

Νεότερα δεδομένα για την αντιπηκτική θεραπεία στην καρδιοανάταξη μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής

Γεώργιος Ν. Μπενέτος

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό"

Μαρία Σ. Μπόνου

Διευθύντρια Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό"

Ίωάννης Α. Παΐζης

Επιμελητής Β, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό"

Ίωάννης Δ. Μπαρμπετσέας

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (Α) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η συχνότητά της βάνει αυξανόμενη με τη γήρανση του πληθυσμού με σοβαρές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Παγκοσμίως υπολογίζεται ο έπιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής στα 7 εκατομμύρια ασθενών με μια επίπτωση 400.000 νέων περιπτώσεων ετησίως.¹ Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακών έγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), καρδιακής ανεπάρκειας, γνωσιακής δυσλειτουργίας και πρώιμου θανάτου.²

Όλοι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται σημαντικά με τη λήψη αντιπηκτικής άγωγης, αλλά μια θεραπευτική προσέγγιση δέν ταιριάζει σε όλους τους ασθενείς. Η άπόφαση για τó άν θά δοθεί αντιπηκτική άγωγή και ποιά ουσία θά χορηγηθεί θά πρέπει νά λαμβάνει ύπ' όψιν τόσο τόν θρομβοεμβολικό κίνδυνο όσο και τόν κίνδυνο για αίμορραγία που έχει κάθε ασθενής.

Ειδικά, όταν γίνεται άνάταξη της κολπικής μαρμαρυγής - είτε αυτόματα είτε προγραμματισμένα - ό θρομβοεμβολικός κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά κατά τόν πρώτο μήνα και κυρίως τις

πρώτες 10 ήμέρες μετά την καρδιοανάταξη.³⁻⁵ Οι άσθενείς που υποβάλλονται σε άνάταξη (ήλεκτρική, φαρμακευτική ή αυτόματη) παρουσιάζουν θρομβοεμβολικό κίνδυνο που κυμαίνεται μεταξύ 1-5% τόν πρώτο μήνα, έφόσον δέν λάβουν αντιπηκτική άγωγή, όταν ό έτήσιος κίνδυνος για τó γενικό πληθυσμό με κολπική μαρμαρυγή είναι μεταξύ 1,3 και 5,1%.⁶ Άρκετες μελέτες έχουν δείξει ότι αντιπηκτική άγωγή με βαρφαρίνη 3 με 4 έβδομάδες πριν την άνάταξη μειώνει σημαντικά τόν έμβολικό κίνδυνο (0,6-1,1%).⁷

Παθοφυσιολογία: Άρκετοι είναι οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για νά έξηγήσουν την αυξημένη θρομβογεννητικότητα μετά την καρδιοανάταξη, όπως ή λίμναση του αίματος στους κόλπους κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, ή άποκόλληση θρόμβου μετά την άνάταξη όταν ή κολπική συστολή γίνεται πιο δυνατή, ή άύξηση όρισμένων παραγόντων πήξης, ή άύξηση του νατριουρητικού πεπτιδίου που μπορεί νά σχετίζεται με την άύξηση του αίματοκρίτη και άλλοι.⁸⁻⁹ Η έπικρατέστερη θεωρία, όμως, είναι αυτή του άπόπληκτου κολπικού μυοκαρδίου (atrial stunning), σύμφωνα με την όποία ή άνάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό δέν συνεπάγεται ταυτόχρονα και την πλήρη άποκατάσταση της μηχανικής σύσπασης του κόλπου, ή όποία άποκαθίσταται συνήθως σταδιακά έντós τεσσάρων έβδο-

Για τους ασθενείς που η κολπική μαρμαρυγή είναι άγνωστης έναρξης ή >48 ωρών μπορούν να ακολουθηθούν δύο στρατηγικές: η συμβατική στρατηγική με τρεις εβδομάδες αντιπηκτική θεραπεία πριν την ανάταξη ή η βραχύτερη στρατηγική, η οποία βασίζεται στο ΔΗ.

1. Συμβατική στρατηγική

Προϋποθέτει τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν και 4 εβδομάδες μετά την καρδιοανάταξη, ανεξάρτητα από τη μέθοδο ανάταξης (ηλεκτρική ή φαρμακευτική) και ανεξάρτητα από το CHA₂DS₂-VASc score. Οί ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ έχουν μελετηθεί εκτενώς. Προϋπόθεση για την ασφαλή ανάταξη είναι η επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων International Normalized Time - INR (μεταξύ 2-3) για τρεις διαδοχικές εβδομάδες.¹⁶

Η χρήση των νεότερων από το στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων (novel oral anticoagulants –NOACs) για την εκλεκτική ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής με τη συμβατική στρατηγική φαίνεται να είναι ασφαλής, σύμφωνα με μια τυχαιοποιημένη μελέτη³ και τρεις post hoc αναλύσεις μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών.^{4,5,17} Πιο αναλυτικά:

Νταπιγκατράνη: Σε μια post hoc ανάλυση της μελέτης RE-LY, που συνέκρινε τη νταπιγκατράνη με τη βαρφαρίνη, πραγματοποιήθηκαν 1.983 ανάταξεις σε 1.270 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα θρομβοεμβολής και ΑΕΕ μεταξύ των ασθενών που έλάμβαναν νταπιγκατράνη 110 mg ή 150 mg και αυτών που έλάμβαναν βαρφαρίνη (0,8, 0,3 και 0,6%, αντίστοιχα, p=0.71 για τη σύγκριση μεταξύ νταπιγκατράνης 110 mg και βαρφαρίνης και p=0.40 για σύγκριση μεταξύ νταπιγκατράνης 150 mg και βαρφαρίνης).⁵

Απιξαμπάνη: Αντίστοιχα σε μια post-hoc ανάλυση της μελέτης ARISTOTLE, η οποία συνέκρινε την απιξαμπάνη με τη βαρφαρίνη, πραγματοποιήθηκαν 743 ανάταξεις σε 540 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν ΑΕΕ ή συστηματικές έμβολές σε καμία από τις δύο ομάδες ασθενών στο διάστημα των 30 ημερών παρακολούθησης.⁴

Ριβαροξαμπάνη: Σε post-hoc ανάλυση της μελέτης ROCKET-AF, που συνέκρινε τη ριβαροξαμπάνη με τη βαρφαρίνη στη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, 143 ασθενείς υποβλήθηκαν σε 181

ηλεκτρικές ανάταξεις, 142 ασθενείς σε 194 φαρμακευτικές ανάταξεις και 79 ασθενείς σε 85 έπαιξεις κατάλυσης κολπικής μαρμαρυγής. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μακροπρόθεσμα στην επίπτωση ΑΕΕ ή συστηματικών εμβολών (Hazard ratio: 1,38, 95% CI 0.61-3.11).¹⁷

Η X-Vert είναι η μοναδική μέχρι σήμερα προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, που διερεύνησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης σε 1.504 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή άγνωστου έναρξεως ή διάρκειας μεγαλύτερης των 48 ωρών.³ Οί ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη ή ανταγωνιστές βιταμίνης Κ με σχέση 2:1. Επιλέχθηκαν δύο στρατηγικές ανάταξης: η βραχεία όπου διενεργήθηκε ΔΗ και ανάταξη μέσα σε 1 έως 5 ημέρες από την τυχαιοποίηση και η συμβατική με τουλάχιστον 3 εβδομάδες αντιπηκτική αγωγή (και μέγιστο 8) πριν την προγραμματισμένη ανάταξη. Στη βραχεία, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης έγινε τουλάχιστον 4 ώρες πριν την ανάταξη. Η χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής συνεχίστηκε για 6 εβδομάδες μετά την ανάταξη και στις δύο στρατηγικές. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο συνδυασμός ΑΕΕ, παροδικού ΑΕΕ, περιφερικής έμβολης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακού θανάτου. Το πρωταρχικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζονα αιμορραγία. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ριβαροξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ όσον αφορά στην ασφάλεια (0,6% έναντι 0,8%, αντίστοιχα) και στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (0,51% έναντι 1,02%, αντίστοιχα), τόσο για το βραχύ πρωτόκολλο (0,71% έναντι 1,08%, αντίστοιχα) όσο και για το συμβατικό πρωτόκολλο (0,24% έναντι 0,93%). Για να αποδειχθεί ανωτερότητα της ριβαροξαμπάνης σε σχέση με τη βαρφαρίνη θα έπρεπε να συμπεριληφθούν 25.000 ασθενείς. Στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης η καρδιοανάταξη έγινε σε σημαντικά συντομότερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την ομάδα των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

Βαρφαρίνη ή νεότερα αντιπηκτικά;

Η αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ έχει μελετηθεί εκτενέστερα στην καρδιοανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής. Τα NOACs φαίνεται να είναι ασφαλή, αλλά υπάρχουν ακόμα ερωτήματα που δεν έχουν απαντηθεί:

1. Είναι εξίσου αποτελεσματικά με την βαρφαρίνη στην καρδιοανάταξη;

2. Πρέπει να διενεργείται ΔΗ πριν την ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής με NOACs; Έχει διαπιστωθεί ότι θρόμβοι μπορούν να σχηματιστούν στον άριστερό κόλπο στο 1,6 έως 2,1% των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής και ενώ βρίσκονταν υπό πλήρη αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ή NOAC.¹⁸ Η απόφαση, λοιπόν, για ΔΗ πριν την καρδιοανάταξη, ακόμα και μετά από τρεις εβδομάδες αντιπηκτικής αγωγής, θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο του κάθε ασθενούς.

3. Αντιπηκτική αγωγή για 3-4 εβδομάδες με NOACs πριν την ανάταξη είναι αρκετή; Λόγω του ότι για τα NOACs δεν υπάρχει ακριβής μέθοδος για να μετρηθεί η αντιπηκτική δράση τους, επί αμφιβολίας, αν ο ασθενής ελάμβανε καθημερινά τη φαρμακευτική αγωγή του, ή Ευρωπαϊκή Έταιρεία Αρρυθμιών (European Heart Rhythm Association-EHRA) συστήνει να διενεργείται ΔΗ πριν την ανάταξη.¹⁹

4. Πώς μπορούμε να εξασφαλίσουμε ότι οι ασθενείς ελάμβαναν το αντιπηκτικό φάρμακο;²⁸

Οι παρακάτω είναι τρεις καταστάσεις όπου μπορούν να προτιμηθούν τα NOACs έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ:

- Στους ασθενείς που έχει ληφθεί ή απόφαση να λάβουν NOAC για θρομβοπροφύλαξη μακροπρόθεσμα.

- Αν δεν απαιτείται μακροπρόθεσμη αντιπηκτική αγωγή, μπορεί να επιλεγεί κάποιο νεότερο αντιπηκτικό, καθώς αυτό θα επιτρέψει την καρδιοανάταξη σε 3-4 εβδομάδες έναντι 6-8 εβδομάδων που συνήθως απαιτούνται με τη βαρφαρίνη για να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα INR για τρεις διαδοχικές εβδομάδες.

- Στους ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να υποβάλλονται σε τακτική μέτρηση INR.

Κατευθυντήριες οδηγίες: Οί κατευθυντήριες οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή τόσο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Έταιρείας (European Society of Cardiology, *ESC*) του 2012 όσο και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας/Αμερικανικής Καρδιολογικής Έταιρείας (*ACC/AHA*) του

2014 συνιστούν: Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή άγνωστου ενάρξεως ή διάρκειας >48 ωρών, που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοανάταξη, συνιστάται αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν και 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη με ένδειξη IB.^{14,15}

Όσον αφορά στη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών, η νταπιγκατρόνη έχει ένδειξη IB στις οδηγίες της *ESC*, ενώ στις νεότερες οδηγίες του *ACC/AHA* ή χρήση των NOACs (νταπιγκατρόνη, ριβαροξαμπάνη, άπιξαμπάνη) τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν και 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη έχει λίγο πιο ασθενή ένδειξη IIaC, σε σχέση με τη βαρφαρίνη.

Συμπερασματικά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή άγνωστης έναρξης ή διάρκειας > 48 ωρών, που πρόκειται να υποβληθούν σε ανάταξη, απαιτείται αντιπηκτική αγωγή τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν και 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη, ανεξάρτητα από το CHA₂DS₂-VASc score και τη μέθοδο ανάταξης (ηλεκτρική ή φαρμακευτική).

2. Βραχεία στρατηγική βασισμένη στο διοισοφάγειο ήχοκαρδιογράφημα (Σχήμα 2)

Η στρατηγική αυτή αποτελεί έναλλακτική της συμβατικής στρατηγικής, βασίζεται στο ΔΗ και επιλέγεται σε περιπτώσεις που θέλουμε να μειώσουμε το χρόνο λήψης της αντιπηκτικής αγωγής πριν την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής, όπως σε:

- Ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη συμπτωματολογία της αρρυθμίας.

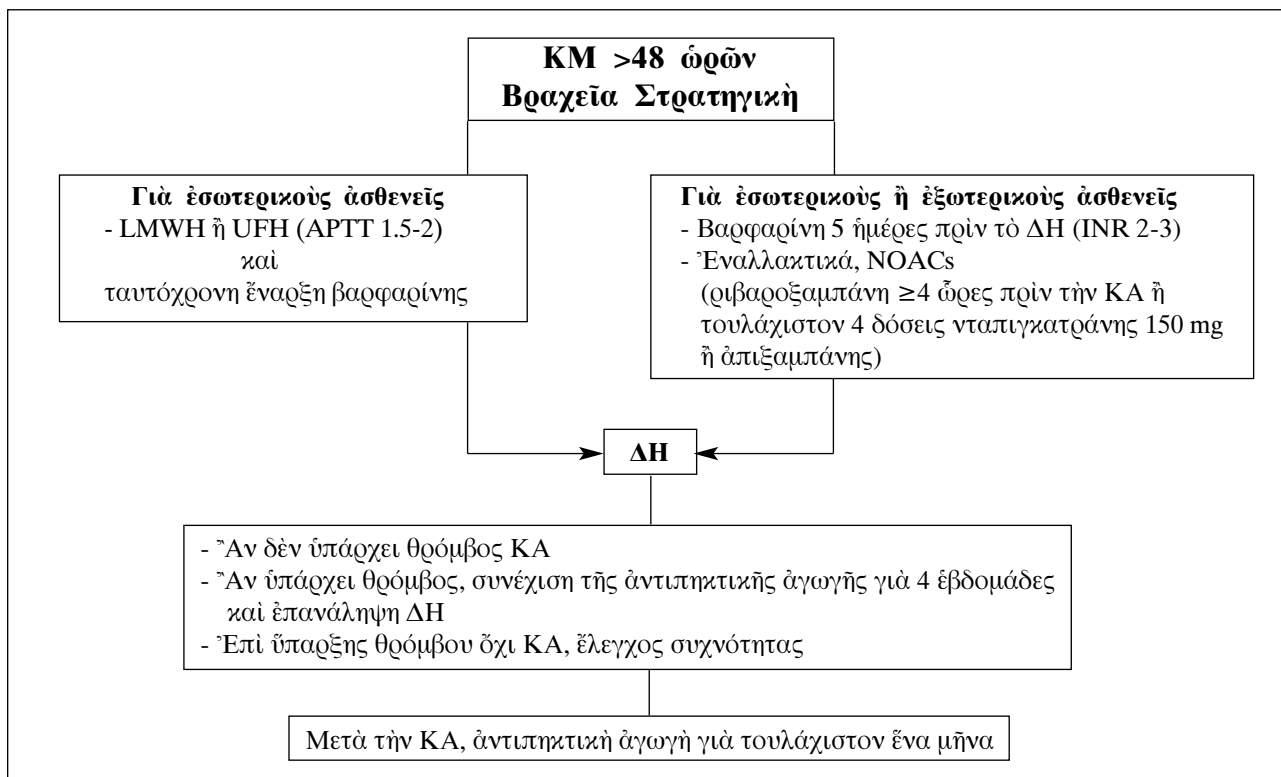
- Ασθενείς με χαμηλότερη πιθανότητα επιτυχούς ανάταξης αν παραμείνουν για μακρύτερο χρονικό διάστημα σε κολπική μαρμαρυγή.

- Ασθενείς με υψηλό αίμορραγικό κίνδυνο, καθώς βραχύνεται ή περιοδός αντιπηκτικής αγωγής.

- Ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία.

- Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής σχετιζόμενο με την ανάταξη, όπως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια.

Σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης, ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή >48 ωρών μπορούν να υποβληθούν σε ασφαλή καρδιοανάταξη μετά από βραχεία αντιπηκτική αγωγή, εφόσον το ΔΗ αποκλείσει



Σχήμα 2. Άλγοριθμος αντιπηκτικής αγωγής για ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής διάρκειας >48 ωρών, βραχεία στρατηγική.

την ύπαρξη θρόμβων στον άριστερό κόλπο. Η ACUTE ήταν η πρώτη προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη βραχεία στρατηγική βασισμένη στο ΔΗ με τη συμβατική στρατηγική σε 1.222 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διάρκειας >2 ημερών, που επρόκειτο να υποβληθούν σε ηλεκτρική ανάταξη.²⁰ Οί ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη στρατηγική με το ΔΗ έλαβαν είτε μη κλασματοποιημένη ήπαρίνη (UFH), εάν ήταν νοσηλευόμενοι με στόχο aPTT 1,5-2,5 φορές το φυσιολογικό και η ανάταξη πραγματοποιείτο εντός 24 ωρών, είτε 5 ημέρες βαρφαρίνη, με στόχο επίτευξης INR 2-3, πριν το ΔΗ εάν ήταν εξωτερικοί ασθενείς. Η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη συνεχιζόταν για 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη και στα δύο σκέλη τυχαιοποίησης.

Άπο τα αποτελέσματα της μελέτης ACUTE δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο στρατηγικών στην επίπτωση του ισχαιμικού ΑΕΕ (0,6 στη στρατηγική με το ΔΗ έναντι 0,3% με το συμβατικό πρωτόκολλο, RR=1,95, 95% CI 0,36-10,60) ή στην επίπτωση όλων των έμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων ΑΕΕ, παροδικών ΑΕΕ και περι-

φερικων έμβολων (0,8 έναντι 0,5%, αντίστοιχα, RR=1,62, 95% CI 0,39-6,76). Αντίθετα, παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερα αίμορραγικά επεισόδια στη βραχεία στρατηγική με το ΔΗ (2,9 έναντι 5,5%, αντίστοιχα, RR=0,53, 95% CI 0,30-0,93). Επίσης, ο χρόνος μέχρι την ανάταξη ήταν βραχύτερος (3 έναντι 31 ημέρες, αντίστοιχα) και το ποσοστό επιτυχούς αποκατάστασης φλεβοκομβικού ρυθμού μεγαλύτερο (71 έναντι 65%, αντίστοιχα, p=0.03).

Στη μελέτη ACE συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ένοξαπαρίνης με αυτήν του συνδυασμού UFH-άνταγωνιστή της βιταμίνης Κ στην καρδιοανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής.²¹ Συμπεριελήφθησαν 496 ασθενείς, από τους οποίους οί 431 υποβλήθηκαν σε ΔΗ. Η ένοξαπαρίνη δεν ήταν κατώτερη του συνδυασμού UFH-άνταγωνιστή της βιταμίνης Κ στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της επίπτωσης έμβολικών επεισοδίων, μειζόνου αίμορραγίας και θανάτου (2,8 έναντι 4,8%, αντίστοιχα, p=0.013 για μη κατωτερότητα). Παράλληλα, στη μελέτη ACUTE II η ένοξαπαρίνη είχε παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και

ἀποτελεσματικότητας με την UFH, όταν χρησιμοποιήθηκε σάν γέφυρα για την ἀπό τοῦ στόματος ἀντιπηκτική ἀγωγή σέ ἀσθενείς πού ὑποβάλλονταν σέ ἀνάταξη με βάση τή στρατηγική του ΔΗ.²²

Ἀναφορικά με τή χρήση τῶν NOACs στή βασισμένη στό ΔΗ σύντομη στρατηγική, στοιχεῖα ὑπάρχουν μόνο για τή ριβαροξαμπάνη ἀπό τή μελέτη X-vert.⁶ Ὅπως ἀναφέρθηκε καί παραπάνω, στή σύντομη στρατηγική στόχος ἦταν ἡ ἀνάταξη νά λάβει χώρα ἐντός 5 ἡμερῶν ἀπό τήν τυχαιοποίηση. Στους ἀσθενείς πού ἔλαβαν ριβαροξαμπάνη ἡ χορήγηση τοῦ φαρμάκου ξεκίνησε τουλάχιστον 4 ὥρες πρὶν τήν ἀνάταξη. Τελικά 462 ἀσθενείς, πού δὲν ἔλάμβαναν προηγουμένως ἀντιπηκτικά, συμπεριελήφθησαν στή σύντομη στρατηγική. Ὁ διάμεσος χρόνος μέχρι τήν ἀνάταξη ἦταν 1 ἡμέρα. Δὲν ὑπῆρχαν διαφορὲς στήν ἐπίπτωση ἰσχυαϊκῶν συμβάντων ἢ αἱμορραγιῶν μεταξύ τῶν ὁμάδων με διαφορετικὸ ἀντιπηκτικὸ ἢ μεταξύ τῶν δύο στρατηγικῶν.

Πρακτικά ἡ στρατηγική τῆς καρδιοανάταξης τῆς κολπικῆς μαρμαρυγῆς με τή χρήση τοῦ διουσοφαγείου ὑπερχογραφήματος περιλαμβάνει τὰ ἑξῆς βήματα:

- Για ἀσθενείς πού νοσηλεύονται, πρὶν ἀπὸ τὴ διενέργεια ΔΗ, μπορεῖ νά χορηγηθεῖ εἴτε χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους ἥπαρίνη (LMWH) εἴτε UFH (με στόχο χρόνο μερικῆς θρομβοπλαστίνης 1,5-2 φορές τὸ φυσιολογικὸ) καί ταυτόχρονη ἔναρξη ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς με βαρφαρίνη. Καθὼς ἡ φαρμακοκινητικὴ τῶν νεότερων ἀντιπηκτικῶν εἶναι διαφορετικὴ ἀπὸ αὐτὴν τῆς βαρφαρίνης, ὁ συνδυασμὸς τους με ἥπαρίνη μπορεῖ νά ὀδηγήσει σέ ὑπερθεραπευτικὰ ἀποτελέσματα καί αἱμορραγίες. Γι' αὐτὸν τὸ λόγο, θὰ πρέπει νά ἀποφεύγεται ἡ συγχορήγηση τῶν NOACs με ἥπαρίνη, μέχρι νά ὑπάρξουν δεδομένα πού νά ἐγγυῶνται τὴν ἀσφάλεια αὐτοῦ τοῦ συνδυασμοῦ.

- Για ἐσωτερικοὺς ἢ ἐξωτερικοὺς ἀσθενείς μπορεῖ νά γίνει ἔναρξη βαρφαρίνης 5 ἡμέρες πρὶν τὸ ΔΗ με στόχο INR 2 με 3. Ἐναλλακτικὰ τῆς βαρφαρίνης μπορεῖ νά χορηγηθοῦν μιὰ δόση ριβαροξαμπάνης καί μετὰ ἀπὸ 4 ὥρες νά γίνει ΔΗ εἴτε 4 δόσεις νταπιγκατράνης 150 mg ἢ 4 δόσεις ἀπιξαμπάνης πρὶν γίνει τὸ ΔΗ. Οἱ πρόσφατες, ὅμως, ὀδηγίες EHRA βασισμένες στή μελέτη X-vert, ὅπου ἡ χορήγηση ριβαροξαμπάνης προηγήθηκε τουλάχιστον 4 ὥρες ἀπὸ τὴν καρδιοανάταξη, κά-

νουν ἐπέκταση τοῦ ἀποτελέσματος σέ ὅλα τὰ νεότερα ἀντιπηκτικὰ φάρμακα καί συστήνουν τὴ χορήγηση NOAC τουλάχιστον 4 ὥρες πρὶν τὴν ἀνάταξη, με τὴν προϋπόθεση ὅτι προηγείται ΔΗ.¹⁹

- Μόλις ἐπιτευχθεῖ θεραπευτικὴ ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή ἀπαιτεῖται ἡ διενέργεια ΔΗ για νά ἀποκλειστεῖ ἡ ὑπαρξη θρόμβου στὸν ἀριστερὸ κόλπο.

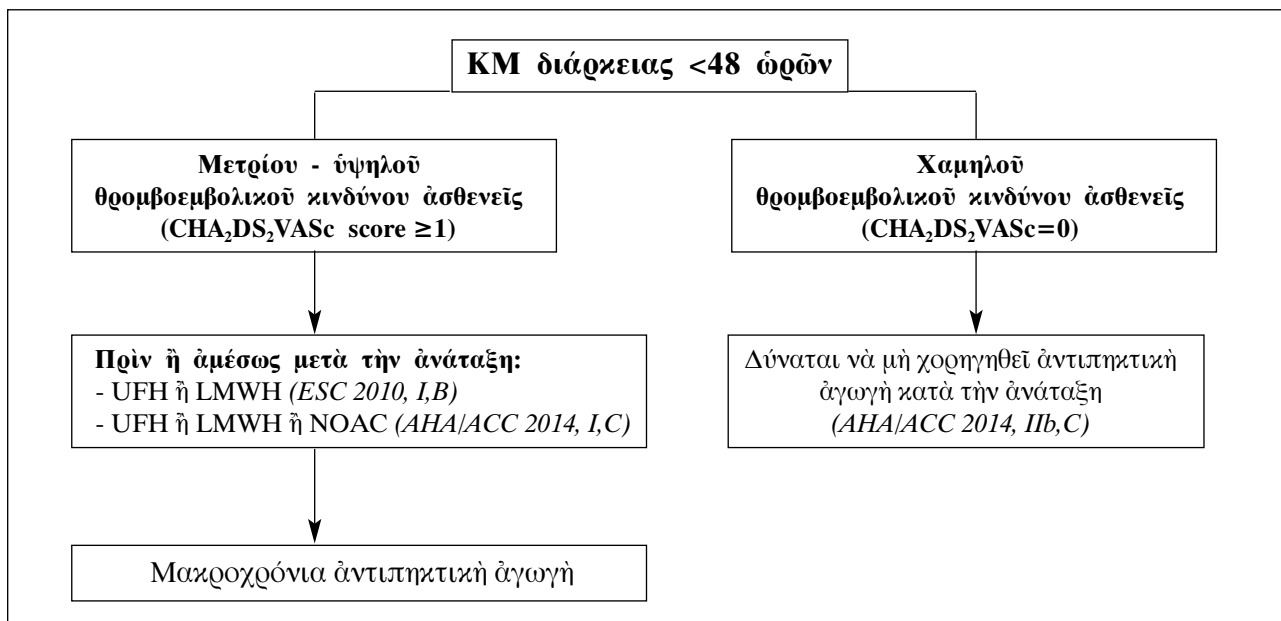
- Ἄν δὲν ἀπεικονισθεῖ θρόμβος προχωρᾶμε σέ ἀνάταξη, ἐνῶ ἂν διαπιστωθεῖ θρόμβος στὸ ὠτίο τοῦ ἀριστεροῦ κόλπου ἢ ἀνάταξη ἀντενδείνεται καί ὁ ἀσθενὴς θὰ πρέπει νά συνεχίσει τὴν ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή για τουλάχιστον 4 ἑβδομάδες. Στὴ συνέχεια ἀπαιτεῖται νέο ΔΗ καί ἐφόσον δὲν ὑπάρχει θρόμβος πραγματοποιεῖται καρδιοανάταξη, ἐνῶ ἂν ὑπάρχει θρόμβος τότε δὲν γίνεται ἀνάταξη καί προτιμᾶται ὁ ἔλεγχος τῆς καρδιακῆς συχνότητας.

- Ἡ συνέχιση τῆς ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς για τουλάχιστον 4 ἑβδομάδες μετὰ ἀπὸ ἐπιτυχή καρδιοανάταξη εἶναι ἀπαραίτητη σέ ὅλους τοὺς ἀσθενείς, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴ μέθοδο ἀνάταξης καί τὴν ἀποκατάσταση τοῦ φλεβοκομβικοῦ ρυθμοῦ.

Κατευθυντήριες ὀδηγίες: Σύμφωνα με τίς ὀδηγίες τῆς ESC τοῦ 2010, ἡ βραχεία στρατηγικὴ πού βασίζεται στό ΔΗ ἔχει τὴν ἴδια ἰσχυρὴ ἔνδειξη IB με τὴ συμβατικὴ στρατηγικὴ,²³ ἐνῶ οἱ ἀμερικάνικες ὀδηγίες ACC/AHA τοῦ 2014 δίνουν πιὸ ἀσθενῆ ἔνδειξη ΠαΒ στή στρατηγικὴ τοῦ ΔΗ σέ σχέση με τὴ συμβατικὴ στρατηγικὴ.¹⁵

B. Κολπικὴ μαρμαρυγὴ πρόσφατης ἔναρξης <48 ὥρες (Σχήμα 3)

Εἶναι γνωστὸ ὅτι σέ ἀσθενείς στοὺς ὁποίους ἐπιχειρεῖται ἀνάταξη σέ <48 ὥρες ἀπὸ τὴν ἐμφάνιση τῆς κολπικῆς μαρμαρυγῆς, ὁ κίνδυνος θρομβοεμβολῆς εἶναι πολὺ χαμηλὸς (<1%).²³ Παρ' ὅλα αὐτά, ὁ κίνδυνος αὐξάνεται, καθὼς αὐξάνει ὁ ἀριθμὸς παραγόντων κινδύνου. Εἰδικότερα ἀσθενείς με σακχαρώδη διαβήτη καί καρδιακὴ ἀνεπάρκεια φαίνεται νά βρίσκονται σέ ἰδιαίτερα ὑψηλὸ κίνδυνο. Προκύπτουν, λοιπόν, τὰ ἑξῆς τρία ἐρωτήματα: α) εἶναι ἀπαραίτητη ἡ ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή πρὶν τὴν ἀνάταξη σέ αὐτὴν τὴν ὁμάδα τῶν ἀσθενῶν, ἀφοῦ μόνο ἓνα πολὺ μικρὸ ποσοστὸ (<1%) θὰ ὑποστῆ ἐμβολικὸ ἐπείσοδιο; β) ἂν ναί, ποιά φαρμακευτικὴ οὐσία θὰ χορηγήσουμε; καί γ) πρέπει νά χορηγηθεῖ ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή 4 ἑβδομάδες μετὰ τὴν καρδιοανάταξη;



Σχήμα 3. Άλγόριθμος αντιπηκτικής αγωγής για ανάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής διάρκειας <48 ωρών.

Δέν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες που να συγκρίνουν τη χορήγηση ή μη ήπαρίνης ή τη χορήγηση NOACs σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή <48 ώρες. Στη μελέτη X-vert, όπου χορηγήθηκε ριβαροξαμπάνη 4 ώρες πριν την καρδιοανάταξη, δέν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με μικρής διάρκειας κοιλιακή μαρμαρυγή.³ Παρ' όλα αυτά, τὰ μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με τὴ συχνότητα καρδιοεμβολῶν σὲ ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή <48 ὥρες ἔχουν ἀυξήσει τὴν ἀνησυχία ἀναφορικά με τὴν ἀσφάλεια ἀνάταξης χωρὶς ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή. Πιὸ συγκεκριμένα, σὲ μιὰ ἀναδρομικὴ μελέτη παρατήρησης 2.481 ἀσθενῶν με κοιλιακή μαρμαρυγή πρόσφατης ἔναρξης, που ὑποβλήθηκαν σὲ καρδιοανάταξη χωρὶς ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή, διαπιστώθηκε ὅτι αὐτοὶ οἱ ἀσθενεῖς πράγματι ἔχουν μικρὸ θρομβοεμβολικὸ κίνδυνο 0,7% ἐντὸς 30 ἡμερῶν, ἀλλὰ ἀποτελοῦν μιὰ ἑτερογενὴ ὁμάδα.²⁴ Ἔτσι, ἀσθενεῖς <60 ἐτῶν, χωρὶς καρδιακὴ ἀνεπάρκεια, εἶχαν πολὺ μικρὸ κίνδυνο < 0,2% νὰ παρουσιάσουν ἐμβολικὸ ἐπεισόδιο, ἐνῶ ὁ κίνδυνος αὐτὸς ἀυξανόταν δραματικὰ στὸ 10%, ὅταν οἱ ἀσθενεῖς ἔπασχαν ἀπὸ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια καὶ σακχαρώδη διαβήτη. Ἡ ἡλικία >60 ἔτη, τὸ γυναικεῖο φύλο, ἡ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια καὶ ὁ σακχαρώδης διαβήτης ἦταν οἱ σημαντικότεροι προγνωστικοὶ παράγοντες ἐμφάνισης ΑΕΕ.

Ἄλλοι λόγοι που δημιουργοῦν ἀνησυχία γιὰ

τὴν ἀνάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής πρόσφατης ἔναρξης χωρὶς ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή εἶναι οἱ ἀκόλουθοι:

- Οἱ ὑποτροπές τῆς κοιλιακής μαρμαρυγής εἶναι συχνές τὸν πρῶτο μῆνα μετὰ τὴν ἀνάταξη.
- Σὲ μελέτες που διενεργήθηκε ΔΗ ἢ συχνότητα διαπίστωσης θρόμβων στὸν ἀριστερὸ κόλπο σὲ ασθενεῖς με κοιλιακή μαρμαρυγὴ διάρκειας <72 ὥρων ἦταν 12-14%.²⁵
- Ἡ κοιλιακὴ ἀποπληξία (atrial stunning)/δυσλειτουργία που ὑπάρχει μετὰ ἀπὸ ἀνάταξη τῆς κοιλιακής μαρμαρυγής (εἴτε αὐτόματη εἴτε φαρμακευτικὴ εἴτε ἠλεκτρικὴ) προδιαθέτει στὸ σχηματισμὸ θρόμβου. Ὅσο μεγαλύτερης διάρκειας εἶναι ἡ κοιλιακὴ μαρμαρυγὴ τόσο καθυστερεῖ ἡ ἀνάκτηση τῆς μηχανικῆς σύσπασης τοῦ κόλπου. Κοιλιακὴ μαρμαρυγὴ διάρκειας <2 ἐβδομάδων συνδέεται με συντομότερη ἀποκατάσταση τοῦ atrial stunning, ἐνῶ σὲ πολὺ βραχέα (<15 λεπτά) ἐπεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής δέν παρατηρεῖται σημαντικὴ κοιλιακὴ ἀποπληξία. Ἀλλὰ πόσο σύντομη διάρκεια πρέπει νὰ ἔχει ἡ κοιλιακὴ μαρμαρυγὴ γιὰ νὰ εἶναι ἀσφαλής;

Σύμφωνα με τὰ παραπάνω, ἡ στρατηγικὴ τῆς καρδιοανάταξης τῆς κοιλιακής μαρμαρυγής πρόσφατης ἔναρξης <48 ὥρων περιλαμβάνει τὰ ἑξῆς βήματα:

• Για ασθενείς με CHA_2DS_2-VASc score ≥ 1 πριν την ανάταξη μπορεί να χορηγηθεί LMWH ή UFH (με στόχο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης 1,5-2 φορές το φυσιολογικό) και ταυτόχρονη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες για τη χορήγηση NOACs σε αυτήν την ομάδα των ασθενών. Δύο μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, η EMANATE με την άπιξαμπάνη και η ENSURE-AF με την έτοξαμπάνη θα δώσουν περαιτέρω στοιχεία για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των NOACs στην ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής <48 ωρών.¹⁹

• Μόλις επιτευχθεί θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή γίνεται καρδιοανάταξη.

• Συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής επ' αόριστον ανεξάρτητα από τη μέθοδο ανάταξης και την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Τέλος, λιγοστά είναι τα δεδομένα για την αναγκαιότητα, αλλά και την κατάλληλη επιλογή αντιπηκτικής αγωγής, πριν και μετά την καρδιοανάταξη, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή <48 ωρών με CHA_2DS_2-VASc score = 0.

Κατευθυντήριες οδηγίες: Οι αμερικάνικες οδηγίες του ACC/AHA συστήνουν σε ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου τη χορήγηση UFH ή LMWH ή NOAC πριν ή άμεσα μετά την καρδιοανάταξη, ακολουθούμενη από μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (IC, non applicable).¹⁵ Σε ασθενείς μικρού θρομβοεμβολικού κινδύνου ($CHA_2DS_2-VASc=0$) μπορεί να μη χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή, αλλά η ένδειξη είναι ασθενής, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία (IbC). Αντίστοιχα, οι οδηγίες της ESC του 2010 συστήνουν σε ασθενείς με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο τη χορήγηση UFH ή LMWH πριν την καρδιοανάταξη ακολουθούμενη από μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (IB).²³ Σε συμφωνία με την ESC, η EHRA στις πιο πρόσφατες οδηγίες της συστήνει τη χρήση UFH ή LMWH σε αυτούς τους ασθενείς και όχι NOAC μέχρι να προκύψουν νεότερα δεδομένα.

Γ. Ξεπερνώντας την καρδιοανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής

Οι ένδειξεις για ξεπερνώντας την καρδιοανάταξη στην κολπική μαρμαρυγή είναι σπάνιες, αλλά σε περιπτώσεις αιμοδυναμικής αστάθειας εξαιτίας πολύ υψηλής καρδιακής συχνότητας, που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική θεραπεία, όπως

στο σύνδρομο Wolff-Parkinson-White, ή ανάγκη άμεσης αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού προηγείται της θρομβοπροφύλαξης.²³ Εφόσον είναι εφικτό, μπορεί να χορηγηθεί bolus UFH, που συνοδεύεται από συνεχή έγχυση ή LMWH υποδόρια σε θεραπευτική δόση (κατευθυντήριες οδηγίες ESC 2010).

Βιβλιογραφία

1. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
2. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
3. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346-55.
4. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1082-7.
5. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.
6. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:851-5.
7. Bjerckelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1969;23:208-16.
8. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996;94:425-31.
9. Petersen P, Kastrup J, Vilhelmsen R, Schutten HJ. Atrial natriuretic peptide in atrial fibrillation before and after electrical cardioversion therapy. *Eur Heart J* 1988;9:639-41.
10. Manning WJ1, Silverman AEI, Katz SE et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1535-40.
11. Grimm A, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1359-66.
12. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not

- preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994;89:2509-13.
13. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ. Cardioversion of non-rheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995;92:160-3.
 14. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
 15. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071-104.
 16. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
 17. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1998-2006.
 18. McCready JW, Nunn L, Lambiase PD, et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is preprocedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace* 2010;12:927-32.
 19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507. 1995;25:1354-61.
 20. Klein AL, Grimm A, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-20.
 21. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of non-valvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;109:997-1003.
 22. Klein AL, Jasper SE, Katz WE, et al. The use of enoxaparin compared with unfractionated heparin for short-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing transoesophageal echocardiography-guided cardioversion: assessment of Cardioversion Using Transoesophageal Echocardiography (ACUTE) II randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2006;27:2858-65.
 23. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
 24. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1187-92.
 25. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452-9.

