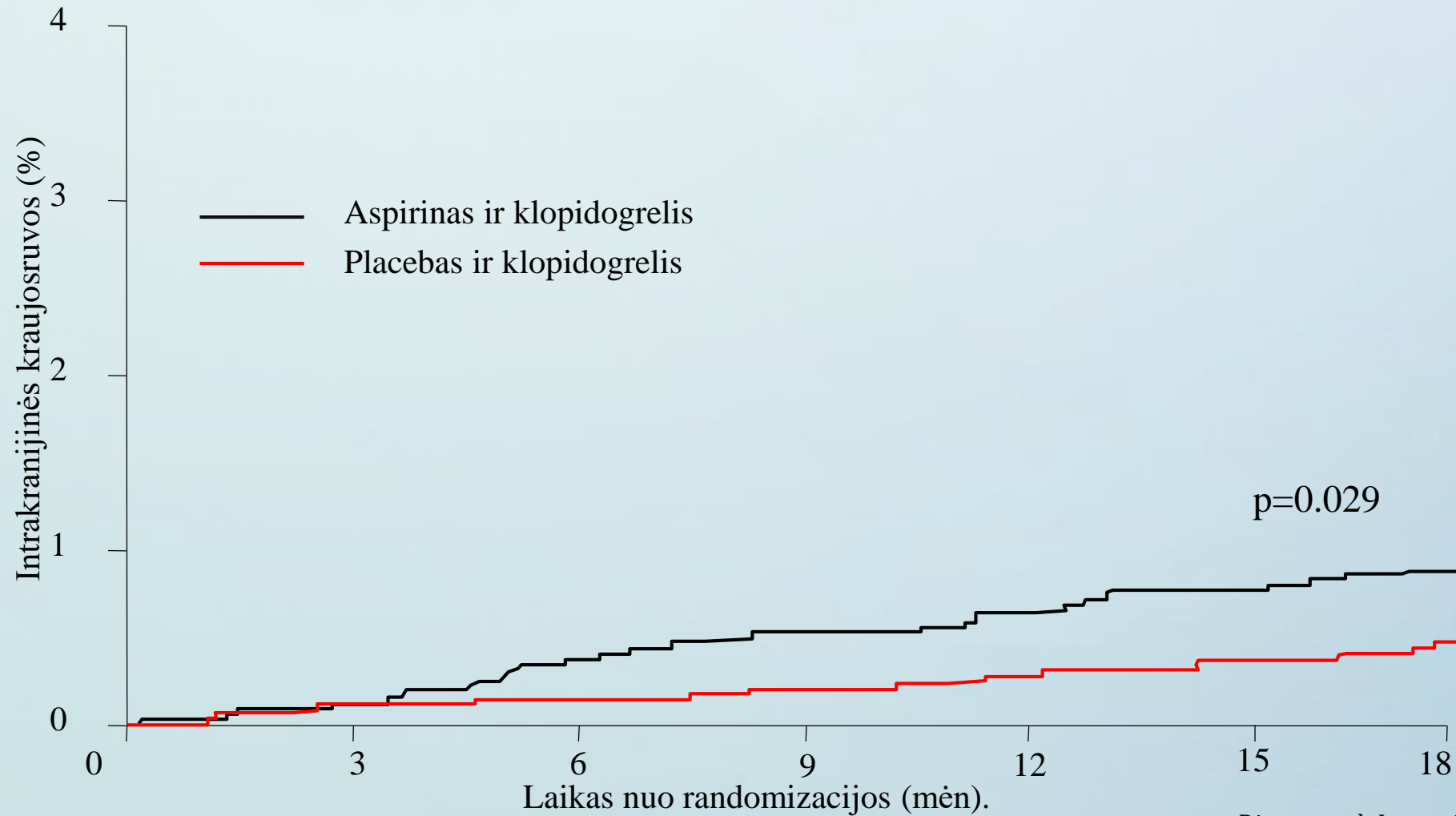
Išeminis insultas, MI, kraujagyslinė mirtis ir pakartotina hospitalizacija dėl išeminių įvykių



MI – miokardo infarktas
SRS – santykinis rizikos sumažėjimas

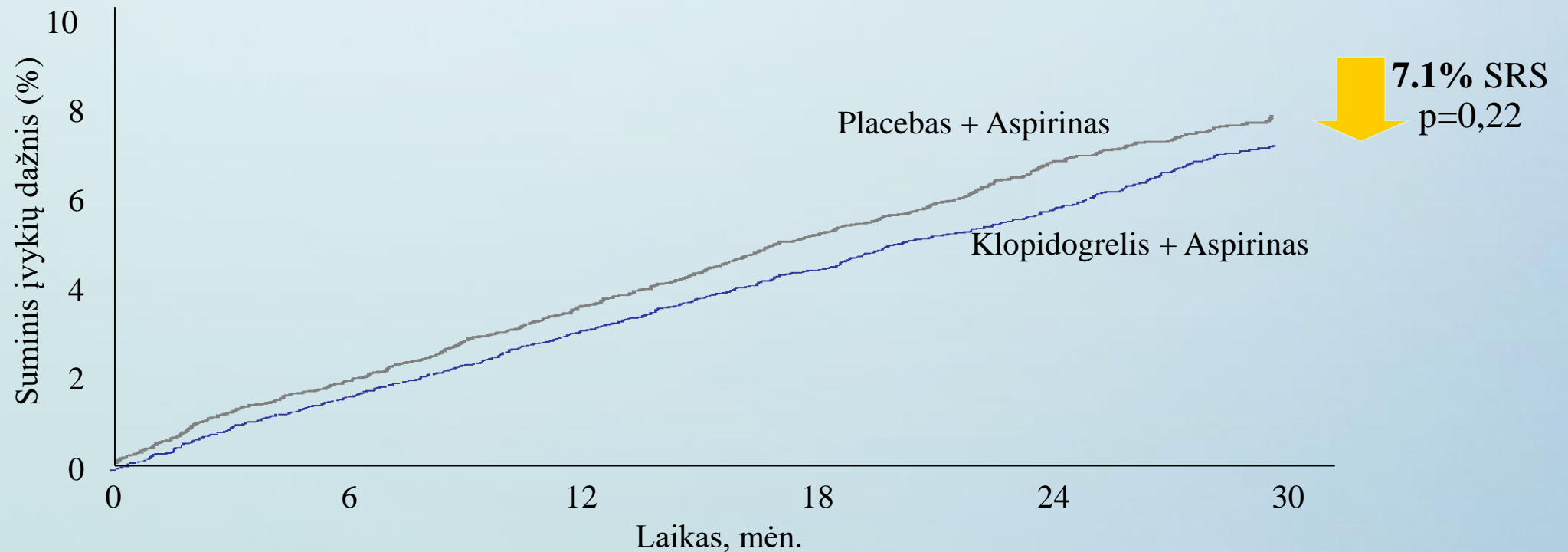
Diener et al. *Lancet* 2004; 364 (9431): 331–337.

MATCH: aspirinas vs. aspirinas + klopidogrelis



CHARISMA: aspirinas vs. klopidogrelis + aspirinas

Insultas, MI, kraujagyslinė mirtis



SRS - santykinės rizikos sumažėjimas

CHARISMA: aspirinas vs. klopidogrelis + aspirinas

	Klopidogrelis+ Aspirinas	Placebas + Aspirinas	Santykinė rizika(95% CI)	P reikšmė
Sunkus kraujavimas	130 (1.7)	104 (1.3)	1.25 (0.97–1.61)	0.09
Mirtinas kraujavimas	26 (0.3)	17 (0.2)	1.53 (0.83–2.82)	0.17
Pirminė intrakranijinė kraujosruva	26 (0.3)	27 (0.3)	0.96 (0.56–1.65)	0.89
Vidutinis kraujavimas	164 (2.1)	101 (1.3)	1.62 (1.27–2.10)	<0.001

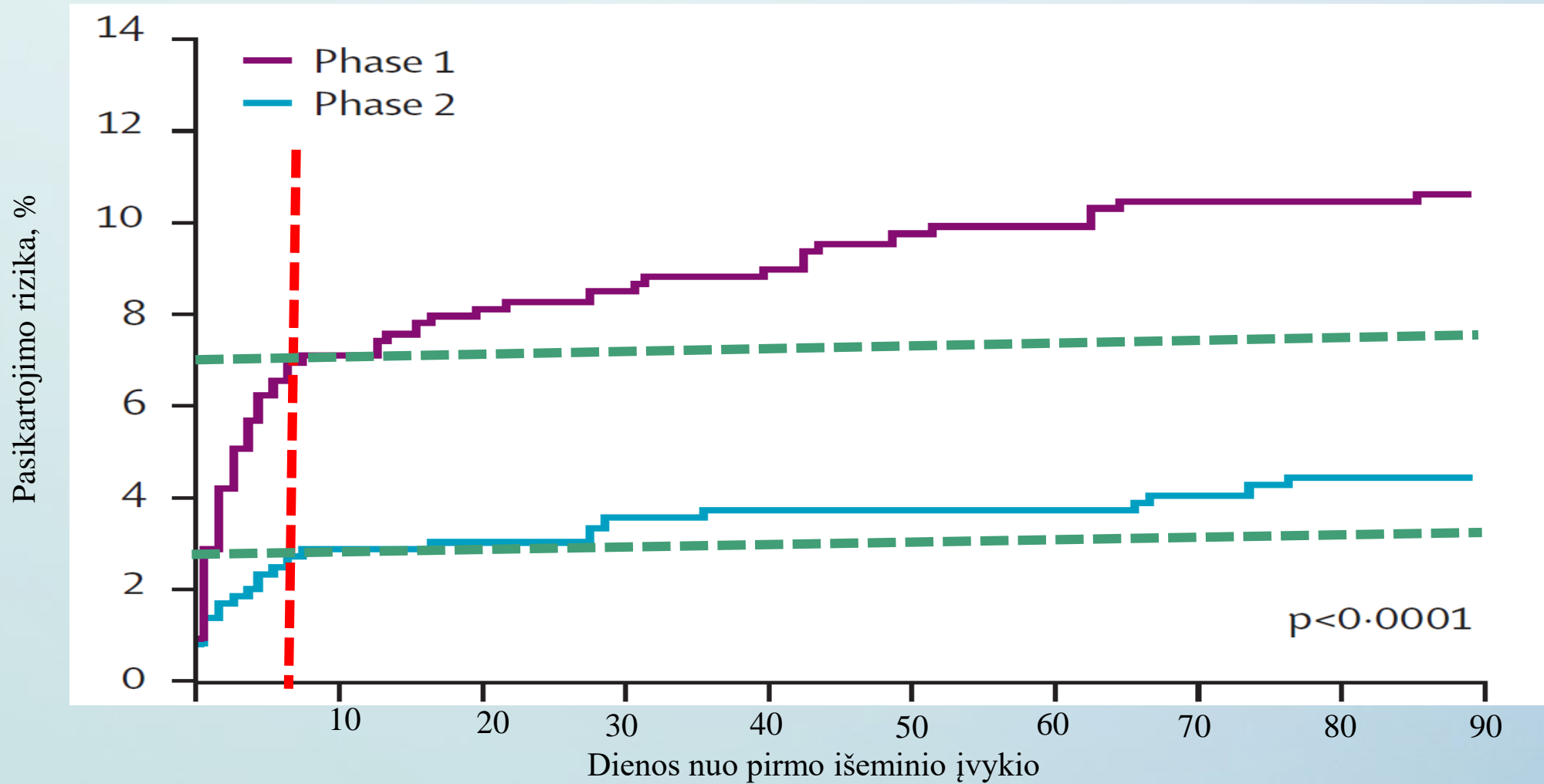
Ką sako rekomendacijos?

- Aspirinas per 24 – 48 val. nuo insulto pradžios rekomenduojamas daugeliui pacientų su ūminiu insultu (Klasė I, įrodymų lygis A)¹
- Klopido gerlio efektyvumas ligoniams su ūminiu insultu nėra įrodytas ir reikalingi tolimesni tyrimai (Klasė IIb, įrodymų lygis C)¹
- Rekomenduojama, kad ligoniams kuriems nereikalingi antikoagulantai būtų skiriami antiagregantai. Rekomenduojama, kas aspirinas (160 – 325 mg) būtų skiriamas per 48 val. nuo išeminio insulto (Klasė I, įrodymų lygis A)²
- Ligoniams su ūminiu insultu kitų antiagregantai (vienas arba jų derinys) nerekomenduojami (Klasė III, įrodymų lygis C)²
- Ligoniams su ūminiu išeminiu insultu aspirino ir klopido grelio derinys rekomenduojamas esant specifinėms indikacijoms - nestabiliai KA, ne Q bangos miokardo infarktui, po stentavimo; tokiais atvejais rekomenduojama gydymo trukmė iki 9 mėn. (Klasė I, įrodymų lygis A)²

¹AHA/ASA guidelines for management of patients with acute ischemic stroke. Stroke. 2013

²ESO-Guidelines for Management of Ischaemic Stroke 2008

Insulto rizika - ar priklauso nuo laiko?



Tyrimų ypatumai

- Ilgas periodas nuo įvykio iki gydymo pradžios:
 - MATCH – 14 d. – 3 mėn.
 - CHARISMA – iki 5 metų nuo įskaitinio įvykio
- Ilgalaikis ligonių gydymas
- Įtraukiami ligoniai neatsižvelgiant į insulto sunkumą ir mechanizmus:
 - Visi insultai, išskyrus kardioembolinius
 - Nuo lengvo neurologinio deficito iki sunkaus

Galimos prielaidos

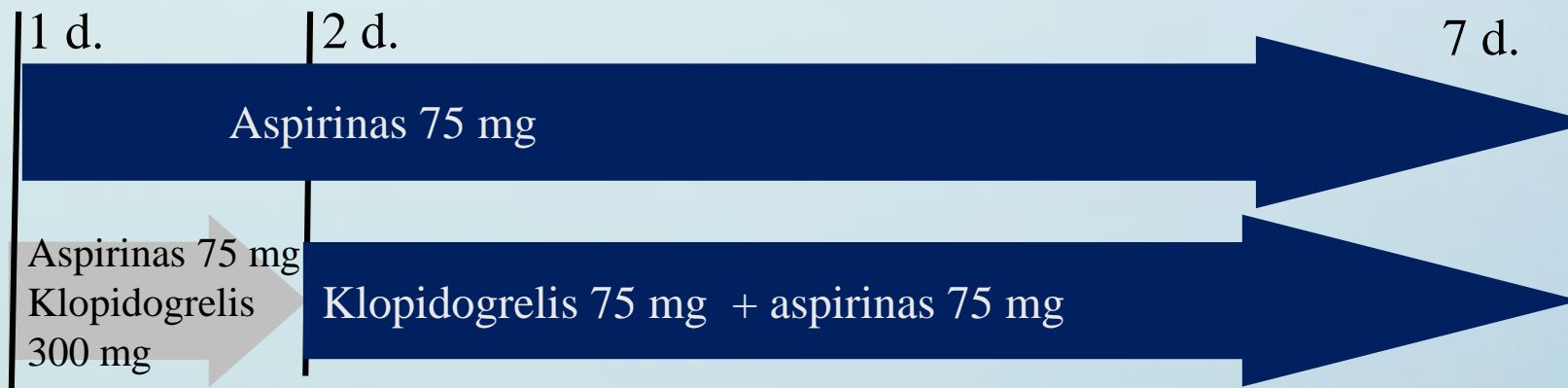
- Atrinkti „neteisingi“ ligoniai
- Parinktas „neteisingas“ laikas



„Neteisingas ligonis + neteisingas tyrimo dizainas + neteisingas tyrimo tikslas = neteisingas rezultatas“

Asimptominė mikroembolija

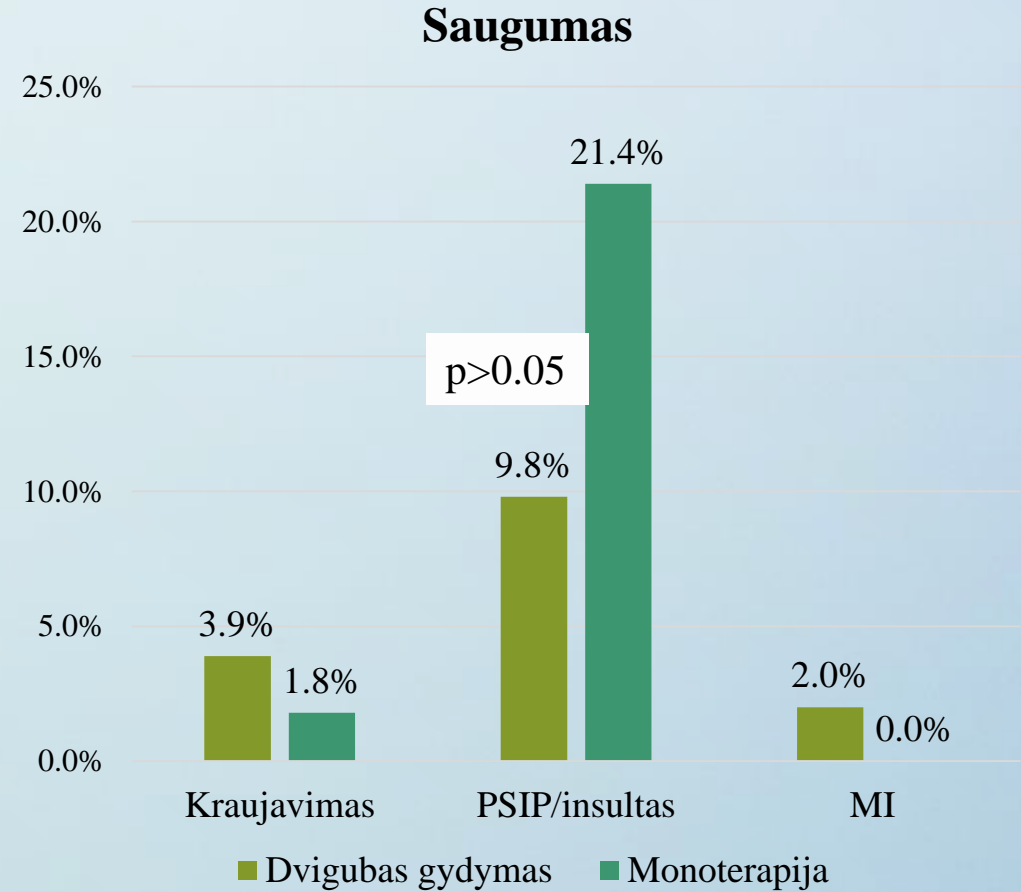
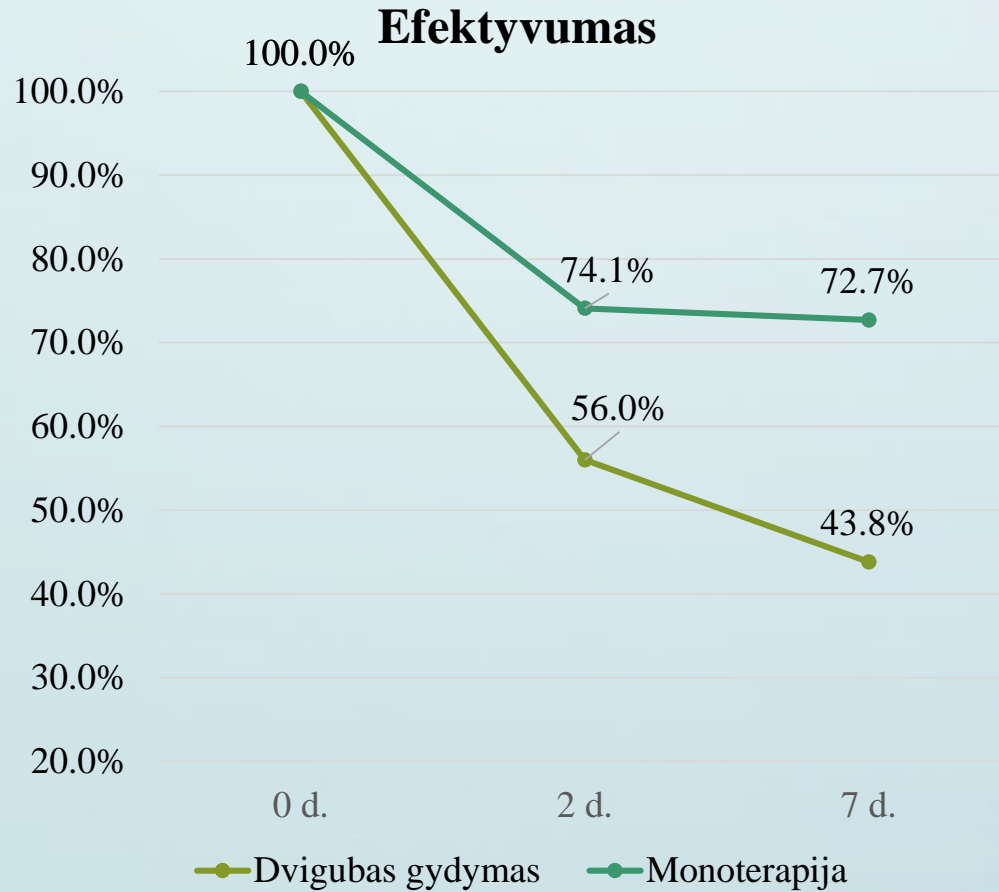
- Mikroembolinis signalas (MES) yra insulto nepriklausomas rizikos ligoniams su simptomine miego arterijos stenoze
- MES yra surogatinis rodiklis antiagregantų efektyvumui įvertinti
- Aspirinas vs. aspirinas + klopidoogrelis



Simptominė VMA stenoze > 50%
Laikas nuo PSIP < 3 mėn.

Molloy J, et al. Stroke. 1999;30:1440-3.
Siebler M, et al. Stroke. 1995;26:1231-3
Goertler M, et al. J Neurol Neurosurg Psichiatriy. 2002;72:338-42
Markus HS. Circulation. 2005;111;2233-40

Rezultatai

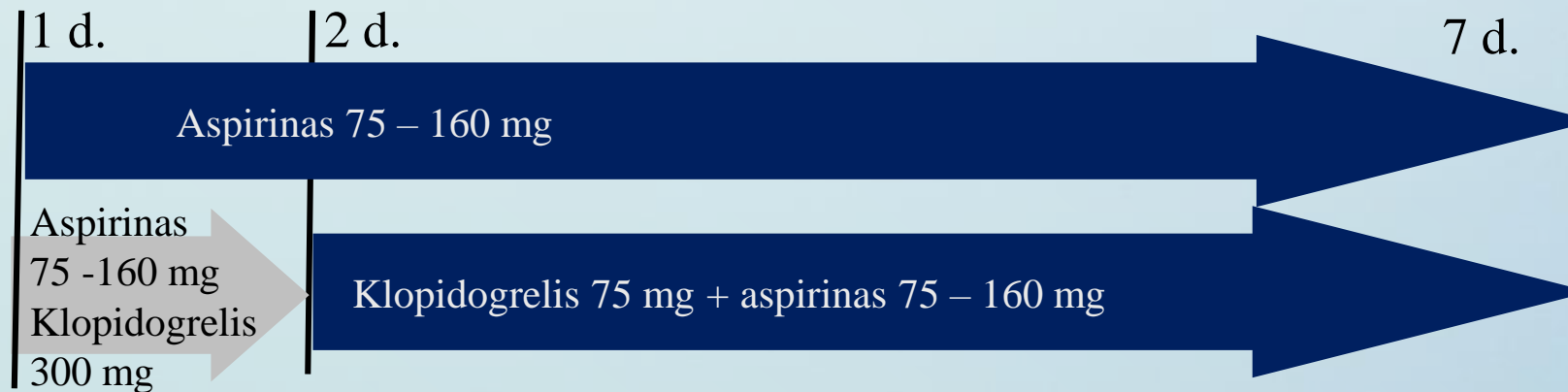


PSIP – praeinantis smegenų išemijos priepuolis

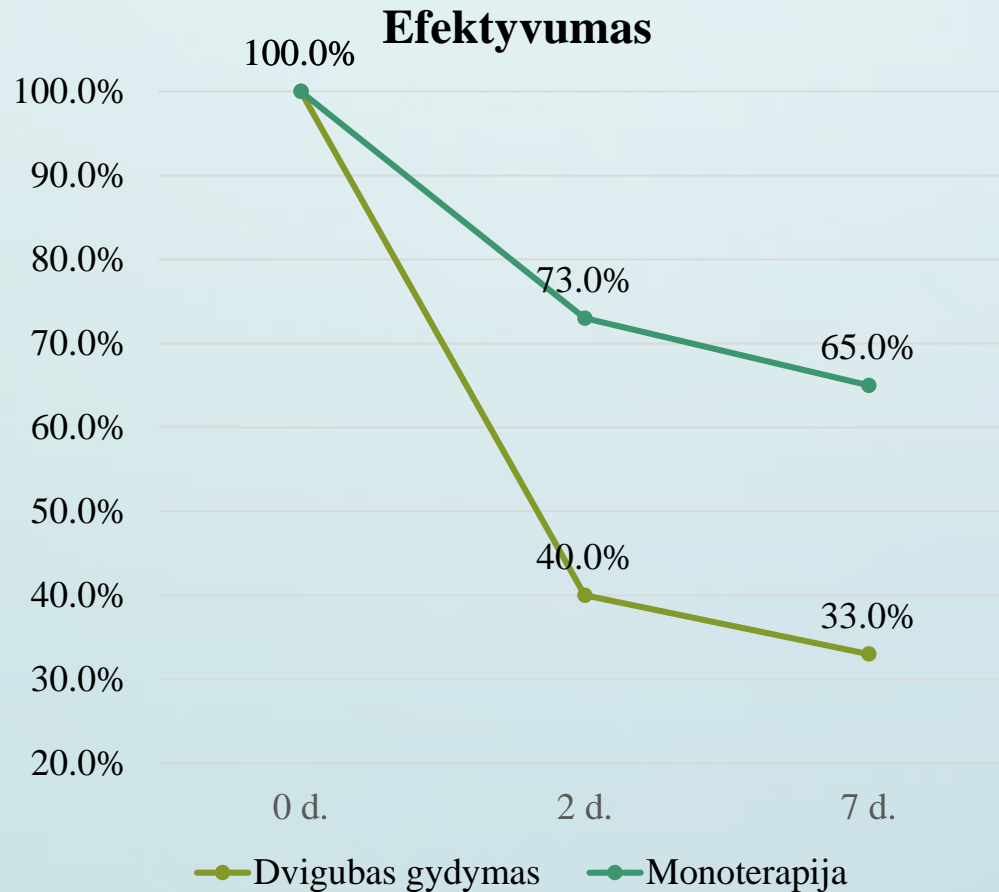
MI – miokardo infarktas

Simptominė stenozę ir insultas

- 7 d. po PSIP/insulto
- Simptominė ekstrakranijinė ir/arba intrakranijinė stenožė
- Neurologinis deficitas < 9 balų pagal NIHSS
- Aspirinas vs. Aspirinas + Klopidoğrelis



Rezultatai



- Šalutiniai poveikiai:

- Dvigubas gydymas:

- Mažas kraujavimas: 2
- Lengvas šalutinis poveikis: 4
- Vidutinis šalutinis poveikis: 1

- Monoterapija:

- Lengvas šalutinis poveikis: 6
- Vidutinis šalutinis poveikis: 2
- Sunkus šalutinis poveikis: 1

The EARLY Trial – Early treatment with ASA and extended-release dipyridamole vs. low-dose ASA alone for TIA/ischaemic stroke within 24 hours of symptom onset: a randomised, open-label blinded-endpoint trial¹

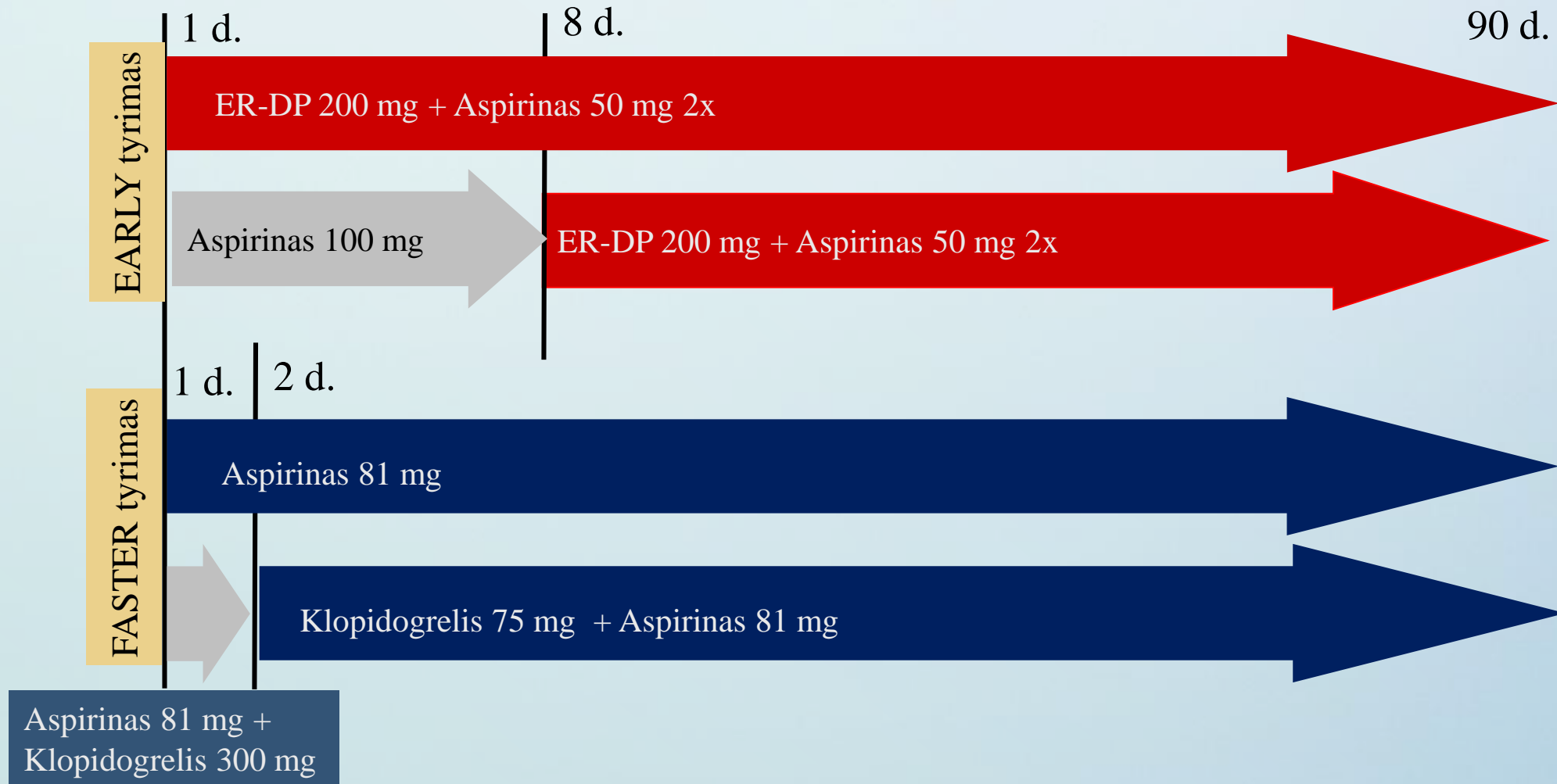
Ankstyvas gydymas su aspirino ir modifikuoto atsipalaidavimo dipiridamolio deriniu lyginant su mažos dozės aspirinu po PSIP/insulto praėjus 24 val. nuo simptomų pradžios: atsitiktinės atrankos atviras su aklu galutiniu vertinimu tyrimas¹.

Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial²

Greitas insulto ir PSIP įvertinimas pakartotiniam insultui išvengti (FASTER): atsitiktinės atrankos kontroliuojamas pilotinis tyrimas²

¹Dengler et al. Lancet Neurol 2010;9:159-166

²Kennedy J., et al. Lancet Neurol. 2007;6:961 – 9.

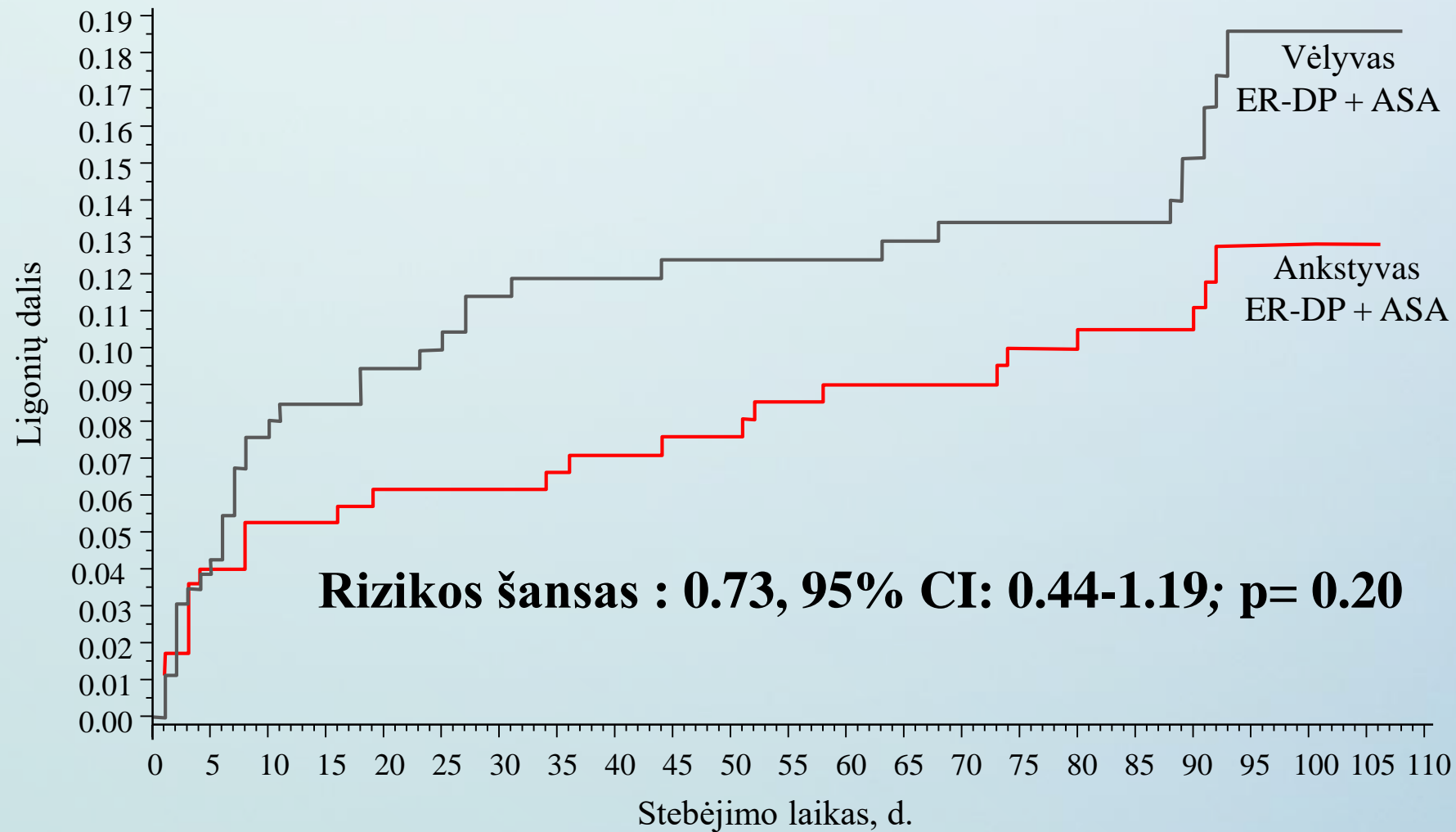


ER-DP – modifikuoto veikimo dipiridamolis

¹Dengler et al. Lancet Neurol 2010;9:159-166

²Kennedy J., et al. Lancet Neurol. 2007;6:961 – 9.

Rezultatas



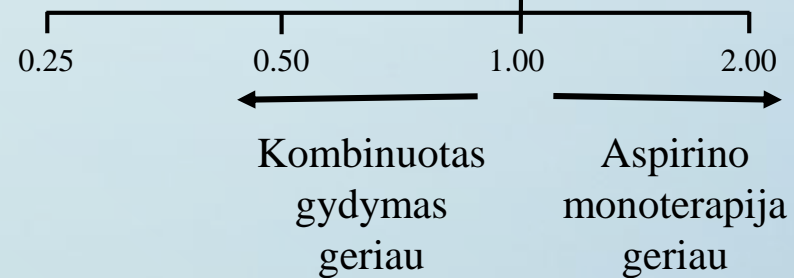
FASTER tyrimas: rezultatai

	Aspirinas + klopidogrelis	Aspirinas	Absoliuti rizika	p- reikšmė
Pakartotinoas insultas	7,1%	10,8%	3,8%	0,19
Intrasmegeninė krausjosruva	1,0%	0%	1,0	0,5

* Nutrauktas anksčiau laiko dėl vangaus įtraukimo

Kombinuota analizė:

	Kombinuotas gydymas	Aspirino monoterapija	Rizikos santykis (95% CI)	p
EARLY (NIHSS balai ≤3)	16/162	20/138	0,68 (0,37-1,26)	0,220
EARLY (NIHSS balai >3)	12/121	18/122	0,67 (0,34-1,33)	0,252
FASTER	29/198	42/194	0,68 (0,44-1,04)	0,072
Bendras	57/454	80/454	0,68 (0,49-0,93)	0,014



Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE)

Klopidogrelis aukštos rizikos pacientams po negalios nesukeliantčio cerebrovaskulinio įvykio



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

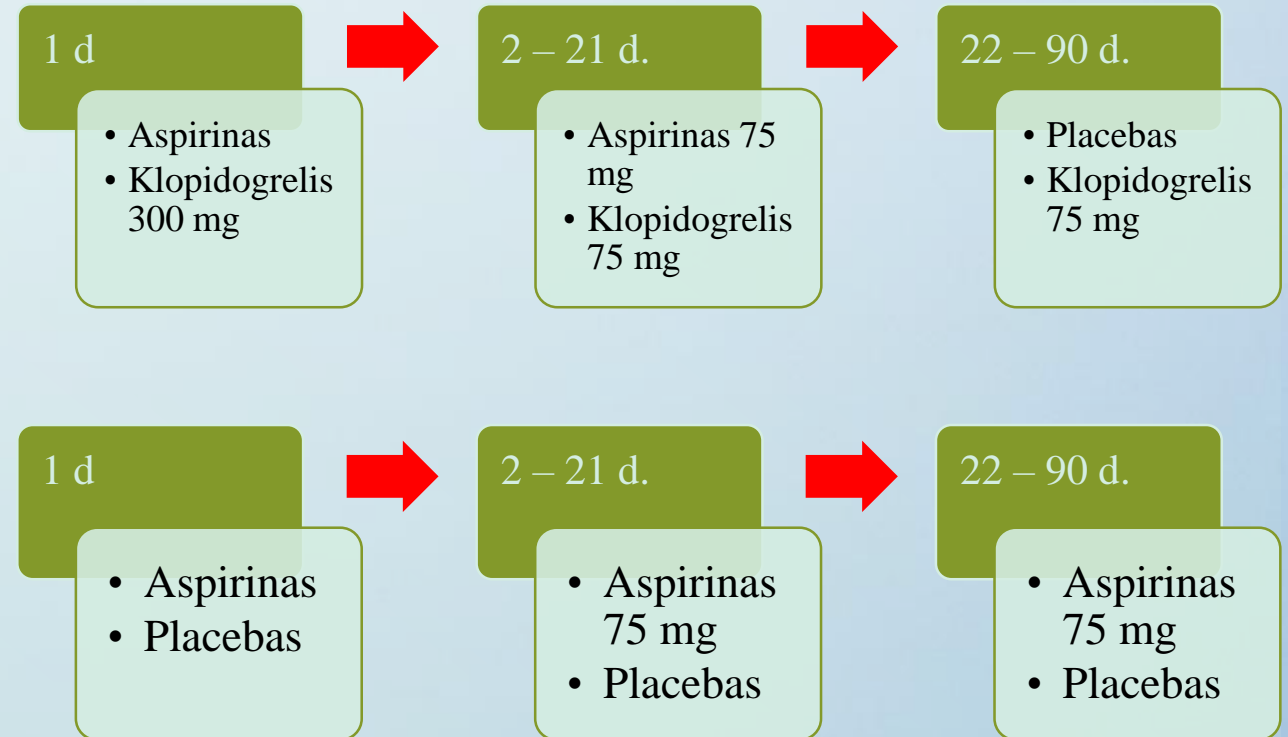
ORIGINAL ARTICLE

Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack

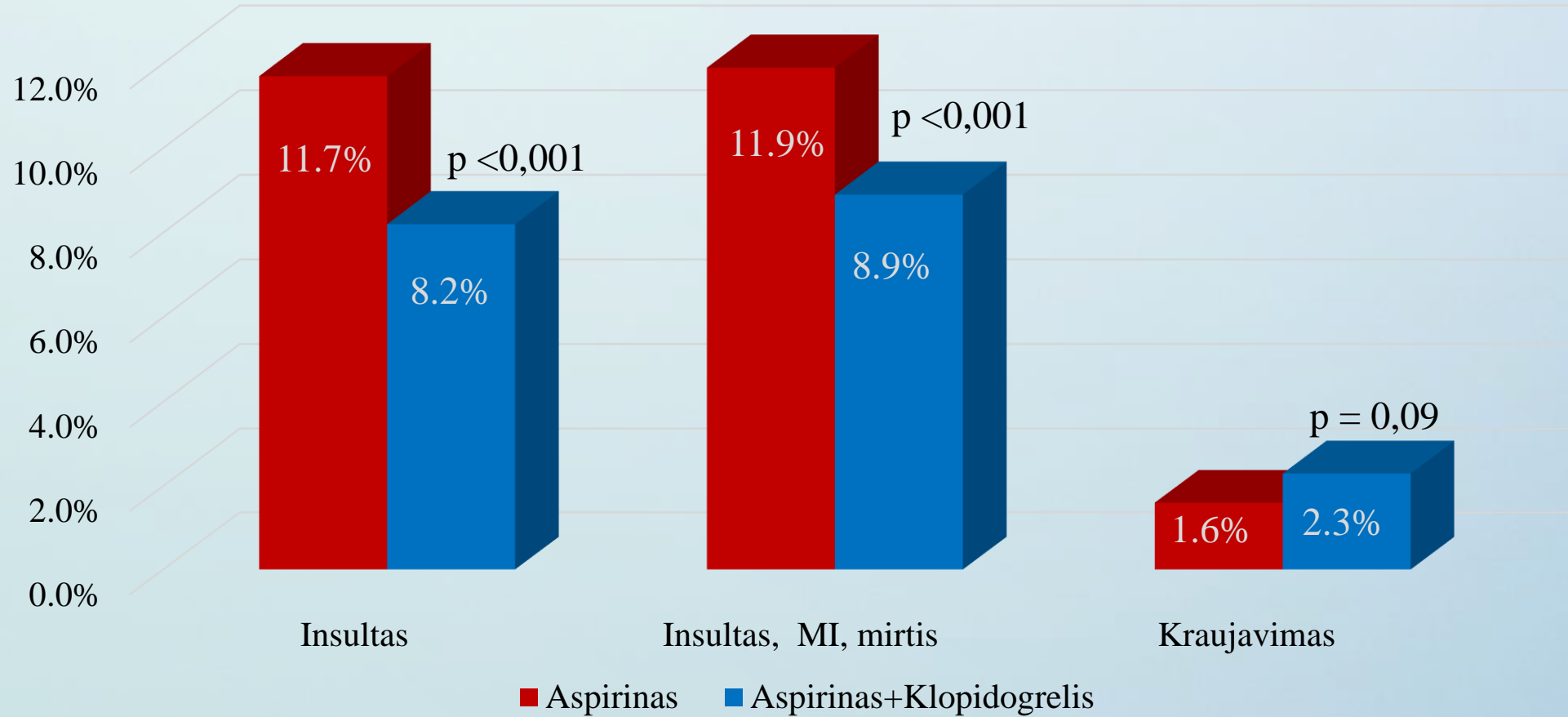
Yongjun Wang, M.D., Yilong Wang, M.D., Ph.D., Xingquan Zhao, M.D., Ph.D., Liping Liu, M.D., Ph.D., David Wang, D.O., F.A.H.A., F.A.A.N., Chunxue Wang, M.D., Ph.D., Chen Wang, M.D., Hao Li, Ph.D., Xia Meng, M.D., Ph.D., Liying Cui, M.D., Ph.D., Jianping Jia, M.D., Ph.D., Qiang Dong, M.D., Ph.D., Anding Xu, M.D., Ph.D., Jinsheng Zeng, M.D., Ph.D., Yansheng Li, M.D., Ph.D., Zhimin Wang, M.D., Haiqin Xia, M.D., and S. Claiborne Johnston, M.D., Ph.D., for the CHANCE Investigators*

Įtraukimo kriterijai ir protokolas

- Amžius > 40 m.
- PSIP arba „mažasis“ insultas (NIHSS ≤ 3 balai)
- Laikas nuo įvykio < 24 val.
- Aukšta insulto rizika: ABCD₂ ≥ 4
- Pirminis vertinimo kriterijus: insulto dažnis po 90 d.



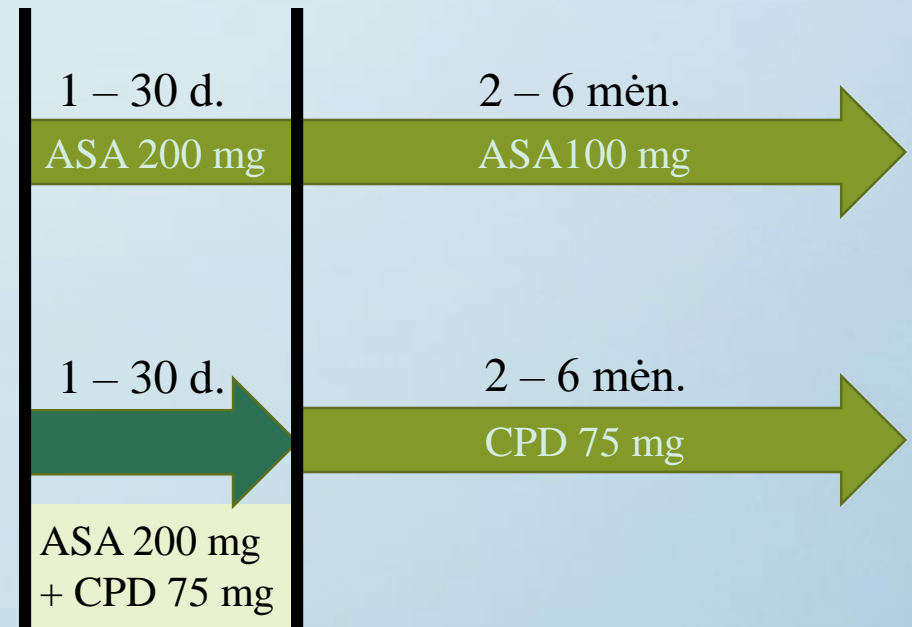
Rezultatai



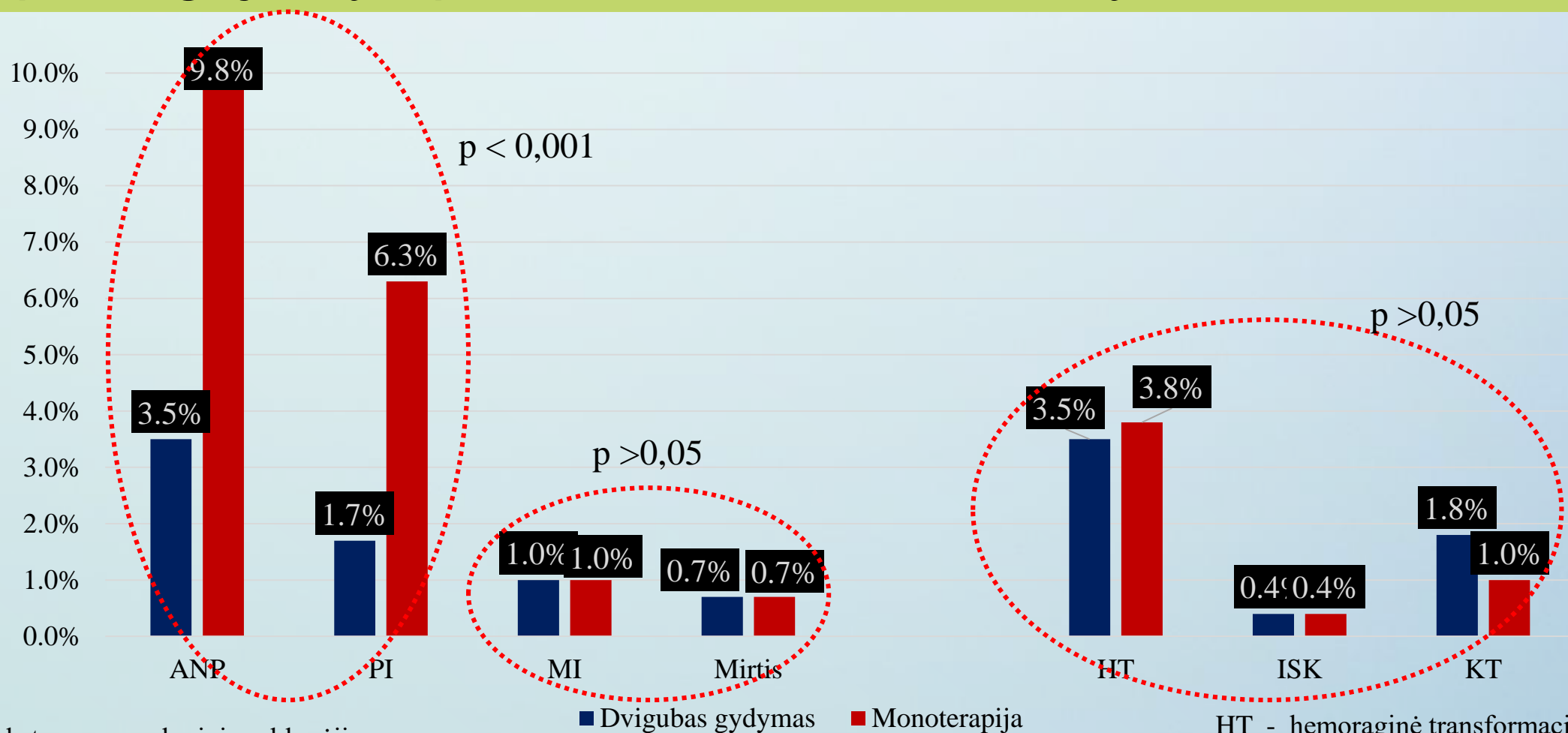
MI – miokardo infarktas
Mirtis - kardiovaskulinės priežastys

Dvigubas gydymas ir ankstyvas pablogėjimas

- Įtraukimo kriterijai:
 - Stambiųjų arterijų aterosklerozė (TOAST klasifikacija)
 - Neurologinis deficitas pagal NIHSS <9 balų
 - 48 val. nuo insulto pradžios
- Vertinimo kriterijai:
 - Ankstyvas neurologinis pablogėjimas
 - Pakartotinas išeminis insultas
- Tyrimo trukmė: 6 mėn.



Klopidogrelio ir aspirino derinys yra pranašesnis už aspiriną siekiant sumažinti ankstyvą neurologinį pablogėjimą ir pakartotino insulto dažnį



ANP - ankstyvas neurologinis pablogėjimas
 PI – pakartotinas insultas
 MI – Miokardo infarktas

HT - hemoraginė transformacija
 ISK – intrasmegeginė kraujosruva
 KT – kitos kraujosruvos

Tyrimo pritaikymas kitoms populiacijoms

Didesnis intrakranijinių arterijų stenozės dažnis
Citochromo P450 CYP2C19 polimorfizmas
Galimai skirtingi insulto rizikos veiksniai
Skirtinga antrinė insulto profilaktika



POINT tyrimas

- Europa, JAV, Meksika, Naujoji Zelandija
- PSIP arba “mažasis“ insultas
- <12 val. nuo kraujagyslinio įvykio
- Aspirinas 75 – 325 mg vs. aspirinas + klopidoogrelis
 - 1 d. – 300 mg
 - 2 – 90 d. - 75 mg
- Vertinimo kriterijus - insultas, miokardo infarktas ir kardiovaskulinė mirtis
- Tyrimas tęsiamas

Klinikinis atvejis

- Ligonė J. M., 78 m.
- 2 PSIP per 1 sav.:
 - Dizartrija
 - Deš. hemiparezė
- PAH, MI:
 - antihipertenziniai
 - Aspirinas
 - Vainikinių arterijų stentavimas

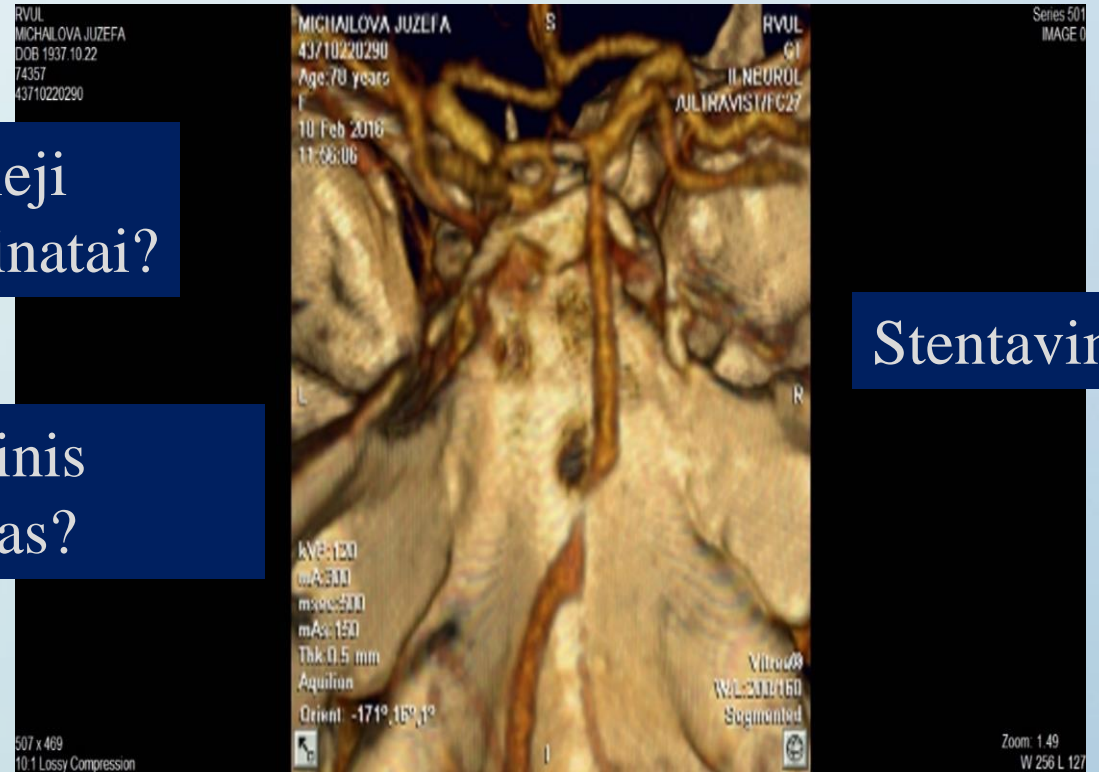
Heparinas?

Antiagregantai?

Geriamieji
antikoagulinatai?

Operacinis
gydymas?

Stentavimas?



Varfarinas ir aspirinas

The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study

M.I. Chimowitz, MB, ChB; J. Kokkinos, MB, BCh; J. Strong, MD; M.B. Brown, PhD;
S.R. Levine, MD; S. Silliman, MD; M.S. Pessin, MD; E. Weichel, BS; C.A. Sila, MD; A.J. Furlan, MD;
D.E. Kargman, MD; R.L. Sacco, MD; R.J. Wityk, MD; G. Ford, MD; and P.B. Fayad, MD,
for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study Group*

Article abstract—We conducted a retrospective, multicenter study to compare the efficacy of warfarin with aspirin for the prevention of major vascular events (ischemic stroke, myocardial infarction, or sudden death) in patients with symptomatic stenosis of a major intracranial artery. Patients with 50 to 99% stenosis of an intracranial artery (carotid; anterior, middle, or posterior cerebral; vertebral; or basilar) were identified by reviewing the results of consecutive angiograms performed at participating centers between 1985 and 1991. Only patients with TIA or stroke in the territory of the stenotic artery qualified for inclusion in the study. Patients were prescribed warfarin or aspirin according to local physician preference and were followed by chart review and personal or telephone interview. Seven centers enrolled 151 patients; 88 were treated with warfarin and 63 were treated with aspirin. Median follow-up was 14.7 months (warfarin group) and 19.3 months (aspirin group). Vascular risk factors and mean percent stenosis of the symptomatic artery were similar in the two groups, yet the rates of major vascular events were 18.1 per 100 patient-years of follow-up in the aspirin group (stroke rate, 10.4/100 patient-years; myocardial infarction or sudden death rate, 7.7/100 patient-years) compared with 8.4 per 100 patient-years of follow-up in the warfarin group (stroke rate, 3.6/100 patient-years; myocardial infarction or sudden death rate, 4.8/100 patient-years). Kaplan-Meier analysis showed a significantly higher percentage of patients free of major vascular events among patients treated with warfarin ($p = 0.01$). The relative risk of a major vascular event in those treated with warfarin was 0.46 (95% CI, 0.23 to 0.86) compared with patients treated with aspirin. Major hemorrhagic complications occurred in three patients on warfarin (including two deaths) during 166 patient-years of follow-up and in none of the patients on aspirin during 143 patient-years of follow-up. This study suggests a favorable risk/benefit ratio for warfarin compared with aspirin for the prevention of major vascular events in patients with symptomatic intracranial large-artery stenosis. A prospective, randomized study is needed to confirm these findings.

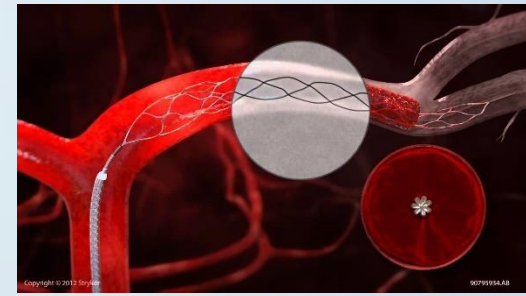
NEUROLOGY 1995;45:1488-1493

- Tyrimas rodo, kad varfarino naudos/rizikos santykis yra geresnis siekiant išvengti kraujagyslinių įvykių ligoniams su intrakranijinių arterijų stenoze
- Reikalingas prospektyvinis, atsitiktinės atrankos tyrimas

Tačiau:

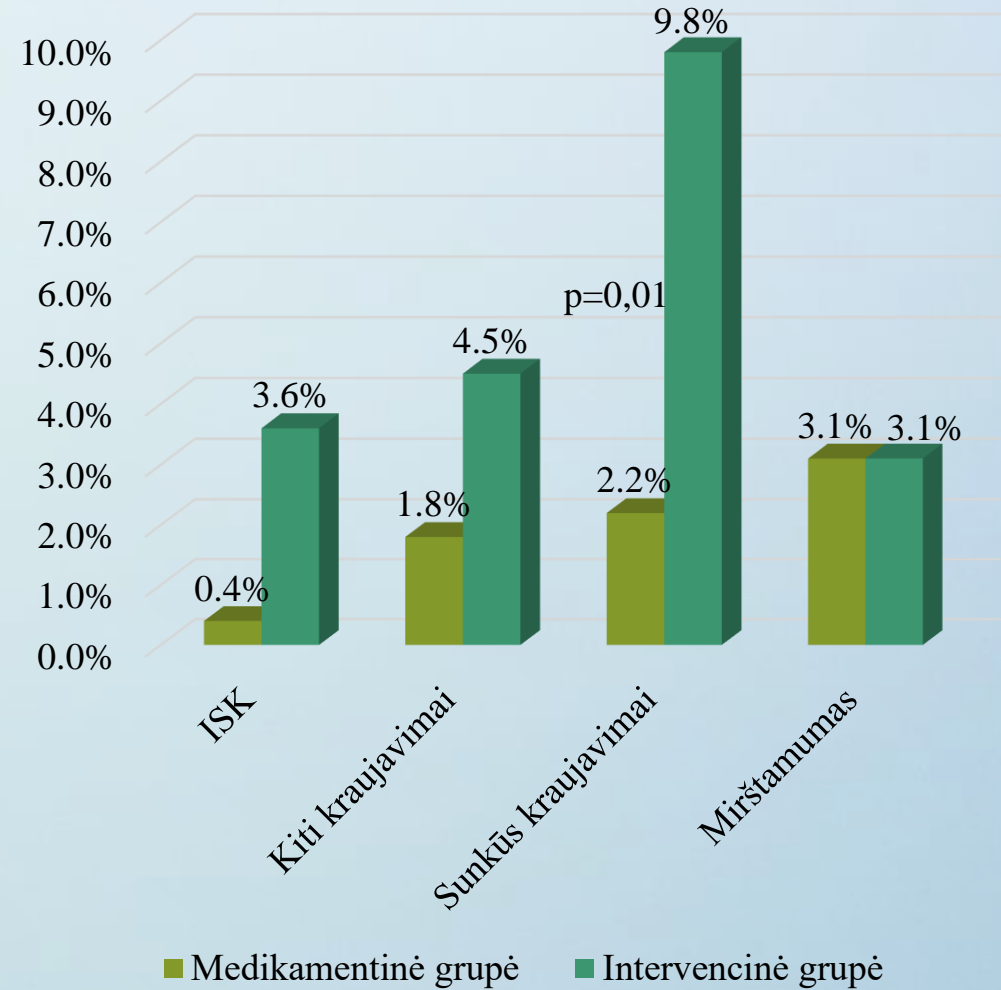
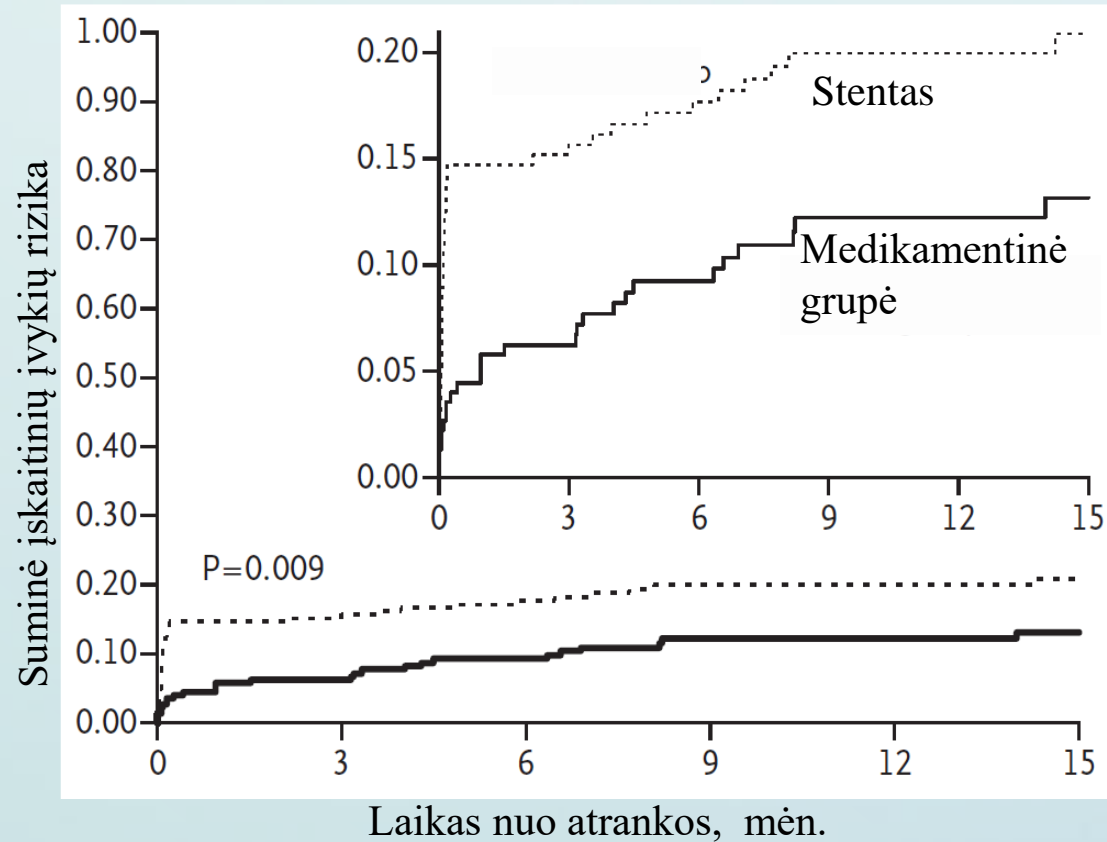
- Tyrimo atlikimo laikas: 1985 – 1991 m.
 - Nenaudojami statinai
 - Nėra duomenų apie kitų rizikos veiksnių korekciją
- Intrakranijinių arterijų stenozė 50 – 99%
- Tyrimas retrospektyvinis

Intervencinė radiologija?



- PSIP arba negalios nesukeliantis išeminis insultas
- <30 d. nuo įskaitinio įvykio
- Simptominė sunki intrakranijinės arterijos stenozė
- Agresyvus medikamentinis gydymas vs. agresyvus medikamentinis gydymas + stentavimas (Wing sistemos stentai)
- Agresyvus medikamentinis gydymas:
 - AKS korekcija: sistolinis AKS <140 (130) mmHg
 - Dislipidemijos korekcija: Rosuvastatinas (MTLP <1,81 mmol/l)
 - Diabeto korekcija: insulinas, esant reikalui - metformalis
 - Fizinis aktyvumas
 - Dieta: Viduržemio jūros dieta

Rezultatai



ISK – intrasmegeginė kraujosruva

Išvada

Pacientams su intrakranijinių arterijų stenoze agresyvus medikamentinis gydymas yra pranašesnis lyginant su Wingspan stentų sistema, nes ankstyvo insulto rizika po stentavimo yra didesnė ir insulto rizika taikant agresyvių medikamentinį gydymą yra mažesnė numatomos



Mes pasirinkome:

- Koreguotos dozės heparino infuzijos
- Aspirino ir klopidogrelio kombinacija
- Rozuvastatinas 30 mg parai
- AKS intensyvus gydymas
- Būklė stabilizavosi
- Ambulatoriniam gydymui:
 - aspirinas 100 mg ir klopidogrelis 75 mg; gydymo kursas 3 mėn.
 - Kitas agresyvus medikamentinis gydymas

AHA rekomendacijos

- Aspirino ir klopido grelio kombinacija gali būti rekomenduojama pradiniam gydymui (21 d.) po PSIP arba „mažojo“ insulto (per 24 val.) (Klasė IIB, įrodymų lygis B)
- Ligoniams su ūminiu insultu (30 d.) dėl sunkaus laipsnio intrakranijinių arterijų stenozės gali būti rekomenduojamas gydymas aspirino ir klopido grelio kombinacija, gydymo trukmė – 90 d. (Klasė IIB, įrodymų lygis B)

Išvados

- Dvigubas gydymas antiagregantais ilgalaikiam gydymui nerekomenduojamas
- Dvigubas gydymas antiagregantais gali būti pateisinamas ankstyvame periode (iki 24 val.):
 - Esant „mažajam“ insultui (NIHSS 1 – 3) arba po PSIP
 - Stambiujų arterijų aterosklerozės sukeltam insultui esant nesunkiam neurologiniam deficitui
 - Esant intrakranijinei stenozei gydymas gali būti pradėtas 30 d. laikotarpyje
- Dvigubas gydymas turi būti sąlyginai trumpas
- Reikalingi tolimesni tyrimai

Klausimai pamąstymui:

- Ką reikia gydyti: ligonį ar ligą?
- Ar rekomendacijos yra būtinos ar tai yra tik gairės?
- Kiek insulto (ir ne tik) gydymas gali (turi) būti individualus?
- Kur riba tarp kūrybos ir algoritmo?
- Kaip apsiginti nuo:
 - Ligonių ir jų artimųjų skundų
 - Nuo valdininkų

Ačiū už dėmesį!

