

Άρθρο Σύνταξης

Επενδεδυμένες με Φάρμακα Στεφανιαίες Ενδοπροθέσεις: Πού Βρισκόμαστε Σήμερα;

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΦΑΡΜΑΚΗΣ, ΜΑΡΙΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ-ΝΑΝΑ

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΠΝ «Αττικόν», Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
Στεφανιαία νόσος,
αγγειοπλαστική,
επικαλυμένα stent,
αντιαιμοπεταλική
αγωγή,
κλοπιδογρέλη.

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δ. Φαρμάκης

Β' Πανεπιστημιακή
Καρδιολογική Κλινική,
Αττικό Νοσοκομείο,
Αθήνα
e-mail: dimitrios_farmakis@yahoo.com

Στις μέρες μας, εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλος προβληματισμός στους καρδιολόγους σχετικά με την εφαρμογή των επενδεδυμένων στεφανιαίων ενδοπροθέσεων (drug eluting stents, DES), σε τέτοιο βαθμό που η χρήση τους να κυμαίνεται ευρέως από το 90% έως το 10% των διενεργουμένων αγγειοπλαστικών.¹ Η λύση του προβλήματος βρίσκεται σε δυο βασικές, αναπάντητες ακόμα ερωτήσεις. Η πρώτη αναφέρεται στο κατά πόσο τα DES είναι περισσότερο θρομβογόνα μετά τον πρώτο χρόνο από την εμφύτευσή τους συγκριτικά με τις κοινές μεταλλικές ενδοπροθέσεις (bare metal stents, BMS) και η δεύτερη σχετίζεται με το χρόνο που απαιτείται να καλυφθεί ο ασθενής που έχει λάβει DES με το συνδυασμό των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ασπιρίνη – κλοπιδογρέλη. Το όλο θέμα καθίσταται ακόμα πιο σύνθετο από το γεγονός ότι η επίπτωση του θανάτου, του εμφράγματος μυοκαρδίου και της θρόμβωσης των stents δεν φαίνεται να είναι μικρότερη σε ασθενείς που έλαβαν BMS συγκριτικά με τα DES σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 22 μελετών, των οποίων όμως το μειονέκτημα ήταν ο σχετικά μικρός μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών (2,9 έτη).²

Η ανάπτυξη και εισαγωγή στην κλινική πράξη της διαδερμικής αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων έφερε επανάσταση στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου και κυρίως των οξέων στεφανιαίων συν-

δρόμων, στα οποία και κατά βάση απευθύνεται. Άλλωστε, η ευρέως γνωστή και αποδεκτή μελέτη COURAGE έδειξε ότι οι ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, ακόμα και τριαγγειακή, δεν ωφελούνται ιδιαίτερα από πλευράς επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος μυοκαρδίου και του αιφνιδίου θανάτου, εάν παράλληλα με την κλασική θεραπεία υποβληθούν και σε αγγειοπλαστική.³ Η επαναστένωση υπήρξε στην πράξη η κυριότερη επιπλοκή της αγγειοπλαστικής. Το πρόβλημα της επαναστένωσης αντιμετωπίστηκε αρχικά μερικώς με την εισαγωγή των BMS και εν συνεχεία δραστικά με τη δημιουργία των DES. Με την εισαγωγή των DES στην κλινική πράξη, πολλοί υποστήριξαν ότι το πρόβλημα της στεφανιαίας επαναγγείωσης λύθηκε οριστικά. Γρήγορα, όμως, η γενικευμένη ευφορία ακολούθηθηκε, όπως συχνά συμβαίνει στην Ιατρική, από σκεπτικισμό, καθώς έγινε αντιληπτό ότι η εμφύτευση των ενδοπροθέσεων αποτελεί μάλλον μια τροποποίηση της νόσου παρά την οριστική της θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, τα αντιμωτικά φάρμακα που εκλύουν τα DES παρεμποδίζουν αποτελεσματικά την επαναστένωση με κόστος όμως τη σημαντική καθυστέρηση της ενδοθηλιοποίησης των ενδοπροθέσεων και κατά συνέπεια τον παρατεταμένο κίνδυνο θρόμβωσής τους. Το γεγονός αυτό απαιτεί τη λήψη από τον ασθενή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Κι ενώ ο κίνδυνος της

θρόμβωσης για τα BMS και κατά συνέπεια η ανάγκη για διπλή αγωγή διαρκεί λίγες εβδομάδες, η διάρκεια του στην περίπτωση των DES παραμένει ακόμα απροσδιόριστη.

Η θρόμβωση των στεφανιαίων ενδοπροθέσεων αποτελεί μια σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρο επιπλοκή, ειδικά όταν η ενδοπρόθεση έχει εμφυτευθεί σε μεγάλο αγγείο (πχ, εγγύς στον πρόσθιο κατιόντα), καθώς οδηγεί σε εκτεταμένο έμφραγμα μυοκαρδίου. Η παρατήρηση της αύξησης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και των θανάτων από θρόμβωση των DES μετά την πρώιμη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εντός του πρώτου εξαμήνου από την εμφύτευση προκάλεσε σημαντική αναταραχή στη διεθνή επιστημονική κοινότητα και οδήγησε σε έναν «πόλεμο» μεταξύ φανατικών υπέρμαχων και φανατικών πολέμιων των DES.⁴

Μετά το ξέσπασμα του «πολέμου των stent», μελέτες και μετα-αναλύσεις παρείχαν δεδομένα ότι τα DES είναι ασφαλής καθώς δε συνοδεύονται από αύξηση του κινδύνου θανάτου ή εμφράγματος μυοκαρδίου. Όμως, η ενδεχόμενη αύξηση της επίπτωσης του εμφράγματος μυοκαρδίου λόγω θρόμβωσης των DES μπορεί να εξισορροπείται από μια ανάλογη μείωσή της λόγω της μείωσης της επαναστένωσης και της ανάγκης επαναγγείωσης συνεπεία των DES.¹ Από την άλλη μεριά, η διάρκεια παρακολούθησης σε πολλές από τις ανωτέρω μελέτες ίσως να μην ήταν αρκετά μακρά για την τεκμηρίωση της ασφάλειας των DES.¹ Κατά συνέπεια, το ερώτημα αν τα DES σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολύ όψιμης (>1 έτος από την εμφύτευση) θρόμβωσης συγκριτικά με τα BMS παραμένει πρακτικά αναπάντητο. Το θέμα περιπλέκεται ακόμα περισσότερο από τα μια σειρά άλλων παραμέτρων, όπως το γεγονός ότι πιθανόν να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων DES ως προς τον κίνδυνο θρόμβωσης, ενώ η τελευταία επηρεάζεται επίσης και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε στεφανιαίας βλάβης όπως και από το γενικότερο κλινικό πλαίσιο κατά το οποίο γίνεται η εμφύτευση.¹

Το δεύτερο ερώτημα που παραμένει ακόμα αναπάντητο, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι αυτό της διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την εμφύτευση των DES. Η αιμορραγική διάθεση συνεπεία της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μπορεί να αποτελέσει σημαντικό πρόβλημα όταν ο ασθενής χρειαστεί να υποβληθεί σε μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση, όπως στην περίπτωση ενός ατυχήματος. Από την άλλη μεριά, η διακοπή της διπλής αγωγής ενόψει μιας προγραμματισμένης επέμβασης έχει οδηγήσει σε ορισμένες περιπτώσεις

σε εκτεταμένα οξέα εμφράγματα με επακόλουθη ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας ή ακόμα και θάνατο συνεπεία θρόμβωσης των ενδοπροθέσεων. Παράλληλα, πιθανόν το παρατηρηθέν όφελος από την παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής να μην οφείλεται στην πρόληψη της πολύ όψιμης θρόμβωσης των DES αλλά στη γενικότερη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης οπουδήποτε αλλού στην κυκλοφορία.¹

Η επικρατούσα πρακτική σήμερα είναι η χορήγηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη τουλάχιστον για 1 έτος από την εμφύτευση των DES και από εκεί και πέρα η συνέχιση της αγωγής αυτής «μέχρι νεοτέρας». Δεδομένα που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα στο περιοδικό *New England Journal of Medicine* σε 2701 ασθενείς που έλαβαν DES έδειξαν ότι η παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη πέραν του 1 έτους από την εμφύτευση δεν υπερετρούσε της μονοθεραπείας με ασπιρίνη ως προς την επίπτωση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου και των καρδιακών θανάτων στα 2 έτη.⁵ Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα αυτά προέρχονται από μια ενδιάμεση ανάλυση δυο μελετών (REAL-LATE και ZEST-LATE) που δεν είχαν μέχρι το σημείο της ανάλυσης τον αναμενόμενο αριθμό συμβαμάτων.¹ Εκτός από την ανωτέρω μελέτη, υπάρχουν κι άλλες παρόμοιες σε εξέλιξη, οι οποίες πιθανόν να απαντήσουν το ερώτημα του ασφαλούς χρόνου διακοπής της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Μέχρι τότε ή ακόμα περισσότερο μέχρι την υπερκέρση του συγκεκριμένου προβλήματος από μια νέα τεχνολογική εξέλιξη στο χώρο της στεφανιαίας νόσου, μια σειρά μέτρων επιτρέπει την ελαχιστοποίηση του κινδύνου που απορρέει από τη διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων. Καταρχήν, θα πρέπει να αποφεύγεται η αλόγιστη εφαρμογή της αγγειοπλαστικής σε περιπτώσεις χωρίς σαφή ένδειξη και πιο συγκεκριμένα στη χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο καθώς και στις μη ένοχες βλάβες στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Δεύτερο, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή του τύπου της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης με βάση τη συνεκτίμηση από το θεράποντα ιατρό του συνολικού ιατρικού ιστορικού του ασθενούς. Έτσι, θα πρέπει να αποφεύγονται τα DES σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν στο άμεσο μέλλον σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, η οποία απαιτεί διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη βαρφαρίνη ή που δεν είναι συνεπείς στη λήψη της φαρμακευτικής τους αγωγής. Τέλος, είναι απαραίτη-

τη η προσεκτική ενημέρωση των ασθενών και, όπου αυτό είναι δυνατό, η ενεργός συμμετοχή τους στη θεραπευτική απόφαση.

Σε ό,τι αφορά την Ελλάδα, δυστυχώς δεν υπάρχουν δεδομένα ούτε για τον αριθμό των εμφυτευμένων στεφανιαίων ενδοπροθέσεων ούτε φυσικά για τις επιπλοκές τους και πολύ περισσότερο για το κατά πόσο τηρούνται οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ανωτέρω λόγοι και η ταχεία τεχνολογική εξέλιξη στο χώρο της Ιατρικής καθιστούν σήμερα πιο επίκαιρη παρά ποτέ την Ιπποκρατική ρύση «Ωφελείν ή μη βλάπτειν». Η συγκράτηση του πρώιμου ενθουσιασμού μετά την εισαγωγή μια νέας θεραπευτικής εξέλιξης, η προσεκτική και κριτική αξιολόγηση των ερευνητικών και κλινικών δεδομένων και η τήρηση των ενδείξεων κάθε παρέμβασης και των σχετικών

κατευθυντηρίων οδηγιών είναι απαραίτητα μέτρα για την εξασφάλιση της ασφάλειας της κλινικής πράξης.

Βιβλιογραφία

1. Berger PB. Optimal Duration of Clopidogrel Use after Implantation of Drug-Eluting Stents — Still in Doubt. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1441-1443.
2. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare-metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009; 119: 3198-1206.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503-1516.
4. Kremastinos DT. Stent wars. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 387.
5. Park S-J, Park D-W, Kim Y-H, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1374-1382.