

„Poraz“ antikoagulantne terapije u liječenju akutnoga ishemijskog moždanog udara?

The "Debacle" of Anticoagulant Therapy in Treating Acute Stroke?

ZDRAVKA POLJAKOVIĆ

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb

SAŽETAK ____Uloga antikoagulantne terapije u liječenju ishemijskoga moždanog udara posljednjih se godina značajno mijenja. Iako je u primjeni u toj indikaciji već više od 50 godina, te se neko vrijeme i rutinski primjenjivala u akutnoj fazi moždanog udara, još uvijek nema konsenzusa niti jasnih i konzistentnih studija koje bi jednoznačno određivale primjenu antikoagulantne terapije na temelju etiološki određenih tipova ishemijskoga moždanog udara. U ovom se članku prikazuje povijest kao i današnje smjernice primjene antikoagulantne terapije u indikaciji liječenja i prevencije moždanog udara. Primjena antikoagulantne terapije već u ranoj fazi liječenja moždanog udara i prevencije recidiva indicirana je visokom snagom dokaza jedino u slučaju potvrđenoga kardioembolijskog uzroka ishemije.

KLJUČNE RIJEČI: antikoagulantna terapija, akutni ishemijski moždani udar, kardioembolijski moždani udar

SUMMARY ____The role of anticoagulation in the indication of acute stroke has undergone great change in the past few years. Although being used for more than 50 years in this indication, even in routine use in the acute phase of stroke, final consensus or clear and consistent studies which would indicate anticoagulation in certain types of strokes are still missing. This paper presents a history of anticoagulation use, as well as recent guidelines for the use of anticoagulation in therapy and prevention of ischemic stroke. Finally, we can conclude that the use of anticoagulation therapy in the early stages of treating stroke, as well as in preventing recurrent stroke can be recommended with a strong level of evidence only in the case of confirmed cardioembolic stroke.

KEY WORDS: anticoagulation therapy, acute ischemic stroke, cardioembolic stroke



Povijesni pregled primjene antikoagulantne terapije kod ishemijskoga moždanog udara

Antikoagulantna terapija u liječenju akutnoga ishemijskog moždanog udara (AIMU) u primjeni je već više od 50 godina (1). Prvenstvena uloga antikoagulantne terapije u akutnoj fazi moždanog udara bila je u sprječavanju ranog recidiva bolesti koji prema rezultatima istraživanja može u prvih nekoliko dana iznositi i do 12 % (prema studiji *Cerebral Embolism Study Group*) (2). Norveška grupa autora pokazala je da je rizik ponovljenoga moždanog udara u prvom tjednu i do 8 % ako bolesnik ima i fibrilaciju atriya (ne ulazeći u stvarnu etiologiju doživljenoga moždanog udara) (3), dok je većina ostalih istraživanja pokazala značajno niži rizik recidiva koji je iznosio manje od 1 % u prvom tjednu bolesti (1). Upravo su ova posljednja, novija istraživanja postavila osnovnu dilemu koristi u odnosu na moguću štetnost primjene antikoagulantne terapije kod AIMU-a. Treba naglasiti i da veliki broj istraživanja, poglavito starijih, nije

uzeo u obzir točan mehanizam nastanka AIMU-a. Takav pristup doveo je do zbnjujućih rezultata o primjeni antikoagulantne terapije (poglavito se tu radi o ranoj primjeni niskomolekularnoga heparina – LMWH). Kao primjer može se navesti istraživanje staro sada već gotovo 25 godina u kojem se istraživao učinak primjene heparina tijekom prvih 7 dana liječenja u gotovo 1 300 bolesnika s AIMU-om (4). U usporedbi s placebo primjena heparina nije pokazala bolji učinak u ishodu liječenja nakon 3 mjeseca. Ipak, kada su se analizirale podgrupe bolesnika, u tom je istraživanju uočen benefit primjene heparina kod bolesnika s moždanim udarom kao posljedicom bolesti velikih krvnih žila (4) dovodeći tako ponovno do nedoumica.

Značajnije novosti primjene antikoagulantne terapije vezane su uz dokaze učinkovitosti i registraciju direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova (DOAK). Smjernice iz 2014. unose još neke nove dokaze te uvode apiksaban i dabigatran s visokom razinom dokaza (klasa I, razina dokaza A) kao jednakovrijednu terapiju varfarinu za bolesnike s

nevalvularnom fibrilacijom atrijske (5). Uvođenje antikoagulantne (AK) terapije se, međutim, tada ne preporučuje prije nego što prođe 14 dana od nastupa moždanog udara ili, u slučaju povećanog rizika krvarenja, čak i kasnije (5). Ostalo je zato otvoreno pitanje sekundarne prevencije u prvim danima AIMU-a koje ni do danas nije u potpunosti razriješeno, kao i mogućnost ranije primjene antikoagulantne terapije poglavito kada se radi o DOAK-u. Ipak, smjernice iz 2014. otvaraju i neke nove indikacije za primjenu AK terapije, kao što je primjena varfarina u bolesnika s moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom te akutnim infarktom miokarda (STEMI) i dokazanom konkomitantnom apikalnom akinezom ili diskinezijom, odnosno dokazanim trombotom u lijevom atriju ili ventrikulu i to u trajanju od 3 mjeseca (5). Smjernice čak dozvoljavaju alternativnu primjenu DOAK-a u slučaju intolerancije varfarina (5). S druge strane, smanjuje se razina dokaza za preporuku primjene antikoagulantne terapije kod bolesnika s koagulopatijama, a čak se spominje i viša razina dokaza u korist primjene antiagregacijske terapije u bolesnika s koagulopatijama i antifosfolipidnim sindromom (5).

Brojna su istraživanja koja nisu dokazala prednost antikoagulantne terapije nad antiagregacijskom u AIMU-u uz povećani rizik razvoja komplikacija, što je i dovelo do promjena smjernica i sužavanja indikacijskog područja za ranu antikoagulantnu terapiju (1). Ipak, treba naglasiti da većina studija nema homogene grupe bolesnika u smislu jasne etiologije AIMU-a (5), što je jedan od razloga zbog čega današnje smjernice primjene antikoagulantne terapije u AIMU-u, osim u slučaju kardioembolijskoga moždanog udara, još uvijek nemaju visoku razinu dokaza.

Medicina temeljena na dokazima

Antitrombotska terapija u ranoj fazi moždanog udara od izuzetnog je značaja za sekundarnu prevenciju i uvelike ovisi o etiologiji ishemijskog događaja. Kako postoje brojne studije koje istražuju uspjeh primjene antitrombotske terapije za pojedine tipove ishemijskoga moždanog udara ovisno upravo o etiologiji, u ovom će se dijelu članka prikazati najznačajniji zaključci studija ovisno o mehanizmu nastanka AIMU-a, uz poseban prikaz preporuka profilakse venske tromboembolije.

a) Bolest velikih krvnih žila

Primjena antikoagulantne terapije kod AIMU-a kao posljedice bolesti velikih krvnih žila nije jasno dokazana. Podatci ne daju jasnu sliku prednosti odnosno nedostatka te terapije, a rezultati uglavnom dovode do nedoumice. TOAST studija je pokušala procijeniti prednosti primjene heparina, međutim, rezultati u usporedbi s antiagregacijskom terapijom nisu bili obećavajući (5). Ipak, treba naglasiti da je u ovoj skupini bolesnika uočena mala prednost

AK terapije, no bez statističke značajnosti (5). FISS studija je uspoređivala rezultate primjene AK terapije niskomolekularnim heparinom (treba naglasiti u nižoj dozi od preporučene terapijske) s rezultatima primjene acetilsalicilne kiseline u ovoj ciljanoj skupini bolesnika (6). Rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku u obje grupe bolesnika mjerenu Barthelovim indeksom, no dobivena je statistički značajna razlika u korist heparina kada se ishod nakon 6 mjeseci izrazio funkcionalnom ljestvicom, odnosno modificiranom Rankinovom skalom (6). U zaključku, za AIMU koji je posljedica stenozе intrakranijske ili ekstrakranijske velike krvne žile danas se ne preporučuje uvođenje antikoagulantne terapije bez obzira na stupanj stenozе ili vrstu plaka (5).

b) Kardioembolijski moždani udar

Kardioembolijski moždani udar danas jedini ima čvrstu indikaciju za primjenu antikoagulantne terapije. Ostaju otvorena pitanja početka i oblika primjene antikoagulantne terapije što je još uvijek područje istraživanja. Smjernice uglavnom ne preporučuju ranu primjenu parenteralne antikoagulantne terapije, već uvođenje oralnih antikoagulantnih lijekova ovisno o individualnim procjenama (5). Ovaj je zaključak i rezultat metaanalize 7 studija na više od 4,5 tisuće bolesnika objavljene 2007. U toj se studiji usporedio uspjeh liječenja AIMU-a u bolesnika kod kojih je u ranoj fazi uveden heparin s grupom bolesnika na placebo ili acetilsalicilnoj kiselini (7). Rezultati su pokazali da manji broj recidiva AIMU-a u grupi s antikoagulantnom terapijom nije statistički značajan, stopa smrtnosti u grupama statistički je bila ista, ali je broj hemorasijskih komplikacija u grupi s AK terapijom bio statistički značajno viši (7). Treba jedino istaknuti da je ova dosad najsveobuhvatnija metaanaliza objavljena prije 15 godina.

c) Perzistirajući foramen ovale

U svjetlu sekundarne prevencije moždanog udara kod bolesnika s perzistirajućim foramenom ovale (PFO), uz napomenu da je rizik recidiva AIMU-a relativno nizak (otprilike 1 % godišnji rizik, što je značajno manje u odnosu na rizik recidiva AIMU-a uslijed drugih mehanizama nastanka), osnovna su dva pitanja – je li intervencija zatvaranja PFO-a opravdana, te ako se odlučimo na medikamentoznu terapiju, ima li antikoagulantna terapija prednosti (8). Rasprava o prvom pitanju nadilazi temu ovog članka, no potrebno je samo naglasiti da u slučaju nedvosmislenih dokaza da je PFO uzrok moždanog udara, te u slučaju da postoje indikacijski kriteriji koji obuhvaćaju određene morfološke karakteristike PFO-a, zahvat zatvaranja ima svoju kliničku vrijednost te se i preporuča. Što se tiče medikamentoznog pristupa, dosadašnja saznanja još uvijek nisu jednoznačno odredila vrstu antitrombotske terapije, iako je potreba

primjene iste jasna. Postojeće randomizirane studije nisu pokazale benefit AK terapije nad antiagregacijskom terapijom niti obratno (8). Ipak, imajući u vidu činjenicu da je uzrok moždanog udara kod PFO-a zapravo embolijski, antikoagulantna terapija trebala bi imati prednost nad antiagregacijskom. Međutim, u ovom trenutku oba oblika antitrombotske terapije su jednakovrijedna pri čemu u antikoagulantnu terapiju u ovoj indikaciji možemo ubrojiti i DOAK-e (8). Vrlo vjerojatno, prednost AK terapije je jasnija u slučaju ponavljano AIMU-a ako je bolesnik već bio na antiagregacijskoj terapiji, u slučaju dokazane duboke venske tromboze te u slučaju istovremenog postojanja PFO-a i septalne aneurizme, i to ako se nismo odlučili na zatvaranje PFO-a (8).

d) Disekcija intrakranijskih i ekstrakranijskih krvnih žila

Kod odabira terapije nakon dokazane disekcije intrakranijskih ili ekstrakranijskih krvnih žila, osim lokalizacije disekcije, bitan je i podatak postoje li ishemijske promjene moždanog parenhima i klinička slika koja odgovara mjestu ishemijske. Ovdje se razmatraju samo terapijske dileme kod prisutne neurološke simptomatologije uzrokovane disekcijom. U slučaju intrakranijske disekcije, antikoagulantna terapija nije niti u jednom slučaju prvi izbor – ili izbor uopće (5). Postoje tek vrlo ograničene studije koje govore u prilog mogućnosti sigurne primjene antikoagulantne terapije kod intrakranijske simptomatske disekcije, ali bez znakova postojećega ili prijetjećega (razvoj postdisekcijske aneurizme) subarahnoidalnog krvarenja (9). Simptomatske ekstrakranijske disekcije predstavljaju veći terapijski izazov (5). Brojne studije zapravo nisu uspjele dokazati prednost antikoagulantne terapije nad antiagregacijskom (5). CADISS studija je ispitivala uspješnost AK ili antiagregacijske terapije na 250 bolesnika s ekstrakranijskim disekcijama te nije dokazala prednost jedne terapije nad drugom. Studija TREAT-CAD dokazala je malu, ali statistički značajnu prednost antikoagulantne terapije nad antiagregacijskom u smislu manjeg broja ponovljenih kliničkih događaja i „tihih“ lezija na magnetnoj rezonanci (5). Ipak, dodatno se postavlja i općenito pitanje mehanizma nastanka moždanog udara kao posljedica disekcije (lokalne promjene krvne žile, tromboembolija ili hemodinamski mehanizam) o čemu zasigurno ovisi i uspjeh odabrane terapije, a što nije uzeto u obzir u provedenim studijama.

e) Tromboza cerebralnih venskih sinusa

Većina studija koja je uspoređivala različitu antitrombotsku terapiju u ovoj dijagnozi dokazala je prednost antikoagulantne terapije u smislu učinkovitosti, smanjenja smrtnosti i/ili invaliditeta bez značajnog povećanja rizika za hemoraške komplikacije, čak i kod inicijalno prisutnih intrakranijskih hemoraških posljedica tromboze sinusa (1).

Najveća multicentrična, međunarodna opservacijska studija na više od 600 bolesnika pokazala je odličan uspjeh antikoagulantne terapije u smislu kliničkoga funkcionalnog ishoda uz nizak rizik hemoraških komplikacija (10). Općenito, podaci o hemoraškim komplikacijama antikoagulantne terapije kod tromboze cerebralnih venskih sinusa variraju u postotku od 0 do 5,4 % (1, 11, 12).

f) Hiperkoagulabilna stanja/trombofilije

Generalni stavovi o primjeni antikoagulantne terapije kod bolesnika s dokazanim hiperkoagulabilnim stanjima također nisu potkrijepljeni visokom snagom dokaza. Čak i rutinski probir na trombofilije kod bolesnika s AIMU-om nije opravdan, a u slučaju dokazanoga hiperkoagulabilnoga stanja antikoagulantna terapija može biti razmotrena, ali ovisno o vrsti bolesti i kliničkim okolnostima (5). U slučaju da se ne primijeni antikoagulantna terapija, preporučuje se primjena antiagregacijske terapije s visokom snagom dokaza (klasa 1, razina dokaza A) (5).

g) Profilaksa venske tromboembolije

Primjena antikoagulantne terapije u ovoj indikaciji također nije u preporukama s visokom razinom dokaza. Jasna je preporuka za primjenu uređaja s intermitentnom kompresijom (ali ne i elastičnih čarapa), no profilaktičke doze heparina (i to primarno LMWH) preporučuju se samo kod nepokretnih bolesnika s ishemijskim moždanim udarom kod kojih postoji visoki rizik razvoja venske tromboembolije, a niski rizik hemoraških komplikacija (13).

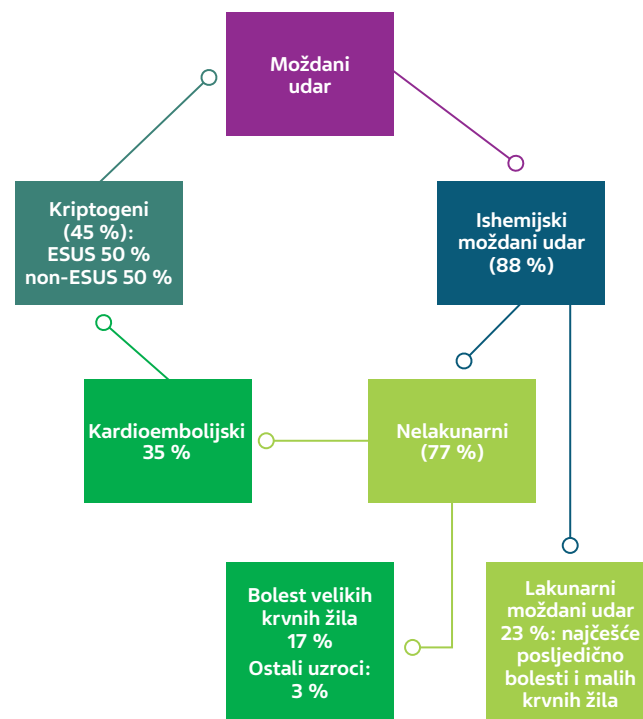
Današnje smjernice za primjenu antikoagulantne terapije kod ishemijskoga moždanog udara

Zbirni prikaz današnjih smjernica za primjenu antikoagulantne terapije, a ovisno o najčešćim uzrocima moždanog udara, prikazan je u tablici 1. (prilagođeno iz: Stroke, 2021., AHA/ASA smjernice) (14). Razmatrajući apsolutnu indikaciju za uvođenje antikoagulantne terapije prema današnjim smjernicama, vidimo da ona s visokom razinom dokaza postoji samo u slučaju kardioembolijskoga moždanog udara te da se još preporuča i kod tromboze cerebralnih venskih sinusa (14). Kod svih ostalih uzroka razvoja AIMU-a antiagregacijska terapija ili ima jasnu prednost ili prednost antikoagulantne terapije nad antiagregacijskom nije dokazana (14). U tu skupinu u ovom trenutku ubrajamo i hiperkoagulabilna stanja, čak i ako su jedini dokazani čimbenik rizika za AIMU kod bolesnika sa sveobuhvatnom i ponavljanim obradom u cilju dokazivanja uzroka moždanog udara. Na slici 1. prikazani su i postotci učestalosti pojedinih uzroka moždanog udara (14) te je iz navedenog vidljivo da danas jasnu preporuku za uzimanje antikoagulantne terapije ima manje od trećine bolesnika s moždanim udarom.

Zaključak

Primjena antikoagulantne terapije u ranoj fazi AIMU-a značajno je izgubila na važnosti te se sve manje spominje u preporukama. Prvenstveno je razlog u povećanom riziku hemoraških komplikacija jer je većina studija uspjela dokazati prednost AK terapije u smanjenju rizika recidiva AIMU-a, ali uz cijenu povišenog rizika krvarenja. Međutim, značajan broj studija i metaanaliza je već starijeg datuma, iz razdoblja kada niti DOAK-i nisu bili u širokoj primjeni, a dodatno veliki broj studija nije bio dizajniran u smislu strogoga uključnog kriterija ovisnog o etiologiji moždanog udara. Vjerujući u činjenicu da je antikoagulantna terapija prvenstveno indicirana za embolijski mehanizam nastanka AIMU-a, nehomogenost ispitivanih skupina u smislu etiologije moždanog udara zasigurno je utjecala i na rezultate ispitivanja. Sukladno tome za očekivati je da će daljnja istraživanja pomoći u razrješavanju dileme odabira anti-trombotske terapije i u ranoj fazi liječenja i u sekundarnoj prevenciji AIMU-a.

SLIKA 1. Prikazana je klasifikacija ishemijskih moždanih udara sukladno učestalosti uzroka



Prilagođeno prema ref. 14.

TABLICA 1. Zbirni prikaz smjernica za primjenu antikoagulantne terapije ovisno o uzroku moždanog udara

KLASA DOKAZA	RAZINA DOKAZA	ETIOLOGIJA MOŽDANOG UDARA	PREPORUČENA TERAPIJA	KOMENTAR
I	B	bolest velikih krvnih žila, intrakranijska stenoza 50 – 99 %	acetilsalicilna kiselina u dozi od 325 mg ima prednost nad varfarinom (VKA)	visoka razina dokaza, no bez razmatranja DOAK-a
I	A	ekstrakranijska simptomatska stenoza visokog stupnja (70 – 99 %)	trombendarrektomija (CEA) ili agresivna medikamentozna terapija (dvojna antiagregacijska + statin)	najviša razina dokaza, no bez razmatranja morfoloških karakteristika plaka
I	A	kardioembolijski MU – nevalvularna FA	antikoagulantna terapija, VKA ili DOAK	najviša razina dokaza, jedina apsolutna indikacija za AK s najvišom razinom dokaza
I	B	valvularna FA i mehanička valvula	antikoagulantna terapija – VKA	apsolutna indikacija za AK, ali VKA
I	B	tromb u lijevom ventrikulu	VKA	visoka razina dokaza
I	C	kardiomiopatija	VKA	nešto niža razina dokaza
Ila	B	ekstrakranijska disekcija	acetilsalicilna kiselina ili VKA	relativno niska razina dokaza, bez jasnog dokaza prednosti jedne terapije nad drugom
Ila	C	hiperkoagulabilna stanja	antiagregacijska terapija	nema čvrstih dokaza za prednost AK
Ila	C	dolihoektazija	antiagregacijska terapija ili antikoagulantna terapija	nema jasnih preporuka

Kratice: VKA – varfarin, DOAK – direktni oralni antikoagulantni lijek, CEA – karotidna endarterektomija, MU – moždani udar, FA – fibrilacija atrijska, AK – antikoagulantna terapija

LITERATURA

1. Shahpouri MM, Mousavi S, Khorvash F, Mousavi SM, Hoseini T. Anticoagulant therapy for ischemic stroke: A review of literature. *J Res Med Sci* 2012;17(4):396–401.
2. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke* 1984;15(5):779–89. DOI: 10.1161/01.str.15.5.779.
3. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355(9211):1205–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02085-7.
4. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279(16):1265–72.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR i sur; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. Erratum in: *Stroke*. 2015;46(2):e54.
6. Seiffge DJ, Goeldlin M. Art of Anticoagulation After Recent Ischemic Stroke. *Stroke* 2020;51(9):2618–9. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.120.030997.
7. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38(2):423–30. DOI: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f.
8. Messé SR, Gronseth GS, Kent DM i sur. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020;94(20):876–85. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009443.
9. Metso TM, Metso AJ, Helenius J i sur. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007;38(6):1837–42. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.479501.
10. Cundiff DK. Anticoagulants for cerebral venous thrombosis: harmful to patients? *Stroke* 2014;45(1):298–304. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.113.003519.
11. Ferro JM, Canhã P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35(3):664–70. DOI: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26.
12. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (Venoport). Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980–1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(3):177–82. DOI: 10.1159/000047635.
13. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2016;1(1):6–19. DOI: 10.1177/2396987316628384.
14. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S i sur. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52(7):e364–e467. DOI: 10.1161/STR.00000000000000375. Erratum in: *Stroke* 2021;52(7):e483–e484.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Zdravka Poljaković, dr. med.
Klinički bolnički centar „Zagreb“,
Klinika za neurologiju
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: zdravka.po@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

25. siječnja 2022./January 25, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. veljače 2022./February 11, 2022

