

Αντιπηκτική αγωγή σε καρδιοεμβολικό ΑΕΕ

Κ. ΚΟΥΜΑΚΗΣ

Νευρολόγος-Ψυχίατρος, Δ/ντής Α΄ Νευρολογικής Κλινικής
Ευρωκλινικής Αθηνών

Τα καρδιοεμβολικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) είναι ένα πρόβλημα το οποίο συναντάται συχνά στην κλινική πράξη. Η αντιπηκτική αγωγή στα περιστατικά αυτά υπήρξε για πολύ καιρό αμφιλεγόμενη. Οι μελέτες των τελευταίων ετών και οι μετα-αναλύσεις μελετών των προηγούμενων ετών επέτρεψαν την έκδοση οδηγιών από τις μεγάλες ευρωπαϊκές και αμερικανικές επιστημονικές εταιρίες (American Heart Association, American Stroke Association, American Academy of Neurology, European Stroke Initiative). Οι οδηγίες αυτές αποτελούν ένα πολύτιμο βοήθημα για την καθημερινή άσκηση της ιατρικής από ιατρούς πολλών ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη θεραπεία ασθενών με καρδιοεμβολικά ΑΕΕ. Στο παρόν άρθρο επιχειρείται μια σύντομη και περιεκτική ανασκόπηση του θέματος.

Παθοφυσιολογία

Τα αίτια των καρδιογενών εμβολικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) είναι πολλά.

Η δημιουργία εμβόλων στις καρδιακές κοιλότητες οφείλεται κυρίως σε στάση (όπως στην κολπική μαρμαρυγή και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου), ενώ στις βαλβιδοπάθειες είναι συνέπεια των βλαβών του ενδοθηλίου. Τα έμβολα αυτά, μετά το σχηματισμό τους στις καρδιακές κοιλότητες ή τις βαλβίδες, περνούν στην κυκλοφορία και προκαλούν ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις. Το 80% των κλινικά διαγνωσμένων καρδιογενών εμβολών αφορούν στον εγκέφαλο. Από αυτά, το 80% προέρχεται από την πρόσθια κυκλοφορία (καρωτίδες) και το 20% από το σπονδυλοβασικό σύστημα.

Θνητότητα / Νοσηρότητα

Τα καρδιογενή ΑΕΕ έχουν συνήθως χειρότερη πρόγνωση και προκαλούν βαρύτερες αναπηρίες απ' ό,τι τα ισχαιμικά ΑΕΕ άλλης αιτιολογίας, κυρίως λόγω του μεγέθους των εμβόλων.

Υπάρχουν διαφορές στη συχνότητά τους ανάλογα με τη φυλή (πιο σπάνια σε ισπανόφωνους και μαύρους των ΗΠΑ). Ο λόγος ανδρών προς γυναίκες αυξάνεται με την ηλικία, καθώς αυξάνεται και η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής στις γυναίκες με την πάροδο της ηλικίας. Τα καρδιογενή ΑΕΕ είναι συχνότερα σε ηλικίες κάτω των 50 και άνω των 75 ετών.

Στοιχεία ιστορικού και κλινικές εκδηλώσεις

Χωρίς να υπάρχουν απόλυτες ενδείξεις από το ιστορικό ή από τα κλινικά ευρήματα, συχνά παρατηρούνται τα εξής:

- Μειωμένο επίπεδο συνείδησης εξ' αρχής.
- Μέγιστη βαρύτητα των συμπτωμάτων εξ' αρχής.
- Ταχεία υποχώρηση των συμπτωμάτων λόγω λύσης του εμβόλου και αποκατάστασης της κυκλοφορίας.
- Συμπτώματα από διάφορες εγκεφαλικές περιοχές.

- Φλοιώδη σύνδρομα.

Σπανιότερα παρατηρούνται:

- Κεφαλαλγία.
- Σύνδρομο τύπου κεντοπιώδους εμφράκτου (lacunar infarct).

Η καρδιολογική εξέταση μπορεί να αναδείξει:

- Δυσρρυθμία.
- Φυσήματα.
- Σημεία συμφροπτικής καρδιοπάθειας.
- Σημεία συστηματικών εμβολών (σπανίως, στο 1% των περιπτώσεων).

Διάγνωση

Η διάγνωση του καρδιοεμβολικού ΑΕΕ βασίζεται στα τρία παρακάτω στοιχεία:

- Ανεύρεση μίας πιθανής καρδιακής εμβολογόνου εστίας.
- Απουσία άλλων αιτιών ΑΕΕ.
- Κλινικά ευρήματα από τα παραπάνω.

Εμβολογόνα καρδιακά νοσήματα

Βαλβιδοπάθειες

- Στένωση μιτροειδούς (ρευματική)
- Προσθετικές βαλβίδες
- Ασβεστωμένη αορτική βαλβίδα
- Διγλώχινα αορτική βαλβίδα
- Ασβέστωση δακτυλίου μιτροειδούς
- Μαραντική ενδοκαρδίτις
- Μυξωματώδης προπρωτική μιτροειδής
- Μικροβιακή ενδοκαρδίτις
- Φλεγμονώδης βαλβιδοπάθεια (Νόσος Behçet, σύφιλις) κ.ά.

Θρόμβοι αριστερής κοιλίας

- Αρρυθμίες
- Κολπική μαρμαρυγή

- Νόσος φλεβοκόμβου, κολπική ασυστολία
- Κολπικός πτερυγισμός
- Μεσοκολπικό ανεύρυσμα κ.ά.

Καρδιακοί όγκοι

- Κολπικό μύξωμα
- Καρδιακό σάρκωμα
- Μεταστάσεις

Παράδοξες εμβολές

- Ανωμαλίες μεσοκολπικού διαφράγματος
- PFO
- Ανωμαλίες μεσοκοιλιακού διαφράγματος
- Πνευμονικές αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες

Διάφορα

- Καθετηριασμοί
- Βαλβιδοπλαστική

Στους ασθενείς με καρδιοεμβολικά επεισόδια, οι μισοί έχουν ιστορικό μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής, το ένα τέταρτο βαλβιδοπάθειας, το ένα τρίτο τοιχωματικού θρόμβου αριστερής κοιλίας. Το 60% των εμβολών από την αριστερή κοιλία έχουν σχέση με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ). Ενδοκοιλιακός θρόμβος σχηματίζεται στο 30% των ασθενών με πρόσθιο τοιχωματικό έμφραγμα στις δύο πρώτες εβδομάδες και σε ακόμη περισσότερους από εκείνους με εκτεταμένα έμφρακτα που περιλαμβάνουν την κορυφή της αριστερής κοιλίας. Ενδοκοιλιακοί θρόμβοι σχηματίζονται επίσης σε ασθενείς με χρόνια κοιλιακή δυσλειτουργία λόγω στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης ή άλλες μορφές διατακτικής καρδιομυοπάθειας. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι επίσης συχνή και πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιοεμβολικού ΑΕΕ επί 2 έως 3 φορές.

Θεραπεία των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ

Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο και ΑΕΕ διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο νέου ΑΕΕ. Καθώς είναι συχνά δύσκολο να προσδιορισθεί επακριβώς το αίτιο του επεισοδίου, οι ασθενείς με ΑΕΕ που έχουν καρδιακή νόσο υψηλού εμβολογόνου κινδύνου θεωρείται ότι πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ έχουν εκδώσει η ΑΗΑ (American Heart Association), η ΑΑΝ (American Academy Of Neurology), η ΑΣΑ (American Stroke Association) και η Ευρωπαϊκή Πρωτοβουλία για τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Νοσήματα ΕΥΣΙ.

Οδηγίες της American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke, εγκεκριμένες από την American Academy of Neurology

Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ)

1. Η αντιπηκτική αγωγή (warfarin) με στόχο INR από 2 έως 3 συνιστάται για ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ και μόνιμη ή διαλείπουσα κολπική μαρμαρυγή (Class I, Level of Evidence A).
2. Η ασπιρίνη σε δόση 325 mg/ημ. συνιστάται σε ασθενείς που δε δύνανται να λάβουν αντιπηκτική αγωγή (Class I,

Level of Evidence A).

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και θρόμβος αριστερής κοιλίας

1. Η αντιπηκτική per os αγωγή με στόχο INR από 2 έως 3 για περίοδο 3 μηνών έως 1 έτους είναι λογική για ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ που οφείλεται σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου όπου διαπιστώθηκε τοιχωματικός θρόμβος αριστερής κοιλίας με υπερηχοκαρδιογράφημα ή άλλης μορφής καρδιακή απεικόνιση (Class IIa, Level of Evidence B).
2. Η ασπιρίνη σε δόση 162 mg/ημ. θα πρέπει να συγχρηνοηθεί για την ισχαιμική στεφανιαία νόσο κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής (Class IIa, Level of Evidence A).

Καρδιομυοπάθεια

Η αντιπηκτική αγωγή (warfarin) με INR από 2 έως 3 ή η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να είναι χρήσιμες για την πρόληψη επαναλαμβανόμενων επεισοδίων σε ασθενείς με διατακτική καρδιομυοπάθεια (Class IIb, Level of Evidence C).

Βαλβιδοπάθειες

• Ρευματική προσβολή της μιτροειδούς βαλβίδας

1. Η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με στόχο INR 2,5 (από 2 έως 3) είναι λογική για ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ που πάσχουν από ρευματική προσβολή της μιτροειδούς βαλβίδας με ή δίχως κολπική μαρμαρυγή (Class IIa, Level of Evidence C). Δε θα πρέπει να συγχρηνοούνται τακτικά τα αντιαιμοπεταλιακά προς αποφυγή του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας (Class III, Level of Evidence C).
2. Για ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ που πάσχουν από ρευματική προσβολή της μιτροειδούς βαλβίδας με ή δίχως κολπική μαρμαρυγή, που παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενες εμβολές όσο λαμβάνουν warfarin, συνιστάται η προσθήκη ασπιρίνης 81 mg/ημ. (Class IIa, Level of Evidence C).

• Πρόπτωση μιτροειδούς

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι λογική για ασθενείς με πρόπτωση μιτροειδούς οι οποίοι έχουν υποστεί ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ (Class IIa, Level of Evidence C).

• Ασβέστωση του Δακτυλίου της Μιτροειδούς (ΑΔΜ)

1. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ και ΑΔΜ που δεν οφείλεται αποδεδειγμένα σε ασβεστοποιημένο υλικό.
2. Αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ανεπάρκεια μιτροειδούς οφειλόμενη σε ΑΔΜ χωρίς ΚΜ (Class IIb, Level of Evidence C).

• Αορτική βαλβιδοπάθεια

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ και αορτική βαλβιδοπάθεια οι οποίοι δεν έχουν ΚΜ (Class IIb, Level of Evidence C).

• Προσθετικές βαλβίδες

1. Η per os αντιπηκτική αγωγή (warfarin) με στόχο INR 3 από (2,5 έως 3,5) συνιστάται για ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ οι οποίοι φέρουν σύγχρονες μηχανικές βαλβίδες (Class I, Level of Evidence B).
2. Η προσθήκη 75 έως 100 mg/ημ. ασπιρίνης σε ασθενείς που υπέστησαν ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ, παρά την κατάλ-

- ▶ ληλη θεραπεία με per os αντιπηκτική αγωγή και η διατήρηση αυτής με στόχο INR 3 (από 2,5 έως 3,5) είναι λογική (Class IIa, Level of Evidence B).
- 3. Η per os αντιπηκτική αγωγή (warfarin) (INR 2 έως 3) μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ που φέρουν βιοπροσθετικές βαλβίδες και δεν έχουν άλλη πηγή εμβόλων (Class IIb, Level of Evidence C).

• **Ανοικτό ωειδές τρήμα**

Η per os αντιπηκτική αγωγή (warfarin) είναι λογική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου στους οποίους υπάρχουν και άλλες ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή (σύνδρομα υπερπηκτικότητας, φλεβική θρόμβωση) (Class IIa, Level of Evidence C).

Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Πρωτοβουλίας (EUSI) για τα αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα

Σχετικά με την αντιμετώπιση των οξέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

Μετάφραση: **Constantinos Spengos MD**
Egniton Hospital, University of Athens, Greece

Πρόληψη

Πρωτογενής πρόληψη

Συστάσεις:

- Το ενδεχόμενο μακροχρόνιας θεραπείας με αντιπηκτικά από το στόμα (INR-στόχος: 2,5 - εύρος επιθυμητών τιμών: 2,0-3,0) θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υψηλό κίνδυνο εμβολής: ηλικία > 75 ή ηλικία > 65 και επιπλέον παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (επίπεδο τεκμηρίωσης I).
- Μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης (325mg ημερησίως) ή βαρφαρίνης συνιστάται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και μέτριο βαθμό κινδύνου για την εμφάνιση εμβόλων: ηλικία 60-75 ετών χωρίς περαιτέρω παράγοντες κινδύνου (επίπεδο τεκμηρίωσης I).
- Η χορήγηση βαρφαρίνης συνιστάται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ηλικίας 60-75 ετών και επιπλέον σακχαρώδη διαβήτη ή στεφανιαία νόσο (επίπεδο τεκμηρίωσης I).
- Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί από αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών, η βαρφαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς άνω των 75 ετών με στόχο χαμηλότερων τιμών INR (INR - στόχος: 2,0 - εύρος επιθυμητών τιμών: 1,6-2,5) προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος αιμορραγιών (επίπεδο τεκμηρίωσης III).
- Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προσθετικές βαλβίδες θα πρέπει να λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με στόχο τιμών INR που εξαρτάται από τον τύπο της βαλβίδας και που δε θα είναι χαμηλότερες από 2,0 έως 3,0 (επίπεδο τεκμηρίωσης II).

Δευτερογενής πρόληψη

Συστάσεις:

- 1. Η χορήγηση αντιπηκτικών με στόχο τιμές INR μεταξύ 2,0 και 3,0 έχει ένδειξη μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ που σχετίζεται με κολ-

πική μαρμαρυγή (επίπεδο τεκμηρίωσης I). Δε συνιστάται η χορήγηση αντιπηκτικών σε ασθενείς με πολλαπλές πτώσεις, επιληψία, βαριά άνοια ή γαστρεντερικές αιμορραγίες.

- 2. Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες θα πρέπει να λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με στόχο τιμές INR μεταξύ 2,5 και 3,5 ή και ακόμη ψηλότερες (επίπεδο τεκμηρίωσης II).
- 3. Ασθενείς με αποδεδειγμένο καρδιοεμβολικό ΑΕΕ θα πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή με στόχο τιμές INR μεταξύ 2,0 και 3,0 (επίπεδο τεκμηρίωσης III).
- 4. Δε θα πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή μετά από μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ, παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, όπως είναι η ύπαρξη αθηρωματικών πλακών στην αορτή, το ανεύρυσμα της βασικής αρτηρίας και ο διαχωρισμός των τραχηλικών αρτηριών (επίπεδο τεκμηρίωσης IV).

Αντιμετώπιση του οξέος ΑΕΕ

Η ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης μπορεί να εφαρμοστεί σε επιλεγμένα περιστατικά, όπως σε ασθενείς με καρδιογενείς πηγές εμβόλων με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, αρτηριακό διαχωρισμό ή υψηλού βαθμού στένωση της καρωτίδας που πρόκειται να χειρουργηθεί άμεσα (επίπεδο τεκμηρίωσης IV).

Συμπέρασμα

Η πρόοδος που επιτεύχθηκε τα τελευταία έτη με την έκδοση οδηγιών από τις μεγάλες αμερικανικές και ευρωπαϊκές επιστημονικές εταιρίες επέτρεψε στους ιατρούς όλου του κόσμου να επιλέγουν την καλύτερη δυνατή θεραπεία για τους ασθενείς τους, βασιζόμενοι σε τεκμηριωμένα επιστημονικά δεδομένα. Παρ' όλη, όμως, αυτή την πρόοδο, ο ιατρός συχνά έρχεται σε θέση όπου θα πρέπει να εξατομικεύσει τη θεραπεία για τον ασθενή του, βασιζόμενος στη δική του γνώση και εμπειρία, ενώ συνεχώς γίνεται αισθητή η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και επανεξέταση των μέχρι σήμερα παραδοχών μας.

Βιβλιογραφία

1. AHA ASA Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2006; 37:577.
2. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke. Stroke 2007; 38:423.
3. Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, Kasne SE. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2004; 62:1042-1050.
4. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EM. Guidelines for the early Management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/ Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and American Stroke Association and Intervention Council and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007; 38:1655-1711; originally published online Apr 12, 2007.
5. Sandercock P. Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: No. Stroke 2006; 37:3054-3055.
6. Immediate Anticoagulation for Acute Stroke in Atrial Fibrillation No, but . . . Stephen M. Davis, MD, FRACP; Geoffrey A. Donnan, MD, FRACP (Stroke. 2006;37:3056.).
7. Chamorro A. Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: Yes. Stroke 2006; 37:3052-3053.
8. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. Cerebrovasc Dis 2003; 16:311-337. Translation: Spengos C, Egnition Hospital, University of Athens, Greece.