

Ασθενής με Κολπική Μαρμαρυγή υπό Ριβαροξαμπάνη και Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

ΓΙΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ,
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΝΙΚΑΣ,
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΟΡΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΣ

A' Καρδιολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων

Στην Ελλάδα περίπου 150.000 κάτοικοι έχουν γνωστή κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) και περίπου 8-10.000 παρουσιάζουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) ετησίως.^{1,2} Περίπου 3% των ασθενών που παρουσιάζονται με ΟΕΜ έχει γνωστή ΚΜ^{3,4} και το 1/3 απ αυτούς λαμβάνει αντιπηκτικά, συνήθως ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (ΑΒΚ),⁴ και με αυξητική τάση τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (ΝΑΣΑ) όπως δαμπιγκατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη και ενδοξαμπάνη. Η μελέτη ARIC ανέλυσε τη συσχέτιση ΚΜ και ΟΕΜ σε 1.545 ασθενείς με ΚΜ από 14.462 συμμετέχοντες (μέση ηλικία 56,6 έναντι 53,7 έτη αντίστοιχα) στη καταγραφή χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου και μετά 21.6 χρόνια παρακολούθηση. Η ανάλυση έδειξε ότι η ΚΜ σχετίζεται με ΟΕΜ χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) και όχι με ανάσπαση (STEMI) και η συσχέτιση ήταν πιο συχνή στις γυναίκες.⁵ Ο πίνακας 1 δείχνει τη συχνότητα του ΟΕΜ που παρατηρήθηκε στις μελέτες σύγκρισης ΝΑΣΑ με βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΚΜ. Ιστορικό ΕΜ πριν την ένταξη των ασθενών στις μελέτες είχε το 15% και η επίπτωση νέων ΟΕΜ ήταν <1% /έτος.⁶

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου (%/έτος) στις μελέτες των νέων από του στόματος αντιπηκτικών έναντι βαρφαρίνης σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΝΑΣΑ	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ	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)
Εντοξαμπάνη 30mg	0.89	0.7	0.94(0.74-1.19)
Εντοξαμπάνη 60mg	0.70	0.75	1.19(0.59-1.49)

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΟΕΜ που ήδη λαμβάνουν αντιπηκτικά και ιδιαίτερα ΝΑΣΑ αποτελεί θεραπευτική πρόκληση όσον αφορά την επαναιμάτωση και τη συμπληρωματική αντιθρομβωτική αγωγή τόσο στην οξεία όσο και μετά την έξοδο περίοδο.⁷⁻¹² Ο προβληματισμός της αντιμετώπισης ανάλογων περιστατικών στην οξεία φάση εστιάζεται στη έλλειψη δεδομένων με σχεδόν όλες τις ανασκοπήσεις και τις οδηγίες να μην αναφέρονται στο θέμα αλλά και χωρίς μελλοντική προοπτική για σχεδιασμό αντίστοιχων κλινικών μελετών. Για την αντιμετώπιση των ασθενών μετά την έξοδο οι πληροφορίες προέρχονται από λίγες αναδρομικές καταγραφές που αναφέρονται στους ΑΒΚ^{13,14} και από μια μόνο μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη.¹⁵ Με την ευκαιρία νοσηλείας περιστατικού που ελάμβανε νέο από του στόματος αντιπηκτικό και παρουσιάσθηκε με ΟΕΜ, το παρουσιάζουμε για να συζητηθεί ο τρόπος αντιμετώπισης στην οξεία φάση και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.

Λέξεις Ευρετηρίου:

Κολπική μαρμαρυγή,
Ριβαροξαμπάνη,
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

Γιάννης 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

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής ηλικίας 72 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με πόνο το στήθος από 2 ώρου. Η ΗΚΓική εικόνα ήταν συμβατή με εκτεταμένο έμφραγμα μυοκαρδίου προσθίου τοιχώματος. Ο ασθενής ήταν καπνιστής, υπέρτασικός και διαβητικός. Είχε γνωστή χρόνια ΚΜ (μια ηλεκτρική ανάταξη στο παρελθόν). Το CHA2DS2-VASC score ήταν 3, το HAS-BLED 2 και το GFR 68 ml/min. Η τρέχουσα θεραπεία ήταν αΜΕΑ, μετοφορμίνη και ριβαροξαμπάνη 20 mg /ημέρα (τελευταία δόση > 24 ώρες). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε πρωτογενή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση μη επικαλυμμένου stent 3 x 16 mm (κλειστός πρόσθιος κατιών εγγύς) με πρόσβαση από την κερκιδική αρτηρία. Η ριβαροξαμπάνη διεκόπη και στη διάρκεια της αγγειοπλαστικής χορηγήθηκαν 5 000 IU κλασσικής ηπαρίνης, ενδοστεφανιαία και ενδοφλέβια τироφιμπάνη (για 12ώρες), ασπιρίνη 300mg και φόρτιση με 300 mg κλοπιδογρέλη. Ο ασθενής μετά από ανεπίπλεκτη ανάρρωση (κλάσμα εξώθησης 40%) εξήλθε την 5η ημέρα με κλοπιδογρέλη 75 mg, ριβαροξαμπάνη 15 mg, γαστροπροστασία, β-αποκλειστή, αΜΕΑ και μετοφορμίνη. Στις 30 ημέρες η εξέταση του ασθενούς ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Συζήτηση

Η παρουσίαση ασθενών με OEM που ήδη λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά συνήθως λόγω ΚΜ δεν είναι συχνή αλλά ούτε εξαιρετικά σπάνια.³⁻⁵ Στη τρέχουσα χρονική περίοδο η συχνότητα να λαμβάνει ο ασθενής ΝΑΣΑ αντί ΑΒΚ είναι λιγότερο συνήθης αλλά με την αυξανόμενη χρήση τους το φαινόμενο θα αρχίσει να παρατηρείται πιο συχνά. Στα δύο χρόνια διεξαγωγής της μελέτης ROCKET AF (σύγκριση βαρφαρίνης και ριβαροξαμπάνης σε 14 254 ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ) δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, και 22 σε θρομβόλυση για νέα OEM. Στις πρώτες 5 ημέρες μετά το OEM δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση ενδοκράνιας αιμορραγίας.¹⁶ Στην καταγραφή της Δρέσδης από 1.204 ασθενείς με ΚΜ υπο ριβαροξαμπάνη οι 223 (15% χρόνο) την διέκοψαν μετά από 544 ημέρες (διάμεσο) παρακολούθηση.¹⁷ Ως αιτία διακοπής της ριβαροξαμπάνης χωρίς πληροφορίες για τον τρόπο αντιμετώπισης των αναφέρθηκαν τρία περιστατικά με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σε καταγραφή 268 διαδοχικών ασθενών με OEM στη κλινική μας τη χρονική περίοδο 2014 - 2015, 7 ασθενείς ελάμβαναν αντιπηκτικά (4 ΑΒΚ και 3 ΝΑΣΑ) για γνωστή ΚΜ και ένας τριπλή(ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη,

ΑΒΚ) για πρόσφατη τοποθέτηση stent. Ο αριθμός των ατόμων στη χώρα μας που παρουσιάζονται με OEM και λαμβάνουν αντιπηκτικά υπολογίζεται περίπου στα 200 περιστατικά ετησίως.

Οι οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ταυτόχρονη λήψη αντιπηκτικών συνιστούν έγκαιρη, χωρίς να την προσδιορίζουν ακριβώς, παρεμβατική αντιμετώπιση, αλλά οι γιατροί λόγω του κινδύνου των αιμορραγιών διστάζουν και στη κλινική πράξη ακολουθούν συντηρητική στρατηγική.^{11,18} Όσον αφορά τη θρομβόλυση σαν μέθοδο επαναιμάτωσης οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν αναφέρονται και απλά επισημαίνουν ότι η χορήγηση της αποτελεί σχετική αντένδειξη στις περιπτώσεις χρόνιας χρήσης ΑΒΚ χωρίς να κάνουν μεία για τα ΝΑΣΑ.¹¹ Για τις περιπτώσεις που ο ασθενής λαμβάνει ΑΒΚ η μέτρηση του χρόνου INR αποτελεί ασφαλιστική δικλείδα ενώ για τα ΝΑΣΑ η γνώση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη δεδομένου ότι τα ΝΑΣΑ φεύγουν από τη κυκλοφορία εντός 12-18 ωρών επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας (πίνακας 2). Στη περίπτωση όμως επαναγγείωσης όπου χάσιμο λεπτών είναι χάσιμο καρδιακού μυ πρέπει να ληφθεί υπ όψιν ότι η μέτρηση της τιμής της κρεατινίνης χρειάζεται 1 ώρα. Η μέτρηση των χρόνων aPTT για τη δαμπιγκατράνη και PT για τη ριβαροξαμπάνη αλλά όχι για την απιξαμπάνη βοηθάν με την έννοια ότι φυσιολογικές τιμές αυτών των εξετάσεων πήξης του αίματος δείχνουν ότι δεν υπάρχει το φάρμακο στο αίμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Χρόνοι διακοπής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών πριν από προγραμματισμένη στεφανιογραφία ή αγγειοπλαστική ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία

ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΔΑΜΠΙΓΚΑΤΡΑΝΗ	ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗ	ΑΠΙΞΑΜΠΑΝΗ
GFR >80 ml/min	24h	24	24
GFR 50-80 ml/min	36	24	24
GFR 30-50 ml/min	48	24	24
GFR 15-30 l/min	αντενδείκνυται	36	36

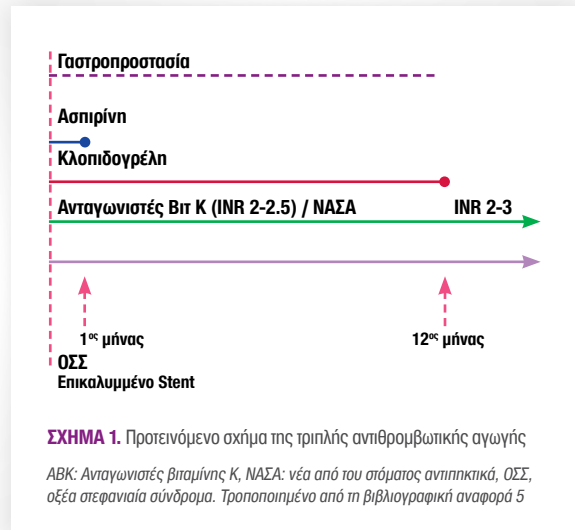
Η μέθοδος με χρωματογραφία αντι Χα δείχνει γραμμική συσχέτιση των συγκεντρώσεων για τη ριβαροξαμπάνη και την απιξαμπάνη και μπορεί να αποτελέσει ωφέλιμο εργαλείο στην εκτίμηση του επιπέδου των φαρμάκων. Η διαθεσιμότητα αυτών των μεθόδων δεν είναι ευρεία και χρειάζεται προσοχή στη ερμηνεία αν το εργαστήριο δεν έχει τυποποιήσει τη μέθοδο σωστά. Το πόσο χρήσιμες είναι αυτές οι εξετάσεις σε επείγουσες καταστάσεις όπως στη περίπτωση μας δεν είναι γνωστό. Πρόσφατη αναδρομική ανάλυση 120.270 ασθενών με OEM που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική¹⁹ έδειξε ότι 3.101 ασθενείς (2.6%) που ελάμβαναν ΑΒΚ για ΚΜ παρουσίασαν περισσότερες ενδοοσκοπειακές

αιμορραγίες συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν ABK (17.0%, vs 10.1%; OR 1.26, 95% CI 1.13 - 1.40) και τούτο ανεξάρτητα από τα επίπεδα του INR κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο αν ήταν < 2 ή ≥ 2. Η χρήση ανταγωνιστών GP IIb/IIIa αύξησε τον αιμορραγικό κίνδυνο ενώ η χρήση μπιβαλιρουδίνης τον μείωσε. Δεν αναφέρεται αν προσπέλαση έγινε ή όχι από τη κερκιδική αρτηρία.

Τα δεδομένα για τη διαχείριση ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα που λαμβάνουν ABK ή ΝΑΣΑ είναι λίγα και οι συστάσεις βασίζονται σε γνώμες ειδικών⁷⁻¹² και μελέτες παρατήρησης.^{13,14} Τα προβλήματα με τα δεδομένα από τις καταγραφές εκτός του ότι δεν είναι τυχαιοποιημένα, δεν αναφέρουν τις διακοπές των αντιθρομβωτικών λόγω αιμορραγιών, και ούτε τη διάρκεια, το είδος των αντιθρομβωτικών και το INR είναι γνωστά. Τέλος δεν αναφέρονται οι τυχόν αλλαγές στα αντιθρομβωτικά σχήματα. Μόνο σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με 573 ασθενείς υποψήφιους για αντιπηκτικά (69% ΚΜ) με στεφανιαία νόσο (28% οξεία στεφανιαία σύνδρομα) συγκρίθηκε ο συνδυασμός κλοπιδογρέλη - βαρφαρίνη έναντι τους συνδυασμού ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και βαρφαρίνη.¹⁵ Το είδος του stent που τοποθετήθηκε ήταν επικαλυμμένο και γυμνό στο 68% και 31% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Οι συχνότητες των σοβαρών αιμορραγιών κατά TIMI μετά ένα χρόνο παρακολούθηση ήταν 3,2% έναντι 5,6% αντίστοιχα. Η συχνότητα του συνόλου των αιμορραγιών ήταν 19,4% έναντι 44,9% αντίστοιχα. Επίσης παρατηρήθηκε μικρότερη συχνότητα θανάτων (2,6% έναντι 6,4%) και όχι διαφορά στα OEM (3,3% έναντι 4,7%) ή τη θρόμβωση στο stent (1,5% έναντι 3,2%). Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι η μη χορήγηση ασπιρίνης δεν επηρεάζει την ασφάλεια. Ένα απλό σχήμα χορήγησης της τριπλής αγωγής σε περιπτώσεις ΚΜ και αγγειοπλαστικής φαίνεται στο σχήμα 1. Τριπλή αγωγή για ένα μήνα, διπλή (χωρίς ασπιρίνη) για ένα χρόνο και μετά το χρόνο μόνο ABK. Η εξήγηση για τη στρατηγική αυτή είναι ότι διατήρηση της τριπλής μετά τον πρώτο μήνα και για ένα χρόνο αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο από 2,2% στο 12%.¹⁴ Το αν το παραπάνω σκεπτικό μπορεί να επεκταθεί και στη χρήση ΝΑΣΑ αντί των ABK παραμένει αδιευκρίνιστο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων στις μελέτες των ΝΑΣΑ στη ΚΜ

ΣΥΝΧΟΡΗΓΗΣΗ	RE-LY Δαμηνικατράνη	ROCKET AF Ριβαροξαμπάνη	ARISTOTLE Απιξαμπάνη	ENGAGE Εντοξαμπάνη
μόνο ασπιρίνη	32%	37%	31%	29%
μόνο κλοπιδογρέλη	2%	2%	2%	2%
Ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη	5%	αποκλείονταν	αποκλείονταν	αποκλείονταν



Δεδομένα για την αντιμετώπιση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν ΝΑΣΑ απουσιάζουν αφού η παρουσίαση τους αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού για ένταξη στις μελέτες. Επιπλέον η χρήση μικρών δόσεων ασπιρίνης (<100 mg) ήταν στη διακριτική ευχέρεια του γιατρού ενώ σε όλες (εκτός της RE-LY) δεν επιτρεπόταν η χρήση κλοπιδογρέλης (πίνακας 3). Τα ποσοστά χρήσης ασπιρίνης κυμαίνονταν από 30-40% και τούτο παρά το μικρότερο ποσοστό ασθενών (12-17%) με ιστορικό ΕΜ.⁵ Οι post hoc αναλύσεις των υποομάδων έδειξαν ότι η συν χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης διπλασιάζει και τριπλασιάζει τον αιμορραγικό κίνδυνο αντίστοιχα τόσο με τους ABK όσο και με τα ΝΑΣΑ.^{20,21} Παρ' ότι τα αποτελέσματα των υποομάδων πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη (μικρός αριθμός ασθενών, όχι τυχαιοποιημένοι) επιβεβαίωσαν πάλι ότι η συνχορήγηση ασπιρίνης ιδιαίτερα με τη βαρφαρίνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ενδοκράνιες αιμορραγίες.⁶ Αυξημένα ποσοστά, 3-4 φορές περισσότερες, σοβαρών αιμορραγιών και ειδικά ενδοκράνιων, παρατηρήθηκαν και στις μελέτες που τα ΝΑΣΑ ακόμη και σε μικρές δόσεις συνχορηγήθηκαν με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα (άγνωστο το ποσοστό της ΚΜ).^{22,23} Τελειώς πρόσφατα δημοσιεύθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τα NSTEMI.²⁴ Στο κεφάλαιο για τη συνύπαρξη NSTEMI με ΚΜ και τη στρατηγική χρήσης αντιπηκτικών συνιστάται ίδια αντιμετώπιση ανεξάρτητα με το αν ο ασθενής λαμβάνει ή όχι ΝΑΣΑ. Συνιστάται η παρεντερική χορήγηση της ηπαρίνης να γίνεται κανονικά και ανεξάρτητα από το χρόνο λήψης της τελευταίας δόσης των ΝΑΣΑ (IC). Επίσης συνιστάται μη διακοπή του από του στόματος αντιπηκτικού στη περιεπεμβατική φάση (IIaC). Το αν αυτή η στρατηγι-

κή επεκταθεί και οι ασθενείς με STEMI παραμένει άγνωστο. Στον ασθενή μας η ριβαροξαμπάνη διεκόπη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του.

Στη περίπτωση μας υπήρχε η δυνατότητα πρωτογενούς αγγειοπλαστικής αφού η τελευταία δόση λήψης της ριβαροξαμπάνης ήταν >24 ώρες και ο ασθενής είχε καλή νεφρική λειτουργία (πίνακας 1). Αν είχε παρουσιασθεί σε νοσοκομείο χωρίς δυνατότητα αγγειοπλαστικής και με >2 ώρες απόσταση από το τριτοβάθμιο κέντρο παρά την έλλειψη δεδομένων θα μπορούσε να χορηγηθεί θρομβόλυση (σε μισή δόση). Η εξατομίκευση της θεραπείας σε ανάλογους ασθενείς έχει μεγάλη σημασία (χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων, μέγεθος εμφράγματος, ηλικία, νεφρική λειτουργία). Παρ'ότι συνιστάται αποφυγή των αντιαιμοπεταλιακών GP IIb/IIIa (25) στη περίπτωση μας λόγω του μεγάλου θρομβωτικού φορτίου χορηγήθηκαν ενώ θα μπορούσε να επιχειρηθεί μηχανική (manual) αφαίρεση του θρόμβου. Η δυσκολία για λήψη απόφασης στην επανααγγείωση θα ήταν διαφορετική αν η τελευταία δόση της ριβαροξαμπάνης ήταν < 24 ή και από <12 ώρες. Έχουμε τη πεποίθηση ότι η αντιμετώπιση θα ήταν πάλι ίδια με τη διαφορά χορήγηση συμπληρωματικών αντιπηκτικών στις μισές δόσεις.

Απαντήσεις για το είδος του σχήματος τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με χορήγηση ριβαροξαμπάνης μετά την αγγειοπλαστική θα έχουμε από την μελέτη PIONEER AF – PCI που είναι σε εξέλιξη (clinicaltrials.gov identifier NCT01830543) και ολοκληρώνεται τον Αύγουστο του 2016. Στη μελέτη τυχαιοποιούνται ανοικτά (γνωρίζει ο γιατρός και ο ασθενής το φάρμακο) 2.100 ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ που θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική σε τρεις ομάδες. Στη πρώτη ομάδα χορηγείται ασπιρίνη 75-100 mg, κλοπιδογρέλη 75 mg και ABK (INR 2-3), στη δεύτερη ασπιρίνη (75-100 mg), κλοπιδογρέλη (75 mg) και ριβαροξαμπάνη 2,5 x 2 mg ημερησίως και στη τρίτη κλοπιδογρέλη 75 mg και ριβαροξαμπάνη 15 mg μια φορά (ή 10 mg σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας) την ημέρα. Στις δύο πρώτες ομάδες μπορεί να γίνει διακοπή της κλοπιδογρέλης στους 1, 6 και 12 μήνες που είναι στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντα γιατρού αλλά αυτό θα έχει προαποφασισθεί στη φάση της τυχαιοποίησης. Σε μικρές υποομάδες αντί της κλοπιδογρέλης επιτρέπεται η χρήση πρασουγρέλης 10 mg και τικαγρελόρης 90 x 2 ημερησίως. Η ομάδα 3 μοιάζει αλλά δεν είναι ίδια με το ένα σκέλος της μελέτης WOEST¹⁵ που έδειξε τα καλά αποτελέσματα, όσον αφορά την ασφάλεια, του συνδυασμού κλοπιδογρέλη - βαρφαρίνη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο μετά 1 χρόνο παρακολούθηση είναι η ασφάλεια (αιμορραγίες) και το δευτερεύον είναι τα καρδιαγγειακά (θάνατος, ΕΜ, αγγειακά εγκεφαλικά και θρόμβωση στο stent). Η με-

λέτη RE-DUAL PCI (clinicaltrials.gov identifier NCT 01160186) μελετάει την αξία της δαμπιγκατράνης (150 x 2 ή 110 mg x 2) και της βαρφαρίνης (INR 2-3) σε ασθενείς με ΚΜ και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent. Και στα τρία σκέλη προστίθεται κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη και στο σκέλος της βαρφαρίνης επιπλέον του P2Y12 αναστολέα και ασπιρίνη (<100 mg) για ένα ή τρεις μήνες όταν πρόκειται γυμνά ή για επικαλυμμένα stents αντίστοιχα. Η τυχαιοποίηση μπορεί να διενεργηθεί έως 72 ώρες μετά την αγγειοπλαστική. Το φάρμακο της μελέτης πρέπει να χορηγηθεί στις 6 ώρες μετά την αφαίρεση του θηκαριού μέχρι 72 ώρες μετά την αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς >80 ετών και εκτός ΗΠΑ τυχαιοποιούνται μόνο σε δαμπιγκατράνη 110mg x 2 ημερησίως ή βαρφαρίνη. Η τικαγρελόρη με απόφαση του θεράποντα ιατρού μπορεί να διακοπεί στους 12 μήνες. Η διάρκεια της μελέτης έχει σχεδιασθεί για 2,5 έτη με ελάχιστη τους 6 μήνες.

Τα δεδομένα για τη διαχείριση ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα που λαμβάνουν ABK ή ΝΑΣΑ είναι λίγα και οι συστάσεις βασίζονται σε γνώμες ειδικών και μελέτες παρατήρησης.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία είναι θάνατος ή OEM, αγγειακό εγκεφαλικό και σοβαρή αιμορραγία. Στην καλύτερη περίπτωση οι μελέτες αυτές θα δώσουν περισσότερα δεδομένα που θα ενισχύσουν την άποψη της διπλής (όχι ασπιρίνη) αλλά χωρίς γνώση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού βαρφαρίνης- κλοπιδογρέλης. Στη χειρότερη περίπτωση που τα αποτελέσματα αποβούν αρνητικά θα συνεχισθεί η αβεβαιότητα που περιβάλλει τη θεραπευτική στρατηγική σε αυτές τις περιπτώσεις. Στον ασθενή μας με CHA2DS2-VAC 4 (λόγω και του OEM) επειδή δεν μπορούσε να παρακολουθήσει το INR συστήθηκε το σχήμα του σκέλους 3 από τη μελέτη PIONEER AF. Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για το NSTEMI²⁴ στις περιπτώσεις με ψηλό HAS BLED score (≥3) συνιστούν τριπλή για ένα μήνα ενώ με HAS BLED (0-2) τριπλή για έξι μήνες (σχήμα 2). Μετά αυτά τα χρονικά διαστήματα συνιστούν διπλή (αντιπηκτικό με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) αλλά σε ψηλού κινδύνου για ισχαιμικά επεισόδια ασθενών συνιστούν τριπλή για ένα χρόνο (σχήμα 2). Στη περίπτωση μας λόγω του OEM και του σακχαρώδη διαβήτη θα μπορούσε

να εξετασθεί και η χρήση πρασουγρέλης ή τικαγρελόρης αντί της κλοπιδογρέλης.²⁶ Μικρή μελέτη με 377 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική έδειξε μετά από 6 μήνες παρακολούθηση ότι ο συνδυασμός πρασουγρέλης με βαρφαρίνη και ασπιρίνη σε 21 ασθενείς είχε περισσότερες αιμορραγίες απ' ό,τι ο τριπλός συνδυασμός με κλοπιδογρέλη, βαρφαρίνη, ασπιρίνη (28,6% έναντι 6,7%).²⁷ Στην ομάδα της κλοπιδογρέλης η κύρια ένδειξη ήταν ΚΜ (88%) ενώ στην ομάδα της πρασουγρέλης οι ενδείξεις ήταν θρόμβος στην αριστερή κοιλία (33%), ΚΜ (29%) και θρομβοεμβολική νόσος (19%). Επί του παρόντος λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου δεν συνιστάται συν χορήγηση των νεώτερων αντιαιμοπεταλιακών με ΑΒΚ ή ΝΑΣΑ. Όπως αναφέραμε η αποτελεσματικότητά και η ασφάλεια τους αξιολογούνται στις μελέτες PIONEER AF και RE-DUAL PCI. Σε περιπτώσεις αυξημένου αιμορραγικού αλλά και ισχαιμικού επεισοδίου αποδεκτή τακτική είναι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή για τρεις μήνες και στη συνέχεια πρόσθεση του αντιπηκτικού με ένα αντιαιμοπεταλιακό κατά προτίμηση αναστολέα

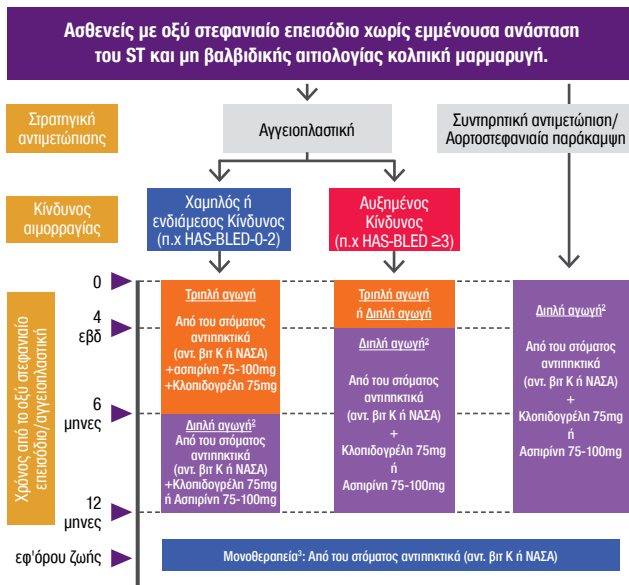
του υποδοχέα P2Y12. Ανάλογη τακτική δείχθηκε σε ανάλυση 5 000 ασθενών >65 ετών στις ΗΠΑ με ΚΜ και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (42% STEMI) όπου 1 στους 9 ασθενείς άρχιζε βαρφαρίνη μετά τους 3 μήνες από την αγγειοπλαστική ενώ 1 στους τέσσερις εξήλθε από το νοσοκομείο σε τριπλή αγωγή (4).

Σε ορισμένα κέντρα της αλλοδαπής μαζί με την αγγειοπλαστική στη στεφανιαία αρτηρία στον ίδιο χρόνο διενεργείται και σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου. Αν αυτή η τεχνική αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής όλα τα περί τριπλής αντιθρομβωτικής που αναφέραμε θα αποτελούν παρελθόν αφού ο ασθενής θα χρειάζεται μόνο διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ο ρόλος των αντιδότην, παρ' ό,τι η κύρια ένδειξη τους είναι οι σοβαρές αιμορραγίες, εξετάζεται σε ανάλογες περιπτώσεις (ΟΕΜ και ΝΑΣΑ). Στη μελέτη RE-VERSE AD όπου ελέγχθηκε η ασφάλεια χορήγησης idarucizumab (αντιδότη της δαμπιγκατράνης) από τους 39 ασθενείς της μελέτης που υποβλήθηκαν σε επέμβαση, ένας είχε ιστορικό ασταθούς στηθάγχης.²⁸ Τέλος όσον αφορά τη παθογένεια ΕΜ σε ασθενείς με ΚΜ ενδιαφέρον παρουσιάζει η παθογένεια από έμβολα σε στεφανιαία αρτηρία. Σε ανάλυση 1 776 ασθενών με ΕΜ βρέθηκε ότι οι εμβολές ευθύνονταν για 52 (2,9%) περιπτώσεις και οι ασθενείς είχαν φτωχή πρόγνωση. Η πιο συχνή αιτία εμβολών στις στεφανιαίες αρτηρίες ήταν η ΚΜ (39%) και απ' αυτούς το 39% ήταν σε θεραπεία με ΑΒΚ.²⁹

Συμπερασματικά το κλινικό δίλημμα της αντιμετώπισης ασθενών με γνωστή ΚΜ υπό αντιπηκτικά (ιδιαίτερα ΝΑΣΑ) που παρουσιάζονται με ΟΕΜ και χρήζουν ταυτόχρονα ενδοφλέβιας αντιπηκτικής αγωγής και διπλής αντιαιμοπεταλιακής παραμένει. Στην οξεία φάση πρέπει να επικρατεί η λογική της εξατομίκευσης και μετά την έξοδο η πλειοψηφία των δεδομένων από μελέτες παρατήρησης και μια μικρή τυχαίοποιημένη συνηγορεί εναντίον της τρέχουσας τακτικής με τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Προσεχώς οι γιατροί θα καλούνται πιο συχνά να αντιμετωπίζουν παρόμοια περιστατικά και επειδή δεν πρόκειται να γίνουν τυχαίοποιημένες μελέτες που θα εξετάσουν ανάλογες περιπτώσεις στην οξεία φάση, ενθαρρύνονται παρόμοια περιστατικά να καταγράφονται και να ανακοινώνονται.

Περιγράφουμε τον τρόπο αντιμετώπισης ασθενούς στην οξεία και τη μετά την έξοδο περίοδο για πρώτη φορά στην Ελληνική βιβλιογραφία που ελάμβανε ένα νέο από του στόματος αντιπηκτικό τη ριβαροξαμπάνη και παρουσιάστηκε με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

ΟΕΜ: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
ΝΑΣΑ: Νέα από του στόματος αντιπηκτικά
ΑΒΚ: Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ



ΣΧΗΜΑ 2. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόσωση του διαστήματος ST και μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή.²⁴

ΝΑΣΑ= νέα από του στόματος αντιπηκτικά

¹: διπλή αντιπηκτική αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά και κλοπιδογρέλη μπορεί να αποφασιστεί σε συγκεκριμένους ασθενείς (με χαμηλό κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου)

²: η ασπιρίνη σαν εναλλακτική αγωγή της κλοπιδογρέλης μπορεί να αποφασιστεί σε ασθενείς σε διπλή αγωγή (πκ από του στόματος αντιπηκτικά ΚΑΙ μονή αντιπηκτική αγωγή). Η τριπλή αγωγή μπορεί να αποφασιστεί έως και 12 μήνες σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο για ισχαιμικά επεισόδια.

³: διπλή αντιπηκτική αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά και έναν αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) μπορεί να αποφασιστεί σε συγκεκριμένους ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία επεισόδια. Σε ασθενείς στους οποίους έχει τοποθετηθεί stent η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να είναι εναλλακτική της τριπλής ή ενός συνδυασμού από του στόματος αντιπηκτικών και ενός αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα σε ασθενείς με CHA2DS2-VASc Score 1 (άνδρες) ή 2 (γυναίκες).

Βιβλιογραφία

- Goudevenos J, Vakalis JN, Giogiakias V, et al. An epidemiological study of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in northwest Greece. *Europace* 1999; 1: 226–233
- Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, et al. Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELLINEC Infarction Observational Study. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:325-334
- Lopes RD, Li L, Granger CB, et al. Atrial fibrillation and acute myocardial infarction: antithrombotic therapy and outcomes. *Am J Med* 2012;125:897-905
- Hess CN, Peterson ED, Peng SA, et al. Use and outcome of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:616-27
- Soliman EZ, Lopef F, O'Neal WT, et al. Atrial fibrillation and risk of ST segment-elevation vs non-ST segment elevation myocardial infarction. The Atherosclerotic Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 2015;131:1843-50
- Γουδέβενος Ι, Καλαντζή ΚΙ, Μπαμπάλη Θ και συν. Ανάλυση υποομάδων με ειδική αναφορά στη δράση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών στη κολλική μαρμαρυγή. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 2014;55:408-17
- Rubboli A, Faxon DP, Airaksinen KE, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Thromb Haemost* 2014; 112: 1080–1087
- Moser M, Olivier CB, Bode C. Triple antithrombotic therapy in cardiac patients: more questions than answers. *Eur Heart J*. 2014;35:216-23
- Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary or Valve Interventions. *Eur Heart J* 2014;35:3155-179
- Pipilis A, Lazaros G, Tsakonas G, Stefanadis C. Triple antithrombotic therapy with aspirin, a thienopyridine derivative plus oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. *Hellen J Cardiol* 2010;51: 330-7
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362–425
- Dewilde WJ, Janssen PWA, Verheugt FWA, et al. Triple therapy for atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention: a contemporary review. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1270–80.
- Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981-989.
- Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–74.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15
- Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al for the ROCKET AF Investigators. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:233–241
- Westendorf JB, Forster K, Ebertz F, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17:530-8
- Subherwal S, Peterson ED, Chen AY, et al. Admission International Normalized Ratio Levels, Early Treatment Strategies, and Major Bleeding Risk Among Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients on Home Warfarin Therapy : Insights From the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2012;125:1414-1423
- Karrowni W, Wang TY, Chen AY, Thomas L, Saucedo JF, El Accaoui RN. Chronic vitamin K antagonist therapy and bleeding risk in ST elevation myocardial infarction patients. *Heart* 2015;101:264-70
- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the RELY trial. *Circulation* 2013;127:634–640.
- Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:224-32
- Alexander J, Lopes R, James S, et al for the APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699–708
- Mega J, Braunwald E, Wiviott S, for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015 In press
- Lahtela H, Karjalainen PP, Niemelä M, et al. Are glycoprotein inhibitors safe during percutaneous coronary intervention in patients on chronic warfarin treatment? *Thromb Haemost* 2009; 102: 1227–1233
- Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Goudevenos J. The value of P2Y12 receptor inhibitors in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;113:2064-9
- Sarafoff N, Martischni A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060–2066
- Pollack Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20
- Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, clinical features and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation* 2015;132:241-50