



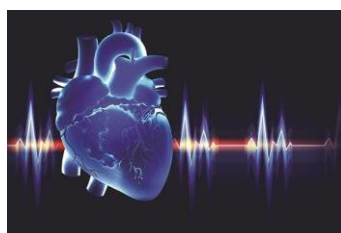
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Αντιπηκτική Αγωγή στην Καρδιακή Ανεπάρκεια»

υπό

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Φ. ΙΑΚΩΒΗ

Καρδιολόγου, Επικουρικού Επιμελητή Β΄

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Διπλώματος
Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση

Λάρισα, Ιανουάριος 2023

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Φ. ΙΑΚΩΒΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων),*
2. Χαμαϊδής Αικατερίνη, *Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας (Σύμβουλος)*
3. Πάντσιος Χρήστος, *Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας*

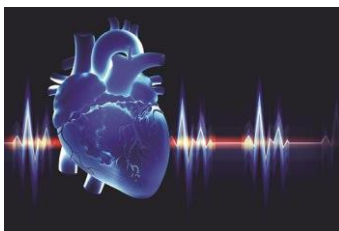
Αναπληρωματικό μέλος:

Οικονόμου Δημήτριος, *Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας*



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



“Anticoagulation in Heart Failure”

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Νικόλαος Φ. Ιακωβής

Ευχαριστίες

Η παρούσα ερευνητική εργασία με θέμα: «Αντιπηκτική Αγωγή στην Καρδιακή Ανεπάρκεια», εκπονήθηκε ως Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Καρδιακή Ανεπάρκεια-Καρδιο-Ογκολογία-Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ευχαριστώ τον κ. Γρηγόριο Γιαμούζη, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας (Επιβλέπων Καθηγητής), για την ευκαιρία της πραγματοποίησης μιας πρωτότυπης διπλωματικής εργασίας και για την αμέριστη συμπαράσταση κατά την εκτέλεση και τη συγγραφή αυτής. Επίσης, ευχαριστώ θερμά την κ. Χαμαϊδή Κατερίνα, Διευθύντρια Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (Σύμβουλος) για την πολίτιμη συμβολή της στην ολοκλήρωση του τρέχοντος πονήματος.

Νιώθω το χρέος να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους κ.Ιωάννη Σκουλαρίγκη και κ.Φίλιππο Τρυποσκοιάδη, Καθηγητές Καρδιολογίας, για την υποστήριξη καθόλη τη διάρκεια της ερευνητικής αυτής μελέτης.

Θα ήταν παράληψή μου να μην να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην κ.Ανθή Σίμου, Γραμματέα της Καρδιολογικής Κλινικής και του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, για τον πολύτιμο χρόνο και τη βοήθεια της για την περάτωση του εγχειρήματος.

Τέλος, καταθέτω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, για την προτροπή, τη συμπαράσταση και κατανόηση, καθόλη τη διάρκεια αυτού του όμορφου ταξιδιού.

Νικόλαος Φ. Ιακωβής

Συντομογραφίες

- ΚΑ : Καρδιακή Ανεπάρκεια
- ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή
- ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
- ΚΑδΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης
- ΚΑεΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με ελαττωμένο Κλάσμα Εξώθησης
- ΑΚ: Αριστερή κοιλία
- ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος
- ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου
- HF: Heart Failure
- DOAC: Direct Oral Anticoagulant - Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά
- VKA: Vitamin K Antagonists - Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ
- NYHA: New York Heart Association
- NO: Nitric Oxide- Μονοξείδιο του Αζώτου

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	5
Συντομογραφίες.....	6
Περιεχόμενα.....	7
Περίληψη.....	9
Abstract	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : Εισαγωγή	11
1.1. Περιγραφή της Καρδιακής Ανεπάρκειας και της ανάγκης για αντιπηκτική αγωγή σε υποομάδες ασθενών.....	11
1.2. Κύριοι Στόχοι της Διπλωματικής Εργασίας	13
1.2.1. Σκοπός	13
1.2.2. Μέθοδος.....	13
1.2.3. Αναμενόμενα Αποτελέσματα.....	14
1.2.4. Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας.....	14
1.2.5. Βιβλιογραφική Τεκμηρίωση της Ανάγκης για τη Μελέτη του Θέματος	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο – Θεωρητικό Μέρος.....	16
2.1. Καρδιακή ανεπάρκεια και θρομβοεμβολικός κίνδυνος.....	16
2.2 Παθοφυσιολογία της θρομβογένεσης στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	16
2.3 Αντιπηκτική αγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	20
2.3.1. Αντιπηκτική αγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή.....	20
Α. Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.....	25
Β. Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά.....	25
I. Μελέτη με τη δαμπιγκατράνη.....	26
II. Μελέτη με την ριβαροξαμπάνη.....	26
III. Μελέτη με την αμπιξαμπάνη.....	27
IV. Μελέτη με την εντοξαμπάνη.....	27
2.3.2. Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβικό ρυθμό.....	28

A.Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.....	28
B. Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά.....	30
2.3.3. Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με θρόμβο της αριστεράς κοιλίας.....	35
A. Θεραπευτική αντιμετώπιση θρόμβου της αριστεράς κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	36
B. Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	37
Γ. Θεραπευτική αντιμετώπιση θρόμβου της αριστεράς κοιλίας σε διατατική Μυοκαρδιοπάθεια.....	37
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	
3. 1. Συζήτηση.....	39
3.2. Συμπεράσματα.....	40
Περιεχόμενα Πινάκων.....	41
Βιβλιογραφία.....	42

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) προκαλεί ολοένα και αυξανόμενη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολής. Είναι σημαντικό, ότι εκτός από την ίδια την ΚΑ, η παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως κυρίως η κολπική μαρμαρυγή, αυξάνουν σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή αποτελεί το βασικό άξονα της στρατηγικής μείωσης του κινδύνου στους ασθενείς αυτούς. Για πολλές δεκαετίες οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs) αποτελούσαν τη μόνη διαθέσιμη αντιπηκτική προσέγγιση. Σήμερα, όμως, υπάρχουν διαθέσιμα τέσσερα άμεσα δρώντα από το στόματος αντιπηκτικά (DOACs), η επίδραση των οποίων έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με ΚΑ.

Σε αυτήν την ερευνητική ανασκόπηση, παρέχουμε παθοφυσιολογική βάση για τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) στην ΚΑ και τα τρέχοντα δεδομένα για τη δράση των παλαιότερων και νεότερων αντιπηκτικών παραγόντων σε ασθενείς με ΚΑ και 1) κολπική μαρμαρυγή, 2) φλεβοκομβικό ρυθμό, 3) θρόμβο στην αριστερή κοιλία. Σε ασθενείς με ΚΑ και κολπική μαρμαρυγή, τα DOACs συγκριτικά με τους VKAs αποδείχθηκαν τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικά για την πρόληψη ΑΕΕ, και περισσότερο ασφαλή καθώς συνοδεύονταν από λιγότερο σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές. Σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό τα άμεσα δρώντα από το στόματος αντιπηκτικά έδειξαν ευνοϊκό προφίλ κινδύνου-οφέλους, καθώς η χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης, επιπλέον της χορήγησης ασπιρίνης, σε ασθενείς με αθηρωματική νόσο έδωσε υποσχόμενα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, ακόμα και σε σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η χορήγηση τους, δεν συστήνεται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Οι VKAs αποτελούν την καθιερωμένη από το στόματος αντιπηκτική αγωγή για την αντιμετώπιση του θρόμβου της αριστεράς κοιλίας παρουσία ή όχι κολπικής μαρμαρυγής, παρά την έλλειψη πολλών δεδομένων. Τα DOACs αποτελούν τη λογική πρώτη επιλογή μόνο όταν είναι δύσκολο να επιτευχθεί θεραπευτική αντιπηξία.

Λέξεις κλειδιά: *Καρδιακή ανεπάρκεια, Αντιπηκτική αγωγή, Κολπική Μαρμαρυγή, Φλεβοκομβικός ρυθμός, Θρόμβος αριστερής κοιλίας.*

Abstract

Heart failure (HF) is associated with increasing cardiovascular morbidity and mortality and risk of stroke and thromboembolism. The presence of other risk factors, atrial fibrillation in particular, significantly increases cardiovascular risk and therapeutic anticoagulation is the mainstay of the risk reduction strategy in these patients. Although for many decades vitamin K antagonists were the only available antithrombotic approach, there are currently available four direct oral anticoagulant (DOACs) agents, whose effect specifically has been investigated in patients with HF.

In this comprehensive review, we provide the pathophysiological pathways for stroke in HF and current data on the effect of standard and newer anticoagulant agents in patients with HF and 1) atrial fibrillation, 2) sinus rhythm, 3) a left ventricular thrombus. In patients with HF and atrial fibrillation, direct acting oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists proved to be as effective in preventing stroke but and safer, as they were associated by less severe bleeding complications. In patients with HF and sinus rhythm, directly acting oral anticoagulants showed a favorable risk-benefit profile, as low dose rivaroxaban, in addition to aspirin administration in patients with atherosclerotic disease, was related with promising results. However, even in severe left ventricular dysfunction, their administration is not recommended by current guidelines. Vitamin K antagonists are the standard oral anticoagulant treatment for the treatment of the left ventricular thrombus regardless of the presence of atrial fibrillation, despite limited data. Direct acting oral anticoagulants are the reasonable first choice in patients with a left ventricular thrombus, especially when difficult to achieve therapeutic anticoagulation.

Key words: *Heart Failure, Anticoagulation, Atrial Fibrillation, Sinus Rhythm, Left Ventricular thrombus.*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο : Εισαγωγή

1.1. Περιγραφή της Καρδιακής Ανεπάρκειας και της ανάγκης για αντιπηκτική αγωγή σε υποομάδες ασθενών

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα σύνθετο νευροορμονικό σύνδρομο, συνοδευόμενο από συμπτώματα (δύσπνοια, κόπωση, οίδημα κάτω άκρων) και σημεία (περιφερικό οίδημα, τρίζοντες στις πνευμονικές βάσεις), απότοκο οιασδήποτε δομικής ή και λειτουργικής καρδιακής βλάβης δύναται να μειώσει την καρδιακή παροχή και να αυξήσει τις ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή κατά την κόπωση.(Authors/Task Force, McDonagh et al. 2022)

Φαινοτυπικά με βάση το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ), ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: α) σε αυτούς με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης <40% (ΚΑεΚΕ / HF_{rEF}), β) με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης >50% (ΚΑδΚΕ/ HF_{rEF}) και, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, γ) στους ασθενείς με ήπια ελαττωμένο ΚΕ, 40 με 49% (ΚΑ η-ε ΚΕ).(Authors/Task Force, McDonagh et al. 2022) Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και συστηματικής εμβολής αυξάνεται σημαντικά σε όλους τους τύπους ΚΑ, συμβάλλοντας στο υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων και θανατηφόρων εκβάσεων. Ο κίνδυνος επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία και τη σοβαρότητα των σχετιζόμενων επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου ΑΕΕ.(Melgaard, Gorst-Rasmussen et al. 2015) Η ΚΑ αποτελεί προθρομβωτική κατάσταση. Η ΚΑ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης, καθώς όλα τα χαρακτηριστικά στοιχεία της τριάδας του Virchow, περιλαμβανομένης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, διαταραχές ροής-στάσης και υπερπηκτικότητα αίματος είναι παρόντα, δικαιολογώντας την προδιάθεση των ασθενών αυτών για θρομβοεμβολικά επεισόδια.(Li, Yang et al. 2020)

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) και η ΚΑ συχνά συνυπάρχουν,(Ferreira and Santos 2015) ο δε επιπολασμός της ΚΜ βαίνει αυξανόμενος προϊόνσης της σοβαρότητας της ΚΑ.(Maisel and Stevenson 2003) Η ανάπτυξη της ΚΜ σε ασθενείς με ΚΑ συχνά οδηγεί σε συμπτωματική τους επιδείνωση και αυξάνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, με αποτέλεσμα οι ασθενείς με ΚΑ και ΚΜ να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας σε σύγκριση με εκείνους με ΚΜ χωρίς ΚΑ.(Giugliano, Ruff et al. 2013) Είναι σημαντικό ότι ακόμα και

στους ασθενείς με ΚΑ χωρίς ΚΜ, που βρίσκονται δηλαδή σε φλεβοκομβικό ρυθμό, ο κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων είναι επίσης υψηλός.(Siliste, Antohi et al. 2018)

Η ΚΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, παρουσία ΚΜ, και η εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με ΚΜ, περιλαμβάνει την ΚΑ ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.(Hindricks, Potpara et al. 2021) Η αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς αυτούς παρουσιάζει ένα μοναδικό σύνολο οφελών και πιθανών κινδύνων και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο αυτή της φαρμακευτικής προσέγγισης. Οι ασθενείς με ΚΑ που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία εμφανίζουν αιμορραγική προδιάθεση, επομένως η αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας είναι ζωτικής σημασίας πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Η αντιθρομβωτική αγωγή στην ΚΜ βασίζεται σε τυχαιοποιημένες μελέτες που ξεκίνησαν εδώ και 25 χρόνια. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs), αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΚΜ για την πρόληψη της θρομβοεμβολής (πρωτογενή όσο και δευτερογενή), καθώς έχουν δείξει σημαντική μείωση του ποσοστού ΑΕΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την ασπιρίνη.(Hart, Pearce et al. 2007, Zeidler and Eapen 2015) Πιο πρόσφατα, τα νεότερα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulant -DOACs) έχουν αναδειχθεί ως θεραπευτική εναλλακτική λύση για την ελάττωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ, καθώς έχουν αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματικά και ασφαλή, με λιγότερες ενδοκρανιακές αιμορραγίες σε σύγκριση με τους VKAs.(Ruff, Giugliano et al. 2014, Authors/Task Force, McDonagh et al. 2022) Υπο-ανάλυση των μελετών με τα DOACs σε ασθενείς με ΚΜ και ΚΑ έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους είναι πιθανότατα παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΚΜ χωρίς ΚΑ.(Schafer, Flierl et al. 2022)

Σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό, ο κίνδυνος ΑΕΕ και άλλων θρομβωτικών επεισοδίων είναι υψηλός και η χρήση της βαρφαρίνης δεν έχει αποδειχθεί, μέχρι σήμερα, ότι βελτιώνει την έκβαση. Πρόσφατα, σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό δείχτηκε ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης, επιπλέον της συνήθους θεραπείας με ασπιρίνη σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο, είναι υποσχόμενη και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ΑΕΕ.(Zannad, Anker et al. 2018) Παρόλα αυτά, η χορήγηση ως θεραπείας ρουτίνας της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΑ σε

φλεβοκομβικό ρυθμό δεν υποστηρίζεται από τα τρέχοντα δεδομένα και τις κατευθυντήριες οδηγίες.(Authors/Task Force, McDonagh et al. 2022)

Θρόμβος στην αριστερή κοιλία εμφανίζεται σχετικά συχνά σε ασθενείς με ΚΑ με τον επιπολασμό να συσχετίζεται αντιστρόφως με το ΚΕΑΚ. Η πρόληψη και η θεραπεία του θρόμβου της αριστερής κοιλίας συχνά παραμένουν δύσκολες. Γενικώς, οι VKAs αποτελούν την καθιερωμένη ως τώρα από το στόματος αντιπηκτική αγωγή στη θεραπεία του θρόμβου της αριστερής κοιλίας με ή χωρίς ΚΜ, παρά την έλλειψη δεδομένων. Σύμφωνα δε με τις τρέχουσες συστάσεις τα DOACs αποτελούν τη λογική πρώτη επιλογή σε ασθενείς με θρόμβο της αριστερής κοιλίας, όταν είναι δύσκολο να επιτευχθεί θεραπευτικό INR.(Levine, McEvoy et al. 2022)

1.2. Κύριοι Στόχοι της Διπλωματικής Εργασίας

1.2.1. Σκοπός

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως σκοπό να εξετάσει και να ερευνήσει την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΑ με ή χωρίς ΚΜ, εστιάζοντας στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της, σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα, κυρίως για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε ασθενείς με ΚΜ, παραθέτοντας τα υπάρχοντα στοιχεία για την αντιπηκτική πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό, καθώς και σε ασθενείς με παρουσία θρόμβου της αριστερής κοιλίας, με στόχο την βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης.

1.2.2. Μέθοδος

Πρόκειται για μια συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Ταυτοποιήσαμε δημοσιευμένες μελέτες αναφορικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της πήξης στην ΚΑ, επιδημιολογικές καθώς και κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΑ και ΚΜ ή με φλεβοκομβικό ρυθμό και σε ασθενείς με θρόμβο της αριστερής κοιλίας. Στην πραγματοποιηθείσα αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε ως βάση δεδομένων το Medline (μέσω PubMed) μέχρι τον Δεκέμβριο του 2022, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά: Καρδιακή

ανεπάρκεια, Αντιπηκτική αγωγή, Κολπική Μαρμαρυγή, Φλεβοκομβικός ρυθμός, Θρόμβος αριστερής κοιλίας.

Η διπλωματική εργασία έχει δομηθεί σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος αναδεικνύεται η ισχυρή συσχέτιση της ΚΑ με τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, αναλύεται ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός πήξης, και ταξινομούνται οι ομάδες ασθενών που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής. Στο δεύτερο μέρος αναλύονται τα υπάρχοντα δεδομένα για την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή στις ομάδες ασθενών με ΚΑ και 1) ΚΜ, 2) φλεβοκομβικό ρυθμό, και 3) θρόμβο της αριστερής κοιλίας, εξετάζοντας τα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, και ερευνάται το πιθανό όφελος από τη χρήση τους σε συγκεκριμένες υποομάδες των ανωτέρω ασθενών με στόχο τη βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης.

1.2.3. Αναμενόμενα Αποτελέσματα

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να ερευνηθούν και να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα τα οποία τέθηκαν με απώτερο στόχο να πραγματοποιηθεί μία πλήρης προσέγγιση της διαχείρισης της αντιπηκτικής αγωγής στην ΚΑ. Με την ανασκόπηση των παραπάνω πληροφοριών, ο αναγνώστης θα έχει μία πλήρη άποψη σχετικά με την υπό μελέτη αντιπηκτική αγωγή στην ΚΑ.

1.2.4. Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας

Η παρούσα εργασία θα στηριχτεί στην μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, η οποία αποτελεί μία έρευνα, έχει ως στόχο την συστηματική και κριτική συζήτηση της υπάρχουσας γνώσης γύρω από ένα θέμα, για να αναδειχθεί σε όλες του τις διαστάσεις, σύμφωνα με τη διεθνή και ελληνική βιβλιογραφία.

1.2.5. Βιβλιογραφική Τεκμηρίωση της Ανάγκης για τη Μελέτη του Θέματος

Η ΚΑ ως κλινικό σύνδρομο και η ισχυρή συσχέτισή της με το θρομβοεμβολικό κίνδυνο καθώς και η ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς έχει από χρόνια μελετηθεί. Παρότι τα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν δείξει όφελος σε ασθενείς με ΚΑ και ΚΜ, δεν έχει δεχτεί ότι είναι αποτελεσματική η χορήγησή τους σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό, παρά μόνο σε κάποιες υποομάδες ασθενών,

ούτε και στους ασθενείς με θρόμβο στην αριστερά κοιλία, λόγω έλλειψης μεγάλων μελετών.

Η αναγκαιότητα, λοιπόν, της παρούσας διπλωματικής εργασίας έγκειται στο γεγονός μιας συνολικής ανασκόπησης των ήδη υπαρχόντων δεδομένων, προκειμένου να βοηθήσει στην επιλογή της δέουσας αντιπηκτικής θεραπευτικής αγωγής στην εκάστοτε υποομάδα ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1. Καρδιακή ανεπάρκεια και θρομβοεμβολικός κίνδυνος

Η ΚΑ αποτελεί μια ολοένα και αυξανόμενη καρδιαγγειακή νόσο και στις ανεπτυγμένες χώρες η επίπτωση συνεχίζει να αυξάνει και κυμαίνεται περίπου σε 3/1000 άτομα-έτη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με τον επιπολασμό της να αφορά το 1-2% των ενηλίκων. (Meyer, Brouwers et al. 2015) Τα τελευταία χρόνια σημειώθηκαν σημαντικές πρόοδοι στη φαρμακευτική και επεμβατική θεραπεία της ΚΑ, παρόλα αυτά οι ασθενείς εξακολουθούν και βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο θνητότητας με τον κίνδυνο στο 1 χρόνο και στα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση της για όλους τους τύπους της ΚΑ να είναι 20% και 50% αντίστοιχα. (Gerber, Weston et al. 2015)

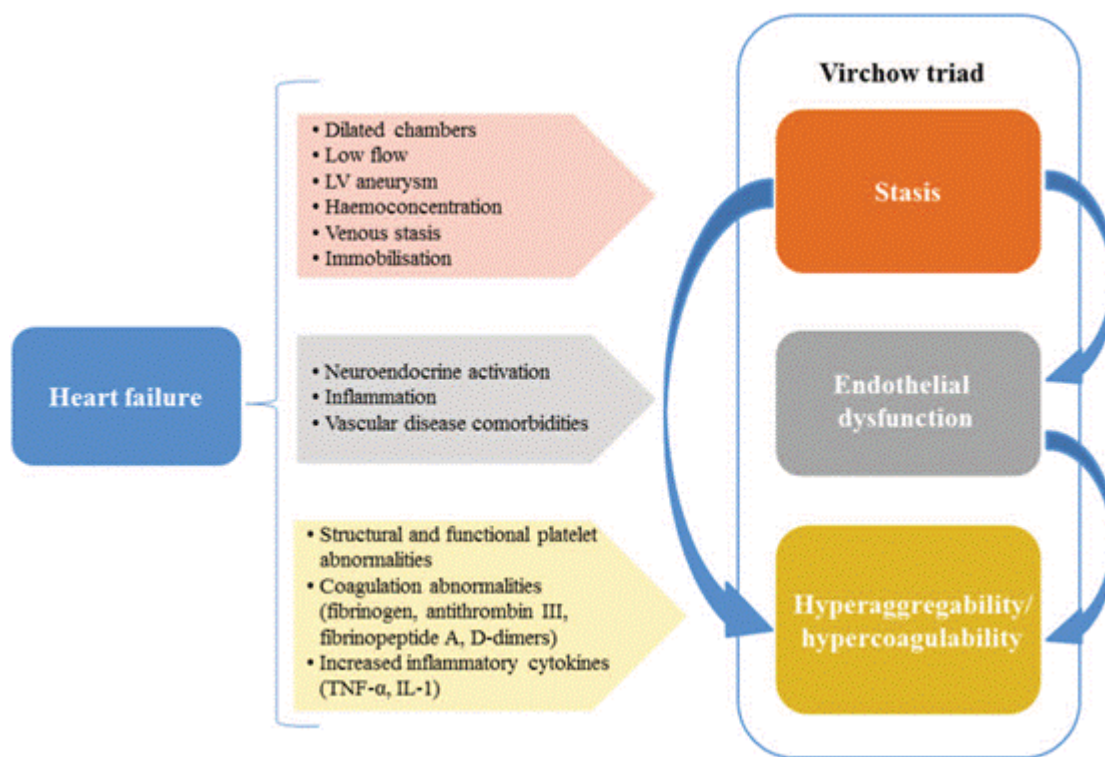
Οι ασθενείς με ΚΑ εμφανίζουν υψηλό αρτηριακό και φλεβικό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, αυξάνοντας σημαντικά τα ανεπίθυμητα και θανατηφόρα συμβάντα, καθώς η φλεβική θρομβοεμβολή, το καρδιοεμβολικό ΑΕΕ και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αφορούν σχεδόν στο 1/3 των θανάτων με ΚΑ. (Witt, Gami et al. 2007) Η ΚΜ αποτελεί τη συχνότερη σχετιζόμενη με θρομβοεμβολικό επεισόδιο καρδιοπάθεια, καθώς ευθύνεται για το 15% των ΑΕΕ. (Chugh, Blackshear et al. 2001) Αν και η ΚΜ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ΑΕΕ, ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ΚΑ είναι ανεξάρτητος από την ΚΜ, και η ΚΑ αποτελεί την αμέσως συχνότερη σχετιζόμενη καρδιοπάθεια, αποτελώντας την αιτία 9% όλων των ΑΕΕ. (Gurbel and Tantry 2014), (Pullicino, Halperin et al. 2000), (Abdul-Rahim, Perez et al. 2015)

Κλινικά και πειραματικά δεδομένα αναδεικνύουν την παρουσία μιας υπερπηκτικής κατάστασης στην ΚΑ, ανεξαρτήτως της παρουσίας ΚΜ ή φλεβοκομβικού ρυθμού. (Melgaard, Gorst-Rasmussen et al. 2015) Συνεπώς, η θεραπευτική αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά έχει αναδειχθεί ως η βέλτιστη στρατηγική για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης.

2.2 Παθοφυσιολογία της θρομβογένεσης στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η ΚΑ αποτελεί μια προθρομβωτική κατάσταση, καθώς όλα τα χαρακτηριστικά στοιχεία της τριάδας του Virchow, περιλαμβανομένης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, των διαταραχών ροής-στάσης και της υπερπηκτικότητας του αίματος, είναι παρόντα και

δικαιολογούν την προδιάθεση αυτών των ασθενών για θρομβοεμβολικά επεισόδια (**Εικόνα 1**). (Li, Yang et al. 2020) Σε ασθενείς με ΚΑ, η χαμηλή καρδιακή παροχή, οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης των δεξιών κοιλοτήτων και η πτωχή λειτουργική κατάσταση, οδηγούν σε μειωμένη αιματική ροή σε ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα. (Nesbitt, Mangin et al. 2006) Η ελαττωμένη συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας, ειδικά παρουσία δυσκινησίας ή ανεύρυσματος ή διάτασης των κόλπων και των κοιλιών, καθώς και οι αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις, προδιαθέτουν έτι περαιτέρω σε θρομβογένεση. (Tang, Wu et al. 2016) Ακόμη, η φλεβική συμφόρηση και στάση αυξάνουν τον κίνδυνο της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, που επάγεται από την παρουσία αυξημένων φλεβικών πιέσεων, οιδημάτων των κάτω άκρων και της παρατεταμένης κατάκλισης, συχνή στους ασθενείς αυτούς. (Lin, Dinatolo et al. 2021) Ο τελευταίος μηχανισμός, σε συνδυασμό με την νευροορμονική διέγερση, έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία χαρακτηρίζεται από ελάττωση έκλυσης αντιθρομβωτικών παραγόντων όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και ταυτόχρονα αυξημένη έκφραση σελεκτινών. (Kim and Kim 2018) Αυτοί οι μηχανισμοί προάγουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων.



Εικόνα 1. Θρομβογενετικός μηχανισμός στην καρδιακή ανεπάρκεια.

(Πηγή: Siliste RN, et al. Eur J Heart Fail 2018;20:978-988).

Επίσης, τα μικροσωματίδια τα πλούσια σε παράγοντα νέκρωσης, αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκυττάρων στο προσβεβλημένο ενδοθήλιο, προάγουν την υπερπηκτικότητα και τη δημιουργία θρόμβων, παρέχοντας προθρομβωτικές επιφάνειες εκθέτοντας τα ανιονικά φωσfolιπίδια που απαιτούνται για τη σύζευξη των επιμέρους συστατικών του καταρράκτη της πήξης.(Mackman 2012) Η νευροορμονική ενεργοποίηση σχετίζεται επίσης, με αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης, αγγειοτασίνης II, ενδοθηλίνης καθώς και του παράγοντα von Willebrand, θρομβογλουβίνης και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, με αποτέλεσμα να προάγεται περαιτέρω η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, να αναστέλλεται η ινοδώνυση και να αυξάνεται το ιξώδες του αίματος.(Caldwell, Mamas et al. 2010),(Aukrust, Gullestad et al. 2005) Όλα αυτά προάγουν την υπερπηκτικότητα και τον θρομβολικό κίνδυνο. Επίσης, η ισχαιμία των οργάνων, αυξάνει το οξειδωτικό stress και αυτό με τη σειρά του προάγει την

ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, του ενδοθηλίου και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (νεκρωτικός παράγοντας -TNF και η ιντερλευκίνη-6, INT-6).(Chin, Conway et al. 2003) Η ενεργοποίηση όλων αυτών των φλεγμονωδών κυτταροκινών έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης C καθώς και του υποδοχέα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, γεγονός που συμβάλλει στην υπερπηκτικότητα.(Loubele, Spek et al. 2009) Επιπλέον, η αυξημένη προσκολλητικότητα των αιμοπεταλίων σε συνδυασμό με την αναιμία και την ένδεια σιδήρου μπορεί να προδιαθέτουν σε θρόμβωση. Σημαντικό επίσης είναι, ότι η χαμηλή παροχή και η στάση του αίματος συνεισφέρουν στην ελαττωμένη νεφρική κάθαρση των προθρομβωτικών παραγόντων. Από την άλλη, οι διαταραχές της αιμόστασης στους ασθενείς με ΚΑ, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα συνοσηροτήτων ή της λαμβάνουσας φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης, οι ασθενείς με σημαντική δεξιά ΚΑ, μπορεί να αναπτύξουν συμφορητική ηπατοπάθεια με αποτέλεσμα την ελαττωμένη ηπατική σύνθεση των παραγόντων πήξης II, V, VII, IX, X, οδηγώντας σε παράταση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Αναλογίας-International Normalised Ratio (INR) και σε αιμορραγική προδιάθεση.(Milicic, Samardzic et al. 2014).

Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί καθώς και η συμβολή έκαστης εκ των παραμέτρων που εμπλέκονται στην αρτηριακή και φλεβική θρομβογένεση ποικίλλουν ανάλογα με την υποκείμενη νόσο, τη βαρύτητα της ΚΑ, τη σοβαρότητα της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, τη λαμβάνουσα φαρμακευτική και την παρουσία σιωπηλών-υποκλινικών επεισοδίων παροξυσμικής ΚΜ.(Ferreira, Girerd et al. 2016).

2.3. Αντιπηκτική αγωγή στη καρδιακή ανεπάρκεια

Οι τρέχουσες Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ότι στους ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο ΚΕ (ΚΑεΚΑ) και συνυπάρχουσα ΚΜ ή αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής, οφείλουμε να συνταγογραφούμε αντιθρομβωτική αγωγή.(Authors/Task Force, McDonagh et al. 2022) Για τους ασθενείς με ΚΑ και είτε διατηρημένο (ΚΑδΚΕ) είτε ελαττωμένο ΚΕ (ΚΑεΚΕ), που είναι σε φλεβοκομβικό ρυθμό, δεν υπάρχουν ως τώρα διαθέσιμα δεδομένα ότι η αντιπηκτική αγωγή συνοδεύεται από βελτίωση της έκβασης.(Schafer, Flierl et al. 2022)

2.3.1. Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΑ και ΚΜ

Οι διαταραχές του ρυθμού, με σημαντικότερη την ΚΜ, είναι πολύ συχνές στην ΚΑ με εκτιμώμενο επιπολασμό της ΚΜ να κυμαίνεται στο 13-40% των ασθενών με ΚΑ, αν και στην πραγματικότητα το φορτίο της ΚΜ τείνει είναι μεγαλύτερο λόγω των υποκλινικών της μορφών.(Healey, Connolly et al. 2012) Η ΚΜ αυξάνει κατά περίπου 5 φορές τον κίνδυνο ΑΕΕ, με ένα στα πέντε ΑΕΕ να αποδίδεται σε ΚΜ. (Chugh, Blackshear et al. 2001), (Ferreira, Girerd et al. 2016), (Ling, Kistler et al. 2016) Η ΚΑ και η ΚΜ συχνά συνυπάρχουν, λόγω κοινών παραγόντων κινδύνου και κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών-αναδιαμόρφωση της ΑΚ, νευροορμονική ενεργοποίηση ταχυμοπάθεια της ΑΚ λόγω ταχείας ΚΜ καθώς η ΚΜ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ΚΑ και αντίστροφα.(Zeitler and Eapen 2015),(Carlisle, Fudim et al. 2019)

Ως γνωστό, η ΚΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, παρουσία ΚΜ, αφού η εκτίμηση του κινδύνου ΑΕΕ σε ασθενες με ΚΜ που γίνεται μέσω διαφόρων σκορ, εκ των οποίων το CHA₂DS₂VASc, το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα βαθμονόμησης και έχει ενσωματωθεί στην πλειονότητα των σύγχρονων κατευθυντήριων οδηγιών, περιλαμβάνει την ΚΑ ως παράγοντα κινδύνου (**Πίνακας 1**). (Hindricks, Potpara et al. 2021).

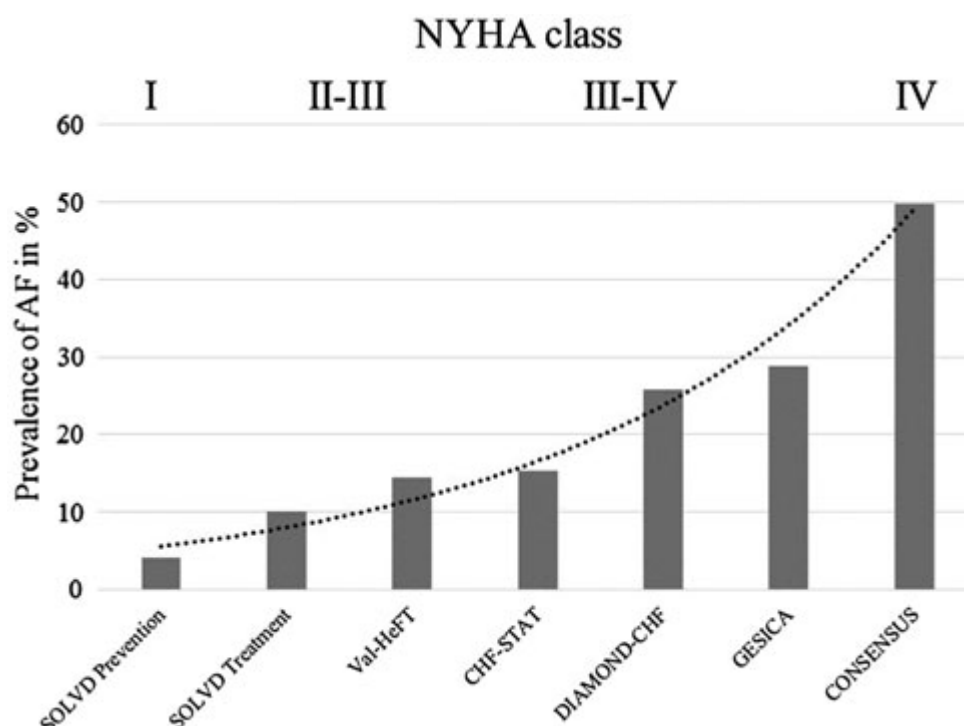
CHA ₂ DS ₂ -VASc score			
Risk factors and definitions		Points awarded	Comment
C	Congestive heart failure Clinical HF, or objective evidence of moderate to severe LV dysfunction, or HCM	1	Recent decompensated HF irrespective of LVEF (thus incorporating HFrEF or HFpEF), or the presence (even if asymptomatic) of moderate-severe LV systolic impairment on cardiac imaging ³³⁵ ; HCM confers a high stroke risk ³³⁶ and OAC is beneficial for stroke reduction. ³³⁷
H	Hypertension or on antihypertensive therapy	1	History of hypertension may result in vascular changes that predispose to stroke, and a well-controlled BP today may not be well-controlled over time. ³²⁴ Uncontrolled BP - the optimal BP target associated with the lowest risk of ischaemic stroke, death, and other cardiovascular outcomes is 120 - 129/<80 mmHg. ³³⁸
A	Age 75 years or older	2	Age is a powerful driver of stroke risk, and most population cohorts show that the risk rises from age 65 years upwards. ³³⁹ Age-related risk is a continuum, but for reasons of simplicity and practicality, 1 point is given for age 65 - 74 years and 2 points for age ≥75 years.
D	Diabetes mellitus Treatment with oral hypoglycaemic drugs and/or insulin or fasting blood glucose >125 mg/dL (7 mmol/L)	1	Diabetes mellitus is a well-established risk factor for stroke, and more recently stroke risk has been related to duration of diabetes mellitus (the longer the duration of diabetes mellitus, the higher the risk of thromboembolism ³⁴⁰) and presence of diabetic target organ damage, e.g. retinopathy. ³⁴¹ Both type 1 and type 2 diabetes mellitus confer broadly similar thromboembolic risk in AF, although the risk may be slightly higher in patients aged <65 years with type 2 diabetes mellitus compared to patients with type 1 diabetes mellitus. ³⁴²
S	Stroke Previous stroke, TIA, or thromboembolism	2	Previous stroke, systemic embolism, or TIA confers a particularly high risk of ischaemic stroke, hence weighted 2 points. Although excluded from RCTs, AF patients with ICH (including haemorrhagic stroke) are at very high risk of subsequent ischaemic stroke, and recent observational studies suggest that such patients would benefit from oral anticoagulation. ³⁴³⁻³⁴⁵
V	Vascular disease Angiographically significant CAD, previous myocardial infarction, PAD, or aortic plaque	1	Vascular disease (PAD or myocardial infarction) confers a 17 - 22% excess risk, particularly in Asian patients. ³⁴⁶⁻³⁴⁸ Angiographically significant CAD is also an independent risk factor for ischaemic stroke among AF patients (adjusted incidence rate ratio 1.29, 95% CI 1.08 - 1.53). ³⁴⁹ Complex aortic plaque on the descending aorta, as an indicator of significant vascular disease, is also a strong predictor of ischaemic stroke. ³⁵⁰
A	Age 65 - 74 years	1	See above. Recent data from Asia suggest that the risk of stroke may rise from age 50 - 55 years upwards and that a modified CHA ₂ DS ₂ -VAsC score may be used in Asian patients. ^{351,352}
Sc	Sex category (female)	1	A stroke risk modifier rather than a risk factor. ³⁵³
Maximum score		9	

Πίνακας 1. Το CHA₂DS₂VASc σκορ.

(Πηγή: Hindricks G, et al. Eur Heart J. 2021;42:373-498)

Η ΚΑ αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για καρδιοεμβολικό ΑΕΕ μετά την ΚΜ, καθώς δείχτηκε μέχρι και αύξηση κατά 18% στον κίνδυνου ΑΕΕ, για κάθε 5% μείωση του ΚΕΑΚ. (Loh, Sutton et al. 1997)

Η συνύπαρξη ΚΜ και ΚΑ αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, σε σύγκριση με μόνη την ΚΜ χωρίς ΚΑ.(Lip, Laroche et al. 2014, Ferreira and Santos 2015) Ειδικότερα, ο επιπολασμός της ΚΜ αυξάνει με την ηλικία και την βαρύτητα της ΚΑ, τη λειτουργική κατάταξη κατά New York Heart Association (NYHA) καθώς είναι <5% στην τάξη NYHA I, 10-27% στις τάξεις II-III και 50% στην NYHA IV (**Εικόνα 2**). (Maisel and



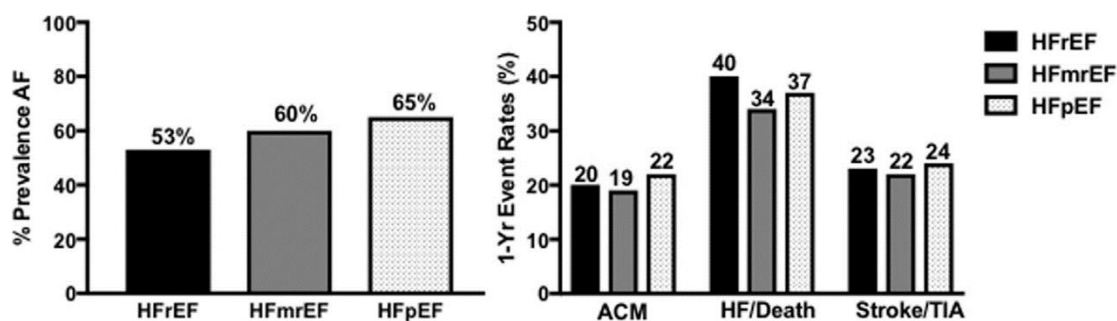
Stevenson 2003).

Εικόνα 2. Επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τη βαρύτητα συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας.

(Πηγή Ferreira JP, et al. Eur Heart J 2016;37:2455-64).

Η ΚΜ είναι συχνότερη στην ΚΑδΚΕ σε σύγκριση με την ΚΑεΚΕ,(Gheorghide, Vaduganathan et al. 2013),(De Ferrari, Klersy et al. 2007), αν και η θνητότητα των ασθενών με ΚΑ και ΚΜ είναι εξίσου υψηλή, ανεξαρτήτως ΚΕ (**Εικόνα 3**). (Lip, Laroche et al. 2014) Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με VKAs χρησιμοποιήθηκε τις τελευταίες δεκαετίες ως θεραπεία εκλογής στους ασθενείς με ΚΜ για πρόληψη θρομβοεμβολικού κινδύνου, καθώς έδειξε να είναι πιο αποτελεσματική από τη μονή ή τη

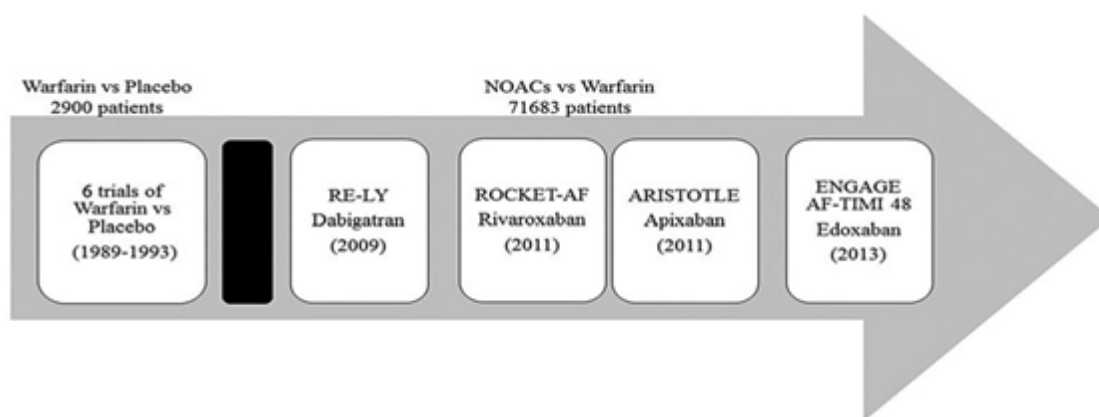
διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή το εικονικό φάρμακο στη μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ.(Hart, Pearce et al. 2007)



Εικόνα 3. Επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής στους τύπους καρδιακής ανεπάρκειας και σχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα.

(Πηγή: Carlisle MA, et al. JACC Heart Fail 2019;7:447-456)

Προσφάτως, τα DOACs χρησιμοποιούνται ευρέως, αποφεύγοντας την ανάγκη παρακολούθησης της αντιπηκτικής αγωγής αντικαθιστώντας τους VKAs για την ελάττωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου στη μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ, καθώς αποδείχθηκαν αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα σε σύγκριση με τους VKAs (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Μελέτες πρόληψης θρομβοεμβολών σε μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ.

(Πηγή Ferreira JP, et al. Eur Heart J 2016;37:2455-64).

Το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής για τη μείωση του κινδύνου ΑΕΕ πρέπει να αντισταθμίζεται προσεκτικά με τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που σχετίζεται με την αντιπηκτική αγωγή.

Υπάρχουν πολλά συστήματα βαθμονόμησης του κινδύνου αιμορραγίας, το HAS-BLED (Υπέρταση, νεφρική / ηπατική δυσλειτουργία, ιστορικό ΑΕΕ, ιστορικό ή προδιάθεση αιμορραγίας, ασταθές INR, ηλικία>65 έτη και λήψη φαρμάκων Ασπιρίνη, Κλοπιδογρέλη, Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη / κατάχρηση αλκοόλ) είναι το πιο εύκολο στη κλινική πράξη και τυγχάνει ευρείας αποδοχής. Σκορ > 3 συνδέεται με τον υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και πρέπει να τροποποιούνται τυχόν αναστρέψιμοι παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας (**Πίνακας 2**). (Hindricks, Potpara et al. 2021). Τα DOACs σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας-σοβαρή στένωση μιτροειδούς και/ή μηχανική προσθετική βαλβίδα-KM, υπερέχουν έναντι των VKAs, καθώς έχουν συσχετιστεί και με μικρότερο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρανιακών, ακόμα και στους ηλικιωμένους ασθενείς. (Ruff, Giugliano et al. 2014) Συνεπώς, σε όλους τους ασθενείς με ΚΑ και παροξυσμική, εμμένουσα ή μόνιμη μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ, συστήνεται μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, εκτός αντενδείξεων. (Authors/Task Force, McDonagh et al. 2022)

Risk factors and definitions		Points awarded
H	Uncontrolled hypertension SBP >160 mmHg	1
A	Abnormal renal and/or hepatic function Dialysis, transplant, serum creatinine >200 μmol/L, cirrhosis, bilirubin > × 2 upper limit of normal, AST/ALT/ALP >3 × upper limit of normal	1 point for each
S	Stroke Previous ischaemic or haemorrhagic ^a stroke	1
B	Bleeding history or predisposition Previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1
L	Labile INR^b TTR <60% in patient receiving VKA	1
E	Elderly Aged >65 years or extreme frailty	1
D	Drugs or excessive alcohol drinking Concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive ^c alcohol per week	1 point for each
Maximum score		9

Πίνακας 2. Το Has-Bled σκορ.

(Πηγή: Hindricks G, et al. Eur Heart J. 2021;42:373-498)

A. Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

Οι VKAs, με κυριότερο εκπρόσωπο τη βαρφαρίνη, αναστέλλουν πολλαπλά μονοπάτια στον καταρράκτη της πήξης, ελαττώνοντας τη σύνθεση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξης II, VII, IX, και X και τις αντιπηκτικές πρωτεΐνες C και S.(Gurbel and Tantry 2014) Η βαρφαρίνη μεταβολίζεται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, συνεπώς οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ίδια ισοένζυμα επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της. Επίσης, ο μεταβολισμός και η αποτελεσματικότητα της βαρφαρίνης επηρεάζονται από την ηπατική λειτουργία, τους γενετικούς πολυμορφισμούς, το αλκοόλ και τη διατροφή.(You, Singer et al. 2012) Η θεραπεία με βαρφαρίνη αξιολογείται σε στενά θεραπευτικά όρια του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου International Normalized Ratio (INR), μεταξύ 2,0 και 3,0. Η ανεπαρκής αντιπηκτική αγωγή και η επακόλουθη αύξηση του κινδύνου ισχαιμικών ΑΕΕ σχετίζονται με τιμές INR κάτω από 2,0 και υψηλότερος κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας σχετίζεται με INR >4,0.

B. Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

Επί του παρόντος, υπάρχουν τέσσερα DOACs, που έχουν εγκριθεί για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην ΚΜ και που αναπτύχθηκαν με σκοπό να αντιπαρέλθουν τους περιορισμούς της βαρφαρίνης. Αποτελούνται από έναν άμεσο αναστολέα θρομβίνης, τη δαμπιγκατράνη και τρεις αναστολείς του παράγοντα Χα: ριβαροξαμπάνη, αμιξαμπάνη, και πιο πρόσφατα την εντοξαμπάνη.(De Caterina, Husted et al. 2012) Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης μπλοκάρουν απευθείας τη θρομβίνη, ελαττώνοντας τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική και την ενεργοποίηση των παραγόντων V, VII, IX και των αιμοπεταλίων.(Weitz 2011)

Οι περισσότεροι μελετημένοι αναστολείς του παράγοντα Χα είναι η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη, που έδειξαν να είναι αποτελεσματικοί έναντι των θρομβώσεων, αλλά, τόσο οι ίδιοι όσο και η δαμπιγκατράνη, εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ενδοκρανιακών αιμορραγιών απ' ό,τι οι VKAs.(Gurbel and Tantry 2014) Επιπρόσθετα πλεονεκτήματα των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων σε σχέση με τη βαρφαρίνη περιλαμβάνουν τη απουσία

αλληλεπιδράσεων με τρόφιμα, λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και την ανάγκη συχνής εργαστηριακής παρακολούθησης του INR και ανάλογων προσαρμογών της δόσης.

B.I Μελέτη με τη Δαμπιγκατράνη

Η μελέτη RELY συνέκρινε τον άμεσο αναστολέα της θρομβίνης δαμπιγκατράνη (110mg και 150mg δύο φορές ημερησίως) με την βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΚΜ. (Connolly, Ezekowitz et al. 2009) Η μελέτη περιελάμβανε 4904 ασθενείς με ΚΑ, από τους οποίους το ΚΕΑΚ ήταν γνωστό στο 59% των ασθενών. Τα εμβολικά επεισόδια όπως και οι μείζονες αιμορραγίες ήταν περισσότερα στους ασθενείς με ΚΑ. Σε αυτή την υποομάδα, δείχτηκαν παρόμοια ευρήματα με τη συνολική μέλετη αναφορικά με τα ΑΕΕ και τη συστηματική εμβολή και την ασφάλεια, και με τις δύο δόσεις της δαμπιγκατράνης να μην είναι κατώτερες από τη βαρφαρίνη. Τα ετήσια ποσοστά των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν 1,92% για τη βαρφαρίνη, 1,9% για τα 110mg δαμπιγκατράνης (RR 0.99, 95% CI 0.69-1.42) και 1.44% για 150mg δαμπιγκατράνης (RR 0.75, 95% CI 0.51-1.10). Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια με την κύρια μελέτη και δεν επηρεάστηκαν από την κατά NYHA (New York Heart Association) κατηγορία συμπτωμάτων (NYHA II έναντι III, IV) ή το ΚΕΑΚ (>40% έναντι <40%). Ωστόσο, η ενδοκρανιακή αιμορραγία ήταν σημαντικά χαμηλότερη και στις δύο δόσεις δαμπιγκατράνης, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (δαμπιγκατράνη 110 mg έναντι βαρφαρίνης (RR 0.34, 95% CI 0.14–0.80; δαμπιγκατράνη 150 mg έναντι βαρφαρίνης, RR 0.39, 95% CI 0.17-0.89).(Ferreira, Ezekowitz et al. 2013) Στους 1258 ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ η δαμπιγκατράνη των 150mg συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό εμβολικών επεισοδίων και μείζονων αιμορραγιών, αν και ο αριθμός των ασθενών με επιβεβαιωμένη ΚΑΕΚΑ είναι πολύ χαμηλός για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων.

B.II Μελέτη με τη Ριβαροξαμπάνη

Η μελέτη ROCKET-AF, όπου το 67% των ασθενών είχαν ΚΑ, συνέκρινε τον αναστολέα του παράγοντα-Χα ριβαροξαμπάνη (20 mg ημερησίως, 15mg με βάση τα κριτήρια

αποκλεισμού) με τη βαρφαρίνη. Στη μελέτη συνολικά η ριβαροξαμπάνη εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, με παρόμοια ποσοστά μείζονων αιμορραγιών.(Patel, Mahaffey et al. 2011) Όπως και στη συνολική μελέτη, στους ασθενείς με ΚΑ, η ριβαροξαμπάνη ήταν μη κατώτερη της βαρφαρίνης στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ οι κλινικά μείζονες και μη μείζονες αιμορραγίες ήταν παρόμοιες, παρουσία ή όχι ΚΑ. Επιπλέον, η σημαντική μείωση του αιμορραγικού ΑΕΕ που παρατηρήθηκε στην κύρια μελέτη διατηρήθηκε επίσης και στους ασθενείς με ΚΑ (Adjusted HR, 0.38; 95% CI, 0.19-0.76; $p=0.067$). Επίσης, η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν επηρεάστηκε από το ΚΕΑΚ (<40 ή $\geq 40\%$ $p=0.38$) ή την κατά ΝΥΗΑ λειτουργική κατάταξη (I-II σε σχέση με III-IV, $p=0.68$). (van Diepen, Hellkamp et al. 2013)

B.III Μελέτη με την Αμπιξαμπάνη

Στη μελέτη ARISTOTLE συγκρίθηκε ο αναστολέας του παράγοντα Χα αμπιξαμπάνη (5 mg ημερησίως και 2,5mg με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού) με τη βαρφαρίνη και δείχτηκε ότι η αμπιξαμπάνη ελάττωσε τα ποσοστά των ΑΕΕ και των συστηματικών εμβολών κατά 21% και το ποσοστό των μείζονων αιμορραγιών κατά 31%. (Granger, Alexander et al. 2011) Στη μελέτη, για τους ασθενείς με ΚΑ που το ΚΕΑΚ ήταν γνωστό, ταυτοποιήθηκαν 3 ομάδες. Αυτοί με $KE>40\%$ που δεν είχαν συμπτώματα ΚΑ ($n=8728$), εκείνοι με $KE>40\%$ με συμπτώματα ΚΑ (ομάδα ΚΑδΚΕ, $n=2971$) και εκείνοι με $KE\leq 40\%$ με ή χωρίς συμπτώματα ΚΑ (ομάδα ΚΑεΚΕ, $n=2796$). Στους ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η αμπιξαμπάνη σε σύγκριση με την βαρφαρίνη εμφάνισε χαμηλότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια (ετήσιο ποσοστό 0.99% έναντι 1.80%, HR 0.55,) και χαμηλότερα ποσοστά μείζονων ή κλινικά σχετιζόμενων αιμορραγιών. (McMurray, Ezekowitz et al. 2013) Στην ομάδα των ασθενών με ΚΑδΚΕ η αμπιξαμπάνη ήταν το ίδιο αποτελεσματική στην πρόληψη θρομβοεμβολής και εξίσου ασφαλής με τη βαρφαρίνη, εκτός από τις αιμορραγίες του πεπτικού (ποσοστό 1,08% έναντι 0,53%, HR 2,03)

B.IV Μελέτη με την Εντοξαμπάνη

Η εντοξαμπάνη αποτελεί τον πιο πρόσφατα διαθέσιμο αναστολέα του παράγοντα Xa. Η μελέτη ENGAGE συνέκρινε τη βαρφαρίνη με την υψηλή δόση εντοξαμπάνης (60 mg έως 30 mg ημερησίως) και την χαμηλή δόση εντοξαμπάνης (30 mg έως 15mg ημερησίως) σε ασθενείς με ΚΜ και CHADS₂ score >2 σε 21.205 ασθενείς.(Giugliano, Ruff et al. 2013) Στη μελέτη, 12.124 (58%) των ασθενών είχαν ΚΑ. Τόσο η υψηλή δόση εντοξαμπάνης (ετήσιο ποσοστό 1.18%, HR 0.79 p<0.001) όσο και η χαμηλή δόση (ετήσιο ποσοστό 1.61%, HR 1.07, p=0.005) έδειξαν μη κατωτερότητα στην ελάττωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καθώς και μικρότερο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών (2.75%, HR 0.80, p<0.001 στην υψηλή δόση και 1.61%, HR 0.47 p<0.001 στη χαμηλή δόση) σε σχέση με την βαρφαρίνη. Όμως η υψηλή δόση της εντοξαμπάνης σχετιζόταν με μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγιών του πεπτικού (1.51%) σε σχέση με την βαρφαρίνη (1.23%). Αντίθετα η μικρή δόση αυτής, έδειξε μικρότερο ποσοστό γαστρεντερικών αιμορραγιών (0.82%).(Magnani, Giugliano et al. 2016)

Συνολικά, τα δεδομένα και από τις 4 μελέτες δείχνουν χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγιών των νεότερων αντιπηκτικών - NOACs - σε ασθενείς με ΚΑ συγκριτικά με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ.

2.3.2. Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβομβικό ρυθμό

Αντίθετα με τους ασθενείς με ΚΑ και ΚΜ, όπου η αντιπηκτική αγωγή έχει δείξει σαφή υπεροχή και αποτελεσματικότητα, ο ρόλος της στην πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό έχει λιγότερο διερευνηθεί και αποσαφηνιστεί. Παρά τον υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, ιδιαίτερα των ασθενών με ΚΑεΚΕ, το παρατηρούμενο όφελος αντισταθμίζεται ισχυρά από τον πολύ υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο - σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών.

Α. Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες (WASH, HELAS, WATCH and WARCEF) τα τελευταία 20 χρόνια, έλεγξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής θεραπείας με VKAs-κυρίως τη βαρφαρίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, την

ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό και έδειξαν να μη σχετίζονται με ελάττωση της θνητότητας (Πίνακας 3).

1. Η **WARCEF** ήταν η μεγαλύτερη μελέτη με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό.(Homma, Thompson et al. 2012) Συνέκρινε τη βαρφαρίνη με την ασπιρίνη (325 mg/ημέρα) σε 2306 ασθενείς με ΚΑεΚΕ. Στη μελέτη δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των φαρμακευτικών προσεγγίσεων στο πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο του ισχαιμικού ΑΕΕ, της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και της θνητότητας από όλα τα αίτια. Σημαντικό είναι, ότι η σημαντική μείωση του ποσοστού ισχαιμικού ΑΕΕ με βαρφαρίνη σε σύγκριση με την ασπιρίνη (2,5% έναντι 4,7%, $p = 0,005$) επισκιάστηκε από τον αυξημένο, διπλάσιο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

TABLE 1 Comparison of Clinical Trials Evaluating Outcomes of Anticoagulation Therapy in Patients With HF in Sinus Rhythm							
Trial	Study Design	Patients (Mean Follow-Up)	Treatment	Main Inclusion Criteria	Primary End Point	Results	
						Efficacy (Primary Outcome)	Safety
WASH	Randomized Open-label Controlled	n = 279 (27 months)	ASA 300 mg vs. warfarin (INR 2-3) vs. no ATT	Symptomatic HF LVEF $\leq 35\%$	Death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	Warfarin 26% vs. ASA 32% vs. no ATT 26%; $p = NS$ for all comparisons	Major bleeding: Warfarin n = 4, ASA n = 1, no ATT n = 0; $p = 0.028$ for warfarin vs. no ATT
HELAS	Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled	n = 197 (DCM 20 months, IHD 19 months)	IHD: ASA 325 mg vs. warfarin (INR 2-3) DCM: warfarin (INR 2-3) vs. placebo	Symptomatic HF NYHA functional class II-IV LVEF $\leq 35\%$ 59% IHD, 41% DCM	Nonfatal stroke, peripheral or pulmonary embolism, myocardial (re)infarction, re- hospitalization, heart failure exacerbation, death from any cause	IHD-A 14.9% vs. IHD-W 15.7% vs. DCM-W 8.9% vs. DCM-P 14.8%; $p = NS$	Major bleeding: IHD-A 0.0% vs. IHD-W 4.8% vs. DCM-W 4.4% vs. DCM-P 0.0%; $p = NS$
WATCH	Multicenter Randomized Open-label (warfarin) Double-blind (ASA or clopidogrel)	n = 1,587 (23 months)	ASA 162 mg vs. clopidogrel 75 mg vs. warfarin (INR 2.5-3.0)	Symptomatic HF >3 months NYHA functional class II-IV LVEF $\leq 35\%$ Sinus rhythm	Composite of all- cause mortality, nonfatal MI, and nonfatal stroke	Warfarin vs. ASA: HR, 0.98 (95% CI: 0.86-1.12; $p = 0.77$) Clopidogrel vs. ASA: HR, 1.08 (95% CI: 0.83-1.40; $p = 0.57$) Warfarin vs. clopidogrel: HR, 0.89 (95% CI: 0.68-1.16; $p = 0.39$)	Major bleeding: ASA vs. clopidogrel, 3.6% vs. 2.1%; $p = 0.13$ ASA vs. warfarin: 3.6% vs. 5.2%; $p = 0.21$ Warfarin vs. clopidogrel: 5.2% vs. 2.1%; $p = 0.007$
WARCEF	Multicenter Randomized Double-blind	n = 2,306 (42 months)	Warfarin (INR 2.0-3.5) vs. ASA 325 mg	Any NYHA functional class, but no more than 20% of total patients with class I LVEF $\leq 35\%$ Sinus rhythm	Time to first event in a composite end point of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or death from any cause	ASA 27.5% vs. warfarin 26.4%; HR: 0.93 (95% CI: 0.79-1.10; $p = 0.40$)	Major bleeding: ASA 2.7% vs. warfarin 5.8%; OR: 2.21 (95% CI: 1.42-3.47; $p < 0.001$)

Πίνακας 3. Μελέτες με VKAs σε καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό

(Πηγή : Lin AY, et al. J Am Coll Cardiol HF 2021;9:243–53)

2. Η μελέτη **WATCH**(Massie, Collins et al. 2009) ακολούθησε μικρότερες μελέτες όπως τη **WASH**(Cleland, Findlay et al. 2004) και τη μελέτη **HELAS**(Cokkinos, Haralabopoulos et al. 2006) Στη μελέτη **WATCH**, 1.587 ασθενείς με συμπτωματική-συμφορητική ΚΑ με ΚΕΑΚ<35% σε φλεβοκομβικό ρυθμό λάβανε βαρφαρίνη (με στόχο INR 2,5-3) ή διπλά-τυφλά ασπιρίνη (162 mg μια φορά ημερησίως) σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο ή κλοπιδογρέλη (75 mg μια φορά ημερησίως) σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο. Παρά το γεγονός ότι δεν ανεδείχθησαν διαφορές στο πρωταρχικό τελικό σημείο του χρονικού διαστήματος μέχρι την εμφάνιση θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου ΑΕΕ μεταξύ των δύο ομάδων, στην ομάδα της βαρφαρίνης εμφανίστηκαν λιγότερα μη θανατηφόρα ΑΕΕ σε σχέση με αυτή της κλοπιδογρέλης (0.2% έναντι 1.7% έναντι 2.1%, αντίστοιχα). Η βαρφαρίνη σε σύγκριση με την ασπιρίνη μείωσε το ποσοστό νοσηλείας για ΚΑ (16,5% έναντι 22,2%, $p=0,02$). Οι μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες ήταν περισσότερες με τη βαρφαρίνη από ό,τι με τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

B. Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

Νεότερες μελέτες ελέγχανε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής θεραπείας με τα DOACs, συγκεκριμένα της ριβαροξαμπάνης, σε συνδυασμό ή όχι με την ήδη λαμβάνουσα αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (**Πίνακας 4**).

1. Στη μελέτη **ATLAS ACS 2-TIMI 51** τυχαιοποιήθηκαν 15.526 ασθενείς που είχαν πρόσφατα περάσει οξύ στεφανιαίο επεισόδιο να λάβουν 2,5 ή 5 mg ριβαροξαμπάνης ή εικονικού φαρμάκου δύο φορές ημερησίως, σε συνδυασμό με την ήδη λαμβάνουσα αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.(Mega, Braunwald et al. 2012) Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg και 5 mg μείωσε το σύνθετο πρωταρχικό σημείο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, ΕΜ, ΑΕΕ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (9.1% έναντι 10.7% $p=0,02$ και 8.8% έναντι 10.7%, $p=0,03$, αντίστοιχα). Η ριβαροξαμπάνη όμως αύξησε το ποσοστό μείζονων αιμορραγιών που δεν σχετίζεται με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (2,1% έναντι 0,6%, $p < 0,001$) και ενδοκρανιακή αιμορραγία (0,6% έναντι 0,2%, $p = 0,009$), χωρίς σημαντική αύξηση των θανατηφόρων αιμορραγιών (0,3% έναντι 0,2%, $p=0,66$). Η δόση των 2,5 mg οδήγησε σε σημαντικά λιγότερα θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια από τη δόση των 5 mg. Σε 1.694

ασθενείς με ιστορικό ΚΑ κατά την τυχαιοποίηση, η post hoc ανάλυση έδειξε ότι η δόση των 2,5 mg της ριβαροξαμπάνης (σχετικός κίνδυνος [HR]: 0,42, 95%,CI: 0,59- 0,81, p=0,001) και η δόση των 5 mg (HR: 0,44, 95% CI: 0,61 έως 0,84, p=0,002) μείωσαν σημαντικά το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας από όλα τα αίτια, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.(Korjian, Braunwald et al. 2018)

2. Η μελέτη **COMPASS** ήταν μια διπλή-τυφλή μελέτη στην οποία 27.395 ασθενείς με είτε σταθερή στεφανιαία νόσο είτε περιφερική αγγειακή νόσο, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ριβαροξαμπάνη (2,5mg ημερησίως) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100mg ημερησίως), ριβαροξαμπάνη (5mg ημερησίως) ή ασπιρίνη (100mg ημερησίως).(Eikelboom, Connolly et al. 2017) Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, ΑΕΕ, ΕΜ παρουσιάστηκε σε λιγότερους ασθενείς που λαμβάνανε 2,5mg ριβαροξαμπάνης ημερησίως από ότι σε ασθενείς που λαμβάνανε μόνο ασπιρίνη (4.1% έναντι 5.4%; HR 0.76; 95% CI: 0.66 σε 0.86; p < 0.001). Μείζονες αιμορραγίες εμφανίστηκαν συχνότερα σε αυτή την ομάδα ασθενών της ριβαροξαμπάνης από ότι στους ασθενείς που λάβανε μόνο ασπιρίνη (3,1% έναντι 1,9%; HR: 1.70; 95% CI: 1,40 έως 2,05; p < 0,001), παρόλα αυτά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις ενδοκρανιακές ή θανατηφόρες αιμορραγίες ανάμεσα στις δύο ομάδες. Σε post hoc ανάλυση 5902 ασθενών με ΚΑ δείχτηκε ότι η χορήγηση 2.5mg ριβαροξαμπάνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη συνδυάστηκε με μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου (2,4% έναντι 1,0%) και παρόμοια μείωση του σχετικού κινδύνου στα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα από ό,τι σε ασθενείς χωρίς ΚΑ.(Branch, Probstfield et al. 2019)

TABLE 1 Comparison of Clinical Trials Evaluating Outcomes of Anticoagulation Therapy in Patients With HF in Sinus Rhythm							
Trial	Study Design	Patients (Mean Follow-Up)	Treatment	Main Inclusion Criteria	Primary End Point	Results	
						Efficacy (Primary Outcome)	Safety

ATLAS ACS 2-TIMI 51	Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled	n = 15,526 (13 months)	Rivaroxaban 2.5 mg vs. rivaroxaban 5 mg vs. placebo	Present with ACS (STEMI, NSTEMI, or unstable angina) Patients <55 yrs of age had either diabetes or previous MI	Composite of death from cardiovascular causes, MI, or stroke	Rivaroxaban 2.5 mg 9.1% vs. rivaroxaban 5 mg 8.8% vs. placebo 10.7% Rivaroxaban 2.5 mg vs. placebo; HR: 0.84 (95% CI: 0.72-0.97; p = 0.02) Rivaroxaban 5 mg vs. placebo; HR: 0.85 (95% CI: 0.73-0.98; p = 0.03)	Major bleeding: Rivaroxaban 2.5 mg 1.8% vs. rivaroxaban 5 mg 2.4% vs. placebo 0.6% Rivaroxaban 2.5 mg vs. placebo; HR: 3.46 (95% CI: 2.08-5.77; p < 0.001) Rivaroxaban 5 mg vs. placebo; HR: 4.47 (95% CI: 2.71-7.36; p < 0.001)
COMPASS	Multicenter Randomized Double-blind	n = 27,395 (23 months)	Rivaroxaban 2.5 mg plus ASA 100 mg vs. rivaroxaban 5 mg vs. ASA 100 mg	Met criteria for CAD or peripheral artery disease	Composite of cardiovascular death, stroke, or MI	Rivaroxaban plus ASA 4.1%, rivaroxaban alone 4.9%, ASA alone 5.4% Rivaroxaban plus ASA vs. ASA alone; HR: 0.76 (95% CI: 0.66-0.86; p < 0.001)	Major bleeding: Rivaroxaban 3.1%, rivaroxaban alone 2.8%, ASA alone 1.9% Rivaroxaban plus ASA vs. ASA alone; HR: 1.70 (95% CI: 1.40-2.05; p < 0.001) Rivaroxaban alone vs. ASA alone; HR: 1.51 (95% CI: 1.25-1.84; p < 0.001)
COMMANDER-HF	Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled	n = 5,022 (21 months)	Rivaroxaban 2.5 mg vs. placebo	HF for ≥3 months Presence of CAD Treated for worsening HF within previous 21 days LVEF ≤35% Sinus rhythm	Composite death from any cause, MI, or stroke	Rivaroxaban 25.0% vs. placebo 26.2%; HR: 0.94 (95% CI: 0.84-1.05; p = 0.27)	Fatal bleeding or into critical space with potential for permanent disability: Rivaroxaban 0.7% vs. placebo 0.9%; HR: 0.80 (95% CI: 0.43-1.49; p = 0.48)

Πίνακας 4. Μελέτες με DOACs στην καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβικό ρυθμό

(Πηγή : Lin AY, et al. J Am Coll Cardiol HF 2021;9:243-53)

Η ευεργετική αυτή επίδραση παρατηρήθηκε τόσο σε ασθενείς με ΚΑεΚΕ <40%, όσο και σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ >40%, ενώ ο αιμορραγικός κίνδυνος ήταν παρόμοιος σε ασθενείς με ή χωρίς ΚΑ.

3. Η μελέτη **COMMANDER HF** εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην ελάττωση του κινδύνου θανάτου, ΑΕΕ, ΕΜ, σε ασθενείς με ΚΑ και στεφανιαία νόσο, μετά από ένα επεισόδιο απορρύθμισης ΚΑ και ειδικότερα, την υπόθεση αν η χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης μπορεί να βελτιώσει την έκβαση σε ασθενείς με ΚΑ σε φλεβοκομβικό ρυθμό.(Zannad, Anker et al. 2018) Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή και συνέκρινε την ριβαροξαμπάνη σε δόση 2,5mg δύο φορές ημερησίως με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της λαμβάνουσας αγωγής (ασπιρίνη με ή χωρίς θειονοπυριδίνη) σε ασθενείς με ΣΝ, χρόνια ΚΑ, ΚΕΑΚ ≤40%, που λάβανε θεραπεία για επεισόδιο απορρύθμισης ΚΑ τις προηγούμενες 3 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 21 μήνες. Το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο θανάτου από οποιοδήποτε αιτία, ΕΜ και ΑΕΕ εμφανίστηκε με την ίδια συχνότητα και στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς με ΚΑεΚΕ και ΣΝ βρίσκονται σε κίνδυνο ΑΕΕ στην περίοδο μετά από ένα

επεισόδιο απορρύθμισης ΚΑ, ακόμα κι αν δεν έχει ανιχνευθεί ΚΜ. Τα περισσότερα ΑΕΕ είναι ισχαιμικά και περίπου τα μισά από αυτά είναι θανατηφόρα ή συνοδεύονται από σημαντική αναπηρία. Η ριβαροξαμπάνη, στη δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε στην COMMANDER-HF, μείωσε τα ποσοστά ΑΕΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 32% (1,29 συμβάντα έναντι 1,90 συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών, σχετικός κίνδυνος HR 0,68, 95% CI 0,49–0,94). Θανατηφόρα αιμορραγία εμφανίστηκε σε παρόμοιο ποσοστό στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και του εικονικού φαρμάκου (0,44 συμβάντα έναντι 0,55 συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών).(Mehra, Vaduganathan et al. 2019) Επίσης, φαίνεται να είναι ενδιαφέρον και σημαντικό στον προσδιορισμό του κινδύνου ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΑεΚΑ σε φλεβοκομβικό ρυθμό η ανάδειξη πρωτοεμφανιζόμενης ΚΜ. Στην COMMANDER-HF, πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ επιβεβαιώθηκε σε 4,8% των ασθενών στην παρακολούθηση τους. Η μεγαλύτερη ηλικία (≥ 65 ετών), το ΚΕΑΚ $< 35\%$, το ιστορικό αγγειοπλαστικής ή αρτοστεφανιαίας παράκαμψης, η λευκή φυλή, η συστολική αρτηριακή πίεση < 110 mmHg και η παχυσαρκία με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25$ kg/m² συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενης ΚΜ. Η αντιπηκτική αγωγή με ριβαροξαμπάνη δεν μείωσε την ΚΜ νέας έναρξης. Η ΚΜ νέας έναρξης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες (HR 1,38, 95% CI 1,11–1,73). Το ευεργετικό αποτέλεσμα από την ανίχνευση των νέων επεισοδίων ΚΜ, θα ήταν η έναρξη των εγκεκριμένων δόσεων (15 ή 20mg) των νεότερων από του στόματος νεότερων αντιπηκτικών. Επίσης, ένας δείκτης αυξημένου κινδύνου ΑΕΕ, μπορεί να αποτελούν τα επίπεδα των D-διμερών του πλάσματος, καθώς τα αυξημένα επίπεδα των ασθενών με ΚΑεΚΕ της COMMANDER-HF σχετίστηκαν ανεξάρτητα με υψηλότερα ποσοστά θανάτου, ΑΕΕ και φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι ασθενείς με τις μεγαλύτερες τιμές D-διμερών (> 515 ng/mL) είχαν τη μεγαλύτερη απόλυτη και σχετική μείωση ΑΕΕ (HR 0,36, 95% CI 0,18–0,70), γεγονός που δεικνύει μια υποομάδα ασθενών που δυνητικά θα έχει το μεγαλύτερο όφελος.(Fabris, Sinagra et al. 2021)

Έτσι συνολικά, τα δεδομένα από τις μελέτες COMMANDER-HF και την COMPASS υποδηλώνουν ένα πιθανό όφελος για χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑεΚΕ σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Σε μια μεταανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2018, με σκοπό τη μελέτη της επίδρασης της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΚΑεΚΕ σε

φλεβοκομβικό ρυθμό, συγκρίθηκαν οι ασθενείς σε αντιπηκτική θεραπεία με εκείνους σε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ή εικονικό φάρμακο στα τελικά σημεία της θνητότητας από όλα τα αίτια, επανανοσηλείες για επιδείνωση ΚΑ, μη θανατηφόρου ΕΜ, μη θανατηφόρου ΑΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας και μείζονος αιμορραγίας. Συμπεριλήφθηκαν πέντε μελέτες που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια, συγκεκριμένα οι μελέτες WASH, HELAS, WATCH WARCEF και COMMANDER-HF. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η αντιπηκτική αγωγή, σε σύγκριση με την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ή το εικονικό φάρμακο, δεν μείωσε τη θνητότητα από όλα τα αίτια (λόγος κινδύνου [RR] 0,99, 95% CI 0,90 έως 1,08), την επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (RR 0,97, 95% CI 0,82 έως 1,13) ή το μη θανατηφόρο ΕΜ (RR 0,92, 95% CI 0,75 έως 1,13). Η αντιπηκτική αγωγή μείωσε το ποσοστό μη θανατηφόρου ΑΕΕ (RR 0,63, 95% CI 0,49 έως 0,81, $p=0,001$), αλλά αυτό αντισταθμίστηκε από την αύξηση της συχνότητας μείζονος αιμορραγίας (RR 1,88, 95% CI 1,49 έως 2,38, $p=0,001$). (Beggs, Rorth et al. 2019)

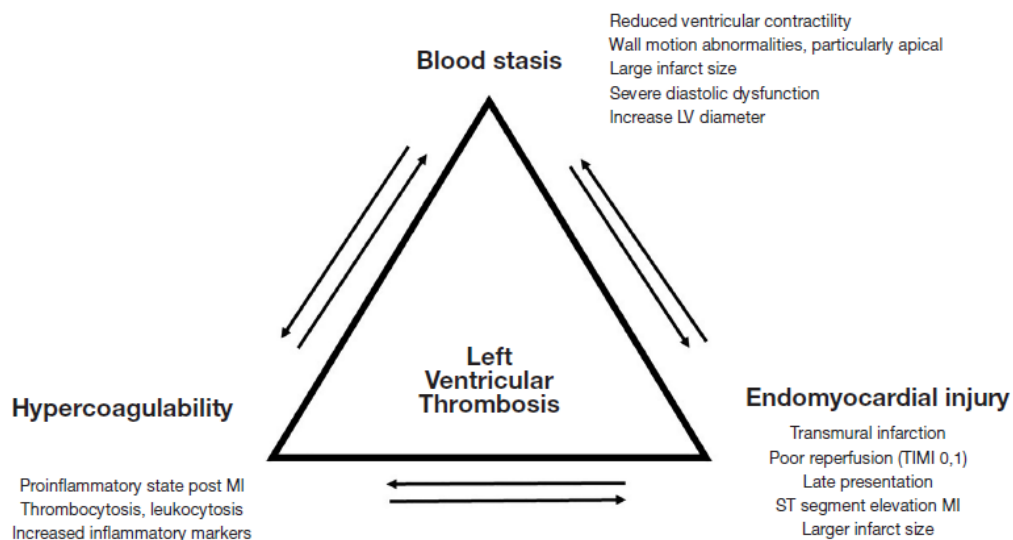
2.3.3. Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με θρόμβο της αριστερής κοιλίας

Αν και δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα, η παρουσία θρόμβου εντός των καρδιακών κοιλοτήτων σε ασθενείς με ΚΑ ανευρίσκεται συχνά στην κλινική πράξη. (Zeitler and Eapen 2015)

Ο θρόμβος στην αριστερή καρδιά μπορεί να προκαλέσει συστηματικές εμβολές. Παρά τις σημαντικές προόδους, η διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία των θρόμβων της αριστερής κοιλίας παραμένει δύσκολη.

Θρόμβος στην αριστερή κοιλία έχει αναφερθεί στο 11% έως 44% των ασθενών με ΚΑ (Sivri, Yetkin et al. 2014) με τον επιπολασμό να συσχετίζεται αντιστρόφως με το ΚΕΑΚ. (Dries, Rosenberg et al. 1997)

Αναφορικά με την παθοφυσιολογία, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και οι τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας (ακινησία, δυσκινησία μυοκαρδιακού τοιχώματος - ανευρύσματα της αριστερής κοιλίας) οι αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη θρόμβου στην αριστερή κοιλία, καθώς απαντώνται συχνά σε μεγάλα πρόσθια ΕΜ – ειδικά στην περίοδο μετά το οξύ έμφραγμα- και στη διατατική μυοκαρδιοπάθεια (**Εικόνα 5**). (Delewi, Zijlstra et al. 2012, Gianstefani, Douiri et al. 2014, Choi, Park et al. 2018). Ο σχηματισμός θρόμβου στην ΑΚ μετά από οξύ ΕΜ σχετίζεται με 5,5 φορές αυξημένο κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων, σε σύγκριση με την απουσία θρόμβου. Χωρίς θεραπεία, τα ετήσια ποσοστά ΑΕΕ ή συστηματικού εμβολισμού είναι $\approx 10\%$ έως 15% . (Vaitkus and Barnathan 1993) Αξίζει να σημειωθεί, ότι η σοβαρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς μπορεί να έχει προστατευτικό επίδραση, μειώνοντας τη στάση αίματος εντός της αριστερής κοιλίας.



Εικόνα 5. Παθογενετικοί μηχανισμοί στη δημιουργία θρόμβου στην αριστερή κοιλία.

(Πηγή:Rodriguez Cruz BJ, et al. Ann Transl Med 2021;9(6):520

Η διαχείριση των ασθενών στην κλινική πράξη είναι περίπλοκη, καθώς υπάρχουν σοβαρές ανησυχίες – επιφυλάξεις αναφορικά με την προσθήκη της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αλλά και τη δυνατότητα χορήγησης των DOACs ως πιθανή εναλλακτική επιλογή στους καθιερωμένους VKAs.

A. Θεραπευτική αντιμετώπιση θρόμβου Αριστερής Κοιλίας μετά από οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

Σύμφωνα με τις τελευταίες συστάσεις της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας, θα πρέπει να ξεκινά θεραπευτική από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (VKA ή DOAC), συνήθως για 3 μήνες, με απεικόνιση παρακολούθησης που θα πρέπει να γίνεται σε αυτό το χρονικό σημείο. Για ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου ΕΜ ή ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας που αναπτύσσουν θρόμβο στην ΑΚ, προτείνεται η έναρξη από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για διάστημα τουλάχιστον 3 έως 6 μηνών, με απο κοινού

προσέγγιση στη λήψη απόφασης για επ' αόριστον συνέχιση της θεραπείας.(Levine, McEnvoy et al. 2022)

B. Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου Αριστερής Κοιλίας μετά από Έμφραγμα Μυοκαρδίου

Αναφορικά με την πρόληψη, σύμφωνα και πάλι με τις τελευταίες συστάσεις της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας και καθώς ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβου ΑΚ μετά από ΕΜ φαίνεται να είναι μεγαλύτερος τις πρώτες δύο εβδομάδες μετά το ΕΜ, σε ασθενείς μετά ΕΜ με ακινησία ή δυσκινησία του πρόσθιου-κορυφαίου τμήματος της ΑΚ, και στους οποίους δεν ανιχνεύεται θρόμβος τις πρώτες ή αρκετές μέρες μετά το ΕΜ και δεν σκοπεύεται να ξεκινήσει αντιπηκτική αγωγή, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης με υπερηχοκαρδιογράφημα με χορήγηση ενδοφλέβιου παράγοντα αντίθεσης ή αν η υπερηχοκαρδιογραφική εικόνα δεν είναι ικανοποιητική, με Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε λίγο πριν από το εξιτήριο σε εκείνους με παρατεταμένη (>3-7 ημέρες) παραμονή στο νοσοκομείο ή εντός αρκετών εβδομάδων μετά το ΕΜ για όσους έλαβαν εξιτήριο εντός ≈ 3 ημερών από την εμφάνιση του ΕΜ.(Camaj, Fuster et al. 2022)

Γ. Θεραπευτική αντιμετώπιση θρόμβου αριστερής κοιλίας στη Διατακτική Μυοκαρδιοπάθεια

Σύμφωνα και πάλι με τις τελευταίες συστάσεις της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας που στηρίζονται σε αναδρομικά δεδομένα και μικρές μελέτες παρατήρησης, προτείνεται αντιπηκτική από του στόματος αγωγή (VKA or DOAC) για διάστημα 3-6 μηνών και διακοπή εάν το ΚΕΑΚ βελτιωθεί >35% (με προϋπόθεση τη λύση του θρόμβου) ή αν εμφανιστεί μείζονα αιμορραγία.(Cruz Rodriguez, Okajima et al. 2021) Αναφορικά με την επ' αόριστον συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής, δεν μπορεί αυστηρά να καθοριστεί, αλλά λόγω της αποδεδειγμένης προδιάθεσης για την ανάπτυξη θρόμβου, ίσως θα πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς που η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας δε βελτιώνεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες θεραπείες, και σε ασθενείς με επίμονη ακινησία ή

δυσκινησία της κορυφής της αριστερής κοιλίας, με την προϋπόθεση πάντα ότι οι ασθενείς μπορούν να ανεχτούν την αγωγή. Οι VKAs-κυρίως η βαρφαρίνη, παραδοσιακά έχουν χρησιμοποιηθεί και συστήνονται για την πρόληψη και αντιμετώπιση του θρόμβου της αριστερής κοιλίας, αλλά η χορήγηση τους συνοδεύεται από τους γνωστούς περιορισμούς. Εναλλακτικά, και αναφορικά με την δυνατότητα χορήγησης των νεότερων-DOACs αντί της βαρφαρίνης, διάφορες μελέτες και μετα-αναλύσεις φαίνεται να μην βρήκαν διαφορές στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη λύση του θρόμβου της ΑΚ, το ΑΕΕ ή το συστηματικό εμβολισμό (HR, 0,94 [95% CI, 0,70–1,25] P=0,65; Σχήμα 4), καθώς και στη θνητότητα από όλα τα αίτια (HR, 0,92 [95% CI, 0,64–1,30]; P=0,63), τη λύση του θρόμβου (HR, 1.21 [95% CI, 0.89–1.64]; P=0.22) και τις αιμορραγικές επιπλοκές.

Συνεπώς, και σύμφωνα με τελευταίες συστάσεις της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας τα DOAC θεωρούνται ως λογική εναλλακτική λύση των VKAs σε ασθενείς με θρόμβο ΑΚ και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης τους σε ασθενείς όπου το θεραπευτικό εύρος INR είναι δύσκολο να επιτευχθεί με συνέπεια ή στους οποίους οι συχνοί έλεγχοι INR είναι ανέφικτοι.(Cruz Rodriguez, Okajima et al. 2021, Dalia, Lahan et al. 2021, Levine, McEvoy et al. 2022).

Κεφάλαιο 3^ο

3.1. Συζήτηση

Η ΚΑ και η ΚΜ συνυπάρχουν συχνά και συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο θρομβωτικός κίνδυνος, όμως, παραμένει υψηλός στους ασθενείς με ΚΑ, ακόμα και σε εκείνους που βρίσκονται σε φλεβομυϊκό ρυθμό. Επίσης είναι σημαντικό, ότι η παρουσία ΚΑ αυξάνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε όλους τους τύπους της, ανεξαρτήτως ΚΕΑΚ.

Επί του παρόντος, στους ασθενείς με ΚΑ και συνυπάρχουσα ΚΜ, η συνιστώμενη αντιπηκτική απο του στόματος αγωγή είναι τα DOACs, καθώς, συγκριτικά με τους VKAs, αποδείχθηκαν εξίσου αποτελεσματικά στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και συνοδεύτηκαν από λιγότερο σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές. Τρεχόντως, υπάρχουν τέσσερα εγκεκριμένα DOACs και η επιλογή του καθενός από αυτά εξατομικεύεται ανάλογα με χαρακτηριστικά του ασθενή (λαμβάνουσα αγωγή, νεφρική λειτουργία), ενώ ο τύπος της ΚΑ (ΚΑδΚΕ-ΚΑεΚΕ) δεν πρέπει να καθορίζει την απόφαση. Σε ασθενείς με ΚΑεΚΑ αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας σε φλεβοκομβικό ρυθμό, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τις ως τώρα μελέτες που να υποστηρίζουν τη χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Ωστόσο, δείχτηκε ότι η χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (2,5mg δις ημερησίως), επιπρόσθετα της συνήθους αγωγής με ασπιρίνη, σε ασθενείς με ΚΑεΚΕ και αγγειακή-στεφανιαία νόσο έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ελατώνοντας σε συγκεκριμένες υποομάδες της μελέτης το κίνδυνο ΑΕΕ, χωρίς να αυξήσει τον κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών. Παρόλα αυτά, η ριβαροξαμπάνη απέτυχε να ελαττώσει σημαντικά συνολικά τη θνητότητα. Η ταυτοποίηση των ασθενών χωρίς καταγεγραμμένη ΚΜ σε φλεβοκομβικό ρυθμό που βρίσκονται σε υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο, θα βοηθήσει ενδεχομένως στην προσαρμογή της θεραπείας με από του στόματος αντιπηκτικά. Ενδεχομένως, τα αποτελέσματα θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε περισσότερες, μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες, όπου η διάρκεια παρακολούθησης θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη.

Για τους ασθενείς με μη ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ σε φλεβοκομβικό ρυθμό, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα απο κλινικές μελέτες, συνεπώς η απο του στόματος αντιπηκτική αγωγή δε συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Σύμφωνα με τις τελευταίες συστάσεις της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας, για τη θεραπεία του θρόμβου της ΑΚ, οι VKAs αποτελούν την καθιερωμένη από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, παρουσία ή όχι ΚΜ, παρά την έλλειψη πολλών δεδομένων. Τα DOACs, αποτελούν λογική εναλλακτική προσέγγιση σε ασθενείς με θρόμβο της αριστερής κοιλίας, ειδικά όταν είναι δύσκολο με τους VKAs, να επιτευχθεί θεραπευτική αντιπηξία.

3.2. Συμπεράσματα

Η ΚΑ αποτελεί προθρομβωτική κατάσταση και η συχνή συνύπαρξη της με ΚΜ αυξάνει έτι περαιτέρω τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Στους ασθενείς αυτούς, και ανεξαρτήτως του τύπου της ΚΑ, συστήνονται άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, καθώς έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, υπερέχοντας από την καθιερωμένη από δεκαετίες αγωγή με VKAs. Οι ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό βρίσκονται σε εξίσου υψηλό εμβολικό κίνδυνο, επί του παρόντος, η χρήση αντιπηκτικής αγωγής δεν μπορεί να συστηθεί, η βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία στερείται επαρκών αποδείξεων και η αναζήτηση καλύτερης ταυτοποίησης ασθενών που βρίσκονται στο μεγαλύτερο κίνδυνο/όφελος συνεχίζεται. Αναφορικά με την αντιπηκτική αγωγή στο χειρισμό του θρόμβου της αριστερής κοιλίας, τα DOACs μπορούν εναλλακτικά να χορηγηθούν, ειδικά όταν είναι δύσκολο με τους VKAs να επιτευχθεί θεραπευτική αντιπηξία.

Περιεχόμενα Εικόνων-Πινάκων

Εικόνα 1. Θρομβογενετικός μηχανισμός στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	18
Εικόνα 2. Επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τη βαρύτητα συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας.....	22
Εικόνα 3. Επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής στους τύπους καρδιακής ανεπάρκειας και σχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα.....	23
Εικόνα 4. Μελέτες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ τις τελευταίες δεκαετίες.....	23
Εικόνα 5. Παθογενετικοί μηχανισμοί στη δημιουργία θρόμβου στην αριστερή κοιλία.....	36
Πίνακας 1. Το CHA ₂ DS ₂ VASc σκορ.....	21
Πίνακας 2. Το Has-Bled σκορ.....	24
Πίνακας 3. Μελέτες με VKAs στην καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό.....	29
Πίνακας 4. Μελέτες με DOACs στην καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό.....	32

Βιβλιογραφία

Abdul-Rahim, A. H., et al. (2015). "Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials." Circulation **131**(17): 1486-1494; discussion 1494.

Aukrust, P., et al. (2005). "Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications." Ann Med **37**(2): 74-85.

Authors/Task Force, M., et al. (2022). "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." Eur J Heart Fail **24**(1): 4-131.

Beggs, S. A. S., et al. (2019). "Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis." Heart **105**(17): 1325-1334.

Branch, K. R., et al. (2019). "Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease." Circulation **140**(7): 529-537.

Caldwell, J. C., et al. (2010). "What are the thromboembolic risks of heart failure combined with chronic or paroxysmal AF?" J Card Fail **16**(4): 340-347.

Camaj, A., et al. (2022). "Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction: JACC State-of-the-Art Review." J Am Coll Cardiol **79**(10): 1010-1022.

Carlisle, M. A., et al. (2019). "Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury." JACC Heart Fail **7**(6): 447-456.

Chin, B. S., et al. (2003). "Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis." Blood Coagul Fibrinolysis **14**(6): 515-521.

Choi, U. L., et al. (2018). "Impaired left ventricular diastolic function is related to the formation of left ventricular apical thrombus in patients with acute anterior myocardial infarction." Heart Vessels **33**(5): 447-452.

Chugh, S. S., et al. (2001). "Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications." J Am Coll Cardiol **37**(2): 371-378.

Cleland, J. G., et al. (2004). "The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure." Am Heart J **148**(1): 157-164.

Cokkinos, D. V., et al. (2006). "Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study." Eur J Heart Fail **8**(4): 428-432.

Connolly, S. J., et al. (2009). "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **361**(12): 1139-1151.

Cruz Rodriguez, J. B., et al. (2021). "Management of left ventricular thrombus: a narrative review." Ann Transl Med **9**(6): 520.

Dalia, T., et al. (2021). "Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis." Thromb J **19**(1): 7.

De Caterina, R., et al. (2012). "New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper." J Am Coll Cardiol **59**(16): 1413-1425.

De Ferrari, G. M., et al. (2007). "Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry." Eur J Heart Fail **9**(5): 502-509.

Delewi, R., et al. (2012). "Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction." Heart **98**(23): 1743-1749.

Dries, D. L., et al. (1997). "Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials." J Am Coll Cardiol **29**(5): 1074-1080.

Eikelboom, J. W., et al. (2017). "Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease." N Engl J Med **377**(14): 1319-1330.

Fabris, E., et al. (2021). "Antithrombotic therapy in heart failure and sinus rhythm: the ongoing search for a better match of patients to therapy." Eur J Heart Fail **23**(4): 657-660.

Ferreira, J., et al. (2013). "Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial." Eur J Heart Fail **15**(9): 1053-1061.

- Ferreira, J. P., et al. (2016). "Antithrombotic therapy in heart failure patients with and without atrial fibrillation: update and future challenges." Eur Heart J **37**(31): 2455-2464.
- Ferreira, J. P. and M. Santos (2015). "Heart failure and atrial fibrillation: from basic science to clinical practice." Int J Mol Sci **16**(2): 3133-3147.
- Gerber, Y., et al. (2015). "A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010." JAMA Intern Med **175**(6): 996-1004.
- Gheorghiade, M., et al. (2013). "Anticoagulation in heart failure: current status and future direction." Heart Fail Rev **18**(6): 797-813.
- Gianstefani, S., et al. (2014). "Incidence and predictors of early left ventricular thrombus after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention." Am J Cardiol **113**(7): 1111-1116.
- Giugliano, R. P., et al. (2013). "Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **369**(22): 2093-2104.
- Granger, C. B., et al. (2011). "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **365**(11): 981-992.
- Gurbel, P. A. and U. S. Tantry (2014). "Antiplatelet and anticoagulant agents in heart failure: current status and future perspectives." JACC Heart Fail **2**(1): 1-14.
- Hart, R. G., et al. (2007). "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation." Ann Intern Med **146**(12): 857-867.

Healey, J. S., et al. (2012). "Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke." N Engl J Med **366**(2): 120-129.

Hindricks, G., et al. (2021). "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." Eur Heart J **42**(5): 373-498.

Homma, S., et al. (2012). "Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm." N Engl J Med **366**(20): 1859-1869.

Kim, W. and E. J. Kim (2018). "Heart Failure as a Risk Factor for Stroke." J Stroke **20**(1): 33-45.

Korjian, S., et al. (2018). "Usefulness of Rivaroxaban for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome in Patients With History of Congestive Heart Failure (from the ATLAS-ACS-2 TIMI-51 Trial)." Am J Cardiol **122**(11): 1896-1901.

Levine, G. N., et al. (2022). "Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association." Circulation **146**(15): e205-e223.

Li, X., et al. (2020). "Anticoagulation in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm." Int Heart J **61**(6): 1204-1211.

Lin, A. Y., et al. (2021). "Thromboembolism in Heart Failure Patients in Sinus Rhythm: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Trials, and Future Direction." JACC Heart Fail **9**(4): 243-253.

Ling, L. H., et al. (2016). "Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure." Nat Rev Cardiol **13**(3): 131-147.

Lip, G. Y., et al. (2014). "Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry)." Eur Heart J **35**(47): 3365-3376.

Loh, E., et al. (1997). "Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction." N Engl J Med **336**(4): 251-257.

Loubele, S. T., et al. (2009). "Activated protein C protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of apoptosis and inflammation." Arterioscler Thromb Vasc Biol **29**(7): 1087-1092.

Mackman, N. (2012). "New insights into the mechanisms of venous thrombosis." J Clin Invest **122**(7): 2331-2336.

Magnani, G., et al. (2016). "Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48." Eur J Heart Fail **18**(9): 1153-1161.

Maisel, W. H. and L. W. Stevenson (2003). "Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy." Am J Cardiol **91**(6A): 2D-8D.

Massie, B. M., et al. (2009). "Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial." Circulation **119**(12): 1616-1624.

McMurray, J. J., et al. (2013). "Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial." Circ Heart Fail **6**(3): 451-460.

Mega, J. L., et al. (2012). "Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome." N Engl J Med **366**(1): 9-19.

Mehra, M. R., et al. (2019). "A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial." Eur Heart J **40**(44): 3593-3602.

Melgaard, L., et al. (2015). "Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation." JAMA **314**(10): 1030-1038.

Meyer, S., et al. (2015). "Sex differences in new-onset heart failure." Clin Res Cardiol **104**(4): 342-350.

Milicic, D., et al. (2014). "Antithrombotics in heart failure." Croat Med J **55**(6): 621-627.

Nesbitt, W. S., et al. (2006). "The impact of blood rheology on the molecular and cellular events underlying arterial thrombosis." J Mol Med (Berl) **84**(12): 989-995.

Patel, M. R., et al. (2011). "Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation." N Engl J Med **365**(10): 883-891.

Pullicino, P. M., et al. (2000). "Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction." Neurology **54**(2): 288-294.

Ruff, C. T., et al. (2014). "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials." Lancet **383**(9921): 955-962.

Schafer, A., et al. (2022). "Anticoagulants for stroke prevention in heart failure with reduced ejection fraction." Clin Res Cardiol **111**(1): 1-13.

Siliste, R. N., et al. (2018). "Anticoagulation in heart failure without atrial fibrillation: gaps and dilemmas in current clinical practice." Eur J Heart Fail **20**(6): 978-988.

Sivri, N., et al. (2014). "Anticoagulation in patients with left ventricular systolic dysfunction and sinus rhythm: when?" Clin Appl Thromb Hemost **20**(7): 729-734.

Tang, L., et al. (2016). "Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis." Lancet Haematol **3**(1): e30-44.

Vaitkus, P. T. and E. S. Barnathan (1993). "Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis." J Am Coll Cardiol **22**(4): 1004-1009.

van Diepen, S., et al. (2013). "Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF." Circ Heart Fail **6**(4): 740-747.

Weitz, J. I. (2011). "Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants." Thromb Res **127 Suppl 2**: S5-S12.

Witt, B. J., et al. (2007). "The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: a meta-analysis." J Card Fail **13**(6): 489-496.

You, J. J., et al. (2012). "Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." Chest **141**(2 Suppl): e531S-e575S.

Zannad, F., et al. (2018). "Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease." N Engl J Med **379**(14): 1332-1342.

Zeitler, E. P. and Z. J. Eapen (2015). "Anticoagulation in Heart Failure: a Review." J Atr Fibrillation **8**(1): 1250.