

## Διαχείριση Αντιθρομβωτικής Αγωγής κατά την Εμφύτευση Βηματοδοτικών Συσκευών

ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ,  
ΞΕΝΟΦΩΝ ΜΑΚΟΣ,  
ΒΑΣΙΛΗΣ ΑΡΓΥΡΗΣ,  
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΟΡΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΣ

Καρδιολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων

### Λέξεις Ευρητηρίου:

Βηματοδότες-απινιδωτές,  
Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ,  
Νέα από του στόματος αντιπηκτικά,  
Νέα αντιαιμοπεταλιακά

### Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων  
Τηλ.: +30 26510 99347  
Fax: +30 26510 99676  
E-mail: igoudev@cc.uoi.gr

**Σ**τη χώρα μας το 2015 έγιναν 8.000 εμφυτεύσεις βηματοδοτών, 1.080 αυτόματων απινιδωτών και 600 αμφικοιλιακών βηματοδοτών. Ταυτόχρονα ένας σημαντικός αριθμός ασθενών λαμβάνει από του στόματος αντιπηκτικά για κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), μηχανικές βαλβίδες, θρομβοεμβολική νόσο ή αντιαιμοπεταλιακά (μόνο ασπιρίνη ή σε συνδυασμό με ανταγωνιστές των υποδοχέων P2Y<sub>12</sub>) για πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων. Συνέπεια αυτών είναι ένα ποσοστό βηματοδοτικών εμφυτεύσεων, στη κλινική μας που κυμαίνεται περίπου στο 65%, να γίνεται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν κάποιας μορφής αντιθρομβωτική αγωγή.

Όσον αφορά τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής, γνώμες ειδικών βασισμένες σε λίγες τυχαίοποιημένες μελέτες και μελέτες παρατήρησης (περισσότερο για τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και λιγότερο για τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά) συνιστούν συνέχιση και όχι διακοπή αντιπηκτικής αγωγής.<sup>1-4</sup> Δεδομένα όσον αφορά για τη διαχείριση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής (συνήθως ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη) ή με τα νεότερα (πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) δεν υπάρχουν. Σε αυτή την εργασία περιγράφουμε τον τρόπο διαχείρισης τριών ειδών αντιθρομβωτικής αγωγής σε αντίστοιχα περιστατικά εμφύτευσης βηματοδοτικών συσκευών.

### Περιγραφή πρώτης περίπτωσης

Άνδρας ηλικίας 80 ετών, διαβητικός, με προσθετική μηχανική βαλβίδα στη θέση της μιτροειδούς και ΚΜ λόγω συμπτωματικών επεισοδίων ταχυβραδυκαρδίας έλαβε μόνιμο βηματοδότη χωρίς διακοπή της ασενοκουμαρόλης (INR την ημέρα της τοποθέτησης: 2,8). Η τοποθέτηση έγινε ανεπίπλεκτα και ο ασθενής εξήλθε την επομένη συνεχίζοντας την αντιπηκτική αγωγή.

### Περιγραφή δεύτερης περίπτωσης

Γυναίκα ηλικίας 76 ετών με χρόνια ΚΜ υπό ριβαροξαμπάνη, και καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας (κλάσμα εξώθησης: 20%) (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC:3) υποβλήθηκε σε εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη και αυτόματου απινιδωτή (CRT-D). Η τοποθέτηση της συσκευής έγινε αργά το απόγευμα χωρίς διακοπή της πρωινής δόσης της ριβαροξαμπάνης. Η ασθενής εξήλθε την επομένη.

### Περιγραφή τρίτης περίπτωσης

Ασθενής ηλικίας 56 ετών με ιστορικό διαβήτη, πρόσθιου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική (επικαλυμμένο stent 2,75 x 22mm) υπεβλήθη σε εμφύτευση αυτόματου απινιδωτή 40 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική. Η αντιαιμο-

πεταλιακή αγωγή ήταν ασπιρίνη 75 mg και τικαγρελόρη 160 mg x 2/ημερησίως. Η τοποθέτηση έγινε χωρίς διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και η έκβαση ήταν ανεπιπλεκτη.

## Συζήτηση

Η διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας περιεχειρητικά στηρίζεται στη διασφάλιση της ισορροπίας μεταξύ θρομβοεμβολικού (για τα αντιπηκτικά) ή ισχαιμικού - θρόμβωσης στο stent (για τα αντιαιμοπεταλιακά) και αιμορραγικού κινδύνου. Οι τοποθετήσεις βηματοδοτικών συσκευών παρ' ότι ανήκουν σε κατηγορία ψηλού αιμορραγικού κινδύνου γίνονται χωρίς διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας (πίνακας 1). Ο επίσιος θρομβοεμβολικός κίνδυνος ήταν >5% στη πρώτη περίπτωση και <5% στη δεύτερη (σχήμα). Η τοποθέτηση στη πρώτη περίπτωση έγινε χωρίς διακοπή και στη δεύτερη με προσωρινή αλλά χωρίς να εφαρμοσθεί θεραπεία ζεύξης (σχήμα). Η τυχαιοποιημένη μελέτη BRUISE CONTROL<sup>5</sup> αξιολόγησε την αξία της ζεύξης σε 681 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση βηματοδότη ή αυτόματου απινιδωτή. Στη μια ομάδα (n: 338) εφαρμόστηκε θεραπεία ζεύξης με ηπαρίνη και στην άλλη (n:343) συνέχισαν της βαρφαρίνης. Οι αιτίες για χορήγηση βαρφαρίνης σε 603 ασθενείς ήταν ΚΜ και σε 203 μηχανική προσθετική βαλβίδα. Το είδος της βαλβίδας ήταν δίφυλλη σε 107 ασθενείς και η θέση της στη μιτροειδή σε 103 ασθενείς. Στην ομάδα διακοπής και ζεύξης παρατηρήθηκαν περισσότερα αιματώματα στη θήκη εμφύτευσης της συσκευής σε σύγκριση με την ομάδα μη διακοπής (16% έναντι 3.5%). Αυτή η ταχτική μη ζεύξης επιβεβαιώθηκε και σε πρόσφατες μεταanalύσεις.<sup>6-8</sup>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1:** Επεμβάσεις που μπορούν να γίνουν χωρίς διακοπή των εντός θεραπευτικών ορίων ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ

- Ενδοσκοπήσεις
- Βιοψίες
- Ενδαγγειακές επεμβάσεις
- Αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών
- Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, καταλύσεις,
- Εμφύτευση βηματοδοτικών συσκευών
- Εγχείρηση καταρράκτη
- Επεμβάσεις στο δέρμα
- Εξαγωγή δοντιών
- Επισκληρίδιος αναισθησία
- Μικρές μη καρδιακές εγχειρήσεις
- Ολική αρθροπλαστική ισχίου
- Επεμβάσεις υπό αρθροσκόπηση

**Παρ' ότι ο αριθμός των βηματοδοτικών εμφυτεύσεων που γίνονται υπό αντιθρομβωτική αγωγή είναι μεγάλος τα ποσοστά αιματωμάτων στη θήκη είναι πολύ χαμηλά. Οι τοποθετήσεις, στη πλειοψηφία των περιπτώσεων συνιστάται να γίνονται χωρίς διακοπή των αντιπηκτικών. Στη περίπτωση προσωρινής διακοπής των να μη εφαρμόζεται θεραπεία ζεύξης.**

Όσον αφορά τη διαχείριση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών στις περιπτώσεις εμφύτευσης βηματοδοτικών συσκευών τα δεδομένα είναι λίγα. Στη μελέτη RE-LY, εμφύτευση βηματοδότη/απινιδωτή έγινε σε 473 ασθενείς (10.3% του συνόλου των επεμβάσεων) και σε 53 ασθενείς (33 υπό δαμπικατράνη, 20 υπό βαρφαρίνη) έγινε προσωρινή διακοπή. Θεραπεία ζεύξης με ηπαρίνη εφαρμόστηκε σε 14 και 9 ασθενείς αντίστοιχα.<sup>9</sup> Το συμπέρασμα από τη ανάλυση ήταν ότι η εφαρμογή ζεύξης αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής ελάμβανε δαμπικατράνη ή βαρφαρίνη. Στη μελέτη ROCKET AF προσωρινή διακοπή της ριβαροξαμπάνης για εμφύτευση βηματοδοτών /ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έγινε σε 269 ασθενείς.<sup>10</sup> Στη μελέτη ARISTOTLE εμφυτεύθηκαν 344 βηματοδότες και 77 αυτόματοι απινιδωτές.<sup>11</sup> Δεν αναφέρονται λεπτομέρειες για το χρόνο διακοπής ή επανέναρξης, τον τρόπο ζεύξης ή τη συχνότητα των αιμορραγιών. Δεδομένα από μικρές σειρές δείχνουν ότι η μη προσωρινή διακοπή τους παρουσιάζει αυξητικές αιμορραγικές τάσεις.<sup>12-15</sup> Το αν το νέο αντιπηκτικό διακοπεί προσωρινά (παράλειψη της πρωινής δόσης για τη ριβαροξαμπάνη ή της προηγούμενης βραδυνης για τη δαμπικατράνη, απιξαμπάνη) προ της εμφύτευσης δεν έχει ξεκαθαρίσει.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη BRUISE CONTROL2 (NCT01675076), είναι υπό εξέλιξη και τυχαιοποιεί ασθενείς που υποβάλλονται σε τοποθέτηση βηματοδότη υπό δαμπικατράνη 110 mg x 2 χωρίς προσωρινή διακοπή και με προσωρινή διακοπή (24-48 ώρες) ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

Όσον αφορά τις περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά, δεδομένα υπάρχουν από αναδρομικές σειρές με μικρό αριθμό περιστατικών που υποστηρίζουν ότι η μη διακοπή της διπλής (ασπιρίνη – κλοπιδογρέλη) σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό αιματωμάτων στη θήκη.<sup>14,15</sup> Σε προοπτική

# ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης στο stent

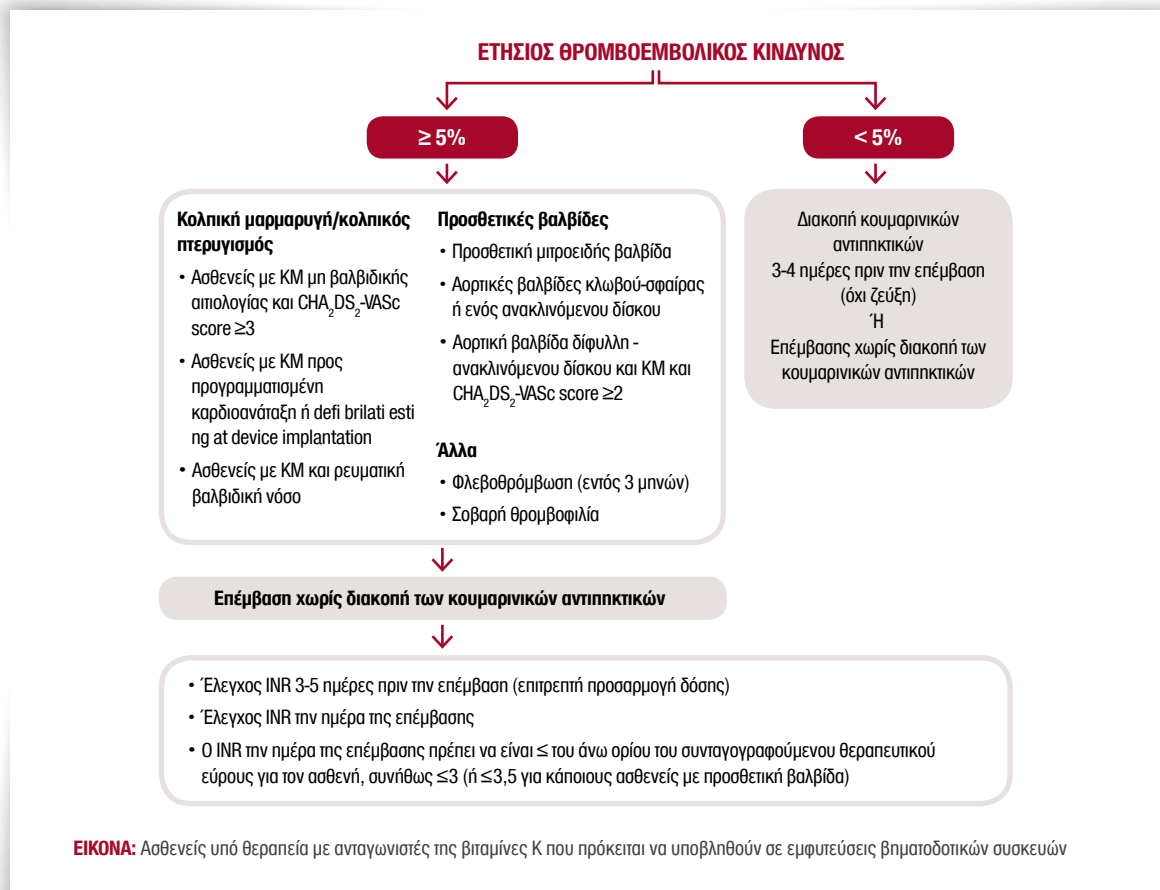
ΒΛΑΒΗ	ΑΣΘΕΝΗΣ	ΤΕΧΝΙΚΗ
Διχασμοί	Αιμοκάθαρση	Υποέκπτυξη - όχι καλή τοποθέτηση
Στομακιά	Κακοήθεια, Χαμηλό Κλάσμα Εξώθησης Σακχαρώδης Διαβήτη	Μικρής διαμέτρου (<3 mm) και μεγάλου μήκους (>18mm) stent
Μικρής διαμέτρου/επιμήκειες	Μη λήψη ή αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	Διαχωρισμοί Πολυπλά ή/και αλληλοκαλυπτόμενα Stents
Παρουσία θρόμβου	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο < 6 μήνες	

μελέτη παρατήρησης με 849 ασθενείς η συχνότητα αιματώματος στη θήκη παρατηρήθηκε σε 53 (6,2%) ασθενείς. Σε 8 περιπτώσεις χρειάστηκε να γίνει χειρουργική επέμβαση.<sup>16</sup> Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή και ο συνδυασμός αντιπηκτικών με ένα αντιαιμοπεταλιακό σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιματώματος. Δεδομένα για τη περιεχειρητική διαχείριση των νέων αντιαιμοπεταλιακών είναι ελάχιστα. Στη μελέτη TRITON TIMI 38 (σύγκριση πρασουγρέλης και κλοπιδογέλης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) εμφύτευση βηματοδότη και αυτόματου απινιδωτή έγινε σε 40 και 28 ασθενείς αντίστοιχα.

Μόνο ένας ασθενής αιμορράγησε ήπια και ανήκε στην ομάδα της κλοπιδογέλης. Στη μελέτη PLATO (σύγκριση κλοπιδογέλης έναντι τικαγρελόρης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) σε εμφύτευση βηματοδότη υποβλήθηκαν 84 από την ομάδα της τικαγρελόρης και 79 από την ομάδα της κλοπιδογέλης. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για πιθανόν αιμορραγίες ή ισχαιμικά επεισόδια ή τον τρόπο της περιεπεμβατικής διαχείρισης των αντιαιμοπεταλικών. Στην περίπτωση μας η διπλή αντιαιμοπεταλιακή λόγω του υψηλού κινδύνου για θρόμβωση στο stent (πίνακας 2) δεν διεκόπη.

## Συμπέρασμα

Παρ' ότι ο αριθμός των βηματοδοτικών εμφυτεύσεων που γίνονται υπό αντιθρομβωτική αγωγή είναι μεγάλος τα ποσοστά αιματωμάτων στη θήκη είναι πολύ χαμηλά. Οι τοποθετήσεις, στη πλειοψηφία των περιπτώσεων συνιστάται να γίνονται χωρίς διακοπή των αντιπηκτικών. Στη περίπτωση προσωρινής διακοπής των να μη εφαρμόζεται θεραπεία ζεύξης. Ακολουθώντας αυτή τη στρατηγική εκτός από τα



λιγότερα αιματώματα θα έχουμε και λιγότερες ημέρες νοσηλείας. Όσον αφορά τη διαχείριση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής και ειδικά των νεώτερων χρειάζονται περισσότερα δεδομένα.

Βασική προϋπόθεση για επανέναρξη κάθε είδους αντιθρομβωτικής αγωγής είναι η επίτευξη επαρκούς αιμόστασης. Η απόφαση για την επανέναρξη των ΝΑΣΑ εξαρτάται από τον θρομβοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο. Αν ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος είναι >5% μπορεί να αρχίσει σε 24 ώρες ενώ αν είναι <5% σε 48 ώρες.

## Βιβλιογραφία

1. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace* 2015; 17: 1197–1214
2. Zaca V, Marcucci R, Parodi G, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing electrophysiology device surgery. *Europace* 2015;17:740–54
3. Korantzopoulos P, Letsas KP, Liu T, Fragakis N, Efremidis M, Goudevenos JA. Anticoagulation and antiplatelet therapy in implantation of electrophysiological devices. *Europace* 2011;13:1669–1680
4. Rechenmacher S, Fang JC. Bridging anticoagulation. *JACC* 2015;66:1392–403 Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. BRUISE Control Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368:2084–93
5. Bernard ML, Shotwell M, Nietert PJ, Gold MP. Meta analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:468–474
6. Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T, et al. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:417–23.
7. Yang X, Wang Z, Zhang Y, Yin X, Hou Y. The safety and efficacy of antithrombotic therapy in patients undergoing cardiac rhythm device implantation: a meta-analysis. *Europace* 2015;17:1076–84
8. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RELY trial. *Thromb Haemost* 2015; 113: 625–632
9. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from ROCKET AF. *Circulation* 2014;129: 1850–9
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.
11. Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, et al. Treatment with novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing cardiac rhythm device implantations. *Europace* 2014;16:1028–32
12. Rowley CP, Bernard ML, Brabham WW, et al. Safety of continuous anticoagulation with dabigatran during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol* 2013;111:1165–8.
13. Jennings JM, Robichaux R, McElderry HT, et al. Cardiovascular implantable electronic device implantation with uninterrupted dabigatran: comparison to uninterrupted warfarin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1125–9.
14. Tompkins C, Cheng A, Dalal D, et al. Dual antiplatelet therapy and heparin 'bridging' significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2376–82.
15. Dreger H, Grohmann A, Bondke H, Gast B, Baumann G, Melzer C. Is antiarrhythmia device implantation safe under dual antiplatelet therapy? *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;33:394–9.
16. Cano O, Osca J, Sancho-Tello M, Olaguera J, Castro JE, Salvador A. Morbidity associated with three different antiplatelet regimens in patients undergoing implantation of cardiac rhythm management devices. *Europace* 2011; 13: 395–401