

Αντιθρομβωτική αγωγή στις προσθετικές καρδιακές βαλβίδες

➔ Γρηγόριος Παττακός

Καρδιοχειρουργός, Θεραπευτήριο "Υγεία"

Μιχάλης Γ. Μπότης

Ειδικευόμενος, Καρδιολογική Κλινική 251 Γ.Ν. Αεροπορίας

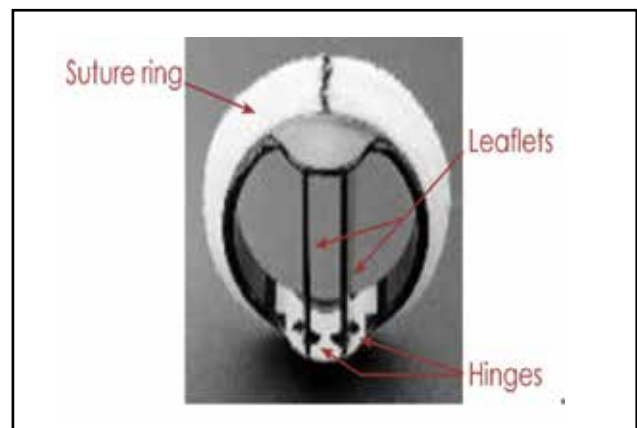
Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιωάννινα

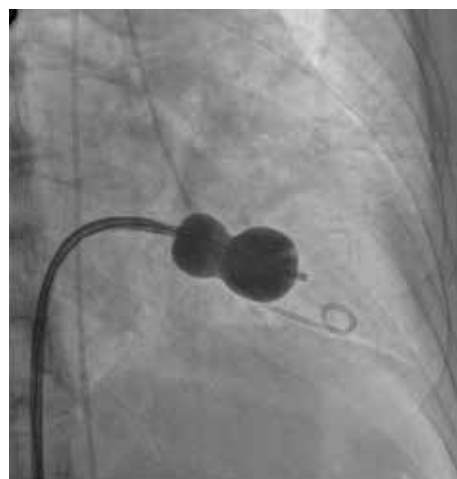
Οι βαλβιδοπάθειες προσβάλουν το 2,5% του γενικού πληθυσμού στις βιομηχανοποιημένες χώρες και αποτελούν κύρια αιτία θνητότητας και νοσηρότητας. Η πρώτη αντικατάσταση βαλβίδας έγινε το 1952, για ανεπάρκεια της αορτής, και το σύστημα παρακολούθησης INR πρώτο εφαρμόστηκε το 1983.

Το είδος των προσθετικών βαλβίδων, που χρησιμοποιούνται για αντικατάσταση, είναι μηχανικές ή βιοπροσθετικές. Ο τρόπος αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης των βαλβίδων είναι χειρουργικός (με **στερνοτομή ή ενδοσκοπικά**) και **διακαθετηριακός**.^{1,2} Οι διακαθετηριακές βαλβίδες είναι πάντα βιοπροσθετικές και τοποθετούνται στην αορτική (TAVR ή περισσότερο γνωστή ως TAVI), στη μιτροειδή βαλβίδα (TMVR), στην πνευμονική και, λιγότερο συχνά, στην τριγλώχινα. Εκτός από την αντικατάσταση της βαλβίδας υπάρχει και η επιδιόρθωση (repair), που και αυτή είναι χειρουργική ή διακαθετηριακή (mitral or tricuspid clip). Διακαθετηριακή αντικατάσταση έχει επιχειρηθεί και σε στένωση μιτροειδούς με σοβαρή ασβέσωση του δακτυλίου.

Για τις περιπτώσεις στένωσης της αορτικής, της μιτροειδούς και της πνευμονικής βαλβίδας, έχει προηγηθεί της επιδιόρθωσης η χειρουργική βαλβιδοτομή (commisurotomy) και η **διακαθετη-**



Δίφυλη μηχανική βαλβίδα



ριακή διάνοιξη με μπαλόνη. Η διάνοιξη με μπαλόνη της αορτικής, λόγω αυξημένης επαναστένωσης στους 6 μήνες, έχει αφεθεί, στη δε πνευμονική στένωση, αποτελεί ακόμη τη μέθοδο εκλογής. Για τη διάνοιξη με μπαλόνη της στένωσης της μιτροειδούς είναι γνωστή η συνεισφορά του συναδέλφου Χρ. Στεφανάδη, τη δεκαετία του '90.

I. Χειρουργικές αντικαταστάσεις ή επιδιορθώσεις

A. Αντικαταστάσεις με μηχανικές βαλβίδες

Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) αποτελούν την κλασική ένδειξη για πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες. Η ιδανική, όμως, ένταση παραμένει αβέβαιη³. Οι Αμερικάνικες οδηγίες, του 2014, συνιστούν ΑΒΚ με INR 2,5 για δίφυλλες με ανακλινόμενο δίσκο (tilt disc) στη θέση της αορτής, INR 3 για τη θέση της μιτροειδούς και συγχορήγηση ασπιρίνης 75-100 σε όλους. Οι οδηγίες δεν άλλαξαν το 2017, με εξαίρεση ότι στις βαλβίδες on -X συνιστούν INR 1,5-2². Οι Ευρωπαϊκές, του 2017, αναθεώρησαν τις συστάσεις σε ορισμένες ομάδες, με τη συγχορήγηση αντιΑΜΠ³. Συμπλήρωσαν επιπλέον και διπλή, για ασθενείς που είχε προηγηθεί τοποθέτηση stent για ένα μήνα και σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου λόγω ΟΣΣ ή με ανατομικά/επεμβατικά χαρακτηριστικά, που ξεπερνούν τον αιμορραγικό κίνδυνο για 6 μήνες.

Συνιστούν μόνο κλοπιδογρέλη 75 mg, για ασθενείς με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο, που δεν υπερβαίνει όμως τον αιμορραγικό. Η αντιαμοπεταλιακή θεραπεία πρέπει να σταματήσει μετά τους 12 μήνες. Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs) αποτελούν πλήρη αντένδειξη στην περίπτωση των μηχανικών βαλβίδων.

B. Αντικαταστάσεις με βιοπροσθετικές βαλβίδες

Από τις 110.000 χειρουργικές αντικαταστάσεις αορτικής βαλβίδας, που γίνονται στις ΗΠΑ ετησίως, στο 80% των περιπτώσεων χρησιμοποιούνται βιοπροσθετικές βαλβίδες. Είναι λιγότερο θρομβογόνες από τις μηχανικές. Ο πίνακας δείχνει τις Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες οδηγίες, που συνιστούν αντιπηκτική αγωγή με ΑΒΚ για 3-6 μήνες, αφού τα περισσότερα θρομβογόνα επεισόδια συμβαίνουν πρώιμα. Μια διαφορά είναι, ότι οι δεύτερες συνιστούν και συγχορήγηση ασπιρίνης^{1,2}. Για ένα ποσοστό 10-15%, που συνυπάρχει κοπλική μαρμαρυγή (ΚΜ), η απόφαση για αντιπηκτικά είναι απλή.

Γ. Χειρουργική επιδιόρθωση(repair) μιτροειδούς βαλβίδος

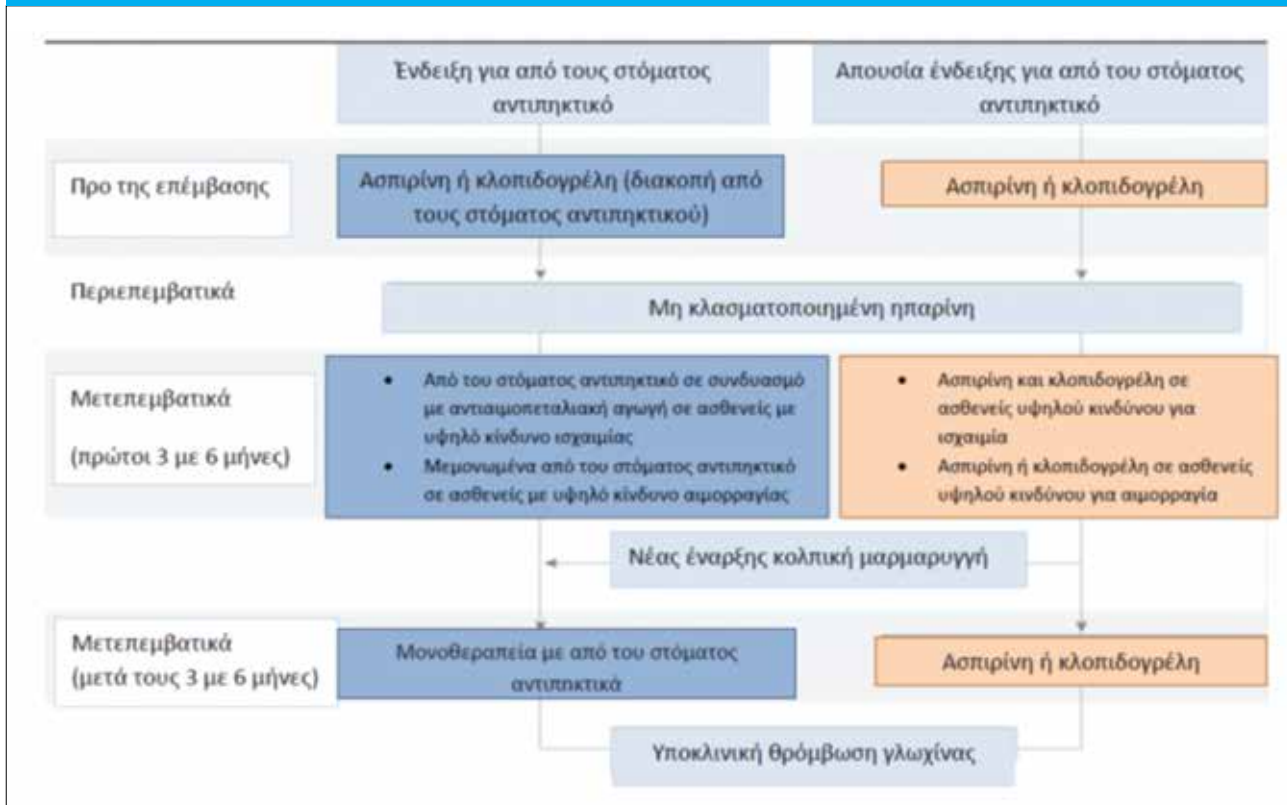
Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για ανεπάρκεια ΜΒ δομικής αιτιολογίας. Περισσότεροι από 60% των υποψηφίων, για χειρουργική αντικατάσταση, υποβάλλονται σε χειρουργική επιδιόρθωση(<1%

Πίνακας: Διεθνείς συστάσεις αντιπηκτικής αγωγής στις βιοπροσθετικές βαλβίδες

ESC/EATCS 2017	Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με VKA (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) είναι λογική για τους πρώτους τρεις μήνες.	IIa	B
	Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή προτείνεται εφ'όρου ζωής σε ασθενείς που έχουν άλλες ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή.*	I	C
AHA/ACC 2017	Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με VKA, για επίτευξη INR 2,5, είναι λογική για τουλάχιστον τρεις μήνες και έως έξι μήνες σε ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου.	IIa	B
	Ασπιρίνη 600-700 mg/ημέρα είναι λογική σε όλους τους ασθενείς με βιοπροσθετική βαλβίδα.	IIa	B

* Κοπλική μαρμαρυγή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, υπερπηκτική κατάσταση και με μικρότερο βαθμό τεκμηρίωσης, σοβαρά επηρεασμένη λειτουργία αριστερής κοιλίας (Κλάσμα Εξώθησης <35%).

Προτεινόμενος αλγόριθμος αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR)^{4,5}



θνητότητα). Δεν έχει καλά αποτελέσματα στις περιπτώσεις δευτερογενούς (λειτουργικής) ανεπάρκειας της. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2017 θεωρείται λογική (IIa) η αντιθρομβωτική αγωγή με ABK για 3 μήνες μετά από επιδιόρθωση μιτροειδούς ή τριγλώχινας βαλβίδας¹. Στην αρχική αυτή περίοδο είναι ο υψηλότερος κίνδυνος ΑΕΕ και η χρήση ABK μειώνει αυτόν τον κίνδυνο.

II. Διακαθετηριακή αντικατάσταση ή επιδιόρθωση βαλβίδων

A. Διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVR/TAVI)

Στις ΗΠΑ και Ευρώπη, κάθε χρόνο γίνονται περίπου 200.000 διακαθετηριακές αντικαταστάσεις της αορτικής με βιοπροσθετικές βαλβίδες (75.000 στις ΗΠΑ, το 2019), στη δε Ελλάδα τοποθετούνται περισσότερες από 600 το χρόνο. Ο αριθμός θα

αυξάνει διαρκώς, αφού οι αρχικές ενδείξεις (σοβαρή συμπτωματική στενώση, που δεν επιδέχεται χειρουργική αντικατάσταση) αυξάνουν. Η λογική για την αντιθρομβωτική θεραπεία στις TAVR είναι ο κίνδυνος των αγγειακών εγκεφαλικών (7% τον πρώτο χρόνο) και θρόμβωσης της βαλβίδας (κλινικά 0,6-2,8%, πρώιμες 3 ημέρες και όψιμη μέχρι 3 χρόνια). Το τίμημα είναι οι αιμορραγίες που συμβαίνουν συνήθως τις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση (10% απειλητικές για τη ζωή το πρώτο χρόνο). Οι πιο πρώιμες και πιο συχνές προέρχονται από το ΓΕΣ (40%). Η θνητότητα στις 30 ημέρες κυμαίνεται περίπου στο 6%.

Οι υποψήφιοι ασθενείς για TAVR διακρίνονται σε εκείνους με ΚΜ και χωρίς ΚΜ. Το 1/3 των ασθενών, που θα υποβληθούν σε TAVR, έχουν από την αρχή ΚΜ, και 15% θα παρουσιάσει νέας έναρξης ΚΜ, στον πρώτο χρόνο. Στις περιπτώσεις με ΚΜ, η αγωγή είναι ABK συν ασπιρίνη για 3-6 μήνες και



στη συνέχεια μόνο ABK. Στην περίπτωση που δεν συντρέχει λόγος αντιπηκτικής αγωγής, συνιστάται διπλή αντι ΑΜΠ για 3-6 μήνες και στη συνέχεια μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη. Ο ρόλος των ΝΑΣΑ εξετάστηκε στη

μελέτη GALILEO (ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVR και δεν είχαν ΚΜ). Στην ομάδα που έλαβε ριβαροξαμπάνη 10 mg συν ασπιρίνη (για 3 μήνες), σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη (για 3 μήνες), παρατηρήθηκαν περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια και αιμορραγίες.⁶

Β. Διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας (Mitral clip)

Το 2019 έγιναν 100.000 τέτοιες επεμβάσεις σε όλο τον κόσμο, στη δε Ελλάδα λιγότερες από 50. Η μέθοδος πήρε έγκριση για χρήση στις ΗΠΑ, το 2013, για ασθενείς με συμπτωματική, πρωτοπαθή, σοβαρή (>3+) και μη επιδεχόμενη χειρουργείο ανεπάρκεια ΜΒ. Με αυτές τις ενδείξεις η <30 ημερών θνητότητα είναι 5%, η ετήσια θνητότητα είναι ένας στους 4 (25%) και η επανανοσηλεία για ΚΑ 1 στους 5 ασθενείς (20%). Το Μάρτιο του 2019, ο FDA επέκτεινε τις ενδείξεις του MitraClip, τη μέτριας-σοβαρής λειτουργικής ανεπάρκειας ΜΒ(>3) σε ασθενείς με ΚΑ (ΚΕ >20 <50% ή τελοσυστολική διάμετρο <70 mm), με συμπτώματα που επιμένουν παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία.

Και στην Ευρώπη οι ασθενείς με λειτουργική ΑΜ αποτελούν τη πιο συχνή ένδειξη για αυτού του είδους την επέμβαση.

Για το 60% των περιπτώσεων που συνυπάρχει ΚΜ, η απόφαση για ΑΒΚ είναι μονόδρομος. Για τις περιπτώσεις χωρίς ΚΜ η συνήθης πρακτική είναι η χορήγηση διπλής αντιΑΜΠ αγωγής (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) για 30 ημέρες και στη συνέχεια ασπιρίνη εφ' όρου ζωής. Κάποιες έμπειρες ομάδες,

δανειζόμενες τη λογική από τη χειρουργική επιδιόρθωση μιτροειδούς, χορηγούν για 3 μήνες αγωγή με ΑΒΚ. Προς το παρόν, η αντιπηκτική αγωγή μετά από mitralclip δεν προσδιορίζεται στις επίσημες οδηγίες των βαλβίδων⁷.

Γ. Διακαθετηριακή αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας (TMVR)

Η πρώτη δημοσίευση με 10 περιστατικά σοβαρής ανεπάρκειας μιτροειδούς (4 εκφυλιστικές, 4 λειτουργικές, 2 μεικτές) έγινε το Μάρτιο του 2020. Στην Ευρώπη πήρε έγκριση το Φεβρουάριο του 2010, στη χώρα δε μας δεν έχουν γίνει αυτές οι επεμβάσεις, εκτός από το πλαίσιο κλινικών μελετών. Οι διακαθετηριακές αντικαταστάσεις στη θέση της μιτροειδούς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβώσεων από τις αντίστοιχες στην αορτή (όπως εξάλλου συμβαίνει και με τις χειρουργικές).

Η τρέχουσα πρακτική είναι χορήγηση ΑΒΚ σε όλες τις περιπτώσεις, ακόμη και στις χωρίς ΚΜ TMVR, τους πρώτους μήνες (πρώτο μήνα). Στις περιγραφόμενες σειρές, η συχνότητα της ΚΜ στην αρχή κυμαίνεται από 33% μέχρι 62%. Η λογική χορήγησης αντιθρομβωτικής θεραπείας είναι μέχρι να επιτευχθεί πλήρης ενδοθηλιοποίηση της βαλβίδας.⁸

III. Χειρουργικές ή διακαθετηριακές επεμβάσεις στην τριγλώχινα βαλβίδα (TB).

Η ανεπάρκεια της TB, συνήθως λειτουργική, στο 90% των περιπτώσεων, αποτελεί συχνό εύρημα σε τελικού σταδίου αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας και έχει πολύ φτωχή πρόγνωση. Μεμονωμένη χειρουργική αντικατάσταση, για πρωτοπαθή ανεπάρκεια TB, είναι ασυνήθης εγχείρηση και έχει τη μεγαλύτερη περιεγχειρητική θνησιμότητα (περίπου 10%) από όλες τις χειρουργικές βαλβιδικές επεμβάσεις. Οι διακαθετηριακές θεραπείες ως σκοπό έχουν να μειώσουν την παλινδρομητική ροή στις κοίλες φλέβες, τη διάμετρο του τριγλωχινικού δακτυλίου ή να βελτιώσουν τη σύγκλιση των γλωχίνων. Και εδώ η κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή παραμένει διχογνωμούμενο θέμα.⁹ Επειδή, όμως, στο 90% των περιπτώσεων, που αντιμετωπίζονται διακαθετηριακά, συνυπάρχει ΚΜ, η απόφαση για ΑΒΚ είναι απλή. Για τις περιπτώσεις χωρίς ΚΜ οι τρέχουσες οδηγίες

συνιστούν ABK για 3 μήνες μετά από χειρουργική αντικατάσταση ή επιδιόρθωση.

IV. Αντικατάσταση πνευμονικής βαλβίδας

Εκτός από τη διάνοιξη με μπαλόνι, οι αντικαταστάσεις γίνονται σε μικρές ηλικίες και συνιστάται ασπιρίνη εφόρου ζωής.

ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ ΚΑΙ ΕΚΓΥΜΟΣΥΝΗ

Οι ABK, σε δόση <5 mg για τη βαρφαρίνη, αποτελούν τον ασφαλέστερο τρόπο αντιπηκτικής αγωγής στις αορτικές ή μιτροειδείς μηχανικές βαλβίδες. Πρέπει να διακοπούν γύρω στις 35 εβδομάδες της εγκυμοσύνης. Οι ΧΜΒΗ αποτελούν εναλλακτική λύση είτε καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε για τους πρώτους 3 μήνες και στη συνέχεια ABK. Οι ΧΜΒΗ σχετίζονται με λιγότερες απώλειες εμβρύου, σε σχέση με τους ABK, αλλά περισσότερες επιπλοκές της μητέρας. Η εβδομαδιαία παρακολούθηση των επιπέδων αντιΧα, 4-6 ωρών μετά τη χορήγηση, πρέπει να είναι 1.0 IU/ml και το κατώτερο επίπεδο 0.5

IU θα βελτιώσει την ασφάλεια των ΧΜΒΗ. Οι ΧΜΒΗ πρέπει να διακοπούν 24 ώρες πριν τον τοκετό και να αντικατασταθούν με κλασική ηπαρίνη. Η ηπαρίνη πρέπει να σταματήσει μερικές ώρες πριν τον τοκετό (η δράση της εξαφανίζεται στις 6 ώρες) και να αρχίσει 6 ώρες μετά το τοκετό.¹⁰ ■

Συμπεράσματα

Οι περισσότερες από τις συστάσεις που περιγράψαμε, όσο κι αν ακούγεται περίεργο, στηρίζονται σε λίγα και όχι πειστικά δεδομένα και από μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, ακόμη και για περιπτώσεις που τις θεωρούμε θέσφατο. Παρακολουθούμε τις νέες μελέτες, που ίσως να αλλάξουν στο μέλλον αρκετά από τα παραπάνω.

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-27911
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(2):252-289
3. MacIsaac S, Jaffer IH, Bellef-Côté EP, et al. How Did We Get Here? A Historical Review and Critical Analysis of Anticoagulation Therapy Following Mechanical Valve Replacement. *Circulation*. 2019;140:1933-1942
4. Guedeney P, Mehran R, Collet JP, Bimmer E, Claessen BE, ten Berg J, Dangas GD. Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12: e007411
5. Saito Y, Nazif T, Baumbach A. Adjunctive Antithrombotic Therapy for Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement *JAMA Cardiol*. 2020;5:92-101
6. Dangas GD, Tijssen JGP, J. Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020;382:120-9
7. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, et al. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2315-27
8. Pagnesi M, Moroni F, Beneduce A. Thrombotic Risk and Antithrombotic Strategies After Transcatheter Mitral Valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:2388-401
9. Asmaratsl, Puri R, Latib A., Navia JL, Rodés-Cabau J. Transcatheter Tricuspid Valve Interventions. Landscape, Challenges, and Future Directions. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2935-56
10. Warnes CA. Management of women with prosthetic heart valves during pregnancy. pp 106-114. In the Heart Disease and pregnancy edited by Steer PJ, Gatzoulis MA.