

Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου σε Ασθενή με Κολπική Μαρμαρυγή υπό Δαμπιγκατράνη. Από την Πρόληψη στην Αντιμετώπιση

ΜΠΑΜΠΑΛΗ Θ,¹ ΤΣΑΚΟΥ Α,²
ΜΠΕΛΛΟΣ Β,² ΝΙΚΑΣ Δ,² ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ Ι.²

¹ Β' Καρδιολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων

² Α' Καρδιολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων

Το ποσοστό των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) που παίρνουν αντιπηκτικά, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ(ΑΒΚ) ή νέα από του στόματος αντιπηκτικά (ΝΑΣΑ) και παρουσιάζονται με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ) κυμαίνεται από 0,5% έως 1%/έτος. Στη χώρα μας υπολογίζεται ότι περίπου 1.500 άτομα που θεραπεύονται με αντιπηκτικά (70% με ΝΑΣΑ) για ΚΜ παρουσιάζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κάθε χρόνο. Για χρόνια η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών και η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι εμπειρική με μόνο γνώμονα τις συμφωνίες ειδικών.¹⁻³

Στη παρούσα εργασία περιγράφουμε περίπτωση ασθενούς με ΚΜ υπό δαμπιγκατράνη που παρουσιάστηκε με οξύ ΕΜ. Συζητάμε τη συχνότητα του κινδύνου που διατρέχουν παρόμοιοι ασθενείς, τη πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων στους υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο ασθενών και τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής στην οξεία και χρόνια φάση.

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα ηλικίας 72 ετών με χρόνια ΚΜ υπο δαμπιγκατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα παρουσιάστηκε με από 2ώρου πόνο στο στήθος. Ήταν παχύσαρκη (BMI >35%), υπέρτασική, δυσλιπιδαιμική με καλή νεφρική λειτουργία. Το ΗΚΓ ήταν συμβατό με οξύ ΕΜ στο πρόσθιο τοίχωμα και είχε λάβει τη τελευταία δόση δαμπιγκατράνης 3 ώρες πριν. Χορηγήθηκε idarucizumab (Praxbide) και υπεβλήθη σε αγγειοπλαστική, με πρόσβαση από τη κερκιδική αρτηρία, στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο με τοποθέτηση stent 3,5 x 18 mm. Χορηγήθηκε ασπιρίνη 300 mg και φόρτιση με κλοπιδογρελη (600 mg). Πριν την αγγειοπλαστική χορηγήθηκαν 5000 IU κλασικής ηπαρίνης. Η δαμπιγκατράνη ξανάρχισε την επόμενη ημέρα. Το κλάσμα εξώθησης ήταν 40%, είχε ανεπίπλεκτη ανάρρωση και εξήλθε μετά 3 ημέρες νοσηλείας με την αγωγή δαμπιγκατράνη 150 mg x 2, ασπιρίνη 100 και κλοπιδογρέλη 75 mg μια φορά την ημέρα, β αναστολέα, αΜΕΑ και επλερερόνη. Οι συστάσεις ήταν τριπλή για 6 μήνες και στη συνέχεια για τους υπόλοιπους 6 διπλή με δαμπιγκατράνη και κλοπιδογρέλη. Στη μηνιαία παρακολούθηση ανέφερε ήπια αιματοουρία που περιορίστηκε από μόνη της.

Συζήτηση

Από τους 100 ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων οι 5-10 έχουν ΚΜ που προϋπήρχε και μπορεί ήδη να παίρνουν αντιπηκτικά (όπως στη περίπτωσή μας) ή να παρουσιάσουν ΚΜ στην οξεία φάση του ΕΜ ή αργότερα.^{4,5} Η συχνότητα παρουσίας ΕΜ σε ασθενείς με ΚΜ υπό αντιπηκτική αγωγή στις 4 κύριες μελέτες που συγκρίθηκε η βαρφαρίνη με τα ΝΑΣΑ

Λέξεις Ευρετηρίου:

Έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, αντιπηκτικά

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Α' Καρδιολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων
Λεωφόρος Πανεπιστημίου Ιωάννινα 45 100
Τηλ.: +30 26510 99347
E-mail: igoudev@gmail.com

φαίνεται στο πίνακα. Ιστορικό EM πριν την ένταξη των ασθενών στις μελέτες είχε το 15% και η επίπτωση νέων EM ήταν <1% /έτος. Πρόσφατα δεδομένα από μελέτη παρατήρησης στη Δανία (31.739 ασθενείς με ΚΜ τη χρονική περίοδο 2013-16) έδειξε ότι η συχνότητα παρουσίασης EM υπό αντιπηκτική ήταν 1,2-1,3 % /έτος με τα ΝΑΣΑ και 1,6%/ έτος με τους ΑΒΚ.⁶ Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα του EM μεταξύ των ΝΑΣΑ.

Αν η δαμπιγκατράνη ή και τα άλλα ΝΑΣΑ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για EM σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αποτελεί αντικείμενο συζήτησης εδώ και 8 χρόνια. Αρκετές μετα αναλύσεις έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Νέα επανεξέταση των ασθενών με EM από την αρχική μελέτη RE-LY αλλά και μελέτες παρατήρησης στον πραγματικό κόσμο με περισσότερους από 200.000 ασθενείς έχουν καταλαγιάσει τον θόρυβο.⁷

Το ερώτημα αν στην ασθενή μας που ήταν υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο η συνχορήγηση ασπιρίνης θα είχε προλάβει το EM δεν είναι γνωστό. Σε καταγραφή από τη Δανία (71.959 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ΚΜ, μέση ηλικία 75 έτη, 47% γυναίκες) η επίπτωση EM ήταν 3%. Οι ΑΒΚ (52%) ήταν πιο αποτελεσματικοί όσον αφορά τη πρόληψη εγκεφαλικού και πρώτου EM, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη (35%) και με τον συνδυασμό ΑΒΚ και ασπιρίνης (13%). Με το δεύτερο συνδυασμό παρατηρήθηκαν και περισσότερες αιμορραγίες.⁸

Στην ασθενή πριν την αγγειοπλαστική χορηγήθηκε παράγοντας αναστροφής της δαμπιγκατράνης. Η χορήγηση αυτού του παράγοντα αφορά ασθενείς που απαιτείται άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης είτε λόγω επείγουσας χειρουργικής επέμβασης ή ανεξέλεγκτης ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 8 ώρες και στο ίδιο χρονικό διάστημα μπορεί να χορηγηθεί κάθε άλλο αντιθρομβωτικό αφού η χορήγηση του idarucizumab δεν τα επηρεάζει.

Ο ασθενής με ΚΜ που υποβάλλεται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων είναι υποψήφιος για συνδυασμό διπλής αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής θεραπείας (γνωστή ως τριπλή αγωγή). Δυο τυχαίοι ποιεμένες μελέτες με ΝΑΣΑ (ριβαροξαμπάνη και δαμπιγκατράνη) έδειξαν ότι η διπλή (ΝΑΣΑ και κλοπιδογρέλη) είναι πιο ασφαλής από την κλασική τριπλή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, βαρφαρίνη).^{9,10} Το πο-

σοστό των ασθενών με EM στις παραπάνω μελέτες ήταν μικρό (περίπου 10%). Νέα δεδομένα από μελέτες που τρέχουν για την απιξαμπάνη (AUGUSTUS), την εντοξαμπάνη (ENTRUST AF PCI), αλλά και Ελληνικές καταγραφές GRAPE PCI) θα ρίξουν περισσότερο φως στο πολύπλοκο αυτό θέμα. (Πίνακας)

Στη τρέχουσα κλινική πράξη οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι συνιστούν τριπλή αγωγή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, αντιπηκτικό) για 1 ή 6 μήνες ανάλογα με το αιμορραγικό και ισχαιμικό κίνδυνο και στη συνέχεια διπλή (αντιπηκτικό συν κλοπιδογρέλη) για ένα χρόνο.

Η παρουσίαση εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνει αντιπηκτική θεραπεία παρατηρείται σχετικά συχνά. Τα ΝΑΣΑ δεν αυξάνουν αυτόν το κίνδυνο και η συνχορήγηση ασπιρίνης δεν βοηθάει στη πρόληψη. Στην οξεία φάση συνιστάται τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή και μετά την έξοδο μπορεί να συνεχίσει με διπλή (ΝΑΣΑ και κλοπιδογρέλη). Μετά το πρώτο χρόνο η αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να είναι μόνο αντιπηκτικά και κατά προτίμηση τα νέα από του στόματος.

Οι τελευταίες συστάσεις της Ευρωπαϊκών επιστημονικών εταιρειών για περιπτώσεις όπως η δική μας (πρωτογενής αγγειοπλαστική σε οξύ EM) είναι:²

- Ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε πρωτογενή αγγειοπλαστική ανεξάρτητα του προβλεπόμενου χρόνου. Για μείωση των αιμορραγιών πρέπει να προτιμάται η προσπέλαση από τη κερκιδική αρτηρία.
- Για τους χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου (HAS-BLED 0-2) ασθενείς η τριπλή αγωγή πρέπει να χορηγηθεί για 6 μήνες και στη συνέχεια δίδεται διπλή μέχρι τους 12 μήνες.
- Για τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (HAS-BLED >3) συνιστάται τριπλή αγωγή για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια μέχρι τους 12 μήνες διπλή (παράλειψη ασπιρίνης)

- Για τους πολύ ψηλού αιμοραγικού κινδύνου (πχ πρόσφατη αιμορραγία) συνιστάται διπλή (όχι ασπιρίνη) από την αρχή για 3-6 μήνες και στη συνέχεια μόνο ΝΑΣΑ.

Για τη χρόνια φάση, > 1 χρόνο μετά την αγγειοπλαστική, οι οδηγίες βασει δεδομένων καταγραφών συνιστούν μονοθεραπεία με αντιπηκτικά. Ο ρόλος όμως των αντιαιμοπεταλιακών σε αυξημένου κινδύνου στεφανιαίους ασθενείς παραμένει υπό σκέψη. Η συχνότητα συνχορήγησης ασπιρίνης με αντιπηκτικά στις 4 μελέτες σύγκρισης βαρφαρίνης με ΝΑΣΑ στη ΚΜ ήταν 30% με το 30% των ασθενών να έχει ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Μετα ανάλυση των 4 μελετών έδειξε ότι η συν χορήγηση ασπιρίνης με αντιπηκτικά (ΑΒΚ ή ΝΑΣΑ) είχε διπλάσιο αιμοραγικό κίνδυνο. Ο συνδυασμός ασπιρίνης με ΝΑΣΑ σε σύγκριση με το συνδυασμό ασπιρίνη με βαρφαρίνη ήταν πιο αποτελεσματικός και πιο ασφαλής (λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες).¹¹

Πίνακας. Συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου (%/έτος) στις μελέτες των νέων από του στόματος αντιπηκτικών έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

ΝΑΣΑ	Βαρφαρίνη	HR(95% CI)
Δαμπιγκατράνη 110mg 0,72	0,53	1,35(0,98-1,87)
Δαμπιγκατράνη 150mg 0,74	0,53	1,38(1,00-1,91)
Ριβαροξαμπάνη 0,91	0,81	0,81(0,63-1,06)
Απιξαμπάνη 0,53	0,61	0,88(0,66-1,17)
Εντοξομπάνη 30mg 0,89	0,7	0,94(0,74-1,19)
Εντοξομπάνη 60mg 0,70	0,75	1,19(0,95-1,49)

Συμπεράσματα

Η παρουσίαση ΕΜ σε ασθενή με ΚΜ υπό αντιπηκτική θεραπεία παρατηρείται σχετικά συχνά. Τα ΝΑΣΑ δεν αυξάνουν το κίνδυνο για ΕΜ και η συνχορήγηση ασπιρίνης δεν βοηθάει στη πρόληψη των υψηλού κινδύνου ασθενών για στεφανιαία νόσο. Για την διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής στην οξεία φάση τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο διπλός συνδυασμός με παράλειψη της ασπιρίνης είναι ασφαλής αλλά ο αριθμός των ασθενών με οξύ ΕΜ που έχει μελετηθεί είναι περιορισμένος. Για τη χρόνια φάση, συνιστάται μόνο αντιπηκτικά. Η συνχορήγηση ασπιρίνης διπλασιάζει τον αιμοραγικό και δεν

μειώνει τα ισχαιμικό κίνδυνο αλλά ο ρόλος της σε υψηλού κινδύνου στεφανιαίους ασθενείς δεν είναι διευκρινισμένος.

Βιβλιογραφία

1. Capodanno D. Triple antithrombotic therapy after ACS and PCI in patients on chronic oral anticoagulation: update Heart 2018; 1-8
2. Lip GYH, Collet JP, Haude M et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). EUROPACE August 2018 epub ahead of print
3. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. A North American Perspective—2018 Update. Circulation 2018 epub ahead of print
4. Γουδέβενος Ι, Κολιός Μ, Λιάππας Γ, Νίκας Δ. Ασθενής με Μηχανική Βαλβίδα και Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου. Ελλ Καρδιολ Επιθ 2016;57:552-5
5. Γουδέβενος Ι, Νίκας Δ, Παθανασίου Α, Κοραντζόπουλος Π. Ασθενής με Κολπική Μαρμαρυγή υπό Ριβαροξαμπάνη και Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου. Ελλ Καρδιολ Επιθ 2015;56:346-51
6. Lee CJ-Y, Gerds TA, Carlson N, et al. Risk of myocardial infarction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2018;72:17–26.
7. Hohnloser HS, Eikelboom JW. Direct Oral Anticoagulants and Myocardial Infarction. The Dust Is Settling J Am Coll Cardiol 2018;72:27-28
8. Lee CJ-Y, Pallisgaard JL, Olesen JB, et al. Antithrombotic therapy and first myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2017;69:2901–9

9. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434.
10. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513–1524
11. Bennaghmouch N, de Veer AJWM, Bode K, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2018;137:1117–1129

Acute Myocardial infarction in a patient with atrial fibrillation treated with dabigatran

Babali Th., Tsakou A, Bellos V, Nikas D, Goudevenos I.

Department of Cardiology, University of Ioannina Medical School

Antithrombotic strategies in patients with AF undergoing PCI are evolving. In patients with AF, anticoagulation is associated with a lower risk of first myocardial infarction than either antiplatelet therapy with aspirin alone or the combination of aspirin plus VKA, and the combination is associated with a higher risk of bleeding.

Randomized trials that include target-specific oral anticoagulants are needed to define optimum antithrombotic strategies for prevention of stroke, systemic embolism, and MI in patients with AF and to clarify the relative roles of platelets and the coagulation system in the pathogenesis of ischemic events. Quitting aspirin at hospital discharge in these patients is becoming the preferred option for many practitioners. Direct comparative studies of the NOACs with and without concurrent antiplatelet therapy are needed to determine optimum antithrombotic therapy for patients with AF who are at elevated risk of MI.

Keywords: acute myocardial infarction, atrial fibrillation, dabigatran