

Φάρμακα στην Επεμβατική Καρδιολογία

ΝΕΣΤΟΡΑΣ Δ. ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ¹
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΑΓΓΙΝΑΣ²
ΛΕΩΝΙΔΑΣ Ε. ΠΟΥΛΗΜΕΝΟΣ¹
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ³

¹ Αιμοδυναμικό Εργαστήριο – Καρδιολογικό Τμήμα
Γ.Ν. “Ασκληπιείο Βούλας”, Αθήνα

² Mediterraneo Hospital, Αθήνα

³ Β' Καρδιολογική Πανεπιστημιακή Κλινική,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο “Αττικόν”, Αθήνα

Οι εξελίξεις στην Επεμβατική Καρδιολογία τα τελευταία χρόνια έχουν βοηθήσει στο να βελτιωθεί σημαντικά η επιβίωση των ασθενών με Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ), κυρίως αυτών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ), αλλά και με δομικές καρδιοπάθειες. Αυτό οφείλεται, εκτός από τις τεχνολογικές προόδους στα υλικά και στις προόδους της φαρμακολογίας. Η εισαγωγή νέων φαρμάκων και μία πληθώρα νέων μελετών έχει δώσει ισχυρή ώθηση τόσο στην Κλινική όσο και στην Επεμβατική Καρδιολογία βελτιώνοντας όχι μόνο τη διαχείριση του συμπτωματικού καρδιαγγειακού ασθενή, αλλά και την πρόγνωσή του. Τα αντιθρομβωτικά ιδίως φάρμακα, οι συνδυασμοί τους καθώς και οι χρόνοι χορήγησης τους εξακολουθούν να αποτελούν σημαντικό πεδίο διαρκών εξελίξεων και αναδιαμορφώσεων ενώ στους ασθενείς με ανάγκη μακροχρόνιας λήψης αντιπηκτικής αγωγής, οι οποίοι χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, νέες μελέτες έχουν βοηθήσει στην απλοποίηση των αντιθρομβωτικών συνδυασμών μετά από μία στεφανιαία παρέμβαση.

Στον τομέα των δομικών καρδιοπαθειών, η χρήση αντιθρομβωτικής θεραπείας κατά ή μετά από διακαθετηριακές επεμβάσεις βασίζεται περισσότερο στην κλινική εμπειρία παρά σε τυχαίοποιημένες μελέτες. Στο άρθρο αυτό γίνεται προσπάθεια για μία σύντομη αλλά περιεκτική αποτύπωση των φαρμακολογικών αυτών εξελίξεων στην Επεμβατική Καρδιολογία, τόσο για τις στεφανιαίες όσο και για τις δομικές παρεμβάσεις.

Λέξεις ευρετηρίου

Αντι-αιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά, αγγειοδραστικά

Δημήτριος Αλεξόπουλος

Καθηγητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση επικοινωνίας

Β' Καρδιολογική Πανεπιστημιακή Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο “Αττικόν”, Αθήνα
E-mail: dalex@med.uoa.gr

Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση

1. Αντιθρομβωτικά φάρμακα

1.1 Αντιαιμοπεταλιακά

1.1.1 Ασπιρίνη (Ακετυλοσαλικυλικό οξύ)

Η ασπιρίνη αναστέλλει μη αντιστρεπτά την κυκλοοξυγενάση-1 και συνεπώς την παραγωγή θρομβοξανθίνης-A2 εμποδίζοντας την ενεργοποίηση, συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της

αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με ΣΝ και χορηγείται δια βίου σε δόση 75-100mg ημερησίως (Ενδειξη ΙΑ) εφόσον δεν αντενδείκνυται. Η δόση φόρτισης είναι 150-300mg από του στόματος (ή 75-150mg ενδοφλέβια). Σε δυσανεξία ή αλλεργία στην ασπιρίνη ενδείκνυται η μακροχρόνια χορήγηση κλοπιδογρέλης (Ενδειξη ΙΒ).

1.1.2 Αναστολείς των υποδοχέων P2Y12 των αιμοπεταλίων

Οι αναστολείς των υποδοχέων P2Y12 στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της διέγερσης με ADP.

1.1.2.1 Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη ανήκει στις θειενοπυριδίνες και αποτελεί προφάρμακο που χρειάζεται μεταβολισμό στο ήπαρ, σε δύο στάδια, ώστε να προκύψει ο ενεργός μεταβολίτης. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από ισοένζυμα του κυτοχρώματος 450 των οποίων μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπαρκή παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη και μειωμένη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες καθιέρωσαν την κλοπιδογρέλη ως αποτελεσματική θεραπεία στα ΟΣΣ αλλά και την διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) σε χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο (ΧΣΣ) (CURE, PCI-CURE, CREDO, ARMYDA-2, HORIZONS-AMI κ.α.). Η δόση φόρτισης στο εργαστήριο είναι 600mg ενώ η δόση συντήρησης είναι 75mg ημερησίως.

1.1.2.2 Πρασουγρέλη

Ανήκει επίσης στις θειενοπυριδίνες, παρόμοια χημικά με την κλοπιδογρέλη, και απαιτεί ένα βήμα μεταβολισμού στο ήπαρ για να ενεργοποιηθεί, δεν επηρεάζεται από τυχόν δυσλειτουργία των κυτοχρωμάτων. Η δράση της είναι ταχύτερη και ισχυρότερη από αυτήν της κλοπιδογρέλης.

Στη μελέτη TRITON-TIMI 38 σε ασθενείς με ΟΣΣ που υποβλήθηκαν σε PCI, η πρασουγρέλη (δόση φόρτισης 60 mg/δόση συντήρησης 10 mg ημερησίως για 1 έτος) μείωσε τα ισχαιμικά συμβάματα και τις θρομβώσεις του stent, ενώ αυξήθηκαν οι μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με την κλοπιδογρέλη.¹ Η πρασουγρέλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου,

ενώ πρέπει να μειώνεται η δόση της στο ήμισυ (5mg) σε άτομα >75 ετών ή βάρους <60 kg.

1.1.2.3 Τικαγκρελόρη

Είναι κυκλοπεντυλ-τριαζολοπυριμιδίνη που δε χρειάζεται μεταβολισμό αφού είναι ενεργό φάρμακο. Έχει αναστρέψιμη δράση και είναι ισχυρότερη και ταχύτερη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, ενώ παρουσιάζει και ταχύτερη αποδρομή της δράσης της μετά από διακοπή.

Στη μελέτη PLATO σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η Τικαγκρελόρη (δόση φόρτισης 180 mg/δόση συντήρησης 90 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με την κλοπιδογρέλη όπου το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα, εγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε σημαντικά με την Τικαγκρελόρη, όπως επίσης και η συνολική θνητότητα και η θρόμβωση του stent.² Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν περισσότερες, όχι όμως οι θανατηφόρες. Ανεπιθύμητες δράσεις αποτελούν η δύσπνοια και οι ασυμπτωματικές παύσεις.

1.1.2.4 Καγκρελόρη

Πρόκειται για ανάλογο του ATP με ενδοφλέβια χορήγηση. Η δράση της στα αιμοπετάλια επιτυγχάνεται άμεσα, ενώ η ανάκτηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων γίνεται γρήγορα μετά τη διακοπή της (60 λεπτά).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μελετήθηκε στο πρόγραμμα μελετών (RCT) CHAMPION. Παρέχει μεγαλύτερη προστασία έναντι των ισχαιμικών επεισοδίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Χρήσιμη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI χωρίς προθεραπεία, για τη γρήγορη αναστολή των αιμοπεταλίων όπως πχ στο STEMI, ενώ η μετέπειτα μετάβαση σε peros αγωγή γίνεται συνήθως με τικαγκρελόρη.

1.1.2 Αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών (GP) IIb/IIIa υποδοχέων των αιμοπεταλίων

Οι εγκεκριμένοι για χρήση παράγοντες στους ασθενείς με ΟΣΣ που υποβάλλονται σε PCI είναι η αμπσιξιμάμπη, η επιπιμπατίδη και η τιροφιμπάνη. Η πλειονότητα των μελετών με τα φάρμακα αυτά έγινε στην εποχή προ διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (DAPT) και κυρίως πριν γίνουν ευρέως διαθέσιμα τα νεότερα και ισχυρότερα από

του στόματος αντιαιμοπεταλιακά (πρασουγρέλη, τικαγκρελόρη). Η χρήση τους σε ρουτίνα δεν συστήνεται ιδίως αν δεν είναι γνωστή η στεφανιαία ανατομία (upstream). Η χορήγηση τους θα μπορούσε να θεωρηθεί σκόπιμη σε καταστάσεις διάσωσης με θρομβωτικές επιπλοκές κατά την PCI που συχνά χορηγούνται και ενδοστεφανιαίως.

1.2 Αντιπηκτικά

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή συστήνεται σε όλους τους ασθενείς, επιπρόσθετα των αντιαιμοπεταλιακών, την ώρα της διάγνωσης και ειδικότερα κατά την διάρκεια των επεμβάσεων επαναγγείωσης (Ένδειξη Ι).

1.2.1 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)

Αποτελεί ένα μείγμα πολυσακχαριτών που συνδέεται με την αντιθρομβίνη III. Με τη UFH επιταχύνεται η δράση της αντιθρομβίνης III η οποία διασπά τη θρομβίνη (IIa) και τον Xa επιτυγχάνοντας έτσι την αντιπηκτική της δράση. Χορηγείται ενδοφλεβίως και έχει στενό θεραπευτικό εύρος που παρακολουθείται με τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) (θεραπευτικός 1,5-2,5 φορές πάνω από το φυσιολογικό ή 50-75"). Στο αιμοδυναμικό εργαστήριο χορηγείται σε bolus δόσεις 70-100 IU/kg με στόχο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT) 250-350 δευτερόλεπτα. Αποτελεί τον πλέον χρησιμοποιούμενο παράγοντα έναντι της θρομβίνης και θεωρείται απαραίτητη και στις διακερκδικές διαγνωστικές στεφανιογραφίες για πρόληψη απόφραξης της κερκιδικής.

1.2.2 Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH)

Πρόκειται για κλασματοποιημένες ηπαρίνες, που αναστέλλουν τους παράγοντες Xa και IIa. Τις χαρακτηρίζουν η πιο προβλέψιμη δράση, η μη ανάγκη μετρήσεων, η μεγαλύτερη ημίσεια ζωή και ο μικρότερος κίνδυνος για θρομβοπενία προκαλούμενη από την ηπαρίνη (HIT). Απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς.

Η πλέον χρησιμοποιούμενη LMWH είναι η ενδοξαπαρίνη σε δόση 1mg/kg (0,75mg/kg για ηλικία>75) δις ημερησίως υποδόρια ενώ όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <30ml/min τότε χορηγείται άπαξ ημερησίως. Η δόση χορήγησης για προγραμματισμένη PCI είναι 0,75-1mg/kg ενδο-

φλέβια εφόσον δεν έχει προηγηθεί χορήγηση άλλου αντιπηκτικού. Η ένδειξη περιεπεμβατικής χρήσης της είναι IIa/B3.

1.2.3 Fondaparinux

Είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης που αναστέλλει τον παράγοντα Xa και απεκκρίνεται από τους νεφρούς (δόση 2.5mg sc ημερησίως). Στη μελέτη OASIS 5 έδειξε, σε ασθενείς με NSTEMI, μη κατωτερότητα σε σχέση με την ενδοξαπαρίνη σε ό,τι αφορά τις ισχαιμικές επιπλοκές και ανωτερότητα ως προς τις μείζονες αιμορραγίες. Η χρήση της ενδείκνυται σε ασθενείς με NSTEMI (Ένδειξη IB) ενώ αντενδείκνυται (Ένδειξη III)⁴ σε πρωτογενή αγγειοπλαστική (OASIS 6). Συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση UFH σε δόση 85 IU/kg σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI.

1.2.4 Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης

Η μπιβαλιρουδίνη χορηγούμενη ενδοφλεβίως (bolus και στη συνέχεια στάγδην) στην PCI. Απενεργοποιεί τη θρομβίνη (παράγων IIa) μέσω άμεσης σύνδεσης χωρίς τη διαμεσολάβηση της αντιθρομβίνης έτσι ώστε να πλεονεκτεί σε σχέση με την ηπαρίνη αφού απενεργοποιεί τόσο την κυκλοφορούσα όσο και τη δεσμευμένη στον θρόμβο θρομβίνη. Συγκρινόμενη με την UFH, δεν παρουσιάζει διαφορά στα ισχαιμικά συμβάματα αλλά συνοδεύεται από περισσότερες θρομβώσεις του stent και παρόμοιο αιμορραγικό κίνδυνο. Τα τελευταία χρόνια η ένδειξη χρήσης της στα ΟΣΣ έχει εξασθενήσει και έχει μειωθεί σε IIbA, ενώ αποτελεί την καταλληλότερη επιλογή σε θρομβοπενία από HIT (Ένδειξη IA).

Όλα τα παρεντερικώς χορηγούμενα αντιπηκτικά (εκτός αν συνυπάρχουν άλλες ενδείξεις) θα πρέπει να διακόπτονται αμέσως μετά την επεμβατική πράξη.

Προθεραπεία

Στα πλαίσια της προθεραπείας, σε ό,τι αφορά τα STEMI, παραμένει η πάγια τακτική της χορήγησης ενός ισχυρού P2Y₁₂ αναστολέα σε δόση φόρτισης και σε συνδυασμό με ασπιρίνη αμέσως με τη διάγνωση του εμφράγματος. Αν και η μελέτη ATLANTIC απέτυχε να δείξει στατιστικά σημαντικό όφελος από τη χορήγηση της τικαγκρελόρης στο ασθενοφόρο σε σχέση με τη χορήγηση αμέσως πριν στη στεφανιογραφία αυτή

είναι μία τακτική που ακολουθείται σε Ευρωπαϊκές χώρες και υποστηρίζεται άλλωστε από φαρμακοκινητικά δεδομένα. Άλλωστε η μελέτη ΜΟJITO έδειξε πως τα θρυμματισμένα δισκία τικαγκρελόρης παρέχουν πρωϊμότερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τα ακέραια δισκία ενώ παρόμοια ευρήματα υπάρχουν και για την πρασουγρέλη.⁵

Όσον αφορά στα NSTEMI οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC προχώρησαν σε μία σημαντική αλλαγή καθώς μία στρατηγική προθεραπείας δεν έχει δείξει σαφές όφελος σε τυχαίοποιημένες μελέτες είτε με την κλοπιδογρέλη είτε με τους ισχυρότερους παράγοντες (πρασουγρέλη, τικαγκρελόρη). Έτσι μία στρατηγική προθεραπείας δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με NSTEMI όταν δεν είναι γνωστή η στεφανιαία ανατομία. Αυτό ισχύει στις περιπτώσεις που ο ασθενής, εντός 24ώρου διερευνάται με στεφανιογραφία και αντιμετωπίζεται αναλόγως επεμβατικά. Διαφορετικά, σε μεγαλύτερη καθυστέρηση, συστήνεται η χορήγηση προθεραπείας με τικαγκρελόρη.⁶

Στα ΧΣΣ η χορήγηση της κλοπιδογρέλης σε δόση φόρτισης γίνεται μόνο όταν η στεφανιαία ανατομία έχει γίνει γνωστή και η απόφαση για PCI έχει ληφθεί. Οι ισχυρότεροι P2Y₁₂ αναστολείς (πρασουγρέλη και τικαγκρελόρη) δεν ενδείκνυται ως δεύτερος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας μετά από επαναγγείωση σε ΧΣΣ αλλά μπορούν να εξετασθούν σε υψηλού θρομβωτικού κινδύνου καταστάσεις (ανεπαρκή έκπτυξη του stent, PCI με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης stent, αγγειοπλα-

στική στελέχους ή πολυαγγειακή αγγειοπλαστική ή αν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ασπιρίνη) (Ένδειξη IIb).⁷

Μακροχρόνια αγωγή

Μετά την PCI, σε ασθενείς με ΟΣΣ συστήνεται συνήθως η DAPT με ασπιρίνη και ισχυρό P2Y₁₂ αναστολέα (πρασουγρέλη, τικαγκρελόρη) για 12 μήνες, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Σε ορισμένα κλινικά σενάρια η DAPT μπορεί να βραχυυνθεί <12 μήνες ή να επιμηκυνθεί >12 μήνες, μετά από αξιολόγηση του ισχαιμικού και του αιμορραγικού κινδύνου. Με βάσει τις μελέτες DAPT και PEGASUS-TIMI 54, ασθενείς με ΟΣΣ που ανέχθηκαν την DAPT για 12 μήνες χωρίς αιμορραγική επιπλοκή και παρουσιάζουν υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο μπορούν να παρατείνουν τη DAPT πέραν του 12μήνου (Ένδειξη IIa). Ασθενείς με μέτρια αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο θα μπορούσαν να την παρατείνουν πέραν του 12μήνου με ένδειξη IIb. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι να μην υπάρχει αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος.

Στους ασθενείς με ΧΣΣ η DAPT χορηγείται για 6 μήνες μετά από PCI (ένδειξη IA) και εφόσον γίνει καλά ανεκτή χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές η ένδειξη είναι IIb για συνέχιση της έως και 30 μήνες με την προϋπόθεση πως ο ισχαιμικός κίνδυνος είναι μεγάλος και ο αιμορραγικός κίνδυνος χαμηλός. Ασθενείς με ΧΣΣ ως μακροχρόνια DAT μπορούν να λάβουν μαζί με την ασπιρίνη ενναλακτικά αγωγή με ριβαροξαμπάνη 2.5mg δις ημερησίως για μείωση των θρομβωτι-

Πίνακας 1.

Ιδιότητες των αναστολέων των P2Y₁₂ υποδοχέων που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο

	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	ΠΡΑΣΟΥΓΚΡΕΛΗ	ΤΙΚΑΓΚΡΕΛΟΡΗ	ΚΑΝΓΚΡΕΛΟΡΗ
Κατηγορία	Θειενοπυριδίνη	Θειενοπυριδίνη	Τριαζολοπυριμιδίνη	Ανάλογο της τριφωσφορικής αδενοσίνης
Αναστρέψιμότητα	Μη αναστρέψιμη	Μη αναστρέψιμη	Αναστρέψιμη	Αναστρέψιμη
Χορήγηση	Από του στόματος	Από του στόματος	Από του στόματος	Ενδοφλέβια
Έναρξη δράσης (>50% αναστολή των αιμοπεταλίων)	2-4 ώρες	30 λεπτά	30 λεπτά	5-10 λεπτά
Διάρκεια δράσης	3-10 ημέρες	5-10 ημέρες	3-4 ημέρες	1 ώρα
Διακοπή πριν από μείζον χειρουργείο	5 ημέρες	7 ημέρες	3 ημέρες	2 ώρες

κών συμβαμάτων (μελέτη COMPASS).⁸

Στον αντίποδα, βράχυνση της DAPT μετά από PCI, σε ασθενείς με NSTEMI και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (όπως π.χ. PRECISE-DAPT >25 ή αν πληρούνται τα ARC-HBR κριτήρια) έχει ένδειξη IIa, προτείνεται διακοπή του P2Y₁₂ μετά 3-6 μήνες. Σε ασθενείς με πολύ υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο θα πρέπει να χορηγηθεί ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 1 μήνα (Ένδειξη IIa) και στη συνέχεια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη.

Σε μια προσπάθεια απλοποίησης της DAPT η μελέτη TWILIGHT⁹ έδειξε ότι μετά από 3 μήνες DAPT με τικαγκρελόρη και ασπιρίνη, συνέχιση της αγωγής με τικαγκρελόρη μόνον συνοδεύεται από σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες. Η στρατηγική αυτή υποστηρίζεται και από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC.

Στους ασθενείς με ΧΣΣ η βράχυνση της DAPT στους 3 μήνες (από τους 6) έχει ένδειξη IIaA όταν ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για αιμορραγική επιπλοκή απειλητική για τη ζωή, ενώ η ένδειξη είναι IIbC για μείωση της DAPT στον 1 μήνα όταν πρόκειται για ασθενή πολύ υψηλού κινδύνου.

Ασθενείς με PCI και ένδειξη για μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής

Μία ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών είναι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI και που ταυτόχρονα έχουν ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής (π.χ. ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή). Σειρά πρόσφατων RCT (PIONEER-AF, REDUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF PCI) σε αυτό το θέμα κατέδειξαν σημαντική μείωση των αιμορραγιών με την διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με τα νεότερα αντιπηκτικά (NOAC) και P2Y₁₂ (DAT) σε σχέση με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (TAT), χωρίς αύξηση των ισχαιμικών συμβαμάτων.¹⁰ Έτσι συστήνεται ασπιρίνη μόνον περιεπεμβατικά στην PCI και κατά την διάρκεια της νοσηλείας ή το πολύ για 7 ημέρες. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, η πλειοψηφία των ασθενών πρέπει να λάβει DAT αποτελούμενη από NOAC και κλοπιδογρέλη για ένα χρόνο (για 6 μήνες σε ΧΣΣ) εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός (Ένδειξη I). Επί υψηλού αιμορραγικού κινδύνου

διακόπτεται η κλοπιδογρέλη στους 6 μήνες και συνεχίζεται μόνο το NOAC. Μόνο στις περιπτώσεις υψηλού ισχαιμικού κινδύνου που υπερσχύει του αιμορραγικού μπορεί να παραταθεί η ασπιρίνη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (στο πλαίσιο τριπλής αγωγής με NOAC και κλοπιδογρέλη) για 1 μήνα το πολύ (Ένδειξη IIaC).

2. Αγγειοδραστικά φάρμακα

2.1 Βεραπαμίλη

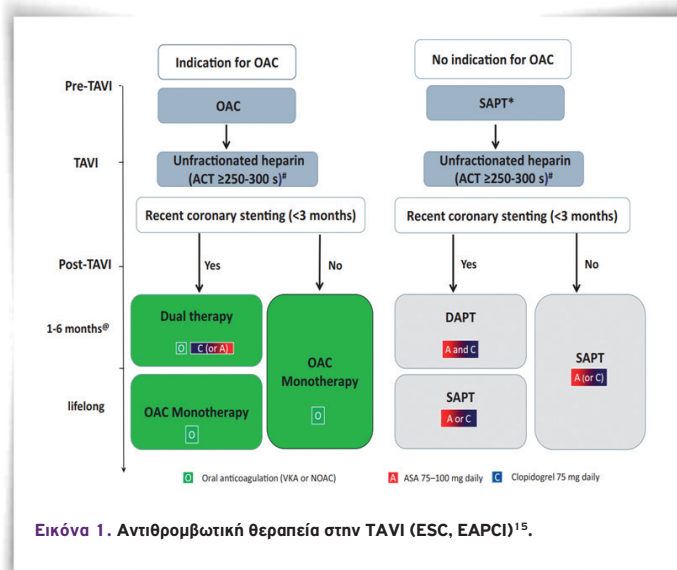
Μη διϋδροπυριδινικός αποκλειστής ασβεστίου που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή/και αντιμετώπιση του σπασμού της κερκιδικής αρτηρίας (2.5-5mg bolus IA) και στην αντιμετώπιση του φαινομένου no-reflow (50-200μg bolus IC, 2-4 φορές).

2.2 Νιτρογλυκερίνη

Αγγειοδιασταλτικό με επίδραση στο φλεβικό κυρίως σκέλος της συστηματικής κυκλοφορίας και στα στεφανιαία αγγεία. Χρησιμοποιείται ενδοφλέβια για την αντιμετώπιση της σπαστικής και του πνευμονικού οιδήματος. Ενδοαρτηριακά για την πρόληψη ή/και αντιμετώπιση του σπασμού της κερκιδικής σε διακερκιδική προσπέλαση. Ενδοστεφανιαία χορηγείται για αντιμετώπιση του σπασμού των στεφανιαίων, βελτίωση της στεφανιαίας ροής, πριν από διενέργεια ενδοστεφανιαίας απεικόνισης, προσδιορισμό εφεδρείας ροής ή περιστεφανιαίας αθηροσκλήρωσης (περιέχεται και στο διάλυμα συνεχούς έγχυσης διαμέσου της συσκευής για μείωση των τριβών, μαζί με βεραπαμίλη και ηπαρίνη). Ενδοαρτηριακά χορηγείται 100-200μg bolus.

2.3 Αδενοσίνη

Χρησιμοποιείται για την πρόκληση υπεραιμίας στα πλαίσια χρήσης υπεραιμικών δεικτών εκτίμησης της στεφανιαίας φυσιολογίας (CFR, FFR). Έχει ελάχιστες παρενέργειες, χαμηλό κόστος και πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδοφλέβια (140μg/kg/min) είτε ενδοστεφανιαία (60-100μg για την RCA, 100-200μg για την LCA). Χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση του φαινομένου no-reflow (10-100μg IC).



Εικόνα 1. Αντιθρομβωτική θεραπεία στην TAVI (ESC, EAPCI)¹⁵.

Φάρμακα μετά από Διακαθετηριακή Διόρθωση Δομικών Καρδιοπαθειών

Η χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από διακαθετηριακή διόρθωση δομικών καρδιοπαθειών δεν μπορεί να βασιστεί σε ισχυρές τυχαίοποιημένες μελέτες και έτσι κανένα θεραπευτικό σχήμα δεν έχει ένδειξη Ia. Οι οδηγίες ESC/EACTS (2017)¹¹ και ACC/AHA (2020)¹² χρησιμοποιούν συστάσεις IIa και IIβ.

Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας

Παρά το ότι η προθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα δεν έχει μελετηθεί, τα περισσότερα Κέντρα την χρησιμοποιούν εμπειρικά. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) σχετίζεται με περισσότερες περιεπεμβατικές αιμορραγίες συγκριτικά με τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (SAPT). Κατά τη διάρκεια της επέμβασης το ACT διατηρείται 250-300 sec. Η αντιθρομβωτική αγωγή μετά την TAVI εξαρτάται από την προϋπάρχουσα ανάγκη για αντιπηκτικά, την ύπαρξη υψηλού αιμορραγικού/ισχαιμικού κινδύνου και το ιστορικό τοποθέτησης stents.

Οι συστάσεις βασίζονται σε δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες (GALILEO¹³, POPULAR-TAVI¹⁴), μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις. Σε γενικές γραμμές, η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (SAPT, με χαμηλή δόση

ασπιρίνης), σε σύγκριση με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) ή την αντιπηκτική αγωγή ρουτίνας, είναι προτιμότερη γιατί συνδέεται με λιγότερες αιμορραγίες χωρίς αύξηση ισχαιμικών επιπλοκών (Εικόνα. 1).¹⁵

Προτεινόμενη αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από TAVI:

1. Σε ασθενείς με ένδειξη αντιπηκτικών. Μονοθεραπεία με αντιπηκτικά (VKA ή DOAC), χωρίς αντιαιμοπεταλιακά.
2. Σε ασθενείς με πρόσφατο (< 3 μήνες) ιστορικό τοποθέτησης stent χωρίς ένδειξη αντιπηκτικών. Αντιαιμοπεταλιακά σύμφωνα με της οδηγίες αγγειοπλαστικής. Μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, DAPT για 12 μήνες, ή για 6 μήνες σε υψηλό αιμορραγικό ρίσκο. Μετά από προγραμματισμένη αγγειοπλαστική, DAPT για 6 μήνες, ή για 3 μήνες σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Μετά την ολοκλήρωση DAPT συνέχιση SAPT επ' αόριστον.
3. Σε ασθενείς χωρίς ένδειξη αντιπηκτικών και χωρίς πρόσφατο stent. Μονή χρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με χαμηλή δόση ασπιρίνης. Επί αλλεργίας στην ασπιρίνη, μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη.

Τοποθέτηση Mitraclip

Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες και η αντιθρομβωτική αγωγή είναι εμπειρική. Συνήθης πρακτική είναι DAPT για ένα μήνα και χαμηλή δόση ασπιρίνης για τους επόμενους 2 μήνες.

Σύγκλιση ωοειδούς τρήματος (PFO) ή μεσοκολπικής επικοινωνίας (ASD)

Δεν υπάρχουν οδηγίες για συγκεκριμένο αντιθρομβωτικό σχήμα. Σε μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι δοσολογικοί συνδυασμοί που εν μέρει εξαρτώνται και από το είδος της συσκευής. Συνιστάται η προθεραπεία με DAPT. Μετά την τοποθέτηση της συσκευής, η διάρκεια αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ποικίλλει από 6 μήνες έως >3 χρόνια. Συνήθης πρακτική είναι SAPT για 3-12 μήνες ή εναλλακτικά DAPT για 2 μήνες, ακολουθούμενη από SAPT για τους επόμενους 4-8 μήνες.¹⁶

Σύγκλιση του ωτίου αριστερού κόλπου

Αν και αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί μεταεπεμβατική αντιπηκτική αγωγή, η σύγχρονη προ-

σέγγιση εστιάζεται περισσότερο στα αντιαιμοπεταλιακά και εξαρτάται από το είδος της συσκευής. Είναι απαραίτητη η προθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά και η χορήγηση ηπαρίνης για ACT>250 sec. Για τη συσκευή Watchman συστήνεται αντιπηκτική αγωγή (βαρφαρίνη ή NOACs) για 6 εβδομάδες ακολουθούμενη από κλοπιδογρέλη μέχρι τους 6 μήνες, μαζί με μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης 75-325 mg. Για τις συσκευές Amplatzer και Amulet συστήνεται DAPT για 1-6 μήνες και μακροχρόνια ασπιρίνη.¹⁷

Συμπεράσματα

Η χρήση αντιθρομβωτικής θεραπείας κατά ή μετά από διακαθετηριακές επεμβάσεις δομικών καρδιοπαθειών βασίζεται περισσότερο στην κλινική εμπειρία παρά σε τυχαίοποιημένες μελέτες και εξαρτάται πολύ από το είδος της επέμβασης και τις χρησιμοποιούμενες συσκευές.

Βιβλιογραφία

1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435-1534.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.
5. Rosanne F. Vogel, Ronak Delewi, Dominick J. Angiolillo, et al; Pharmacodynamic Effects of Pre-Hospital Administered Crushed Prasugrel in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2021;14(12):1323-1333.
6. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-1330.
9. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2032-2042.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373-498.
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38: 2739-91.
12. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020;77:450-500.
13. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020; 382:120-9.
14. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after

Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 2020;382:1696-707.

15. Berg JT, Sibbing D, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 2021;42:2265–2269.
16. Nusca A, Bressi E, Colaïori I, et al. Antiplatelet therapy in valvular and structural heart disease interventions. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(5): 678-693.
17. Glikson M, Wolff R, Hindricks G et al, EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update, *Europace* 2020;22:184.