

Άρθρο Ανασκόπησης

Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή Μετά από Αγγειοπλαστική Στεφανιαίων σε Ασθενείς με Μεταλλική Προσθετική Βαλβίδα

ΠΕΤΡΟΣ Σ. ΔΑΡΔΑΣ, ΝΙΚΟΣ Ε. ΜΕΖΙΑΗΣ, ΒΛΑΣΗΣ Ν. ΝΙΝΙΟΣ

Καρδιοχειρουργικό Ινστιτούτο Θεσσαλονίκης, Κλινική Αγίου Λουκάς, Θεσσαλονίκη

Εκ μέρους της ομάδας εργασίας βαλβιδικών παθήσεων

Λέξεις ευρετηρίου:
Αντιαιμοπεταλιακή
αγωγή, μεταλλική
βαλβίδα,
αγγειοπλαστική.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
15 Μαΐου 2007
Ημερ. αποδοχής:
10 Ιουνίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Πέτρος Σ. Δάρδας

Βίτσι 21, Πανόραμα
552 36 Θεσσαλονίκη
Αθήνα, Ελλάδα
e-mail:
pdardas@otenet.gr

Η βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) συνίσταται στο συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης για την αποφυγή υποξείας ή όψιμης θρόμβωσης.¹⁻³ Η βέλτιστη, όμως, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων με τοποθέτηση stent δεν έχει ξεκαθαρίσει στη διεθνή βιβλιογραφία. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα ενδείκνυται σε συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου, καθώς και σε ασθενείς με εμβολικό επεισόδιο παρά την πλήρη αντιπηκτική αγωγή.⁴ Η προσθήκη ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης στην αντιθρομβωτική αγωγή καθίσταται απαραίτητη στους ασθενείς αυτούς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων με τοποθέτηση stent, ανξάνει όμως τις πιθανότητες αιμορραγίας.⁵⁻⁷ Η διατήρηση της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι απαραίτητη, ενώ η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ειδικά σε ασθενείς με επικαλυμμένα stents αυξάνει τον κίνδυνο υπο-

ξείας ή όψιμης θρόμβωσης του stent.^{8,9} Στο παρόν άρθρο θα γίνει ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις μελέτες που αφορούν την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων με τοποθέτηση stent.

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Πριν από την καθιέρωση των θειοπυριδινών, ο συνδυασμός ασπιρίνης και αντιπηκτικής αγωγής (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) αποτελούσε την συνήθη αντιθρομβωτική αγωγή μετά από τοποθέτηση stent. Ο παραπάνω συνδυασμός χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα σε ορισμένους ασθενείς μετά από τοποθέτηση stent, στους οποίους η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών είναι ούτως ή άλλως απαραίτητη. Τέσσερις τυχαίοποιημένες μελέτες (ISAR, FANTASTIC, STARS και MATTIS) κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και τικλοπιδίνης υπερτερεί του συνδυασμού ασπιρίνης και αντιπηκτικής αγωγής στην πρόληψη θρόμβωσης του stent.^{10,11} Πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρει ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και αντιπηκτικής αγωγής συνοδεύεται όχι μό-

νον από αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent, αλλά και από αύξηση της συχνότητας αιμορραγικών επιπλοκών.¹² Για το λόγο αυτό ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης αποτελεί πλέον την καθιερωμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από τοποθέτηση stent σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων.¹³ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με επικαλυμμένα stents ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης θα πρέπει να διατηρηθεί για τουλάχιστον 12 μήνες, ενώ σε ασθενείς χωρίς επικαλυμμένα stents ο παραπάνω συνδυασμός μπορεί να διακοπεί 1 μήνα μετά την αγγειοπλαστική. Είναι επίσης δεδομένο ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης δεν μπορεί να υποκαταστήσει την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, όχι μόνον σε ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα - όπου ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου είναι ιδιαίτερα αυξημένος - αλλά και σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, όπως κατέδειξε η πρόσφατη μελέτη ACTIVE-W.¹⁴

Μέχρι σήμερα υπάρχουν μικρές μόνον επιδημιολογικές μελέτες, που αφορούν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων και αφορούν κυρίως τις αιμορραγικές επιπλοκές. Ο Orford και συν., έδειξαν αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές (9,2%) σε 66 ασθενείς υπό τριπλή αγωγή.⁵ Άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε ποσοστό 6.6% μειζόνων αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς υπό τριπλή αγωγή.¹⁵ Μελέτη που αφορά ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε περίπου διπλάσια αύξηση αιμορραγίας μετά την τριπλή αγωγή.¹⁶ Μελέτη που αφορά παρακολούθηση ενός έτους, έδειξε πολύ μεγάλο ποσοστό μεταγρίσεων στους ασθενείς αυτούς.¹⁷ Από την άλλη πλευρά, η βραχείας διάρκειας τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή δε συνδυάστηκε με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά αιμορραγιών (2%), όπως έδειξαν δύο πρόσφατες μικρές μελέτες.^{18,19} Θα πρέπει στο σημείο αυτό να τονιστεί ότι μόνον οι μειζονες αιμορραγικές επιπλοκές θα έπρεπε να μας ανησυχήσουν, καθώς μόνιμη διακοπή της ασπιρίνης ή της κλοπιδογρέλης μετά από μία ελάχιστος σημασίας παροδική αιμορραγία μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent, ιδιαίτερα εάν αυτό είναι επικαλυμμένο.²⁰

Η μεγαλύτερη μέχρι στιγμής μελέτη που αφορά τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων έγινε από τον Karjalainen και συν.²¹ Είναι αναδρομική μελέτη και αφορά 239 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων υπό πλήρη αντιπηκτική αγωγή. Η συχνότερη αιτία της χρόνιας λήψης αντιπηκτικής αγω-

γής ήταν η κολπική μαρμαρυγή. Επικαλυμμένα stents χρησιμοποιήθηκαν μόνο στο 40% των ασθενών. Τριπλή αγωγή (χαμηλή δόση ασπιρίνης, κλοπιδογρέλη και βαρφαρίνη) χορηγήθηκε στους μισούς περίπου ασθενείς (48%), η διάρκεια όμως της αγωγής με κλοπιδογρέλη ήταν σημαντικά μικρότερη από την ομάδα ελέγχου ασθενών, που ακολούθησαν μόνο διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Βαρφαρίνη με ασπιρίνη, βαρφαρίνη με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη με κλοπιδογρέλη χορηγήθηκαν στο 15%, 21% και 16% των υπολοίπων ασθενών αντίστοιχα. Η βαρφαρίνη βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα των καταληκτικών σημείων της μελέτης (θάνατος, έμφραγμα, επαναγγείωση αγγείου στόχου ή θρόμβωση του stent) σε διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Ανεξάρτητα από τη συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η θνητότητα έτους βρέθηκε να είναι 5 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς υπό βαρφαρίνη. Η βαρφαρίνη επίσης συνδυάστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Ο συνδυασμός βαρφαρίνης με ασπιρίνη βρέθηκε να προκαλεί αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης του stent κυρίως την πρώτη εβδομάδα μετά από την αγγειοπλαστική (15,2%). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, δύο μόνον ασθενείς υπό τριπλή αγωγή (1,9%) παρουσίασαν θρόμβωση του stent, στον ένα δε από τους ασθενείς αυτούς η θρόμβωση συνέβη 16 ημέρες μετά τη διακοπή της κλοπιδογρέλης. Μειζονες αιμορραγικές επιπλοκές ήταν συχνότερες στους ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμό βαρφαρίνης με κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό τριπλή αγωγή (αντανακλώντας την βραχύτερη περίοδο χορήγησης κλοπιδογρέλης στους ασθενείς υπό τριπλή αρχικά αγωγή). Τέλος στους ασθενείς, στους οποίους έγινε διακοπή βαρφαρίνης και συνέχισαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, τα ποσοστά εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν ιδιαίτερα αυξημένα. Η παραπάνω μελέτη δείχνει ότι, ανεξάρτητα από την επιλογή της αντιαιμοπεταλιακής - αντιθρομβωτικής αγωγής, ασθενείς που χρήζουν χρόνιας αγωγής με αντιπηκτικά δεν εμφανίζουν απόλυτα ικανοποιητικά μακροχρόνια αποτελέσματα. Φαίνεται ότι η τριπλή αγωγή (συνδυασμός ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης και αντιπηκτικής αγωγής) δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα, όσον αφορά την πρόληψη της θρόμβωσης του stent. Επιπλέον ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας υπό τριπλή αγωγή δεν ήταν ιδιαίτερα σημαντικός στην παραπάνω μελέτη, πιθανόν λόγω βραχύτερης διάρκειας της αγωγής με κλοπιδογρέλη. Αυτό βέβαια σημαίνει ότι η τριπλή αγωγή θα πρέπει να ακολουθείται για σύντομο σχετικά διάστημα. Ως εκ τούτου η χρήση επικαλυμμένων stents στους ασθενείς που χρήζουν

μόνιμης αντιπηκτικής αγωγής, όπως είναι οι ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα, έχει ορισμένα μειονεκτήματα, καθώς η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δε μπορεί να συνεχιστεί για μακρύ χρονικό διάστημα. Εναλλακτικοί συνδυασμοί είναι η ασπιρίνη με κλοπιδογρέλη, η βαρφαρίνη με ασπιρίνη ή η βαρφαρίνη με κλοπιδογρέλη. Στην παραπάνω όμως μελέτη, ο συνδυασμός βαρφαρίνης με ασπιρίνη εμφάνισε ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης του stent, ενώ ο συνδυασμός βαρφαρίνης με κλοπιδογρέλη προκάλεσε αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές. Η διακοπή βέβαια της αντιπηκτικής αγωγής εκθέτει τους ασθενείς αυτούς και ιδιαίτερα τους ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα σε πολύ μεγάλο κίνδυνο εγκεφαλικού θρομβωτικού επεισοδίου. Έτσι διαφαίνεται από την παραπάνω μελέτη ότι η τριπλή αγωγή εμφανίζεται να έχει τα περισσότερα πλεονεκτήματα ωφέλειας/κινδύνου σε σχέση με τις λοιπές αγωγές, με την προϋπόθεση ότι η προσθήκη κλοπιδογρέλης θα πρέπει να διακόπτεται σχετικά σύντομα.

Συμπεράσματα

Με βάση τις μέχρι τώρα μελέτες, δεν θα μπορούσαμε να οδηγηθούμε σε επίσημες οδηγίες, που θα αφορούν την χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων και χρήζουν μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής λόγω μεταλλικής προσθετικής βαλβίδας. Θα πρέπει όμως να επιστημονούμε τα εξής:

1. Η τριπλή αγωγή, συμπεριλαμβανομένου του διπλού αντιαιμοπεταλιακού σχήματος με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, φαίνεται να παρέχει τα καλύτερα μέχρι στιγμής αποτελέσματα.
2. Για αποφυγή μειζόνων αιμορραγικών επιπλοκών θα πρέπει η κλοπιδογρέλη να διακόπτεται σχετικά σύντομα και ως εκ τούτου η χρήση επικαλυμμένων stents θα πρέπει να αποφεύγεται όσο το δυνατόν περισσότερο στους ασθενείς αυτούς.
3. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να ακολουθήσουν μακροχρόνια τριπλή αγωγή λόγω πολύ αυξημένου κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές, ο συνδυασμός αντιπηκτικής αγωγής-κλοπιδογρέλης φαίνεται να παρέχει τα καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με το συνδυασμό αντιπηκτικής αγωγής-ασπιρίνης.
4. Κατά τη διάρκεια της τριπλής αγωγής το INR θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και θα πρέπει να διατηρείται στη χαμηλότερη επιθυμητή τιμή.
5. Είναι σαφές ότι χρειαζόμαστε μεγάλες τυχαioποιημένες μελέτες, για να εξάγουμε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

1. Mishkel G, Aguirre F, Ligon R, Rocha – Singh K, Lukore C: Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1884-1890.
2. Muller C, Buttner H, Petersen J, Roskamm H: A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary – artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-593.
3. Bertrand M, Rupprecht H, Urban P, Gershlick A: Double – blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
4. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007; 28: 230-268.
5. Orford JL, Fasseas P, Melby S, Burger K, Steinhubl SR, Holmes DR, et al: Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-467.
6. Silber S, Arbertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al: Task Force for Percutaneous coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
7. Mishkel G, Aguirre F, Ligon R, Rocha – Singh K, Lucore C: Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1884-1890.
8. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
9. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, Van Mieghem C, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, et al: Thirty – day incidence and six - month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 947-953.
10. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al: Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
11. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, et al: A clinical trial comparing three antithrombotic – drug regimens after coronary – artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
12. Rubboli A, Milandri M, Castelvetri C, Cosmi B: Meta – analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101-106.
13. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz J: Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 576S-599S.

14. Conolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
15. Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergman G, Parikh M, Naidu S, et al: Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 162-164.
16. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L: Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784-789.
17. Mattichak SJ, Reed PS, Gallagher MJ, Boura JA, O' Neill WW, Kahn JK: Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2005; 18: 163-166.
18. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, Shachar L, Battler A, Hasdai D. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Jul; 68: 56-61.
19. Konstantino Y, Iakobishvili Z, Porter A, Sandach A, Zahger D, Hod H: Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology* 2006; 105: 80-85.
20. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al: BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006 Dec 19; 48: 2584-2591.
21. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, et al: Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007 Mar; 28: 726-732.