Přehledový článek | Review article

Periprocedurální antitrombotická medikace u akutní ischemické cévní mozkové příhody řešené katetrizační trombektomií. Přehled

(Periprocedural antithrombotic medication in acute ischemic stroke treated by catheter-based thrombectomy. A review)

Petr Widimský

Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 31. 1. 2015

Přijat: 19. 2. 2015

Dostupný online: 18. 3. 2015

Klíčová slova:

Akutní cévní mozková příhoda

Antiagregační léčba

Antikoagulace

Fibrinolýza

Heparin

Katetrizační trombektomie

Kyselina acetylsalicylová

Trombolýza

Keywords:

Acute stroke

Anticoagulation

Antiplatelet therapy

Aspirin

Catheter-based thrombectomy

Fibrinolysis

Heparin

Thrombolysis

SOUHRN

Tento přehled shrnuje omezené dostupné informace o periprocedurální antitrombotické léčbě před percutánní katetrizační (mechanickou) trombektomií pro akutní ischemickou cévní mozkovou příhodu (CMP), během výkonu a bezprostředně po něm. Dosud bylo na toto téma publikováno jen velmi málo dat. Obecně platí, že kdykoli je tento výkon z klinického hlediska jednoznačně indikován (0–3 hodiny od vzniku CMP, žádné kontraindikace), je nutno bez ohledu na následnou mechanickou trombektomii aplikovat rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA). Pokud se po trombolýze provádí ještě mechanická intervence, nelze v akutní fázi podat ani antikoagulancia, ani antiagregancia. K dispozici nejsou žádné údaje ze studií o periprocedurálním použití antikoagulace nebo protidestičkové léčby u pacientů, u nichž nelze použít fibrinolýzu a je nutno provést samotnou přímou mechanickou trombektomii. Většina center nepodává heparin vůbec nebo jen ve velmi malých dávkách, a jednu dávku kyseliny acetylsalicylové.

© 2015, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

This review summarized limited information known about periprocedural antithrombotic therapy before, during and immediately after percutaneous catheter-based thrombectomy for acute ischemic stroke. Very few data on this topic were published so far. In general, rtPA should be used upfront whenever clinically clearly indicated (0–3 h from stroke onset, absence of contraindications) irrespective of subsequent mechanical thrombectomy. If mechanical treatment follows after thrombolysis, neither anticoagulation, nor antiplatelet agents should be used in the acute phase. No data exist about the periprocedural use of anticoagulation or antiplatelet therapy in patients who cannot receive fibrinolysis and undergo direct mechanical thrombectomy alone. Most centers use no or very low dose heparin and a single dose of aspirin.

Adresa: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC, Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Ruská 87, 100 00 Praha 10, e-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.02.012

Úvod

Intervenční léčba akutní ischemické cévní mozkové příhody (CMP) se pozvolna stává alternativou k trombolýze. Oba výkony se často kombinují („bridging“ trombolýza nebo intraarteriální „lokální“ trombolýza). Mezi různými technickými přístupy k intervenční léčbě převládá – od roku 2012 – trombektomie s použitím speciálních stentů (tzv. stent-retrieverů), kdy americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) již schválil první zařízení tohoto typu (Solitaire® a Trevo®). Existuje velmi omezené množství informací o periprocedurální antiagregační nebo antikoagulační léčbě před katetizační trombektomií (catheter-based thrombectomy, CBT)/během ní/po ní. Cílem tohoto článku je nabídnout přehled dostupných publikovaných informací na toto téma.

Co je a není uvedeno v amerických doporučených postupech?

Snad nejkompexnější dokument na dané téma – americké doporučené postupy pro léčbu akutních cévních mozkových příhod [1] – sice popisuje různé strategie reperfúze a též kriticky popisuje použití antikoagulancií

a antiagregancií jako primární způsob léčby CMP, ne však jako periprocedurální postup během CBT. Pro použití trombolýzy u akutní CMP v období 0–3 hodin od vzniku CMP existuje 22 kontraindikací, pro použití v době 3–4,5 hodiny od začátku příznaků dokonce 27 kontraindikací, a po více než 4,5 hodinách se nedoporučuje intravenózní (systémovou) trombolýzu vůbec provádět (tabulka 1). Mezi významné kontraindikace patří velmi vysoký krevní tlak (kvůli zvýšenému riziku nitrolebního krvácení). Před i.v. aplikací rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA) musí být arteriální krevní tlak nižší než 180/105 mm Hg. U vybraných pacientů (bez kontraindikací), u nichž lze výkon provést do 3 hodin od vzniku CMP (doporučení IA) nebo do 3–4,5 hodiny (doporučení IB), se indikuje i.v. rt-PA v dávce 0,9 mg/kg (maximálně celkem 90 mg). Je zajímavé, že FDA schválil rt-PA pro použití pouze v době 0–3 hodiny od vzniku CMP, ne později. Jinými slovy, v doporučených postupech se uvádí i.v. trombolýza i pro období 3–4,5 hodiny od vzniku CMP, což však FDA neschválil. Podobně není ze strany FDA schválena ani i.a. aplikace rt-PA, která se však ještě před zavedením stent-retrieverů často prováděla jako součást akutní intervence. Dnes, kdy stent-retrievery umožňují rychlejší provedení intervence – a jsou i účinnější – je i.a. aplikace rt-PA vyhrazena pouze pro pacienty s distálnějšími uzávěry, nepřístupnými pro stent-retrievery. Podle doporučených

Tabulka 1 – Kontraindikace trombolytické léčby akutní cévní mozkové příhody [1]

Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
Významné poranění hlavy nebo cévní mozková příhoda v předchozích třech měsících	Pouze mírné nebo rychle odeznívající symptomy cévní mozkové příhody (spontánně ustupující)
Symptomy nasvědčující subarachnoidálnímu krvácení	Těhotenství
Poranění tepny na nestlačitelném místě v předchozích sedmi dnech	Křeče při vzniku akutní CMP s poiktyvým reziduálním neurologickým postižením
Nitrolební krvácení v anamnéze	Větší chirurgický výkon nebo těžké poranění v předchozích 14 dnech
Intrakraniální neoplazma, arteriovenózní malformace nebo aneurysma	Krvácení do trávicího nebo močového traktu v poslední době (v předchozích 21 dnech)
Nitrolební operace nebo chirurgický výkon na páteři v poslední době	Nedávno proběhlý akutní infarkt myokardu (v předchozích třech měsících)
Zvýšený krevní tlak (systolický > 185 mm Hg nebo diastolický > 110 mm Hg)	Věk > 80 let
Aktivní vnitřní krvácení	Těžká cévní mozková příhoda (NIHSS > 25)
Akutní hemoragická diatéza	Užívání perorálního antikoagulancia bez ohledu na hodnotu INR
Počet krevních destiček < 100 000/mm ³	Diabetes a proběhlá ischemická cévní mozková příhoda v anamnéze
Podání heparinu v posledních 48 hodinách vedoucí k abnormálnímu zvýšení aPTT nad horní hranici normálu	Přítomnost ischemické léze postihující více než třetinu teritoria a. cerebri media, prokázaná zobrazovací metodou
Současné užívání antikoagulancia při INR > 1,7 nebo PT > 15 sekund	
Současné užívání přímých inhibitorů trombinu nebo přímých inhibitorů faktoru Xa se zvýšenými hodnotami citlivých laboratorních testů (např. aPTT, INR, počet krevních destiček a ECT; TT nebo příslušná analýza aktivity faktoru Xa)	
Glykemie < 2,7 mmol/l	
CT prokazuje multilobární infarkt (hypodenzita > jedné třetiny mozkové hemisféry)	

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; CMP – cévní mozková příhoda; CT – výpočetní tomografie; ECT – ecarinový test; NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale; TT – trombinový čas.

postupů je třeba pacientům vhodným k použití rt-PA aplikovat jej intravenózně, i pokud se zvažuje endovaskulární léčba (doporučení IA). U akutní CMP hraje celková doba ischemie (od vzniku CMP do reperfuze) mnohem větší úlohu než u infarktu myokardu. Proto je podle doporučených postupů nutno dodržet dobu „door-to-needle“ (od příjezdu do nemocnice do zahájení infuze rt-PA) < 60 minut jako významný parametr kontroly kvality.

Zařízení pro trombektomii (stent-retrievery) mohou být ve snaze o rekanalizaci užitečná, pokud se použijí jak samotná, tak v kombinaci s farmakologickou fibrinolýzou (doporučení IIaB). Provedení samotné mechanické trombektomie je opodstatněné u pacientů s kontraindikovanou i.v. fibrinolýzou (doporučení IIaC). Jak bylo zmíněno již výše, zde citované doporučené postupy neobsahují žádné informace o použití antikoagulancií během CBT u pacientů s kontraindikací trombolýzy. Obecně se urgentní antikoagulace ve snaze zabránit časně recidivě CMP nebo zmírnit důsledky CMP či pro léčbu jiného než cerebrovaskulárního postižení nedoporučuje vzhledem k riziku těžkého nitrolebního krvácení (doporučení IIIA). Antikoagulační léčba do 24 hodin po podání rt-PA se nedoporučuje (doporučení IIIB).

Podobně se neuvádí ani žádné doporučení pro periprocedurální použití antiagregancií. Nedoporučuje se používat kyselinu acetylsalicylovou (ASA) jako náhradu jiných akutních intervencí (doporučení IIIB) a rovněž se nedoporučuje její použití v přídatné léčbě do 24 hodin po i.v. aplikaci rt-PA (doporučení IIIC). Perorálně lze ASA začít podávat během 24–48 hodin po vzniku CMP (doporučení IA). Užitečnost clopidogrelu u akutní ischemické CMP není jednoznačně prokázána; v tomto směru je nutno provádět další výzkum (doporučení IIbC). Intravenózní aplikace inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa trombocytů (GPIIb/IIIa) se nedoporučuje (doporučení IIIB). V tabulce 2 jsou ve stručné formě uvedeny vybrané zásadní informace z doporučených postupů American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) týkající se antitrombotické léčby.

Podobně jako v případě doporučených postupů AHA/ASA nepřináší žádné informace o periprocedurální antikoagulační nebo antiagregační léčbě ani významný konsensuální dokument osmi odborných společností týkající se katetrizačních intervencí u akutní CMP [2].

Periprocedurální léčba v publikovaných studiích a registrech

Jeden z největších evropských registrů – bernský registr – obsahuje údaje o 227 pacientech, u nichž byla během jednoho roku provedena CBT. Symptomatické nitrolební krvácení se vyskytlo u 9,7 % a asymptomatické u 15 % pacientů. Bohužel nejsou k dispozici žádné informace o periprocedurálním použití antitrombotické medikace [3]. Do nedávno publikované přelomové nizozemské studie MR CLEAN bylo zařazeno 500 pacientů, přičemž 233 z nich bylo randomizováno do skupiny s mechanickou intervencí. U 89 % pacientů byla ještě před randomizací provedena trombolýza, nejsou však k dispozici žádné publikované informace o periprocedurálním použití antikoagulancií nebo antiagregancií [4].

Malý monocentrický registr s pouhými 23 po sobě jdoucími případy emergentní implantace stentu do karotid s následnou mechanickou trombektomií zjistil úspěšnou implantaci ve všech případech a obnovení průtoku TICI (thrombolysis in cerebral infarction) 2a/2b/3 v 91 % případů. Symptomatické nitrolební krvácení (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) se vyskytlo u 5/23 pacientů (22 %). Ze 13 pacientů, jimž byla podána nasycovací dávka abcximabu během výkonu, došlo k sICH u 4/13 (31 %) oproti 1/10 (10 %) bez aplikace abcximabu. U sedmi pacientů s i.v. aplikací tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) se sICH nevyskytlo ani jednou. Devadesátidenní mortalita dosáhla 9/23 (39 %). Všichni pacienti se sICH byli starší než věkový medián [5]. Ve velkém monocentrickém registru 471 pacientů s chirurgickým výkonem na karotidách byl srovnán

Tabulka 2 – Antitrombotická léčba u akutní cévní mozkové příhody (modifikováno z [1])

	Akutní ischemická cévní mozková příhoda léčená farmakoterapií bez intervence (prvních 24 hodin)	Periprocedurální léčba před intervencí/během intervence (CBT)
rt-PA	Ano: během 0–3 (–4,5) hodiny po vzniku cévní mozkové příhody, pokud není přítomna kontraindikace	Ano: jako „bridging therapy“ nebo jako intraarteriální podání (FDA i.a. aplikaci neschválil)
Heparin	Akutní antikoagulace není třeba	Ne u pacientů po aplikaci rt-PA Použití heparinu u pacientů léčených mechanickou trombektomií (bez podání lytik) je nutno dále zkoumat
Kyselina acetylsalicylová	Ne jako akutní léčba, ne během 24 hodin po rt-PA Ano jako perorální sekundární prevence zahájená za 24–48 hodin	Ne u pacientů po aplikaci rt-PA Použití ASA u pacientů léčených mechanickou trombektomií (bez podání lytik) je nutno dále zkoumat
Clopidogrel	Omezené množství informací, nutný další výzkum	Žádné informace
Inhibitory GP IIb/IIIa	Ne	Ne

ASA – kyselina acetylsalicylová; CBT – katetrizační trombektomie; FDA – americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv; GP IIb/IIIa – glykoproteinové receptory IIb/IIIa trombocytů; rt-PA – rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu.

jejich výsledný stav po použití samotné ASA versus kombinace ASA + clopidogrel [6]. Při rozdělení podle indikací byla mortalita pacientů s *asymptomatickým* postižením karotických tepen, u nichž byla použita duální antiagregační léčba, vyšší než při podání samotné ASA (47 %, resp. 40 %; $p = 0,05$), zatímco u pacientů se *symptomatickým* postižením karotických tepen bylo po podání duální antiagregační léčby zaznamenáno statisticky nevýznamné snížení mortality (38 %, resp. 39 %; $p = 0,53$). Ani v nejnovější studii [7] se stent-retrievery nebyly uvedeny podrobné informace o antitrombotické léčbě. V článku bylo pouze uvedeno, že „podání lytika a/nebo systémová antikoagulace se prováděly dle úvahy ošetřujícího lékaře“. Ve studii TREVO bylo u pacientů bez jednoznačné potřeby antikoagulancií a antiagregancií pouze doporučeno přerušit jejich podávání na 24 hodin po trombektomii. Jako výřazovací kritérium bylo definováno podání heparinu během předchozích 48 hodin s aktivovaným parciálním tromboplastinovým časem (aPTT) dvakrát vyšším než normální hodnota. U 60 % pacientů byla před endovaskulárním výkonem provedena i.v. trombolýza. Periprocedurální antitrombotická léčba spočívala v i.a. aplikaci rt-PA v 10 % a inhibitorů GP IIb/IIIa v 5 % případů [8]. V jedné studii [9] nebyly během mechanické trombektomie vůbec použity ani i.v. heparin, ani i.a. fibrinolytika, a to ani při neúspěšném pokusu o rekanalizaci. V případě potřeby implantace stentu sestávala antiagregační léčba z i.v. podání ASA v dávce 500 mg během výkonu a o zahájení duální antiagregační léčby se uvažovalo po kontrolním CT vyšetření za 24 hodin, pokud se nepředpokládaly jakékoli závažné krvácivé komplikace. Pacientům léčeným přímou CBT byla v jedné turecké studii [10] na oddělení urgentního příjmu podávána ASA v dávce 100 mg ještě před CBT. Během intervenčního výkonu pro CMP se rutinně podával heparin jako bolus 2 000 j. Během 24 hodin po výkonu se již žádné další antiagregancium ani heparin nepodávaly. Čtyřicet hodin po výkonu bylo provedeno vyšetření CT nebo MR; pokud nebylo zjištěno krvácení, podávala se ASA v dávce 300 mg/den.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů
Žádný střet zájmů.

Financování
Univerzita Karlova, projekt P35.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace
Protože jde o přehledový článek, žádné stanovisko etické komise není nutné.

Literatura

- [1] E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams, et al., on behalf of AHA/ASA, Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke, *Stroke* 44 (2013) 870–947.
- [2] D. Sacks, C.M. Black, C. Cognard, et al., American Society of Neuroradiology; Canadian Interventional Radiology Association; Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy; Society of Vascular and Interventional Neurology, Multisociety consensus quality improvement guidelines for intraarterial catheter-directed treatment of acute ischemic stroke, from the American Society of Neuroradiology, Canadian Interventional Radiology Association, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy, and Society of Vascular and Interventional Neurology, *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 24 (2013) 151–163.
- [3] P.P. Gratz, S. Jung, G. Schroth, et al., Outcome of standard and high-risk patients with acute anterior circulation stroke after stent retriever thrombectomy, *Stroke* 45 (2014) 152–158.
- [4] O.A. Berkhemer, P.S. Fransen, D. Beumer, et al., MR CLEAN Investigators, A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke, *New England Journal of Medicine* 372 (2015) 11–20.
- [5] D.V. Heck, M.D. Brown, Carotid stenting and intracranial thrombectomy for treatment of acute stroke due to tandem occlusions with aggressive antiplatelet therapy may be associated with a high incidence of intracranial hemorrhage, *Journal of Neurointerventional Surgery* 7 (2015) 170–175.
- [6] F. Alcocer, Z. Novak, B.R. Combs, et al., Dual antiplatelet therapy (clopidogrel and aspirin) is associated with increased all-cause mortality after carotid revascularization for asymptomatic carotid disease, *Journal of Vascular Surgery* 59 (2014) 950–955.
- [7] W. Humphries, D. Hoit, V.T. Doss, et al., Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke, *Journal of Neurointerventional Surgery* 7 (2015) 90–94.
- [8] O. Jansen, J.M. Macho, M. Killer-Oberpfalzer, et al., TREVO Study Group, Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: results from the TREVO study, *Cerebrovascular Diseases* 36 (2013) 218–225.
- [9] G. Gascou, K. Lobotesis, P. Machi, et al., Stent retrievers in acute ischemic stroke: complications and failures during the perioperative period, *American Journal of Neuroradiology* (October) (2013), <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3746>.
- [10] O. Ozdemir, S. Giray, Z. Arlier, et al., Predictors of a good outcome after endovascular stroke treatment with stent retrievers, *Scientific World Journal* (2014), Article ID 403726 (in press).

Z anglického originálu přeložil Mgr. René Prahel.