

Εξελίξεις στην Καρδιολογία

Σύγχρονες Αντιλήψεις στην Αντιπηκτική Αγωγή των Προσθετικών Βαλβίδων

ΘΕΟΔΩΡΑ Α. ΖΑΓΚΛΑΒΑΡΑ, MD, PhD¹, ΠΕΤΡΟΣ Σ. ΔΑΡΔΑΣ, MD, FESC²¹Κλινική EUROMEDICA Κνανούς Σταυρός, Θεσσαλονίκη, ²Κλινική Αγίος Λουκάς, Θεσσαλονίκη

Λέξεις ευρετηρίου:
Αντιπηκτική αγωγή,
προσθετικές
βαλβίδες.

Περίπου 50.000 επεμβάσεις εμφύτευσης προσθετικών βαλβίδων και σχεδόν ισάριθμες επεμβάσεις διόρθωσης βαλβίδων πραγματοποιούνται ετησίως στην Ευρώπη.¹ Λόγω του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών που συνοδεύει τις προσθετικές βαλβίδες, η χορήγηση της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής αποτελεί βασικό στοιχείο της μετεγχειρητικής φροντίδας και καθοριστικό παράγοντα για τη διασφάλιση της βέλτιστης μακροχρόνιας πρόγνωσης.

Παρά τις πολυάριθμες μέχρι τώρα δημοσιευμένες οδηγίες (American Heart Association/American College of Cardiology 1998 & 2003,^{2,3} European Society of Cardiology 1995 & 2005,¹ American College of Chest Physicians 1998,⁴ British Society of Haematology 1998),⁵ οι αντιλήψεις και η κλινική πρακτική όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή των προσθετικών βαλβίδων διαφέρουν ανάμεσα σε διαφορετικά κέντρα και συχνά ανάμεσα σε καρδιολόγους/καρδιοχειρουργούς από το ίδιο κέντρο. Με την ανάπτυξη νέων τύπων προσθετικών βαλβίδων με βελτιωμένα υλικά και χαρακτηριστικά ροής, η βέλτιστη χρήση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων αποτελεί σήμερα αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος και είναι πιθανόν κάποιες από τις οδηγίες που ισχύουν σήμερα να ανατραπούν στο εγγύς μέλλον. Έως τότε όμως από την σκοπιά του κλινικού καρδιολόγου/καρδιοχειρουργού είναι σκόπιμη η συμμόρφωση με τις υπάρχουσες οδηγίες,

τις οποίες θα ανακεφαλαιώσουμε περιληπτικά σε αυτή την ανασκόπηση με επίκεντρο τις πλέον πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.¹ Θα αναφερθούμε τέλος περιληπτικά στα θέματα που αποτελούν σήμερα αντικείμενο αντιγνωμίας και στις περιοχές ερευνητικού ενδιαφέροντος που είναι πιθανόν να αλλάξουν την καθημερινή μας κλινική πρακτική στα επόμενα χρόνια.

Συστάσεις Αντιπηκτικής Αγωγής

Ο όρος "από του στόματος αντιπηκτικά" χρησιμοποιείται ευρέως ως συνώνυμο της βαρφαρίνης/ασενοκουμαρόλης, όμως ο όρος "ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ" είναι προτιμότερος γιατί διαχωρίζει τους φαρμακευτικούς αυτούς παράγοντες από άλλους εκλεκτικούς αναστολείς της θρομβίνης που βρίσκονται προς το παρόν υπό κλινική αξιολόγηση και δεν έχουν ακόμη λάβει άδεια για κλινική χρήση σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες.^{6,7}

Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με "ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ" συνιστάται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. Εφόρου ζωής για όλους τους ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες ανεξάρτητα από τον τύπο της βαλβίδας και την ημερομηνία εμφύτευσης.
2. Εφόρου ζωής για ασθενείς με βιολογική βαλβίδα ή διόρθωση μιτροειδούς

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Θεοδώρα
Ζαγκλαβάρρα

Ξενοφώντος 5,
Καλαμαριά,
Θεσσαλονίκη
Τηλ.:
[2310 966356](tel:2310966356)

που έχουν άλλες ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή πχ. ιστορικό θρομβοεμβολής, υπερπηκτική διαταραχή, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, ή κλάσμα εξώθησης <30%.

3. Για τους πρώτους 3 μήνες μετά την εμφύτευση, σε όλους τους ασθενείς με βιολογική προσθετική βαλβίδα ή διόρθωση μιτροειδούς με εμφύτευση δακτυλίου. Παρά το γεγονός ότι η ασπιρίνη χρησιμοποιείται ευρέως αντί των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ για τους πρώτους 3 μήνες μετά την εμφύτευση βιολογικής βαλβίδας, κυρίως στη θέση της αορτικής, σε ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή,^{8,9} τα μέχρι τώρα στοιχεία δεν είναι επαρκή για να στηρίξουν μία τέτοια σύσταση σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες.

Έναρξη αντιπηκτικής αγωγής αμέσως μετά την εμφύτευση της προσθετικής βαλβίδας.

Η προσέγγιση στην αντιπηκτική αγωγή κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά από εμφύτευση προσθετικής βαλβίδας αποτελεί επίσης αντικείμενο έντονης αντιγνωμίας, κυρίως λόγω της έλλειψης τυχοποιημένων μελετών που να κατευθύνουν την κλινική πρακτική. Οι από του στόματος ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δεν δρουν άμεσα και συνήθως απαιτούνται

τουλάχιστον 5 ημέρες για την επίτευξη θεραπευτικής δράσης. Η παρεντερική χορήγηση ηπαρίνης χρησιμοποιείται επομένως ως "γέφυρα" μέχρι να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα INR με τα από του στόματος αντιπηκτικά. Παρά το γεγονός ότι η υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με την ενδοφλέβια ηπαρίνη, τα στοιχεία για την ασφάλεια της χορήγησής της σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες δεν θεωρούνται προς το παρόν επαρκή.¹⁰ Ως εκ τούτου η χορήγηση ενδοφλέβιας ηπαρίνης με επίτευξη χρόνου aPTT: 1.5 - 2.0 μέχρι την επίτευξη θεραπευτικού INR με την από του στόματος αγωγή θεωρείται προς το παρόν ασφαλέστερη επιλογή σε σχέση με την χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους.

Η επιλογή του βέλτιστου INR για την ρύθμιση της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.

Η επιλογή του βέλτιστου INR για τη ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τόσο τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή όσο και την θρομβογόνο τάση της συγκεκριμένης βαλβίδας (Πίνακας 1). Γενικά η θρομβογόνο τάση των προσθετικών βαλβίδων δεν μπορεί απλά να καθορισθεί με βάση τον τύπο ή την ημερομηνία κυκλοφορίας της

Πίνακας 1. Επιλογή του βέλτιστου INR με βάση τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και την θρομβογόνο τάση της βαλβίδας (Βιβλιογραφική αναφορά 1).

Προσαρμογή του INR στις ενδοκαρδιακές συνθήκες και τη τάση για θρόμβωση της βαλβίδας	Χωρίς παράγοντες Κινδύνου	Με παράγοντες κινδύνου
	Φλεβοκομβικός ρυθμός Φυσιολογικός Αρ Κόλπος Απουσία κλίσης πίεσης μιτροειδούς βαλβίδας Φυσιολογική Αρ Κοιλία Απουσία αυτόματου contrast Προσθετική αορτική βαλβίδα	Κολπική μαρμαρυγή Αρ Κόλπος > 5,0 cm Κλίση πίεσης μιτροειδούς βαλβίδας Κλάσμα Εξώθησης < 35% Αυτόματο contrast Προσθετική μιτροειδής, τριγλώχινα ή πνευμονική βαλβίδα
Θρομβογόνο τάση της βαλβίδας (καθορίζεται από τα ποσοστά θρόμβωσης της βαλβίδας)	Χαμηλή Ενδιάμεση Υψηλή	2,5 3,0 3,5 4,0

Χαμηλή: Medtronic Hall, St Jude Medical, Carbomedics στην αορτική θέση, βιοπροσθετική βαλβίδα.

Μέτρια: Δίφυλλες βαλβίδες με ανεπαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα, Bjork - Shiley.

Υψηλή: Lillehei Kaster, Omniscience, Starr Edwards.

βαλβίδας. Τα στοιχεία από την βιβλιογραφία είναι συχνά ανεπαρκή κυρίως για τις πιό σύγχρονες βαλβίδες για τις οποίες όμως δεν μπορούμε να υποθέσουμε αυθαίρετα ότι η θρομβογόνο τάση τους είναι χαμηλή. Στις περιπτώσεις αυτές οι βαλβίδες θα πρέπει να κατατάσσονται ως ενδιάμεσης θρομβογόνου τάσης μέχρι να προκύψουν περισσότερα στοιχεία.

Αιμορραγικές επιπλοκές σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή και προσθετική βαλβίδα.

Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας αυξάνεται σε επίπεδα $INR > 4.5$ και αυξάνεται κατακόρυφα και εκθετικά για $INR > 6.0$. Αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης μπορεί να χρειασθεί επομένως για επίπεδα $INR > 6.0$. Επειδή όμως, ο κίνδυνος θρόμβωσης της βαλβίδας είναι σημαντικός σε οξεία ελάττωση του INR , η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης K θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που δεν αιμορραγούν. Ο ασθενής θα πρέπει να διακομίζεται στο νοσοκομείο και ο INR θα πρέπει να ελαττώνεται σταδιακά μετά από διακοπή των αντιπηκτικών και συνεχή παρακολούθηση. Σε $INR > 10.0$ η πιθανότητα χορήγησης φρέσκου παγωμένου πλάσματος θα πρέπει να εξετάζεται.

Σε ασθενή που αιμορραγεί με θεραπευτικά επίπεδα INR θα πρέπει να ελέγχεται και εάν είναι δυνατόν να αντιμετωπίζεται η πιθανότητα υποκείμενης παθολογικής αιτίας. Ο στόχος INR μπορεί να χρειασθεί να ελαττωθεί σε περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν αιμορραγικές επιπλοκές λόγω παθολογικών αιτιών που δεν επιδέχονται όμως θεραπεία.

Σε ασθενείς που αιμορραγούν με υψηλά επίπεδα INR , η διαστρωμάτωση κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη βαρύτητα, τη θέση, και τη δυνατότητα ελέγχου της αιμορραγίας. Σε περιπτώσεις μη-ελεγχόμενης απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (πχ ενδοκρανιακή αιμορραγία) επιβάλλεται η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, η χορήγηση συμπτωμάτων συμπτωμάτων αντιθρομβίνης και η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης K εάν η αιμορραγία επιμένει, με την κατανόηση όμως του αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση της βαλβίδας. Σε περιπτώσεις εγκεφαλικής αιμορραγίας συνιστάται η αντιπηκτική αγωγή να αρχίζει ξανά περίπου μετά από μία εβδομάδα, καθώς μετά το διάστημα αυτό ο κίνδυνος θρόμβωσης της βαλβίδας ξεπερνά τον κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας.

Αυτοέλεγχος της αντιπηκτικής αγωγής.

Η φτωχή ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής με μεγάλες

διακυμάνσεις του INR αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ελαττωμένης επιβίωσης μετά από εμφύτευση προσθετικής βαλβίδας. Συσκευές αυτοελέγχου του INR είναι σήμερα διαθέσιμες και εγκεκριμένες για κλινική χρήση, οι οποίες σε συνδιασμό με αλγόριθμους προσαρμογής της δόσης έχουν βρεθεί να βελτιώνουν τόσο τη ρύθμιση όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών που είναι σε θέση να τις χρησιμοποιούν.³ Ο αυτοέλεγχος της αντιπηκτικής αγωγής συνιστάται επομένως σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι, μετά από μία περίοδο εκπαίδευσης και εξάσκησης, αποκτούν την ικανότητα να ελέγχουν οι ίδιοι επαρκώς την αντιπηκτική τους αγωγή.

Προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για προσθετικές βαλβίδες.

Η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων επιπλέον της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες βρέθηκε να μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών με το κόστος της αύξησης των αιμορραγικών επιπλοκών.¹¹ Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες δεν συνιστάται η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών στην αντιπηκτική αγωγή των προσθετικών βαλβίδων παρά μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις στις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η παρουσία ενδοστεφανιαίου stent θεωρείται η μόνη πιθανή απόλυτη ένδειξη προσθήκης αντιαιμοπεταλιακών ενώ σχετικές ενδείξεις μπορεί να είναι η συνύπαρξη αρτηριακής νόσου, τα υποτροπιάζοντα εμβολικά επεισόδια παρά τον πλήρη έλεγχο και τη βελτιστοποίηση της αντιπηκτικής αγωγής και οι βαλβίδες σφαιρας - κλωβού (διπυριδαμόλη). Αντίθετα, το ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας, η φτωχή ρυθμιζόμενη υπέρταση, η υπερβολική απάντηση στην ασπιρίνη (υπερβολική παράταση του χρόνου ροής), η προχωρημένη ηλικία (> 75 ετών), η λήψη πολλαπλών φαρμάκων και η αδυναμία επιτυχούς ρύθμισης της αντιπηκτικής αγωγής αποτελούν σχετικές αντενδείξεις για την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών στην αντιπηκτική αγωγή ασθενών με προσθετικές βαλβίδες.

Διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής σε μη - καρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις.

Η ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες που υποβάλλονται σε μη-καρδιακή χειρουργική επέμβαση απαιτεί προσεκτική

αξιολόγηση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών από την διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής και του κινδύνου σοβαρής αιμορραγίας από την χειρουργική επέμβαση.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών μετά από διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής είναι αυτοί με κολπική μαρμαρυγή, ιστορικό θρομβοεμβολής, καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο υπερπηκτικότητας, μηχανική προσθετική βαλβίδα στη θέση της μιτροειδούς, βαλβίδες υψηλής θρομβογόνου τάσης και αυτοί που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση λόγω κακοήθους ή λοιμώδους νόσου λόγω της υπερπηκτικότητας που συνοδεύει αυτές τις διαταραχές (Πίνακες 1,2). Σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει εάν είναι δυνατόν να αποφεύγεται τελείως. Πολλές ελάχιστον χειρουργικές επεμβάσεις (καθώς και οι οδοντιατρικές επεμβάσεις) όπως και αυτές στις οποίες η αιμορ-

ραγία μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς δεν απαιτούν διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής.

Σε περιπτώσεις μείζονος χειρουργικής επέμβασης με σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να κριθεί απαραίτητη. Στις περιπτώσεις αυτές η προετοιμασία του ασθενούς θα πρέπει να γίνεται στο νοσοκομείο με την μετάβαση σε ενδοφλέβια ηπαρίνη (aPTT 1.5-2.0) καθώς ο INR ελαττώνεται σταδιακά (Πίνακας 3). Η ασφάλεια της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, η οποία μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως στο σπίτι χωρίς την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο, δεν έχει προς το παρόν τεκμηριωθεί. Έναρξη ενδοφλέβιας ηπαρίνης όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την χειρουργική επέμβαση απαιτείται μέχρι την επαναφορά του INR σε θεραπευτικά όρια.

Αντιμετώπιση θρόμβωσης της προσθετικής βαλβίδας.

Η επείγουσα χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε αποδεδειγμένη απόφραξη προσθετικής βαλβίδας στη θέση της αορτικής ή της μιτροειδούς σε βαρέως πάσχοντα ασθενή χωρίς συνύπαρξη άλλης σημαντικής νοσηρότητας (Εικόνες 1α,1β,1γ). Η θρομβόλυση συνιστάται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με θρόμβωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας που είναι απίθανο να επιβιώσουν από την χειρουργική επέμβαση ή όταν η χειρουργική αντιμετώπιση δεν είναι άμεσα διαθέσιμη. Θρομβόλυση επίσης συνιστάται σε θρόμβωση τριγλώχινας ή πνευμονικής προσθετικής βαλβίδας, λόγω της υψηλής πιθανότητας επιτυχίας και της χαμηλής επίπτωσης εμβολικών επιπλοκών στις περιπτώσεις αυτές. Σε βαλβίδες της αριστερής καρδιάς η θρομβόλυση συνοδεύεται από κίνδυνο συστηματικής εμβολής 20%, κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης 20% και κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας της τάξης του 5%.

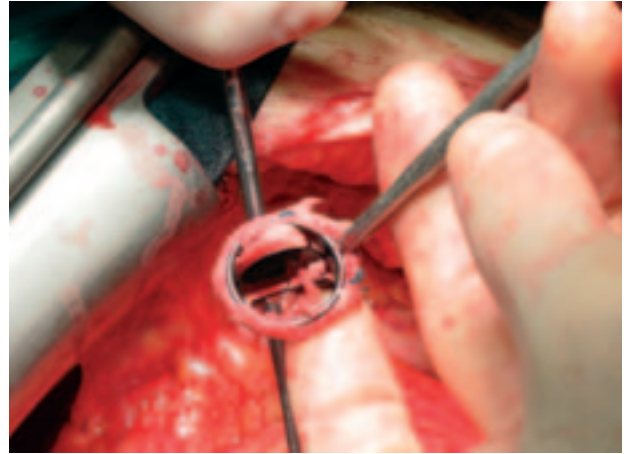
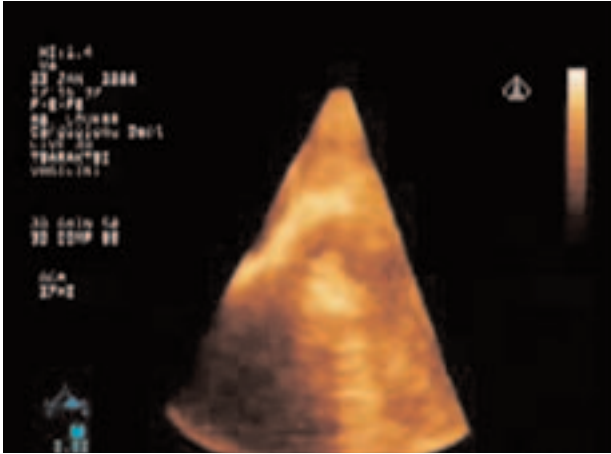
Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με θρόμβω-

Πίνακας 2. Κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε μη-καρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις (Βιβλιογραφική Αναφορά 12).

	Χαμηλός Κίνδυνος	Υψηλός Κίνδυνος
Κολπική μαρμαρυγή		+
Ιστορικό θρομβοεμβολής		+
Υπερπηκτική διαταραχή		+
Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας		+
Καρδιακή ανεπάρκεια		+
Βαλβίδα σφαιράς- κλωβού		+
Βαλβίδα κεκλιμένου δίσκου/διπλού δίσκου	+	
Προσθετική αορτική/μιτροειδής	+	
Οδοντιατρικές/Οφθαλμολογικές επεμβάσεις	+	
Δερματολογικές επεμβάσεις	+	
Επεμβάσεις γαστρεντερικού συστήματος		+
Όγκοι		+
Λοιμώξεις		+

Πίνακας 3. Επίπεδα αντιπηκτικής αγωγής στις συνηθέστερες διαγνωστικές και χειρουργικές επεμβάσεις (Βιβλιογραφική Αναφορά 13).

Αριστερός καρδιακός καθετηριασμός (Sones)	<2,5
Αριστερός καρδιακός καθετηριασμός (Judkins)	<1,8
Εξαγωγή δοντιού	<2,5
Ελάσσων χειρουργική επέμβαση	<2,0
Μείζων χειρουργική επέμβαση	<1,5
Αντικατάσταση με ηπαρίνη όταν INR:	<2,5 ασθενείς υψηλού κινδύνου
Αντικατάσταση με ηπαρίνη όταν INR:	<2,0 ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου



Εικόνες 1α,1β,1γ. Θήλυ ασθενής 69 ετών, με θρόμβωση προσθετικής αορτικής βαλβίδας (St. Jude's) που τοποθετήθηκε πρό 9 ετών. 3-D υπερηχογράφημα έδειξε την παρουσία ευκίνητου θρόμβου προσαρτημένου και στις δύο γλωχίνες (εικόνα 1α), εύρημα που επιβεβαιώθηκε κατά την καρδιοχειρουργική επέμβαση (εικόνα 1β), ενώ δεν απεικονίστηκε ικανοποιητικά με το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (εικόνα 1γ).

ση προσθετικής βαλβίδας και ελάχιστη απόφραξη, η χορήγηση ενδοφλέβιας ηπαρίνης μπορεί να δοκιμασθεί υπό στενή ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση. Η ανάγκη για θρομβόλυση ή εγχείρηση μπορεί να αποφευχθεί σε ορισμένες περιπτώσεις με καλή απάντηση.

Αντιμετώπιση θρομβοεμβολικών φαινομένων.

Η εμφάνιση θρομβοεμβολικών φαινομένων σε ασθενή με προσθετική βαλβίδα μπορεί να οφείλεται σε πολυάριθμους παράγοντες και η προέλευση του θρόμβου από την βαλβίδα δεν θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη πριν γίνει εκτεταμένος κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος. Η ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με πρόσφατο εμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί αντικείμενο αντιγνωμίας. Γενικά τις 2 πρώτες εβδομάδες ο κίνδυνος υποτροπής της εμβολής είναι μικρότερος από τον κίνδυνο αιμορραγίας μέσα σε ένα μεγάλο έμφρακτο. Σε έμφρακτα που καταλαμβάνουν > 35% του ημισφαιρίου και όταν υπάρχει αρρυθμιστή υπέρταση τα αντιπηκτικά θα πρέπει να διακόπτονται για του-

λάχιστον 5 ημέρες και να αντικαθίστανται από ενδοφλέβια ηπαρίνη (aPTT 1.5-2.0).

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες, η πρόληψη περαιτέρω εμβολικών επεισοδίων περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου (κολπική μαρμαρυγή, υπέρταση, υπερχοληστελαιμία, κάπνισμα, λοίμωξη) και την βελτιστοποίηση της ρύθμισης της αντιπηκτικής αγωγής με αυτορύθμιση όπου αυτό είναι δυνατόν. Η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων συνιστάται σε περιπτώσεις στις οποίες το αναμενόμενο όφελος είναι μεγαλύτερο από τον αιμορραγικό κίνδυνο, πχ σε συνύπαρξη αρτηριακής νόσου. Σε περιπτώσεις που χορηγείται η ασπιρίνη θα πρέπει να δίνεται σε χαμηλές δόσεις (Θ 100 mg ημερησίως) σε συνδυασμό με χαμηλής έντασης αντιπηκτική αγωγή (INR Θ 2.5-3.0 ανάλογα με τη θέση και τον τύπο της βαλβίδας).

Ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής κατά την κύηση και τον τοκετό.

Η ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης απαιτεί στενή συνεργασία ανάμεσα

στον καρδιολόγο και τον μαιευτήρα και λεπτομερή συζήτηση του οφέλους και των κινδύνων που συνοδεύουν τα διαφορετικά αντιπηκτικά σχήματα με την ασθενή. Εφόσον η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν έχει λάβει έγκριση για χρήση σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες κατά την κύηση, οι επιλογές που θα πρέπει να συζητηθούν με την ασθενή είναι οι ακόλουθες:

1. Ενδοφλέβια ηπαρίνη κατά το 1ο τρίμηνο (για την αποφυγή της εμβρυοπάθειας από βαρφαρίνη), από του στόματος αντιπηκτικά μέχρι την 36η εβδομάδα με επακόλουθη αντικατάσταση με ηπαρίνη μέχρι τον τοκετό.
2. Από του στόματος αντιπηκτικά σε όλη τη διάρκεια της κύησης μέχρι την 36η εβδομάδα με επακόλουθη αντικατάσταση με ηπαρίνη μέχρι τον τοκετό.

Τα ποσοστά επιπλοκών για το έμβρυο και την μητέρα συνοψίζονται στους πίνακες 4 και 5. Λόγω του υψηλού ποσοστού επιπλοκών για την μητέρα με την στρατηγική 1, οι Ευρωπαϊκές οδηγίες συνιστούν την στρατηγική 2 παρά την αυξημένη επίπτωση επιπλοκών για το έμβρυο, οι οποίες φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες και περιορίζονται όταν οι δόσεις αντιπηκτικών που απαιτούνται είναι χαμηλές (< 5 mg ημερησίως).¹⁴

Η ηπαρίνη (aPTT \geq 2.0, anti Xa activity > 0.55 U/L) θα πρέπει να διακόπτεται κατά την έναρξη του

τοκετού και να επαναχορηγείται 4-6 ώρες μετά τον τοκετό. Η έναρξη των από του στόματος αντιπηκτικών γίνεται μετά από 24 ώρες.

Θέματα που αποτελούν αντικείμενο αντιγνωμίας

1. *Αντιπηκτική αγωγή τους 3 πρώτους μήνες μετά από εμφύτευση βιολογικής αορτικής βαλβίδας σε ασθενή χωρίς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια. Είναι καιρός να την εγκαταλείψουμε;*

Σύμφωνα με τις πρόσφατες Ευρωπαϊκές Οδηγίες αλλά και τις μέχρι τώρα ισχύουσες οδηγίες των άλλων οργανισμών (ACC/AHA, ACCP) η απάντηση είναι όχι. Προς το παρόν τα στοιχεία για την επάρκεια της ασπιρίνης δεν είναι επαρκή. Όμως ούτε και η υπεροχή των αντιπηκτικών έναντι της ασπιρίνης είναι απολύτως τεκμηριωμένη. Με βάση αρκετές πρόσφατες δημοσιεύσεις πάνω στο θέμα αυτό και παρά τις αντίθετες οδηγίες, σε ορισμένα κέντρα η χορήγηση των αντιπηκτικών έχει αντικατασταθεί από ασπιρίνη στον ασθενή με βιολογική αορτική βαλβίδα χωρίς άλλους παράγοντες θρομβοεμβολικού κινδύνου.^{8, 9, 15, 16}

2. *Προσθήκη χαμηλής δόσης ασπιρίνης στην αντιπηκτική αγωγή ασθενών με μηχανική προσθετική βαλβίδα για τον περιορισμό του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Ποιοί ασθενείς θα ωφεληθούν;*

Πίνακας 4. Εμβρυϊκές επιπλοκές με διαφορετικά σχήματα αντιπηκτικής αγωγής κατά την κύηση (Βιβλιογραφική Αναφορά 1).

Σχήμα	Αυτόματες αποβολές	Εμβρυοπάθεια	Αυτόματος εμβρυϊκός θάνατος
Ενδοφλέβια Ηπαρίνη (Σύνολο κύησης)	23,8%	0,0%	42,9%
Ενδοφλέβια Ηπαρίνη (1ο τρίμηνο)	24,8%	3,4%	26,5%
Αντιπηκτικά (Σύνολο κύησης)	24,7%	6,4%	33,6%

Πίνακας 5. Μητρικές επιπλοκές με διαφορετικά σχήματα αντιπηκτικής αγωγής κατά την κύηση (Βιβλιογραφική Αναφορά 1).

Σχήμα	Θρομβοεμβολικές Επιπλοκές	Θάνατος
Ενδοφλέβια Ηπαρίνη (Σύνολο κύησης)	33,3%	15%
Ενδοφλέβια Ηπαρίνη (1ο τρίμηνο)	9,2%	4,2%
Αντιπηκτικά (Σύνολο κύησης)	3,9%	1,8%

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω οι Ευρωπαϊκές Οδηγίες αντιμετωπίζουν με σκεπτικισμό την προσθήκη ασπιρίνης στην αντιπηκτική αγωγή των μηχανικών βαλβίδων (συνιστώντας την μόνο σε εξαιρετικά επιλεγμένες περιπτώσεις) σε αντίθεση με τους οργανισμούς ACC/AHA και ACCP που προτείνουν περισσότερο φιλελεύθερη χρήση της ασπιρίνης στους ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.^{1-4, 11}

3. *Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με προσθετικές μηχανικές βαλβίδες;*

Τα πρακτικά οφέλη από τη χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους αντί της ενδοφλέβιας ηπαρίνης (άμεσα μετά την εμφύτευση της βαλβίδας, σε ανάγκη διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής, σε κύηση) είναι προφανή (χορήγηση στο σπίτι χωρίς ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης), όμως η ασφάλεια από τη χρήση της δεν είναι προς το παρόν τεκμηριωμένη. Ενώ οι περισσότεροι συμφωνούν ότι η χρήση της δεν είναι ασφαλής σε καμία περίπτωση ασθενούς με προσθετική βαλβίδα, η χρήση της δεν είναι σπάνια ενώ το θέμα της ασφάλειάς της επανεξετάζεται σε πρόσφατες δημοσιεύσεις.^{17, 18} Όσον αφορά την κύηση οι Ευρωπαϊκές Οδηγίες κατηγορηματικά θεωρούν την χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ως μη αποδεκτή επιλογή σε αντίθεση με τις Αμερικανικές οδηγίες (ACC/AHA, ACCP) που θεωρούν τη χρήση της ως μία από τις προτεινόμενες επιλογές.^{19,20}

Θέματα ερευνητικού ενδιαφέροντος/Μελλοντικές προοπτικές

1. Ο νέος από του στόματος αναστολέας της θρομβίνης ximelagatran έχει βρεθεί να είναι τουλάχιστον ανάλογος με την βαρφαρίνη όσον αφορά την πρόληψη εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Σε αντίθεση με την βαρφαρίνη ο παράγοντας ximelagatran έχει άμεση έναρξη αντιπηκτικής δράσης, δεν έχει κάποιες γνωστές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα ή τροφές, και δεν χρειάζεται τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση. Ο ρόλος του παράγοντα αυτού στην αντιπηκτική αγωγή των προσθετικών βαλβίδων δεν έχει προς το παρόν αξιολογηθεί.⁷
2. Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης – ασπιρίνης αντί της βαρφαρίνης μελετάται σε ασθενείς με εμφύτευση μηχανικής βαλβίδας St Jude στην αορτική θέση.^{21, 22} Τα αποτελέσματα αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον.

Βιβλιογραφία

1. Butchart EG, Gohlke - Barwolf C, Antunes MJ, et al: Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. Eur Heart J 2005; 26: 2463-2471.
2. ACC/AHA: Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486-1588.
3. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 2003;107:1692-1711.
4. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, et al: Antithrombotic Therapy in Patients with Mechanical and Biological Prosthetic Heart Valves. Chest 1998; 114: 602S-610S.
5. British Society of Haematology. British committee for standards in haematology guidelines on oral anticoagulation. Br J Haematol 1998; 101: 374-387.
6. Schulman S: Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. N Engl J Med 2003; 349: 675-683.
7. Sinnaeve PR, Van de Werf FJ: Will oral antithrombin drugs replace warfarin? Heart 2004; 90: 827-828.
8. Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al: Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement. A prospective study. Circulation 2004; 110: 496-500.
9. Aramendi JI, Mestres CA, Campos V, et al: Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement: rationale and design for a prospective, randomized, co-operative trial. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2003; 2: 170-174.
10. Goldhaber SZ: "Bridging" and mechanical heart valves. Perils, promises, and predictions. Circulation 2006; 113: 470-472.
11. Massel D, Little SH: Risks and benefits of adding antiplatelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 569-578.
12. Gohlke - Barwolf C: Anticoagulation in valvar heart disease: new aspects and management during non-cardiac surgery. Heart 2000; 84: 567-572.
13. Gohlke - Barwolf C, Acar J, Oakley C, et al: Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study group of the working group on valvular heart disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1995;16: 1320-30.
14. Vitale N, DeFeo M, de Santo MS, et al: Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical valves. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1637-1641.
15. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al: Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 1024-1031.
16. Di Marco F, Meneghetti G, Gerosa G, et al: Early anticoagulation after aortic valve replacement with bioprosthesis: Time to abandon it? [Letter] J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 1482.
17. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al: Single -arm study of bridging therapy with low-molecular weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation 2004; 110: 1658-1663.
18. Meurin P, Tabet JY, Weber H, et al: Low-molecular -weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement. Circulation 2006; 113: 564-569.
19. Elkayam U, Bitar F: Valvular heart disease and pregnancy. Part II: Prosthetic valves. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 403-410.

20. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al: Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 627S- 644S.
21. Schlitt A, Von Bardeleben RS, Ehrlich A, et al: Clopidogrel and aspirin in the prevention of thromboembolic complications after mechanical valve replacement (CAPTA). *Thromb Res* 2003; 25: 131-135.
22. Garcia-Rinaldi R: Clopidogrel – Aspirin inhibit the thrombogenicity of St Jude mechanical aortic prostheses. [Letter] *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 787.