

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΙΣΟΔΙΟΥ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ: ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ

Γ. Δ. ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ

Διευθυντής Σύνταξης

Ο υψηλός κίνδυνος υποτροπής που παράξαντος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με υπόστρωμα κολπικής μαρμαρυγής και η συνεπαγόμενη δυσοίωνη έκβαση καθιστούν κρίσιμη την εφαρμογή δευτερογενούς πρόληψης με συστηματική από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.¹ Ήδη από πολλών ετών, η αντιπηκτική αγωγή, και μάλιστα με τα διαθέσιμα τότε αποκλειστικώς δικουμαρινικά αντιπηκτικά, έχει αποδειχθεί ότι υπερέρχει των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή. Η υπεροχή αυτή έχει διακριβωθεί πλέον δικριπτή σε δευτερογενές υπόστρωμα (που υπέρξαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο οιασδήποτε βαρύτητας).²

Ειδικότερα για την ευεργετική συνεισφορά της αντιπηκτικής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη, είναι χαρακτηριστικό το εύρημα σε σχετική μεταανάλυση,² ότι η αγωγή με βαρφαρίνη σε 1000 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή απέτρεψε κατά μέσο όρο 48 εγκεφαλικά επεισόδια ανά έτος με αναμενόμενο κόστος μόνο 2 εξωκράνιων αιμορραγιών.

Υπό τις τρέχουσες δυνατότητες αντιπηκτικής αγωγής, η ανεπαρκής θεραπεία σε κολπική μαρμαρυγή συνδέεται με γενικό κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σημαντικά μεγαλύτερο (3 φορές) και πρακτικά ισοδύναμο στη δευτερογενή με την πρωτογενή ομάδα πρόληψης.³

Παρά τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα και τις ανάλογες κατευθυντήριες οδηγίες, η σχετική περιορισμένη υιοθέτηση της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής στην κολπική μαρμαρυγή παραμένει σταθερό πρόβλημα στην κλινική πράξη κατά τα τε-

λευταία 15 χρόνια.⁴

Μάλιστα, όσον αφορά την πρόληψη δευτεροπαθούς εγκεφαλικού επεισοδίου σε υπόστρωμα κολπικής μαρμαρυγής, σχεδόν οι μισοί από τους δυνητικά επιλέξιμους ασθενείς προς αντιπηκτική αγωγή τελικά δεν την λαμβάνουν.

Πρέπει να σημειωθεί ότι τυπικές αντενδείξεις συνολικά στην αντιπηκτική αγωγή υφίστανται συνήθως σε ποσοστά το πολύ έως 10% των επιλέξιμων ασθενών.

Παράλληλα, πρέπει να επισημανθεί ότι υφίσταται σχετική υποεκπροσώπηση πληθυσμών με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις κύριες μελέτες των νεωτέρων αντιπηκτικών.

Η πλειονότητα των ασθενών στις μελέτες φάσεως III των νεώτερων αντιπηκτικών (περί το 80%) αφορούσαν ασθενείς με πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Μόνο στη μελέτη ROCKET-AF, που ως γνωστόν αφορούσε τη ριβαροξαμπάνη, περιελήφθησαν σε ικανοποιητικό ποσοστό (έως 55%) ασθενείς υποκείμενοι σε αγωγή για δευτερογενή πρόληψη (υφιστάμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου είτε παροδικής εγκεφαλικής ισχαιμίας).

Η σχετική αυτή υποεκπροσώπηση ενδεχομένως να έχει συμβάλει στην υποτίμηση των ευεργετικών επιπτώσεων της αντιπηκτικής αγωγής στην δευτερογενή πρόληψη.

Η ανεπαρκής κατανόηση και εμπέδωση των κατευθυντήριων οδηγιών, οι κλινικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο αιμορραγίας (ηλικία, ανεπαρκής συμμόρφωση, προβλήματα γνωστικά / κινητικά, προηγούμενη αιμορραγία), καθώς και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες (δραστηριότητα ανά-

γκη παρακολούθησης χρόνου προθρομβίνης για τα δικομμαρινικά αντιπηκτικά, αυξημένο κόστος νέων αντιπηκτικών) συνδυαστικά συμβάλλουν ενδεχομένως στην παρατηρούμενη ελλειπή χρήση της αντιπηκτικής αγωγής.

Ο μεγαλύτερος επιπολασμός ορισμένων από τις προαναφερόμενες παραμέτρους σε ασθενείς με δευτερογενή πρόληψη μπορεί να συμβάλλει στην περαιτέρω μείωση της υιοθέτησης της αντιπηκτικής αγωγής στον συγκεκριμένο υποπληθυσμό.

Αποδεικτικό της σχετικής επιφυλάξεως αποτελεί το παρατηρούμενο χαμηλό ποσοστό αντιπηκτικής αγωγής (μικρότερο του 50%), ακόμη και σε ασθενείς με μειωμένης εκτάσεως υπολειμματικές νευρολογικές βλάβες μετά από επισυμβάν εγκεφαλικό επεισόδιο σε υπόστρωμα κολπικής μαρμαρυγής.⁵ Επιπρόσθετα προβλήματα στην εφαρμογή κατάλληλης αντιπηκτικής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη δημιουργεί η αντιμετώπιση των ασθενών με ιστορικό τεκμηριωμένης ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή ακόμη και απλώς με δείκτες κινδύνου για ενδοκρανιακή αιμορραγία (όπως τυχαίως διαπιστούμενα απεικονιστικά μικροσκοπικά εγκεφαλικά εμφρακτα, φλοιώδης επιφανειακή εναπόθεση σιδήρου ή στοιχεία λευκοραϊώσης σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού).⁶

Σε μελέτες αξιολόγησης της συμμόρφωσης βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών στην αντιπηκτική αγωγή, τόσο συνολικά όσο και επιμερισμένα για την πρόληψη δευτερογενούς / πρωτογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου σε υπόστρωμα κολπικής μαρμαρυγής, έχει διαπιστωθεί ότι σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική περιλαμβάνονται ασθενείς πλέον

ηλικιωμένοι, κυρίως καυκάσιοι και με υψηλότερο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με καταγόμενους από την Ασία.³

Ειδικότερα, οι ομάδες δευτερογενούς πρόληψης περιλαμβάνουν περισσότερους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών (συνήθης αναλογία περιλαμβανόμενων ασθενών 3 προς 1, ήτοι περίπου 30% με πρωτογενή έναντι 10% με δευτερογενή πρόληψη).³

Είναι συχνή η έλλειψη συμπτωμάτων που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή και μάλιστα είναι δυνατόν η έλλειψη αυτή να αφορά περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με υφισταμένη κολπική μαρμαρυγή.

Το δεδομένο αυτό καθιστά απαραίτητη την ευαισθητοποίηση για την αξιολόγηση υπάρξεως της αρρυθμίας, λαμβανομένου μάλιστα υπό όψιν του ενδεχομένου το εγκεφαλικό επεισόδιο καθ' αυτό να αποτελέσει και την πρώτη κλινική εκδήλωσή της επισυμβαίνουσας κολπικής μαρμαρυγής.

Είναι ενδιαφέρον ότι περιγράφονται διπλάσια ποσοστά λανθανούσης κολπικής μαρμαρυγής στη δευτερογενή ομάδα πρόληψης (περίπου 40% έναντι 20%), με συνέπεια μεγαλύτερη ευαλωτότητα της ομάδος αυτής σε ανεπαρκή προληπτική διαχείριση.³

Τα επαναλαμβανόμενα εγκεφαλικά επεισόδια αντιπροσωπεύουν ποσοστό έως 30% του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων, και συνεπάγονται αφ' ενός μεν δυσμενέστερη πρόγνωση, αφ' ετέρου δε μεγαλύτερο κόστος διαχείρισης σε σύγκριση με τα κατά το πρώτον συμβαίνοντα εγκεφαλικά επεισόδια.⁷

Προупάρξαν εγκεφαλικό επεισόδιο συνιστά

ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ένα νέο εγκεφαλικό επεισόδιο με σχεδόν διπλασιασμό της πιθανότητας να συμβεί (περί το 5-6% έναντι 2-3% επί απουσίας αυτού) σε προοπτική παρακολούθησής ενός έτους.

Κατά συνέπεια η δευτερογενής πρόληψη εξ υπαρχής συσχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση και αναγκαιότητα αυστηρότερης θεραπευτικής συμμόρφωσης.

Ειδική ομάδα, σε ποσοστό περί το 20% των περιλαμβανόμενων ασθενών σε μελέτες, αποτελούν οι λαμβάνοντες συνδυασμό αντιπηκτικής αγωγής με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες.³

Οι ομάδες δευτερογενούς πρόληψης ήταν πιο πιθανό να λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού με αντιαιμοπεταλιακά από εκείνες που ανήκαν στην πρωτογενή πρόληψη.³

Οι υπερθεραπευόμενοι ασθενείς, που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά χωρίς ενδείξεις οξείας στεφανιαίας νόσου, έχουν παρόμοιο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου με αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με αντιπηκτική αγωγή, τόσο σε δευτερογενή όσο και σε πρωτογενή πρόληψη.

Κατά συνέπεια, δεν τεκμηριώνεται λόγος τέτοιων συνδυασμών.

Η συνδυασμένη αυτή θεραπεία, μάλιστα, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας,⁸ αν και υπάρχουν ωστόσο και ουδέτερα ευρήματα.³

Κατά κανόνα, οι ομάδες δευτερογενούς πρόληψης εμφανίζουν υψηλότερη βαθμολογία με την βαθμονόμηση κατά CHA₂DS₂VASc λόγω της υψηλότερης συχνότητας αγγειακών νόσων σε σύγκριση με τις ομάδες πρωτογενούς πρόληψης.

Παρά ταύτα, το ιστορικό αγγειακής νόσου δε συσχετίζεται με την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, τόσο σε πληθυσμούς πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης, εφόσον λαμβάνεται συστηματικά αντιπηκτική αγωγή.³ Στις ομάδες δευτερογενούς πρόληψης εμφανίζονται συχνότερα άνοια ή γνωστικές διαταραχές (περί το 10-15%).

Τα νεώτερα αντιπηκτικά σε αυτή τη συγκεκρι-

μένη ομάδα μπορεί να συμβάλλουν στην καλύτερη αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής λόγω της αυξημένης ανάγκης πρόληψης δευτεροπαθούς αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της ευχέρειας λήψεως της αγωγής.

Τα παραπάνω ανεφερθέντα επισημαίνουν τις ιδιαιτερότητες που αφορούν την διαχείριση της δευτερογενούς πρόληψης εμβολικών επεισοδίων σε υπόστρωμα κολπικής μαρμαρυγής καθώς και την αναγκαιότητα τροποποιητικών χειρισμών, ώστε να βελτιστοποιηθεί το προγνωστικό όφελος με την αξιοποίηση των φαρμακολογικών δυνατοτήτων, που είναι διαθέσιμες στη τρέχουσα κλινική πράξη.

Βιβλιογραφία

1. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993, 342:1255-1262.
2. Hart R, Benavente O., McBride R. Pearce L. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis *Ann Intern Med.* 1999;131:492-501.
3. Miyazawa K., Li Y., Rashed W. et al: Secondary stroke prevention and guideline adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation: Insights from the Gulf Survey of atrial fibrillation events (Gulf SAFE). *International J. Cardiology* 2019; 274(1):126-131
4. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al: Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006, 27:3018-3026.
5. Tanislav C., Milde S., Schwartzkopff S. et al. *BMC Neurology* 2014,14:195 Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: a challenge in the clinical practice
6. Gurol E. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation *Stroke*: 2018; 49:1315-7
7. Rothwell M, Coull A, Giles M et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2004;363(9425):1925-1933
8. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke.* 2008;39(6):1740-1745.