

## Ασθενής με Μηχανική Βαλβίδα και Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ  
ΚΟΛΙΟΣ ΜΑΡΙΟΣ  
ΛΙΑΠΠΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ  
ΝΙΚΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

\*Α Καρδιολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων

**Π**ληροφορίες για την διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες που παρουσιάζονται με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) απουσιάζουν τόσο για την οξεία όσο και μετά την επέμβαση περίοδο.<sup>1,2</sup> Η πλειοψηφία των δεδομένων για τη περι- και μετ-επεμβατική διαχείριση του συνδυασμού αντιπηκτικής και διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, γνωστής ως «τριπλής», αναφέρεται συνήθως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.<sup>3,4</sup>

Περιγράφουμε περιστατικό με μηχανική βαλβίδα που παρουσιάστηκε με STEMI και αναλύουμε τον τρόπο αντιμετώπισης με εστίαση στη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής στη οξεία και μετά την επέμβαση περίοδο.

### Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα ηλικίας 81 ετών με ιστορικό προσθετικής μηχανικής βαλβίδας (St Jude) στη θέση της μιτροειδούς, χρόνια ΚΜ, ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση μεταφέρθηκε από περιφερικό νοσοκομείο (door to balloon >4 ώρες) με εικόνα STEMI κατωτέρου τοιχώματος. Στην ασθενή εκτός από την χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη [ο ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ (ABK) είχε διακοπεί προ 5 ημερών λόγω επέμβασης για δερματικό μόρφωμα] χορηγήθηκε ασπιρίνη 300 mg, κλοπιδογρέλη 300 mg, και δεν έγινε θρομβόλυση. Στο τρίτοβάθμιο νοσοκομείο ήταν σταθερή αιμοδυναμικά με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (Κλάσμα Εξώθησης= 40%) και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (GFR: 50ml/min). Το διοισοφάγιο ηχοκαρδιογράφημα έδειξε αυξημένη ηχοαντίθεση αλλά χωρίς θρόμβο στο ωτίο του αριστερού κόλπου και όχι σημεία δυσλειτουργίας της προσθετικής βαλβίδας. Η στεφανιογραφία διενεργήθηκε με πρόσβαση από την κερκιδική αρτηρία και έδειξε σημαντικό φορτίο θρόμβου στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία με το υπόλοιπο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο χωρίς αλλοιώσεις. Υπεβλήθη σε αγγειοπλαστική (INR:1, aPTT 30 sec) και τοποθετήθηκε stent με βιο απορροφήσιμο πολυμερές. Η κλασσική ηπαρίνη είχε διακοπεί 4 ώρες πριν και στη διάρκεια της αγγειοπλαστικής χορηγήθηκαν 5000 IU. Οι από του στόματος ABK ξανάρχισαν την ίδια ημέρα και η κλασσική ηπαρίνη διεκόπη την τέταρτη μετεπεμβατική ημέρα (INR 3). Η αντιθρομβωτική αγωγή εξόδου ήταν ABK και κλοπιδογρέλη με συστάσεις να διατηρεί το INR μεταξύ 2-2,5 εφ' όρου ζωής.

#### Λέξεις Ευρητηρίου:

Μηχανική καρδιακή βαλβίδα,  
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου,  
Αντιπηκτική αγωγή

#### 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

### Συζήτηση

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 συντη-

ρητική στρατηγική. Ο δισταγμός οφείλεται στην έλλειψη δεδομένων αφού όλες οι ανασκοπήσεις και οδηγίες δεν αναφέρονται στο θέμα αλλά και χωρίς μελλοντική προοπτική για σχεδιασμό ανάλογων κλινικών μελετών.

Όσον αφορά τη θρομβόλυση σε περιπτώσεις χρήσης ABK οι οδηγίες απλά επισημαίνουν ότι η χορήγηση τους αποτελεί σχετική αντένδειξη.<sup>1,2</sup> Στην περίπτωση που περιγράφουμε δεν χορηγήθηκε θρομβόλυση παρά την έγκαιρη παρουσίαση από την έναρξη των συμπτωμάτων και με INR 1, προφανώς για το φόβο της αιμορραγίας (μεγάλη ηλικία, πρόσφατη επέμβαση). Η ασθενής υπεβλήθη σε δύο αιματηρές παρεμβάσεις (εξαγωγή όγκου και στεφανιογραφία με αγγειοπλαστική) ανήκει σε κατηγορία ψηλού (>10% ετήσιου) θρομβοεμβολικού κινδύνου (μηχανική βαλβίδα στη μιτροειδή ΚΜ) και χαμηλού - ενδιάμεσου αιμορραγικού κινδύνου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με προσθετικές μηχανικές καρδιακές βαλβίδες συνιστούν οι χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις (δόντια, καταρράκτης, δέρμα) να γίνονται χωρίς διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής.<sup>5,6</sup> Για τις σοβαρές επεμβάσεις οι Ευρωπαϊκές οδηγίες συνιστούν διακοπή (INR <1,5) και υποχρεωτική ζεύξη με θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης (κλασσιική ή χαμηλού μοριακού βάρους).<sup>5</sup> Οι Αμερικάνικες οδηγίες δεν συνιστούν ζεύξη για επεμβάσεις που η διακοπή διαρκέσει <5 ημέρες ή αν πρόκειται για προσθετικές βαλβίδες στην αορτή.<sup>6</sup> Στη τυχαίοποιημένη μελέτη BRIDGE που συγκρίθηκε η θεραπεία ζεύξης με μη ζεύξη σε επεμβάσεις υπο αντιπηκτική αγωγή δεν συμμετείχαν ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες.<sup>4</sup>

Και στις δύο επεμβάσεις που υπεβλήθη η ασθενής εφαρμόστηκε θεραπεία ζεύξης με ηπαρίνη ενώ βάσει του χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου (πίνακας) μπορούσαν να γίνουν χωρίς διακοπή των ABK. Σε επείγουσες καταστάσεις όπως το STEMI ως προληπτικά μέτρα προτείνονται, προσπέλαση από την κερκιδική αρτηρία, αποφυγή αναστολέων GPIIb/IIIa και προτίμηση της μπιβαλιρουδίνης. Το ερώτημα αν ο επεμβατικός καρδιολόγος θα περιμένει τιμή INR (περίπου 1 ώρα) για να προχωρήσει σε στεφανιογραφία παραμένει αναπάντητο. Η ηλικία του ασθενούς, το μέγεθος του εμφράγματος και η διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι μερικά από τα στοιχεία που θα καθορίσουν την απόφαση του καρδιολόγου. Η αντιθρομβωτική θεραπεία εξόδου περιελάμβανε ABK και κλοπιδογρέλη. Τα μόνα τυχαίοποιημένα δεδομένα που υποστηρίζει συνδυασμό χωρίς ασπιρίνη, προέρχονται από τη μελέτη WOEST με μικρό όμως αριθμό ασθενών με μηχανική βαλβίδα.<sup>7</sup> Σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκε ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης (75 mg) - βαρφαρίνης

**ΠΙΝΑΚΑΣ.** Διαβάθμιση Επεμβάσεων ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο από τη βιβλιογραφία 4.

<b>ΜΙΚΡΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>
Ενδοσκοπήσεις γαστρεντερικού συστήματος με ή χωρίς βιοψία
Καρδιακοί καθετηριασμοί (με ή χωρίς αγγειοπλαστική),
Οδοντιατρικές ή άλλου είδους επεμβάσεις
Δερματολογικές επεμβάσεις
Αφαίρεση καταρράκτη
Εγχειρήσεις διάρκειας <1 ώρα
<b>ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>
Κοιλίας (έντερο, αφαίρεση συμπαγών σπλάχνων)
Ενδοθωρακικές (πνευμονεκτομή)
Ορθοπεδικές (αντικατάσταση ισχίου ή κνήμης)
Επεμβάσεις σε περιφερικές αρτηρίες (ανευρύσματα, παρακάμψεις)
Ουρολογικές (προστατεκτομή, αφαίρεση όγκου κύστεως)
Εμφυτεύσεις βηματοδοτών ή αυτόματων απινιδωτών
Σοβαρές εξετάσεις (αφαίρεση πολύποδα εντέρου, βιοψία νεφρού ή προστάτη)
Χειρουργεία διάρκειας >1 ώρα

έναντι του συνδυασμού ασπιρίνης (80 mg), κλοπιδογρέλης (75 mg) και βαρφαρίνη σε 573 ασθενείς (49 με προσθετικές βαλβίδες) που ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή και υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Οι συχνότητες των σοβαρών αιμορραγιών κατά TIMI μετά ένα χρόνο παρακολούθηση ήταν 3,2% έναντι 5,6% αντίστοιχα. Μικρότερη ήταν και η συχνότητα των θανάτων (2,6% έναντι 6,4%) και δεν σημειώθηκε διαφορά στα εμφράγματα μυοκαρδίου (3,3% έναντι 4,7%) ή στη θρόμβωση στο stent (1,5% έναντι 3,2%). Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλούν ότι η μη συν χορήγηση ασπιρίνης δεν επηρεάζει την ασφάλεια. Η συνχορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα και χωρίς ιστορικό αθηρωματικής νόσου αποτελεί μόνιμη διαφωνία μεταξύ των Αμερικάνικων και Ευρωπαϊκών οδηγιών.<sup>5,6</sup> Οι πρώτες συνιστούν συνχορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης (τάξη I) για όλους τους τύπους και τις θέσεις των προσθετικών μηχανικών βαλβίδων ενώ οι δεύτερες δεν συνιστούν.

Τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά (πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) πρέπει να αποφεύγονται στην συνχορήγηση με ABK. Μικρή μελέτη με 377 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική έδειξε μετά από 6 μήνες παρακολούθησης ότι ο συνδυασμός πρασουγρέλη, βαρφαρίνη, ασπιρίνη σε 21 ασθενείς είχε περισσότερες αιμορραγίες απ ότι ο συνδυασμός κλοπιδογρέλη, βαρφαρίνη, ασπιρίνη (28,6% έναντι 6,7%).<sup>8</sup> Στην ομάδα της κλοπιδογρέλης ή κύρια ένδειξη ήταν ΚΜ (88%) ενώ στην ομάδα της πρασουγρέλης οι ενδείξεις ήταν θρόμβος στην αρι-

στερή κοιλία (33%), ΚΜ(29%) και θρομβοεμβολική νόσος (19%).

Στις περιπτώσεις χρόνιας (>1 έτος) στεφανιαίας νόσου και χρόνιας ΚΜ οι συστάσεις από καταγραφές συνιστούν μόνο ΑΒΚ. Η προσθήκη αντιαιμοπεταλικάκου πρέπει να γίνεται σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η θρόμβωση στο stent θα είναι απειλητική για τη ζωή (πχ αγγειοπλαστική στελέχους). Οι Αμερικάνικες οδηγίες στη περίπτωση των μηχανικών βαλβίδων συνιστούν συνδυασμό ΑΒΚ και ασπιρίνης ανεξάρτητα από την παρουσία στεφανιαίας νόσου. Το αν στον ασθενή μας μετά το πρώτο χρόνο πρέπει να συστηθεί αλλαγή από κλοπιδογρέλη σε ασπιρίνη δεν είναι γνωστό. Η χρήση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες αποτελούν απόλυτη αντένδειξη.

Στη ασθενή μας εξετάστηκε και το ενδεχόμενο η παθογένεια του εμφράγματος να οφείλεται σε έμβολο στη στεφανιαία αρτηρία. Τα υπέρ της εμβολής ήταν το φυσιολογικό του υπόλοιπου στεφανιαίου δικτύου και τα κατά όχι ευρήματα από το διοισοφάγιο ηχοκαρδιογράφημα. Σε ανάλυση 1.776 ασθενών με STEMI οι εμβολές ευθύνονταν για 52 (2,9%) περιπτώσεις και οι ασθενείς είχαν φτωχή πρόγνωση.<sup>9</sup> Η πιο συχνή αιτία ήταν η ΚΜ (n: 38) ενώ από μηχανικές βαλβίδες αναφέρθηκαν 4 περιπτώσεις. Το 39% ήταν σε θεραπεία με ΑΒΚ. Τυχαίοποιημένες μελέτες που θα αξιολογήσουν θεραπείες σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο υπο αντιπηκτική αγωγή για μηχανικές βαλβίδες δεν πρόκειται να σχεδιασθούν και στην αντιμετώπιση ανάλογων περιστατικών να επικρατεί η κλινική κρίση και η εξατομικευμένη αντιμετώπιση.

## Βιβλιογραφία

1. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;23:2569-19
2. 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
3. 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
4. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al, for the BRIDGE trial. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33
5. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version

2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496

6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:e521-e643
7. 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
8. Sarafoff N, Martischnig 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
9. 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