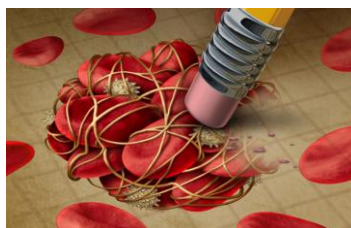




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ
ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.**

**ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ
ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΚΑΙ Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ
ΤΙΣ ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ"**

υπό

ΚΑΛΑΪΤΖΟΓΛΟΥ ΜΑΡΙΑΣ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Γρηγόριος Γιαμούζης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γρηγόριος Γιαμούζης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)
2. Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
3. Κωνσταντίνος Παππάς, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος:

Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION.

RECORD OF THE HEMORRHAGIC AND THROMBOTIC COMPLICATIONS AND THE TREATMENT MANAGEMENT IN RELATION TO THE CURRENT GUIDELINES"

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Γιαμούζη Γρηγόριο για την πολύτιμη βοήθεια του στην συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας καθώς και το προσωπικό της Καρδιολογικής κλινικής του ΓΝΘ Γ. Παπανικολάου, όπου εργάζομαι και ιδιαιτέρως τον συντονιστή διευθυντή κ. Ζαρίφη Ιωάννη και τον επιμελητή κ. Τζαλαμούρα Βασίλειο για τη συμβολή τους στη σύλληψη της ιδέας και την παροχή όλων των δεδομένων από το αιμοδυναμικό μας εργαστήριο για την υλοποίηση της μελέτης.

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να σχολιάσει τη στρατηγική που ακολουθείται σε ένα Ελληνικό Νοσοκομείο αναφορικά με τη διάρκεια της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (TAT) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων (PCI) και να καταγράψει τις αιμορραγικές και θρομβωτικές επιπλοκές σε μια ομάδα τέτοιων ασθενών.

Μεθοδολογία: Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης, στην οποία μελετήθηκαν 38 ασθενείς με ΚΜ που υποβλήθηκαν σε PCI. Μελετήθηκε αρχικά η διάρκεια της TAT μετά από την PCI και έγινε σύγκριση αυτής με την ιδανική διάρκεια TAT, όπως αυτή ορίζεται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας. Εν συνεχεία, διερευνήθηκαν οι αιμορραγικές και θρομβωτικές επιπλοκές στους ασθενείς σε διάστημα έως 6 μήνες, οι οποίες συσχετίστηκαν με την TAT και τη διάρκεια αυτής, το θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο των ασθενών, τη δοσολογία του αντιπηκτικού και τη βαρύτητα της Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ).

Αποτελέσματα: Πρόκειται για ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 73 (+/- 8.65) έτη. Έπειτα από στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, διαπιστώθηκε ότι το 60.5% των ασθενών έλαβαν τη σωστή διάρκεια TAT, το 23.7% για μικρότερο διάστημα και το 15.8% για μεγαλύτερο. Αιμορραγικές επιπλοκές εμφάνισαν 12 ασθενείς από τους 38 (31.6%), εκ των οποίων το 66.7% έγινε κατά τη διάρκεια της TAT [το 34.9%-90.1% (CI 95%) των αιμορραγιών θα είναι υπό TAT ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι διπλάσιος σε ασθενείς υπό TAT]. Θρομβωτικές επιπλοκές εμφάνισαν 5 ασθενείς (13.9%), και όλες μετά τη διακοπή της TAT [το 47.8%-100% (CI 95%) των θρομβώσεων θα είναι μετά τη διακοπή της TAT]. Οι ασθενείς αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου φάνηκε να εμφανίζουν 54% μεγαλύτερο κίνδυνο για αιμορραγίες ενώ οι ασθενείς αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου 2.84 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θρομβώσεις. Η λανθασμένη διάρκεια TAT, η δοσολογία του αντιπηκτικού και η βαρύτητα της ΣΝ δεν φάνηκε να συσχετίζονται με τις αιμορραγίες ή τις θρομβώσεις.

Συμπεράσματα: Αναφορικά με τη διάρκεια της TAT, παρά την σχετικά καλή συμμόρφωση στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες και την τάση να υποθεραπεύουμε πολλές φορές τους ασθενείς μας εμφανίζονται ακόμη πολλές αιμορραγίες ενώ η διακοπή της TAT μετά το μήνα φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα θρόμβωσης σε ασθενείς αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου. Ως εκ τούτου, προτείνεται η διενέργεια περισσότερων μελετών σε καλά καθορισμένα προφίλ ασθενών αυξημένου κινδύνου, όπως ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο για περιορισμό της TAT περιεπεμβατικά και μόνο και ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο για πιθανή παράταση της TAT ή/και χρήση κάποιου πιο ισχυρού αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα για την αποφυγή θρόμβωσης μετά τον μήνα.

Λέξεις- Κλειδιά: Κολπική Μαρμαρυγή, Στεφανιαία Νόσος, Διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων, Τριπλή Αντιθρομβωτική αγωγή, Αιμορραγίες, Μείζονα Καρδιαγγειακά συμβάματα, Θρόμβωση

Abstract

Aims: The aim of the present study is to comment on the strategy followed in a Greek hospital regarding the duration of the Triple Antithrombotic Therapy (TAT) in patients with Atrial Fibrillation (AF) undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI) and to document the haemorrhagic and thrombotic complications in a group of such patients.

Methods: A cross-sectional study was conducted, in which 38 patients with AF undergoing PCI were studied. Post- PCI TAT duration was initially studied and compared with the optimal TAT duration, as defined in the latest Guidelines of the European Society of Cardiology. Subsequently, the haemorrhagic and thrombotic complications in patients over a period of up to 6 months were analyzed, which were correlated with TAT and its duration, thrombotic and bleeding risk, anticoagulant dosage and coronary artery disease (CAD) severity.

Results: Patients with a mean age 73 (+/- 8.65) years were studied. After statistical analysis of the results, it was established that the 60.5% of patients received the correct TAT duration, 23,7% of patients received TAT for a shorter period, while 15.8% of patients received TAT for a longer period. Haemorrhagic complications occurred in 12 out of 38 patients (31.6%), of which 66.7% occurred during TAT [34.9% -90.1% (CI 95%) of bleeding will be under TAT, while the risk of bleeding is twice as high in patients under TAT]. Thrombotic complications occurred in 5 patients (13,9%), all after interruption of TAT [47.8%-100% (CI 95%) of thrombosis will be after interruption of TAT]. Patients with high bleeding risk appeared to have 54 % greater risk for bleeding, while patients with high thrombotic risk had 2.84 times greater risk for thrombosis. Incorrect TAT duration, anticoagulant dosage and severity of CAD did not appear to be correlated with bleeding or thrombosis.

Conclusion: As far as the duration of TAT is concerned, despite the relatively good compliance with the new guidelines and the tendency to undertreat many of our patients, many hemorrhagic complications still occur, while interruption of TAT after the month seems to be an important factor of thrombosis in patients with high thrombotic risk. Therefore, it is recommended that more studies in well-defined profiles of high risk patients be conducted, such as patients with high bleeding risk for restriction of TAT perioperatively and patients with high thrombotic risk for possible prolongation of TAT or/and use of a more potent antiplatelet factor to prevent thrombosis after the month.

Keywords: Atrial Fibrillation, Coronary artery disease, Percutaneous Coronary Intervention, Triple Antithrombotic Treatment, Bleeding, Major Adverse Cardiac Events, Thrombosis

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή θέματος.....σελ.	6-7
1.1.1 Κολπική Μαρμαρυγή.....σελ.	7-8
1.1.2 Στεφανιαία Νόσος.....σελ.	8
1.2 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.....σελ.	8-10
1.3 Αιμορραγικός κίνδυνος.....σελ.	11
1.4 Θρομβωτικός κίνδυνος.....σελ.	12
1.5 Αντιπηκτική αγωγή από του στόματος.....σελ.	13
1.5.1 Επιλογή της ουσίας και διάρκεια θεραπείας.....σελ.	13
1.5.2 Δοσολογία αντιπηκτικού.....σελ.	13-15
1.6 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....σελ.	15
1.6.1 Διάρκεια TAT στις RCTs.....σελ.	16
1.6.2 Διάρκεια αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.....σελ.	16-17
1.7 Κατευθυντήριες οδηγίες Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας).....σελ.	17 -19

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης.....σελ.	19
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών.....σελ.	20
2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων.....σελ.	20-21
2.4 Ορισμοί.....σελ.	22-24
2.5 Στατιστική ανάλυση.....σελ.	24

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών.....σελ.	25-27
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....σελ.	28
3.2.1 Διάρκεια Τριπλής αγωγής.....σελ.	28
3.2.2 Αιμορραγικές επιπλοκές.....σελ.	28-30
3.3.3 Θρομβωτικές επιπλοκές.....σελ.	31-32

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

4.1 Αποτελέσματα μελέτης.....σελ.	33-39
4.2 Περιορισμοί της μελέτης.....σελ.	39

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....σελ.

Σύνοψη Διατριβής.....σελ.	40-42
---------------------------	-------

Βιβλιογραφία.....σελ.	43-45
-----------------------	-------

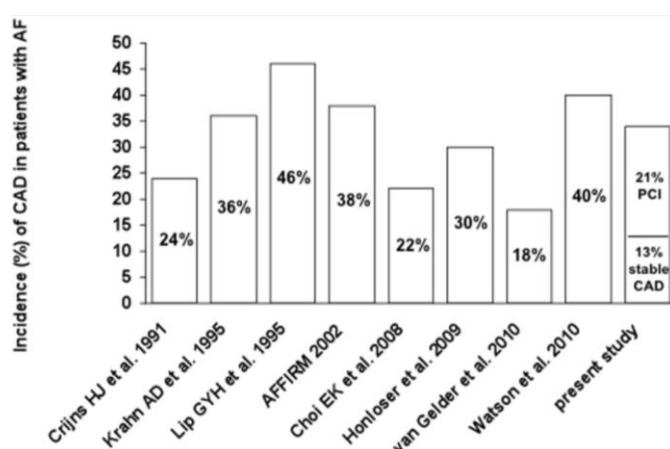
Παράρτημα – Ερωτηματολόγιο.....σελ.	46-48
-------------------------------------	-------

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

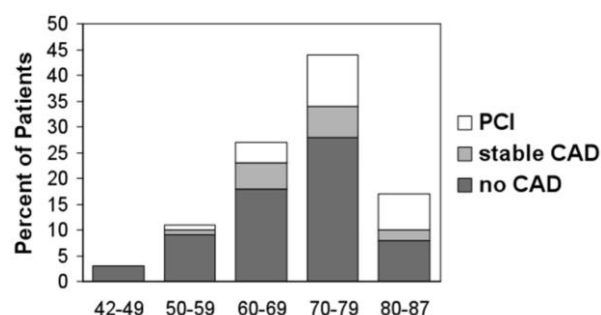
1.1 Περιγραφή θέματος

Η Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) και η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) αποτελούν δύο από τις συχνότερες νοσολογικές οντότητες στη σύγχρονη δυτική κοινωνία. Η ΣΝ αποτελεί μία από τις συχνότερες καρδιαγγειακές νόσους ενώ η ΚΜ αποτελεί την πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία στους ενήλικες.¹ Και οι δύο οι ασθένειες μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, η παχυσαρκία και το κάπνισμα.² Ενώ και η ίδια η ΣΝ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΚΜ.

Από πολλαπλές μελέτες σε ασθενείς με ΚΜ τις τελευταίες τρεις δεκαετίες υπολογίζεται ότι η ΣΝ συνυπάρχει σε ποσοστό περίπου 18- 46%.³



Ενώ πιο συγκεκριμένα έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2011 αναδεικνύει ποσοστό 34%, εκ των οποίων το 21% υπεβλήθη σε διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων (Percutaneous Coronary Intervention - PCI) και το 13% είχε σταθερή ΣΝ.³



Εικόνα 2. Η επίπτωση και η βαρύτητα της Στεφανιαίας Νόσου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ανάλογα με την ηλικία.³

Αναφορικά με τη βαρύτητα της ΣΝ ανάλογα με την ηλικία των ασθενών, δεδομένα από την ίδια μελέτη δείχνουν υπεροχή της ΣΝ, και κυρίως της ΣΝ με PCI σε ηλικίες 70-79 ετών.

Παράλληλα, σε πιο πρόσφατη μελέτη ανευρέθηκε ΚΜ σε ποσοστό 11,3% σε ασθενείς με ΣΝ χωρίς κριτικές στενώσεις και 4,7% σε ασθενείς με ΣΝ και κριτικές στενώσεις.¹ Συγκεκριμένα, περίπου 5 με 8% των ασθενών που υποβάλλονται σε PCI έχουν ΚΜ.⁴

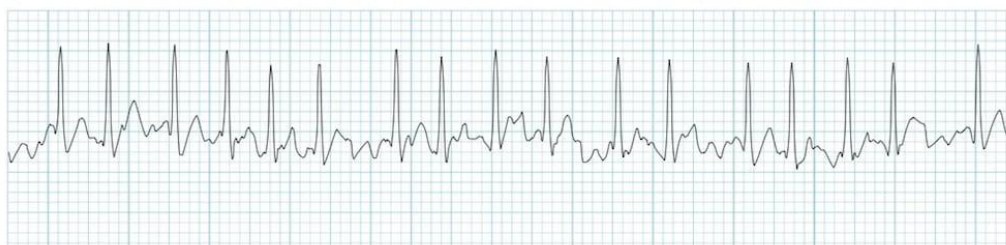
Είναι επομένως αντιληπτό ότι ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με ΣΝ που υποβάλλονται σε PCI έχουν ΚΜ. Η συνύπαρξη των δύο αυτών νόσων καθιστά τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς ένα πολύ απαιτητικό κλινικό ερώτημα στην καθημερινή πρακτική διότι η συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών χρήζει τόσο αντιπηκτικής αγωγής από του στόματος για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων όσο και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων από τα στεφανιαία αγγεία (Dual Path Inhibition – DPI).¹ Ο συνδυασμός της αντιπηκτικής και της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο. Για αυτό το λόγο την τελευταία δεκαετία γίνονται συνεχείς μελέτες για τον καθορισμό της ιδανικής αντιθρομβωτικής αγωγής καθώς και της διάρκειας αυτής.

Ως εκ τούτου, καθίσταται πολύ σημαντική η ανάγκη για εξατομίκευση της αγωγής στις συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ανάλογα με τον αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο με σκοπό την εξασφάλιση τόσο της αποτελεσματικότητας όσο και της ασφάλειας της θεραπευτικής μας προσέγγισης.

1.1.1 Κολπική Μαρμαρυγή

Η Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μια υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία με άρρυθμη κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα και επομένως μη αποτελεσματική κολπική συστολή.⁵ Ο επιπολασμός της σήμερα κυμαίνεται από 2% στο γενικό πληθυσμό έως 10–12% σε ηλικίες άνω των 80 ετών. Είναι η πιο συχνή αρρυθμία στους ανθρώπους με αύξηση του επιπολασμού της με την ηλικία.⁶ Η ΚΜ συνδέεται με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα και επομένως προκαλεί μεγάλη οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας.⁷ Η πραγματική συχνότητα της νόσου θεωρείται ότι είναι μεγαλύτερη όταν υπολογίζεται η υποκλινική ΚΜ (silent AF).⁸

Η διάγνωση της ΚΜ απαιτεί την ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή αυτής για 30 δευτερόλεπτα.⁹



Εικόνα 3. Η κολπική μαρμαρυγή. Πηγή: <https://step2.medbullets.com/>

Πλέον, ο κίνδυνος ΚΜ ανέρχεται σε 1 στους 3 Ευρωπαίους πολίτες με ηλικία έναρξης τα 55 έτη.⁵



Εικόνα 4. Ο επιπολασμός της Κολπικής Μαρμαρυγής. Πηγή: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation

1.1.2 Στεφανιαία Νόσος

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) είναι μια παθολογική διεργασία που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αθηρωματικής πλάκας στις επικαρδιακές αρτηρίες, είτε είναι αποφρακτική είτε όχι. Η δυναμική φύση της ΣΝ μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες παραδοσιακά κατηγοριοποιούνται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (Acute Coronary Syndromes - ACS) και στα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (Chronic Coronary Syndromes - CCS).¹¹

Διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων - Percutaneous Coronary Intervention (PCI) είναι μια μη χειρουργική, επεμβατική μέθοδος με στόχο την αποκατάσταση της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Η τοποθέτηση νέας γενιάς stent DES (Drug Eluting Stent) είναι η συνήθης πλέον μέθοδος διαδερμικής αγγειοπλαστικής και γίνεται με προσπέλαση συνήθως από την κερκιδική αρτηρία.¹²

1.2 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική (Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες - RCTs)

Τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomised Clinical Trials - RCTs) διενεργήθηκαν σε ασθενείς με ΚΜ που υπεβλήθησαν σε PCI και μελέτησαν όλα τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος (Non-vitamin K antagonist Oral Anticoagulants -NOACs) και πιο συγκεκριμένα την απιξαμπάνη, τη ριβαροξαμπάνη, τη δαμπιγατράνη και την εδοξαμπάνη.

Αυτές οι μελέτες διεύρυναν τις γνώσεις μας πάνω στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των τεσσάρων διαθέσιμων αντιπηκτικών και συνοψίζονται παρακάτω:

- Ριβαροξαμπάνη (PIONEER AF-PCI [A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention])¹³
- Δαμπιγατράνη (REDUAL-PCI [Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs Triple Therapy With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation That Undergo a PCI With Stenting])¹⁴
- Απιξαμπάνη (AUGUSTUS [An Open-Label, 2×2 Factorial, Randomized, Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs Vitamin K Antagonist and Aspirin vs Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention])¹⁵
- Εδοξαμπάνη (ENTRUST-AF-PCI [Edoxaban Treatment vs Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention])¹⁶

Table 1. Comparisons of Double Antithrombotic Therapy Versus Triple Antithrombotic Therapy in Trials of Non-Vitamin K Oral Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

Characteristics	PIONEER AF-PCI	REDUAL-PCI	AUGUSTUS	ENTRUST-AF-PCI
Year	2016	2017	2019	2019
Blinding	Open-label	Open-label	Open-label (NOAC vs VKA); placebo-controlled (SAPT vs DAPT)	Open-label
Patients, n	2124	2725	4614	1506
Intervention*	Rivaroxaban plus P2Y ₁₂ inhibitor for 12 months	Dabigatran plus P2Y ₁₂ inhibitor for 12 months	Apixaban or VKA plus P2Y ₁₂ inhibitor for 6 months	Edoxaban plus P2Y ₁₂ inhibitor for 12 months
Control	Warfarin plus DAPT for 1, 6, or 12 months	Warfarin plus DAPT for 1 (BMS) or 3 (DES) months	Apixaban or VKA plus DAPT for 6 months	VKA plus DAPT for 1 to 12 months
Primary outcome	Clinically relevant bleeding at 12 months	Major or CRNM bleeding through follow-up (mean 14 months)	Major or CRNM bleeding at 6 months	Major or CRNM bleeding at 12 months
Treatment effect for intervention vs control	HR, 0.59 (95% CI, 0.47–0.76); <i>P</i> <0.001 for superiority	HR, 0.72 (95% CI, 0.58–0.88); <i>P</i> <0.001 for noninferiority, <i>P</i> =0.002 for superiority (dabigatran 150 mg bid); HR, 0.52 (95% CI, 0.42–0.63); <i>P</i> <0.001 for noninferiority, <i>P</i> <0.001 for superiority (dabigatran 110 mg bid)	HR, 0.53 (95% CI, 0.45–0.63); <i>P</i> <0.001 for superiority	HR, 0.83 (95% CI, 0.65–1.05); <i>P</i> =0.001 for noninferiority, <i>P</i> =0.1154 for superiority

Εικόνα 5. Τα χαρακτηριστικά των RCTs.

Πηγή: Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, A North American Perspective: 2021 Update, Dominick J. Angiolillo et al, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438 Circulation. 2021;143:583–596

Όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή στην συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, τόσο οι μελέτες όσο και οι μετα-ανάλυσεις αυτών, υποστηρίζουν τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής από του στόματος με κάποιο από τα NOAC έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K. (Vit K Antagonist - VKA).

Επιπλέον, ο συνδυασμός NOAC και ενός αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα, κυρίως ενός αναστολέα P2Y₁₂ (η κλοπιδογρέλη είναι αυτό που έχει μελετηθεί σε ποσοστό >90% των περιπτώσεων) , μια στρατηγική που είναι γνωστή ως διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (Double Antithrombotic Therapy – DAT) πρέπει να προτιμάται συγκριτικά με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (Triple Antithrombotic Therapy - TAT), που περιλαμβάνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Dual Antiplatelet Therapy – DAPT) και NOAC. Η χρήση της ασπιρίνης και επομένως της TAT περιορίζεται πλέον στην περίοδο περιεπεμβατικά. Η DAT σχετίστηκε με μεγάλη μείωση στις αιμορραγίες συγκριτικά με την TAT, που περιελάμβανε ανταγωνιστή βιταμίνης K (VKA) και την ασπιρίνη.¹⁷

Η πρόοδος και η χρήση των νεότερων stent τα τελευταία έτη οδήγησαν σε βελτίωση της ασφάλειας και στον περιορισμό της DAPT σε διάρκεια.

Αν και καμία από τις μελέτες δε σχεδιάστηκε για να διερευνήσει διαφορές στις θρομβωτικές επιπλοκές, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (Major adverse cardiovascular events (MACE)) ή και το συνολικό θάνατο με την DAT σε κάθε έρευνα ξεχωριστά. Ωστόσο, δεδομένα από κάποιες διαθέσιμες μετα – αναλύσεις δείχνουν την αριθμητική αύξηση της θρόμβωσης του stent, γεγονός που δίχασε την ιατρική κοινότητα όσον αφορά την ιδανική διάρκεια της DAT.^{5,19,20}

PIONEER AF-PCI ²⁴⁰	2124	DAT (rivaroxaban 15 mg/day + C) for 12 months) vs. modified TAT (rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. + A + C for 1, 6, or 12 months) vs. TAT (VKA + A + C for 1, 6, or 12 months)	Clinically significant bleeding lower with DAT (HR 0.59, 95% CI 0.47–0.76) or modified TAT (HR 0.63, 95% CI 0.50–0.80) vs. TAT	Cardiovascular death + MI + stroke: no difference. All-cause death + rehospitalization lower with DAT (HR 0.79, CI 0.69–0.94) or modified TAT (HR 0.75, CI 0.62–0.90) vs. TAT
RE-DUAL PCI ²³⁸	2725	TAT (VKA + A + C) up to 3 months vs. DAT (dabigatran 110 or 150 mg b.i.d. + C or T)	Major or clinically relevant non-major bleeds lower in DAT 110 mg (HR 0.52, 95% CI 0.42–0.63) or DAT 150 mg (HR 0.72, 95% CI 0.58–0.88) vs. TAT	MI + stroke + systemic embolism, death, unplanned revascularization: no difference
AUGUSTUS ²⁴¹	4614	DAT1 (apixaban 5 mg b.i.d. + C or T or P) vs. DAT2 (VKA + C or T or P) vs. TAT1 (apixaban 5 mg b.i.d. + A + C or T or P) vs. TAT2 (VKA + A + C or T or P)	Major or clinically relevant non-major bleeds lower with DAT1 (HR 0.69, 95% CI 0.58–0.81) vs. other regimens	Death + hospitalization lower with apixaban (HR 0.83, 95% CI 0.74–0.93) No difference with aspirin
ENTRUST-AF PCI ²⁵¹	1506	DAT (edoxaban 60 mg + C or T or P) vs. TAT (VKA + A + C or T or P)	Major or clinically relevant non-major bleeds non-inferior between DAT or TAT (HR 0.83, 95% CI 0.65–1.05, P=0.0010 for non-inferiority)	Cardiovascular death + stroke + systemic embolism + MI + stent thrombosis not different between DAT and TAT

A = aspirin; AF = atrial fibrillation; AUGUSTUS = Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation; b.i.d. = bis in die (twice a day); C = clopidogrel; CI = confidence interval; DAT = dual antithrombotic therapy; ENTRUST-AF PCI = Edoxaban Treatment versus VKA in Patients with AF Undergoing PCI; HR = hazard ratio; ISAR-TRIPEL = Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation; MI = myocardial infarction; OAC = oral anticoagulation/anticoagulant; P = prasugrel; PIONEER AF-PCI = Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention; RCT = randomized controlled trial; RE-DUAL PCI = Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention; T = ticagrelor; TAT = triple antithrombotic therapy; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction; VKA = vitamin K antagonist; WOEST = What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting.

© ESC 2020

Act

Εικόνα 6. Τα αποτελέσματα των RCTs.

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

1.3 Αιμορραγικός κίνδυνος

Είναι πολύ σημαντικό σε αυτούς τους ασθενείς να καθορίσουμε τον αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο με σκοπό να εξατομικεύσουμε τις αποφάσεις μας για τη θεραπεία αναλόγως. Παρότι μια απόφαση για παρατεταμένη αντιθρομβωτική αγωγή θα μειώσει τα θρομβωτικά συμβάματα, θα αυξήσει ωστόσο τις αιμορραγικές επιπλοκές.²¹

Σκοπός λοιπόν της επιστημονικής κοινότητας ήταν ανέκαθεν να μειώσει τις αιμορραγίες και επομένως την αυξημένη θνητότητα, διατηρώντας ωστόσο την αποτελεσματικότητα, κάτι το οποίο επιτεύχθηκε με τη μείωση της διάρκειας της DAPT και την ελαχιστοποίηση της χρήσης ασπιρίνης.

Δυστυχώς το να καθορίσουμε την ιδανική αγωγή είναι πολύ δύσκολο καθώς πολλοί παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία και θρόμβωση πολλές φορές αλληλοεπικαλύπτονται. Για αυτό και τα score κινδύνου δεν είναι πλήρως προγνωστικά.²² Άλλωστε, οι ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ένα αντιπηκτικό από του στόματος λόγω της ΚΜ και είναι εκ των προτέρων αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου.

Για τον καθορισμό του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, χρησιμοποιείται ο ορισμός του High Bleeding Risk (HBR), όπως αυτός ορίζεται σύμφωνα με το Academic Research Consortium(ARC- HBR).²³

Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες, ένας ασθενής είναι HBR εφόσον έχει ένα μείζον (εκτός της χρήσης OAC) είτε ένα 2 ελάσσονα κριτήρια όπως αναφέρονται στην εικόνα 7.

Table 7 Major and minor criteria for high bleeding risk according to the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk at the time of percutaneous coronary intervention (bleeding risk is high if at least one major or two minor criteria are met)

Major	Minor
• Anticipated use of long-term OAC ^a	• Age $\geq$ 75 years
• Severe or end-stage CKD (eGFR <30 mL/min)	• Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min)
• Haemoglobin <11 g/dL	• Haemoglobin 11–12.9 g/dL for men or 11–11.9 g/dL for women
• Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion in the past 6 months or at any time, if recurrent	• Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion within the past 12 months not meeting the major criterion
• Moderate or severe baseline thrombocytopenia ^b (platelet count $<100 \times 10^9/L$)	• Chronic use of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs or steroids
• Chronic bleeding diathesis	• Any ischaemic stroke at any time not meeting the major criterion
• Liver cirrhosis with portal hypertension	
• Active malignancy ^c (excluding non-melanoma skin cancer) within the past 12 months	
• Previous spontaneous intracranial haemorrhage (at any time)	
• Previous traumatic intracranial haemorrhage within the past 12 months	
• Presence of a brain arteriovenous malformation	
• Moderate or severe ischaemic stroke ^d within the past 6 months	
• Recent major surgery or major trauma within 30 days prior to PCI	
• Non-deferrable major surgery on DAPT	

© ESC 2020

Εικόνα 7. ARC-HBR criteria.

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

1.4 Θρομβωτικός κίνδυνος

Σύμφωνα με τις RCTs, οι περισσότερες θρομβωτικές επιπλοκές συνέβησαν πρόωρα, κυρίως τον πρώτο μήνα μετά την PCI. Ωστόσο οι μετα- αναλύσεις δεν ανέδειξαν κάποιον καθορισμένο παράγοντα που ευθύνεται και τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουμε προτείνουν ότι το όφελος από την DAT έναντι της TAT είναι σταθερό ανεξαρτήτως του θρομβωτικού κινδύνου.^{24,25}

Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί καθορισμένοι παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο μετά από PCI και βοηθούν στην κατηγοριοποίηση των ασθενών που θα λάβουν TAT για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (για 1 μήνα). Για παράδειγμα ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης stent είναι αυξημένου κινδύνου.²⁶ Επίσης, τεχνικοί παράγοντες της PCI παίζουν κρίσιμο ρόλο.^{27,28.}

Όλοι αυτοί οι παράγοντες συνοψίζονται στην Εικόνα 8, η οποία κατατάσσει τους ασθενείς με ΣΝ σε δύο διαφορετικές ομάδες κινδύνου (υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (High Thrombotic Risk - HTR) και μετρίου θρομβωτικού κινδύνου (Moderate Thrombotic Risk - MTR).

Αρχικά οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε ασθενείς με σύμπλοκη ή μη ΣΝ. Αυτό γίνεται βάσει της κλινικής κρίσης του ιατρού ανάλογα με το καρδιαγγειακό ατομικό αναμνηστικό του ασθενή και/ ή την ανατομία των στεφανιαίων του αγγείων. Στη συνέχεια, αξιολογούνται επιπλέον παράγοντες κινδύνου, που αναφέρονται παρακάτω.

Table 11 Risk criteria for extended treatment with a second antithrombotic agent

High thrombotic risk (Class IIa)	Moderate thrombotic risk (Class IIb)
Complex CAD and at least 1 criterion	Non-complex CAD and at least 1 criterion
Risk enhancers	
Diabetes mellitus requiring medication	Diabetes mellitus requiring medication
History of recurrent MI	History of recurrent MI
Any multivessel CAD	Polyvascular disease (CAD plus PAD)
Polyvascular disease (CAD plus PAD)	CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²
Premature (<45 years) or accelerated (new lesion within a 2-year time frame) CAD	
Concomitant systemic inflammatory disease (e.g. human immunodeficiency virus, systemic lupus erythematosus, chronic arthritis)	
CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²	
Technical aspects	
At least 3 stents implanted	
At least 3 lesions treated	
Total stent length >60 mm	
History of complex revascularization (left main, bifurcation stenting with ≥2 stents implanted, chronic total occlusion, stenting of last patent vessel)	
History of stent thrombosis on antiplatelet treatment	

© ESC 2020

Εικόνα 8. Thrombotic Risk.

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

1.5 Αντιπηκτική αγωγή από του στόματος

1.5.1 Επιλογή της ουσίας και διάρκεια θεραπείας

Είναι πλέον σαφές ότι για την αντιπηκτική αγωγή προτείνεται ένα NOAC συγκριτικά με τη χρήση VKA. Αυτή η σύσταση βασίζεται στη σταθερή μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένου και των ενδοκράνιων αιμορραγιών.

Λόγω της απουσίας μελετών που συγκρίνουν τα NOAC μεταξύ τους δεν μας επιτρέπεται η επιλογή κάποιου συγκεκριμένου αντιπηκτικού.²⁹ Βέβαια, η επιλογή ενός συγκεκριμένου παράγοντα θα μπορούσε να βασίζεται στον τρόπο σχεδιασμού της κάθε μελέτης, ανάλογα με το προφίλ κάθε ασθενή (πχ η PIONEER AF-PCI ήταν η μόνη μελέτη που απέρριψε ασθενείς με προηγούμενη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹³).

Η επιλογή συγκεκριμένου NOAC μπορεί να βασίζεται στη διαθεσιμότητα και το κόστος της θεραπείας, όπως επίσης και στην ανάγκη του ασθενή για συμμόρφωση π.χ επιθυμία του ασθενή να λαμβάνει το αντιπηκτικό μία φορά την ημέρα όπως με τη ριβαροξαμπάνη και την εδοξαμπάνη. Προτείνεται η αποφυγή εναλλαγής θεραπείας μεταξύ NOAC σε ασθενή που λαμβάνει ένα NOAC χωρίς επιπλοκές στη σωστή δοσολογία για πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Από την άλλη, ασθενείς που λαμβάνουν VKA και δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη λήψη NOAC, θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε NOAC μετά την PCI λόγω καλύτερου προφίλ ασφαλείας.³⁰

Ο VKA παραμένει η μόνη ενδεδειγμένη θεραπεία σε ασθενείς με μετρίου και σοβαρού στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, μηχανικής προσθετικής βαλβίδας, θρόμβο αριστερής κοιλίας και άλλες αιματολογικές παθήσεις (πχ. αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.)^{29,31}

Αν και υπάρχουν νεότερα δεδομένα για την ασφάλεια των NOAC στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο, οι ασθενείς αυτοί εξαιρέθηκαν από τις μελέτες της KM με PCI.

Η διάρκεια της αγωγής με OAC σε ασθενείς με KM θα πρέπει να είναι ισόβια, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη.^{29,31}

1.5.2 Δοσολογία αντιπηκτικού

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, χρησιμοποιείται μικρότερη δοσολογία των NOAC από αυτή που κρίνεται να είναι αποτελεσματική για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου, λόγω του αυξημένου κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές λόγω της συγχορήγησης APT (antiplatelet therapy).^{32,33} Ωστόσο, χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα από αυτά που έχουν μελετηθεί στις RCTs πρέπει να αποφεύγονται. Το δοσολογικό σχήμα πρέπει να είναι προσαρμοσμένο στη νεφρική λειτουργία του ασθενούς.

Η δοσολογία των NOAC, που μελετήθηκε στις RCTs συνοψίζονται τον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δοσολογία των NOAC.

Απιξαμπάνη	Δαμπιατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Εδοξαμπάνη
5 mg δις ημερησίως	150 mg ή 110 mg δις ημερησίως	15 mg ημερησίως	60 mg ημερησίως

Με οδηγία για μείωση της δόσης ανάλογα τις οδηγίες χρήσης του κάθε φαρμάκου.

Απιξαμπάνη: μείωση δοσολογίας σε 2,5mg δις ημερησίως σε ασθενείς με $\geq$ από 2 παράγοντες : crea $\geq$ 1,5mg/dl, ηλικία $\geq$ 80 έτη, σωματικό βάρος $\leq$ 60kg

Δαμπιατράνη: Τροποποίηση σε χαμηλότερη δοσολογία σε 110mg δις ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν βεραπαμίλη ή ηλικία $\geq$ 80 έτη ή HBR.

Με εξαίρεση την PIONEER AF-PCI, σε όλες τις άλλες μελέτες το δοσολογικό σχήμα που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που μελετήθηκε στις προηγούμενες μελέτες για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Supplemental Table 1. Summary of randomized trials of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants compared with warfarin therapy in patients with atrial fibrillation, with relative risk reductions of major clinical events.

	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism of action	Direct thrombin inhibitor		Anti-factor Xa inhibitor	Anti-factor Xa Inhibitor	Anti-factor Xa Inhibitor
Clinical trial acronym	RE-LY		ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Number of patients	18,113		14,264	18,201	21,105
CHADS ₂ (mean)	2.1		3.5	2.1	2.8
TTR, % (median)	67%		58%	66%	68%
Approved dose	150mg twice-daily*	110mg Twice-daily*	20mg once-daily (15mg once-daily in selected patients†)	5mg twice-daily (2.5mg twice daily in selected patients†)	60mg once daily (30mg once-daily in selected patients†)‡
Stroke or systemic embolism	0.66 (0.53-0.82)	0.91 (0.74-1.11)	0.88 (0.74-1.03)	0.79 (0.66-0.95)	0.87 (0.73-1.04)
Ischemic stroke	0.76 (0.60-0.98)	1.11 (0.89-1.40)	0.94 (0.75-1.17)	0.92 (0.74-1.13)	1.00 (0.83-1.19)
Hemorrhagic stroke	0.26 (0.14-0.49)	0.31 (0.17-0.56)	0.59 (0.37-0.93)	0.51 (0.35-0.75)	0.54 (0.38-0.77)
All-cause mortality	0.88 (0.77-1.00)	0.91 (0.80-1.03)	0.85 (0.70-1.02)	0.89 (0.80-0.998)	0.92 (0.83-1.01)
Major bleed	0.93 (0.81-1.07)	0.80 (0.69-0.93)	1.04 (0.90-1.20)	0.69 (0.60-0.80)	0.80 (0.71-0.91)
Gastrointestinal bleeding	1.50 (1.19-1.89)	1.10 (0.86-1.41)	1.39 (1.19-1.61)	0.89 (0.70-1.15)	1.23 (1.02-1.50)

Εικόνα 9. Δοσολογία NOAC στις πρώτες RCTs για την πρόληψη του εγκεφαλικού.

Πηγή: Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, A North American Perspective: 2021 Update, Dominick J. Angiolillo et al, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438 Circulation. 2021;143:583–596

Στην PIONEER AF-PCI, μελετήθηκαν δύο δοσολογίες της ριβαροξαμπάνης (και οι δύο χαμηλότερες από αυτές που είχαν καθοριστεί προηγουμένως για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου) : 15 mg ημερησίως (10 mg ημερησίως εφόσον GFR 30 - 50 mL/min) μαζί με έναν P2Y₁₂ αναστολέα και 2.5 mg δις ημερησίως με DAPT. Επομένως, η TAT με ριβαροξαμπάνη 20mg θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς δεν έχει μελετηθεί και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά αιμορραγίας.³⁴

Στη REDUAL-PCI, μελετήθηκαν δύο δοσολογικά σχήματα της δαμπιγατράνης: 150 mg δις ημερησίως και 110 mg δις ημερησίως με P2Y₁₂ αναστολέα.¹⁴ Γηραιότεροι ασθενείς (≥80 years of age) έλαβαν 110mg δαμπιγατράνης δις ημερησίως. Είναι λογικό να γίνεται χρήση των 150mg σε ασθενείς με HTR και των 110mg σε ασθενείς με HBR.¹⁴

Στην AUGUSTUS, την μεγαλύτερη RCT, η απιξαμπάνη χορηγήθηκε στην δοσολογία των 5mg δις ημερησίως (μείωση δοσολογίας σε 2,5mg δις ημερησίως σε ασθενείς με $\geq$ από 2 παράγοντες : crea $\geq$ 1,5mg/dl, ηλικία $\geq$ 80 έτη, σωματικό βάρος $\leq$ 60kg) μαζί με αναστολέα P2Y₁₂ ή DAPT.¹⁵ Η AUGUSTUS ήταν η μόνη RCT που μελέτησε τη χορήγηση NOAC (απιξαμπάνη) έναντι VKA σε ασθενείς με DAT έναντι TAT και η μόνη που μελέτησε την ασπιρίνη έναντι placebo.

Στην ENTRUST-AF-PCI , η εδοξαμπάνη δόθηκε στην δοσολογία των 60 mg ημερησίως (30 mg ημερησίως σε ασθενείς με GFR 15 με 50 mL/min, σωματικό βάρος $\leq$ 60 kg, ή συγχορήγηση δραστικών ουσιών[cyclosporine, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole]) με αναστολέα P2Y₁₂.¹⁶

1.6 Αντιαμοπεταλιακή αγωγή

Η DAPT με ασπιρίνη και αναστολέα P2Y₁₂ είναι η ναυαρχίδα της θεραπείας για την πρόληψη θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με PCI.³⁵ Όλοι οι ασθενείς, ακόμη και αυτοί με KM που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής, πρέπει να θεραπεύονται με ασπιρίνη στην περίοδο περιεπεμβατικά της PCI. Μετά από μια δόση φόρτισης 325 mg σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν ασπιρίνη, η δόση συντήρησης πρέπει να είναι 75 με 100 mg.³⁵ Η κλοπιδογρέλη είναι ο αναστολέας P2Y₁₂ εκλογής καθώς αυτή χρησιμοποιήθηκε στο μεγαλύτερο ποσοστό ($\approx$ 90%) των ασθενών που συμμετείχαν στις RCTs. Η κλοπιδογρέλη πρέπει να δίνεται σαν δόση φόρτισης 600mg ακολουθούμενη από μία δόση 75 mg ημερησίως.

Τικαγρελόρη

Αν και τα δεδομένα με την τικαγρελόρη είναι περιορισμένα, αυτή χρησιμοποιήθηκε στις RCTs (σε ποσοστά 4.3% - PIONEER AF-PCI, 12.0% - REDUAL-PCI, 6.2% - AUGUSTUS - 7.0% ENTRUST-AF-PCI). Αν και οι μελέτες ανέδειξαν αποτελεσματικότητα αυτής της αγωγής, τα ποσοστά αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερα.

Η χρήση ενός ισχυρού αναστολέα P2Y₁₂ inhibitor (πχ τικαγρελόρη) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με HTR, κυρίως ασθενείς με ACS που υποβάλλονται σε σύμπλοκη PCI και έχουν αποδεκτό αιμορραγικό κίνδυνο.¹⁷ Η τικαγρελόρη δίνεται με δόση φόρτισης 180 mg και στη συνέχεια δόση συντήρησης 90 mg δις ημερησίως. Όταν χρησιμοποιείται η τικαγρελόρη, η ασπιρίνη θα πρέπει να διακόπτεται πρόωρα στην περιεπεμβατική περίοδο.¹⁷

1.6.1 Διάρκεια TAT στις RCTs

Σε όλες τις μελέτες η χρήση της ασπιρίνης ήταν υποχρεωτική στην περίοδο περιεπεμβατικά, έτσι όλοι οι ασθενείς έλαβαν υποχρεωτικά TAT.

Ωστόσο, ο χρόνος από την PCI έως την τυχαιοποίηση ποικίλει ανάμεσα στις μελέτες. Αυτό το χρονικό περιθώριο κυμαίνεται από 0 έως 14 μέρες μετά την PCI. Συγκεκριμένα, στις 3 από τις 4 (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, ENTRUST-AF-PCI), η ασπιρίνη χρησιμοποιήθηκε κατά μέσο όρο 1 με 2 ημέρες μετά την PCI ενώ στην AUGUSTUS για 6 ημέρες.^{4,14,15,16}

Table 5. Timing of Randomization After Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in the Pivotal Randomized Trials of Patients With Atrial Fibrillation Undergoing PCI				
Timing of randomization	PIONEER AF-PCI	REDUAL-PCI	AUGUSTUS	ENTRUST-AF-PCI
Timing of randomization from PCI procedure	Within 3 days	Within 5 days	Within 14 days	Within 5 days
Median time (interquartile range) to randomization, d	1 (1 to 2)	1 (1 to 2)	6 (3 to 10)	1.9 (0.9 to 3.2)
Mean time (SD) to randomization, d	1.62 (7.98)	1.6 (1.2)	6.6 (4.19)	2.2 (1.4)

Εικόνα 10. Διάρκεια TAT στις RCTs

Πηγή: Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, A North American Perspective: 2021 Update, Dominick J. Angiolillo et al, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438 Circulation. 2021;143:583–596

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η περίοδος περί την PCI ορίζεται ως η περίοδος νοσηλείας, μέχρι το εξιτήριο του ασθενούς (συνήθως 1 – 2 ημέρες) έως 1 εβδομάδα μετά την PCI, ανάλογα με την κρίση του θεράποντα ιατρού.

Είναι σημαντικό φυσικά να συλλογιστούμε, ότι λόγω της μη – αντιστρεπτής σύνδεσης της ασπιρίνης με την COX- 1, η δράση της διαρκεί όσο η ζωή του ανεσταλμένου αιμοπεταλίου (7 με 10 ημέρες).

Δεδομένου ότι ο πρώτος μήνας μετά την PCI αποτελεί την πιο επικίνδυνη περίοδο για εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου, ειδικά σε ασθενείς με HTR, είναι λογική η παράταση της χορήγησης της ασπιρίνης έως 1 μήνα μετά την PCI, σε ασθενείς χωρίς HBR. Η μελέτη AUGUSTUS έδειξε ότι η χρήση της ασπιρίνης έως 1 μήνα αναδεικνύει μια ισορροπία ανάμεσα στις σοβαρές αιμορραγίες και στα σοβαρά ισχαιμικά συμβάντα.¹⁶ Μετά τις 30 ημέρες, η ασπιρίνη συνεχίζει να αυξάνει τις αιμορραγίες, χωρίς να μειώνει σημαντικά τις θρομβώσεις. Έτσι, η χορήγηση της ασπιρίνης πέραν του μηνός δεν ενδείκνυται.

1.6.2 Διάρκεια αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Η διάρκεια της DAT (δηλαδή του αναστολέα P2Y12 μαζί με το NOAC) διαρκεί για 1 έτος.²² Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι η παράταση στη χρήση αντιαιμοπεταλιακού πέραν του έτους δεν προσφέρει επιπλέον όφελος όσον αφορά το θρομβωτικό κίνδυνο

των ασθενών, αλλά αυξάνει τις αιμορραγίες³⁶⁻³⁸. Αυτό καταδεικνύει και μια πρόσφατη μελέτη, η AFIRE (Atrial Fibrillation and Ischemic Events With Rivaroxaban in Patients With Stable Coronary Artery Disease), η οποία τερματίστηκε νωρίς λόγω της αυξημένης θνητότητας στους ασθενείς που λάμβαναν επιπλέον SAPT συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη μετά το έτος.³⁸

Ωστόσο, υπάρχει διαμάχη στο γεγονός ότι ασθενείς HTR (πχ ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης stent) εξαιρέθηκαν από τη μελέτη και ως εκ τούτου το όφελος από την παράταση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πέραν του έτους μπορεί να βρίσκει λογική σε ασθενείς με HTR. Θα πρέπει πιθανώς να εξεταστεί η παράταση της SAPT μαζί με το NOAC πέραν του έτους σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για επανειλημμένες θρομβώσεις και χωρίς HBR.

Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με HBR και χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο είναι λογική η διακοπή της DAT στους 6 μήνες και ο ασθενής να παραμένει σε αγωγή με NOAC, σε πλήρη δοσολογία για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου.

Έτσι εάν ο ασθενής λάμβανε χαμηλή δοσολογία NOAC, όπως προτείνεται στη μελέτη PIONEER AF-PCI με τη ριβαροξαμπάνη, ο ασθενής εν συνεχεία θα τεθεί σε πλήρη δοσολογία (20 mg ημερησίως; 15 mg ημερησίως σε GFR 15 - 50 mL/min).

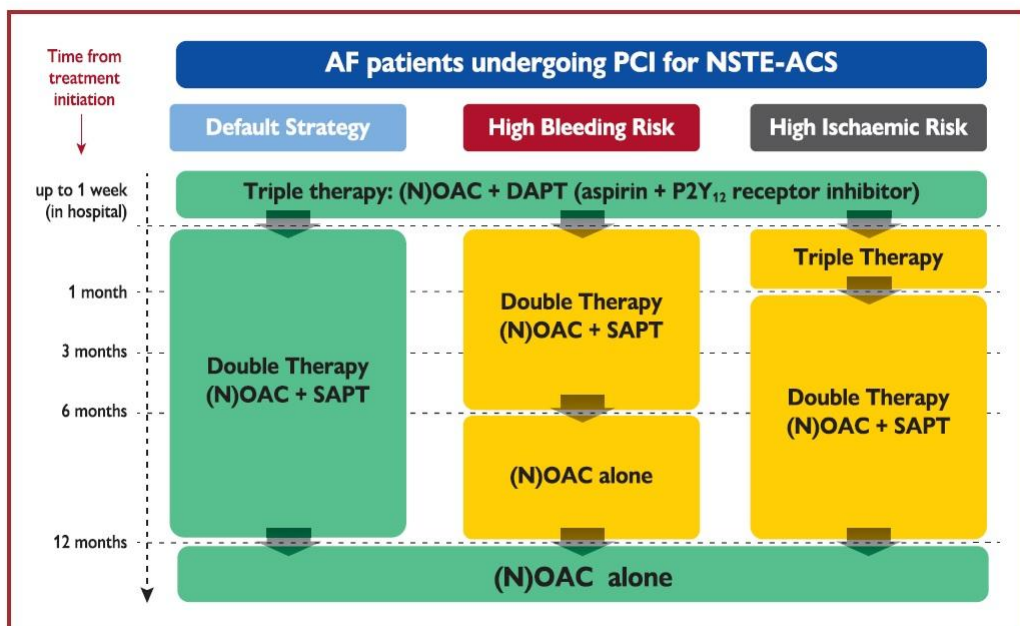
1.7 Κατευθυντήριες οδηγίες Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (Guidelines)

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες που ανακοίνωσε η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία το 2020 για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST (N-STEMI)¹⁸:

TAT (DAPT με ασπιρίνη και έναν αναστολέα P2Y₁₂ και NOAC) πρέπει να δίνεται σε όλους τους ασθενείς στην περιεπεμβατική περίοδο μέχρι την ημέρα του εξιτηρίου είτε μέχρι μια εβδομάδα μετά την PCI, μετά την οποία η συνήθης πρακτική είναι να διακόπτεται η ασπιρίνη και να συνεχίζεται το NOAC μαζί με αναστολέα P2Y₁₂ (κυρίως κλοπιδογρέλη) (DAT).

Ωστόσο, σε ασθενείς με HTR όπως ορίζεται στην εικόνα 8 και χωρίς HBR συστήνεται η παράταση της TAT έως ένα μήνα.

Η DAT στη συνέχεια πρέπει να δίνεται για 6 έως 12 μήνες, διάρκεια η οποία εξατομικεύεται σύμφωνα με τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο του κάθε ασθενή και την ύπαρξη ή όχι ACS. Σε ασθενείς με HBR γίνεται διακοπή της DAT στους 6 μήνες. Μετά το πέρας αυτού του διαστήματος, ο ασθενής παραμένει σε αντιπηκτική αγωγή από το στόμα. Οι ανωτέρω οδηγίες συνοψίζονται στην Εικόνα 11.



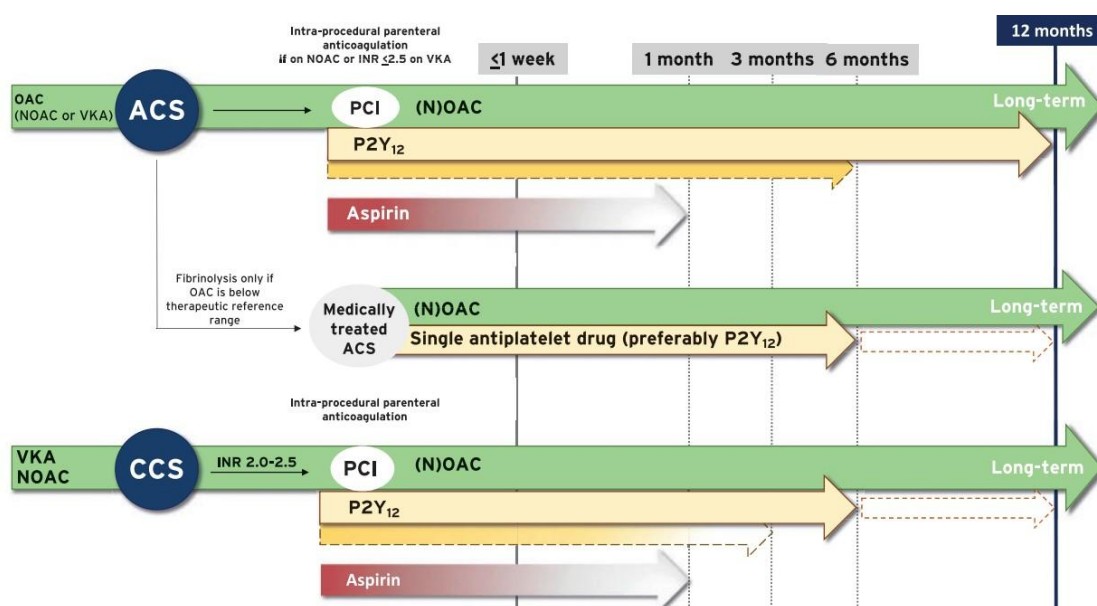
©ESC 2020

Εικόνα 11. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI μετά από NSTEMI-ACS.

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Ενώ στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Κολπικής Μαρμαρυγής του 2020 αναφέρονται οι οδηγίες για τα CCS, όπου γίνεται σύσταση για παραμονή σε TAT με DAPT και NOAC για 1 εβδομάδα και παράταση έως ένα μήνα σε περίπτωση HTR και συνέχιση με DAT για 6 μήνες, όπου και γίνεται διακοπή του αναστολέα P2Y₁₂ και συνέχιση με NOAC μόνο του.

Σε περίπτωση HBR, συστήνεται η παραμονή σε DAT για 3 μήνες, δηλαδή πρόωγη διακοπή του αναστολέα P2Y₁₂. Ο ασθενής παραμένει εν συνεχεία σε NOAC για πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου.



Εικόνα 12. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΜ και ΣΝ.

Πηγή: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation), doi.org/10.193/eurheartj/ehaa612

Δοσολογία Φαρμάκων

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, τόσο για την DAT όσο και την TAT προτείνεται η χρήση απιξαμπάνης 5mg δις ημερησίως, ριβαροξαμπάνης 15mg ή 20mg άπαξ ημερησίως και δαμπιγατράνης 110mg ή 150mg δις ημερησίως. Συστήνεται η μείωση της δοσολογίας του NOAC σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με HBR σύμφωνα με τα κριτήρια του Academic Research Consortium για τον υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (ARC – HBR), όπως ορίζονται στην Εικόνα 7.

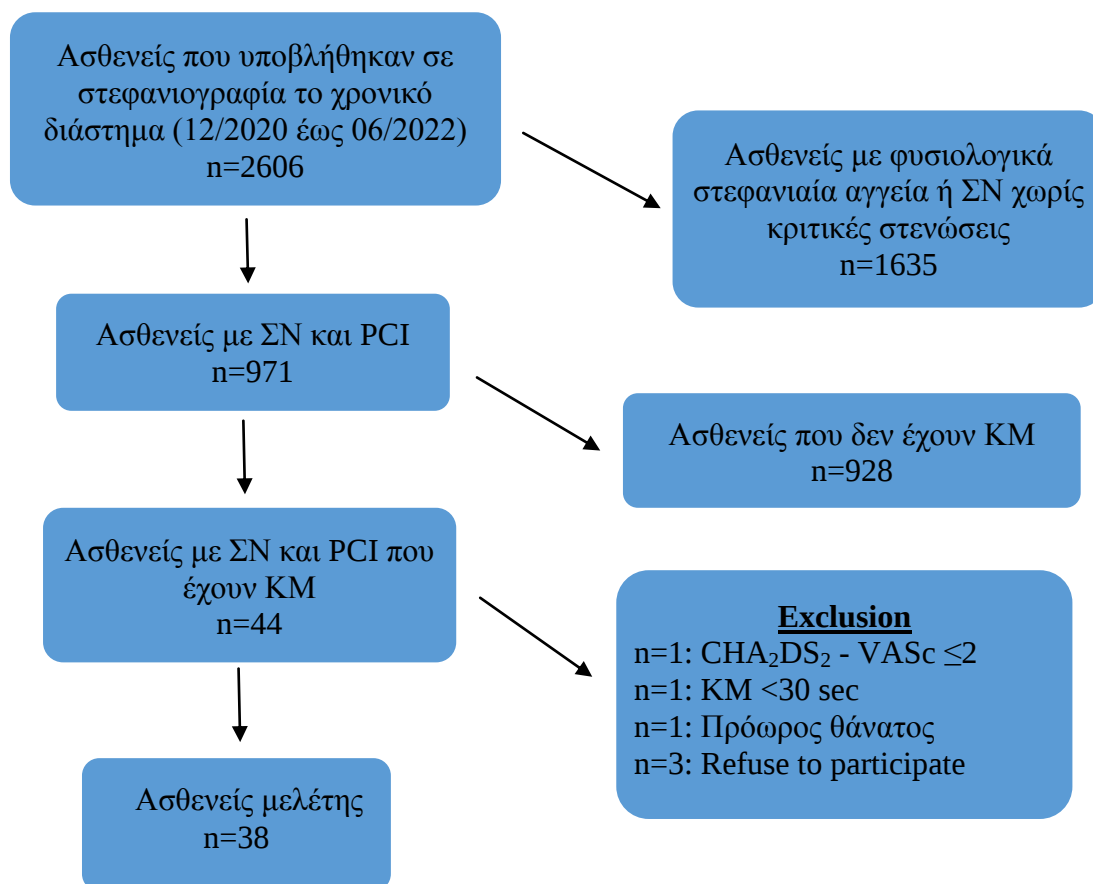
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος της παρούσας κλινικής μελέτης είναι να σχολιάσει τη στρατηγική που ακολουθείται σε έναν Ελληνικό Νοσοκομείο σχετικά με τη διάρκεια της TAT σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI και να γίνει σύγκριση αυτής με την ιδανική διάρκεια TAT, όπως ορίζεται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας. Παράλληλα, σκοπός της είναι να καταγράψει τις αιμορραγικές και θρομβωτικές επιπλοκές σε τέτοιους ασθενείς σε διάστημα έως 6 μήνες, και να τις συσχετίσει με την TAT και την διάρκεια αυτής, τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο του κάθε ασθενούς, τη δοσολογία του αντιπηκτικού και τη βαρύτητα της ΣΝ.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών



Κριτήρια εισόδου: Ασθενείς με ΣΝ που υποβλήθηκαν σε PCI και έχουν ΚΜ.

Κριτήρια αποκλεισμού: Ασθενείς με CHA₂DS₂ – VASc ≤2 για γυναίκες/ ≤1 για άντρες, ασθενείς με χρονική διάρκεια ΚΜ <30 sec, που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή για πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου και ασθενείς που δεν ήθελαν να συμμετέχουν.

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Πρόκειται λοιπόν για μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ΚΜ που υποβλήθηκαν σε PCI στο αιμοδυναμικό εργαστήριο στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Γ. Παπανικολάου είτε στα πλαίσια κάποιου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS) είτε στα πλαίσια σταθερής στεφανιαίας νόσου (CCS).

Συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 2606 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο στο αιμοδυναμικό εργαστήριο από το χρονικό διάστημα 12/2020 έως 6/2022. Συλλέχθηκαν ασθενείς που είτε είχαν υποβληθεί σε προγραμματισμένο στεφανιογραφικό έλεγχο είτε στα πλαίσια κάποιου ACS και έκαναν PCI (n=971). Από αυτούς μελετήθηκαν οι ασθενείς που είχαν KM (n=38), αριθμός ο οποίος αντιστοιχεί στο 4% των ασθενών με ΣΝ και PCI.

Αρχικά μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, και πιο συγκεκριμένα το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), το κλάσμα εξώθησης (Ejection Fraction – EF), ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος μέσω του CHA₂DS₂-VASc Score, η νεφρική λειτουργία μέσω του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate – GFR), ο αιμορραγικός κίνδυνος μέσω των κριτηρίων ARC-HBR (Εικόνα 7), ο θρομβωτικός κίνδυνος όπως ορίζεται στα Guidelines (Εικόνα 8), η βαρύτητα της ΣΝ, η επιλογή της ουσίας αντιπηκτικού και η δοσολογία αυτού.

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η διάρκεια της TAT μετά την PCI, σύμφωνα με τις οδηγίες που δόθηκαν σε κάθε ασθενή από τον θεράποντα ιατρό κατά τη νοσηλεία του και έγινε σύγκριση αυτής την ιδανική διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής, όπως αυτή ορίζεται από τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας.

Μετά το πέρας 6 – 12 μηνών από την PCI, έγινε τηλεφωνική επικοινωνία με τους ασθενείς και μετά από συγκατάθεση τους, τους ζητήθηκε να συμπληρώσουν ερωτηματολόγιο (επισυνάπτεται στο παράρτημα στο τέλος της εργασίας) με σκοπό την διερεύνηση των αιμορραγικών και θρομβωτικών επιπλοκών σε διάστημα 7 ημερών (μίας εβδομάδας), ενός μήνα και μετά τον μήνα έως 6 μήνες μετά την PCI. Μελετήθηκε συγκεκριμένα η εμφάνιση μείζονος, ελάσσονος ή κλινικά σημαντικής ελάσσονος αιμορραγίας και η εμφάνιση κάποιου μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα.

Κατόπιν έγινε συσχέτιση των αιμορραγικών επιπλοκών με την TAT, την διάρκεια αυτής, τον αιμορραγικό κίνδυνο των ασθενών και την δοσολογία του NOAC. Ενώ έγινε συσχέτιση των θρομβωτικών επιπλοκών με την TAT, την διάρκεια αυτής, τον θρομβωτικό κίνδυνο, τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο καθώς και τη βαρύτητα της ΣΝ.

2.4 Ορισμοί

Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ): η παρουσία υπερκοιλιακής ταχυαρρυθμίας με άρρυθμη κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα και η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή αυτής για τουλάχιστον 30 sec σε ασθενείς με $CHA_2DS_2 - VASc \geq 2$ για τους άντρες και ≥ 3 για τις γυναίκες.

Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ): η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στις επικαρδιακές αρτηρίες. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κατηγορίες, σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST (NST- ACS), σε ασθενείς με STEMI και ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (CCS).

Διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων - Percutaneous Coronary Intervention (PCI): η τοποθέτηση νέας γενιάς stent- DES με σκοπό την επαναγγείωση και την αποκατάσταση της στεφανιαίας κυκλοφορίας είτε στα πλαίσια ACS είτε στα πλαίσια CCS.

Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ): η χρόνια μεταβολική νόσος που συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ): η ύπαρξη σταθερά αυξημένης αρτηριακής πίεσης με τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 140 και/ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 90 mmHg. Εδώ συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή.

Κλάσμα εξώθησης (EF): Έγινε ταξινόμηση αναλόγως του κλάσματος εξώθησεως σε τρεις κατηγορίες ασθενών με $EF \geq 50\%$, $EF 40-49\%$, $EF < 40\%$.

$CHA_2DS_2 - VASc$ Score: Έγινε ταξινόμηση των ασθενών σε τρεις κατηγορίες θρομβοεμβολικού κινδύνου, σε μέτριου θρομβοεμβολικού κινδύνου με score 2 έως 4 ($< 5\%$ πιθανότητα θρόμβωσης), σε υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου με score 5 έως 6 (5 - 10% πιθανότητα θρόμβωσης), και σε πολύ υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου με score 7+ ($> 10\%$ πιθανότητα θρόμβωσης).

GFR (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης) : Υπολογίστηκε με την εξίσωση Cockcroft- Gault και οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 5 στάδια: Stage 1 (> 90 ml/min), Stage 2 (60-89ml/min, Stage 3 (30-59ml/min), Stage 4 (15 - 29ml/min), Stage 5 (< 15 ml/min)

High bleeding risk (HBR): ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος σύμφωνα με τα κριτήρια του ARC-HBR, στην Εικόνα 7.

High Thrombotic risk (HTR): η παρουσία σύμπλοκης στεφανιαίας νόσου και ενός επιπλέον κριτηρίου όπως αναφέρεται στην Εικόνα 8.

Αντιπηκτική αγωγή: Έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την ουσία της αντιπηκτικής αγωγής (απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, δαμπιγατράνη).

Δοσολογία NOAC: Έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε τρεις κατηγορίες, σε ασθενείς που έλαβαν τη σωστή δοσολογία αντιπηκτικού, σε ασθενείς που έλαβαν μειωμένη δοσολογία αντιπηκτικού και ασθενείς που έλαβαν αυξημένη δοσολογία αντιπηκτικού.

TAT (Τριπλή αγωγή): ορίζεται η λήψη DAPT και NOAC.

DAT (Διπλή αγωγή): ορίζεται η λήψη SAPT (κλοπιδογρέλη) και NOAC.

DAPT (Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή): ορίζεται η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη.

Για τις αιμορραγικές επιπλοκές χρησιμοποιήθηκαν οι ορισμοί του ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis):

- **Μείζων αιμορραγία (Major bleeding):**
 - Θανατηφόρα αιμορραγία και/ ή
 - Συμπτωματική αιμορραγία σε κριτική περιοχή ή όργανο, όπως ενδοκράνια, ενδοσπονδυλική, ενδοοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος) και/ή
 - Αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδο 2g/dl ή περισσότερο ή οδηγεί σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων ολικού αίματος ή συμπτωμένων ερυθρών.
- **Ελάσσων αιμορραγία (Minor bleeding):** Όλες οι μη μείζονες αιμορραγίες ορίζονται ελάσσονες αιμορραγίες. Αυτές ταξινομούνται σε αυτές που είναι κλινικά σημαντικές και μη.
- **Κλινικά σημαντική ελάσσων αιμορραγία (Clinical Relevant Minor Bleeding – CRMB):** είναι μια οξεία ή υποξεία αιμορραγία που δεν πληροί τα κριτήρια της μείζονος αιμορραγίας αλλά χρήζει κλινικής απάντησης, που

οδηγεί σε ένα από τα παρακάτω: 1) Επίσκεψη σε νοσοκομείο 2) μια ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση για την αιμορραγία 3) μια αλλαγή στην αντιθρομβωτική αγωγή (όπως την προσωρινή ή οριστική διακοπή του φαρμάκου)

Για τις θρομβωτικές επιπλοκές χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω ορισμός:

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάματα - Major adverse cardiac events (MACE) ορίζονται ως ο ολικός καρδιαγγειακός θάνατος, το μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Δεν συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη οι επανανοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή η προγραμματισμένη επαναγγείωση με PCI.

2.5 Στατιστική ανάλυση

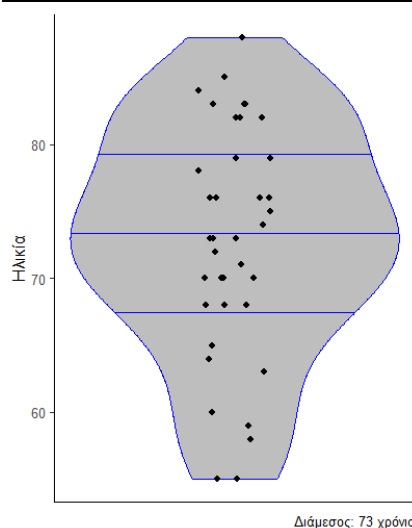
Συχνότητες και σχετικές συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή ποιοτικών μεταβλητών, ενώ η διάμεσος και το εύρος για την περιγραφή των αριθμητικών. Για την οπτική απεικόνιση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν violin γραφήματα, πίτες (pie), ντόνατ (doughnut), καθώς και ραβδογράμματα (barplots). Για τον έλεγχο συσχετίσεων μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το τεστ του Fisher (Fisher's exact test) και για τα διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιήθηκε η Διωνυμική κατανομή. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%. Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με χρήση της γλώσσας R (Έκδοση 4.1.3), ενώ τα γραφήματα έγιναν τόσο μέσω της R (χρησιμοποιώντας τη βιβλιοθήκη ggplot2) όσο και με το Excel.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης. Πρόκειται για 38 ασθενείς, εκ των οποίων 28 άντρες και 10 γυναίκες. Εμφανίζουν ΑΥ σε ποσοστό 73.7% και ΣΔ σε ποσοστό 31.6%. Είναι κατά κύριο λόγο μετρίου θρομβοεμβολικού κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο με CHA₂DS₂-VASc score 1-4 (σε ποσοστό 65.8%) και έχουν νεφρική λειτουργία Stage 2 σε ποσοστό 44.7% ενώ Stage 3 σε ποσοστό 34.2%.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών			
Χαρακτηριστικό	Κατηγορία	N	%
Φύλο	Άρρεν	28	73.7
	Θήλυ	10	26.3
Κάπνισμα	Ναι	13	34.2
	Όχι	9	23.7
	Πρώην καπνιστής	16	42.1
Αρτηριακή Υπέρταση	Ναι	28	73.7
	Όχι	10	26.3
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ναι	12	31.6
	Όχι	26	68.4
Κλάσμα εξωθήσεως	<40%	6	15.8
	40-49%	5	13.2
	≥50%	27	71.1
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2-4	25	65.8
	5-6	11	28.9
	≥7	2	5.3
GFR	Stage 1 (>90ml/min)	7	18.4
	Stage 2 (60-89ml/min)	17	44.7
	Stage 3 (30-59ml/min)	13	34.2
	Stage 4 (15 - 29ml/min)	1	2.6



ΗΛΙΚΙΑ

Είναι ασθενείς με εύρος ηλικίας από 55 έως 88 έτη και διάμεσο τα 73 έτη.

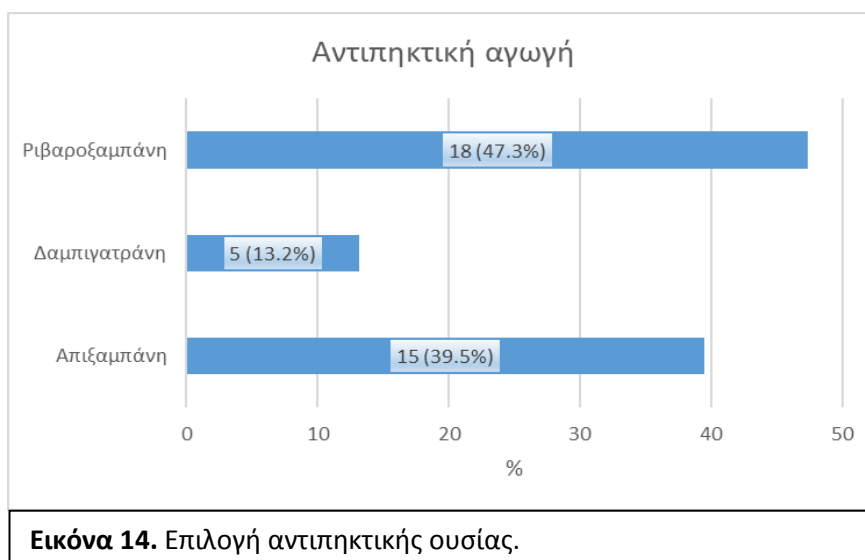
Εικόνα 13. Ταξινόμηση ηλικίας ασθενών.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν TAT με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη και DAT με κλοπιδογρέλη. Κανείς ασθενής δεν έλαβε τικαγρελόρη ή κάποιο άλλο αντιαιμοπεταλιακό.

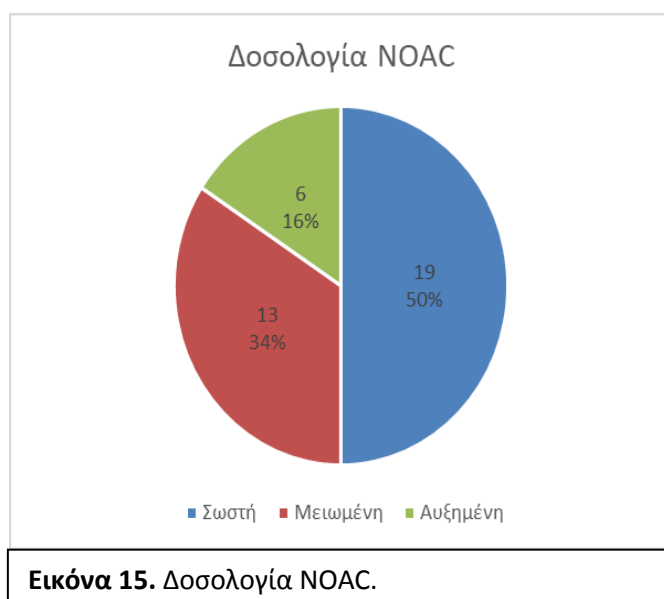
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με NOAC και συγκεκριμένα ριβαροξαμπάνη σε ποσοστό 47.3%, δαμπιγατράνη σε ποσοστό 13.2% και απιξαμπάνη σε ποσοστό 39.5%. Κανείς ασθενής δεν έλαβε VKA.



ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ NOAC

Κατά τη διάρκεια της TAT έλαβαν τη σωστή δοσολογία NOAC σε ποσοστό 50% , σε αυξημένη δοσολογία σε ποσοστό 16% (ασθενείς με HBR που έλαβαν κανονική δοσολογία NOAC στην TAT) και σε μειωμένη δοσολογία σε ποσοστό 34% (ασθενείς χωρίς HBR που έλαβαν μειωμένη δοσολογία NOAC στην TAT).



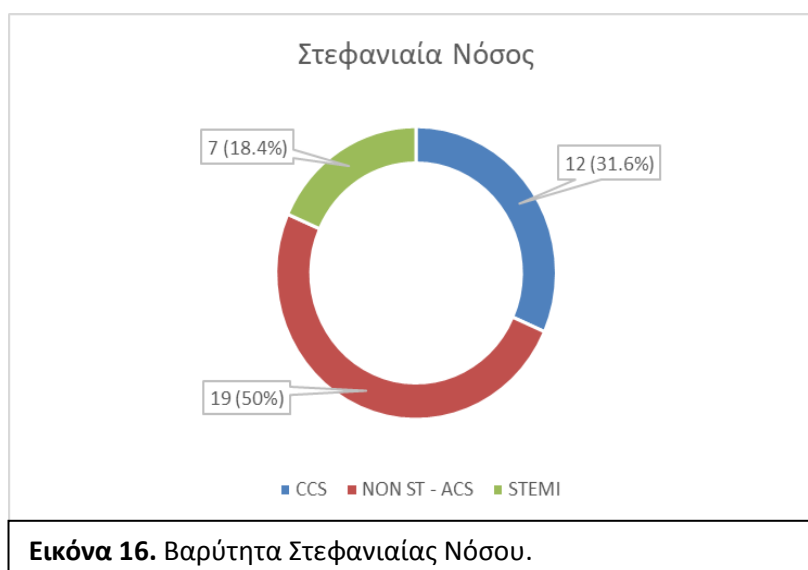
Πιο συγκεκριμένα, στον πίνακα 2 φαίνεται η κατανομή των παραπάνω ασθενών ανάλογα με το αντιπηκτικό που έλαβαν.

Πίνακας 2. Δοσολογία NOAC στην TAT ανάλογα με το αντιπηκτικό			
Αντιπηκτικό	Σωστή	Αυξημένη	Μειωμένη
Απιξαμπάνη	9 (60%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)
Δαμπιγατράνη	2 (40%)	0 (0%)	3 (60%)
Ριβαροξαμπάνη	8 (44.4%)	2 (11.2%)	8 (44.4%)

Στον Πίνακα 3 φαίνεται η κατανομή των ασθενών με αυξημένο αιμορραγικό και αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Συγκεκριμένα, το 39.5% ήταν ασθενείς με HBR, το 55.3% ήταν ασθενείς με HTR ενώ το 26.1% ήταν ασθενείς τόσο με HBR όσο και HTR.

Πίνακας 3. Αιμορραγικός και Θρομβωτικός Κίνδυνος	N	%
HBR	15	39.5%
HTR	21	55.3%
HTR και HBR	10	26.3%
Χωρίς HBR/HTR	12	31.6%

Όσον αφορά τη βαρύτητα της ΣΝ, πρόκειται για ασθενείς με Non ST- ACS σε ποσοστό 50%, STEMI σε ποσοστό 18.4% και CCS σε ποσοστό 31.6%.

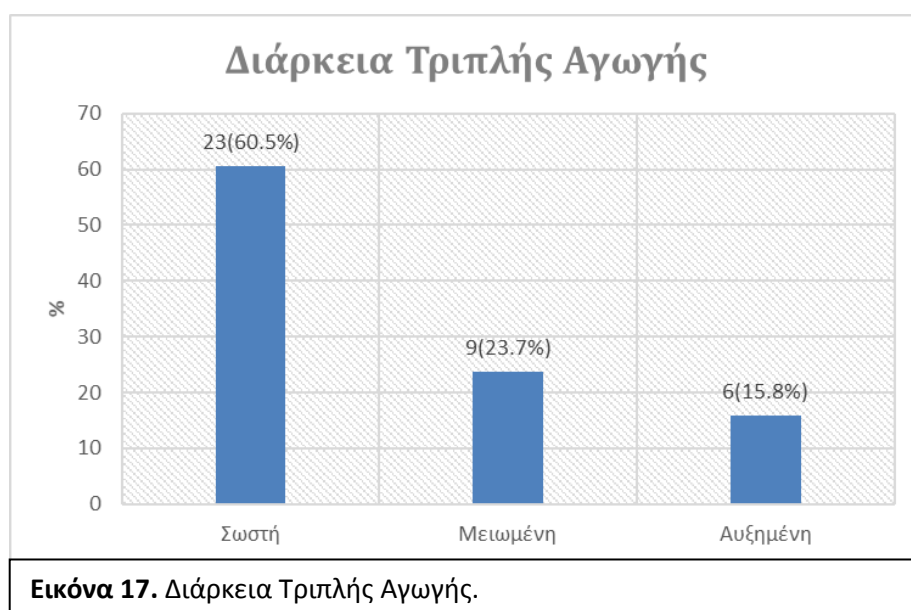


3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων

3.2.1 Διάρκεια Τριπλής αγωγής

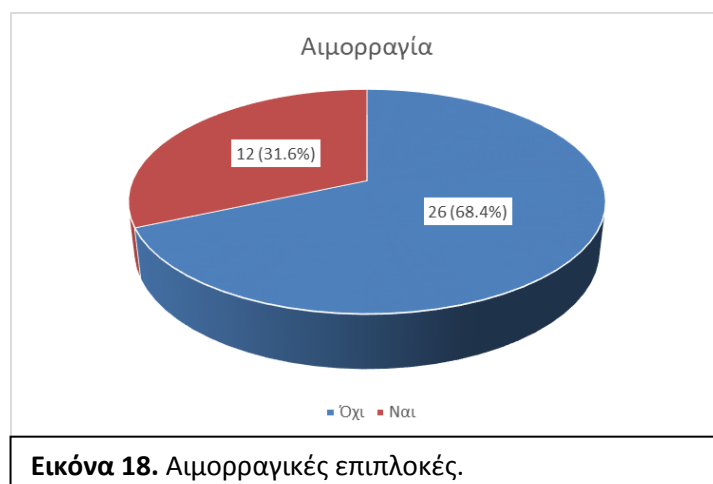
Από την σύνοψη των αποτελεσμάτων που αφορούν τη διάρκεια της TAT όπως αυτή καθορίζεται από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, διαπιστώνουμε ότι το 60.5% των ασθενών μας έλαβαν τη σωστή διάρκεια TAT, είτε αυτή ήταν για μια εβδομάδα είτε ήταν για ένα μήνα. Ωστόσο, 9 ασθενείς (23.7%) έλαβαν για μια εβδομάδα ενώ έπρεπε να λάβουν για 1 μήνα (ασθενείς δηλαδή με HTR που υποθεραπεύτηκαν) και 6 ασθενείς (15.8%) έλαβαν για ένα μήνα ενώ έπρεπε να λάβουν για 1 εβδομάδα (ασθενείς χωρίς HTR που υπερθεραπεύτηκαν).

Τα αποτελέσματα διακρίνονται και στην Εικόνα 17.

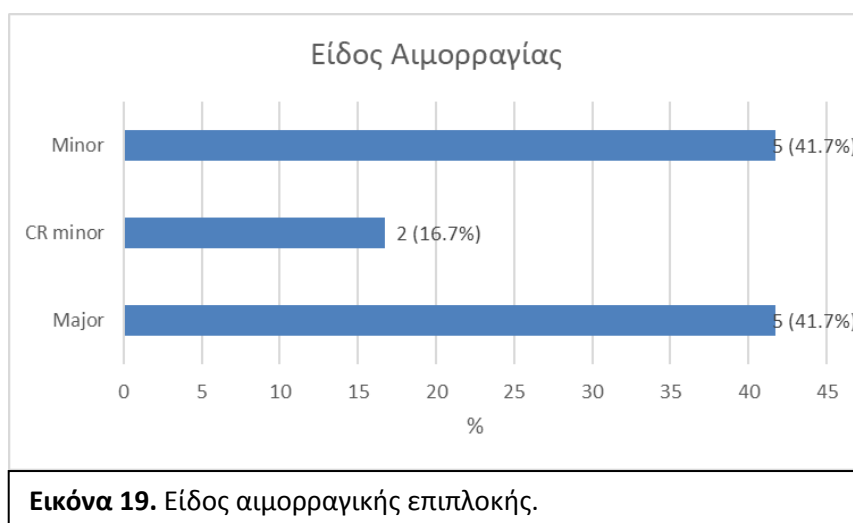


3.2.2 Αιμορραγικές επιπλοκές

Από την μελέτη των αιμορραγικών επιπλοκών διαπιστώθηκε ότι 12 ασθενείς από τους 38 εμφάνισαν αιμορραγική επιπλοκή (31.6%) έναντι 26 ασθενών που δεν εμφάνισε αιμορραγία (68.4%).



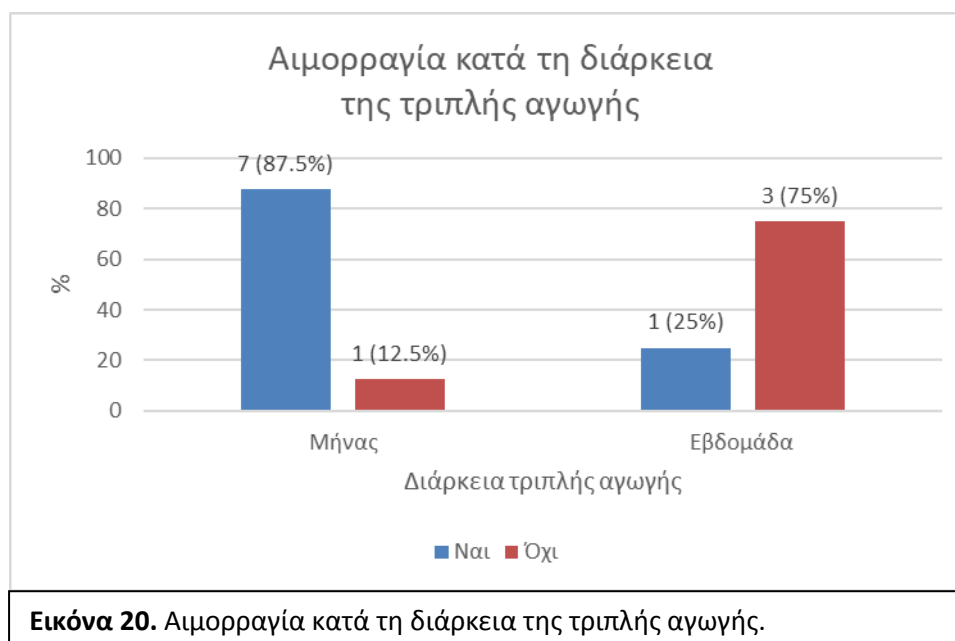
Από τους 12 ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγία, οι 5 εμφάνισαν Minor bleeding, οι 2 εμφάνισαν Clinical Relevant Minor Bleeding – CRMB και οι 5 εμφάνισαν Major bleeding.



Συσχέτιση της αιμορραγίας με την TAT

Παρατηρείται ότι από τους 12 ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγία, αυτή εμφανίστηκε στους 8 ασθενείς (66.7%) κατά τη διάρκεια της TAT, και στους 4 (33.3%) ασθενείς κατά τη διάρκεια της DAT. Το 21% των συνόλου των ασθενών αιμορράγησε υπό TAT (8 στους 38 ασθενείς).

Εκτιμάται ότι από τα άτομα που θα αιμορραγήσουν το 34.9%-90.1% (CI 95%) θα είναι υπό TAT.



Πίνακας 4. Αιμορραγία και TAT				
TAT	N	%	RR	P
Ναι	8	21	2	0.39
Όχι	4	10.5	1	

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 4 διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι διπλάσιος υπό TAT σε σχέση με DAT. Ωστόσο, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δυο παραμέτρων (p value 0.39).

Συσχέτιση της αιμορραγίας με τη διάρκεια της TAT

Πίνακας 5. Αιμορραγία και Διάρκεια TAT				
Διάρκεια TAT	N	%	RR	P
Αυξημένη	1	16.7	1	0.99
Όχι	7	21.9	1.31	

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 5 διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι 24% μικρότερος σε ασθενείς που έλαβαν λανθασμένα αυξημένη διάρκεια TAT. Ωστόσο, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δύο παραμέτρων (p value 0.99).

Συσχέτιση αιμορραγίας με τον αιμορραγικό κίνδυνο

Πίνακας 6. Αιμορραγία και HBR				
HBR	N	%	RR	p
Ναι	6	40	1.54	0.48
Όχι	6	26.1	1	

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 6 διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας σε κάποιον έχει HBR είναι 54% μεγαλύτερος σε σχέση με κάποιον που δεν έχει HBR. Ωστόσο, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δυο παραμέτρων (p value 0.48).

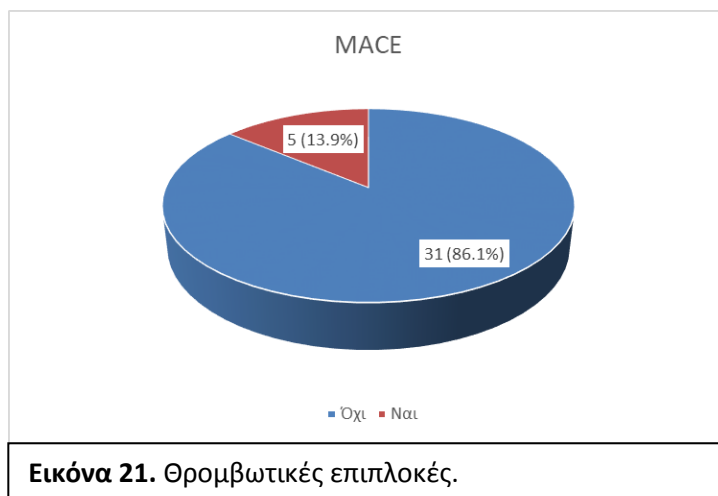
Συσχέτιση αιμορραγίας με τη δοσολογία του NOAC.

Πίνακας 7. Αιμορραγία και δοσολογία NOAC				
Δοσολογία NOAC	N	%	RR	p
Σωστή	5	26.3	1	0.89
Μειωμένη	5	38.5	1.46	
Αυξημένη	2	33.3	1.27	

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 7 διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς που έλαβαν μειωμένη δοσολογία NOAC έχουν 46% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αιμορραγία, ενώ αυτοί που παίρνουν αυξημένη δοσολογία NOAC έχουν 27% μεγαλύτερη πιθανότητα να αιμορραγήσουν, σε σχέση με όσους παίρνουν σωστή δοσολογία. Επίσης δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δυο παραμέτρων (p value 0.89).

3.3.3 Θρομβωτικές επιπλοκές

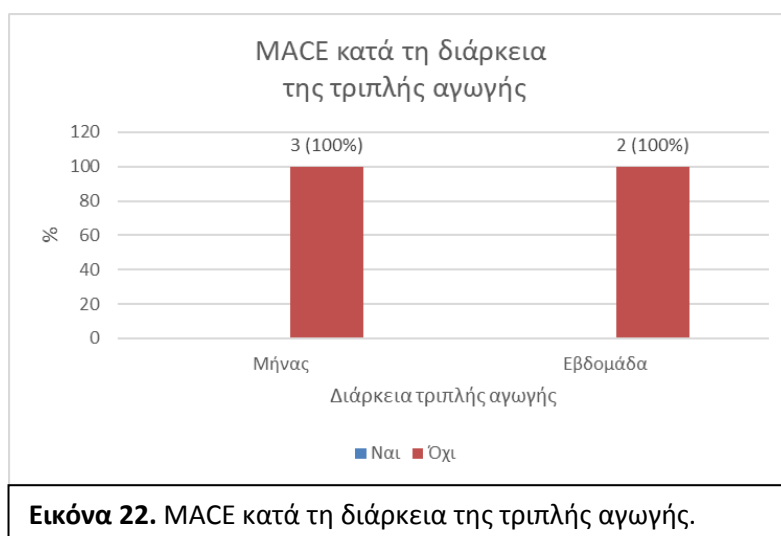
Από τη μελέτη των θρομβωτικών επιπλοκών διαπιστώθηκε ότι 5 ασθενείς από τους 38 εμφάνισαν MACE (13.9%) έναντι 86.1% που δεν εμφάνισαν κάποια θρομβωτική επιπλοκή.



Εικόνα 21. Θρομβωτικές επιπλοκές.

Συσχέτιση των MACE με την TAT

Παρατηρείται ότι από τους 5 ασθενείς που εμφάνισαν MACE, και οι 5 το εμφάνισαν μετά την διακοπή της TAT. Εκτιμάται ότι από τα άτομα που θα εμφανίσουν MACE το 47.8%-100% (CI 95%) θα είναι μετά τη διακοπή της TAT.



Εικόνα 22. MACE κατά τη διάρκεια της τριπλής αγωγής.

Πίνακας 8. MACE και TAT

TAT	N	%	RR	p
Ναι	0	0%	-	0.054
Όχι	5	13.2%	-	

Ο λόγος κινδύνου εδώ δεν μπορεί να υπολογιστεί λόγω μη ύπαρξης συμβαμάτων υπό TAT.

Συσχέτιση των MACE με τη διάρκεια της TAT

Πίνακας 9. MACE και Διάρκεια TAT				
Διάρκεια TAT	N	%	RR	p
Μειωμένη	1	11.1	1	0.99
Όχι	4	13.8	1.23	

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 9, διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος για MACE είναι 19% μικρότερος σε ασθενείς που έλαβαν λανθασμένα μειωμένη διάρκεια TAT. Ωστόσο, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δυο παραμέτρων (p value 0.99).

Συσχέτιση των MACE με το θρομβωτικό κίνδυνο

Πίνακας 10. MACE και Θρομβωτικός κίνδυνος				
HTR	N	%	RR	p
Όχι	1	6.7	1	0.38
Ναι	4	19	2.84	

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 10 διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος για MACE σε ασθενείς με HTR είναι 2.84 φορές μεγαλύτερος από αυτούς που δεν έχουν HTR. Επίσης, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δυο παραμέτρων (p value 0.38).

Συσχέτιση των MACE με το θρομβοεμβολικό κίνδυνο

Πίνακας 11. MACE και Θρομβοεμβολικός κίνδυνος				
CHA₂ DS₂ -VASc	N	%	RR	p
1-4	2	8.7	1	0.33
5-7	3	23.1	2.66	

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 11 διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος για MACE σε ασθενείς με CHA₂ DS₂ -VASc ≥ 5 είναι 2.66 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με κάποιον που έχει CHA₂ DS₂ -VASc 1-4. Ωστόσο, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δυο παραμέτρων (p value 0.33).

Συσχέτιση των MACE με τη βαρύτητα της Στεφανιαία Νόσου

Πίνακας 12. MACE και Βαρύτητα Στεφανιαίας Νόσου				
Στεφανιαία Νόσος	N	%	RR	p
CCS	3	27.3	1	0.15
NON-ST – ACS / STEMI	2	8	0.29	

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 12 διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος για MACE σε ασθενείς με NON-ST ACS/STEMI είναι 71% λιγότερο απ' ότι στα CCS. Επίσης, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δυο παραμέτρων (p value 0.15).

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

4.1 Αποτελέσματα μελέτης

Αντιαμοπεταλιακή αγωγή

Από τα αποτελέσματα της μελέτης παρατηρείται ότι οι ασθενείς στο σύνολο τους έλαβαν κλοπιδογρέλη και όχι τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη, κάτι που είναι σύμφωνο με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, όπου η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη αντενδείκνυνται στην TAT (ένδειξη III). Βέβαια, η DAT με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με μέτριο ή αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent αντί της TAT (ένδειξη IIb), ωστόσο κανείς από τους ασθενείς της μελέτης δεν αξιολογήθηκε με το παραπάνω κριτήριο και δεν έλαβε DAT με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη.

DAT (with an OAC and either ticagrelor or prasugrel) may be considered as an alternative to TAT (with an OAC, aspirin, and clopidogrel) in patients with a moderate or high risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used.	IIb	C
The use of ticagrelor or prasugrel as part of TAT is not recommended.	III	C

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Αντιπηκτική αγωγή

Το σύνολο των ασθενών μας σωστά έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με NOAC έναντι VKA, καθώς ήταν ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ, κάτι το οποίο είναι σύμφωνο με το σύνολο των τελευταίων RCTs.

Stroke prevention is recommended to AF patients with ≥ 1 non-sex CHA ₂ DS ₂ -VASc stroke risk factors (score of ≥ 1 in males or ≥ 2 in females). For patients with ≥ 2 non-sex stroke risk factors, OAC is recommended. ^{255–259}	I	A
--	---	---

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Όσον αφορά την επιλογή της αντιπηκτικής ουσίας βλέπουμε μια σαφή υπεροχή της ριζαροξαμπάνης - 47.3%, και της απιξαμπάνης- 39.5% σε αυτούς τους ασθενείς. Πρέπει να σχολιαστεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή ήδη κατά την προσέλευση τους στο Νοσοκομείο, οπότε η διαφορά στην επιλογή της θεραπευτικής ουσίας δεν αποτελεί δική μας θεραπευτική προσέγγιση. Ωστόσο, μια υπεροχή της ριβαροξαμπάνης, η οποία δίνεται άπαξ ημερησίως, ίσως οφείλεται στην ανάγκη για καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν TAT. Αξίζει να επισημανθεί η απουσία RCTs που συγκρίνουν τα NOAC μεταξύ τους, οπότε δεν μπορεί να δικαιολογηθεί η επιλογή κάποιας συγκεκριμένης ουσίας στη μελέτη.

Όσον αφορά τη δοσολογία του NOAC, φαίνεται μια τάση να υποθεραπεύουμε τους ασθενείς για το θρομβοεμβολικό κίνδυνο, καθώς το 34% (n=13) των ασθενών έλαβε

μειωμένη δοσολογία NOAC κατά τη διάρκεια της TAT. Αυτοί ήταν ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν HBR, οπότε μπορούσαν να λάβουν NOAC σε πλήρη δοσολογία. Ωστόσο, λόγω του φόβου της αιμορραγίας φάνηκε να επιλέγεται πολλές φορές υποθεραπευτική δοσολογία NOAC. Ενώ το 16% (n=6) των ασθενών έλαβαν αυξημένη δοσολογία NOAC, δηλαδή ήταν ασθενείς με αυξημένο HBR που έπρεπε να λάβουν μειωμένη δοσολογία και έλαβαν κανονική δοσολογία NOAC.

Από την ανάλυση βέβαια των δοσολογιών ανάλογα με το αντιπηκτικό, παρατηρείται ότι αυτοί που υποθεραπεύτηκαν ήταν κυρίως ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 15mg έναντι 20mg. Αυτό ίσως εξηγείται από το γεγονός ότι η TAT με ριβαροξαμπάνη των 20mg δεν μελετήθηκε στη μελέτη PIONEER AF-PCI, ακόμη και αν περιλαμβάνεται στις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες και ίσως αυτό να αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα για τη χρήση της κανονικής δοσολογίας στους ασθενείς μας.

When rivaroxaban is used and concerns about HBR prevail over stent thrombosis or ischaemic stroke, rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT.^{240,245}

Ila

B

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Οι 6 ασθενείς που έπρεπε να λάβουν μειωμένη δοσολογία NOAC λόγω HBR, αλλά έλαβαν κανονική δοσολογία είναι όπως παρατηρείται κυρίως ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη 5mg, η οποία ήταν η μόνη δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη AUGUSTUS, γεγονός που επίσης ίσως εξηγεί την επιλογή της συγκεκριμένης θεραπείας.

Ενώ από τους 5 ασθενείς που έλαβαν δαμπιγατράνη, οι 3 υποθεραπεύτηκαν, έλαβαν δηλαδή τη δοσολογία των 110mg στην TAT, ενώ δεν ήταν ασθενείς HBR. Αυτό πιθανώς να ερμηνεύεται από την αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικής αιμορραγίας στη μητρική μελέτη της δαμπιγατράνης 150mg (RE-LY) με RR 1.50 (1.19 – 1.89), που αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα για την επιλογή της στην TAT.

In patients at HBR (HAS-BLED ≥ 3), dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT to mitigate bleeding risk.²³⁸

Ila

B

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Διάρκεια τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής

Παρατηρείται από την επιλογή της διάρκειας της TAT ότι το 60.5% (N=23) των ασθενών μας έλαβαν τη σωστή διάρκεια αγωγής, είτε αυτή ήταν μια εβδομάδα είτε ένας μήνας. Γενικά, πρέπει να σχολιαστεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε τη σωστή διάρκεια αγωγής. Ωστόσο, σε ποσοστό 23.7% (N=9) οι ασθενείς υποθεραπεύτηκαν, καθώς έλαβαν για μια εβδομάδα, παρόλο που ήταν ασθενείς με HTR. Και εδώ βλέπουμε μια τάση να υποθεραπεύουμε τους ασθενείς μας φοβούμενοι πιθανώς τις αιμορραγικές επιπλοκές.

Αιμορραγικές επιπλοκές

Από τα αποτελέσματα της μελέτης το 31.6% (N=12) των ασθενών μας εμφάνισε αιμορραγική επιπλοκή. Αυτό κρίνεται ως ένα αρκετά αξιοσημείωτο ποσοστό, ειδικά αν αναλογιστούμε ότι 5 από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία.

Παρόλο λοιπόν που το 84.2% (N=32) των ασθενών πήραν σωστή ή μειωμένη διάρκεια TAT (δηλαδή η πλειοψηφία των ασθενών) και μόνο το 15.8% (N=6) πήρε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, το ποσοστό της αιμορραγίας εξακολουθεί να είναι αρκετά μεγάλο.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα μας αποδεικνύουν ότι ακόμα και με την καθοδήγηση από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες και παρά την επαρκή συμμόρφωση σε αυτές, οι αιμορραγίες εξακολουθούν να συμβαίνουν σε μεγάλο ποσοστό στους ασθενείς μας ακόμα και στην περίπτωση που αυτοί λαμβάνουν TAT μόνο για 1 εβδομάδα.

Συσχέτιση της αιμορραγίας με την TAT

Από την προσπάθεια συσχέτισης της αιμορραγίας με την TAT, η μελέτη ανέδειξε ότι σαφώς οι αιμορραγίες εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της TAT σε ποσοστό 66.7% (N=8). Τα ανωτέρω αποτελέσματα μας επιτρέπουν να εκτιμήσουμε ότι από τα άτομα που θα αιμορραγήσουν το 34.9%-90.1% (CI 95%) θα είναι υπό TAT. Είναι σαφές από την παρούσα μελέτη ότι η TAT είναι αυτή που αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και σαν αποτέλεσμα έρχεται να δικαιώσει την πρόσφατη αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για μείωση της TAT στην περιεμβατική περίοδο.

Antiplatelet treatment		
In patients with AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 1 in men and ≥ 2 in women, after a short period of TAT (up to 1 week from the acute event), DAT is recommended as the default strategy using a NOAC at the recommended dose for stroke prevention and a single oral antiplatelet agent (preferably clopidogrel). ^{238–241,244,245}	I	A
Periprocedural DAPT administration consisting of aspirin and clopidogrel up to 1 week is recommended. ^{238–241,244,245}	I	A

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Από το σύνολο των ασθενών μας που έλαβαν TAT, οι 8 αιμορράγησαν κατά τη διάρκεια αυτής, δηλαδή το 21%. Εάν συγκρίνουμε το ανωτέρω ποσοστό με τα αποτελέσματα τις μελέτης AUGUSTUS, όπου οι αιμορραγίες υπό TAT (απιξαμπάνη με DAPT) εμφανίστηκαν σε ποσοστό 16% παρατηρείται μια ελαφρώς πιο αυξημένη συχνότητα αιμορραγιών στη μελέτη μας, στην οποία βέβαια περιλαμβάνονται και άλλα αντιπηκτικά πέραν της απιξαμπάνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης AUGUSTUS φαίνονται παρακάτω:

Antiplatelet-regimen comparison	Aspirin	Placebo
ISTH major or clinically relevant nonmajor bleeding		
No. of patients with event/total no. (%)	367/2277 (16.1)	204/2279 (9.0)
Event rate per 100 patient-yr	40.5	21.0

Πηγή: Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380:1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083

Συσχέτιση της αιμορραγίας με τη διάρκεια της TAT

Στη μελέτη μας έγινε επίσης προσπάθεια συσχέτισης της αιμορραγίας με τη λανθασμένα αυξημένη διάρκεια της TAT στους ασθενείς μας, που ανέδειξε παραδόξως μικρότερη πιθανότητα για αιμορραγία σε ασθενείς που έλαβαν λανθασμένα αυξημένη διάρκεια TAT. Ωστόσο, αυτό το αποτέλεσμα δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντικό (p value 0.99). Πιο συγκεκριμένα από τους 8 ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγία κατά τη διάρκεια της TAT, μόνο ο 1 ελάμβανε λανθασμένα TAT για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Επομένως, από τους 6 ασθενείς που είχαν λάβει TAT για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (δηλαδή υπερθεραπεύτηκαν ενώ δεν ήταν HTR), ο ένας αιμορράγησε. Καταλήγουμε στο γεγονός ότι στη συγκεκριμένη μελέτη η απόφαση μας για λανθασμένα αυξημένη διάρκεια TAT φαίνεται ότι δεν ήταν αυτή που καθόρισε τις αιμορραγίες.

Συσχέτιση αιμορραγίας με τον αιμορραγικό κίνδυνο

Όσον αφορά την προσπάθεια συσχέτισης των αιμορραγιών με τον αιμορραγικό κίνδυνο των ασθενών, η μελέτη ανέδειξε ότι σε ασθενείς με HBR υπάρχει 54% μεγαλύτερη πιθανότητα για αιμορραγία σε σχέση με ασθενείς χωρίς HBR. Αν και μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (p value 0.48), αποδεικνύει τη σημασία να έχουμε τους ασθενείς με HBR σε πολύ τακτική παρακολούθηση, λόγω του αυξημένου

κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών , την ανάγκη μείωσης της δοσολογίας NOAC σε αυτούς τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με την αντιαμοπεταλιακή αγωγή και τον περιορισμό της DAT στους 6 μήνες , όπως ορίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες για να μειώσουμε τον κίνδυνο αιμορραγίας.

When rivaroxaban is used and concerns about HBR prevail over stent thrombosis or ischaemic stroke, rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT.^{240,245}

IIa

B

In patients at HBR (HAS-BLED ≥ 3), dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT to mitigate bleeding risk.²³⁸

IIa

B

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Συσχέτιση αιμορραγίας με τη δοσολογία του NOAC.

Από τη συσχέτιση της αιμορραγίας με τη δοσολογία του NOAC, παρατηρήθηκε παραδόξως μικρότερη πιθανότητα για αιμορραγία σε ασθενείς που έλαβαν αυξημένη δοσολογία NOAC, κάτι που δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντικό σαν αποτέλεσμα. (p value 0.89). Επομένως, φαίνεται ότι η αυξημένη δοσολογία NOAC δεν συσχετίστηκε με τις αιμορραγίες στην παρούσα μελέτη. Φαίνεται λοιπόν για άλλη μια φορά ότι για την αιμορραγία στους συγκεκριμένους ασθενείς έπαιξε ρόλο η TAT αυτή καθ' αυτή ανεξαρτήτως από την δοσολογία του NOAC.

Θρομβωτικές επιπλοκές (MACE)

Από τους 38 ασθενείς της μελέτης το 13.9% (N=5) εμφάνισε MACE. Παρατηρείται λοιπόν ότι η εμφάνιση της θρόμβωσης είναι σπανιότερη από την εμφάνιση της αιμορραγίας (31.6%) στη μελέτη μας.

Συσχέτιση των MACE με την TAT

Από τη συσχέτιση των MACE με την TAT φαίνεται ότι το σύνολο των MACE συνέβησαν κατά τη διάρκεια της DAT, γεγονός που μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε ότι από τα άτομα που θα εμφανίσουν MACE το 47.8% - 100% (CI 95%), θα είναι μετά τη διακοπή της TAT. Αυτό αποδεικνύει πιθανώς την προστασία από θρομβωτικά συμβάματα κατά τη διάρκεια της TAT και επιβεβαιώνει την ανάγκη για παράταση της TAT σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών που φοβόμαστε τη θρόμβωση. Μας προβληματίζει σαφώς ότι η TAT για ένα μήνα δεν απεδείχθη ιδιαίτερα προστατευτική για κάποιους ασθενείς.

Συσχέτιση των MACE με τη διάρκεια της TAT

Από τους 5 ασθενείς που εμφάνισαν MACE, μόνο ο 1 είχε λάβει λανθασμένα μειωμένη διάρκεια TAT. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβαν τη σωστή διάρκεια TAT και παρόλα αυτά εμφάνισαν MACE. Η στατιστική ανάλυση ωστόσο αυτής της συγκεκριμένης μελέτης ανέδειξε παραδόξως μικρότερη πιθανότητα για MACE σε ασθενείς που έλαβαν λανθασμένα μειωμένη διάρκεια TAT, κάτι που βέβαια δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντικό. (p value 0.99). Φαίνεται λοιπόν ότι η λανθασμένη διάρκεια TAT δεν συσχετίστηκε με τα MACE στην παρούσα μελέτη.

Συσχέτιση των MACE με το θρομβοεμβολικό κίνδυνο και το θρομβωτικό κίνδυνο

Από τη συσχέτιση των MACE με τον θρομβωτικό και θρομβοεμβολικό κίνδυνο των ασθενών, αν και δεν προέκυψε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς με MACE ήταν κατά κύριο λόγο ασθενείς με HTR (N=4) ή/και high CHA₂ DS₂ -VASc (N=3). Επομένως, είναι σαφές για άλλη μια φορά ότι οι ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό- θρομβοεμβολικό κίνδυνο, είναι αυτοί που θα χρειαστούν πιθανώς παράταση της TAT, όπως προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες και αυτό δεν θα πρέπει να παραλείπεται.

In patients treated with an OAC, aspirin plus clopidogrel for longer than 1 week and up to 1 month should be considered in those with high ischaemic risk or other anatomical/procedural characteristics which outweigh the bleeding risk ([Table 11](#)).

IIa

C

Πηγή: 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Βέβαια, στην προκειμένη περίπτωση παρόλο που η πλειοψηφία των ασθενών με HTR που εμφάνισαν MACE (3 στους 4) έλαβαν τη σωστή διάρκεια TAT (δηλαδή για 1 μήνα), μετά τη διακοπή αυτής εμφάνισαν MACE. Αυτό δείχνει πιθανώς ότι οι ασθενείς με HTR στην παρούσα μελέτη, δεν καλύφθηκαν με έναν μήνα TAT, καθώς εμφάνισαν MACE μετά τη διακοπή αυτής. Αυτό μας προβληματίζει σχετικά με την ιδανική διάρκεια TAT σε ασθενείς με HTR για αποφυγή των θρομβώσεων, όπως καθορίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες. Αν αναλογιστούμε κιόλας τα δεδομένα των μετα- αναλύσεων που διενεργήθηκαν στη μελέτη AUGUSTUS και επισήμαναν την αύξηση των θρομβώσεων των stent σε ασθενείς που έλαβαν NOAC και απιξαμπάνη, είναι σαφές ότι προβληματιζόμαστε στην ιδανική διάρκεια TAT σε τέτοιους ασθενείς, καθώς φαίνεται ότι ο μήνας πιθανώς να μην είναι αρκετός.

Γενικότερα όμως, επειδή αριθμητικά ο αριθμός των αιμορραγιών στην παρούσα μελέτη είναι μεγαλύτερος από τις θρομβώσεις και η εξέλιξη των οδηγιών με τα χρόνια καταλήγουν στον περιορισμό της TAT στην εβδομάδα για την αποφυγή των αιμορραγιών, αποδεικνύεται για ακόμη μια φορά πόσο σημαντική είναι η ισορροπία

ανάμεσα σε θρόμβωση και αιμορραγία ώστε να πετύχουμε το κατάλληλο tradeoff μεταξύ των ισχαιμικών και αιμορραγικών επιπλοκών. Αυτό επισημαίνεται άλλωστε και στη μελέτη AUGUSTUS η οποία κατέληξε στο διάστημα του ενός μήνα ως την ιδανική διάρκεια TAT (Risk/Benefit tradeoff) καθώς μετά το διάστημα αυτό αποδείχθηκε ότι η TAT αυξάνει σημαντικά τις αιμορραγίες χωρίς να μειώνει σημαντικά τις θρομβώσεις.²⁵ Καταλήγουμε ουσιαστικά στην ανάγκη να αποδεχτούμε κάποιες θρομβώσεις ώστε να μειώσουμε δραστικά τις αιμορραγίες, που αποτελούν ακόμη την πλειοψηφία των επιπλοκών μας. Πιθανώς σε ασθενείς με HTR όμως θα πρέπει να οριστεί έναν καλύτερο tradeoff, που θα περιορίσει ακόμη περισσότερο τις θρομβώσεις, χωρίς να αυξήσει τις αιμορραγίες.

Συσχέτιση των MACE με τη βαρύτητα της Στεφανιαία Νόσου

Τέλος, όσον αφορά τη βαρύτητα της ΣΝ, βρέθηκε παραδόξως μειωμένη πιθανότητα για MACE στα ACS, κάτι που βέβαια δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντικό (p value 0.15). Ωστόσο, φαίνεται ότι η βαρύτητα της ΣΝ δεν συσχετίστηκε με τα MACE στην παρούσα μελέτη.

4.2 Περιορισμοί της μελέτης

Αρχικά είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι ο αριθμός του συνολικού δείγματός που μελετήθηκε είναι μικρός καθώς οι ασθενείς με ΚΜ και PCI αποτελούν ένα πολύ μικρό δείγμα του πληθυσμού που υποβάλλεται σε PCI. Συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με ΚΜ ήταν το 4% των ασθενών με ΣΝ και PCI. Επομένως, κατά τη διάρκεια 1.5 έτους συγκεντρώθηκαν 38 ασθενείς. Πιθανώς, αυτός ο μικρός αριθμός να επηρεάζει τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων.

Επίσης είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η επικοινωνία με τους ασθενείς έγινε μετά το πέρας 6-12 μηνών από την PCI, οπότε είναι αρκετά πιθανό η μελέτη να χαρακτηρίζεται από recall bias όσον αφορά τις αιμορραγικές και θρομβωτικές επιπλοκές.

Επίσης, οι ασθενείς μελετήθηκαν για διάστημα έως 6 μήνες και όχι μετά το πέρας αυτού, οπότε δεν μελετήθηκε η εμφάνιση αιμορραγίας ή θρόμβωσης μετά το πέρας του εξαμήνου έως το έτος.

Τέλος, πρέπει να σχολιάσουμε ότι στην εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου (Εικόνα 8) παίζει μεγάλο ρόλο η κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού για το χαρακτηρισμό της ΣΝ ως σύμπλοκης ή μη, κάτι το οποίο δεν μπορεί να καταστήσει τη μελέτη μας εντελώς αντικειμενική, καθώς οι ασθενείς στη συγκεκριμένη κατηγοριοποιήθηκαν σε HTR με τα υποκειμενικά κριτήρια του εκάστοτε ιατρού.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, όλοι οι ασθενείς μας έλαβαν NOAC ως αντιπηκτικό, κάτι που αποδεικνύει ότι μετά και τις τελευταίες RCTs η χρήση των VKA είναι παρελθόν σε ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Όλοι έλαβαν κλοπιδογρέλη ως μέρος της DAT και της TAT και δεν έγινε χρήση κάποιου άλλου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα, που μας αποδεικνύει ότι η χρήση της τικαγρελόρης ακόμη και σαν μέρος της DAT ακόμη δεν έχει μπει στην καθημερινή κλινική πρακτική και πιθανώς θα χρειαστούν περισσότερες μελέτες με καλύτερο σχεδιασμό για τη χρήση της, ιδιαίτερα σε ασθενείς με HTR (πχ θρόμβωση του stent) για να αποδειχθεί η ασφάλεια της, πέρα από την αποτελεσματικότητά της. Παρατηρήθηκε μία τάση υπεροχής της ριβαροξαμπάνης στην επιλογή της αντιπηκτικής ουσίας, που αποδόθηκε πιθανώς στην ανάγκη συμμόρφωσης των ασθενών (άπαξ ημερησίως) και μια τάση της χρήσης της ριβαροξαμπάνης 15mg και της απιξαμπάνης 5mg ως μέρος της TAT, που αποδόθηκε στην ανάγκη για συμμόρφωση με τον αρχικό σχεδιασμό των RCTs και όχι με τα guidelines.

Αναφορικά με τη διάρκεια της TAT, σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI παρατηρήθηκε σχετικά καλή συμμόρφωση των θεραπόντων ιατρών με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς το 60.5% των ασθενών μας έλαβε τη σωστή αγωγή, με το 23.7% των ασθενών μας βέβαια να υποθεραπεύεται. Αυτό αποδεικνύει ότι μετά από την αναθεώρηση των πρόσφατων οδηγιών υπάρχει μια τάση να περιορίζουμε αρκετά τη διάρκεια της TAT, ακόμη και σε ασθενείς που δεν χρειάζεται (ασθενείς με υψηλό HTR), φοβούμενοι συχνά τις αιμορραγικές επιπλοκές. Αυτό δικαιολογήθηκε και στην παρούσα μελέτη, διότι παρά την συντηρητική μας προσέγγιση στη διάρκεια της TAT, οι αιμορραγίες εμφανίστηκαν σε αρκετά μεγάλο ποσοστό (31.6%), με την TAT και τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο να αποτελούν βασικούς παράγοντες για αιμορραγία. Βέβαια, σίγουρα οφείλουμε να υποθέσουμε ότι με τη χρήση VKA στο παρελθόν τα ποσοστά αιμορραγίας μας θα ήταν πολύ μεγαλύτερα. Ενώ όσον αφορά τις θρομβώσεις, που εμφανίστηκαν σε ποσοστό 13.9% (μικρότερο ποσοστό από τις αιμορραγίες) σημαντικό ρόλο φάνηκε να παίζει τόσο η διακοπή της TAT όσο και ο αυξημένος θρομβωτικός και θρομβοεμβολικός κίνδυνος. Ως εκ τούτου, η λήψη TAT για έναν μήνα δεν φάνηκε να είναι αρκετή για κάποιους ασθενείς μας με HTR καθώς μετά τη διακοπή της εμφάνισαν MACE. Αυτό μας

προβληματίζει σχετικά με ασθενείς HTR και ιδιαίτερα ασθενείς με κίνδυνο θρόμβωσης stent, όπου πιθανώς θα πρέπει να παρατείνουμε την διάρκεια της TAT και πέραν του μηνός ή να χρησιμοποιήσουμε κάποιον άλλον αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα για να αποφύγουμε τη θρόμβωση.

Παράλληλα, στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η επιλογή λανθασμένης διάρκειας TAT από τους θεράποντες ιατρούς δεν έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση ούτε των αιμορραγιών ούτε των θρομβώσεων. Τέλος, η δοσολογία του NOAC δεν συσχετίστηκε με τις αιμορραγίες, ενώ η βαρύτητα της ΣΝ δεν συσχετίστηκε με τις θρομβώσεις.

Παρά λοιπόν την καλή συμμόρφωση στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες που περιορίζουν το διάστημα της TAT στην εβδομάδα και παρά την τάση μας να υποθεραπεύουμε τους ασθενείς, παρατηρούνται ακόμη αρκετές αιμορραγικές επιπλοκές, ενώ η διακοπή της TAT στο μήνα φαίνεται να αποτελεί καθοριστικό παράγοντα εμφάνισης MACE σε ασθενείς HTR.

Με τη βοήθεια λοιπόν της συγκεκριμένης κλινικής μελέτης, επιβεβαιώνεται αρχικά η σωστή πρόσφατη αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών που είχαν ως σκοπό να περιορίσουν τη διάρκεια της TAT με σκοπό την μείωση των αιμορραγιών και επισημαίνεται για άλλη μια φορά η ανάγκη για προσεκτική αξιολόγηση και εξατομίκευση των ασθενών ανάλογα με τον αιμορραγικό και θρομβωτικό τους κίνδυνο, για να καθοριστεί η ιδανική διάρκεια TAT που θα εξασφαλίσει τόσο την ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα της αγωγής. Αν λοιπόν αναλογιστούμε ότι οι ασθενείς αυξημένου κινδύνου αυτοί συνήθως μοιράζονται παράγοντες τόσο αυξημένου θρομβωτικού όσο και αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αυτό καθιστά την ανάγκη για εξατομίκευση της αγωγής ακόμη πιο απαραίτητη.

Πιθανώς, θα πρέπει στο μέλλον να διερευνηθεί ακόμη περισσότερο ο περιορισμός της TAT στο ελάχιστο σε ασθενείς με HBR, ώστε να βρούμε έναν καλύτερο tradeoff ανάμεσα σε αιμορραγίες και θρομβώσεις και να περιορίσουμε ακόμη περισσότερο τις αιμορραγίες σε αυτούς τους ασθενείς, οι οποίες όπως φαίνεται από την παρούσα μελέτη εξακολουθούν να είναι πολλές. Ενώ σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με HTR, θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω η παράταση της TAT πέρα του μηνός, η χρήση πιθανώς πιο ισχυρών αντιθρομβωτικών φαρμάκων (π.χ η χρήση της τικαγρελόρης ως μέρος της TAT ή DAT) καθώς και η περαιτέρω τεχνολογική εξέλιξη των stent με χρήση νέων πιο εξελιγμένων DES, που θα μας επιτρέπουν τη χρήση TAT για μικρότερο διάστημα.

Είναι ξεκάθαρο ότι αυτό θα επιτευχθεί με νέες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που θα βασιστούν πλέον σε καλά καθορισμένα προφίλ ασθενών υψηλού κινδύνου και όχι στο γενικό πληθυσμό. Έτσι στο μέλλον θα μιλάμε για συγκεκριμένα προφίλ ασθενών και θα εξατομικεύουμε καταλλήλως την αγωγή μας απέναντι σε τέτοιους ασθενείς, για τους οποίους ακόμη και σήμερα η ιδανική αγωγή αποτελεί μια πρόκληση.

Σύνοψη Διατριβής 6

Συνοψίζοντας, μέσα από την παρούσα κλινική μελέτη για την αντιθρομβωτική αγωγή σε μια ομάδα ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI , καταφέραμε να επισημάνουμε τη γενικότερη τάση που επικρατεί στην ιατρική κοινότητα για περιορισμό της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε διάρκεια με σκοπό την αποφυγή των αιμορραγικών επιπλοκών , που ακόμη και με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες , φαίνονται να υπερέχουν έναντι των θρομβώσεων και να παρατηρήσουμε τη σημασία της παράτασης της τριπλής αγωγής σε ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο για αποφυγή θρομβωτικών επιπλοκών. Αποτελεί πρόκληση για το μέλλον η πιο εξατομικευμένη επιλογή στη διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής ανάλογα με το θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο κάθε ασθενούς, με σκοπό να εξασφαλίσουμε τη μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας μας, χωρίς ωστόσο να θυσιάσουμε την ασφάλεια αυτής.

Βιβλιογραφία 7

- [1] Jelena Kornej et al, Prevalence of atrial fibrillation dependent on coronary artery status: Insights from the LIFE- Heart Study Clin Cardiol. 2020 Dec; doi:10.1002/clc.23490
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Prevention statistics C and stroke statistics S: heart disease and stroke statistics- 2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019;139:e56- e528.
- [3] Stefan Kravev et al, Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography, PLoS One. 2011; 6(9): e24964. doi: 10.1371/journal.pone.0024964
- [4] Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, et al.. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI.N Engl J Med. 2016; 375:2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594
- [5] 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, doi.org/10.193/eurheartj/ehaa612
- [6] Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. Circ. Res. 2017;120:1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- [7] Benjamin EJ, et al, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019;139:e56e528
- [8] Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. Thromb Haemost 2013;110(2):213–22. doi: 10.1160/TH13-02-0165
- [9] Steinberg JS, O’Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006274.
- [10] Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. BMJ 2018;361:k1453.
- [11] 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
- [12] 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- [13] Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, van Eickels M, Lip GY, Cohen M, Husted S, et al.. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI).Am Heart J. 2015; 169:472–478.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.006
- [14] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation.N Engl J Med. 2017; 377:1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454
- [15] Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation.N Engl J Med. 2019; 380:1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083
- [16] Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, et al.. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial.Lancet. 2019; 394:1335–1343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0

- [17] Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, A North American Perspective: 2021 Update, Dominick J. Angiolillo, Deepak L. Bhatt, Christopher P. Cannon, John W. Eikelboom, C. Michael Gibson, Shaun G. Goodman, Christopher B. Granger, David R. Holmes, Renato D. Lopes, Roxana Mehran, David J. Moliterno, Matthew J. Price, Jacqueline Saw, Jean-Francois Tanguay and David P. Faxon <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438> Circulation. 2021;143:583–596
- [18] 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
- [19] Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019; 40:3757–3767. doi: 10.1093/eurheartj/ehz732
- [20] Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: a meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. *Europace.* 2020; 22:538–546. doi: 10.1093/europace/euz345
- [21] Buccheri S, Capodanno D, James S, Angiolillo DJ. Bleeding after antiplatelet therapy for the treatment of acute coronary syndromes: a review of the evidence and evolving paradigms. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18:1171–1189. doi: 10.1080/14740338.2019.1680637
- [22] Capodanno D, Angiolillo DJ. Tailoring duration of DAPT with risk scores. *Lancet.* 2017; 389:987–989. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30591-3
- [23] Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, et al.. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2019; 140:240–261. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167 [LinkGoogle Scholar](#)
- [24] Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF, Vinereanu D, Granger CB, Goodman SG, Aronson R, et al.. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting in the AUGUSTUS trial. *Circulation.* 2020; 141:781–783. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584
- [25] Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, Aronson R, Windecker S, Mehran R, Lopes RD. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. *Circulation.* 2020; 141:1618–1627. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534
- [26] Tovar Forero MN, Zanchin T, Masdjedi K, van Zandvoort LJC, Kardys I, Zijlstra F, Häner J, Windecker S, Van Mieghem NM, Räber L, et al.. Incidence and predictors of outcomes after a first definite coronary stent thrombosis. *EuroIntervention.* 2020; 16:e344–e350. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00219
- [27] Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, et al.. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:1851–1864. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.760
- [28] Dangas G, Baber U, Sharma S, Giustino G, Mehta S, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Sartori S, Chandiramani R, Briguori C, et al.. Ticagrelor with or without aspirin after complex PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75:2414–2424. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.011
- [29] January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, et al.. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019; 140:e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
- [30] Franchi F, Rollini F. Switching oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12:2342–2345. doi: 10.1016/j.jcin.2019.10.017
- [31] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European

- Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39:1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
- [32] Yu HT, Yang PS, Jang E, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. Label adherence of direct oral anticoagulants dosing and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9:e014177. doi: 10.1161/JAHA.119.014177
- [33] Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, Molfese M, Mihalcsik L, Mantovani P, Sirbu V, Bass TA, Della Rovere F, Gavazzi A, et al.. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol*. 2008; 102:1618–1623. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.021
- [34] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, et al.; ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009; 374:29–38. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60738-8
- [35] Capodanno D, Huber K, Mehran R, Lip GYH, Faxon DP, Granger CB, Vranckx P, Lopes RD, Montalescot G, Cannon CP, et al.. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74:83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.016
- [36] Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sørensen R, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014; 129:1577–1585. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834
- [37] Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, Morimoto T, Masuda H, Shiomi H, Goto K, Nakai K, Ogawa H, Kobori A, et al.; OAC-ALONE Study Investigators. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation*. 2019; 139:604–616. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036768
- [38] Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, et al.; AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019; 381:1103–1113. doi: 10.1056/NEJMoa1904143

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΦΥΛΟ:

ΓΥΝΑΙΚΑ

☐

ΑΝΤΡΑΣ

☐

ΗΛΙΚΙΑ :

ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ:

ΥΨΟΣ:

ΚΑΠΝΙΣΜΑ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΠΡΩΗΝ

ΑΛΚΟΟΛ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΚΑΛΗ ΡΥΘΜΙΣΗ (ΚΑΤΩ ΑΠΟ 160)

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΛΑΜΒΑΝΕΤΕ Η ΛΑΜΒΑΝΕΤΕ ΠΟΤΕ ΑΣΕΝΟΚΟΥΜΑΡΟΛΗ;

ΕΧΕΤΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΕΧΕΤΕ ΠΕΡΑΣΕΙ ΑΕΕ/ ΠΝ. ΕΜΒΟΛΗ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΕΧΕΤΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ; ΚΙΡΡΩΣΗ;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ARC-HBR)

ΕΧΕΤΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ; ΧΡΕΙΑΣΤΗΚΑΤΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ Η ΝΟΣΗΛΕΙΑ;

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ;

ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΟΠΟΤΕΔΗΠΟΤΕ; ΤΡΑΥΜΑ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΞΑΜΗΝΟ?

ΑΓΓΕΙΟΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΕΠΙ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ;

ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ Η ΣΟΒΑΡΟ ΤΡΑΥΜΑ ΤΙΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ 30 ΗΜΕΡΕΣ;

ΕΧΕΤΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ – ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΤΟΣ

ΕΧΕΤΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΕΕ; ΕΑΝ ΝΑΙ ΠΟΤΕ; ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΞΑΜΗΝΟ ΠΡΟ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ;

ΛΑΜΒΑΝΕΤΕ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ Η ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ;

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕ ΠΑΛΑΙΟ ΟΕΜ:	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΠΟΛΥΑΓΓΕΙΑΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ:	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΣΝ ΣΕ ΚΑΤΩ ΤΩΝ 45 ΕΤΩΝ Η ΝΕΑ ΒΛΑΒΗ ΜΕΣΑ ΣΕ ΔΥΟ ΧΡΟΝΙΑ:	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΧΡΟΝΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΘΗΣΗ (ΣΕΛ, ΡΑ, HIV) :	ΝΑΙ	ΟΧΙ

ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

ΠΟΣΑ STENT ΕΒΑΛΕ ΣΥΝΟΛΙΚΑ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ, >3:	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΠΟΣΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΥΝΟΛΙΚΑ >3:	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΜΗΚΟΣ STENT >60MM:	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΑ Η ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΟΣΣ:		
ΠΟΛΥΠΛΟΚΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ (LM, CTO, ROTA) :	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ STENT ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ	ΝΑΙ	ΟΧΙ

ΑΓΩΓΗ

ΤΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ ΛΑΜΒΑΝΕΤΕ?

☐ ΑΠΙΞΑΜΠΑΝΗ ☐ ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗ ☐ ΔΑΜΠΠΓΑΤΡΑΝΗ

ΤΙ ΑΓΩΓΗ ΛΑΒΑΤΕ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ?

ΤΡΙΠΛΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ: ☐ 1 ΕΒΔΟΜΑΔΑ ☐ 1 ΜΗΝΑ

ΛΑΒΑΤΕ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΝΟΑΣ ΣΕ ΠΛΗΡΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: ΝΑΙ ΟΧΙ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ: Hb Hct Crea

ΠΟΤΕ ΕΧΩ ΔΕΥΤΕΡΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ:

ΜΕΤΑ ΤΟ ΠΕΡΑΣ ΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ: Hb Hct

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ (ISTH DEFINITION):

- | | | |
|--------------------------------------|----------------------|-----|
| 1) ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ: | ΝΑΙ | ΟΧΙ |
| 2) ΤΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ: | <input type="text"/> | |
| 3) ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΚΑΤΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ: | ΝΑΙ | ΟΧΙ |
| 4) ΠΤΩΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ 2 ΜΟΝΑΔΕΣ: | ΝΑΙ | ΟΧΙ |
| 5) ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΜΕ ΔΥΟ ΜΟΝΑΔΕΣ: | ΝΑΙ | ΟΧΙ |

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

1. ΕΜΦΑΝΙΣΑΤΕ ΕΚ ΝΕΟΥ ACS (ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ , ΟΕΜ)

ΝΑΙ ΟΧΙ

2. ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ: ΝΑΙ ΟΧΙ

3. ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΚΑΤΕ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΓΙΑ ΚΑΠΟΙΟ ΛΟΓΟ

ΝΑΙ ΟΧΙ

4. ΑΕΕ: ΝΑΙ ΟΧΙ

5. ΘΑΝΑΤΟΣ: ΝΑΙ ΟΧΙ