



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΝΤΙΘΡΩΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΣΤΑΘΕΡΟ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΑΣΘΕΝΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΕΤΑΙ ΣΕ
ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ. ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ
ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ "**

Υπό

ΧΡΗΣΤΟΥ Δ. ΡΟΒΟΛΗ

Ειδικευμένου καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων: κ. ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γ. Γιαμούζης
2. Κ. Παππάς
3. Α. Ξανθόπουλος

Αναπληρωματικό μέλος:

Ι. Σκουλαρίγκης

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Antithrombotic therapy in patients with stable coronary artery disease with atrial fibrillation which undergoing to PCI. Messages from clinical studies and implementation in clinical practice.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αν και δεν μπορεί ένα ευχαριστώ να αποτυπώσει την ευγνωμοσύνη μου, ευχαριστώ πολύ την σύζυγο μου Ειρήνη, τις κόρες μου Μαρίνα και Άννα, τους γονείς μου Δημήτρη και Κατερίνα και την αδελφή μου Μάγδα χωρίς την δική τους πολύπλευρη βοήθεια τίποτα δεν θα είχε γίνει.

Περίληψη

Η στεφανιαία νόσος οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών. Η σταθερή στεφανιαία νόσος αποτελεί σημαντικό κλινικό εύρημα με σοβαρές επιπτώσεις στην μακροχρόνια πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών που διαγιγνώσκονται με αυτή. Επιπρόσθετα, η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία που συναντάται στην καθημερινή κλινική πράξη με ποσοστό περίπου στο 1-3% στο γενικό πληθυσμό. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετήθηκαν 8 σημαντικές κλινικές μελέτες και μία μεταανάλυση των τελευταίων ετών με κύριο θέμα την αντιθρομβωτική αγωγή στην σταθερή στεφανιαία νόσο και οι οποίες προσπάθησαν να συγκρίνουν την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή έναντι της διπλής καθώς και το χρονικό διάστημα που θα έπρεπε ο ασθενής να τις λαμβάνει. Από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών διαπιστώνεται ότι στην πλειοψηφία των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, η λήψη της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής υπερτερεί έναντι της τριπλής καθώς οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν λιγότερες αιμορραγίες και με στατιστικά όχι σημαντική αύξηση των ισχαιμικών γεγονότων. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι παράγοντες ισχαιμικού και αιμορραγικού κίνδυνου παίζουν καθοριστική σημασία στην σωστή κλινική διαχείριση, την σωστή αντιθρομβωτική αγωγή και το βέλτιστο χρονικό διάστημα λήψης της αγωγής, συμβάλλοντας στην μείωση των αιμορραγιών και την αποφυγή των ισχαιμικών επεισοδίων. Τέλος σημαντική κρίνεται η εξατομίκευση του κάθε ασθενούς και η σωστή δοσολογία των αντιθρομβωτικών φαρμάκων λαμβάνοντας υπόψιν την νεφρική και ηπατική λειτουργία του ασθενούς.

Λέξεις- Κλειδιά: αντιθρομβωτική αγωγή, σταθερή στεφανιαία νόσος, κλινικές μελέτες, κολπική μαρμαρυγή, αγγειοπλαστική.

Abstract

Coronary artery disease is primarily due to atherosclerosis of the coronary arteries. Stable coronary artery disease is an important clinical finding with serious implications for the long-term prognosis and quality of life of patients diagnosed with it. Additionally, atrial fibrillation is the most common arrhythmia encountered in daily clinical practice with a rate of approximately 1-3% in the general population. In the present literature review, 8 important clinical studies and one meta-analysis of the last years were studied with the main topic of antithrombotic treatment in stable coronary disease, and which tried to compare triple antithrombotic treatment against double as well as the length of time the patient should take them. The results of these studies show that in the majority of patients with stable coronary artery disease who undergo angioplasty, receiving double antithrombotic therapy is superior to triple therapy as these patients experience less bleeding and with non-significant increase in ischemic events. It is important to emphasize that ischemic and hemorrhagic risk factors play an important role in the correct clinical management, the correct antithrombotic treatment and the optimal duration of treatment, contributing to the reduction of bleeding and the avoidance of ischemic episodes. Finally, the individualization of each patient and the correct dosage of antithrombotic drugs, taking into account the patient's kidney and liver function, are considered important.

Key words: Antithrombotic therapy, stable coronary artery disease, clinical studies, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	7
1.1 Στεφανιαία Νόσος).....	7
1.2 Κολπική Μαρμαρυγή.....	9
1.3 Παράγοντες υψηλού κινδύνου για θρόμβωση του stent	11

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	13
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	13
3.1 ΜΕΛΕΤΗ WOEST	13
3.2 ΜΕΛΕΤΗ ISAR- TRIPLE	14
3.3 ΜΕΛΕΤΗ PIONEER-AF-PCI.....	14
3.4 ΜΕΛΕΤΗ RE DUAL-PCI.....	16
3.5 ΜΕΛΕΤΗ AUGUSTUS.....	19
3.6 ΜΕΛΕΤΗ ENTRUST-AF PCI	22
3.7 ΜΕΛΕΤΗ GRAPE-AF (Greek-Antiplatelet-Atrial Fibrillation)	24
3.8 ΜΕΛΕΤΗ AFIRE	27
3.9 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ GARGIULO G. ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΩΝ.....	28
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση- Συμπεράσματα	30
Βιβλιογραφία	34

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται κυρίως λόγω αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών και παρουσιάζεται είτε ως σταθερή στεφανιαία νόσος είτε ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.¹

Στην Ευρώπη η σταθερή στεφανιαία νόσος εμφανίζει επιπολασμό οποίος αυξάνεται με την ηλικία, ενώ εμφανίζεται σε πολύ μικρά ποσοστά σε ανθρώπους κάτω των 40 χρονών. Όσον αφορά την επίπτωση της σταθερής στεφανιαίας νόσου έχει υπολογιστεί ότι φτάνει περίπου το 0.5%. Ωστόσο, ο επιπολασμός είναι μία παράμετρος που δεν είναι σταθερή στους διαφορετικούς πληθυσμούς, ενώ τα δεδομένα που έχουμε στην διάθεσή μας αφορούν διάστημα τουλάχιστον μιας δεκαετίας πριν. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η συχνότητα του εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει μειωθεί σε χώρες που εφαρμόζονται προληπτικά μέτρα στον γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, ακόμα και σε αυτές τις χώρες ο επιπολασμός της σταθερής στεφανιαίας νόσου δεν έχει παρουσιάσει αντίστοιχη αύξηση, παρά τον μεγάλο αριθμό θεραπειών επαναιμάτωσης που υπάρχουν διαθέσιμες. Κυρίως κοινωνικοοικονομικά δεδομένα των πληθυσμών στον βιομηχανικό κόσμο είναι υπεύθυνα για το εύρημα αυτό.^{2,3}

Όσον αφορά την Ελλάδα, τα δεδομένα που αφορούν την επιδημιολογία της ασθένειας στον πληθυσμό της είναι σποραδικά. Σε μια πρόσφατη τηλεφωνική μελέτη που πραγματοποιήθηκε τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι ο επιπολασμός της σταθερής στεφανιαίας νόσου στον Ελληνικό πληθυσμό 3007 ενηλίκων (ηλικίας 47± 16 χρόνια, 48.3% άνδρες και 51.7 γυναίκες) ήταν 2.5%.⁴

Έτσι, η σταθερή στεφανιαία νόσος αποτελεί μία ασθένεια που μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην μακροχρόνια πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών που διαγιγνώσκονται με αυτή.

Διαγνωστική προσέγγιση/Αλγόριθμοι

Η χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσος εκδηλώνεται συνήθως με βασικό κλινικό εύρημα την στηθάγχη προσπάθειας αλλά είναι δυνατόν να εκδηλωθεί και με άλλα συμπτώματα όπως αυτό της δύσπνοιας προσπάθειας, με διαταραχή του ρυθμού ή ακόμη και χωρίς συμπτώματα επιβάρυνσης στις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου.⁵

Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου συνεπάγεται την ορθή και πλήρη λήψη του ιστορικού του ασθενούς και επιπρόσθετα την αξιολόγηση των συμπτωμάτων που τον φέρνει στον γιατρό αλλά και την ταυτόχρονη συνεκτίμηση των εξατομικευμένων παραγόντων κινδύνου. Με αυτόν τον τρόπο, ένας μεσήλικας άνδρας καπνιστής με υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία πρόκειται να αξιολογηθεί με διαφορετικό τρόπο σε σχέση με ένα νέο άτομο χωρίς κανένα τυπικό σύμπτωμα και κανένα συνυπάρχον παράγοντα κινδύνου.⁶⁻⁸

Κατά την διάρκεια της κλινικής εξέτασης ενός χρόνιου σταθερού στεφανιαίου ασθενούς μπορεί να μη διαπιστωθούν σοβαρά κλινικά παθολογικά ευρήματα πλην αυτών που οφείλονται στους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου δηλαδή αυξημένη αρτηριακή πίεση, ξανθώματα, ξανθελάσματα και σημεία γενικευμένης αγγειοπάθειας.. Παρόλα αυτά, από την λήψη ενός πλήρους ιστορικού ο θεράπων ιατρός μπορεί να συλλέξει σημαντικές πληροφορίες για τις συνθήκες εκλύσεως του πόνου, τους χαρακτήρες, τη διάρκεια και τις αντανακλάσεις του.⁹⁻¹⁰

Για την διάγνωση της σταθερής χρόνιας στεφανιαίας νόσου γίνεται χρήση εργαστηριακών μεθόδων όπως η δοκιμασία (test) κοπώσεως, το δυναμικό υπερηχογράφημα καρδιάς, η αξονική στεφανιογραφία και το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου με ισότοπα. Οι παραπάνω μέθοδοι διάγνωσης της νόσου εμφανίζουν κάποια πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας (Πίνακας 1), η διάγνωση της σταθερής χρόνιας στεφανιαίας νόσου πρέπει να βασίζεται στην πριν την εξέταση πιθανότητα (pre test probability) για τη νόσο, η οποία υπολογίζεται από την ηλικία, το φύλο και την τυπικότητα των συμπτωμάτων και να πραγματοποιείται με επιλογή της κατάλληλης μεθόδου/εξέτασης.¹¹

Πίνακας 1: Η Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία με τις κατευθυντήριες οδηγίες της προτείνει για τη διάγνωση της χρόνιας σταθερής στεφανιαίας νόσου η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου/εξέτασης να βασίζεται στην πριν την εξέταση πιθανότητα (pre test probability) για τη νόσο, η οποία υπολογίζεται από την ηλικία, το φύλο και την τυπικότητα των συμπτωμάτων όπως φαίνεται παρακάτω.¹¹

	Typical angina		Atypical angina		Non-anginal pain	
Age	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

1.2 Κολπική μαρμαρυγή

Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μια υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία με ασύγχρονη κολπική ηλεκτρική ενεργοποίηση και κατά συνέπεια αναποτελεσματική κολπική συστολή. Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά της ΚΜ περιλαμβάνουν:

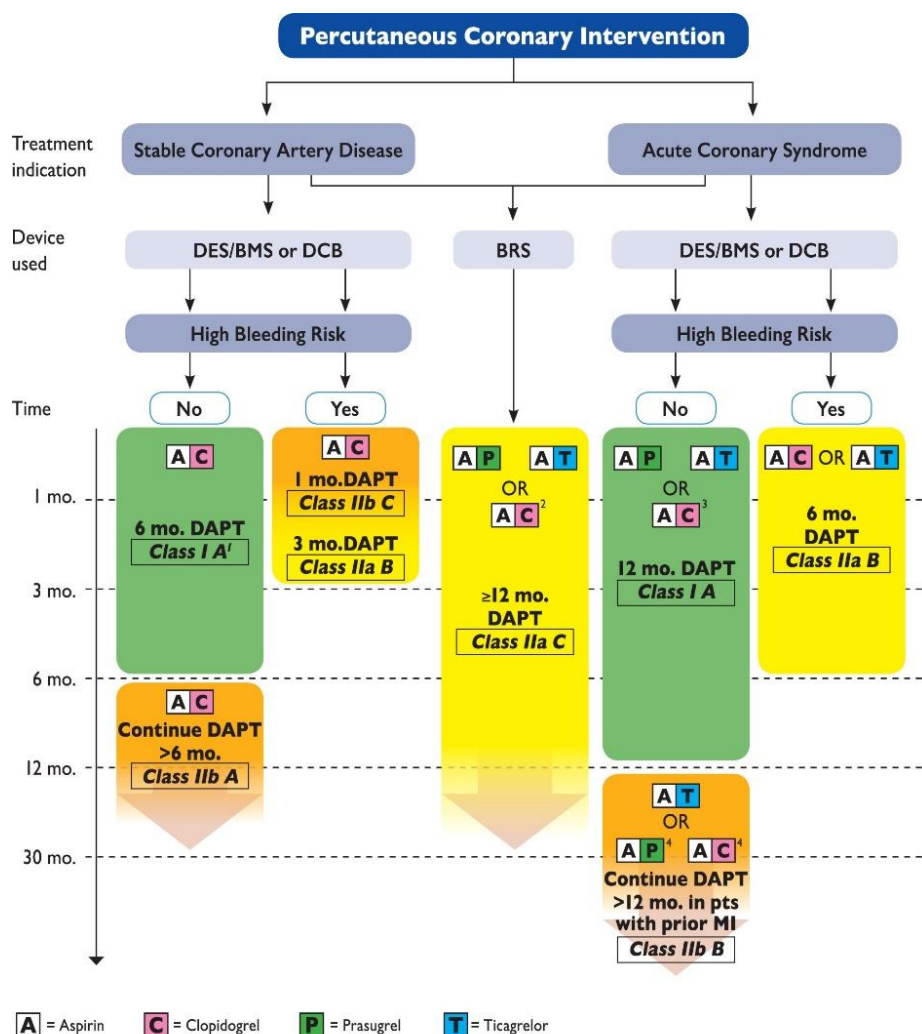
- Ακανόνιστα διαστήματα R-R (όταν δεν επηρεάζεται η κολποκοιλιακή αγωγιμότητα),
- Απουσία διακριτών επαναλαμβανόμενων κυμάτων P, και
- Ακανόνιστες κολπικές ενεργοποιήσεις.¹²

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία που συναντάται στην καθημερινή κλινική πράξη με ποσοστό περίπου στο 1-3% στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον η κολπική μαρμαρυγή συνυπάρχει στο 10% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο καθώς και στο 7% των ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.^{13,20} Οι επιπλοκές από την παραπάνω αρρυθμία διακρίνονται σε αιμοδυναμικές και αγγειακές και εμφανίζονται σε ποσοστό 20% των ασθενών. Οι αιμοδυναμικές οφείλονται στην μεγάλη αύξηση της κοιλιακής συχνότητας που προκαλεί ελάττωση του χρόνου διαστολής και κοιλιακής πλήρωσης με υπόταση καθώς και στην απώλεια της κολπικής συστολής.¹⁵

Τα προαναφερθέντα προκαλούν αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας με εμφάνιση δύσπνοιας- ορθόπνοιας ή και πνευμονικού οιδήματος. Οι αγγειακές επιπλοκές είναι οι εμβολές των εγκεφαλικών και περιφερικών αρτηριών.¹⁶ Η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά πέντε φορές ενώ τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που εμφανίζονται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή προκαλούν μεγαλύτερη ανικανότητα και συνοδεύονται από μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με εκείνα που εμφανίζονται στους ασθενείς με φλεβομβικό ρυθμό.¹⁷

Για τους παραπάνω λόγους οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και CHADSVASC score >1 χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν το θήλυ φύλο πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα αλλά σε πολλούς από αυτούς συνυπάρχει και η στεφανιαία νόσος και κάποια στιγμή ίσως χρειαστεί να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική είτε προγραμματισμένη είτε μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.¹⁸

Από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας που είχαν δημοσιευθεί το 2017 για τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου πρέπει να λάβουν για έξι μήνες διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κι στην συνέχεια μονή ενώ οι ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου από 1 έως 3 μήνες διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και στην συνέχεια μονή.¹⁹



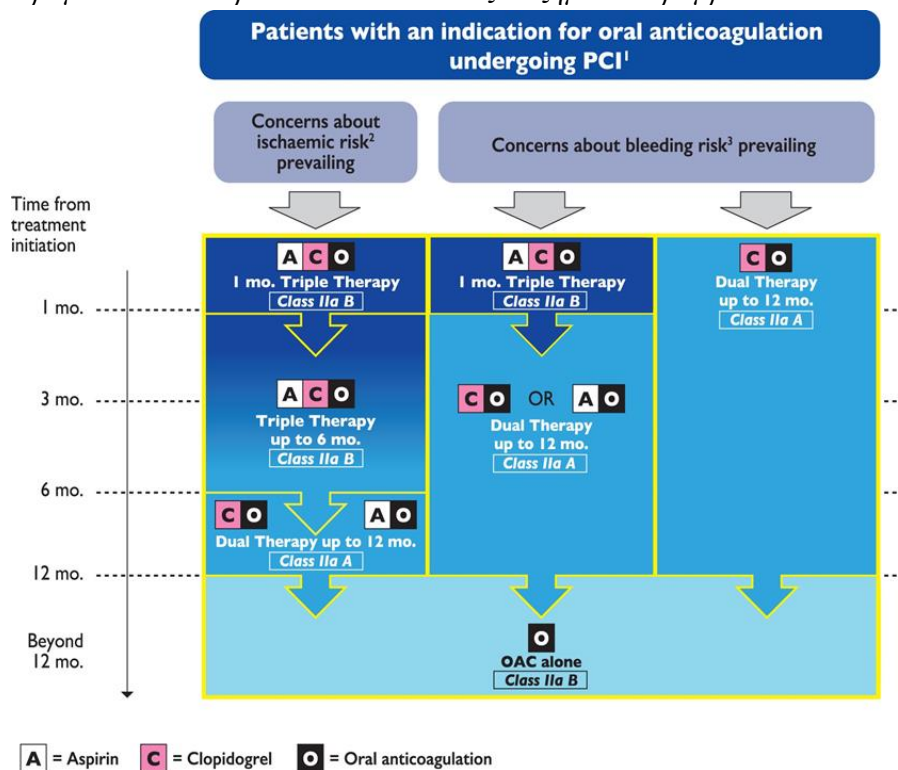
Εικόνα 1: Ο αλγόριθμος για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.

ACS = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. BMS = γυμνό μεταλλικό stent. BRS = βιοαπορροφήσιμο αγγειακό ικρίωμα. CABG = χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας. DCB = μπαλόνι επικαλυμμένο με φάρμακο.

DES: στεντ με έκλυση φαρμάκων. PCI = διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Stable CAD = σταθερή στεφανιαία νόσο.

Ο υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας θεωρείται ως αυξημένος κίνδυνος αυτόματης αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της DAPT (π.χ. βαθμολογία PRECISE-DAPT >25). Η χρωματική κωδικοποίηση αναφέρεται στις Κατηγορίες Συστάσεων ESC (πράσινο = Κατηγορία I, κίτρινο = IIa, πορτοκαλί = Κατηγορία IIb).²⁰

Πίνακας 2: Αλγόριθμος χορήγησης τριπλής ή διπλής αγωγής (και η διάρκειά τους) ανάλογα με τον θρομβωτικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο (τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα -ΟΣΣ θεωρούνται καταστάσεις αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου).¹



1.3 Παράγοντες υψηλού κινδύνου για θρόμβωση του stent.

Ένας νέος τυπικός ορισμός της θρόμβωσης του stent προτάθηκε πρόσφατα από μία Ακαδημαϊκή Ερευνητική Κοινοπραξία (Academic Research Consortium- ARC) προκειμένου να καταστεί δυνατή η σύγκριση των πραγματικών ποσοστών θρόμβωσης stent. Το ARC αποτελείται από κλινικούς ερευνητές, εκπροσώπους του ιατρικού κλάδου και τις ρυθμιστικές αρχές, συμπεριλαμβανομένης της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων, και ο ορισμός κατηγοριοποιεί τη θρόμβωση στεντ σύμφωνα με το επίπεδο τεκμηρίωσης και το χρόνο.

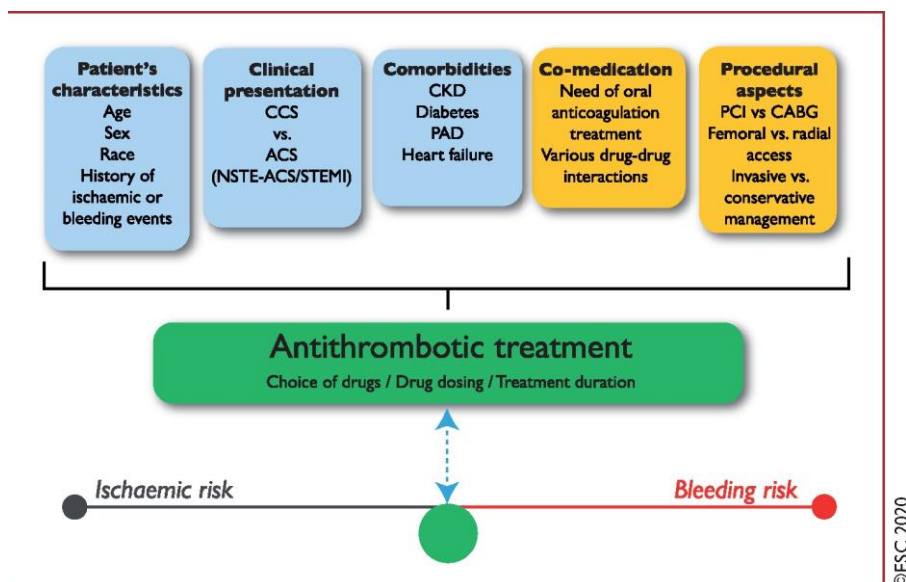
Με βάση την τεκμηρίωση η θρόμβωση του stent μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως εξής:

- Επιβεβαιωμένο συμβάν (συμπτώματα που υποδηλώνουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αγγειογραφική ή παθολογοανατομική επιβεβαίωση θρόμβωσης stent)
- Πιθανό συμβάν (ανεξιγήτος θάνατος εντός 30 ημερών ή έμφραγμα του μυοκαρδίου αγγείου στο οποίο έχει τοποθετηθεί το stent χωρίς αγγειογραφική επιβεβαίωση)
- Πιθανό συμβάν (οποιοσδήποτε ανεξιγήτος θάνατος μετά από 30 ημέρες).

Με βάση τον χρόνο που έχει περάσει από την εμφύτευση του stent, η θρόμβωση του stent μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως εξής:

- Οξεία (<24 ώρες μετά την εμφύτευση stent)
- Υποξεία (1-30 ημέρες μετά την εμφύτευση stent)
- Όψιμη (1-12 μήνες μετά την εμφύτευση stent)
- Πολύ όψιμη (>12 μήνες μετά την εμφύτευση stent).²¹

Επιπρόσθετα οι παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα θρόμβωσης του stent παρουσιάζονται στην παρακάτω εικόνα 2.



Εικόνα 2: Καθοριστικοί παράγοντες της αντιθρομβωτικής θεραπείας στη στεφανιαία νόσο. (Με μπλε: χαρακτηριστικά του ασθενούς, κλινική παρουσίαση και συνοσηρότητες και με κίτρινο: συν-χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής & κλινικές παρεμβάσεις που επηρεάζουν την επιλογή, τη δοσολογία και τη διάρκεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας. ACS = οξεία στεφανιαία σύνδρομο. CABG = μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας. CCS = χρόνια στεφανιαία σύνδρομο. CKD= χρόνια νεφρική νόσο. NSTE-ACS = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST. PAD = περιφερική αρτηριακή νόσος. PCI = διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. STEMI = Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST.²

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα βιβλιογραφική πτυχιακή εργασία παρουσιάζονται πρόσφατα δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν από τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις με κύριο θέμα την αντιθρομβωτική αγωγή στην σταθερή στεφανιαία νόσο σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (2017) και από τις οδηγίες που εκδόθηκαν το 2020 για την διάγνωση και αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στην αγγλική γλώσσα πραγματοποιήθηκε στις ιστοσελίδες PubMed, ScienceDirect και Google Scholar με την χρήση λέξεων κλειδιών όπως “stable angina”, “DAPT”, atrial fibrillation, “PCI”, “DOACS” είτε συνδυασμένων αναζητήσεων όπως “Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for stable CAD”, “Revascularization in stable coronary artery disease”, DAT or TAT.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έγιναν ορισμένες μελέτες που προσπάθησαν να συγκρίνουν την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή έναντι της διπλής καθώς και το χρονικό διάστημα που θα έπρεπε ο ασθενής να τις λαμβάνει. Οι σημαντικότερες από αυτές καθώς και τα αποτελέσματά τους αναλύονται και σχολιάζονται παρακάτω.

3.1 ΜΕΛΕΤΗ WOEST

Η παραπάνω μελέτη δημοσιεύθηκε το 2013 και συνέκρινε την λήψη διπλής αγωγής [αναστολέας βιταμίνης K (VKA) + κλοπιδογρέλη (C)] για 12 μήνες έναντι τριπλής αγωγής (VKA+Ασπιρίνη (A) +C) σε ένα σύνολο 572 ασθενών και το αποτέλεσμα ήταν μια αύξηση των αιμορραγιών στην ομάδα της τριπλής αγωγής έναντι της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής χωρίς όμως διαφορά στα μείζονα ισχαιμικά γεγονότα όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ανάγκη επαναγγείωσης. Επίσης, η συνολική θνητότητα ήταν στατιστικά μικρότερη στην ομάδα της διπλής αγωγής

Συγκεκριμένα η μελέτη χώρισε τους ασθενείς σε δυο ομάδες και έλαβαν: 279 ασθενείς διπλή αγωγή και 284 ασθενείς τριπλή αγωγή και η παρακολούθηση ήταν για ένα χρόνο. Οι ασθενείς είχαν σοβαρή στεφανιαία νόσο με τουλάχιστον 75% στένωση ενός αγγείου και FFR<0.80 με ένδειξη για αγγειοπλαστική. Ωστόσο τα περισσότερα περιστατικά αφορούσαν οξεία στεφανιαία σύνδρομα αλλά περιλαμβάνονταν και ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Επιπλέον οι ασθενείς είχαν κολπική μαρμαρυγή σε ποσοστό 69%, με CHADS2 SCORE 2-4 σε ποσοστό 70%. Η μελέτη δεν περιλάμβανε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, καρδιογενούς shock, πεπτικό έλκος πριν από 6 μήνες, θρομβοπενία $plt < 50000$, αντενδείξεις στην λήψη των φαρμάκων της μελέτης, εγκυμοσύνη ή προηγούμενη μείζονα αιμορραγία τους προηγούμενους 12 μήνες.

Ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε σημαντική μείωση των αιμορραγιών στην ομάδα της διπλής αγωγής χωρίς αύξηση των θρομβωτικών περιστατικών και έθεσε το ερώτημα για την αναγκαιότητα ή όχι της ασπιρίνης,²³

3.2 ΜΕΛΕΤΗ ISAR-TRIPLE

Η μελέτη ISAR-TRIPLE δημοσιεύθηκε το 2014 και συνέκρινε την λήψη τριπλής αγωγής (VKA+A+C) για έξι εβδομάδες και στην συνέχεια διπλής (VKA+A) έναντι τριπλής αγωγής για έξι μήνες (VKA+A+C). Στο σύνολο των 614 ασθενών που

χρειάζονταν μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής και είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική, δεν υπήρχε διαφορά στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία που ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θρόμβωση του stent καθώς δεν υπήρχε διαφορά και στις αιμορραγίες σε παρακολούθηση 9 μηνών ούτε και σημαντική διαφορά στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Οπότε η τριπλή αγωγή για έξι εβδομάδες δεν ήταν ανώτερη από τριπλή για 6 μήνες και τα παραπάνω αποτελέσματα έκαναν πιο σημαντική την ανάγκη για εξατομίκευση στην αγωγή ανάλογα με τους παράγοντες ισχαιμικού και αιμορραγικού κίνδυνου.²⁴

3.3 ΜΕΛΕΤΗ PIONEER-AF-PCI

Η μελέτη PIONEER-AF-PCI δημοσιεύθηκε το 2015 και συνέκρινε τρεις ομάδες ασθενών. Η πρώτη ομάδα έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (rivaroxaban 15mg+ αναστολέας P2y12) για 12 μήνες, η δεύτερη ομάδα τροποποιημένη τριπλή αγωγή (ριβαροξαμπάνη 2,5mg 1x2+A+ αναστολέας P2y12) για 1, 6, 12 μήνες και η τρίτη ομάδα έλαβε τριπλή αγωγή με (VKA+A+ αναστολέας P2y12) για 1, 6, 12 μήνες.

Συγκεκριμένα κριτήριο εισαγωγής στην μελέτη ήταν οι ασθενείς να έχουν κολπική μαρμαρυγή για ένα χρόνο και να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβε η πρώτη ριβαροξαμπάνη 15mg ή 10mg αν το gfr ήταν 30-49ml/min +κλοπιδογρέλη 75mg ή τικαγκρελόρη (T) 90mg 1x2 ή πρασουγρέλη (P) 10mgx1<15% των περιστατικών. Η δεύτερη ομάδα έλαβε ριβαροξαμπάνη 2,5mg 1x2+DAPT και η τρίτη ομάδα VKA+ διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) με INR 2-3. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν το ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού αγγειακού επεισοδίου, κλινικά σημαντική αιμορραγία του γαστρεντερικού πριν από 12 μήνες, κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min, αναιμία με αιμοσφαιρίνη < 10gr/dl καθώς και κάθε κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Στο σύνολο των 2124 ασθενών διαπιστώθηκε στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία μείωση των αιμορραγιών στην ομάδα της διπλής αγωγής έναντι των άλλων καθώς και μη στατιστική διαφορά στα δευτεροπαθή καταληκτικά σημεία που ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, θάνατος ή θρόμβωση του stent μεταξύ των τριών ομάδων αλλά και μια μείωση των θανάτων γενικά και των νοσηλειών στην ομάδα της διπλής αγωγής και της τροποποιημένης τριπλής με χαμηλή δόση ριβαροξαμπανης έναντι της τριπλής..²⁵

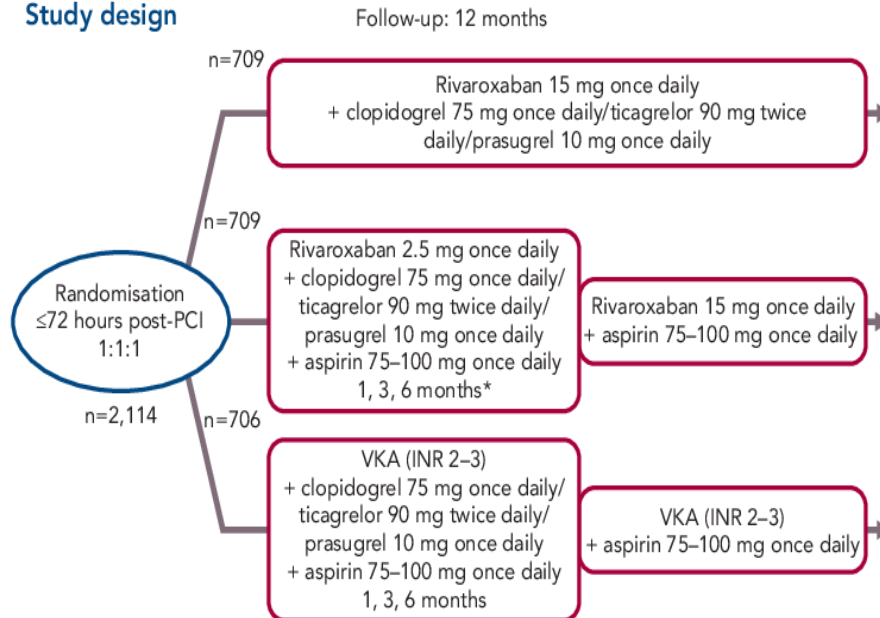
Inclusion criteria:

- NVAf requiring a PCI

Main exclusion criteria:

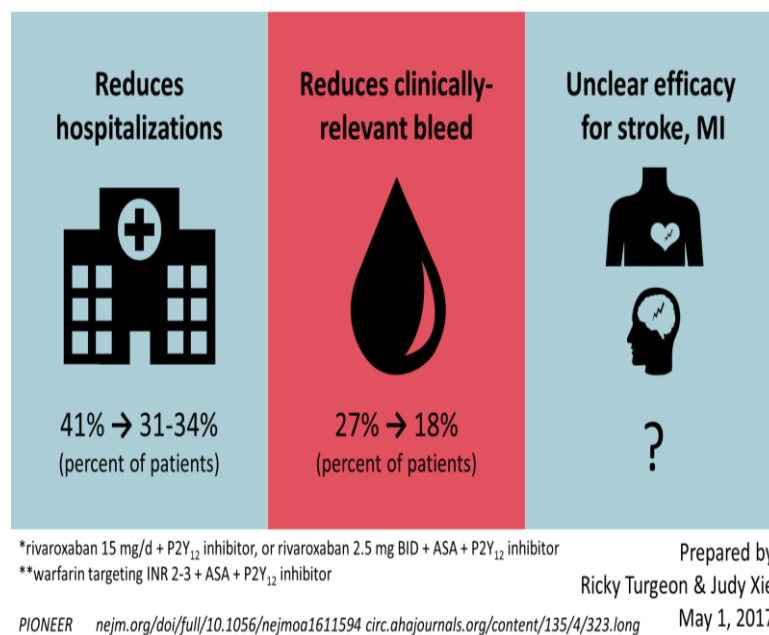
- Previous stroke or transient ischaemic attack
- Gastrointestinal bleeding <12 months

Study design



*Aspirin as a third therapy prespecified for 1, 3 or 6 months

Εικόνα 3: Μελέτη PIONEER AF-PCI: Κριτήρια ένταξης ή αποκλεισμού ασθενών στον σχεδιασμό της μελέτης.²⁶



Εικόνα 4: Αποτελέσματα των τροποποιημένων αντιθρομβωτικών σχημάτων* έναντι της τριπλής θεραπευτικής αγωγής** σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.²⁷

3.4 ΜΕΛΕΤΗ RE DUAL-PCI

Η παραπάνω μελέτη δημοσιεύθηκε το 2017 και συνέκρινε την λήψη τριπλής αγωγής (VKA+A+C) μέχρι τρεις μήνες έναντι της διπλής αγωγής με dabigatran 110mg ή 150mg δυο φορές την ημέρα + C ή T.

Αναλύοντας την παραπάνω μελέτη η οποία περιλάμβανε 2725 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που μόλις υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική οι οποίοι χωρίστηκαν σε δυο ομάδες όπως αναφέρθηκε πιο πάνω και η πρώτη ομάδα έλαβε VKA+A+C ή τικαγκρελόρη και η δεύτερη ομάδα νταμπιγκαντράνη 150mg 1x2 ή 110mg 1x2 ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης καθώς και οι ασθενείς άνω των 80 ετών έλαβαν 110mg νταμπιγκαντράνη συν κλοπιδογρέλη ή τικαγκρελόρη. Η παρακολούθηση των ασθενών ήταν για 14 μήνες και σκοπός να συγκριθούν οι αιμορραγίες ανάμεσα στις δυο ομάδες και τα θρομβοεμβολικά περιστατικά. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν αφορούσαν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική πριν από 120 ώρες και είχαν κοιλιακή μαρμαρυγή. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η παρουσία βιοπροσθετικής ή μηχανικής βαλβίδας, η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια GFR < 30ml/min καθώς και μείζονες παράγοντες συννοσηρότητας.

Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των μείζονων αιμορραγιών και των κλινικά σημαντικών αιμορραγιών στην ομάδα της διπλής αγωγής αλλά μη στατιστική διαφορά στα δευτεροπαθή καταληκτικά σημεία όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, θάνατος, συστηματικές εμβολές ή μη σχεδιασμένη επαναγγείωση.²⁸

Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη RE DUAL- PCI²⁸

Characteristic	Dual Therapy with Dabigatran, 110 mg (N=981)	Triple Therapy with Warfarin (N=981)	Dual Therapy with Dabigatran, 150 mg (N=763)	Corresponding Triple Therapy with Warfarin† (N=764)
Age — yr	71.5±8.9	71.7±8.9	68.6±7.7	68.8±7.7
Elderly age group — no. (%)‡	225 (22.9)	225 (22.9)	8 (1.0)	8 (1.0)
Male sex — no. (%)	728 (74.2)	750 (76.5)	592 (77.6)	594 (77.7)
Diabetes mellitus — no./total no. (%)	362/981 (36.9)	371/980 (37.9)	260/763 (34.1)	303/763 (39.7)
Previous stroke — no./total no. (%)	74/981 (7.5)	100/980 (10.2)	52/763 (6.8)	77/763 (10.1)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score§	3.7±1.6	3.8±1.5	3.3±1.5	3.6±1.5
HAS-BLED score¶	2.7±0.7	2.8±0.8	2.6±0.7	2.7±0.8
Creatinine clearance — ml/min	76.3±28.9	75.4±29.1	83.7±31.0	81.3±29.6
Previous myocardial infarction — no. (%)	237 (24.2)	268 (27.3)	194 (25.4)	211 (27.6)
Previous PCI — no./total no. (%)	326/981 (33.2)	347/980 (35.4)	239/763 (31.3)	272/763 (35.6)
Previous CABG — no./total no. (%)	97/981 (9.9)	111/980 (11.3)	79/763 (10.4)	87/763 (11.4)
Type of atrial fibrillation — no./total no. (%)				
Persistent	174/981 (17.7)	178/980 (18.2)	132/763 (17.3)	149/763 (19.5)
Permanent	320/981 (32.6)	318/980 (32.4)	250/763 (32.8)	238/763 (31.2)
Paroxysmal	487/981 (49.6)	484/980 (49.4)	380/763 (49.8)	376/763 (49.3)
Indication for PCI — no. (%)				
Stable angina or positive stress test	433 (44.1)	429 (43.7)	320 (41.9)	339 (44.4)
Acute coronary syndrome	509 (51.9)	475 (48.4)	391 (51.2)	369 (48.3)
Staged procedure	156 (15.9)	168 (17.1)	138 (18.1)	134 (17.5)
Other	43 (4.4)	62 (6.3)	65 (8.5)	50 (6.5)
Type of stent — no./total no. (%)				
Drug-eluting	804/979 (82.1)	826/976 (84.6)	621/762 (81.5)	638/759 (84.1)
Bare-metal	148/979 (15.1)	133/976 (13.6)	123/762 (16.1)	107/759 (14.1)
Drug-eluting and bare-metal	19/979 (1.9)	12/976 (1.2)	10/762 (1.3)	9/759 (1.2)
Other	8/979 (0.8)	5/976 (0.5)	8/762 (1.0)	5/759 (0.7)

* Plus-minus values are means ±SD. CABG denotes coronary-artery bypass grafting, and PCI percutaneous coronary intervention.

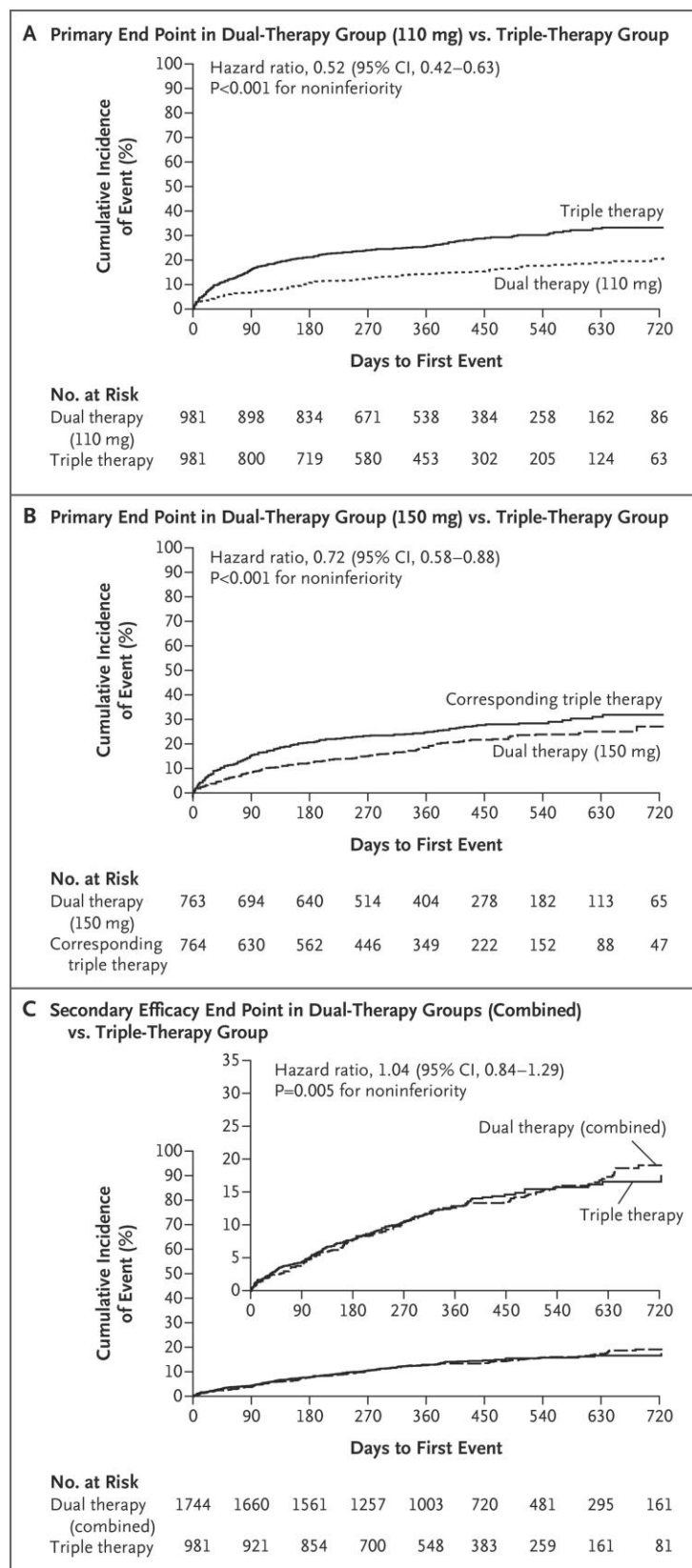
† The corresponding triple-therapy group included only patients who had been eligible to be assigned to the 150-mg dual-therapy group (i.e., did not include elderly patients outside the United States).

‡ Elderly was defined as 80 years of age or older (≥70 years of age in Japan). Stratification according to age group was performed with the use of an interactive voice-response system.

§ The CHA₂DS₂-VASc score reflects the risk of stroke, with values ranging from 0 to 9 and higher scores indicating greater risk.

¶ The HAS-BLED score reflects the risk of major bleeding among patients with atrial fibrillation who are receiving anticoagulant therapy, with values ranging from 0 to 9 and with higher scores indicating greater risk.

|| Creatinine clearance was calculated with the use of the Cockcroft–Gault equation. Data are missing for 91 patients in the 110-mg dual-therapy group, 80 in the triple-therapy group, 61 in the 150-mg dual-therapy group, and 63 in the corresponding triple-therapy group.



Εικόνα 5: Πρωτεύον τελικό σημείο και δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας. Εμφανίζεται η αθροιστική επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μείζονος ή κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας στην ομάδα που έλαβε διπλή θεραπεία με dabigatran σε δόση 110 mg έναντι της ομάδας που έλαβε τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη (Διάγραμμα Α) και στην ομάδα που έλαβε διπλή θεραπεία με dabigatran σε δόση 150 mg έναντι της αντίστοιχης ομάδας τριπλής θεραπείας (η οποία δεν

περιελάμβανε ηλικιωμένους ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών) (Διάγραμμα Β). Δείχνεται επίσης η συχνότητα ενός δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας ενός συνδυασμού θρομβοεμβολικών συμβάντων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό ή συστηματική εμβολή), θάνατος ή απρογραμματίστη επαναγγείωση στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας συνδυασμένες έναντι της ομάδας τριπλής θεραπείας (Διάγραμμα C). Στον Διάγραμμα C, το ένθετο εμφανίζει τα ίδια δεδομένα σε έναν μεγεθυμένο άξονα y.²⁸

3.5 MEΛETH AUGUSTUS

Η μελέτη AUGUSTUS δημοσιεύθηκε το 2019 και περιλάμβανε 4613 ασθενείς και συνέκρινε την λήψη διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με apixaban 5mg1x2+ C ή T ή P με διπλή αγωγή VKA+C ή P καθώς και την τριπλή αγωγή με απιξαμπάνη 5mg1x2 +A+C ή T ή P με τριπλή αγωγή με VKA+A+Cή T ή P σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στεφανιαία νόσο και ελάμβαναν αντιπηκτικό για κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε PCI πριν από 14 ημέρες και κριτήρια αποκλεισμού ήταν οι ασθενείς να λαμβάνουν αντιπηκτικά για άλλους λόγους (πνευμονική εμβολή, θρόμβωση ,μεταλλική βαλβίδα, στένωση μιτροειδούς), η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, το ιστορικό ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, το πρόσφατο ή προγραμματισμένο bypass, θρομβοφιλία ή αιμορραγική διάθεση καθώς και αντένδειξη στην λήψη των φαρμάκων της μελέτης.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε τρεις ομάδες με παρόμοια βαρύτητα και χαρακτηριστικά.

Στο 92% των ασθενών δόθηκε κλοπιδογρέλη, το 10% έλαβε απιξαμπάνη 2,5mg 1x2 και το 38% (1784 ασθενείς) είχαν σταθερή στεφανιαία νόσο που οδηγήθηκαν σε αγγειοπλαστική.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και λαμβάνουν απιξαμπάνη και ένα αντιαιμοπεταλιακό παρουσιάζουν λιγότερες αιμορραγίες, θανάτους και λιγότερες επανεισαγωγές στο νοσοκομείο από αυτούς που έλαβαν VKA+C και επιπλέον η συχνότητα των ισχαιμικών γεγονότων ήταν παρόμοια. Στην ομάδα που έλαβε και ασπιρίνη (τριπλή αγωγή) η επίπτωση των αιμορραγιών ήταν μεγαλύτερη.²⁹

Πίνακας 4: Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη Augustus.²⁹

Characteristic	Apixaban (N = 2306)	Vitamin K Antagonist (N = 2308)	Aspirin (N = 2307)	Aspirin-Matched Placebo (N = 2307)	Total (N = 4614)
Age — yr					
Median	70.4	70.9	70.8	70.6	70.7
Interquartile range	64.1–77.2	64.3–77.2	64.4–77.3	63.8–77.2	64.2–77.2
Female sex — no. (%)	670 (29.1)	667 (28.9)	696 (30.2)	641 (27.8)	1337 (29.0)
Race or ethnic group — no./total no. (%)†					
White	2097/2282 (91.9)	2087/2275 (91.7)	2082/2276 (91.5)	2102/2281 (92.2)	4184/4557 (91.8)
Black	29/2282 (1.3)	30/2275 (1.3)	29/2276 (1.3)	30/2281 (1.3)	59/4557 (1.3)
Asian	70/2282 (3.1)	70/2275 (3.1)	74/2276 (3.3)	66/2281 (2.9)	140/4557 (3.1)
Native American	10/2282 (0.4)	6/2275 (0.3)	6/2276 (0.3)	10/2281 (0.4)	16/4557 (0.4)
Other	76/2282 (3.3)	82/2275 (3.6)	85/2276 (3.7)	73/2281 (3.2)	158/4557 (3.5)
Serum creatinine — no./total no. (%)‡					
<1.5 mg/dl	2101/2274 (92.4)	2051/2258 (90.8)	2078/2260 (91.9)	2074/2272 (91.3)	4152/4532 (91.6)
≥1.5 mg/dl	173/2274 (7.6)	207/2258 (9.2)	182/2260 (8.1)	198/2272 (8.7)	380/4532 (8.4)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score§	3.9±1.6	4.0±1.6	3.9±1.6	3.9±1.6	3.9±1.6
HAS-BLED score¶	2.9±1.0	2.9±0.9	2.8±0.9	2.9±1.0	2.9±0.9
Hypertension leading to medication use — no. (%)	2042 (88.6)	2031 (88.0)	2031 (88.0)	2042 (88.5)	4073 (88.3)
Heart failure — no. (%)	975 (42.3)	998 (43.2)	982 (42.6)	991 (43.0)	1973 (42.8)
Diabetes mellitus — no. (%)	842 (36.5)	836 (36.2)	842 (36.5)	836 (36.2)	1678 (36.4)
Stroke, TIA, or thromboembolism — no./total no. (%)	326/2289 (14.2)	307/2292 (13.4)	297/2289 (13.0)	336/2292 (14.7)	633/4581 (13.8)
Concomitant P2Y ₁₂ inhibitor at randomization — no./total no. (%)					
Clopidogrel	2105/2253 (93.4)	2060/2243 (91.8)	2075/2253 (92.1)	2090/2243 (93.2)	4165/4496 (92.6)
Prasugrel	27/2253 (1.2)	24/2243 (1.1)	31/2253 (1.4)	20/2243 (0.9)	51/4496 (1.1)
Ticagrelor	121/2253 (5.4)	159/2243 (7.1)	147/2253 (6.5)	133/2243 (5.9)	280/4496 (6.2)
Previous use of oral anticoagulant — no. (%)	1192 (51.7)	1070 (46.4)	1132 (49.1)	1130 (49.0)	2262 (49.0)
Qualifying index event — no./total no. (%)					
Acute coronary syndrome and PCI	873/2297 (38.0)	841/2298 (36.6)	844/2293 (36.8)	870/2302 (37.8)	1714/4595 (37.3)
Medically managed acute coronary syndrome	547/2297 (23.8)	550/2298 (23.9)	547/2293 (23.9)	550/2302 (23.9)	1097/4595 (23.9)
Elective PCI	877/2297 (38.2)	907/2298 (39.5)	902/2293 (39.3)	882/2302 (38.3)	1784/4595 (38.8)
No. of days from acute coronary syndrome or PCI to randomization**	6.7±4.2	6.6±4.2	6.7±4.3	6.5±4.1	6.6±4.2

* Plus-minus values are means ±SD. The characteristics of the patients at baseline were well balanced among the trial groups. PCI denotes percutaneous coronary intervention, and TIA transient ischemic attack.

† Race or ethnic group was determined by the investigator and recorded on the case-report form.

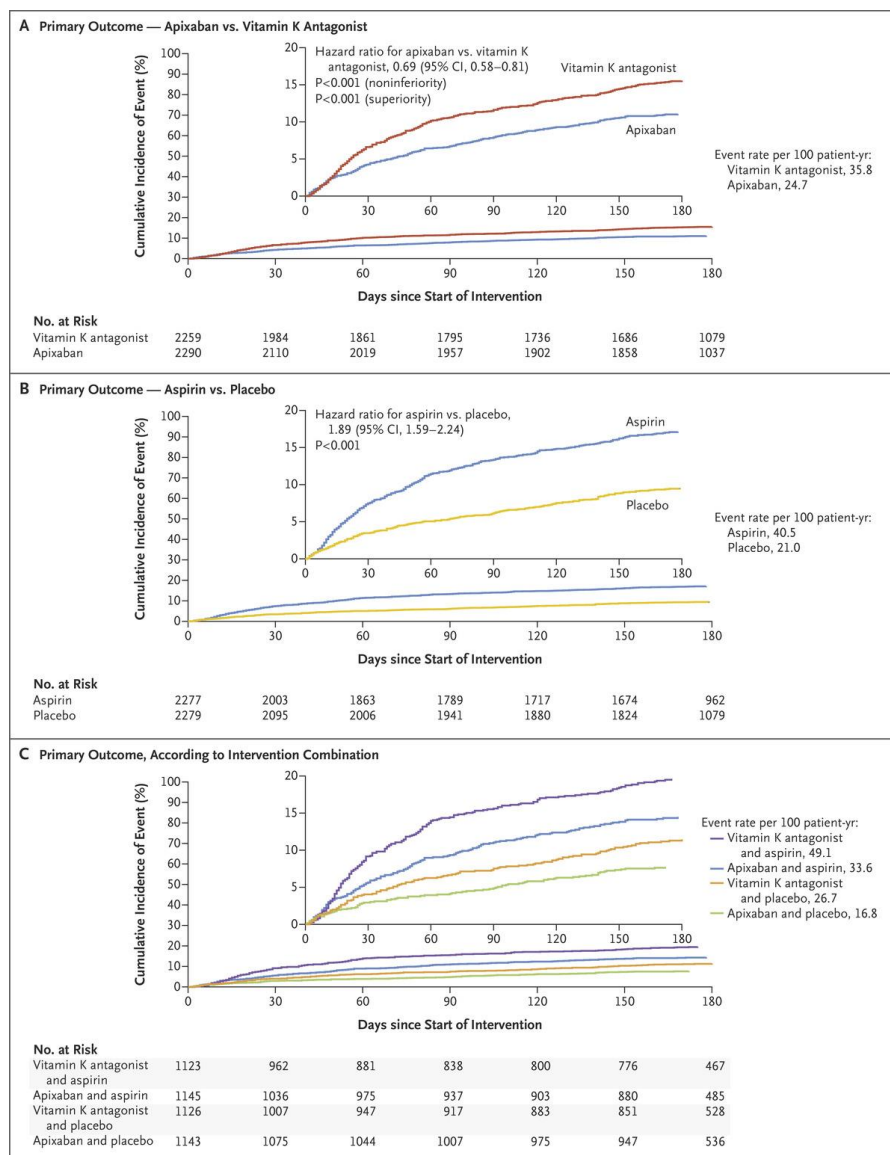
‡ To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4.

§ CHA₂DS₂-VASc scores reflect the risk of stroke, with values ranging from 0 to 9 and with higher scores indicating greater risk (Table S1 in the Supplementary Appendix).

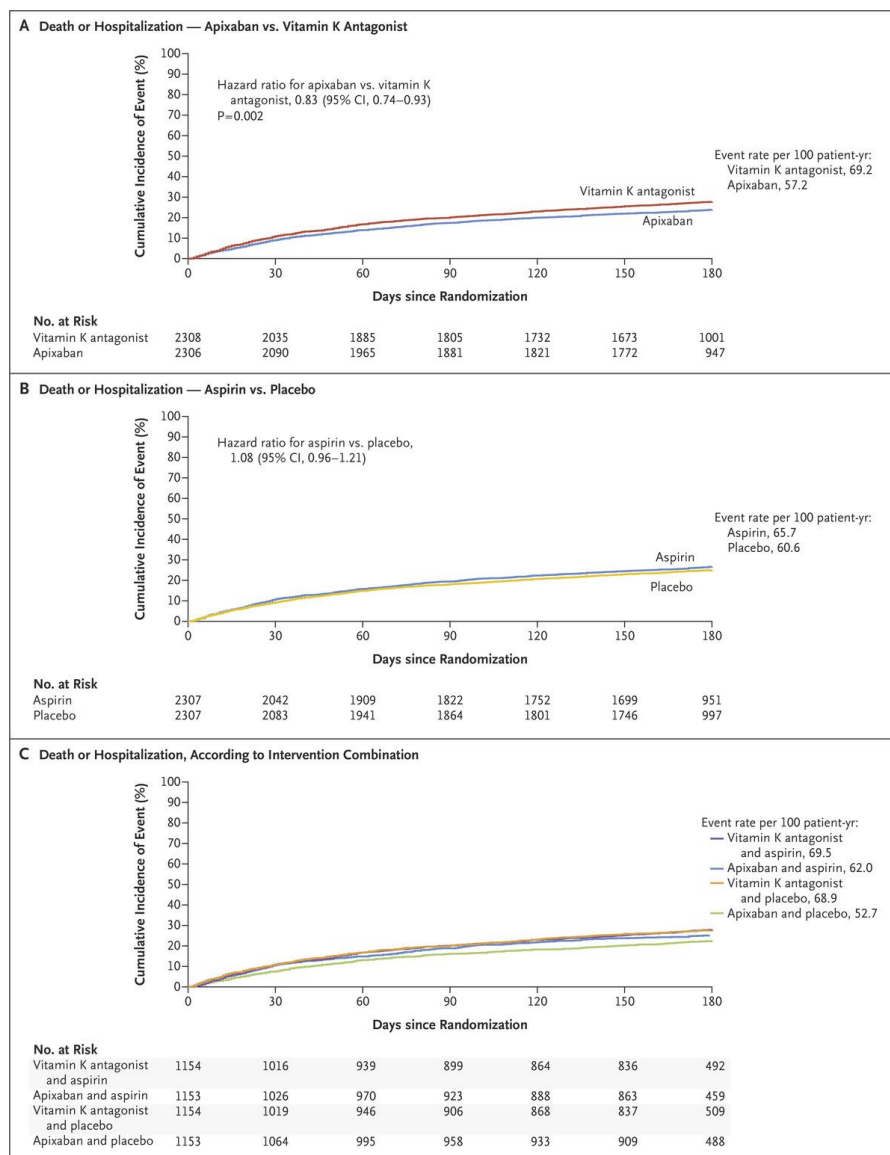
¶ HAS-BLED scores reflect the risk of major bleeding, with values ranging from 0 to 9 and with higher scores indicating greater risk (Table S1 in the Supplementary Appendix).

|| Shown are the numbers of patients who discontinued use of any oral anticoagulant on or before the date of randomization.

** If the patient both had acute coronary syndrome and underwent PCI within 14 days before randomization, the date of acute coronary syndrome was used.



Εικόνα 6: Καμπύλες Kaplan–Meier για πρωτογενή έκβαση μείζονος ή κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας. Η πρωτογενής έκβαση ήταν μείζονα ή κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία όπως ορίζεται από τη Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης. Τα ένθετα δείχνουν τα ίδια δεδομένα σε μεγεθυμένο άξονα y.²⁹



Εικόνα 7: Καμπύλες Kaplan–Meier για τη συσχέτιση του θανάτου ή της νοσηλείας.²⁹

3.6 ΜΕΛΕΤΗ ENTRUST-AF PCI

Η μελέτη δημοσιεύθηκε το 2019 και έγινε για την σύγκριση της διπλής θεραπείας εντοξαμπάνη + αναστολέα P2Y12 με τριπλή αγωγή με VKA+A+C σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική είτε για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είτε για σταθερή στεφανιαία νόσο. Η μελέτη περιλάμβανε 1506 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε δυο ομάδες με την πρώτη να λαμβάνει εντοξαμπάνη 60mg x1 ή 30mg αν η κάθαρση κρεατινίνης ήταν από 30-49ml/min ή αν ο ασθενής ήταν λιποβαρής <60kg + κλοπιδογρέλη 75mg x1 ή τικαγρελορη 90mg 1x2 ή πρασουγρέλη 10mg x1 και η δεύτερη ομάδα VKA +C+A. Η παρακολούθηση των ασθενών ήταν για 12 μήνες, Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η μηχανική καρδιακή

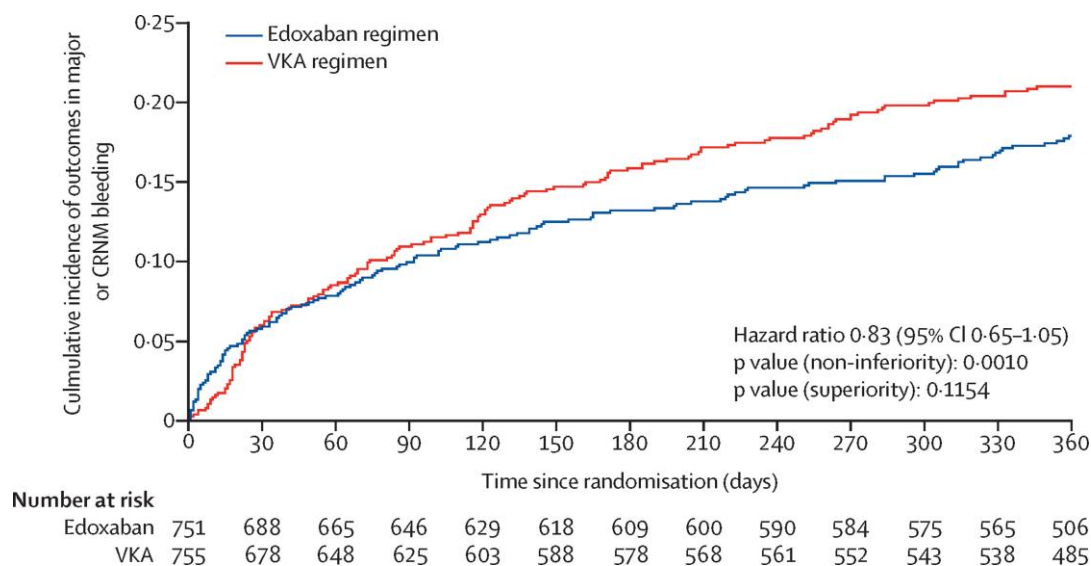
βαλβίδα, το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, μέτρια ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς καθώς και οι πολλές συνοσηρότητες.

Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη το 52% είχαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και το 48% σταθερή στεφανιαία νόσο,

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι δεν υπήρχαν διαφορές στα ισχαιμικά περιστατικά αναμεσά στις δυο ομάδες και η ομάδα που έλαβε εντοξαμπάνη με αντιαιμοπεταλικό φάρμακο δεν ήταν κατώτερη από την ομάδα που έλαβε VKA+A+C όσον αφορά στις αιμορραγίες.

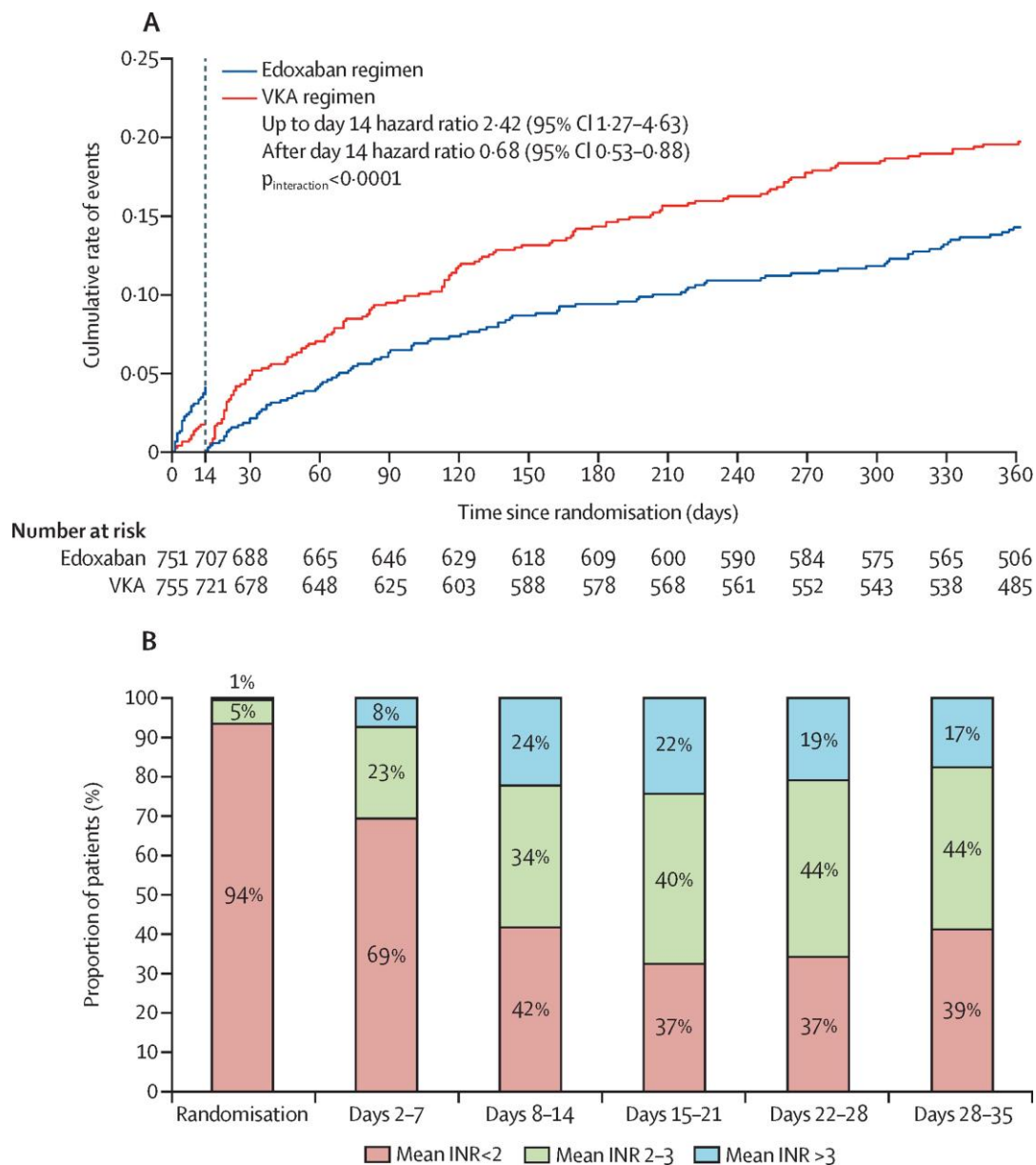
Η μελέτη ENTRUST- AF δεν έδειξε μεγαλύτερη ασφάλεια στις αιμορραγίες στην ομάδα που έλαβε εντοξαμπάνη + αναστολέα P2Y12 όπως οι μελέτες Pioneer-af, Redual-PCI και Augustus αλλά παραμένει ένας ασφαλής συνδυασμός που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη.³⁰

Το φάρμακο EDOXABAN (εντοξαμπάνη) δεν χρησιμοποιείται στην Ελλάδα.



Εικόνα 8: Πρωταρχικά συμβάντα έκβασης μείζονος αιμορραγίας ή κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (πληθυσμός πρόθεσης θεραπείας, n=1506)

VKA=ανταγωνιστής βιταμίνης K.³⁰



Εικόνα 9: Ανάλυση ορόσημο για την πρωτογενή έκβαση της μείζονος αιμορραγίας ή κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας με ορόσημο στο τέλος της ημέρας 14 (A) και κατανομή των τιμών INR κατά την περίοδο της μελέτης σε ασθενείς σε σχήμα VKA (B) Οι υπολογισμοί INR βασίζονται σε παρατηρούμενες τιμές INR. Εάν ένας ασθενής είχε πολλαπλά INR μέσα σε μια εβδομάδα, χρησιμοποιήθηκε το μέσο INR. INR=διεθνής κανονικοποιημένη αναλογία. VKA=ανταγωνιστής βιταμίνης K.³⁰

3.7 MEΛETH GRAPE-AF (GReek-AntiPlatlet-Atrial Fibrillation)

Η παραπάνω μελέτη δημοσιεύθηκε το 2021 και έγινε στην Ελλάδα με σκοπό να καταγραφεί στην καθημερινή κλινική πράξη η αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Οι παραπάνω ασθενείς είναι υψηλού κινδύνου ασθενείς και χρειάζονται ένα συνδυασμό αντιαμοπεταλιακών

και αντιθρομβωτικών φαρμάκων που δεν έχει μελετηθεί πλήρως. Επιπλέον καταγράφηκαν και τα χαρακτηριστικά των ασθενών που επηρεάζουν την απόφαση μας για την αγωγή κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο.

Η μελέτη GRAPE-AF ήταν μια μελέτη παρατήρησης των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική που ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους ελάμβαναν διπλή(DAT) ή τριπλή(TAT) αντιθρομβωτική αγωγή. Καταγράφηκαν 654 ασθενείς με το 42% να έχουν σταθερή στεφανιαία νόσο και το 58% να έχουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και να υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο 49.2% των ασθενών έλαβε DAT και το 49,9% έλαβε TAT. Όσον αφορά το αντιπηκτικό το 92,7% έλαβε NOAC και μόνο το 7% έλαβε VKA. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς από 18 τριτοβάθμια και μη νοσοκομεία που δεν είχαν όλα δυνατότητα αγγειοπλαστικής και 5 υγειονομικές περιφέρειες της Ελλάδας. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η μεγάλη αιμορραγία την περίοδο της νοσηλείας καθώς και τρεις μήνες πριν, η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ,χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση ή κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min, χρόνια ηπατική νόσος, χρόνος προθρομβίνης και INR που να προϋποθέτουν αιμορραγική διάθεση, το προγραμματισμένο bypass και αναμενόμενος χρόνος ζωής μικρότερος του ενός έτους. Οι ασθενείς παρακολουθούνται κάθε 1,6,12 μήνες καταγράφοντας περιστατικά αιμορραγίας ή θρόμβωσης.

Πίνακας 5: Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη GRAPE-AF ³¹

Characteristics	Study population (N = 651)	DAT (n = 320)	TAT (n = 325)	P value ^a
Demographic data				
Male sex—no. (%)	529 (81.4)	259 (81.2)	267 (82.2)	0.752
Age—mean ± SD (year)	72.1 ± 9.3	72.6 ± 9.6	71.8 ± 9.1	0.314
BMI—mean ± SD (kg/m ²)	28.7 ± 4.7	28.4 ± 5	29 ± 4.4	0.086
Education level				0.433
Low	328 (50.8)	170 (53.8)	158 (48.8)	
Middle	244 (37.8)	111 (35.1)	128 (39.5)	
High	74 (11.5)	35 (11.1)	38 (11.7)	
Social insurance	558 (87.7)	280 (91.2)	272 (84.2)	0.008
Medical history				
Hypertension—no. (%)	531 (81.6)	264 (82.5)	263 (80.9)	0.605
Uncontrolled (> 160 mmHg)—no. (%)	47 (7.2)	16 (5.0)	31 (9.5)	0.027
Diabetes mellitus—no. (%)	227 (34.9)	110 (34.4)	116 (35.7)	0.726
Insulin-dependent—no. (%)	34 (5.2)	10 (3.1)	23 (7.1)	0.023
FHCAD—no. (%)	80 (12.6)	30 (9.8)	50 (15.4)	0.035
Dyslipidemia—no. (%)	417 (64.1)	184 (57.5)	228 (70.2)	0.001
Smoking—no. (%)				0.879
Active	251 (38.7)	121 (38.1)	130 (40.0)	
Former	158 (24.3)	78 (24.5)	77 (23.7)	
Heart failure—no. (%)	156 (24.0)	64 (20.0)	92 (28.3)	0.014

Prior MI—no. (%)	172 (26.4)	75 (23.4)	97 (29.8)	0.066
Prior PCI—no. (%)	183 (28.1)	86 (26.9)	97 (29.8)	0.403
Prior CABG—no. (%)	61 (9.4)	33 (10.3)	28 (8.6)	0.461
Prior stent thrombosis—no. (%)	10 (1.5)	5 (1.6)	5 (1.5)	1.000
Prior ischemic stroke—no. (%)	67 (10.3)	26 (8.1)	40 (12.3)	0.080
Prior bleeding history—no. (%)	89 (13.7)	47 (14.8)	42 (12.9)	0.495
Renal failure—no. (%)	60 (9.2)	18 (5.6)	41 (12.6)	0.002
PAD—no. (%)	49 (7.5)	24 (7.5)	25 (7.7)	0.927
History of AF—no. (%)	573 (88.0)	281 (87.8)	288 (88.6)	0.752
AF type—no. (%)				0.025
Paroxysmal	300 (52.8)	156 (56.5)	140 (48.6)	
Persistent	29 (5.1)	8 (2.9)	21 (7.3)	
Permanent	239 (42.1)	112 (40.6)	127 (44.1)	
PCI procedure—no. (%)				
Radial access	571 (87.7)	284 (88.8)	281 (86.5)	0.378
Disease extent				0.754
1-vessel	320 (49.7)	159 (50.8)	156 (48.0)	
2-vessel	200 (31.1)	96 (30.7)	103 (31.7)	
3-vessel	124 (19.3)	58 (18.5)	66 (20.3)	
No. of vessels treated				0.511
1	529 (81.3)	262 (81.9)	261 (80.3)	
2	101 (15.5)	50 (15.6)	51 (15.7)	
3	19 (2.9)	7 (2.2)	12 (3.7)	
4	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	
≥ 3 lesions treated	67 (10.3)	26 (8.1)	41 (12.6)	0.062
≥ 3 stents implanted	115 (17.7)	55 (17.2)	59 (18.2)	0.748
Total stent length ≥ 60 mm	84 (12.9)	44 (13.8)	40 (12.3)	0.586
Bifurcation PCI	41 (6.3)	16 (5)	25 (7.7)	0.161
CTO PCI	25 (3.8)	9 (2.8)	16 (4.9)	0.165
SVG PCI	14 (2.2)	6 (1.9)	8 (2.5)	0.609
Index event—no. (%)				
ACS	373 (57.7)	169 (53.5)	199 (61.2)	0.047
STEMI	111 (17.2)	47 (14.9)	60 (18.5)	
NSTEMI	154 (23.8)	74 (23.4)	80 (34.6)	
UA	108 (16.7)	48 (15.2)	59 (18.2)	
SCAD	274 (42.3)	147 (46.5)	126 (38.8)	
University Hospital—no. (%)	365 (56.1)	185 (57.8)	180 (55.4)	0.534
Region of PCI center—no. (%)				< 0.001
Attica	342 (52.5)	180 (56.3)	156 (48.0)	
Western Greece	130 (20.0)	91 (28.4)	39 (12.0)	
Macedonia/Thrace	75 (11.5)	21 (6.6)	54 (16.6)	
Epirus	72 (11.1)	19 (5.9)	53 (16.3)	
Crete	32 (4.9)	9 (2.8)	23 (7.1)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ^b —mean ± SD	4.03 ± 1.44	3.98 ± 1.39	4.08 ± 1.5	0.371
mHAS-BLED Score ^c —mean ± SD	3.0 ± 1.0	3 ± 0.9	3.1 ± 1.0	0.262
mHAS-BLED ≥ 3—no. (%)	465 (73.3)	225 (73.5)	236 (73.3)	0.946

P values in italics signify statistical significance (< 0.05)

^a*P* values are calculated by Pearson chi-square test, Fischer's exact test, or Student's *t* test as appropriate

^bCHA₂DS₂-VASc Score was defined as congestive heart failure (+ 1), hypertension (+ 1), age ≥ 75 (+ 2), diabetes (+ 1), stroke/TIA/thromboembolism (+ 2), vascular disease (+ 1), age 65–74 (+ 1), female (+ 1); maximum score = 9

^cmHAS-BLED was defined as hypertension (+ 1), abnormal liver or renal function (+ 1 each), stroke (+ 1), bleeding history (+ 1), age > 65 (+ 1), concomitant drugs or alcohol (+ 1 each); maximum score = 8

AF atrial fibrillation, BMI body mass index, CABG coronary artery bypass grafting, CTO chronic total occlusion, MI myocardial infarction, NSTEMI non-ST-segment elevation myocardial infarction, PAD peripheral arterial disease, PCI percutaneous coronary intervention, SCAD stable coronary artery disease, STEMI ST segment elevation myocardial infarction, SVG saphenous vein graft, UA unstable angina

Το συμπέρασμα από την παραπάνω μελέτη ήταν ότι στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιούνται τα NOACS σε ποσοστό >90% και η διπλή αγωγή(DAT) χρησιμοποιείται περισσότερο σε σχέση με την τριπλή λόγω του μικρότερου

ποσοστού αιμορραγιών. Αναγνωρίζοντας τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης ή αιμορραγίας επηρεάζονται και οι αποφάσεις των κλινικών ιατρών.³¹

3.8 ΜΕΛΕΤΗ AFIRE

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά τους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική καθώς οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο είναι λιγότερα περιστατικά που εντάσσονται σε μελέτες. Επιπλέον δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική μετά τους 12 μήνες από το stent,

Η παραπάνω μελέτη δημοσιεύθηκε το 2019 και περιλάμβανε 2236 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ή στεφανιαία παράκαμψη CABG πριν από ένα χρόνο ή είχαν ευρήματα από την στεφανιογραφία που επιβεβαίωναν την στεφανιαία νόσο αλλά δεν χρειαζόταν παρέμβαση.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες και η μια έλαβε μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη 10mg X 1 αν κάθαρση κρεατινίνης ήταν 30-49ml/min και 15mg X 1 αν η κάθαρση κρεατινίνης ήταν >50ml/min και η άλλη συνδυασμένη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης όπως και στην άλλη ομάδα και ένα αντιαιμοπεταλιακό (είτε ασπιρίνη είτε αναστολέα P2Y12). Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν το ΑΕΕ, η εμβολή, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ασταθής στηθάγχη που χρειάζεται αγγειοπλαστική καθώς και ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία. Όσον αφορά την ασφάλεια πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μείζονα αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια της ISTH.

Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα λόγω της αυξημένης συχνότητας θανάτων στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν την συνδυασμένη θεραπεία. Η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη σε σύγκριση με την συνδυασμένη θεραπεία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ήταν ανώτερη όσον αφορά την ασφάλεια σε σχέση με την συνδυασμένη θεραπεία.³²

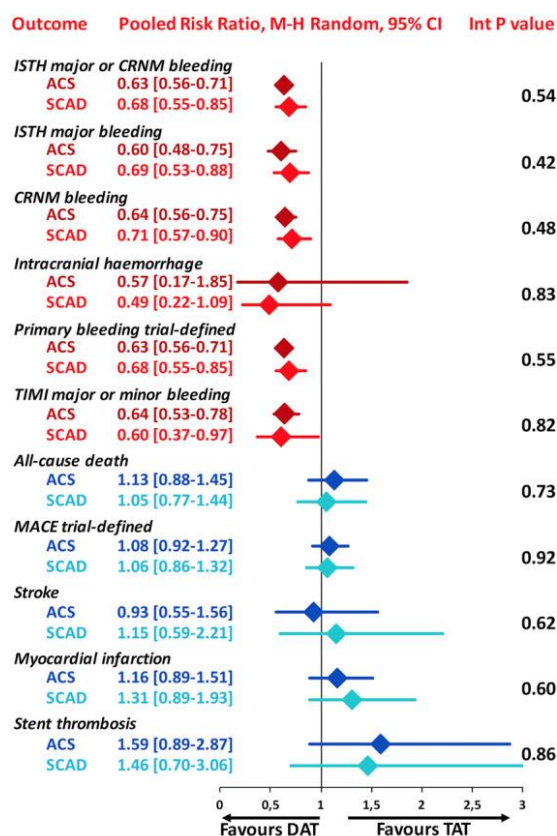
1.9 ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ GARGIULO G. ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΩΝ

Με βάση τις παραπάνω μελέτες παρουσιάστηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση τον Οκτώβριο του 2021 με σκοπό να συγκριθεί η ασφάλεια και

αποτελεσματικότητα στους ασθενείς που έχουν κολπική μαρμαρυγή και υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική είτε με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είτε σε σταθερή στεφανιαία νόσο. Έγινε σύγκριση μεταξύ της διπλής αγωγής DOAC +P2Y12 inhibitor (κλοπιδογρέλη στο μεγαλύτερο ποσοστό) έναντι της τριπλής αγωγής με VKA+A+C αναλύοντας τις παραπάνω μελέτες (PIONEER-AF, REDUAL-PCI, AUGUSTUS –AF, ENTRUST-AF).

Σε ένα σύνολο 10193 ασθενών από τις 4 κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν οι 5675 ασθενείς παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και κολπική μαρμαρυγή και υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και οι 4518 ασθενείς είχαν σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή και υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν η μείζονα αιμορραγία ή κλινικά σημαντική αιμορραγία και στα δευτεροπαθή ήταν οποιαδήποτε σημαντική αιμορραγία και η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Δευτεροπαθή καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος , οποιοδήποτε ισχαιμικό γεγονός (έμφραγμα του μυοκαρδίου. ΑΕΕ ,στηθάγχη).

Τα αποτελέσματα της παραπάνω μεταανάλυσης ήταν ότι η διπλή αγωγή σε σύγκριση με την τριπλή εμφανίζει λιγότερες αιμορραγίες (συμπεριλαμβανομένου και της ενδοεγκεφαλικής) με μια μικρή αύξηση στα ισχαιμικά γεγονότα τόσο στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο όσο και σε αυτούς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.³³



Εικόνα 10: Η περίληψη των τελικών σημείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στη διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας αποδεικνύει ότι υπάρχει σταθερή επίδραση σε υποομάδες του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και της σταθερής στεφανιαίας νόσου. Συγκεντρωμένες αναλογίες κινδύνου τυχαίων επιδράσεων με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% και τιμές P αλληλεπίδρασης για τα τελικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. CRNM: κλινικά σχετικό μη σημαντικό. DAT: διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία. ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis; MACE: μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα. TAT: τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία. TIMI bleeding risk score: κλίμακα αιμορραγικού κινδύνου κατά TIMI.³³

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετήθηκαν 8 σημαντικές κλινικές μελέτες και μία μεταανάλυση των τελευταίων ετών με πολύ πρόσφατα δεδομένα. Από την παρουσίαση των παραπάνω μελετών που διενεργήθηκαν για την σύγκριση της διπλής έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής καθώς και για το βέλτιστο χρονικό διάστημα για την λήψη τους σε ασθενείς που έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο και υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική προκύπτουν τα αποτελέσματα που αναλύθηκαν παραπάνω και τα παρακάτω συμπεράσματα.

Οι περισσότερες μελέτες που παρουσιάστηκαν συγκρίνουν την λήψη των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων (απιξαμπάνης, ριβαροξαμπάνης, νταμπιγκατράνης και εντοξαμπάνης) σε συνδυασμό με μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με την λήψη αναστολέα VKA σε συνδυασμό με την λήψη μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής καθώς και για ποικίλα χρονικά διαστήματα μετά την αγγειοπλαστική (4-6 εβδομάδες, 3 μήνες και 6 μήνες) και διαπιστώνεται ότι τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα είναι ασφαλέστερα από άποψη αιμορραγιών συνδυαζόμενα με αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο και μη κατώτερα όσον αφορά τα ισχαιμικά γεγονότα πάντοτε όμως χορηγούμενα στην σωστή δοσολογία όσον αφορά την κάθαρση κρεατινίνης και τις υπόλοιπες αντενδείξεις τους σε σύγκριση με τους παλιότερους αναστολείς της βιταμίνης K σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο.

Οι μελέτες που παρουσιάστηκαν παραπάνω περιλαμβάνουν συνήθως περισσότερους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και ένα ποσοστό ασθενών έχει σταθερή στεφανιαία νόσο και υποβάλλεται σε αγγειοπλαστική.

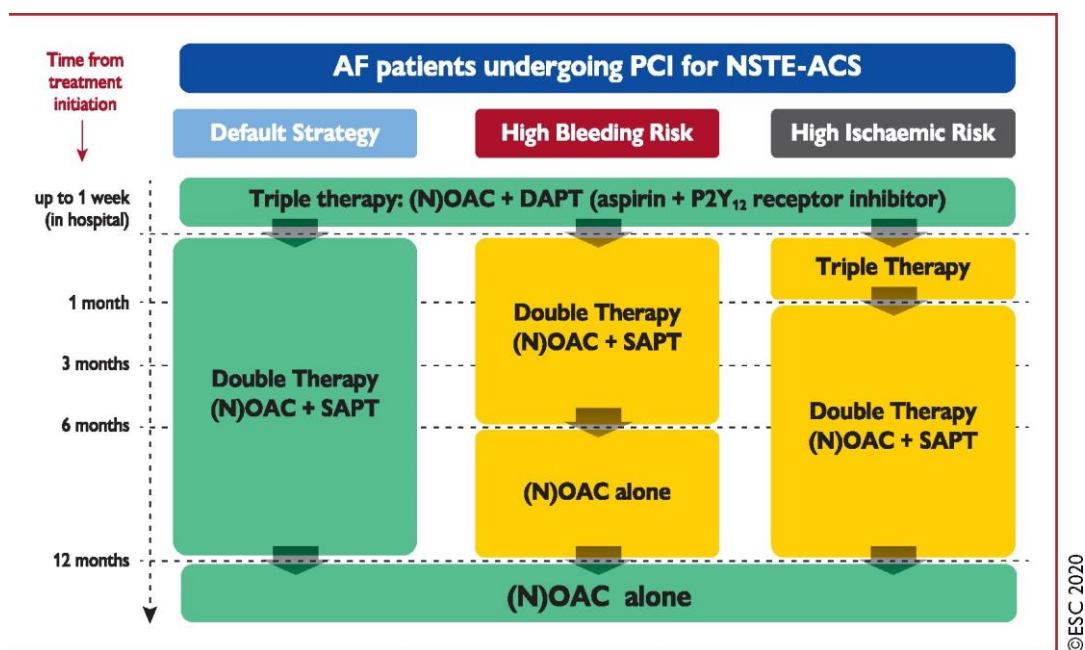
Δεν υπάρχουν μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς μόνο με σταθερή στεφανιαία νόσο και κοιλιακή μαρμαρυγή που να υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική για να συγκριθεί το κατάλληλο χρονικό διάστημα για την λήψη διπλής έναντι της τριπλής αγωγής καθώς οι ασθενείς αυτοί είναι ίσως χαμηλότερου ισχαιμικού κίνδυνου και τα αποτελέσματα για την παραπάνω ομάδα ασθενών προκύπτουν από τον μέσο όρο μεταξύ των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σταθερή στεφανιαία νόσο με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.

Επιπλέον από τις παραπάνω κλινικές μελέτες διαπιστώνεται ότι η λήψη της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής υπερτερεί στους παραπάνω ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική καθώς οι ασθενείς παρουσιάζουν λιγότερες αιμορραγίες έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής κάτι που ουσιαστικά είναι και αναμενόμενο όμως

κατά την παρακολούθησή τους δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αύξηση των ισχαιμικών γεγονότων.

Για τον παραπάνω λόγο άλλωστε αλλάξαν και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας το 2020 με σύσταση για μείωση της χρονικής διάρκειας της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε μια εβδομάδα (κατά την πρώτη εβδομάδα της νοσηλείας του ασθενούς μετά την αγγειοπλαστική) και για ένα μήνα στους υψηλού ισχαιμικού κίνδυνου ασθενείς, από 1,3 ή 6 μήνες τριπλής αγωγής που προτείνουν οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 ανάλογα με τον ισχαιμικό και αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς.

Στην παρακάτω εικόνα φαίνονται οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας για τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική (NSTE-ACS 2020). Δεν υπάρχουν αντίστοιχες νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.



Εικόνα 11: Ο αλγόριθμος για την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ή ιατρική αντιμετώπιση. Τα πράσινα (κατηγορία I) και τα κίτρινα (κατηγορία IIa) χρώματα υποδηλώνουν τις κατηγορίες σύστασης. OAC: προτίμηση για ένα NOAC έναντι του VKA για την προεπιλεγμένη στρατηγική και σε όλα τα άλλα σενάρια εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Και για τα σχήματα TAT και DAT, οι συνιστώμενες δόσεις για τα NOAC είναι οι εξής: 1) Apixaban 5 mg b.i.d., 2) Dabigatran 110 mg ή 150 mg b.i.d., 3) Εδοξαμπάνη 60 mg/ημέρα, 4) Rivaroxaban 15 mg ή 20 mg/ημέρα.

Συνιστώνται μειώσεις της δόσης του NOAC σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

SAPT: προτίμηση για έναν αναστολέα υποδοχέα P2Y₁₂ έναντι της ασπιρίνης. Η τικαγκρελόρη μπορεί να ληφθεί από ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Θεραπεία >1 μήνας: Το OAC + DAPT (TAT) μπορεί να ληφθεί έως και 6 μήνες σε επιλεγμένους ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο (IIa C).

Θεραπεία >12 μήνες: OAC

Το SAPT μπορεί να ληφθεί από επιλεγμένους ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο.

AF = κοιλιακή μαρμαρυγή. DAPT = διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. DAT = διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία. NOAC = από του στόματος αντιπηκτικό μη ανταγωνιστής της βιταμίνης K. NSTEMI ACS = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST. OAC = από του στόματος αντιπηκτικό/αντιπηκτικό; PCI = διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. PRECISE-DAPT = Πιθανότητα Αιμορραγικών Επιπλοκών Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση Stent και επακόλουθη Διπλή Αντιαιμοπεταλιακή Θεραπεία. SAPT = μονή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. TAT = τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία. VKA = ανταγωνιστής βιταμίνης K.²²

Έτσι κρίνεται επιτακτική η εξατομίκευση του κάθε ασθενούς και η χρησιμοποίηση των αλγορίθμων για τον καθορισμό του αιμορραγικού και ισχαιμικού κινδύνου (πίνακας 6).

Πίνακας 6: Κριτήρια επικινδυνότητας για εκτεταμένη θεραπεία με δεύτερο αντιθρομβωτικό παράγοντα.²²

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	

In line with guideline recommendations, CAD patients are stratified into two different risk groups (high vs. moderately increased thrombotic or ischaemic risk). Stratification of patients towards complex vs. non-complex CAD is based on individual clinical judgement with knowledge of patients' cardiovascular history and/or coronary anatomy. Selection and composition of risk-enhancing factors are based on the combined evidence of clinical trials on extended antithrombotic treatment in CAD patients^{162,212,214} and on data from related registries.^{228–230}

CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MI = myocardial infarction; PAD = peripheral artery disease.

© ESC 2020

Επίσης από τις κλινικές μελέτες που παρουσιάστηκαν προκύπτει ότι μετά τον έναν χρόνο από την αγγειοπλαστική δεν έχει θέση η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή καθώς μόνο αυξάνει τις αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς να αποτρέπει ισχαιμικά γεγονότα και μετά τους 12 μήνες η αγωγή του ασθενούς θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο με

αντιπηκτικό φάρμακο προσαρμόζοντας την δοσολογία και διακόπτοντας το αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο.

Τέλος θα πρέπει να τονιστεί ότι η σωστή δοσολογία των αντιθρομβωτικών φαρμάκων λαμβάνοντας υπόψιν την νεφρική και ηπατική λειτουργία του ασθενούς καθώς και τους παράγοντες ισχαιμικού και αιμορραγικού κίνδυνου παίζουν καθοριστική σημασία στην σωστή κλινική διαχείριση, την σωστή αντιθρομβωτική αγωγή και το βέλτιστο χρονικό διάστημα λήψης της αγωγής, συμβάλλοντας στην μείωση των αιμορραγιών και την αποφυγή των ισχαιμικών επεισοδίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Επιστημονική ομάδα εργασίας καρδιαγγειακών νοσημάτων**, Στεφανιαία νόσος. Γενική Γραμματεία Υπουργείου Υγείας, Επιτροπή για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων, Ιανουάριος 2019
2. **Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M.**; Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1610-1619. 6.
3. **Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, Brasch R, Fabsitz R.**; Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease survey. Comparisons with the Framingham Heart Study and previous short-term studies. *Am J Cardiol*. 1976; 37: 61- 67
4. **Ducimetière P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J.**; Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol*. 2001; 30: 1057-1062.
5. **Maniadakis N, Kourlaba G, Fragoulakis V.**; Self-reported prevalence of atherothrombosis in a general population sample of adults in Greece; a telephone survey. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 16
6. **National Clinical Guidelines Centre. Stable angina**; The management of stable angina. [http://guidance.nice.org.uk/CG/ Wave17/25](http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave17/25). [Accessed May 27, 2012].
7. **Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al**; Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study. *Hellenic J Cardiol*. 2012; 53: 118-126.
8. **Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL.**; Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000; 342: 905-912.
9. **Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al**; Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341-1381.
10. **Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, et al.**; Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report

of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: e44-e164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013. Epub 2012 Nov 19.

11. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al;** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635-1701

12. **Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, et al;** ESC Scientific Document Group, 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, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

13. **Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, et al;** ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267315.

14. **Τρποσκιάδης Φίλιππος,** Έτος έκδοσης: 2016, Καρδιολογία (2η Έκδοση), Εκδόσεις: Ιατρικές εκδόσεις Λαγός, ISBN: 9789607875921

15. **Rousan TA, Mathew ST, Thadani U.;** Drug Therapy for Stable Angina Pectoris. *Drugs*. 2017 Mar;77(3):265-284. doi: 10.1007/s40265-017-0691-7. PMID: 28120185.

16. **Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, et al;** ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119177.

17. **GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators**; Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1859-922.
18. **Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al**; Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4:256.
19. **Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, et al**; ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
20. **Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al**; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):34-78. doi: 10.1093/ejcts/ezx334. PMID: 29045581.
21. **Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al**; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 13;; PMID: 32860058.
22. **Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, et al**; ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
23. **Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al**; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23415013.

24. **Fiedler KA, Byrne RA, Schulz S, et al.** Rationale and design of The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Testing of a six-week versus a six-month clopidogrel treatment Regimen In Patients with concomitant aspirin and oral anticoagulant therapy following drug-Eluting stenting (ISAR-TRIPE) study. *Am Heart J.* 2014 Apr;167(4):459-465.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.01.005. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24655693.
25. **Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, 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 Apr;169(4):472-8.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.006. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25819853.
26. **Sorbets E, Steg PG.;** Direct-acting Anticoagulants in Chronic Coronary Syndromes. *Eur Cardiol.* 2020 Feb 26;15:1-7. doi: 10.15420/ecr.2018.24.2. PMID: 32180831; PMCID: PMC7066807.
27. <https://nerdcat.org/studysummaries/pioneer>
28. **Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, et al;** RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16):1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28844193.
29. **Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al;** AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30883055.
30. **Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, 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;394:1335-43.
31. **Benetou DR, Varlamos C, Ktenas D, et al;** GRAPE-AF investigators. Trends of Antithrombotic Treatment in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the GReek-AntiPlatelet Atrial Fibrillation (GRAPE-AF) Registry. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Feb;35(1):11-20. doi: 10.1007/s10557-020-07090-x. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33034806.
32. **Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al;** AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2019 Sep

19;381(12):1103-1113. doi: 10.1056/NEJMoa1904143. Epub 2019 Sep 2. Erratum in: N Engl J Med. 2021 Oct 21;385(17):1632. PMID: 31475793.

33. **Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, et al;** Safety and efficacy of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021 Apr 9;7(FI1):f50-f60. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa116. PMID: 33119069; PMCID: PMC8117456.