

## Άντιπηκτική αγωγή μετά τὸ ἐγκεφαλικό: Ἐδῶ σὲ θέλω γιατρέ μου!!

Γεώργιος Σ. Γκουμάς

Ἄν. Διευθυντὴς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, Εὐρωκλινική Αθηνῶν

**Η** χορήγηση ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς ἀποτελεῖ συνηθισμένη θεραπευτικὴ πρακτικὴ καὶ ἀφορᾶ σὲ ἀσθενεῖς ποὺ συνήθως ἔχουν κολπικὴ μαρμαρυγὴ μὲ ὑψηλὸ κίνδυνο γιὰ ἀγγειακὸ ἐγκεφαλικὸ ἐπείσodio ἢ συστηματικὴ ἐμβολή. Δὲν εἶναι σπάνια, ὅμως, ἡ ἐμφάνιση ἐγκεφαλικῆς αἰμορραγίας (ἐνδοεγκεφαλικῆς, ὑποσκληριδίου ἢ ὑπαραχνοειδοῦς) εἴτε αὐτόματης εἴτε μετὰ ἀπὸ τραυματισμὸ τῆς κεφαλῆς. Οἱ ἀσθενεῖς, ποὺ λαμβάνουν κουμαρινικά ἀντιπηκτικά, ἔχουν πολὺ μεγαλύτερη πιθανότητα ἐγκεφαλικῆς αἰμορραγίας ἀπὸ τὸ γενικὸ πληθυσμὸ καὶ ἐπίσης σημαντικὰ μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου ἢ ἀναπηρίας ὅταν τὴν ὑποστοῦν. Ἐπιπλέον δὲν εἶναι σπάνια ἡ περὶπτωση ἀσθενῶν μὲ κολπικὴ μαρμαρυγὴ, ποὺ παρουσιάζουν ἰσχαμικὸ ἀγγειακὸ ἐγκεφαλικὸ, τὸ ὁποῖο ὅμως στὴ συνέχεια κινδυνεύει νὰ ὑποστῆ ἢ ὑφίσταται αἰμορραγικὴ ἐκτροπή. Σὲ ὅλες αὐτὲς τὶς περιπτώσεις τίθεται τὸ ἐρώτημα γιὰ τὸ χρόνο ἔναρξης ἐκ νέου τῆς ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς. Κατευθυντήριες ὁδηγίες οὐσιαστικὰ δὲν ὑπάρχουν, ἀφοῦ λείπουν τὰ στοιχεῖα ἀπὸ μεγάλες μελέτες πάνω στὸ συγκεκριμένο θέμα.

Ἡ πιὸ συνηθισμένη πρακτικὴ σὲ αὐτὲς τὶς περιπτώσεις εἶναι ἡ μὴ ἐπανέναρξη τῆς ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς ἀκόμη καὶ σὲ πρόσωπα ὑψηλοῦ θρομβωτικοῦ κινδύνου. Μὴν ξεχνᾶμε ὅτι, ἂν σὲ μιὰ τέτοια περίπτωση ὁ ἀσθενὴς δὲν λάβει ἀντιπηκτικά καὶ ὑποστῆ ἰσχαμικὸ ἀγγειακὸ ἐγκεφαλικὸ ἐπείσodio, θὰ φταίει ὁ θεὸς καὶ ἡ κακὴ του

τύχη, ἂν ὅμως ὑποστῆ νέο αἰμορραγικὸ ἐγκεφαλικὸ μετὰ τὴν ἐκ νέου ἔναρξη τῆς ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς, εἶναι παραπάνω ἀπὸ σίγουρο ὅτι θὰ ἀποδοθοῦν εὐθύνες στὸν ἰατρό! Τὸ παραπάνω γεγονός, μαζὶ μὲ τὴν ἔλλειψη οὐσιαστικὰ στοιχείων ἀπὸ μεγάλες προοπτικὲς μελέτες καὶ τὴν κακὴ ἐνημέρωση τῶν ἰατρῶν, εἶναι οἱ βασικὲς αἰτίες τῆς κακῆς αὐτῆς θεραπευτικῆς πρακτικῆς. Στὶς ὁδηγίες τῆς Εὐρωπαϊκῆς Ὁργάνωσης γιὰ τὰ Ἐγκεφαλικὰ τοῦ 2014<sup>1</sup> ἀναφέρεται ὅτι στὴν ὀξεία φάση τοῦ αἰμορραγικοῦ ΑΕΕ, λόγω ἔλλειψης στοιχείων ἀπὸ τυχαιοποιημένους μελέτες, δὲν μποροῦν νὰ γίνουν ἰσχυρὲς συστάσεις γιὰ τὸ πῶς, πότε καὶ γιὰ ποιὸν ἀπαιτεῖται ἡ διόρθωση τοῦ μηχανισμοῦ πήξης, ποὺ ἔχει ἐπηρεαστεῖ ἀπὸ τὴν προηγηθεῖσα ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή μὲ σκοπὸ τὸν περιορισμὸ τῆς συνεχιζόμενης αἰμορραγίας καὶ τὴ βελτίωση τῆς τελικῆς κλινικῆς εἰκόνας. Γιὰ τὸν ἴδιο λόγο, ἐπίσης ἀναφέρουν ὅτι δὲν μποροῦν νὰ κάνουν συστάσεις γιὰ τὸ ἂν καὶ πότε θὰ ἀρχίσει ἐκ νέου ἡ ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή.

Στὸ πρόσφατο, ἀφιερωμένο στὰ ἐγκεφαλικά διεθνὲς συνέδριο, ποὺ ἔγινε στὸ Χιοῦστον, ἀνακοινώθηκαν τὰ ἀποτελέσματα μετα-ανάλυσης, ποὺ ἔδειξε ὅτι ἡ ἐκ νέου ἔναρξη τῆς ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς σὲ αὐτοὺς τοὺς ἀσθενεῖς, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὸ ἂν ἡ αἰμορραγία ἦταν λοβώδης ἢ ὄχι, συνδυάστηκε μὲ μειωμένη θνησιμότητα, βελτίωση τοῦ λειτουργικοῦ ἀποτελέσματος καὶ μειωμένο κίνδυνο γιὰ ἰσχαμικὸ ΑΕΕ. Ἀντίστοιχο ἀποτελέ-

σμα είχε δημοσιευτεί και το 2015 στο *Circulation*<sup>2</sup>, όπου η έπεξεργασία στοιχείων από τρία Δανέζικα registries έδειξε ότι η επανέναρξη αντιπηκτικής άγωγής μείωσε σημαντικά τα ισχαμικά ΑΕΕ και την όλική θνησιμότητα συγκριτικά με την έναρξη αντιαιμοπεταλιακής άγωγής ή καθόλου άγωγής. Τα άποτελέσματα αυτά διαψεύδουν την μέχρι τώρα κοινή πρακτική και έπιβεβαιώνουν την ανάγκη για κλινικές μελέτες προοπτικής παρακολούθησης μετά από επανέναρξη της αντιπηκτικής άγωγής σε άσθενείς μετά από έγκεφαλική αίμορραγία.

Άσφαλώς, η εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc Score και η εκτίμηση του αίμορραγικού κινδύνου με το HASBLED Score μπορεί να άποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία για τη λήψη μιās άπόφασης. Άν το πρώτο υπερέχει σαφώς έναντι του δεύτερου, η άπόφαση για επανέναρξη της αντιπηκτικής άγωγής μπορεί να γίνει με μεγαλύτερη εύκολία. Το πρόβλημα στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ότι οι άσθενείς που έχουν ύψηλο θρομβωτικό κίνδυνο έχουν και αντίστοιχα ύψηλο αίμορραγικό κίνδυνο. Σε μελέτη<sup>3</sup> τράπεζας δεδομένων άσθενών με κολπική μαρμαρυγή και ιστορικό ένδοκράνιας αίμορραγίας, που δημοσιεύτηκε το 2016, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος νέας αίμορραγίας αύξηθηκε από 4,2% στους άσθενείς που δεν έλαβαν αντιπηκτικά σε 5,3% και 5,9% στους άσθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά αντίστοιχα. Άπό την άλλη μεριά, ο κίνδυνος για ισχαμικό ΑΕΕ μειώθηκε από 5,8% στους άσθενείς που δεν έλαβαν αντιπηκτικά σε 5,2% και 3,4% στους άσθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά αντίστοιχα. Μέσα από τη σύγκριση των στοιχείων για τον άριθμό των άσθενών, που θα έπρεπε να λάβουν μιιά άγωγή για να ώφεληθούν από την πρόληψη ένδς ισχαμικού ΑΕΕ και τον άριθμό αυτών, που με την ίδια άγωγή θα ύφίσταντο τη βλάβη ένδς αίμορραγικού ΑΕΕ, βγήκε το συμπέρασμα ότι η έναρξη εκ νέου αντιπηκτικής άγωγής θα έπρεπε να γίνει μόνο σε αυτούς που είχαν CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc Score πάνω από 6, δηλαδή πολύ μεγάλο θρομβωτικό κίνδυνο.

Γενικά, έναρξη ή επανέναρξη αντιπηκτικής άγωγής σε άσθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ένδοκράνια αίμορραγία μπορεί να γίνει εύκολότερα, όταν η πηγή της αίμορραγίας μπορεί να αντι-

μετωπιστεί, όταν πρόκειται για μικρή αίμορραγία στα βασικά γάγγλια, σε ύποσκληρίδιο αϊμάτωμα που έχει αντιμετωπιστεί χειρουργικά, σε ύπαρχνοειδή αίμορραγία, όπου το άνεύρυσμα που την προκάλεσε διορθώθηκε με κλιπ ή έμβολισμο και βέβαια σε τραυματική ένδοκράνια αίμορραγία, που έχει μικρές πιθανότητες να ξαναγίνει. Σε αυτές τις περιπτώσεις η έναρξη μπορεί να γίνει σε 4 με 8 έβδομάδες, εκτός αν πρόκειται για άσθενή με πολύ ύψηλο θρομβοεμβολικό κίνδυνο όποτε 7 με 10 ήμερες άναμονή ίσως είναι έπαρκής. Άντίθετα, καλό θα ήταν να σκεφτεί κανείς δεύτερη φορά, πριν ξεκινήσει αντιπηκτική άγωγή σε άσθενείς με λοβώδη αίμορραγία, με σοβαρή νόσο μικρών άγγείων, με spot sign στην άξονική τομογραφία και αύξημένο άριθμό μικροαιμορραγιών στη μαγνητική τομογραφία, άρρυθμιστη άρτηριακή ύπέρταση, και ύποσκληρίδιο αϊμάτωμα σε άσθενή με χρόνιο άλκοολισμό. Η έντόπιση της αίμορραγίας φαίνεται να συσχετίζεται με την ύποκείμενη αίτία και κατ' έπέκταση με την πιθανότητα ύποτροπής: οι λοβώδεις αίμορραγίες, που συνήθως όφείλονται σε έγκεφαλική άμυλοειδική άγγειοπάθεια, είναι δυο φορές πιθανότερο να ύποτροπιάσουν από τις έν τώ βάθει αίμορραγίες (στα βασικά γάγγλια και στην περιοχή του στελέχους), που σχετίζονται περισσότερο με ύπερτασική έγκεφαλοπάθεια.

Συνδυάζοντας τα παραπάνω στοιχεία, το θρομβωτικό και τον αίμορραγικό κίνδυνο ο ιατρός μπορεί να πάρει την τελική του άπόφαση για την επανέναρξη ή όχι της αντιπηκτικής άγωγής. Στην περίπτωση θετικής άπόφασης, θα πρέπει να κάνει ότι μπορεί προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ύποτροπής της έγκεφαλικής αίμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει την πολύ καλή ρύθμιση της άρτηριακής πίεσης στις έλάχιστες τιμές που άντέχει ο άσθενής, χωρίς να γίνεται συμπτωματικός (άδυναμία, όρθοστατική ύπόταση), και την καλή ρύθμιση του INR σε τιμές γύρω στο 2,0-2,5. Βέβαια, είναι σαφές από όλες τις τελευταίες μελέτες με τα νεότερα αντιπηκτικά, ότι αυτά προκαλούν σε έντυπωσιακά μικρότερη συχνότητα έγκεφαλικές αίμορραγίες, όποτε θα πρέπει να είναι η πρώτη μας έπιλογή στις περιπτώσεις επανέναρξης της αντιπηκτικής άγωγής, εκτός αν ύπάρχει σοβαρός λόγος για τη μη χρήση τους, όπως για παράδειγμα σοβαρού βαθμού νεφρική άνεπάρκεια. Στην περίπτωση που ο θεράπων ιατρός άποφασί-

σει να μην χορηγήσει εκ νέου αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει επίσης να επιδιώξει τη βέλτιστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ενώ θα μπορεί και να εξετάσει το ένδεχομένο εμφύτευσης μιας συσκευής αποκλεισμού του ώτιου του αριστερού κόλπου (για παράδειγμα τη συσκευή Watchman). Άν και σε κάποιες μελέτες οι συσκευές αυτές έχουν δείξει μη κατωτερότητα, σε σύγκριση με την αντιπηκτική αγωγή, ωστόσο υπάρχουν επιφυλάξεις για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων, αλλά και για το θέμα των περιεπεμβατικών επιπλοκών, ειδικά σε κέντρα με μικρή εμπειρία.

Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι και τα ισχαιμικά ΑΕΕ έχουν κίνδυνο αιμορραγικής έξαλλας, ειδικά όταν είναι πολύ σοβαρά και βιαζόμαστε να αρχίσουμε αντιπηκτική αγωγή. Αυτό είναι ένα άλλο λάθος, που συχνά κάνουμε όταν θεωρούμε έναν ασθενή με κολπική μαρμαρυγή, που έχει υποστεί πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ και το βασικό μας άγχος είναι να μην πάθει ακόμη ένα με περαιτέρω επιβάρυνση της κλινικής του εικόνας. Στις περιπτώσεις αυτές, όμως, πρέπει να είμαστε συνετοί και η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής να καθυστερεί για λίγο, ανάλογα με τη σοβαρότητα

του ΑΕΕ. Μόνο στην περίπτωση του παροδικού ΑΕΕ ή αντιπηκτική αγωγή πρέπει να αρχίζει άμεσα, μόλις αποκλειστεί ή παρουσία εγκεφαλικής αιμορραγίας. Στα υπόλοιπα ισχαιμικά ΑΕΕ ισχύει ο πρακτικός κανόνας 3-6-12. Δηλαδή, όταν το ΑΕΕ είναι ήπιο, η αντιπηκτική αγωγή αρχίζει 3 ημέρες μετά, όταν είναι μέτριας σοβαρότητας 6 ημέρες μετά και στα σοβαρά ΑΕΕ αφήνουμε να περάσουν 12 ημέρες και μετά χορηγούμε αντιπηκτικά. Σε κάθε περίπτωση δεν απαιτείται γεφύρωση με ήπαρην χαμηλού μοριακού βάρους.

### Βιβλιογραφία

1. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9:840-55.
2. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015;132:517-25.
3. Chao TF, Liu CJ, Liao JN, et al. Use of Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation Who Have a History of Intracranial Hemorrhage. *Circulation* 2016;133:1540-7.

