

Επιστολή προς τη Σύνταξη

Αγγειοπλαστική με Εμφύτευση Stent σε Ασθενείς οι Οποίοι Λαμβάνουν Αντιπηκτικά

ΗΛΙΑΣ ΚΑΡΑΜΠΙΝΟΣ

Καρδιολογικό Τμήμα «Ευρωκλινική Αθηνών»

Διάβασα με πολύ ενδιαφέρον την ανασκόπηση από τους Δάρδα και συν.¹ σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα οι οποίοι υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων. Οι συγγραφείς στην πραγματικότητα πραγματεύονται τμήμα ενός σημαντικού και ολοένα συχνότερα απαντώμενου προβλήματος στην καθημέρα κλινική πράξη: την ανάγκη αγγειοπλαστικής και αναγκαστικής συγχορήγησης αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ιδίως σήμερα στην εποχή των stents «τα οποία απελευθερώνουν φάρμακο» (D.E.S., Drug Eluting Stents) σε ασθενείς οι οποίοι είναι σε χρόνια αντιπηκτική αγωγή, λόγω κυρίως είτε χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής είτε μεταλλικής προσθετικής βαλβίδας. Έτσι νομίζω ότι το άρθρο θα μπορούσε να πραγματευόταν γενικότερα το θέμα: «αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτικά».

Η ανατύπωση της βιβλιογραφίας από τους συγγραφείς αναδεικνύει σαφώς την παραδόξως έλλειψη μεγάλων μελετών, όχι μόνο τυχαιοποιημένων αλλά ακόμη και αναδρομικών, επί του θέματος, η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί στην ετερογένεια του πληθυσμού αυτού και κατά επέκταση των θεραπευτικών στόχων. Είναι γεγονός ότι οι ασθενείς αυτής

της κατηγορίας έχουν εξ ορισμού ένα επαυξημένο κίνδυνο για μείζονα συμβάματα ο οποίος ποικίλει ανάλογα με την νόσο και τα άλλα συμπαραμαρτούντα νοσήματα και συνεπώς αποτελούν μια ετερογενή ομάδα. Για παράδειγμα σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και σε ασθενείς με προσθετική μεταλλική βαλβίδα, ο κίνδυνος και η ισχύς της αντιπηκτικής αγωγής (ιδανικό επίπεδο INR) γενικά διαφέρει, επηρεάζεται όμως σημαντικά από το ιστορικό προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακής ανεπάρκειας και βεβαίως από την θέση της προσθετικής μεταλλικής βαλβίδας (αορτή ή μιτροειδής). Επιπλέον όσο αυξάνει η ισχύς της αντιπηκτικής αγωγής και η παράλληλη λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ο αιμορραγικός κίνδυνος αυξάνει.

Που βρισκόμαστε σήμερα; Κατά πρώτον, όπως πολύ ορθά τονίζουν οι συγγραφείς είναι ξεκαθαρισμένο ότι η εμφύτευση stents θα πρέπει να συνοδεύεται από διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για βραχύ διάστημα (1-2 μήνες) αν πρόκειται για «γυμνά» (bare metal) stents και για μακρύ διάστημα ή και επ'απειρον αν πρόκειται για DES, ενώ τα αντιπηκτικά δεν έχουν καμία θέση όπως έχει τεμκηρωθεί από παλαιότερες μελέτες.^{2,3} Κατά δεύτερον είναι επίσης ξεκαθαρισμένο ότι οι ασθενείς με προσθετική μεταλλική βαλ-

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Ηλίας Καραμπίνος

Σολωμού 17,
111 47 Γαλάτσι, Αθήνα
e-mail:
iliaskk@in.gr

βίδα θα πρέπει σαφώς να λαμβάνουν αντιπηκτικά. Κατά τρίτον, ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν αντιπηκτικά, όμως είναι γνωστό από παλαιότερες μελέτες ότι η ασπιρίνη έχει θέση σε δόση 325mg -όμως όχι 100mg- παρέχοντας όμως την μισή αποτελεσματικότητα από ότι τα αντιπηκτικά. Η μελέτη ACTIVE⁴ ξεκαθάρισε ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 100mg και κλοπιδογέλη υστερεί συγκριτικά με τα αντιπηκτικά, δεν απάντησε όμως αν έχει κάποια αποτελεσματικότητα, καθότι από τον σχεδιασμό της μελέτης ήταν ανήθικο να υπάρξει ομάδα ελέγχου χωρίς αγωγή.

Αντιθέτως μέχρι σήμερα δεν έχει ξεκαθαρισθεί αν και σε ποιό βαθμό σε ασθενείς οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνουν υποχρεωτικά αντιπηκτικά (ξεχωριστά για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα στην αορτή, ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα στην μιτροειδή), το θεραπευτικό αποτέλεσμα παραμένει ίδιο εφόσον ελαττωθεί η ισχύς της αντιπηκτικής αγωγής (ο θεραπευτικός στόχος του INR) με την παράλληλη λήψη αντιαιμοπεταλιακών ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης. Επιπροσθέτως, δεν έχει απαντηθεί αν ο θεραπευτικός αυτός συσχετισμός θα προσέφερε όφελος σχετικά με την ελάττωση του αιμορραγικού κινδύνου, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Κατά συνέπεια θα πρέπει να τονισθεί ότι μέχρι σήμερα ασφαλείς πρακτικές βασισμένες στην «μαρτυρία» (evidence-based) δεν υπάρχουν και η κλινική κρίση-στάση θα πρέπει να βασισθεί σε μια επαγωγική ή συνεπαγωγική εφαρμογή (extrapolation) επί δεδομένων άλλων μελετών. Τυχατοποιημένες μελέτες οι οποίες να παρέχουν δυνατότητα εξαγωγής επαγωγικών (extrapolation) συμπερασμάτων αναφορικά με την δυνατότητα ελάττωσης της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με παράλληλη λήψη αντιαιμοπεταλιακών σπανίζουν και αναφέρονται μόνο σε πληθυσμούς ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Η παλαιότερη μελέτη AFASAK⁵ έδειξε ότι ο συνδυασμός χαμηλής δόσης αντιπηκτικού (INR < 1,5) με ασπιρίνη υστερεί σε αποτελεσματικότητα από την κανονική δόση αντιπηκτικού (INR = 2-3) χωρίς παράλληλη ελάττωση του αιμορραγικού κινδύνου. Μια πιο πρόσφατη όμως, αρκετά σημαντική, αντίστοιχη μελέτη από τους Perez-Gomez et al υπήρξε η μελέτη NASPEAF (National Trial for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation)⁶ η οποία εξέτασε την υπόθεση αν η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα σε ένα σχήμα αντιπηκτικής αγωγής μέτριας έντασης θα βελτιώνει τη θνησιμότητα και τα μη θα-

νατηφόρα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου για τέτοια συμβάματα, χωρίς παράλληλη αύξηση των αιμορραγιών. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε ασθενείς με χρόνια ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο βάσει της ταξινόμησης κινδύνου με το σύστημα CHADS (ήτοι Score CHADS > 1). Η ομάδα υψηλού κινδύνου συμπεριέλαβε 495 ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και/ή στένωση μιτροειδούς. Η ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου συμπεριέλαβε 714 ασθενείς χωρίς στένωση μιτροειδούς ή προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Χορηγήθηκε triflusal, ένα φάρμακο ανάλογο με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δόσεις 600mg ημερησίως -ισοδύναμο με 300mg ασπιρίνης ημερησίως- και ασενοκουμαρόλη (αντιπηκτική αγωγή). Στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μόνο, αντιπηκτικής αγωγής με INR στόχο 2-3 και συνδυασμένης θεραπείας με triflusal και ασενοκουμαρόλη με INR στοχο 1,25-2. Αντιθέτως, στην ομάδα υψηλού κινδύνου οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε αντιπηκτική αγωγή με INR στόχο 2-3 είτε σε συνδυασμένη θεραπεία με triflusal και INR 1,4-2,4. Στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου τα ετήσια ποσοστά για θάνατο ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 3,82% στην ομάδα του triflusal, 2,75% στην ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής και 0,92% στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας, ενώ αντιστοίχως τα ετήσια ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας ήταν 0,35%, 1,8% και 2,44%. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου τα ετήσια ποσοστά για θάνατο ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 4,76% στην ομάδα με αντιπηκτική θεραπεία μόνο και 2,44% σ' εκείνη του συνδυασμού triflusal και αντιπηκτικής αγωγής, ενώ αντιστοίχως τα ετήσια ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας ήταν 2,1% και 2,1%. Η μελέτη αυτή έδωσε το επαγωγικό (extrapolation) ενθαρρυντικό μήνυμα ότι ακόμη και ασθενείς υψηλού κινδύνου, στους οποίους η ελάττωση του κινδύνου βασίζεται στην συνεχή χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (όπως ασθενείς με προσθετική μεταλλική βαλβίδα τουλάχιστον στην θέση της αορτής), μπορούν να έχουν ίδιο ή/και επιπρόσθετο όφελος αν ελαττωθεί η ισχύς της αντιπηκτικής αγωγής (στόχος INR) μαζί με συγχορήγηση ανάλογου ασπιρίνης σε δόση 300mg/ημέρα. Κατά συνέπεια, λαμβάνοντας υπόψη την μελέτη NASPEAF και δεδομένα παρατήρησης από διάφορες μελέτες όπου η συγχο-

ρήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ασπιρίνης 100mg και παραγώγου θειενοπυριδινών δεν διαφέρει στα αιμορραγικά συμβάματα, συγκριτικά με την χορήγηση ασπιρίνης >300mg, είναι λογικό να αναμένει κανείς ενθαρρυντικά αποτελέσματα από μια τυχαίοποιημένη μελέτη όπου θα ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελάττωσης της ισχύς της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς οι οποίοι πρέπει να λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και αντιπηκτικά. Βέβαια όλες αυτές οι υποθέσεις βασίζονται στην απουσία ιστορικού προηγούμενου αιμορραγικού επεισοδίου, η σημασία του οποίου είναι καταλυτική στην πρόβλεψη νέου αιμορραγικού επεισοδίου στους ασθενείς αυτούς.

Τα συμπεράσματα των συγγραφέων, με τα οποία γενικά συμφωνώ, βασίστηκαν μόνο στην μελέτη από τους Karjalainen et al⁷ η οποία προσεγγίζει το θέμα αναδρομικά. Η μελέτη αυτή όμως αν και μελέτησε ομάδα ασθενών με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και αντιπηκτική, ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και οι ασθενείς ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή για κολπική μαρμαρυγή και όχι για προσθετική μεταλλική βαλβίδα. Παράλληλα αξίζει να αναφερθούν δύο άλλες αναδρομικές μελέτες οι οποίες προσέγγισαν το ίδιο θέμα και οι οποίες κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα.^{8,9}

Η πρώτη μελέτη ήταν μια καναδέζικη μελέτη από τους Bugely et al⁸ και η οποία εξέτασε τα αιμορραγικά συμβάματα σε 21.443 ηλικιωμένους ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, χωρίζοντάς τους σε 5 κατηγορίες ανάλογα με το εάν ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά ή συνδυασμό αυτών: μόνο ασπιρίνη, ασπιρίνη και θειενοπυριδίνες (κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη), μόνο γουαρφαρίνη, ασπιρίνη και γουαρφαρίνη, τριπλός συνδυασμός ασπιρίνης θειενοπυριδίνης και γουαρφαρίνης. Συνολικά 1428 (7%) ασθενείς είχαν επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας. Οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ασπιρίνη είχαν πιθανότητα 0,03 για κάθε ασθενο-έτος, αυτοί με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή 0,07 για κάθε ασθενο-έτος, αυτοί με αντιπηκτική αγωγή 0,08 για κάθε ασθενο-έτος και αυτοί με τον τριπλό συνδυασμό 0,09 για κάθε ασθενο-έτος. Ο σχετικός κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν μόνο ασπιρίνη ήταν 1,65 για την ομάδα των ασθενών με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 1,92 για την ομάδα της γουαρφαρίνης. Σημειώνεται ότι από τους 141 ασθενείς με τον τριπλό συνδυασμό μόνο 1 εκδήλωσε μείζονα αιμορραγία. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο τριπλός συνδυασμός ασπιρί-

νης θειενοπυριδίνης και γουαρφαρίνης αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο, όχι όμως αξιόλογα και σημαντικά.

Η δεύτερη μελέτη προέρχεται από το διεθνές Registry GRACE για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (Πολυκεντρική Καταγραφή σε Ευρώπη και Αμερική), όπου οι Nguyen et al⁹ δημοσίευσαν δεδομένα επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας σε παρακολούθηση 6 μηνών από 800 ασθενείς στους οποίους εμφυτεύθηκε τουλάχιστον ένα stent και οι οποίοι ελάμβαναν όλοι γουαρφαρίνη και είτε μονή αντιαιμοπεταλιακή (220 ασθενείς) είτε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (580 ασθενείς). Η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρξε διαφορά τόσο στην θνητότητα/οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όσο και στα επεισόδια αιμορραγίας μεταξύ των δύο ομάδων γουαρφαρίνης, ήτοι με συνδυασμό μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Επιπροσθέτως καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα της γουαρφαρίνης με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μεταξύ του σκέλους της ασπιρίνης και των θειενοπυριδινών (κλοπιδογρέλης ή τικλοπιδίνης).

Είναι λογικό ότι ένεκα της γηράνσεως του πληθυσμού και συνυπαρχουσών νοσημάτων τα οποία αυξάνουν υπερβολικά τον εγχειρητικό κίνδυνο της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (EUROSCORE > 25%), σε ασθενείς με χρόνια αντιπηκτική αγωγή και ανάγκη επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων, η αγγειοπλαστική θα προβάλλει όλο και συχνότερα ως δελεαστική εναλλακτική λύση, ακόμη και αν το τελικό αποτέλεσμα δεν είναι η πλήρης επαναιμάτωση. Θεωρώ ότι μέχρι να έχουμε περισσότερα στοιχεία είτε από μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη είτε από μεγάλα Registries, τα οποία θα απαντούν στα ερωτήματα αυτά, θα πρέπει σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτικά και χρειάζεται να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent, να αξιολογούμε επισταμένα και να σταθμίζουμε τον αιμορραγικό κίνδυνο, την πραγματική ανάγκη επαναιμάτωσης και το πραγματικό όφελος από την εμφύτευση Drug Eluting Stents.

Βιβλιογραφία

1. Δάρδας Π, Μεζύλης Ν, Νινιός Β. Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων σε ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2007; 48: 214-217.
2. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, 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.
3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, 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.
 4. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
 5. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P: Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999; 159: 1322-1328.
 6. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, et al: Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1557-1566.
 7. P Karjalainen, P Porela, A Ylitalo, et al: Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-732.
 8. Burely K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al: 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.
 9. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al: Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-1722.