

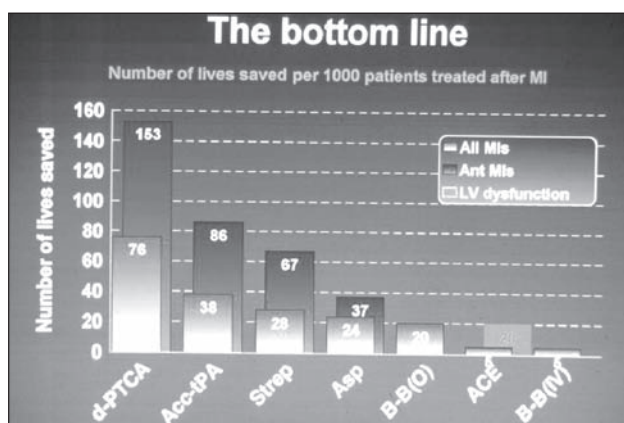
ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Ευθ. Δεληαργύρης

Ε. Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι ίσως η πιο δραματική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου και συνήθως επέρχεται χωρίς καμία προειδοποίηση. Συγκεκριμένα, σε συνδυασμό με τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί την πρώτη εκδήλωση στεφανιαίους νόσου στο 62% του αντρικού πληθυσμού και 46% του γυναικείου πληθυσμού.

Αδιαμφισβήτητα η σύγχρονη αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) επικεντρώνεται στην όσο το δυνατόν ταχύτερη επαναιμάτωση του μυοκαρδίου. Η συνολική επιτυχής αντιμετώπιση του OEM, όμως, απαιτεί ταυτόχρονα με την στρατηγική της επαναιμάτωσης (είτε αυτή είναι θρομβόλυση, είτε πρωτογενής αγγειοπλαστική, αλλά και πιο πρόσφατα διευκολυνόμενη αγγειοπλαστική) την χορήγηση πρόσθετων θεραπειών που στοχεύουν στην μείωση της εκτάσεως του εμφράγματος, την αποφυγή πρώιμων επιπλοκών αλλά και την μείωση του κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Συγκριτικά, και σε σχέση με τις λοιπές θεραπείες, η πρωτογενής αγγειοπλαστική είναι πιο σημαντική παρέμβαση με μεγαλύτερες μειώσεις στην θνησιμότητα, από οποιαδήποτε άλλη θεραπεία (Εικ. 1).



Πιο συγκεκριμένα ανά 1000 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου η αντιμετώπιση με άμεση ή πρωτογενή αγγειοπλαστική οδηγεί σε 76 λιγότερους θανάτους ενώ το παρόμοιο νούμερο για τα νεώτερα θρομβολυτικά είναι 38 λιγότεροι θάνατοι ανά 1000. Αναφορικά η χρήση των Β-αναστολέων και της ασπιρίνης οδηγεί περίπου στην μείωση κατά 20 θανάτους ανά χίλια άτομα με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το προτέρημα της αγγειοπλαστικής είναι ακόμη πιο εντυπωσιακό όταν αναφερόμαστε σε εκτεταμένα πρόσθια εμφράγματα όπου πλέον με τη χρήση της αγγειοπλαστικής μπορούμε να γλιτώνουμε 153 ζωές για κάθε 1000 ασθενείς που θεραπεύουμε ενώ το ανάλογο νούμερο για τα θρομβωτικά είναι 86 και για την ασπιρίνη 37. Τα νούμερα αυτά προκύπτουν από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες έτσι ώστε η υπεροχή της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής να μην αμφισβητείται από κανέναν και να συμπεριλαμβάνεται ως οδηγία σαν την καλύτερη αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου τόσο στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής

Καρδιολογικής Εταιρίας αλλά και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας. Ο πιο σημαντικός παράγοντας ο οποίος προσδιορίζει την επιτυχία της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής αλλά επίσης και της θρομβόλυσης είναι το χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων και την προσαγωγή στο νοσοκομείο, μέχρι είτε την χορήγηση θρομβολυτικών είτε την διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής. Όσον αφορά για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβόλυση τότε πραγματικά το μέγιστο κέρδος από αυτή την θεραπεία επιτυγχάνεται εάν χορηγηθούν εντός 6ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτό δεν ισχύει για την πρωτογενή αγγειοπλαστική όπου ακόμα και 12 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτή έναντι της συντηρητικής θεραπείας παρουσιάζουν βελτιωμένα αποτελέσματα.

Λοιπές θεραπείες με σημαντική συνεισφορά στην αντιμετώπιση ασθενών με OEM αναφέρονται παρακάτω:

β-Αναστολείς

Η άμεση χορήγηση β-αναστολέων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το μέγεθος του εμφράγματος σε ασθενείς στους οποίους δεν έγινε θρομβόλυση, τον κίνδυνο επανεμφράγματος στους ασθενείς όπου έγινε θρομβόλυση, όπως και τον κίνδυνο κοιλιακής ταχυαρρυθμίας στον γενικό πληθυσμό ασθενών με OEM.

Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (AMEA)

Η από του στόματος χορήγηση AMEA εντός του πρώτου 24-ώρου αποτελεί απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς με πρόσθιο OEM, πνευμονική συμφόρηση ή κλάσμα εξωθήσεως <40%. Σε ασθενείς χωρίς τις παραπάνω ενδείξεις η χρήση AMEA κρίνεται επίσης σκόπιμη παρότι η μείωση της θνησιμότητας είναι σαφώς μικρότερη (5 λιγότεροι θάνατοι ανά 1000 ασθενείς). Η παρουσία συστολικής πίεσης < 100 mmHg αποτελεί αντένδειξη όπως επίσης και η ενδοφλέβια χορήγηση AMEA αφού συχνά συνοδεύεται από υπόταση.

Στατίνες

Παρότι συνήθως δεν σκεφτόμαστε τις στατίνες ως φάρμακο αντιμετώπισης οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την αξία τους τόσο ως άμεση χορήγηση στην αντιμετώπιση του OEM, αλλά ακόμη περισσότερο για την μακροχρόνια χορήγηση τους μετά από OEM. Πρώτα, στην μελέτη MIRACL είδαμε πως η άμεση χορήγηση ατορβαστατίνης σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα οδήγησε σε μείωση των επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επιπλοκών κατά 16%, αλλά ακόμα πιο εντυπωσιακή υπήρξε η μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 50%. Η αξία της θεραπείας με στατίνη κατά την έξοδο από το νοσοκομείο μετά από OEM αναδείχθηκε εντυπωσιακά από την μελέτη Swedish Registry Study όπου ασθενείς οι οποίοι εξήλθαν από το νοσοκομείο με στατίνη είχαν μείωση της θνησιμότητας 1 χρόνου κατά 25% σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν στατίνη (Εικ. 3). Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι μετρήσεις των παραμέτρων της χοληστερίνης είναι ανακριβείς κατά την οξεία φάση του OEM (συνήθως ανευρίσκονται χαμηλότερες) και ότι αγωγή πρέπει να ξεκινά χωρίς την απαραίτητη καθοδήγηση από αυτές τις τιμές.

I. Αντιθρομβωτική & Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή

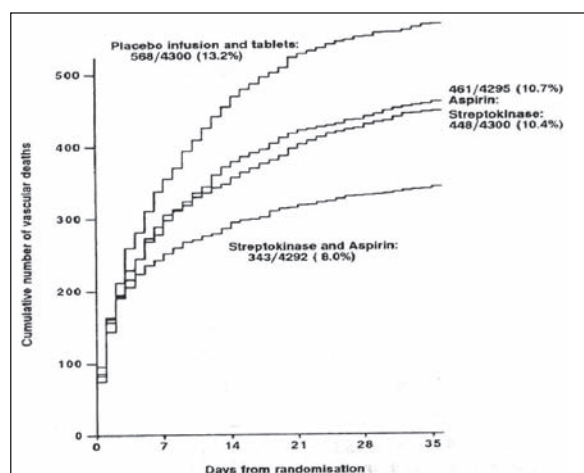
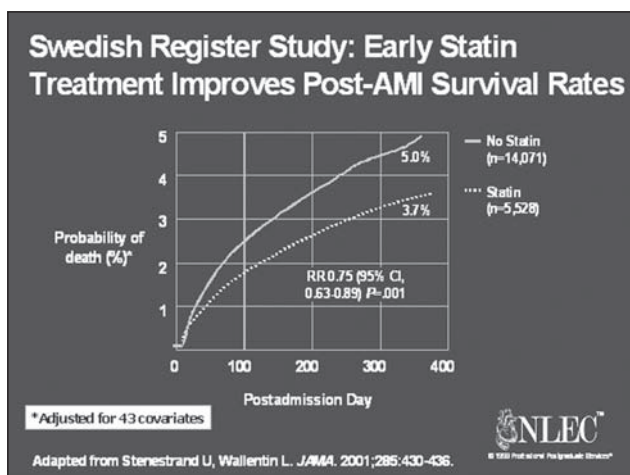
Η παθοφυσιολογική βάση του OEM βασίζεται στην οξεία θρομβωτική απόφραξη μίας στεφανιαίας αρτηρίας συνήθως στην περιοχή προϋπάρχουσας αθηρωματικής βλάβης. Αρχικά ο θρόμβος σχηματίζεται από την τοπική συγκόλληση αιμοπεταλίων, ενώ στην συνέχεια προχωρά σε μία πιο οργανωμένη μορφή με την προσθήκη ινώδους. Είναι προφανές λοιπόν ότι ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακής και αντιθρομβωτικής αγωγής είναι ένας βασικός άξονας της άμεσης

αντιμετώπισης των ασθενών με OEM, είτε αυτοί αντιμετωπίζονται συντηρητικά, είτε με θρομβόλυση είτε με αγγειοπλαστική.

Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή

Ασπιρίνη

Η άμεση χορήγηση ασπιρίνης σε δόση 162-500 mg είναι ίσως το πιο σημαντικό βήμα στην οξεία αντιμετώπιση του OEM. Συνίσταται η μάζηση των δισκίων αφού έτσι επιτυγχάνεται η ταχύτερη δυνατή έναρξη της αναστολής της θρομβοξάνης A2 και της αντιαιμοπεταλιακής δράσης. Η σημασία της άμεσης χορήγησης ασπιρίνης στο OEM υπογραμμίζεται από την μελέτη ISIS-2 (Lancet, 1988), όπου σε δείγμα άνω των 17,000 ασθενών με OEM και σε παρακολούθηση 35 ημερών παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας κατά 23% σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη έναντι placebo. Πρέπει να τονιστεί ότι η μείωση που επιτεύχθηκε με την ασπιρίνη ήταν παρόμοια αλλά και αθροιστική με την μείωση της θνησιμότητας με την στρεπτοκινάση (Εικ. 2). Η χορήγηση της ασπιρίνης συνεχίζεται τόσο κατά την νοσηλεία αλλά και μετά την έξοδο του ασθενούς για την δευτερογενή πρόληψη νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η μόνη αντένδειξη στην χορήγηση ασπιρίνης είναι η γνωστή και πραγματική αλλεργία σε αυτή (όχι απλή δυσανεξία).



Κλοπιδογρέλη

Πολύ πρόσφατα δεδομένα κατέδειξαν το πρόσθετο όφελος της κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό με ασπιρίνη σε ασθενείς με OEM που αντιμετωπίζονται με θρομβόλυση. Συγκεκριμένα η μελέτη CLARITY-TIMI 28 (NEJM, 2005) κατέδειξε αύξηση της πιθανότητας ροής TIMI 2 και 3 (βατή αρτηρία) κατά περίπου 40% στους ασθενείς όπου χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη σε δόση εφόδου 300 mg και ημερήσια δόση 75 mg. Το αγγειογραφικό αυτό εύρημα μεταφράστηκε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σύνθετου σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, επανεμφράγματος και ανάγκης για επείγουσα επαναιμάτωση κατά 28% κατά το χρόνο παρακολούθησης 30 ημερών για την ομάδα που έλαβε κλοπιδογρέλη. Η χορήγηση της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση αγγειοπλαστικής είναι πλήρως αποδεκτή και ενδεδειγμένη, έτσι λοιπόν στις μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του OEM είναι πολύ πιθανό να εμφανιστεί και η σύσταση για άμεση χορήγηση κλοπιδογρέλης.

Αναστολείς του γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα IIb/IIIa (A-GP IIb/IIIa)

Στην κατηγορία αυτή των ισχυρότατων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων περιλαμβάνονται τρεις διαφορετικές ουσίες: η αμπσιξιμάμπη (Reopro®), η επιτιφιμπατίδη (Integrilin®) και η τιροφιμπάνη (Aggrastat®). Τα υπάρχοντα δεδομένα στηρίζουν την άμεση χρήση της αμπσιξιμάμπης σε ασθενείς

με OEM που προορίζονται για αντιμετώπιση με πρωτογενή αγγειοπλαστική. Λόγω του παρόμοιου μηχανισμού δράσης κρίνεται λογική και η χορήγηση των άλλων δύο ουσιών, αλλά η πλειονότητα των δεδομένων για την χρήση A-GP IIb/IIIa αφορά την αμπισιξιμάμπη. Συνίσταται η συνεχής παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων αφού υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης άμεσης και σημαντικής θρομβοκυτοπενίας που ειδικά για τη αμπισιξιμάμπη φτάνει το 2-3%.

Η συνοδός χρήση A-GP IIb/IIIa με θρομβόλυση αντενδείκνυται αφού συνοδεύεται με σημαντικότερη αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών. Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός μισής δόσης θρομβολυτικού με A-GP IIb/IIIa πέτυχε παρόμοια ποσοστά ροής TIMI 2 και 3 με την κανονική δόση θρομβολυτικού χωρίς αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών. Μία τέτοια δοσολογία παρουσιάζεται ιδιαίτερα ελκυστική στην εξελισσόμενη στρατηγική της «διευκολυνόμενης» αγγειοπλαστικής που συνδυάζει την θρομβόλυση με την πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Αντιθρομβωτική αγωγή

Ηπαρίνη

Η άμεση χορήγηση ηπαρίνης κρίνεται σκόπιμη σε όλους τους ασθενείς με OEM ανεξαρτήτως από την στρατηγική επαναιματώσεως. Συνίσταται προσοχή στην δοσολογία που πρέπει να βασίζεται στο βάρος του ασθενούς με σκοπό την επιτυχία χρόνου aPTT μεταξύ 50-70 δευτερόλεπτα. Το σύνηθες σχήμα καθορίζεται ως δόση εφόδου 60 μονάδες/kg και δόση εγχύσεως 12 μονάδες/kg/ώρα. Η δοσολογία της ηπαρίνης σε συνδυασμό με θρομβολυτικά πρέπει να είναι μικρότερη έτσι ώστε η δόση εφόδου να μην ξεπερνά τις 4000 μονάδες και ο ρυθμός της συνεχούς εγχύσεως τις 1000 μονάδες ανά ώρα. Συνίσταται η καθημερινή μέτρηση των αιμοπεταλίων.

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους

Η χρήση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους αντί της κλασσικής ηπαρίνης σε συνδυασμό με θρομβολυτικά δεν έχει καταδείξει αυξημένα ποσοστά επιτυχούς επαναιματώσεως (ροή TIMI 2 και 3). Παρουσιάζεται όμως μία τάση προς μείωση του κινδύνου επανεμφράγματος και ανάγκης νέας επέμβασης επαναιμάτωσης, όπως όμως και αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές σε ασθενείς άνω των 75 ετών. Κρίνεται λοιπόν λογική η χρήση των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους σε συνδυασμό με θρομβόλυση σε ασθενείς κάτω των 75 ετών και εφ' όσον δεν υπάρχει ένδειξη νεφρικής δυσλειτουργίας (κρεατινίνη > 2,5 mg/dL σε άνδρες και >2,0 mg/dL σε γυναίκες).

Άμεσοι Αναστολείς της Θρομβίνης

Πρόκειται για μία σχετικά νέα ομάδα αντιθρομβωτικών με πολλά παθοφυσιολογικά προτερήματα σε σχέση με τις κλασσικές ηπαρίνες. Σημαντικά πλεονεκτήματα αποτελούν η παράλληλα αντ αιμοπεταλιακή δράση, η μη αναγκαία μέτρηση ACT ή aPTT, όπως και η δυνατότητα αντιμετώπιση της ήδη οργανωμένης εντός του θρόμβου θρομβίνης. Πληθώρα μελετών έχει καταδείξει την αξία αυτών των ουσιών στην αντιμετώπιση ασθενών με θρομβοπενία οφειλόμενη στην ηπαρίνη (HIT). Συγκεκριμένα για την μπιβαλιρουδίνη πολλές μελέτες έχουν επισημάνει άριστη αποτελεσματικότητα και κυρίως καλύτερη ασφάλεια σε σχέση με τις ηπαρίνες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Σύντομα αναμένονται κλινικές μελέτες με αυτές τις ουσίες στην αντιμετώπιση του OEM.