



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΙΠΛΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ"

ΥΠΟ

ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΗ ΜΑΡΙΑΣ ΛΑΜΠΡΙΝΗΣ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

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

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Κωνσταντίνος Παππάς, Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
3. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Καρδιολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Χρήστος Πάντσιος, Καρδιολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

«MOST RECENT DATA ON TRIPLE ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί το αποτέλεσμα μιας μακράς πορείας, κατά την οποία έλαβα την πολύτιμη υποστήριξη και καθοδήγηση πολλών ανθρώπων, στους οποίους οφείλω τις θερμές μου ευχαριστίες.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου εκτίμηση στους επιβλέποντες μου, κ. Γιαμούζη Γρηγόριο, κ. Παππά Κωνσταντίνο, για την αμέριστη καθοδήγησή τους, την υπομονή τους, και την πολύτιμη συμβολή τους καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας και της συγγραφής αυτής της εργασίας. Η επιστημονική τους επάρκεια και η ουσιαστική τους στήριξη υπήρξαν καθοριστικής σημασίας για την επιτυχή ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος, καθώς και τον υπεύθυνο καθηγητή, κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη, για τις ανεκτίμητες γνώσεις τους και την αδιάλειπτη υποστήριξή τους.

Περίληψη

Η διαχείριση ασθενών με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσος αποτελεί μία πολύπλοκη διαδικασία καθώς η θεραπεία των ασθενών αυτών απαιτεί την ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για μείωση των ισχαιμικών επιπλοκών με επακόλουθη αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Υπολογίζεται ότι το 20-30% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων, ενώ περίπου το 10% των υποψήφιων για διαδερμική αγγειοπλαστική παρουσιάζουν κολπική μαρμαρυγή, η οποία απαιτεί μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία. Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με χρήση ανταγωνιστή της Βιταμίνης Κ που θεωρούνται ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας, έχει γίνει κατανοητό ότι αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί ποικίλες μελέτες που υποστηρίζουν την υπεροχή της χορήγησης DOACs έναντι VKA και την πρώιμη διακοπή της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής περιεπεμβατικά και συνέχιση με διπλή (χρήση OAC + P₂Y₁₂) με στόχο την μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση των ισχαιμικών επιπλοκών και των συστηματικών εμβολών. Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζονται δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων που υποστηρίζουν την πρώιμη διακοπή τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, προσφέρουν δεδομένα για τις διαφορετικές επιλογές αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής καθώς επίσης και για τον κατάλληλο χρόνο απόσυρσης της ασπιρίνης ανάλογα με το προφίλ των ασθενών, προσαρμοσμένο στα κατάλληλα σκορ θρομβωτικού, ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου. Τέλος παρέχονται πληροφορίες για τις συνεχιζόμενες εξελίξεις στον τομέα αυτό που θα αντιμετωπίσουν τις ελλείψεις της τρέχουσας διαχείρισης.

Λέξεις- Κλειδιά:

Κολπική μαρμαρυγή, Στεφανιαία νόσος, Διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων, Τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή, Αντιπηκτική αγωγή, Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, Ισχαιμικός κίνδυνος, Αιμορραγικός κίνδυνος

Abstract

The management of patients with coexisting atrial fibrillation and coronary artery disease is a complex process, as the treatment of these patients requires the simultaneous administration of anticoagulant and antiplatelet therapy to reduce ischemic complications, consequently increasing the risk of bleeding. It is estimated that 20-30% of patients with atrial fibrillation undergo percutaneous coronary intervention (PCI), while approximately 10% of candidates for PCI present with atrial fibrillation, which requires long-term anticoagulant therapy. Triple antithrombotic therapy with the use of a vitamin K antagonist, which has traditionally been considered a cornerstone of treatment, has been understood to significantly increase the risk of bleeding. In recent years, various studies have been published supporting the superiority of DOACs over VKAs as well as the early discontinuation of triple antithrombotic therapy perioperatively and the continuation with dual therapy (OAC + P2Y12 inhibitor) to reduce bleeding complications without a concurrent increase in ischemic events and systemic embolisms. This thesis presents data from randomized clinical trials and meta-analyses that advocate for the early discontinuation of triple antithrombotic therapy, provide insights into the different options for anticoagulant and antiplatelet therapy, and recommend the appropriate timing for aspirin withdrawal based on the patient's profile, tailored to the relevant thrombotic ischemic and bleeding risk scores. Finally, the thesis offers information on ongoing developments in this field that aim to address the gaps in current management practices.

Key words:

Atrial fibrillation, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, triple antithrombotic therapy, dual antithrombotic therapy, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, ischemic risk, bleeding risk.

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

AEE: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

KM: Κολπική μαρμαρυγή

OEM: Οξύ έμφραγμα Μυοκαρδίου

ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

ΣΝ: Στεφανιαία νόσος

ACS: Acute Coronary Syndrome

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology

ARC 2: Academic Research Consortium 2

ARC-HBR: Academic Research Consortium for High Bleeding Risk.

BARC: Bleeding Academic Research Consortium

CI: Confidence Interval

DAPT: Double Antiplatelet Therapy

DAT: Double Antithrombotic

DES: Drug Eluting Stent

EHRA: European Heart Rhythm Association

ESC: European Society of Cardiology

GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries

HBR: High Bleeding Risk

HR: Hazards Ratio

INR: International Normalized Ratio

ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis

MACE: Major Adverse Cardiac Events

NACE: Net Adverse Clinical Events

NNT: Number Needed to Treat

NNTH: NNT for an additional harmful outcome

OAC: Oral Anticoagulation

Obs: Observational Study

OR: Odds Ratio

PCI: Percutaneous Coronary Intervention

RR: Risk Ratio

RTC: Randomized Controlled Trial

STEMI: ST Elevation Myocardial Infarction

TAT: Triple Antithrombotic Therapy

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

TTR: Time in Therapeutic Range

VKA: Vitamin K Antagonists

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	7
 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 Κολπική μαρμαρυγή	9
1.2 Στεφανιαία νόσος	14
1.3 Συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και στεφανιαίας νόσου	18
1.4 Ισχαιμικός, θρομβοεμβολικός και αιμορραγικός κίνδυνος	21
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	26
2.1 Στόχος μελέτης	26
2.2 Στρατηγική αναζήτησης	27
2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	27
 Κεφάλαιο 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	29
3.1 Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες	29
3.2 Μετα-αναλύσεις	41
3.3 Μελέτες παρατήρησης	48
3.4 Κατευθυντήριες Οδηγίες	51
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	60

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

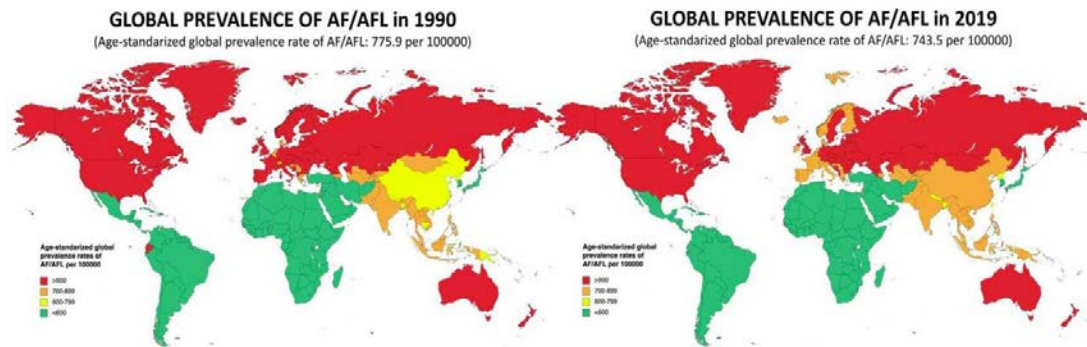
1.1 Κολπική Μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί την πιο συχνή μορφή παραμένουσας καρδιακής αρρυθμίας στους ενήλικες, με την συχνότητα αυτής να αυξάνεται τόσο στην Ευρώπη όσο και παγκοσμίως. Η συχνότητα εμφάνισης της, η νοσηρότητα, η θνητότητα, σε συνδυασμό με την επιβάρυνση που προκαλεί στο σύστημα υγείας, την καθιστούν πλέον επιδημία του 21^{ου} αιώνα.¹ Η ΚΜ είναι μία υπερκοιλιακή αρρυθμία που προκαλείται λόγω ακανόνιστης και χαστικής εκφόρτισης του κολπικού μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα την άρρυθμη εκφόρτιση των κοιλιών. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας χαρακτηρίζεται από παρουσία ακανόνιστου κοιλιακού ρυθμού και απουσία συμβατών με το QRS κυμάτων P, ενώ σε καταγραφή ρυθμού χρήζει παρουσίας αυτής για >30 δευτερόλεπτα.



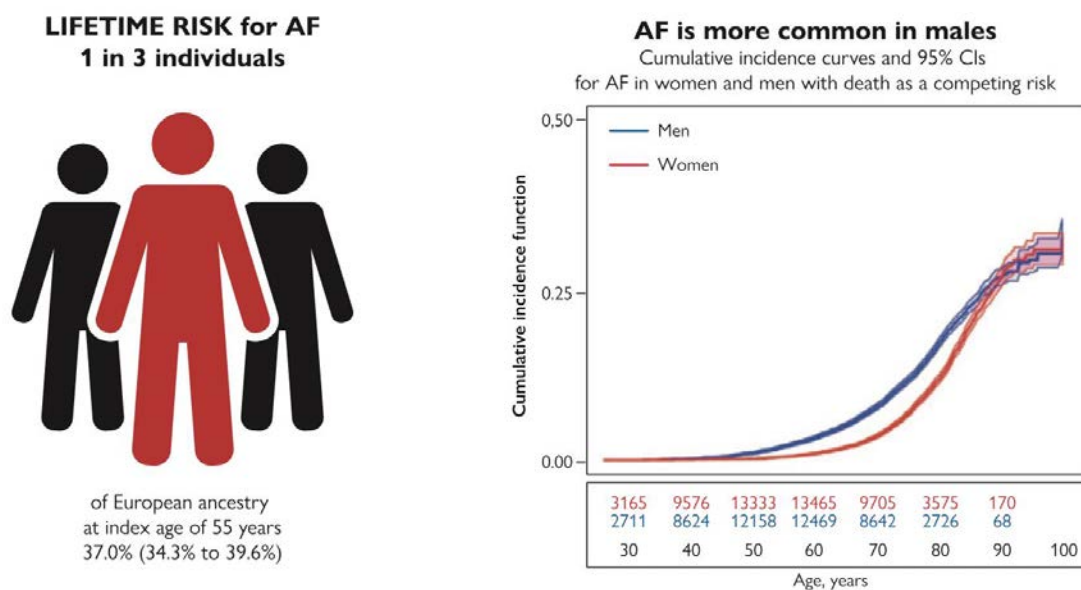
Εικόνα 1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας με ανάδειξη κολπικής μαρμαρυγής. <https://litfl.com/atrial-fibrillation-ecg-library>

Ο επιπολασμός της ΚΜ με τις τρέχουσες εκτιμήσεις δείχνει ότι περίπου το 2-4% του ενήλικου πληθυσμού πάσχει από αυτή την πάθηση². Το 2019 σύμφωνα με τα νεότερα στοιχεία του Burden of Disease¹ ο επιπολασμός της νόσου εκτιμήθηκε σε 59 εκατομμύρια ασθενών, σημαντική αυξημένος σε σχέση με τα υπολογιζόμενα 35 εκατομμύρια ασθενών το 2010. Η αύξηση αυτή έχει αποδοθεί στην γήρανση του πληθυσμού, στην αύξηση των παραγόντων κινδύνου αλλά και στην βελτίωση των διαγνωστικών τεχνικών που συμβάλλουν στην αυξημένη ανίχνευση και καταγραφή των περιστατικών³.



Εικόνα 2. Παγκόσμιος επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health¹.

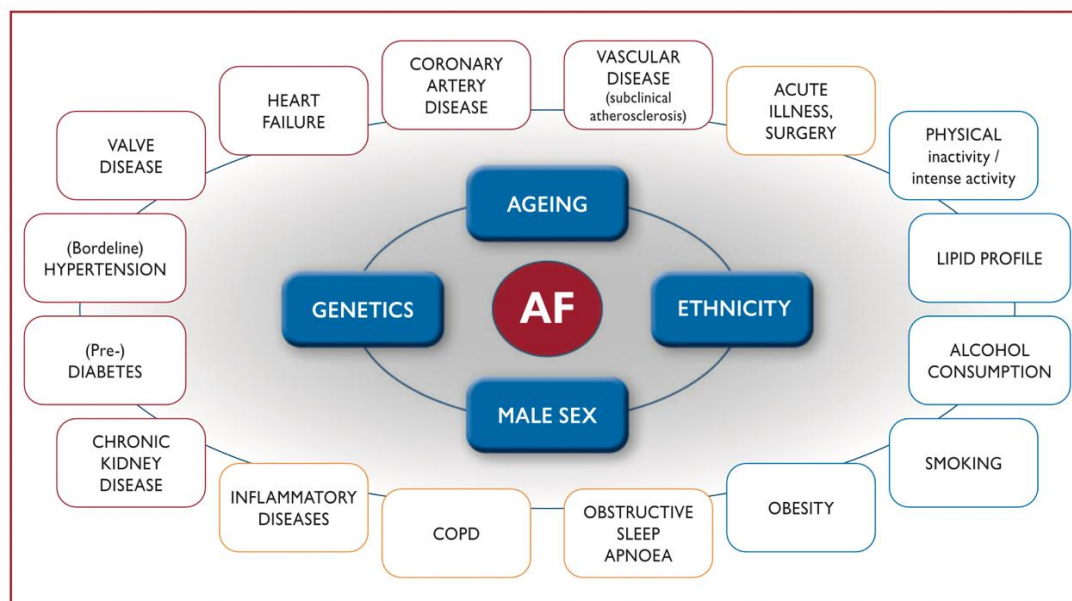
Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΜ ως αναφέρθηκε, αυξάνει με την ηλικία, που αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Επηρεάζεται από το φύλο, εμφανιζόμενη συχνότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Η διαφορά αυτή μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Σύμφωνα με έρευνες, 1 στους 3 Ευρωπαίους πολίτες με ηλικία έναρξης τα 55 έτη θα εμφανίσει κολπική μαρμαρυγή².



Εικόνα 3. Επιπολασμός κολπικής μαρμαρυγής. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation².

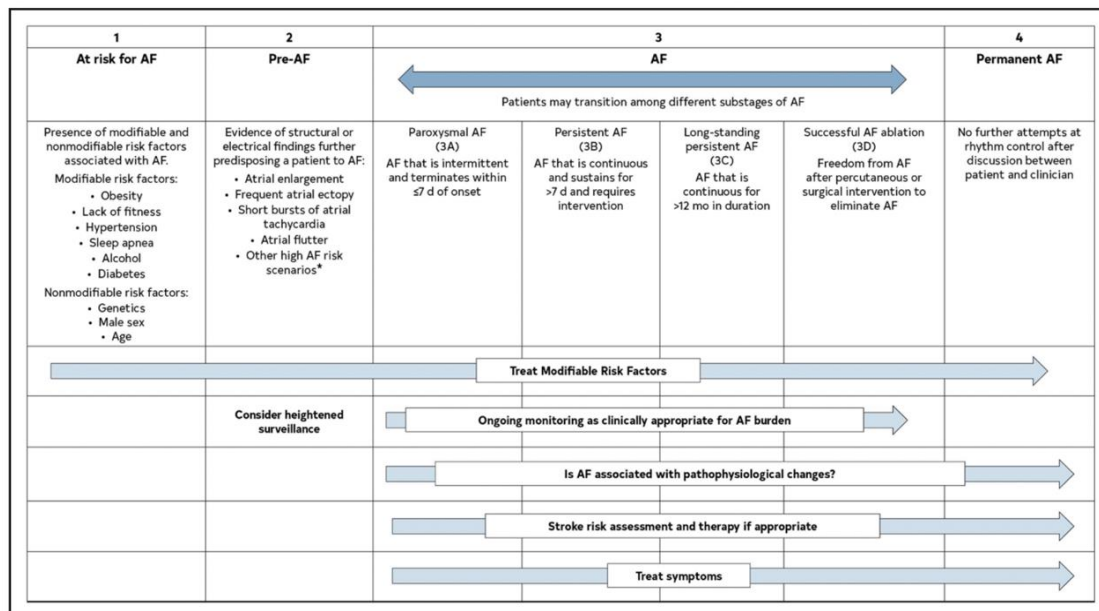
Η ΚΜ αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο. Συχνοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της αποτελούν πέρα από την ηλικία, η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και η χρόνια νεφρική νόσος. Επιπλέον, ο τρόπος ζωής και η γενετική προδιάθεση διαδραματίζουν

σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η μείωση του καπνίσματος, η βελτίωση της διατροφής με βάση τα πρότυπα μεσογειακής διατροφής και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της.



Εικόνα 4. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation².

Η ΚΜ κατατάσσεται σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής εταιρίας⁴ στις κατηγορίες που αναδεικνύονται στην εικόνα 5, ανάλογα με την διάρκεια της αρρυθμίας και τον τρόπο αντιμετώπισης της. Σημαντική προσθήκη αποτελούν οι κατηγορίες προ της κλινικής εμφάνισης της αρρυθμίας που συμβάλλουν στην έγκαιρη αναγνώριση ασθενών σε κίνδυνο, με σκοπό την αλλαγή των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου και την πρόωπη διάγνωση της νόσου.



Εικόνα 5. Κατάταξη κολπικής μαρμαρυγής. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation⁴

Μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές σχετιζόμενες με την ΚΜ, αποτελεί η πρόκληση εμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Υπολογίζεται ότι το 1/5 του συνόλου των ΑΕΕ σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή. Η απώλεια της κολπικής συστολής συντελεί στην μείωση της καρδιακής παροχής, ενώ η κολπική στάση σε συνδυασμό με τις διαταραχές πήξης στα πλαίσια του φλεγμονώδους περιβάλλοντος αυξάνουν τον κίνδυνο για θρομβογένεση. Η πρόληψη αυτής της μείζονος επιπλοκής επιτυγχάνεται με χρήση αντιπηκτικής αγωγής έπειτα από εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου του ασθενούς. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής² Εταιρίας συστήνεται η χρήση του CHA₂DS₂-VASc score για τον υπολογισμό του θρομβοεμβολικού κινδύνου, λόγω της εύκολης χρήσης του στην κλινική πράξη και της επαρκούς προγνωστικής αξίας. Το σκορ αυτό έχει επαρκή προγνωστική αξία για ανεύρεση των ασθενών υψηλού κινδύνου που θα υποστούν θρομβοεμβολικό επεισόδιο και μεγάλη προγνωστική αξία για ανεύρεση των ασθενών χαμηλού κινδύνου (CHA₂DS₂-VASc 0- άνδρες, 1- γυναίκες) με <1%/ χρόνο κίνδυνο για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό ή θάνατο που δεν χρήζουν λήψη αντιπηκτικής αγωγής².

Πίνακας 1. CHA₂DS₂-VASc score.

CHA ₂ DS ₂ -VASc – Παράμετροι και πόντοι		
C	Congestive heart failure (Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με κλινική διάγνωση ή έκπτωση LVEF ή HCM)	1
H	Hypertension (Αρτηριακή υπέρταση (ή υπό αγωγή)	1
A	Age ≥75 (Ηλικία ≥75)	2
D	Diabetes mellitus (Σακχαρώδης διαβήτης (Υπο αγωγή pos ή χρήση ινσουλίνης ή γλυκόζη νηστείας >125mg/dl)	1
S	Stroke (Προηγούμενο AEE ή TIA ή θρομβοεμβολική νόσος)	2
V	Vascular disease (Αγγειακή νόσος (CAD ή προηγούμενο OEM ή PAD ή αθηροσκλήρυνση αορτής)	1
A	Age 65-74 (Ηλικία 65-74)	1
Sc	Sex category (Θηλυκό φύλο)	1
Μέγιστο σύνολο		9

Σύμφωνα με τις οδηγίες², ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc 0 (άνδρες) και 1 (γυναίκες) δεν χρήζουν έναρξης αντιπηκτικής αγωγής. CHA₂DS₂-VASc 1 (άνδρες) και 2 (γυναίκες) μπορούν να λάβουν αγωγή (Class IIa), ενώ CHA₂DS₂-VASc ≥2 (άνδρες) και ≥3 (γυναίκες) πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή. Η επιλογή ενός συγκεκριμένου αντιπηκτικού παράγοντα σε κάθε ασθενή είναι πολυπαραγοντική. Σύμφωνα με τις εγκριτικές μελέτες των DOACs (RE-LY⁵ (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY with dabigatran etexilate), ROCKET-AF⁶ (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in atrial fibrillation), ARISTOTLE⁷ (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), ENGAGE AF⁸ (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) κατέστη σαφής η προτίμηση ενός DOAC σε σχέση με την χρήση VKA. Οι μελέτες έδειξαν σταθερή μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκράνιας αιμορραγίας, χωρίς κατωτερότητα σε MACE και θνητότητα. Η σύγκριση μεταξύ των διαθέσιμων DOAC δεν έχει διερευνηθεί με την πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων μελετών, και για αυτόν τον λόγο δεν επιτρέπεται σαφώς η επιλογή κάποιου συγκεκριμένου παράγοντα ανά ασθενή. Η επιλογή αυτή μπορεί να βασιστεί στην επιθυμία του ασθενούς, στην ανάγκη του να λαμβάνει

την αγωγή μία φορά ημερησίως για αύξηση της συμμόρφωσης (χρήση ριβαροξαμπάνης ή εδοξαμπάνης), καθώς επίσης και στο κόστος και τη διαθεσιμότητα των θεραπειών ανά περιοχή. Σε ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα, μέτρια προς σοβαρή στένωση μιτροειδούς και νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συστήνεται η χρήση VKA, καθώς οι ασθενείς με το περιγραφόμενο προφίλ, αποκλείσθηκαν από τις εγκριτικές μελέτες των DOAC και δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την χρήση τους. Σημαντικές επισημάνσεις για την βέλτιστη αγωγή αποτελούν η αποφυγή εναλλαγής θεραπείας σε ασθενή που λαμβάνει ήδη αγωγή με έναν συγκεκριμένο παράγοντα, χωρίς εμφάνιση επιπλοκών και η σωστή δοσολογία σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων⁹. Αυτό προτείνεται και σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της βιταμίνης K, ωστόσο θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε DOAC εφόσον ο ασθενής χρήζει συγχορήγησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής λόγω καλύτερου προφίλ ασφάλειας, εφόσον δεν έχει αντένδειξη χρήσης DOAC. Η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή θα πρέπει να χορηγείται εφόρου ζωής εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη.

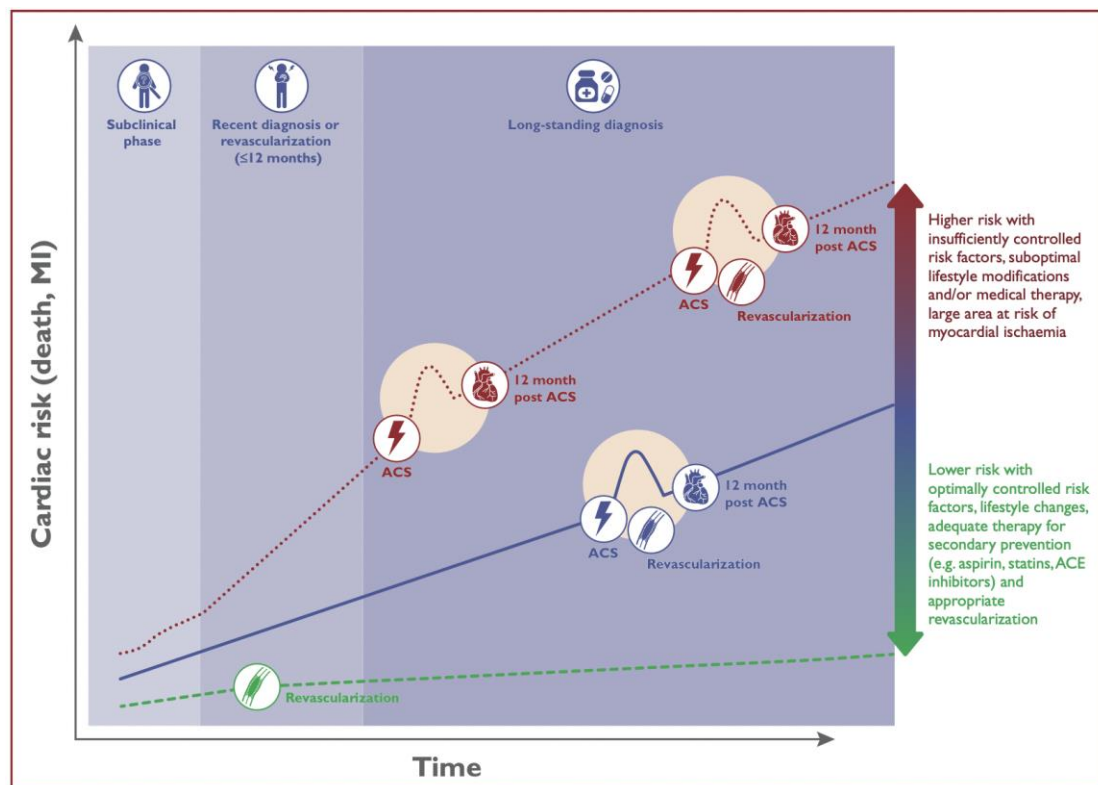
Πίνακας 2. Διαθέσιμοι από του στόματος αντιπηκτικοί παράγοντες και τα χαρακτηριστικά αυτών.

Φάρμακο	Φαρμακευτικός στόχος	Tmax	Χρόνος ημίσειας ζωής	Δοσολογία	Προσαρμογή δόσης
Αναστολείς VitK	Παράγοντας II, VII, IX, X	36-42h	5-7days	Αναλόγως με στόχο INR 2-3	Δεν χρήζει
Δαμπιγατράνη	Παράγοντας IIa	2h	14-17h	150mg bid	CrCl 30-49mL/min, ηλικία ≥80, HAS-BLED ≥3 110mg bid
Ριβαροξαμπάνη	Παράγοντας Xa	2-4h	7-11h	20mg qd	CrCl 15-49mL/min 15mg qd
Απιξαμπάνη	Παράγοντας Xa	1-4h	12h	5mg bid	2/3: ηλικία ≥80, kg ≤60, Cr _ε ≥1,5mg/dl 2,5mg bid
Εδοξαμπάνη	Παράγοντας Xa	1-2h	10-14h	60mg qd	CrCl 15-49mL/min, kg ≤60, χρήση P-g ραπαστολέων 30mg qd

1.2 Στεφανιαία Νόσος

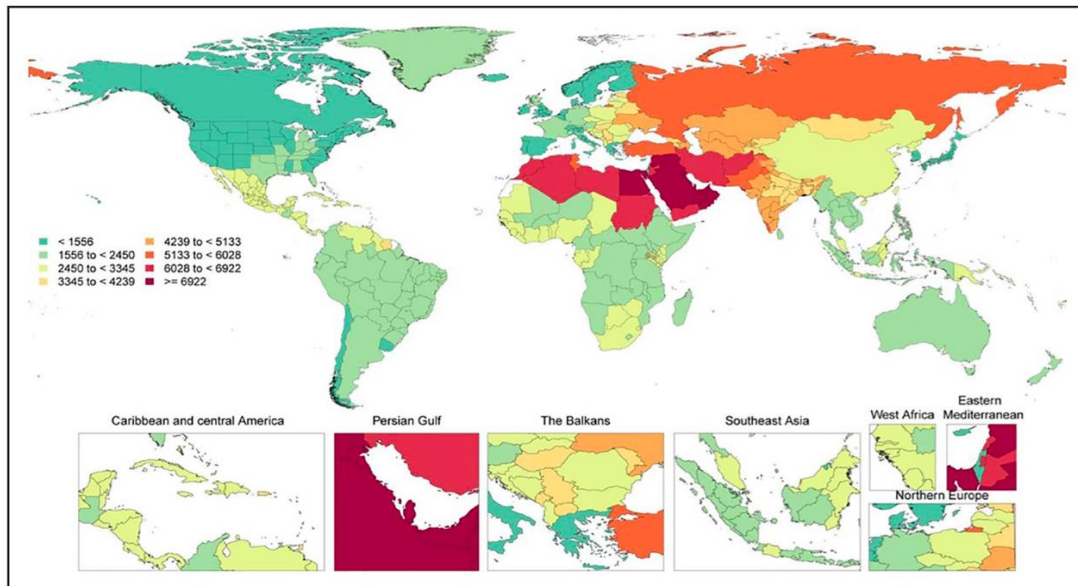
Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελεί την σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Πρόκειται για την παθολογική διεργασία χαρακτηριζόμενη από δημιουργία αθηρωσκληρωτικών πλακών στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες, προκαλώντας σημαντικό ή όχι βαθμού στένωση σε αυτές, που οδηγεί σε μυοκαρδιακή ισχαιμία¹⁰. Η νόσος αυτή, λόγω

της δυναμικής της φύσης, οδηγεί σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες: τη σταθερή στεφανιαία νόσο και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Μπορεί να εξελίσσεται με μακροχρόνιες περιόδους σταθερότητας ή να γίνεται ασταθής, παρουσιάζοντας οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εξαιτίας διάβρωσης ή ρήξης μιας αθηρωματικής πλάκας¹¹.

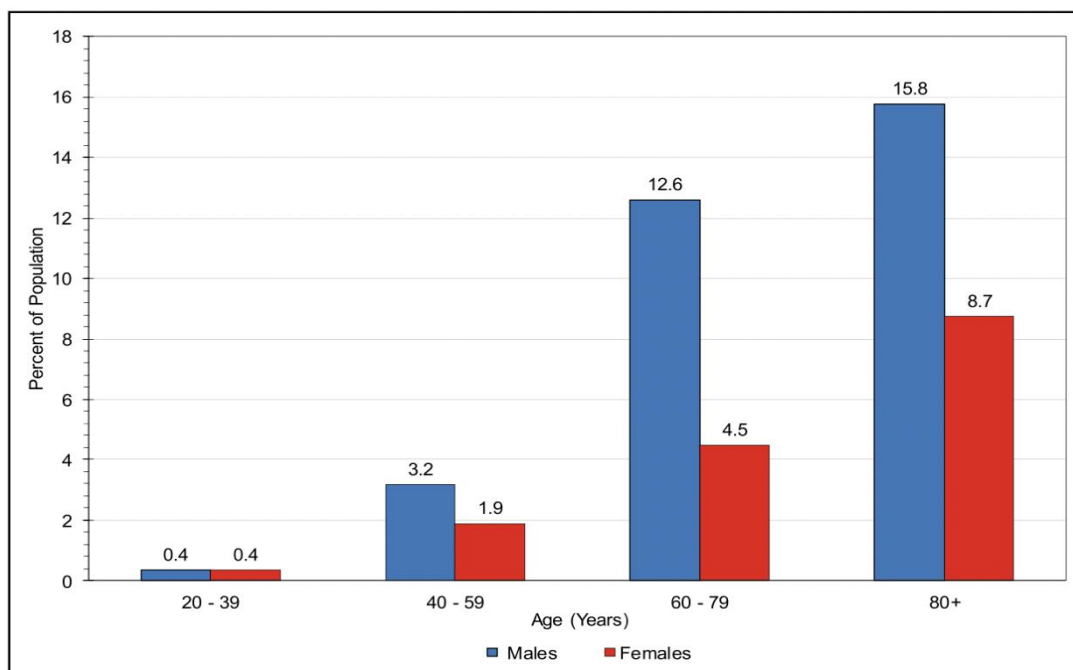


Εικόνα 6. Φυσική πορεία στεφανιαίας νόσου. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes¹¹.

Επιδημιολογικά εμφανίζεται συνολική αύξηση των ασθενών που πάσχουν από την νόσο αυτή, αλλά μείωση της συνολικής θνητότητας χάρη στις εξελιγμένες θεραπείες και την έγκαιρη διάγνωση. Στοιχεία από αμερικάνικη βάση δεδομένων αναφέρουν επιπολασμό έως 7,2% σε ασθενείς άνω των 20 ετών (8,3% σε άνδρες και 6,2% σε γυναίκες). Ο επιπολασμός των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων αφορά το 3% των ασθενών άνω των 20ετών. Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία και το ανδρικό φύλο¹².



Εικόνα 7. Παγκόσμιος επιπολασμός στεφανιαίας νόσου ανά 100.000 κατοίκου (συμπεριλαμβανομένων και των δύο φύλων. Heart Disease and Stroke Statistics— 2021 Update: A Report From the American Heart Association¹²



Εικόνα 8. Επιπολασμός στεφανιαίας νόσου σε Αμερικάνους πολίτες ανάλογα με ηλικία και φύλο. Heart Disease and Stroke Statistics— 2021 Update: A Report from the American Heart Association¹²

Βασικοί παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου αποτελούν το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, σημαντική επίδραση έχει η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή που αποτελούν αναστρέψιμους παράγοντες

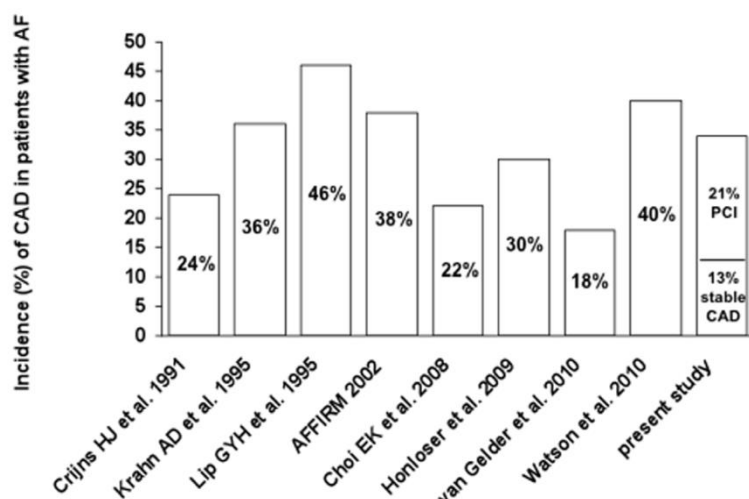
κινδύνου. Η θεραπεία της στεφανιαίας νόσου σχετίζεται με τους εξής πυλώνες: υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και αλλαγή του τρόπου ζωής, έλεγχο των αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου, χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής με χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων για μείωση των μελλοντικών συμβαμάτων και η επαναγγείωση η οποία έχει ρόλο επιπρόσθετα της φαρμακευτικής αγωγής, τόσο με καρδιοχειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης όσο και με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης. Ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή επαναγγείωσης στα πλαίσια σταθερής στεφανιαίας νόσου βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικές και θρομβωτικές επιπλοκές λόγω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έπειτα της διενέργειας αγγειοπλαστικής και του έντονου προφλεγμονώδους περιβάλλοντος. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με χρήση ασπιρίνης και αναστολέα του υποδοχέα P_2Y_{12} αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο θεραπείας μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης αποσκοπώντας στην αποτροπή νέων σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων και θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης. Οι διαθέσιμοι, ευρέως χρησιμοποιούμενοι, φαρμακευτικοί αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες από στόματος είναι η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη. Ακόμα διατίθεται ενδοφλέβιος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας άμεσης έναρξης δράσης, η κανγκρελόρη. Αναλυτικά στοιχεία για κάθε παράγοντα, παρατίθενται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Διαθέσιμοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και τα χαρακτηριστικά τους¹³.

Φάρμακο	Τρόπος δράσης	Έναρξη δράσης	Λήξη δράσης (διακοπή προ Χ/Ο)	Δοσολογία (Φόρτιση)	Οδός χορήγησης	Προσαρμογή σε νεφρική ανεπάρκεια
Ασπιρίνη	Αναστολή ενζύμου COX	2-7 λεπτά	7-10 ημέρες (πέρασ ζωής αιμοπεταλίων)		pos	Δεν χρήζει προσαρμογής
Κλοπιδογρέλη	Θειενοπυριδίνη (προφάρμακο με μη αναστρέψιμη σύνδεση στον P_2Y_{12})	Καθυστερημένη 2-6 ώρες	3-10 ημέρες (5 ημέρες)	75mg (600mg)	pos	Δεν χρήζει προσαρμογής
Πρασουγρέλη	Θειενοπυριδίνη (προφάρμακο με μη αναστρέψιμη σύνδεση στον P_2Y_{12})	Γρήγορη 0,5-4 ώρες	5-10 ημέρες (7 ημέρες)	10 ή 5mg (60mg)	pos	Δεν χρήζει προσαρμογής
Τικαγρελόρη	Κυκλοπεντυλο-τριαζολοπυριμιδίνη (αναστρέψιμη σύνδεση στον P_2Y_{12})	Γρήγορη 0,5-2 ώρες	3-4 ημέρες (5 ημέρες)	90mg bid (180mg)	pos	Δεν χρήζει προσαρμογής
Κανγκρελόρη	Ανάλογο διφωσφορικής αδενοσίνης (αναστρέψιμη σύνδεση στον P_2Y_{12})	Ταχεία 2 λεπτά	30-60 λεπτά (άμεση διακοπή)	30μg/kg iv bolus, 4 μg/kg/min για PCI	iv	Δεν χρήζει προσαρμογής

1.3 Συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και στεφανιαίας νόσου.

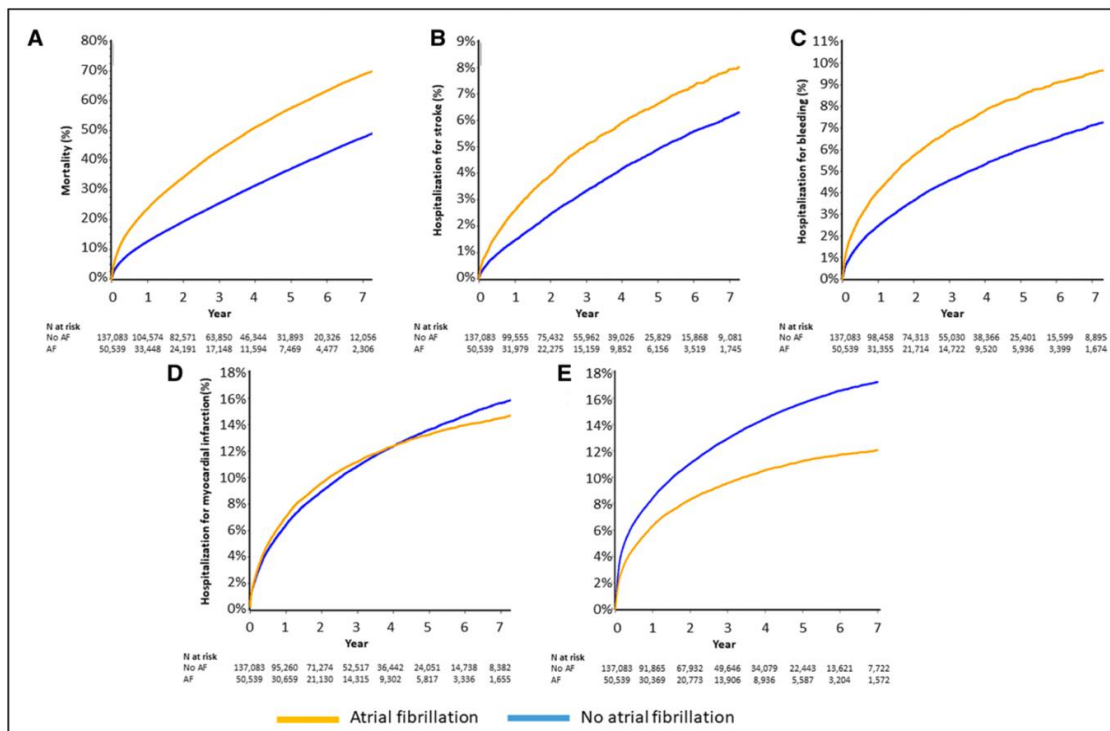
Η παρούσα διατριβή πραγματεύεται την συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και στεφανιαίας νόσου και τους προβληματισμούς γύρω από την θεραπεία των δυο αυτών οντοτήτων. Όπως ήδη αναφέρθηκε στα επιμέρους κεφάλαια, η ΚΜ και η ΣΝ μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Περαιτέρω, και οι δύο οντότητες σχετίζονται με την φλεγμονή. Η ΚΜ οδηγεί σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου μέσω της συστηματικής φλεγμονής και αποτελεί προθρομβωτική κατάσταση η οποία σχετίζεται με πρόκληση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (type 1 MI), όπως επίσης επεισόδια ταχείας κολπικής μαρμαρυγής δύναται μέσω διαταραχής στην ισορροπία παροχής και ζήτησης οξυγόνου να οδηγήσουν σε ισχαιμία (type 2 MI)¹⁴. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με ΚΜ έχουν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν στεφανιαία νόσο. Σε μία μελέτη δημοσιευμένη το 2011 από τους Karlev et.al¹⁵, διερευνήθηκε η σχέση αυτή με τα αποτελέσματα να αναδεικνύουν ότι η επίπτωση της ΣΝ σε ασθενείς με ΚΜ έφτανε το 34% του συνόλου, ποσοστό το οποίο αυξάνεται σε 41% σε ηλικίες άνω των 70 ετών. Στην εικόνα 9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μελετών που αναλύθηκαν στην δημοσίευση των Karlev et al.



Εικόνα 9. Επίπτωση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σύμφωνα με τις καταγραφείσες μελέτες. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography¹⁵.

Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν το 2018 από τους Michniewicz et al. Μετά από ανάλυση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας αναφέρουν επίπτωση 17-46.5%¹⁶. Στις μελέτες ROCKET-AF⁶ και RELY⁵ το ποσοστό ανέρχεται σε ~17%. Στην προοπτική μελέτη παρατήρησης PREFERinAF στην οποία έλαβαν συμμετοχή 7243 ασθενείς με ΚΜ από 7 ευρωπαϊκές χώρες, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου ήταν 23,4% στο σύνολο, ενώ 10,2% είχαν υποβληθεί σε διαδερμική αγγειοπλαστική και 10,7% είχαν υποστεί ΟΕΜ¹⁷. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν στην προοπτική μελέτη REACH που συμπεριέλαβε 62.236 ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρυνση ή υψηλού κίνδυνου για αθηροσκληρυνση από 44 χώρες παγκοσμίως. Το 12.5% των ασθενών με συνυπάρχουσα ΚΜ και ΣΝ παρουσίασε αυξημένη θνητότητα σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης¹⁸.

Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα, η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι χαμηλή και εκτιμάται σε 0,2-5% του συνόλου των ασθενών¹⁶. Σημαντικό όμως εύρημα αποτελεί η αυξημένη επίπτωση της ΚΜ σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία συμβάντα ποσοστό που υπολογίζεται έως 13% του συνόλου. Στην βιβλιογραφία τα οξέα στεφανιαία συμβάντα αποτελούν έναν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής που αποτελεί δείκτη κακής έκβασης και πτωχής πρόγνωσης, βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης, με αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας τους^{19,20}. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών που παρουσιάζουν ΚΜ ανέρχεται στο 25% σε αντίθεση με 16% σε ασθενείς χωρίς ΚΜ. Επιπλέον σχετίζεται με μεγαλύτερη θνητότητα στις 30 ημέρες σε ποσοστό 29% έναντι 19% σε αυτούς χωρίς ΚΜ καθώς και στον ένα χρόνο με ποσοστά 48% και 33% αντίστοιχα¹⁹. Στην μελέτη των Fanaroff et al.²¹ που συμπεριέλαβε δεδομένα από 187.622 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το 26% άνω των 65 παρουσίασαν κολπική μαρμαρυγή. Κατά την παρακολούθηση των ασθενών σε βάθος 7ετίας, το 14,5% νοσηλεύτηκε για νέο οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, το 12,1% υποβλήθηκε σε διαδερμική αγγειοπλαστική και το 10% νοσηλεύτηκε λόγω αιμορραγίας.



Εικόνα 10. Έκβαση ανάλογα με την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής. Α. Ολική θνητότητα Β. Νοσηλεία για ΑΕΕ C. Νοσηλεία για αιμορραγία. D. Νοσηλεία για OEM E. Διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής.
Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease: A Long-Term Perspective on the Need for Combined Antithrombotic Therapy²¹

Συμπερασματικά, η διαχείριση ασθενών με συνυπάρχουσα ΚΜ και ΣΝ παρουσιάζει ιδιαίτερες προκλήσεις. Κρίνεται απαραίτητη τόσο η μείωση του κίνδυνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω ΚΜ, όσο και η ανάγκη πρόληψης συμβαμάτων σχετιζόμενα με την ΣΝ όπως η εμφάνιση ισχαιμικού επεισοδίου λόγω θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης έπειτα διενέργειας διαδερμικής αγγειοπλαστικής. Για τον λόγο αυτό η επιλογή της κατάλληλης αντιθρομβωτικής στρατηγικής με χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, που να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο αιμορραγίας και να προσφέρει μέγιστη προστασία από καρδιαγγειακές επιπλοκές, αποτελεί κρίσιμο σημείο της θεραπευτικής προσέγγισης.

1.4 Ισχαιμικός, θρομβοεμβολικός και αιμορραγικός κίνδυνος

1.4.1 Υπολογισμός θρομβοεμβολικού κινδύνου

Όπως ήδη αναφέρθηκε μείζονος επιπλοκή σχετιζόμενη με την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής, αποτελεί το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η πιθανότητα ΑΕΕ αυξάνει κατά 5 φορές σε σχέση με ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Η αύξηση αυτού του κινδύνου σχετίζεται όμως και με διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών, κλινικά, υπερηχογραφικά αλλά και εργαστηριακά. Στην προσπάθεια αναγνώρισης ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχουν δημιουργηθεί σκορ υπολογισμού του κινδύνου αυτού. Τα πρώτα σκορ²¹ που δημιουργήθηκαν ήταν το AFI (1994) το οποίο συμπεριλάμβανε την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, την ηλικία και το προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό και το SPAF (1999) που συμπεριλάμβανε την κλινική ή υπερηχογραφική απόδειξη καρδιακής ανεπάρκειας. Τα σκορ αυτά δεν χρησιμοποιούνται σήμερα καθώς αναπτύχθηκαν νέα, με καλύτερη προγνωστική αξία για τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επόμενο σκορ ήταν το CHADS2 (2001) το οποίο συμπεριέλαβε την καρδιακή ανεπάρκεια, την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, την ηλικία και το προηγούμενο ΑΕΕ. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα του CHADS2 ήταν το μεγάλο ποσοστό ασθενών που κατηγοριοποιούνταν την ομάδα του «ενδιάμεσου» κινδύνου, χωρίς σαφή ένδειξη για ανάγκη χρήσης αντιπηκτική αγωγής²³. Με γνώμονα αυτό το μειονέκτημα του CHADS2, στην συνέχεια δημιουργήθηκε το δημοφιλέστερο CHA₂DS₂-VASc (2010) (Πίνακας 1) που επιπλέον συμπεριέλαβε ασθενείς με αγγειακή νόσο, και έδωσε μεγαλύτερη βαρύτητα στο γυναικείο φύλο αλλά και την προχωρημένη ηλικία. Το σκορ αυτό χρησιμοποιείται και προτείνεται στις Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες λόγω ευκολίας χρήσης αλλά και πιστότερης αναγνώρισης πραγματικών ασθενών χαμηλού κινδύνου που δεν χρήζουν λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Το προτέρημα ακριβέστερης αναγνώρισης ασθενών χαμηλού κινδύνου επιβεβαιώθηκε στην μελέτη Swedish Atrial Fibrillation cohort study που εξέτασαν δεδομένα από 18.000 ασθενείς²⁴. Μειονεκτήματα ωστόσο του σκορ αυτού αποτελεί η αγνόηση τόσο εργαστηριακών, όσο και μορφολογικών χαρακτηριστικών που αυξάνουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, όπως είναι η διάταση του αριστερού κόλπου και η ύπαρξη αυτόματης αντίθεσης κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του αριστερού κόλπου²⁵. Νεότερο σκορ που

δημιουργήθηκε για να υπερκεράσει το μειονέκτημα του ευρέως χρησιμοποιούμενου CHA₂DS₂-VASc, είναι το ATRIA (2011) που συμπεριέλαβε τους ήδη χρησιμοποιούμενους παράγοντες κινδύνου προσθέτοντας την νεφρική δυσλειτουργία (με τον υπολογισμό του eGFR) και την πρωτεинуρία. Το σκορ αυτό στο πλείστο των ερευνών απέδειξε την ικανότητα να προβλέψει καλύτερα από τα ήδη υπάρχοντα τόσο τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, όσο και να εντοπίσει τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου ακριβέστερα²⁶. Στην συνέχεια δημιουργήθηκε το ABC στα πλαίσια της μελέτης ARISTOTLE⁷ το οποίο επίσης χρησιμοποιεί εργαστηριακά δεδομένα όπως η μέτρηση του NTpro-BNP και της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη, σε συνδυασμό με την ηλικία και το προηγούμενο ιστορικό AEE²⁷. Το νεότερο σκορ πρόκειται για το GARFIELD-AF το οποίο προσπαθεί να προβλέψει τόσο τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, όσο τον αιμορραγικό και την ολική θνητότητα τα δύο πρώτα χρόνια. Για τον υπολογισμό του, χρησιμοποιούνται ως παράμετροι η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η συστολική αρτηριακή πίεση, η αγγειοπάθεια, οι προηγούμενες αιμορραγίες, η νεφρική ανεπάρκεια και η χρήση αντιπηκτικών. Το σκορ αυτό είχε καλύτερα αποτελέσματα από το CHA₂DS₂ -VASc score σε όλους τους ασθενείς (C-statistic 0.69 vs. 0.64), και στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (C-statistic 0.65 vs. 0.59)²⁸. Σημαντική σημείωση αποτελεί το γεγονός ότι κανένα από τα χρησιμοποιούμενα σκορ δεν λαμβάνει υπόψιν υποκείμενες προθρομβωτικές καταστάσεις όπως είναι η ενεργός κακοήθεια²⁹. Επιπροσθέτως, λόγω της δυναμικής φύσης πολλών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό του κινδύνου, όπως είναι η ηλικία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης ή και οι εργαστηριακές παράμετροι, είναι σημαντικός ο τακτικός επαναπροσδιορισμός του κινδύνου κάθε ασθενούς κατά την επανεξέταση. Το 15% των ασθενών που αρχικώς κρίθηκαν ως χαμηλού κινδύνου, χωρίς ανάγκη χρήσης αντιπηκτικής αγωγής, θα αλλάξει κατηγορία κινδύνου και ανάγκη θεραπείας εντός του πρώτου χρόνου³⁰. Καταληκτικά λόγω της ενσωμάτωσης του CHA₂DS₂ -VASc score στις Ευρωπαϊκές και στις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες έχει εδραιωθεί ως το συνιστώμενο σκορ διαστρωμάτωσης κινδύνου για εκδήλωση θρομβοεμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

1.4.2 Υπολογισμός ισχαιμικού κινδύνου

Επόμενο βήμα για την κατηγοριοποίηση των ασθενών αποτελεί ο υπολογισμός του ισχαιμικού κινδύνου έπειτα από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Τα σκορ προσπαθούν να εντοπίσουν τους ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων και να εξισορροπήσουν τις ισχαιμικές και αιμορραγικές επιπλοκές στην δευτερογενή πρόληψη καθώς επίσης και να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διάρκεια χορήγησης την διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής³¹. Αρχικά παραδείγματα αποτελούν το TIMI και το GRACE, τα οποία έχουν αντικατασταθεί από νεότερα μοντέλα. Το GRACE 2.0 (2014) αποτέλεσε το πρώτο εκσυγχρονισμένο σκορ, το οποίο χρησιμοποιεί έξι παράγοντες για τον υπολογισμό του κινδύνου θανάτου και επανεμφράγματος τον πρώτο χρόνο. Το PARIS σκορ δημιουργήθηκε το 2016 και η μελέτη του συμπεριέλαβε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε διαδερμική αγγειοπλαστική, εκτιμώντας 12 παραμέτρους για τον υπολογισμό της πιθανότητας νέου στεφανιαίου συμβάματος ή μείζον αιμορραγίας στην πρώτη διετία³¹. Νεότερα σκορ αποτελούν το PRAISE (2021)³² το οποίο υπολογίζει ένα σύνολο 25 παραμέτρων, εκ των οποίων 16 κλινικών και 5 σχετιζόμενων με την θεραπεία για υπολογισμό του κινδύνου θανάτου, επανεμφράγματος ή μείζονος αιμορραγίας τον πρώτο χρόνο, το οποίο δεν έδειξε ανωτερότητα σε σχέση με τα προηγούμενα καθιερωμένα σκορ, καθώς και το ABC-ACS ischemia (2022) που συμπεριλαμβάνει 8 παράγοντες για τον καθορισμό του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου ή νέου οξέος στεφανιαίου συμβάματος στον ένα χρόνο³¹. Στην κατηγορία ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική δεν υπάρχει ακόμα ευρέως χρησιμοποιούμενο, αξιολογημένο σκορ και για αυτό τον λόγο η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία προτείνει την κατηγοριοποίηση των ασθενών στις ομάδες υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου σύμφωνα με τα ποιοτικά, ποσοτικά και ανατομικά κριτήρια που αναγράφονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Παράγοντες ισχαιμικού κινδύνου. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes³³

Υψηλός ισχαιμικός κίνδυνος	Ενδιάμεσος ισχαιμικός κίνδυνος
Σύμπλοκη στεφανιαία νόσος και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα	Μη σύμπλοκη στεφανιαία νόσος και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα
Σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή	Σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή
Ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου	Ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου
Πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος	Συνυπάρχουσα περιφερική αγγειοπάθεια
Συνυπάρχουσα περιφερική αγγειοπάθεια	Νεφρική νόσος (GFR<60ml/min)
Πρώιμη στεφανιαία νόσος (<45ετών) ή επανεμφάνιση συμβάντος εντός 2 ετίας	
Συνυπάρχον συστηματικό φλεγμονώδες νόσημα	
Νεφρική νόσος (GFR<60ml/min)	

Χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την αγγειοπλαστική
Εμφύτευση τουλάχιστον 3 ενδοπροθέσεων
Αποκατάσταση τουλάχιστον 3 βλαβών
Συνολικό μήκος ενδοπρόθεσης >60mm
Ιστορικό σύμπλοκης επανααγγείωσης (LM, βλάβες διχασμού με ≥2 ενδοπροθέσεις, CTO, τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στο τελευταίο βατό αγγείο
Ιστορικό θρόμβωσης του stent υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

1.4.3 Υπολογισμός αιμορραγικού κινδύνου

Επόμενο βήμα αποτελεί ο καθορισμός του αιμορραγικού κινδύνου των ασθενών με στόχο την σωστή προετοιμασία των ασθενών που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή και υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων, την τροποποίηση της διάρκειας της αντιθρομβωτικής θεραπείας και την στενή παρακολούθηση αυτών. Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα, αξιολογημένα σκορ για τον υπολογισμό του αιμορραγικού κινδύνου είναι τα HEMORR₂HAGES (2006), HAS-BLED (2010), ATRIA (2011), ORBIT (2015) και τέλος το ABC-BRC (2016)³⁴. Όλα τα σκορ συμπεριλαμβάνουν την ηλικία ως παράγοντα κινδύνου (με διαφορετικά όρια

ηλικίας το καθένα). Έπειτα παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται σε πολλαπλά σκορ είναι η προηγούμενη αιμορραγία, η νεφρική νόσος, η αναιμία, η κακοήθεια, η ηπατική νόσος και η υπέρταση. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σκορ που προτείνεται και στο πλείστο των κατευθυντήριων οδηγιών πρόκειται για το HAS-BLED (πίνακας 5) , λόγω της ευχρηστίας, και της μεγαλύτερης ικανότητας σε σχέση με τα λοιπά σκορ να προβλέπει την κλινικά σημαντική αιμορραγία και κυρίως την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Σημαντικός παράγοντας για αυτή την υπεροχή αποτελεί η συμπερίληψη του ποσοτικού δείκτη ελέγχου της ανιπηξίας με υπολογισμό του INR. Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς έχουν HAS-BLED score >3³⁴.

Πίνακας 5. HAS-BLED SCORE

Παράγοντες	Πόντοι
H - Hypertension (Υπέρταση)	1
A - Abnormal renal or liver function (Διαταραχή νεφρική ή ηπατικής λειτουργίας)	1 ή 2
S – Stroke (ΑΕΕ)	1
B – Bleeding (Προηγούμενη αιμορραγία)	1
L – Liable INRs (Υψηλή τιμή INR)	1
E – Elderly (>65years) (Ηλικία)	1
D – Drugs or alcohol (Λήψη αλκοόλ)	1 ή 2

Το μόνο σκορ που υπερείχε του HAS-BLED είναι το ABC-BRC με καλύτερα αποτελέσματα στην πρόβλεψη μείζονας αιμορραγίας. Σημαντικό μειονέκτημα στην χρήση του όμως αποτελεί η περιπλοκότητα του και η συμπερίληψη βιοδεικτών και γενετικών εξετάσεων που δεν αποτελούν συνήθη πρακτική στην καθημερινή ιατρική πράξη³⁵. Στην προσπάθεια υπερκέρασης των μειονεκτημάτων κάθε σκορ, δημιουργήθηκε μια παγκόσμια συνεργασία για την σύσταση της ARC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk) που εστιάζει στις αιμορραγίες που σχετίζονται με την αγγειοπλαστική³⁶. Χρησιμοποιεί μία λίστα μείζονων και ελάσσονων κριτηρίων (Πίνακας 6) για καθορισμό του υψηλού αιμορραγικού κινδύνου όταν ο ασθενής έχει 1 μείζον ή 2 ελάσσονα. Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ορίζεται το BARC (Bleeding

Academic Research Concoortium) τύπου 3 ή 5 με ετήσιο αιμορραγικό κίνδυνο >4% ή ετήσιο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία >1%.

Πίνακας 6. ARC-HBR κριτήρια. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation².

Μείζονα κριτήρια	Ελάχιστο κριτήρια
Αναμενόμενη μακροχρόνια λήψη ΟΑΚ	Ηλικία ≥75 ετών
Σοβαρού ή τελικού βαθμού ΧΝΝ (eGFR <30ml/min)	Μετρίου βαθμού ΧΝΝ (eGFR 30-59ml/min)
Αιμοσφαιρίνη <11g/dl	Αιμοσφαιρίνη 11-12.9g/dl
Αυτόματη αιμορραγία με νοσηλεία ή ανάγκη μετάγγισης εντός 6 μηνών ή υποτροπή.	Αυτόματη αιμορραγία με νοσηλεία ή ανάγκη μετάγγισης εντός 12 μηνών
Θρομβοπενία (PLTs <100x10 ⁹ /L)	Χρόνια χρήση ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή
Χρόνια αιμορραγική διάθεση	ΙΑΕΕ που δεν συγκαταλέγεται στα μείζονα κριτήρια
Ηπατική κίρρωση με πυλαία υπέρταση	
Ενεργός κακοήθεια το τελευταίο έτος	
Προηγούμενη αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, τραυματική εντός 12 μηνών, παρουσία αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας ή ΙΑΕΕ τους τελευταίους 6 μήνες	
Μείζον χειρουργείο εντός 30 ημερών ή χειρουργείο υπο DAPT	

Ο υπολογισμός υψηλού αιμορραγικού κινδύνου δεν αποτελεί αντένδειξη για χρήση αντιπηκτικής αγωγής, αλλά πρόκειται για ένα σημαντικό εργαλείο στην προσπάθεια διόρθωσης των τροποποιήσιμων παραγόντων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο και συστήνει στενή παρακολούθηση των ασθενών για πιθανή εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Μεθοδολογία

2.1 Στόχος της μελέτης

Η παρούσα διπλωματική εργασία πρόκειται για μία βιβλιογραφική ανασκόπηση της έρευνας που έχει πραγματοποιηθεί, για την κατάλληλη αντιθρομβωτική θεραπεία των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε

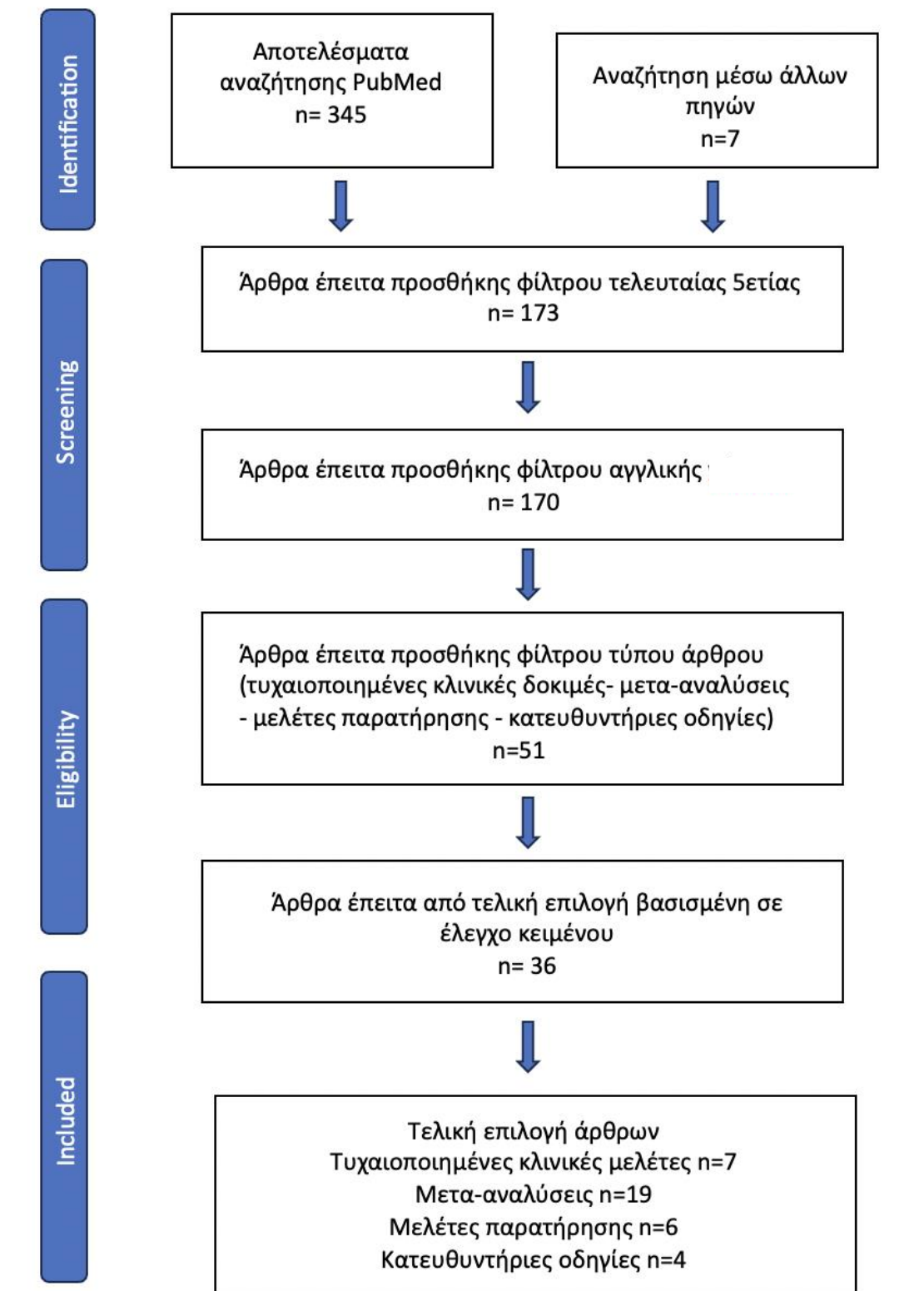
διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων. Εξετάζονται τα νεότερα δεδομένα των τελευταίων 5 ετών και λαμβάνονται στοιχεία τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, μετα-αναλύσεων και μελετών παρατήρησης.

2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση ακολουθεί τις οδηγίες κατά PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis). Πραγματοποιήθηκε έρευνα δεδομένων στην μηχανή αναζήτησης PubMed. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις κλειδιά σε συνδυασμό μεταξύ τους: 'atrial fibrillation', 'AF', 'coronary artery disease', 'percutaneous coronary intervention', 'PCI', 'triple antithrombotic therapy', 'triple therapy', 'dual antithrombotic therapy'.

2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Κατά την αρχική αναζήτηση συγκεντρώθηκαν 345 άρθρα. Λόγω της συμπερίληψης στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία άρθρα εντός των τελευταίων 5 ετών, αποκλείστηκαν οι παλαιότερες δημοσιεύσεις. Παρέμειναν 173 άρθρα εκ των οποίων αποκλείστηκαν 3 λόγω συγγραφής σε μη αγγλική γλώσσα. Εκ των 170 άρθρων στην συνέχεια επιλέχθηκαν κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις κατευθυντήριες οδηγίες και μελέτες παρατήρησης ώστε απέμειναν 51 διαθέσιμα άρθρα. Ακολούθως με βάση το πλήρες κείμενο αποκλείστηκε μέρος αυτών που δεν σχετιζόταν με την παρούσα εργασία. Τα άρθρα που συλλέχθηκαν αναλύθηκαν και ταξινομήθηκαν ανάλογα με το θέμα της μεταπτυχιακής εργασίας.



Εικόνα 11. Διάγραμμα αναζήτησης βιβλιογραφίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Αποτελέσματα

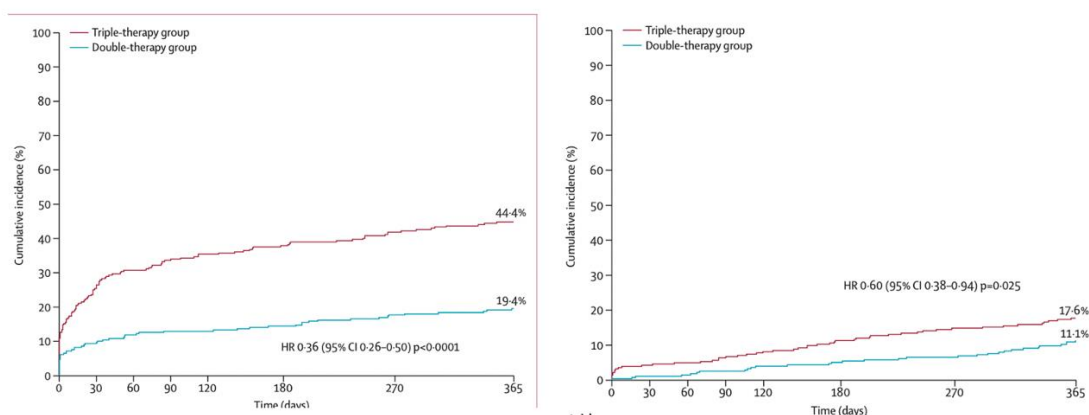
3.1 Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Όπως ήδη αναφέρθηκε η θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά συνιστάται σε πολλές κλινικές καταστάσεις, με την κολλική μαρμαρυγή να είναι η πιο συχνή. Έως και το 20-30% των ασθενών με ΚΜ υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), ενώ περίπου το 10% των υποψήφιων για PCI έχουν χρόνια ή νεοεμφανιζόμενη ΚΜ, απαιτώντας μακροχρόνια θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) ή PCI στα πλαίσια σταθερής στεφανιαίας νόσου χρήζουν ταυτόχρονη αγωγή με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Αυτό το κλινικό σενάριο αποτελεί πρόκληση για τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής, λόγω της ταυτόχρονης ανάγκης πρόληψης στεφανιαίων θρομβωτικών επεισοδίων, καθώς και εγκεφαλικής και συστηματικής εμβολής, ενώ παράλληλα πρέπει να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αιμορραγίας. Η χορήγηση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (OAC + DAPT) που αποτελούσε επί σειρά ετών τον ακρογωνιαίο λίθο θεραπείας έχει δεχθεί κριτική λόγω του σημαντικά αυξημένου κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Για τον σκοπό αυτό η έρευνα κατευθύνθηκε προς τον έλεγχο διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με σκοπό μεγιστοποίησης αποτελεσματικότητας με μείωση κινδύνου. Παρουσιάζονται οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συμπεριέλαβαν ποικίλους συνδυασμούς αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε διαφορετικές δοσολογίες και προσπάθησαν να απαντήσουν το ερώτημα αν τελικά η διπλή αγωγή είναι ανώτερη της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς τον αιμορραγικό αλλά και τον ισχαιμικό κίνδυνο συνολικά.

Μελέτη WOEST

Η μελέτη WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting)³⁷, δημοσιευμένη το 2013 αποτελεί την πρώτη ανοιχτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διενεργηθείσα σε 15 κέντρα του Βελγίου και της Ολλανδίας, η οποία συνέκρινε την λήψη τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (TAT) με χρήση βαρφαρίνης, κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης, έναντι της λήψης διπλής

αντιθρομβωτικής αγωγής (DAT) με βαρφαρίνη και κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με ένδειξη για χρόνια χρήση βαρφαρίνης (69% ένδειξη για ΚΜ) που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική (34% μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου). Συμπεριέλαβε 573 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στις 2 προαναφερθείσες ομάδες TAT (n= 284), DAT (n=279) και η διάρκεια της θεραπείας ήταν τουλάχιστον ένας μήνας στους ασθενείς που τοποθετήθηκε BMS και ένας χρόνος σε αυτούς που τοποθετήθηκε DES (αποτελούν το 65% του συνόλου). Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν ένας χρόνος με πρωτογενές καταληκτικό σημείο την εμφάνιση οποιασδήποτε αιμορραγίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν σαφώς λιγότερες αιμορραγίες στην ομάδα που λάμβανε DAT (n= 54 – 19,4%) σε σχέση με την TAT (n=126 – 44,4%) (HR 0.36, 95% CI 0.26-0.50, $p<0.0001$), με στατιστική σημαντικότητα σε όλες τις κατατάξεις αιμορραγιών, πέραν των μείζονων (κατάταξη TIMI major, GUSTO severe) λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων. Ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο αναλύθηκε η επίπτωση θανάτου, OEM, AEE, ανάγκη επαναγγείωσης στεφανιαίου αγγείου και της θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Στις περισσότερες κατηγορίες δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα λόγω της χαμηλής επίπτωσης. Αξίζει αναφορά στην επίπτωση θρόμβωσης ενδοπρόθεσης με 1,4% στην DAT και 3,2% στην TAT (HR 0.44, CI 0.14-1.44, $p=0.165$). Η μελέτη αυτή αν και συμπεριέλαβε μικρό αριθμό ασθενών, για πρώτη φορά ανέδειξε ότι η απόσυρση της ασπιρίνης στους ασθενείς αυτούς μείωσε σημαντικά την εμφάνιση οποιασδήποτε αιμορραγίας, χωρίς αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου.



Εικόνα 12: Επίπτωση πρωτογενούς και δευτερογενούς καταληκτικού σημείου μελέτης WOEST³⁷.

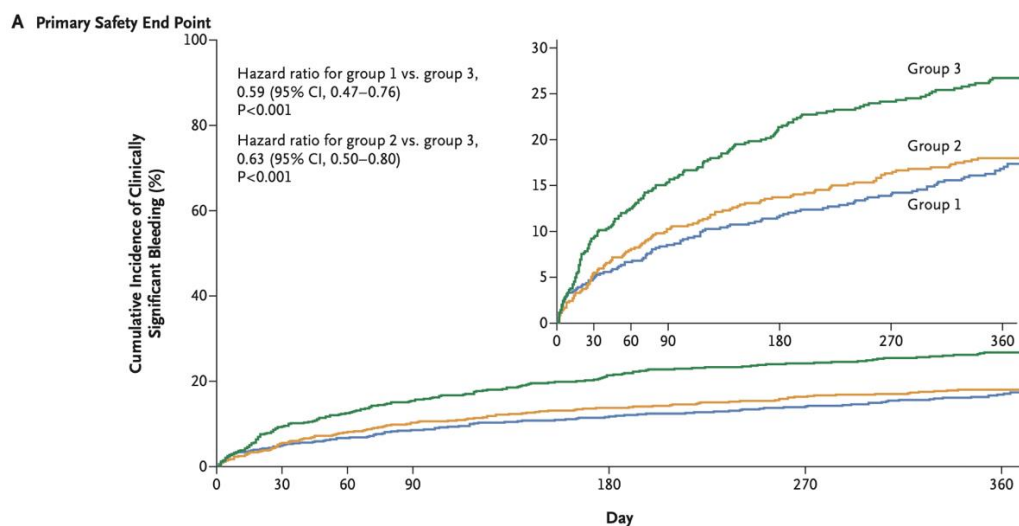
Μελέτη ISAR-TRIPLE

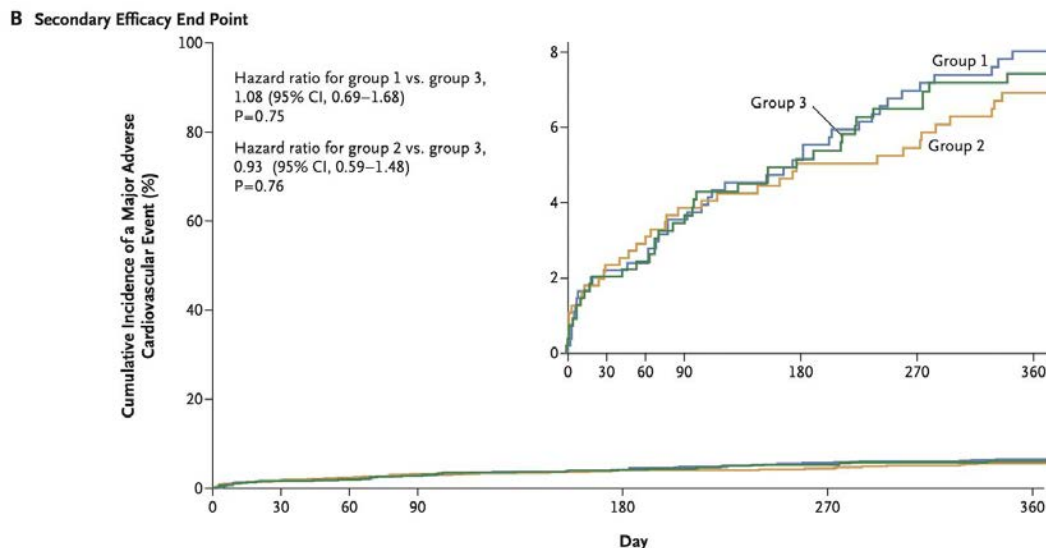
Η μελέτη ISAR-TRIPLE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen—Testing of a 6-Week Versus a 6-Month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients With Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting)³⁸ αποτέλεσε το 2015 μία πολυκεντρική ανοιχτή, προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συμπεριέλαβε 614 ασθενείς με ένδειξη λήψης VKA (85% ένδειξη για ΚΜ) που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική με χρήση DES (1/3 του συνόλου λόγω ΟΣΣ). Τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, στην πρώτη οι ασθενείς έλαβαν TAT (VKA+ κλοπιδογρέλη+ ασπιρίνη) για 6 εβδομάδες και στην συνέχεια συνέχισαν με DAT (VKA+ ασπιρίνη) (n=307) και στην δεύτερη έλαβαν TAT για 6 μήνες και στην συνέχεια συνέχισαν με DAT. Η παρακολούθηση διήρκεσε 9 μήνες και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα MACE (θάνατος, OEM, ΑΕΕ, θρόμβωση ενδοπρόθεσης, TIMI μείζονα αιμορραγία). Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες, με μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (30 (9.8%) vs. 27 (8.8%) [HR 1.14, 95% CI 0.68-1.91, p=0.63]) μεταξύ των 6 εβδομάδων και των 6 μηνών. Παρόμοια ήταν τα ισχαιμικά συμβάντα (4.0% vs. 4.3%, p=0.87) όπως και οι TIMI μείζονες αιμορραγίες (5.3% vs. 4.0%, p=0.44). Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, αναδείχθηκε κατά την περαιτέρω ανάλυση των αιμορραγικών συμβάντων κατά BARC μετά τις 6 εβδομάδες όπου διαφοροποιήθηκε η αγωγή, με μείωση αυτών στην ομάδα των 6 εβδομάδων (20.5% vs. 27.9%, p = 0.04). Η μελέτη αυτή έχει σημαντικούς περιορισμούς, το μικρό μέγεθος, τον μικρό χρόνο παρακολούθησης των ασθενών και το γεγονός ότι συμπεριέλαβε μόνο κατά 1/3 ασθενείς με OEM που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ισχαιμικά συμβάντα όπως και θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης. Αποτέλεσε την πρώτη μελέτη που απέσυρε την κλοπιδογρέλη αντί της ασπιρίνης και η μόνη που διατήρησε την TAT για διάστημα 6 εβδομάδων. Συμπερασματικά έδειξε ότι η τριπλή αγωγή 6 εβδομάδων δεν είναι ανώτερη από αυτή των 6 μηνών και οι ιατροί θα πρέπει στην κλινική πράξη εξατομικευμένα να συνυπολογίσουν τον κίνδυνο κάθε ασθενούς.

Μελέτη PIONEER-AF

Δημοσιευμένη το 2016 η μελέτη PIONEER-AF (Open-Label, Randomized, Controlled, Multi- center 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)³⁹ πρόκειται για την πρώτη μελέτη που συγκρίνει DAT με χρήση ριβαροξαμπάνης (άμεσα δρών από του στόματος αντιπηκτικό- DOAC) έναντι TAT με VKA. Πρόκειται για μία διεθνή, πολυκεντρική, ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη που συμπεριέλαβε 2124 ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή με ένδειξη για χρήση αντιπηκτικής αγωγής, που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική (χρήση BMS 33%, χρήση DES 65%) με ένδειξη ΟΣΣ στο 50% του συνόλου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες, 72 ώρες μετά την αφαίρεση του θηκαριού της αρτηριακής πρόσβασης και έπειτα σε υποομάδες αυτών, ανάλογα με την διάρκεια της DAPT (1, 6 ή 12 μήνες). Η ομάδα 1 (n=709) έλαβε χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 15mg (ή 10mg εφόσον παρουσίαζε CrCl 30-50ml/min) και έναν P₂Y₁₂ αναστολέα για 12 μήνες (απόσυρση ασπιρίνης πριν την τυχαιοποίηση εφόσον λάμβαναν). Η ομάδα 2 (n=709) έλαβε πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 2,5mg bid και DAPT με χαμηλή δόση ασπιρίνης+ P₂Y₁₂ (έπειτα της ολοκλήρωσης DAPT συνέχισαν με χορήγηση ριβαροξαμπάνης 15mg+ ασπιρίνης για την συμπλήρωση των 12 μηνών). Η ομάδα 3 (n=706) έλαβε την συνήθη θεραπεία με VKA (στόχος INR 2.0-3.0) και DAPT με χαμηλή δόση ασπιρίνης+ P₂Y₁₂. (έπειτα της ολοκλήρωσης DAPT συνέχισαν με χορήγηση ασπιρίνης για την συμπλήρωση των 12 μηνών). Το πλείστο των χρησιμοποιηθέντων P₂Y₁₂ αποτέλεσε η κλοπιδογρέλη (93%), έπειτα η τικαγρελόρη (5%) και τέλος η πρασουγρέλη (2%). Η διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 12 μήνες και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας οι κλινικά σημαντικές αιμορραγίες. Το καταληκτικό αυτό σημείο έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση των αιμορραγιών με εμφάνιση τους 16.8% στην ομάδα 1, 18.0% στην ομάδα 2 και 26.7% στην ομάδα 3 ([HR] 0.59, p<0.001 στην ομάδα 1 vs. 3; HR 0.63, p<0.001 στην ομάδα 2 vs. 3). Τα αποτελέσματα ήταν ίδια στις αναλύσεις των υποομάδων και έδειξε σαφή υπεροχή ασφάλειας στις ομάδες που συμπεριέλαβαν την λήψη ριβαροξαμπάνης. Η ανάλυση δευτερογενών καταληκτικών σημείων έδειξε υπεροχή της ριβαροξαμπάνης στις μείζονες κατά TIMI αιμορραγίες (χωρίς

όμως στατιστική σημαντικότητα) (2.1% στην ομάδα 1 vs. 1.9% στην ομάδα 2 vs. 3.3% στην ομάδα 3 (HR 0.66, $p = 0.23$ στην ομάδα 1 vs. 3; HR 0.57, $p = 0.11$ στην ομάδα 2 vs. 3), χωρίς διαφορά στις μείζονες καρδιαγγειακές επιπλοκές (6.5% στην ομάδα 1 vs. 5.6% στην ομάδα 2 vs. 6.0% στην ομάδα 3 (HR 1.08, $p = 0.75$ στην ομάδα 1 vs. 3; HR 0.93, $p = 0.76$ στην ομάδα 2 vs. 3) και στους συνολικούς θανάτους και επανανοσηλείες (35% στην ομάδα 1 vs. 32% στην ομάδα 2 vs. 42% στην ομάδα 3 (HR 0.79, $p = 0.008$ στην ομάδα 1 vs. 3; HR 0.75, $p = 0.002$ στην ομάδα 2 vs. 3) – επίσης μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Περιορισμοί της μελέτης αυτής αποτελούν οι εξής: αρχικά η χρήση δόσεων που δεν έχουν λάβει έγκριση για προφύλαξη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή δύναται να σχετίζονται με τα μειωμένα επεισόδια αιμορραγιών στις ομάδες 1 και 2. Επίσης ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου αποκλείστηκαν από την μελέτη και τέλος δεν πραγματοποιήθηκε σαφής σύγκριση ασφάλειας μεταξύ της ριβαροξαμπάνης σε μεγάλη δόση και των VKA καθώς στην ομάδα 1 χρησιμοποιήθηκε DAT ενώ στην ομάδα 3 TAT με επακόλουθη αύξηση αιμορραγικών επεισοδίων.



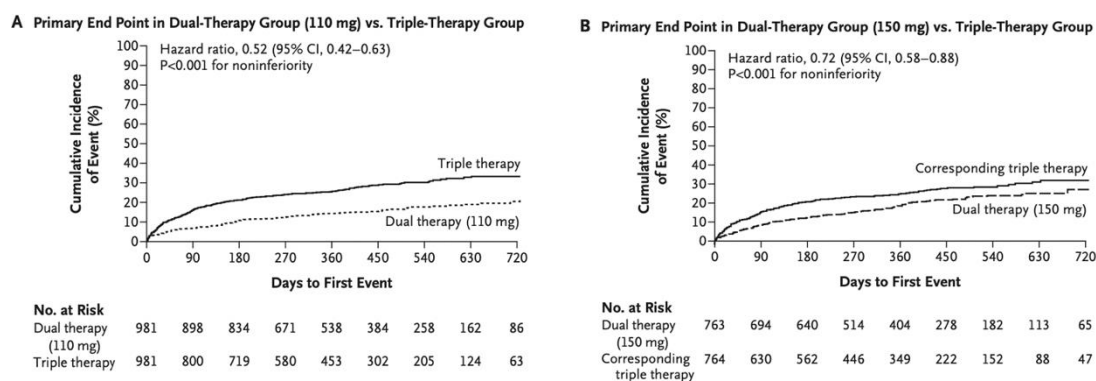


Εικόνα 13: Επίπτωση πρωτογενούς και δευτερογενούς καταληκτικού σημείου μελέτης PIONEER-AF³⁹.

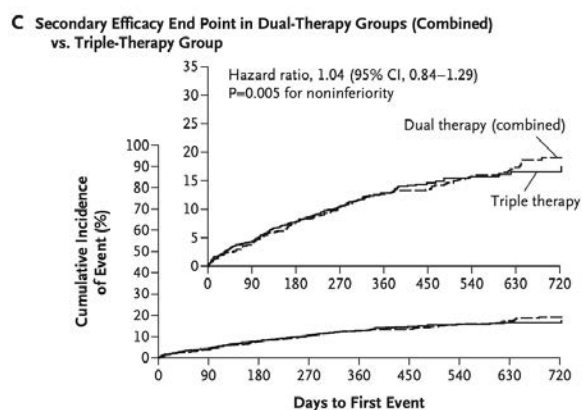
Μελέτη RE-DUAL PCI

Επόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη, δημοσιευμένη το 2019 αποτέλεσε η RE-DUAL PCI (Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention)⁴⁰ η οποία συνέκρινε την DAT με χρήση δαμπιγατράνης έναντι TAT με χρήση VKA σε ασθενείς με ΚΜ που υποβλήθηκαν σε PCI (52% του συνόλου λόγω ΟΣΣ, με τοποθέτηση DES στο 82% των περιπτώσεων). 2,725 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στις εξής 3 ομάδες: η πρώτη ομάδα (n=981) έλαβε DAT με δαμπιγατράνη 110mg bid+ P₂Y₁₂ η δεύτερη ομάδα (n=763) έλαβε DAT με δαμπιγατράνη 150mg bid+ P₂Y₁₂ (σε αυτή την ομάδα δεν συμπεριλήφθηκαν ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των ΗΠΑ), και η τρίτη ομάδα (n=981) έλαβε TAT με VKA+ P₂Y₁₂+ ασπιρίνη (για έναν μήνα σε όσους τέθηκε BMS και για τρεις μήνες σε όσους τέθηκε DES). Η επιλογή P₂Y₁₂ ήταν κλοπιδογρέλη (88%) ή τικαγρελόρη (12%). Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν τουλάχιστον 6 μήνες μετά την διενέργεια αγγειοπλαστικής, με μέση διάρκεια τους 14 μήνες και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, οι μείζονες ή οι κλινικά σημαντικές ελάσσονες αιμορραγίες στο διάστημα παρακολούθησης σύμφωνα με το ISTH, με δευτερογενή καταληκτικά σημεία να σχετίζονται με θρομβοεμβολικά συμβάντα, θάνατο ή ανάγκη επαναγγείωσης. Στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας αναδείχθηκε σαφής ανωτερότητα της DAT με δαμπιγατράνη, με

στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ανεξαρτήτως δόσης (15.4% ομάδα DAT dabigatran 110 mg vs. 26.9% ομάδα TAT $p < 0.001$, 20.2% ομάδα DAT dabigatran 150 mg vs. 25.7% ομάδα TAT $p < 0.001$), ανάδειξη λιγότερων TIMI μείζονων αιμορραγιών με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στις ομάδες DAT, όπως και λιγότερων ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών (μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα). Στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας για θρομβοεμβολικά συμβάντα, θάνατο ή ανάγκη επαναγγείωσης αναδείχθηκαν παρόμοια αποτελέσματα και στις δύο κατηγορίες (13.7% ομάδες DAT vs ομάδα TAT 13.4% HR 1.04; 95% CI, 0.84-1.29; $P=0.005$ for noninferiority). Η επίπτωση της θόμβωσης ενδοπρόθεσης ήταν χαμηλή, χωρίς διαφορές μεταξύ των ομάδων. Συμπερασματικά, η μελέτη κατέδειξε μείωση αιμορραγιών με χρήση DAT με δαμπιγατράνη σε σύγκριση με TAT με VKA, χωρίς να μπορεί να αποδοθεί η μείωση αυτή στην χρήση DOAC ή στην απόσυρση της ασπιρίνης.



Εικόνα 14. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο μελέτης RE-DUAL PCI⁴⁰

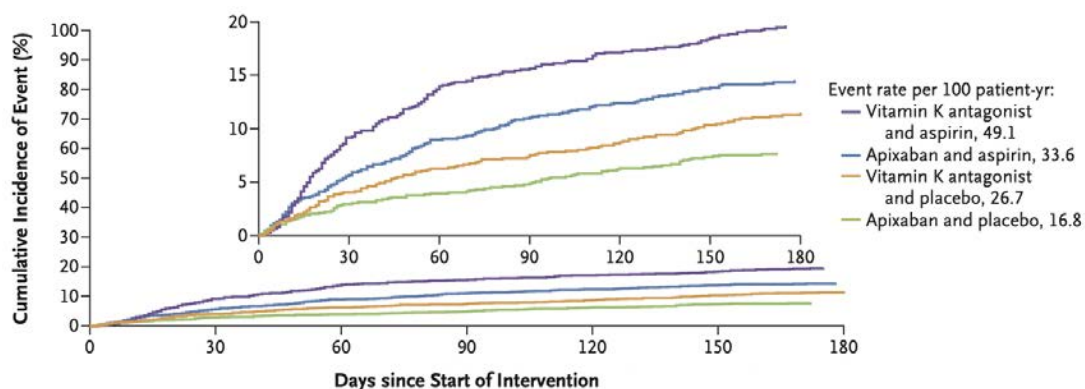


Εικόνα 15. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο μελέτης RE-DUAL PCI⁴⁰

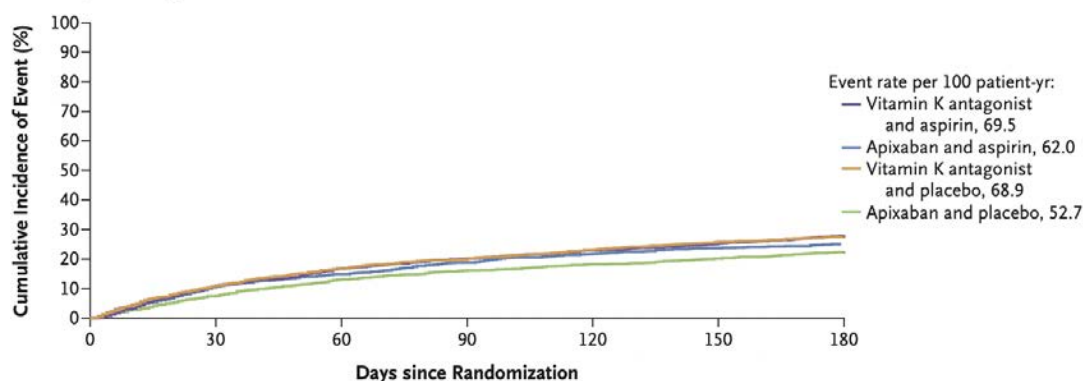
Μελέτη AUGUSTUS

Η μελέτη AUGUSTUS (Aspirin Placebo in Patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention)⁴¹ αποτέλεσε την μεγαλύτερη ανοιχτή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε την χρήση απιξαμπάνης έναντι VKA σε ασθενείς με ένδειξη για χρήση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής. Πρόκειται για την πληρέστερα σχεδιασμένη μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό 2 x 2 που τυχαιοποίησε 4614 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υπέστησαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με συντηρητική αντιμετώπιση (23,9%) ή με διενέργεια PCI (37,7%) ή υποβλήθηκαν σε PCI για σταθερή στεφανιαία νόσο (38,8%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εντός 14 ημερών από το συμβάν ως προς την λήψη απιξαμπάνης (5mg bid ή 2,5mg bid αν πληρούσαν 2/3 χαρακτηριστικά Cre>1,5mg/dl, βάρος <60kg, ηλικία>80ετών) έναντι VKA (στόχος INR 2-3) (ανοιχτό σκέλος) και ως προς την λήψη DAT ή TAT με χρήση ασπιρίνης (81mg) ή όμοιου εικονικού φαρμάκου (διπλά τυφλό σκέλος). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν P₂Y₁₂ παράγοντα (92% κλοπιδογρέλη, 7% τικαγρελόρη, 1% πρασουγρέλη). Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 6 μήνες με πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας την εμφάνιση μείζονων ή κλινικά σημαντικών ελάσσονων αιμορραγιών σύμφωνα με το ISTH και δευτερογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας το σύνθετο σημείο επανανοσηλείας ή θανάτου και τα ισχαιμικά συμβάντα (AEE, OEM ή θρόμβωση ενδοπρόθεσης). Τα αποτελέσματα της σύγκρισης απιξαμπάνης έναντι VKA ανέδειξαν μείωση αιμορραγιών 241 (10.5%) vs. 332 (14.7%); HR 0.69 (95% CI 0.58-0.81); p<0.001 με στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για μη κατωτερότητα και υπεροχή θεραπείας με απιξαμπάνη. Ως προς το δευτερογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου ή επανανοσηλείας αναδείχθηκε υπεροχή της απιξαμπάνης 541 (23.5%) vs. 632 (27.4%); HR 0.83 (95% CI 0.74-0.93); p = 0.002. Το αποτέλεσμα αυτό σχετίζεται με την μείωση των επανανοσηλειών, καθώς τα ποσοστά θανάτου δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές. Ακόμα, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα 154 (6.7%) vs. 163 (7.1%); HR 0.93 (95% CI 0.75-1.16); και την επαναθρόμβωση ενδοπρόθεσης 14 (0.6%) vs. 18 (0.8%); HR 0.77 (95% CI 0.38-1.56). Η σύγκριση μεταξύ TAT με χρήση ασπιρίνης έναντι DAT με χρήση εικονικού φαρμάκου έδειξε μείωση αιμορραγιών με απόσυρση της ασπιρίνης (367

(16.1%) vs. 204 (9.0%); HR 1.89 (95% CI 1.59-2.24) $p < 0.001$), χωρίς σημαντικές διαφορές ως προς το σύνθετο καταληκτικό σημείο επανανοσηλείας ή θανάτου 604 (26.2%) vs. 569 (24.7%); HR 1.08 (95% CI 0.96-1.21); $p = \text{NS}$. Ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα αναδείχθηκε μείωση αυτών με την χρήση ασπιρίνης χωρίς όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα 149 (6.5%) vs. 168 (7.3%); HR 0.89 (95% CI 0.71-1.11) $p = \text{NS}$. Παρομοίως και για την επαναθρόμβωση stent 11 (0.5%) vs. 21 (0.9%); HR 0.52 (95% CI 0.25-1.08). Ο σχεδιασμός της μελέτης για πρώτη φορά έθεσε σε σαφή σύγκριση τόσο την διπλή με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή όσο και την χρήση DOAC έναντι VKA και αποσαφήνισε τα αίτια μείωσης των αιμορραγιών, με καλύτερο προφίλ ασφάλειας τους ασθενείς που έλαβαν DAT με απιξαμπάνη.



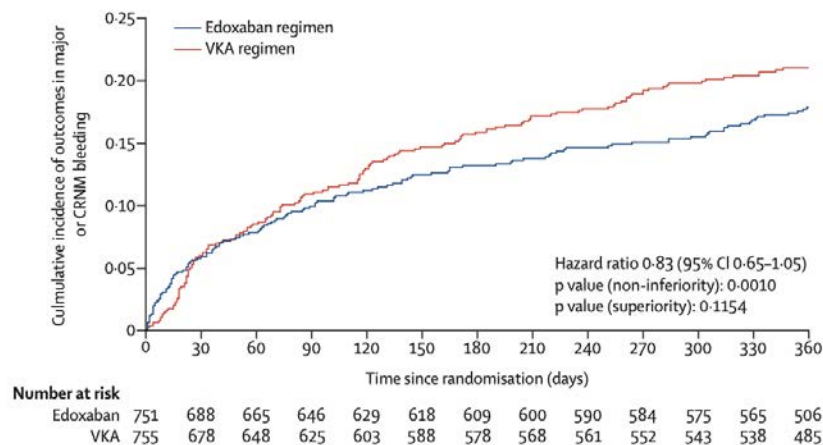
Εικόνα 16. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο μελέτης AUGUSTUS⁴¹



Εικόνα 17. Σύνθετο δευτερογενές καταληκτικό σημείο θανάτου ή νέας νοσηλείας μελέτης AUGUSTUS⁴¹

Μελέτη ENTRUST-AF PCI

Η μελέτη ENTRUST-AF PCI (Edoxaban-Based Antithrombotic Regimen in Patients With Atrial Fibrillation)⁴² πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε 1506 ασθενείς πάσχοντες από κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI (52% λόγω OEM) και συνέκρινε την χορήγηση DAT με χρήση εδοξαμπάνης και κλοπιδογρέλης, έναντι της λήψης TAT με VKA, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη. Η πρώτη ομάδα ασθενών (n=751) έλαβε εδοξαμπάνη 60mg (εκτός από ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-50ml/min, σωματικό βάρος <60kg ή λήψη συγκεκριμένων αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης όπου έλαβαν 30mg εδοξαμπάνης) και κλοπιδογρέλη 75mg, ενώ η δεύτερη ομάδα (n=755) έλαβε VKA με στόχο INR 2-3, κλοπιδογρέλη 75mg και ασπιρίνη 100 mg (διάρκεια 1-12 μήνες). Κατά την κρίση των ιατρών σε ποσοστό 7% χορηγήθηκε τικαγρελόρη και 1% πρασουγρέλη ενώ ο μέσος χρόνος χορήγησης ασπιρίνης ήταν 66 ημέρες. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν οι 12 μήνες και πρωτογενές καταληκτικό σημείο η εμφάνιση μείζονων ή κλινικά σημαντικών ελάσσων αιμορραγιών (ISTH). Δευτερογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αποτέλεσε συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, συστηματικές εμβολές, OEM και θρόμβωση ενδοπρόθεσης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε σε ποσοστό 17% της ομάδας εδοξαμπάνης έναντι 20% της ομάδας VKA (p for noninferiority = 0.001, p for superiority = 0.12). Δεν υπήρξε διαφορά στις θανατηφόρες ή στις ενδοκράνιες αιμορραγίες μεταξύ των δύο ομάδων. Στο δευτερογενές καταληκτικό σημείο δεν αναδείχθηκε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων με μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (7% στην ομάδα εδοξαμπάνης έναντι 6% στην VKA). Ένα αξιοσημείωτο σημείο της μελέτης αφορά το γεγονός ότι τις πρώτες 14 ημέρες χορήγησης της αγωγής, υπήρχε υπεροχή ασφάλειας στην ομάδα VKA. Αυτό αποδόθηκε στο χαμηλό ποσοστό επίτευξης θεραπευτικού χρόνου INR στο διάστημα αυτό (69% των ασθενών εμφάνισε υποθεραπευτικό INR την πρώτη εβδομάδα). Η μελέτη αυτή αποτέλεσε την πρώτη εκ των προαναφερθέντων που δεν κατάφερε να αποδείξει στατιστικά σημαντική υπεροχή της χορήγησης DAT με χρήση εδοξαμπάνης. Όπως και οι προηγούμενες, εξαιρουμένης της AUGUSTUS, συνέκρινε την χορήγηση DAT vs TAT έχοντας επισφαλή αποτελέσματα ως προς την άμεση σύγκριση DOAC με VKA καθώς η μείωση των αιμορραγιών μπορεί να σχετίζεται με την απόσυρση της ασπιρίνης.



Εικόνα 18. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας μελέτης ENTRUST-AF PCI⁴²

Μελέτη MASTER DAPT (OAC SUB-ANALYSIS)

Η μελέτη MASTER DAPT (Abbreviated Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk With or Without Oral Anticoagulant Therapy After Coronary Stenting)⁴³ δημοσιευμένη το 2021, αποτελεί μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που διερεύνησε τον βέλτιστο χρόνο διακοπής διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική (48% λόγω ΟΣΣ). Το 36% (n=1666 ασθενείς) του συνολικού πληθυσμού είχαν ένδειξη χρόνιας χρήσης αντιπηκτικής αγωγής (84% λόγω κολπικής μαρμαρυγής) και πραγματοποιήθηκε υπο-ανάλυση για δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στην ομάδα αυτή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην 1^η ομάδα που έλαβε έναν μήνα TAT (OAC+DAPT), στην συνέχεια 5 μήνες DAT (OAC+SAPT) και έπειτα μονοθεραπεία με OAC και στην 2^η ομάδα που έλαβαν για τουλάχιστον 2 μήνες TAT (OAC+DAPT) και έπειτα DAT (OAC+SAPT) έως την συμπλήρωση ενός έτους. Η παρακολούθηση διήρκεσε 12 μήνες και τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν 1) NACE (θάνατος, OEM, AEE, BARK 3 ή 5 αιμορραγία, 2) MACE (θάνατος, OEM, AEE) 3) μείζονες ή κλινικά σημαντικές αιμορραγίες (BARK 2,3 ή 5). Τα αποτελέσματα στους ασθενείς με ένδειξη για λήψη χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές στα δύο πρώτα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας 8% vs 9,6% [HR] 0.83 [95% CI, 0.60–1.15] P=0.26 για το πρώτο και 5,9% vs 6,7% [HR] 0.88 [95% CI, 0.60–1.30] 0.53 για το δεύτερο (με μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα), ενώ δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά και στις μείζονες ή κλινικά σημαντικές

αιμορραγίες στην 9,9% στην 1^η vs στην 11,7% 2^η ομάδα (HR, 0.83 [95% CI, 0.62–1.12] με μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες εμφανίστηκαν στην 1^η ομάδα με στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Η αποτυχία για μείωση στις αιμορραγίες σχετίστηκε κυρίως με την μη συμμόρφωση των ασθενών για διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έπειτα την συμπλήρωση των 6 μηνών στην 1^η ομάδα (μειωμένης διάρκειας DAPT). Συμπερασματικά η μελέτη καταλήγει στην ασφαλή διακοπή της TAT εντός του πρώτου μήνα έπειτα της διενέργειας αγγειοπλαστικής, ενώ η διακοπή DAT εντός 6 μηνών χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών⁴⁴.

Κλινική Μελέτη/Έτος	WOEST/2013	ISAR-TRIPLE/2015	PIONEER AF-PCI/2016	RE-DUAL PCI/2017	AUGUSTUS/2019	ENTRUST-AF PCI/2019
Πληθυσμός	573	614	2124	2725	4614	1506
P2Y12	C 100%	C 100%	C 94,4% P 1,3% T 4,3%	C 86% T 12%	C 92,6% P 1,1% T 6,2%	C 92,4% P 0,5% T 7%
Αντιπηκτικό	VKA	VKA	Warfarin Rivaroxaban 2,5mg bid Rivaroxaban 15mg od	Warfarin Dabigatran 110mg bid Dabigatran 150mg bid	Warfarin Apixaban 5mg bid (2,5mg bid*)	Warfarin Edoxaban 60mg od (30mg od)
Τυχαιοποίηση	VKA+C vs VKA+DAPT	VKA+DAPT for 6w vs VKA+DAPT for 6m	R-DAT vs. R-TAT vs W-TAT	D110-DAT or D150-DAT vs W-TAT	2x2 Factorial A vs. W and DAT vs. TAT	E-DAT vs. W-TAT
Χρόνος τυχαιοποίησης	Εντός 4 ωρών	Κατά την PCI	Εντός 3 ημερών	Εντός 5 ημερών	Εντός 14 ημερών	Εντός 5 ημερών
Χρόνος παρακολούθησης	12 μήνες	9 μήνες	12 μήνες	14 μήνες	6 μήνες	12 μήνες
Μέση διάρκεια TAT	1-12 μήνες	6 εβδομάδες - 6 μήνες	245 μέρες	82 μέρες	180 μέρες	66 ημέρες
Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	Οποιαδήποτε αιμορραγία (TIMI, GUSTO, BARC)	Θάνατος, OEM, AEE, θρόμβωση stent,	TIMI μείζονα ή κλινικά σημαντική αιμορραγία	ISTH μείζονα ή κλινικά σημαντική αιμορραγία στους 12 μήνες	ISTH μείζονα ή κλινικά σημαντική αιμορραγία στους 6 μήνες	ISTH μείζονα ή κλινικά σημαντική αιμορραγία

						στους 12 μήνες
Αποτελέσματα	W+C 19,4% vs W+DAPT 44,4%, HR 0,36 (95% CI 0,26- 0,50), P<0,0001	6w group 9.8% vs 6m group 8.8% HR 1.14 (CI: 0.68- 1.91) p=0.63	R-DAT 16.8% vs. W-TAT 26.7% HR 0.59 (CI 0.47– 0.76) p<0,001, R-TAT 18.0% vs W-TAT 26.7% HR 0.63 (CI 0.50– 0.80) p<0,001	D110-DAT 15.4% vs W- TAT 26.9% HR 0.52 (95%CI 0.42–0.63 p<0,001 D150- DAT 20.2% vs W-TAT 25.7% HR 0.72 (95%CI 0.58– 0.88) p= 0,002	A 10.5% vs. W 14.7% HR 0.69 (95%CI 0.58–0.81) p<0,001, TAT 16.1% vs. DAT 9% HR 1.89 (95%CI 1.59– 2.24) p<0,001	E-DAT 17% vs. W- TAT 20% HR 0.83 (0.65–1.05 p = 0.001 for non- inferiority p = 0.12 for superiority

Αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι προκύπτουν ζητήματα από τα συμπεράσματα των μελετών αυτών. Το σύνολο των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που αναλύθηκαν δεν έχουν, λόγο σχεδιασμού, την απαιτούμενη στατιστική ισχύ για αναδείξουν την αποτελεσματικότητα της DAT έναντι της TAT ως προς τα ισχαιμικά συμβάματα ή σπανιότερων συμβάντων όπως η επαναθρόμβωση ενδοπρόθεσης. Ακόμα, δεν αναδείχθηκε λόγω ετερογένειας ο ασφαλής χρόνος απόσυρσης της ασπιρίνης, καθώς δεν διακόπηκε άμεσα έπειτα της ολοκλήρωσης PCI. Στην πραγματικότητα οι ομάδες διπλής αντιθρομβωτική αγωγής, έλαβαν τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με ασπιρίνη για διάφορα διαστήματα σε κάθε μελέτη (έως 72h στην PIONEER-AF PCI, έως 120h στην RE-DUAL PCI, έως 14 ημέρες στην AUGUSTUS και έως 5 ημέρες στην ENTRUST- AF PCI)⁴⁵. Περαιτέρω δεν μελετήθηκε το αν μέρος της διπλής αντιθρομβωτική αγωγής δύναται να είναι η ασπιρίνη και όχι η κλοπιδογρέλη. Τέλος οι μελέτες δεν έδωσαν δεδομένα για ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο, όπως ασθενείς με σύμπλοκες αγγειοπλαστικές ή ασθενείς με STEMI (αποτέλεσε λιγότερο του 10% του ελεγχόμενου πληθυσμού). Για τα ερωτήματα αυτά, ακολούθησαν διάφορες υπο-αναλύσεις και μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για εξαγωγή περισσότερων συμπερασμάτων⁴⁵.

3.2 Μετα-αναλύσεις κλινικών δοκιμών

Λόγω των ήδη αναφερθέντων περιορισμών των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, η έρευνα στράφηκε στην περαιτέρω επεξεργασία των αποτελεσμάτων αυτών με την διενέργεια μετα-αναλύσεων, για αύξηση της στατιστικής σημαντικότητας. Το διάστημα των τελευταίων 5 ετών έχει δημοσιευτεί μία

πληθώρα μετα-αναλύσεων στις οποίες γίνεται προσπάθεια τόσο της επιβεβαίωσης της αρχικής υπόθεσης μείωσης αιμορραγικών συμβάντων κατά την χρήση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, όσο και εξαγωγής στατιστικά ισχυρότερων αποτελεσμάτων ως προς το προφίλ αποτελεσματικότητας. Επίσης έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με σκοπό την σύγκριση των επιμέρους επιλογών DOACs αλλά και την εύρεση της βέλτιστης στιγμής απόσυρσης της ασπιρίνης. Οι διαφορές στις επιμέρους μετα-αναλύσεις αποδίδονται στα εξής: συμπερίληψη ή όχι συγκεκριμένων μελετών όπως είναι η WOEST και η ISAR-TRIPLE και την συμπερίληψη ή όχι διαφορετικών ομάδων και θεραπευτικών επιλογών από τις 4 βασικές μελέτες, κυρίως την πολύ-χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης, την χαμηλή δόση δαμπιγατράνης και τις 4 διαφορετικές ομάδες τυχαιοποίησης της AUGUSTUS.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται συνοπτικά μέρος των διενεργηθέντων μετα-αναλύσεων. Το 2020 αποτέλεσε μια χρόνια με έντονη ερευνητική δραστηριότητα στο συγκεκριμένο θέμα λόγω της πρόσφατης δημοσίευσης της τόσο της μελέτης AUGUSTUS όσο και της ENTRUST-AF.

Οι Ando et al.⁴⁴ ανέλυσαν τις βασικές 4 RCTs (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI) για σύγκριση αγωγής DAT έναντι TAT κυρίως ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα. Αποτέλεσε την πρώτη μετα-ανάλυση που ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην αύξηση των ισχαιμικών επιπλοκών. Αναλυτικότερα αναδείχθηκε αύξηση θρόμβωσης ενδοπρόθεσης κατά 54% σε θεραπεία με DAT έναντι της TAT (1.36% vs. 0.86%; RR 1.54, 95% CI 1.10–2.14; $p = 0.026$), OEM κατά 23% (3.67% vs. 2.90%; RR 1.23, 95% CI 1.04–1.46; $p = 0.03$) και καρδιαγγειακού θανάτου (2.69% vs. 2.29%; RR 1.09, 95% CI 1.01–1.19; $p = 0.04$). Χωρίς διαφορές ωστόσο ως προς MACE και AEE. Στα καταληκτικά σημεία ασφάλειας η DAT σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση των αιμορραγιών, ενώ ανέδειξε αριθμητική μείωση σε ενδοκράνιες αιμορραγίες έως 47%, χωρίς ωστόσο στατιστική σημαντικότητα σε σχέση με την TAT (0.37% vs. 0.68%; RR 0.54, 95% CI 0.18–1.62; $p = 0.17$).

Οι Capodanno et al.⁴⁶ ανέλυσαν τις ίδιες RCTs για σύγκριση DAT με χρήση NOAC έναντι TAT με χρήση VKA, όπως και επιμέρους σύγκριση τόσο των διαφορετικών επιλογών NOACs μεταξύ τους, όσο και των διαφορετικών επιλογών P2Y12 με σκοπό την δημοσίευση περισσότερων πληροφοριών σχετικά με τους επιμέρους φαρμακευτικούς παράγοντες. Δεν αναδείχθηκε

διαφορά ως προς τα MACE (HR, 1.07; 95% CI, 0.94–1.22) και τα επιμέρους καταληκτικά σημεία θανάτου (HR, 1.07; 95% CI, 0.87–1.33), AEE (HR, 0.89; 95% CI, 0.58–1.36), OEM (HR, 1.18; 95% CI, 0.92–1.52) και θρόμβωσης ενδοπρόθεσης (HR, 1.38; 95% CI, 0.86–2.20). Η ανάλυση των επιμέρους NOAC επιλογών δεν έδειξε διαφορά ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα. Ως προς την ασφάλεια, η χρήση DAT με NOAC ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στις κλινικά σημαντικές αιμορραγίες (HR, 0.56; 95% CI, 0.39–0.80 $p < 0.05$) και μείωσε έως 44% τις συνολικές αιμορραγίες. Η σύγκριση μεταξύ NOAC έδειξε υπεροχή της χρήσης απιξαμπάνης ως προς την μείωση των κλινικά σημαντικών αιμορραγιών. Η χρήση διαφορετικών P₂Y₁₂ αναστολέων δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, ωστόσο το 90% των ασθενών στις μελέτες έλαβαν κλοπιδογρέλη. Σαν εναλλακτική δύναται η χρήση τικαγρελόρης ασθενείς με μεγαλύτερο ισχαιμικό κίνδυνο. Δεν συστήνεται η χρήση πρασουγρέλης λόγω της πολύ περιορισμένης χρήσης στις μελέτες.

Την ίδια χρονολογία οι Zorrellaro et al⁴⁷ συμπεριέλαβαν παρόμοιες μελέτες και συνέκριναν μεταξύ NOAC-DAT και VKA-TAT. Η χρήση DAT με DOAC μείωσε στατιστικά σημαντικά, τόσο το σύνθετο καταληκτικό σημείων αιμορραγιών (OR 0.59, 95% CI 0.41–0.86) όσο και τις ISTH μείζονες αιμορραγίες (OR 0.59, 95% CI 0.40–0.88), τις TIMI μείζονες αιμορραγίες OR 0.60, 95% CI 0.41–0.88) και τις κλινικά σημαντικές ελάσσονες αιμορραγίες (OR 0.63, 95% CI 0.43–0.92). Ως προς την σπάνια επιπλοκή της ενδοκράνιας αιμορραγίας αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική μείωση (OR 0.32, 95% CI 0.14–0.71) στην χρήση DAT με οποιονδήποτε παράγοντα NOAC σε σχέση με την TAT. Ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα δεν αναδείχθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών. Ως προς την θρόμβωση stent αναδείχθηκε μη στατιστικά σημαντική αύξηση στην χρήση DAT έναντι της TAT (OR 1.42, 95% CI 0.88–2.29), η οποία έγινε στατιστικά σημαντική όταν συγκρίθηκε μόνο η μειωμένη δόση δαμπιγατράνης με την TAT. Περαιτέρω ανάλυση υπο-ομάδων ασθενών συμπέρανε ότι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο εμφανίζουν λιγότερες αιμορραγίες με παρόμοιο ισχαιμικό κίνδυνο, ενώ ασθενείς με OEM εμφανίζουν λιγότερες αιμορραγίες, αλλά αριθμητικά αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο. Παρόμοια αποτελέσματα χωρίς στατιστικά σημαντική αύξηση θρόμβωσης ενδοπρόθεσης παρουσίασαν και οι Guo et al⁴⁸, DeRosa et al⁴⁹.

Οι Potpara et al⁵⁰ χρησιμοποίησαν μόνο τις μελέτες PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, AUGUSTUS με σκοπό την σύγκριση τόσο DAT με TAT όσο και NOAC με VKA ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Υπεροχή της DAT έναντι TAT στις μείζονες αιμορραγίες (OR 0.598, CI 0.491-0.727; $P < 0.001$), όπως και στην χρήση NOAC έναντι VKA (OR 0.577, CI 0.477-0.698; $P < 0.001$). Ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα όπως AEE και θνησιμότητα αναδείχθηκαν παρόμοια αποτελέσματα. Αναδείχθηκε μη σημαντική αύξηση σε OEM (OR 1.211, CI 0.955-1.535; $P = 0.115$) και στατιστικά σημαντική αύξηση σε θρόμβωση stent (OR 1.672, CI 1.022- 2.733, $P = 0.041$) σε χρήση DAT vs. TAT - όχι όμως στην σύγκριση NOAC με VKA. Επίσης η μελέτη αναφέρει την υπεροχή της πλήρους δόσης NOAC έναντι των μειωμένων δόσεων ως προς την αποτελεσματικότητα.

Οι Galli, Andreotti et al⁵¹ ανέλυσαν τις 4 κύριες RCTs κύριο γνώμονα σπάνια συμβάντα όπως τις ενδοκράνιες αιμορραγίες και την θρόμβωση stent. Αναδείχθηκε αριθμητική μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών της DAT έναντι της TAT (OR 0.50, 95% CI 0.21–1.19, NNT 314) χωρίς στατιστική σημαντικότητα του αποτελέσματος, που μετατράπηκε σε στατιστικά σημαντικό με την εξαίρεση της TAT με χρήση DOAC και της DAT με χρήση VKA από την μελέτη AUGUSTUS (OR 0.31, 95% CI 0.15–0.64). Ως προς την θρόμβωση ενδοπρόθεσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση αυτής έως 60% (OR 1.60, 95% CI 1.02–2.52; NNT 274). Ακόμα γίνεται αναφορά ως προς το OEM με στατιστικά σημαντική αύξηση της επιπλοκής (43%) σε ασθενείς που έλαβαν DAT και υποβλήθηκαν σε PCI λόγω OEM (OR 1.43, 95% CI 1.02–2.00). Παρομοίως οι Kuno et al⁵² διερεύνησαν την επίπτωση σπάνιων συμβάντων με πρωτογενή καταληκτικά σημεία την θρόμβωση stent και την εμφάνιση OEM. Συμπεριέλαβαν 5 RCTs με προσθήκη της WOEST, χωρίς ανάδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της χρήσης DAT vs TAT σε κανένα από τα 2 καταληκτικά σημεία (ST: (HR [95%CI]: 1.50 [0.97–2.34], $p = 0.07$, OEM (HR [95%CI]: 1.17 [0.95–1.45], $p = 0.14$). Η διαφορά αυτή σε σχέση με προηγούμενες μετα αναλύσεις σχετίζεται με τη συμπερίληψη της WOEST.

Οι Altoukhi et al⁵³ συνέκριναν τους διαφορετικούς παράγοντες DOAC στην διπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά τόσο στο προφίλ ασφάλειας, όσο και στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των διαφορετικών παραγόντων. Ως προς τις μείζονες, τις κλινικά σημαντικές ελάσσονες

αιμορραγίες και το ΑΕΕ προτιμότερη επιλογή αποτελεί η χρήση απιξαμπάνης, η χρήση δαμπιγατράνης έδειξε μείωση στην ολική θνητότητα, ενώ η χρήση ριβαροξαμπάνης αποτελεί προτιμότερη επιλογή για μείωση OEM και θρόμβωσης stent.

Οι Lopes et al.⁵⁴ σε μετα-ανάλυση της μελέτης AUGUSTUS ως προς την θρόμβωση ενδοπρόθεσης σύγκριναν τόσο την χρήση NOAC έναντι VKA, όσο και την χρήση ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου. Αναλύθηκαν 3498 ασθενείς με ανάδειξη 57 (1,6%) επεισοδίων θρόμβωσης ενδοπρόθεσης στους 6 μήνες παρακολούθησης με το πλείστο αυτών να συμβαίνουν εντός του πρώτου μήνα. Εξ αυτών, σίγουρες ήταν το 0,58%. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επίπτωση αυτής της σπάνιας επιπλοκής ήταν μικρότερη με χρήση ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου και απιξαμπάνης έναντι VKA.

Το 2021 οι Gargiulo et al.⁵⁵ ανέλυσαν τις κύριες 4 RTCs για σύγκριση DAT έναντι TAT σε δύο υπο-ομάδες ασθενών με διενέργεια αγγειοπλαστικής είτε στα πλαίσια OEM είτε λόγω σταθερής στεφανιαίας νόσου, ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Ως προς τις ISTH μείζονες ή κλινικά σημαντικές ελάσσονες αιμορραγίες αναδείχθηκε σημαντική μείωση στην χρήση DAT στις υποομάδες με μη στατιστικά σημαντική μείωση ενδοκράνιων αιμορραγιών. Παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (θάνατος, MACE, ΑΕΕ) αλλά αυξημένη επίπτωση σε θρόμβωση ενδοπρόθεσης και OEM (μη στατιστικά σημαντική) σε ασθενείς με OEM ή σταθερή νόσο που έλαβαν DAT. Σημαντική σημείωση αποτελεί η αύξηση της επίπτωσης θρόμβωσης ενδοπρόθεσης και OEM σε ασθενείς που έλαβαν DAT με δαμπιγατράνη 110mg bid σε σχέση με χρήση TAT.

Οι Casula et al.⁵⁶ παρουσίασαν το 2021 μια μετα-ανάλυση με σκοπό την σύγκριση της χρήσης ισχυρών αναστολέων P₂Y₁₂ έναντι της κλοπιδογρέλης τόσο στα πλαίσια θεραπείας με DAT όσο και TAT. Εκ των 10057 ασθενών, οι 843 (8,4%) έλαβαν ισχυρό αναστολέα P₂Y₁₂ (7,7% τικαγρελόρη, 0,7% πρασουγρέλη) με τους λοιπούς να λαμβάνουν κλοπιδογρέλη. Καταληκτικό σημείο αποτέλεσε η μείζον και κλινικά σημαντική ελάσσον αιμορραγία καθώς και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα. Η χρήση ισχυρών P₂Y₁₂ αναστολέων έναντι κλοπιδογρέλης σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση των αιμορραγιών (RR 1.30, 95% CI 1.06–1.59, p = 0.01; NNTH 18), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα MACE (RR

1.02, 95% CI 0.57–1.82) είτε αυτό αφορούσε συμμετοχή σε DAT είτε TAT. Συμπερασματικά σύμφωνα με την μετα-ανάλυση δεν προτείνεται η χρήση P2Y12 στους ασθενείς αυτούς.

Οι Saglieto et al.⁵⁷ διαφοροποιήθηκαν από τις προαναφερθείσες μετα-αναλύσεις καθώς συμπεριέλαβαν 5 RCTs (WOEST, PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI) για σύγκριση είδους αντιπηκτικού (NOAC ή VKA) και είδος θεραπείας (DAT και TAT) ως προς την ασφάλεια (TIMI μείζονες αιμορραγίες, ενδοκράνια αιμορραγία) και ως προς την αποτελεσματικότητα (καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, AEE, θρόμβωση stent). Η χρήση DAT είτε με VKA είτε NOAC μείωσε στατιστικά σημαντικά τις TIMI μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με την χρήση VKA TAT (VKA DAT: RR 0.62, 95% CI 0.39–0.98; NOAC DAT: RR 0.52, 95% CI 0.39–0.70). Ωστόσο μόνο η χρήση NOAC DAT μείωσε στατιστικά σημαντικά τις ενδοκράνιες αιμορραγίες σε σχέση με την VKA TAT (RR 0.33, 95% CI 0.17–0.64). Ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις διαθέσιμες επιλογές. Επισημαίνεται η αριθμητική αύξηση της θρόμβωσης ενδοπρόθεσης σε χρήση NOAC DAT συγκρινόμενο τόσο με την χρήση VKA TAT (1.50, 95% confidence interval [CI] 0.96–2.33) όσο και με NOAC TAT (1.86, 95% CI 0.93–3.73). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και από τους Yang et al.⁵⁸.

Οι Qui et al.⁵⁹ συνέκριναν την χρήση DAT και TAT σε υποομάδες ασθενών με 5 διαφορετικά χαρακτηριστικά (το φύλο, την ηλικία, την φυλή, το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και το είδος P2Y12 που έλαβαν). Τα αποτελέσματα ως προς τις κλινικά σημαντικές αιμορραγίες έδειξαν σημαντική μείωση αυτών σε όλες τις υποκατηγορίες -όχι πάντα με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα δεν αναδείχθηκε διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών επιλογών.

Το 2023 οι Montalto et al.⁶⁰ παρουσίασαν μία πρωτότυπη μετα-ανάλυση με σκοπό να αναδείξει την βέλτιστη διάρκεια TAT σε ασθενείς με ένδειξη για μακροχρόνια χρήση αντιπηκτικής αγωγής που υποβάλλονται για διαδερμική αγγειοπλαστική. Ανέλυσε τα αποτελέσματα 5 RCTs (WOEST, AUGUSTUS, ISAR-TRIPLE, SAFE-A, MASTER-DAPT) και συνέκρινε την σύντομη DAPT (<6 εβδομάδες) με την παρατεταμένη DAPT (>3 μήνες) ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Ως προς τις μείζονες και κλινικά σημαντικές ελάσσονες αιμορραγίες, η σύντομη DAPT ανέδειξε μείωση αιμορραγιών (RR

0.69 (0.52–0.91); $P = 0.01$ και RR 0.70 (0.52–0.95); $P = 0.01$, χωρίς διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα με υπολογισμό των MACE (RR: 0.96 (0.70–1.33); $P = 0.6$). Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε network μετα-ανάλυση και συγκρίθηκαν 3 σκέλη διάρκειας DAPT ως προς την βέλτιστη επιλογή θεραπείας. Η περιεπεμβατική χρήση DAPT είχε τις περισσότερες πιθανότητες για μείωση τόσο κλινικά σημαντικών ελάσσονων αιμορραγιών (97.1%) όσο και μείζονων αιμορραγιών (92.0%) σε σχέση με την μικρής διάρκειας DAPT (4-6 εβδομάδες) και την παρατεταμένη (>3 μήνες) DAPT.

Οι Dimitriadis et al.⁶¹ στόχευσαν στην ανάδειξη της καλύτερης αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς τις αιμορραγίες με ανάλυση των 5 RCTs. Η αγωγή DAT με χρήση NOAC ήταν η καλύτερη επιλογή (P score= 0.91), ακολουθούμενη από DAT με χρήση VKA (P score= 0.67), TAT με χρήση NOAC (P score= 0.40), και τέλος TAT- με χρήση VKA (P score= 0.03). Σε σχέση με την TAT με χρήση VKA, μόνο η θεραπεία με DAT-NOAC μείωσε στατιστικά σημαντικά τις αιμορραγίες (RR 0.57, 95%CI 0.40-0.82). Οι λοιπές θεραπείες έδειξαν μείωση, χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Το 2023 οι Acconcia et al.⁶² ανέλυσαν 6 RTC (WOEST, PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI, MANJUSRI) + 8 μελέτες παρατήρησης (Obs) με σκοπό την σύγκριση της έρευνας με την καθημερινή κλινική πράξη. Χρησιμοποίησαν ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο τον θάνατο, με ανάδειξη μη στατιστικά σημαντικής αύξησης στην χρήση θεραπείας DAT και ως δευτερογενή την θρόμβωση, μείζον αιμορραγία, AEE. Στις OBS αναδείχθηκε διπλάσια επίπτωση θανάτου (Obs: DAT 8.3%, TAT 8.8%, RCTs: DAT 4.2%, TAT 4.0%) ενώ δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της DAT και TAT για αιμορραγίες, οι οποίες στην κλινική πράξη είχαν τριπλάσια επίπτωση σε σχέση με τις RTCs. (Obs: DAT 6.4%, TAT 8.4%; RCTs: DAT 1.8%, TAT 2.8%). Αντίστοιχα σημαντική αύξηση θρομβώσεων ενδοπρόθεσης στην DAT (RR=1.42; $p=0.05$) με στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα και μεγαλύτερη επίπτωση αυτών στην κλινική πράξη (Obs: DAT 1.8% -TAT 1.0%)

Τέλος η δημοσίευση των Hayek et al.⁶³ αποτελεί την νεότερη μετα-ανάλυση που συνέκρινε δύο διαφορετικά σκέλη, την διπλή αντιθρομβωτική αγωγή έναντι της τριπλής και την μακροχρόνια αγωγή στους ασθενείς αυτούς, πέραν του

ενός έτους (που δεν αποτελεί αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής). Συνέκρινε την DAT με την TAT ως προς τα MACE (RR 1.12, 95% CI 0.97-1.28) και την θνητότητα (RR 1.07, 95% CI 0.88-1.30) χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπειών. Η DAT αύξησε τον κίνδυνο θρόμβωσης stent σε σχέση με την TAT (RR 1.55, 95% CI 1.02-2.36). Όπως αναδείχθηκε και στις λοιπές μελέτες μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. (RR 0.62, 95% CI 0.52-0.73).

Συνοψίζοντας, παρά το γεγονός ότι ορισμένες από τις πρόσφατες μετα-αναλύσεις παρουσίασαν αντιφατικά ευρήματα σχετικά με την επίπτωση της θρόμβωσης του stent, όλες κατέληξαν ομόφωνα στην σαφή υπεροχή της διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας όσον αφορά τη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης. Σε κάθε περίπτωση, οι συνολικές μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που δημοσιεύθηκαν συνέβαλαν ουσιαστικά στην εξαγωγή συμπερασμάτων τα οποία εξακολουθούν να καθοδηγούν την κλινική πράξη έως σήμερα.

3.3 Μελέτες Παρατήρησης

Τα τελευταία πέντε χρόνια, έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες παρατήρησης με στόχο την αξιολόγηση της αντιθρομβωτικής στρατηγικής που εφαρμόζεται παγκοσμίως στην κλινική πράξη και προσφέρουν δεδομένα πραγματικού κόσμου. Το 2020 δημοσιεύτηκε η GRAPE-AF⁶⁴ μία Ελληνική προοπτική μελέτη καταγραφής των τάσεων της κλινική πράξης σε ασθενείς με ΚΜ που υποβλήθηκαν σε PCI κατά το διάστημα 2017-19. Συμπεριέλαβε 654 ασθενείς από πολλαπλά κέντρα και συνέλεξε στοιχεία για την θεραπεία αυτών. Το 49,9% των ασθενών κατά το εξιτήριο έλαβαν TAT (εκ των οποίων το 72,8% για 1-3 μήνες, το 14,2% για 6 μήνες και το 13% για έναν χρόνο) ενώ 49,2% έλαβαν DAT. DOAC έλαβε το 93% του συνόλου, ενώ 7% VKA. Όσον αφορά τον P₂Y₁₂ στο 74% χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη και στο 24% τικαγρελόρη. Η επιλογή μεταξύ των θεραπειών σχετίστηκε κυρίως με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. TAT χορηγήθηκε σε ασθενείς που προσήλθαν λόγω ΟΣΣ ή με προηγούμενο ιστορικό αυτού, καθώς επίσης και σε ασθενείς με σακχαρώδη

διαβήτη και δυσλιπιδαιμία. Η χρήση κλοπιδογρέλης σχετίστηκε με χορήγηση DAT. Μία ακόμα μελέτη καταγραφής αποτελεί η MATADOR PCI⁶⁵ διενεργηθείσα σε πολλαπλά κέντρα της Ιταλίας, όπου συμπεριέλαβε 588 ασθενείς κατά το διάστημα 2018-19. Αρχικά συλλέχθηκαν στοιχεία της αντιθρομβωτικής αγωγής που έδειξαν ότι ενώ αρχικά το ποσοστό των ασθενών υπο TAT ήταν 76,4% του συνόλου, αυτό μειώθηκε σε 23% στους 6 μήνες μια τάση που σχετίζεται με την δημοσίευση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Επίσης πραγματοποιήθηκε σύγκριση των ισχαιμικών και αιμορραγικών συμβάντων αναλόγως το αν προϋπήρχε η ΚΜ ή διεγνώσθη κατά το συμβάν, χωρίς διαφορά σε κανένα από τα δύο σκέλη.

Η AVIATOR 2⁶⁶ αποτελεί μια διεθνή προοπτική μελέτη δημοσιευμένη το 2022 που συμπεριέλαβε 514 ασθενείς κατά το διάστημα 2015-2017. Καταληκτικά σημεία ήταν στο διάστημα ενός έτους τα μείζονα καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά συμβάντα όπως επίσης και οι BARC 2,3 or 5 αιμορραγίες. Οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η TAT (66,5%) η DAPT (20,7%) και η DAT (12,8%). Στην TAT 54,1% έλαβε NOAC, ενώ στην DAT 72,3%. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τρεις θεραπευτικές επιλογές για τα MACCE (TAT 14.1% vs DAT 12.7% vs DAPT 18.5%; $p=0.25$), ή για τις αιμορραγίες (14.7% vs 7.9% vs 15.1%, $p=0.89$). Σημαντικό στοιχείο για τα αποτελέσματα αυτά αποτελεί η συμπερίληψη των ασθενών προ της δημοσίευσης των νεότερων οδηγιών και το μικρό μέγεθος του πληθυσμού.

Επόμενη προοπτική μελέτη παρατήρησης δημοσιευμένη το 2022 αποτελεί η WOEST 2⁶⁷, που πραγματοποιήθηκε σε Ολλανδία και Βέλγιο κατά το διάστημα 2014-2019 και συνέλεξε 758 ασθενείς εκ των οποίων οι 92% λάμβαναν OAC για κοιλιακή μαρμαρυγή, 69% των PCI σχετίστηκε με σταθερή στεφανιαία νόσο και 31% με ΟΣΣ. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 30 ημέρες και το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο αφορούσε το OEM, AEE, επαναγγείωση στεφανιαίου αγγείου και την συνολική θνησιμότητα. Πρωτογενές σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση οποιασδήποτε αιμορραγίας. Κατά το εξιτήριο 52% έλαβαν NOAC και 47% VKA. Τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή έλαβε το 43%, ενώ διπλή το 54%. 94% του συνόλου των ασθενών έλαβε κλοπιδογρέλη. Σημαντικό στοιχείο αποτελεί η συνεχιζόμενη τάση προς αύξηση των NOACs (14% το 2014- 67% το 2019) και μείωση της TAT (62% το 2016- 17% το 2019) κατά το πέρας των ετών. Τα αποτελέσματα στις 30 ημέρες δεν έδειξαν στατιστικά

σημαντική διαφορά για τα ισχαιμικά συμβάντα μεταξύ των VKA vs NOAC (4.5% vs 2.0%, $p = 0.06$), ούτε για τα επιμέρους καταληκτικά σημεία. Παρόμοια ευρήματα αφορούν και την σύγκριση μεταξύ DAT και TAT. Αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 16% του συνόλου με αριθμητική αύξηση στους ασθενείς υπο VKA και TAT χωρίς στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η μελέτη αυτή τονίζει την αλλαγή που επήλθε μετά την δημοσίευση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, χωρίς να μπορεί στις 30 ημέρες να εξάγει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τα καταληκτικά σημεία.

Η CHIBA AF-PCI⁶⁸ δημοσιευμένη το 2023 πρόκειται για μία προοπτική και αναδρομική μελέτη που συνέλεξε στοιχεία 710 ασθενών κατά το διάστημα 2015-2021 με σκοπό την σύγκριση μεταξύ DAT και TAT αλλά και της χρήσης χαμηλής δόσης πρασουγρέλης έναντι κλοπιδογρέλης ως επιλογή στην DAT. Σε διάστημα παρακολούθησης ενός έτους συγκρίθηκαν ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και τις BARC 3 or 5 αιμορραγίες με στατιστικά σημαντική μείωση και των δύο στους ασθενείς που λάμβαναν DAT. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν πρασουγρέλη ή κλοπιδογρέλη δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν για πρώτη φορά την ικανότητα χρήσης πρασουγρέλης ως εναλλακτικό αναστολέα P2Y₁₂.

Το 2023 δημοσιεύτηκε και η προοπτική μελέτη παρατήρησης των Berteotti et al.⁶⁹ η οποία συνέλεξε στοιχεία 147 ασθενών με KM που υποβλήθηκαν σε PCI και υποβλήθηκαν σε έλεγχο για πολυμορφισμό του CYP2C19*2 ή *3. Η επιλογή αυτή πραγματοποιήθηκε καθώς ένα ποσοστό ασθενών εμφανίζει αντίσταση στην κλοπιδογρέλη - ένα φαινόμενο που με την χρήση ισχυρών P₂Y₁₂ είχε υπερκεραστεί. Η εκτεταμένη χρήση όμως κλοπιδογρέλης ως θεραπευτική επιλογή της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής εγείρει το ερώτημα της αυξημένης επίπτωσης ισχαιμικών συμβάντων στους ασθενείς αυτούς. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν στους 3 και 12 μήνες με πρωτογενή καταληκτικά σημεία την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών συμβάντων, τις μείζονες ή κλινικά σημαντικές ελάσσονες αιμορραγίες και την ολική θνητότητα. Κατά το εξιτήριο 62% έλαβε TAT και 38% DAT. Ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα υπήρξε αριθμητική υπεροχή στην TAT χωρίς στατιστικά σημαντικότητα (20.8% vs.12.5%, $p = 0.266$) με τα περισσότερα εξ αυτών να συμβαίνουν εντός του 1^{ου} 3μηνου παρακολούθησης. Οι ασθενείς με αντίσταση στην δράση της κλοπιδογρέλης εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αύξηση στα

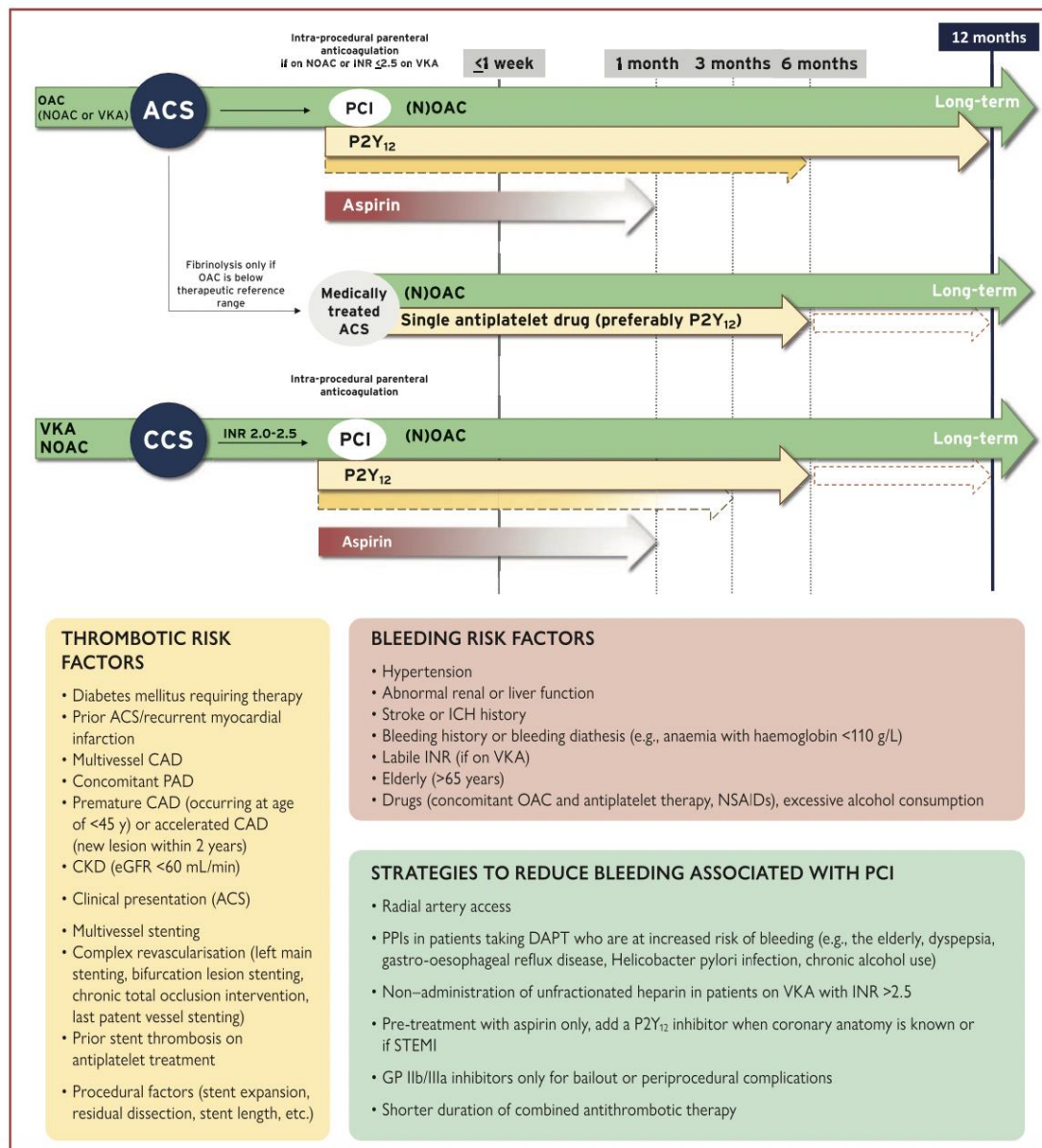
ισχαιμικά συμβάντα. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τις αιμορραγίες (TAT έναντι DAT 16.5% vs. 8.9%, $p = 0.225$) και την συνολική θνητότητα (12.1% vs. 14.2%, $p = 0.801$). Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα ισχαιμικών συμβάντων και συστήνει τον έλεγχο ασθενών με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο.

Το σύνολο αυτών των προοπτικών μελετών μας δείχνει την αλλαγή που επέφερε στην κλινική πράξη η δημοσίευση των πέντε μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και η επιρροή τους στις κατευθυντήριες οδηγίες προς την κατεύθυνσή της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες καταγραφής. Ως προς την πρόγνωση, δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών αντιθρομβωτικών στρατηγικών στην πλειοψηφία των μελετών παρατήρησης. Γνωρίζοντας βέβαια το σχετικά μικρό δείγμα των ασθενών που μελετήθηκαν και τον μικρό χρόνο παρακολούθησης σε μεγάλο ποσοστό αυτών, η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων είναι σχετικά χαμηλή.

3.4 Κατευθυντήριες οδηγίες

3.4.1 Οδηγίες Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας

Το σύνολο των ερευνών που αναλύθηκαν, με ακρογωνιαίο λίθο τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και την συμβολή των μετα-αναλύσεων αυτών, οδήγησαν στην έκδοση από τον ESC το 2020² τις νέες ανανεωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική θεραπεία που προτείνεται να ακολουθείται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ένδειξη για χρόνια χρήση αντιπηκτικής αγωγής που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent είτε στα πλαίσια σταθερής στεφανιαίας νόσου είτε έπειτα από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Παρόμοιες συστάσεις δόθηκαν και στις κατευθυντήριες οδηγίες για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα του 2023³³.



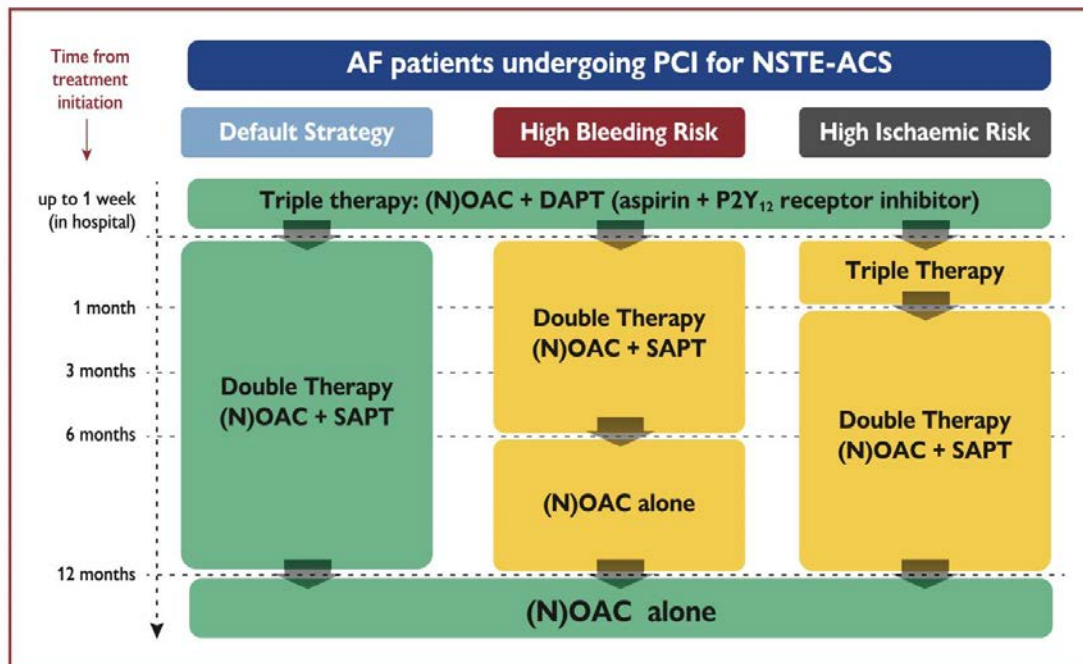
Εικόνα 19. Οδηγίες κατευθυντήριων οδηγιών 2020 για την κολπική μαρμαρυγή².

Σύμφωνα με τις οδηγίες, σε ασθενείς που έχουν ένδειξη χρήσης αντιπηκτικής αγωγής σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προτείνεται η χορήγηση NOAC έναντι VKA (I A). Σε ασθενείς με ένδειξη για VKA συστήνεται η στενή ρύθμιση με έλεγχο INR 2-3 και TTR $>70\%$ (IIa B). Συστήνεται η χορήγηση πλήρους δόσης αντιπηκτικής αγωγής για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, πέραν της περίπτωσης ασθενών με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (HAS-BLED ≥ 3) όπου προτιμάται η χορήγηση ριβαροξαμπάνης 15mg o.d (IIa B) και δαμπιγατράνης 110mg bid (IIa B) έναντι της πλήρους δόσης κατά την συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στις οδηγίες για οξεία στεφανιαία σύνδρομα δημοσιευμένες το 2023 συστήνεται ο υπολογισμός υψηλού αιμορραγικού

κινδύνου (HBR) σύμφωνα με τα κριτήρια του Academic Research Consortium για τον υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (ARC – HBR).

Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συστήνεται η πρώιμη (≤ 1 εβδομάδα) διακοπή της χορήγησης ασπιρίνης και συνέχιση με DAT (OAC+P₂Y₁₂-προτιμότερα κλοπιδογρέλη) για έως 12 μήνες, εφόσον ο κίνδυνος θρόμβωσης stent είναι χαμηλός είτε αν ο αιμορραγικός κίνδυνος υπερέχει αυτού της θρόμβωσης stent (I A). Σε περίπτωση που ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αυξημένος προτείνεται πρώιμη διακοπή της DAT στους 6 μήνες (IIb B). Σε περίπτωση υπεροχής κινδύνου θρόμβωσης stent η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή μπορεί να επεκταθεί για έως και έναν μήνα (IIa C). Εφόσον αποφασιστεί συντηρητική αντιμετώπιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου συστήνεται η DAT (OAC+ P₂Y₁₂) για έως και ένα έτος (IIa B). Σε ασθενείς με διενέργεια αγγειοπλαστικής στα πλαίσια σταθερής στεφανιαίας νόσου συστήνεται η πρώιμη (≤ 1 εβδομάδα) διακοπή ασπιρίνης και συνέχιση DAT (OAC+ κλοπιδογρέλη) για έως 6 μήνες εφόσον ο κίνδυνος θρόμβωσης stent είναι χαμηλός είτε αν ο αιμορραγικός κίνδυνος υπερέχει αυτού της θρόμβωσης stent (I A). Και σε αυτή την περίπτωση εφόσον υπερέχει ο κίνδυνος θρόμβωσης stent η TAT μπορεί να επεκταθεί για έως και έναν μήνα (IIa C). Η χορήγηση τικαγρελόρης και πρασουγρέλης ως μέρος τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής δεν συστήνεται (III C).

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης stent θεωρείται η προηγούμενη θρόμβωση εντός του stent παρά την επαρκή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η εμφύτευση stent στο τελευταίο βατό στεφανιαίο αγγείο, η διάχυτη πολυαγγειακή νόσος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η χρόνια νεφρική νόσος (κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min), η εμφύτευση τουλάχιστον τριών stent, η αντιμετώπιση τουλάχιστον τριών βλαβών, η αγγειοπλαστική διχασμού με εμφύτευση δύο stent, το συνολικό μήκος stent > 60 mm και η αντιμετώπιση χρόνιας ολικής απόφραξης.



Εικόνα 20. Οδηγίες κατευθυντήριων οδηγιών 2020 για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση ST⁷⁰.

3.4.2 Οδηγίες Αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρίας

Παρόμοιες συστάσεις δίνονται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρίας για την κολπική μαρμαρυγή δημοσιευμένες το 2023⁷¹ Συστήνεται η χορήγηση DOACs έναντι VKA για μείωση των κλινικά σημαντικών αιμορραγιών (I A), ενώ ως προς τον χρόνο απόσυρσης της ασπιρίνης συστήνεται διακοπή νωρίς (1-4 εβδομάδες) και συνέχιση DAT με χρήση OAC+ P₂Y₁₂.

4. Συζήτηση

Όπως ήδη κατέστη σαφές από το σύνολο των στοιχείων που παρουσιάστηκαν, η διαχείριση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική πρόκειται για μια πολύπλοκη διαδικασία που οφείλει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή με γνώμονα πάντα την ανάγκη πρόληψης στεφανιαίων θρομβωτικών επεισοδίων, καθώς και συστηματικής εμβολής, ενώ παράλληλα οφείλει να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Αρχικό βήμα στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας αφορά ο υπολογισμός του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς. Για τη διαστρωμάτωση του ισχαιμικού κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, οι πρόσφατες

κατευθυντήριες οδηγίες του 2023 από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) για τη διαχείριση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS) προτείνουν διάφορα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου ένδειξης πιθανότητας θρόμβωσης stent. Αυτά περιλαμβάνουν κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, ανατομία των στεφανιαίων αγγείων και χαρακτηριστικά της διαδερμικής αγγειοπλαστικής όπως ήδη αναφέρθηκαν³³. Ενώ αυτά τα κριτήρια είναι χρήσιμα για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, παραμένει ασαφές εάν μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς στην απόφαση για τον τύπο και τη διάρκεια TAT και της DAT καθώς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί από τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας, έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αλγόριθμοι και δείκτες κινδύνου σε ασθενείς ωστόσο οι προοπτικές αναλύσεις επικύρωσης που εστιάζουν σε ασθενείς με KM-PCI παραμένουν περιορισμένες. Τα κριτήρια ARC-HBR προτάθηκαν βάσει συναίνεσης ειδικών και αφομοιώθηκαν στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, για την ταυτοποίηση ασθενών με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (HBR) που υποβάλλονται σε PCI. Αυτό το πλαίσιο αποτελείται από μείζονα κριτήρια (οποιοδήποτε κριτήριο το οποίο, μεμονωμένα, συνεπάγεται κίνδυνο αιμορραγίας BARC 3 ή 5 $\geq 4\%$ ή συνδέεται με κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας $\geq 1\%$ σε ένα έτος) και ελάσσονα κριτήρια (οποιοδήποτε κριτήριο το οποίο, μεμονωμένα, συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κάτω από τα όρια των μείζονων κριτηρίων). Ωστόσο το σύνολο των διαθέσιμων σκορ χρήζει περαιτέρω επικύρωσης.

Ως προς το είδος της χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής, το σύνολο των οδηγιών βασισμένο στις ήδη αναφερθείσες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες^{37,38,39,40,41,42} συστήνει με ισχυρή ένδειξη την χορήγηση DOACs έναντι των VKA λόγω της χαμηλότερης επίπτωσης αιμορραγικών επιπλοκών. Σημαντική παρατήρηση αποτελεί η δυσχέρεια στην σωστή ρύθμιση της αγωγής με VKA, καθώς εμφανίζει στενά θεραπευτικά όρια (στόχος INR:2.0-2.5 και TTR>70%) και απαιτητικούς ελέγχους για τους ασθενείς. Αξιοσημείωτη παρατήρηση πρόκειται και για την ανάγκη αποθάρρυνσης κλινικών ιατρών να χορηγούν DOACs σε υποθεραπευτικές δόσεις εκτός των κατευθυντήριων οδηγιών. Η μειωμένη δόση του εκάστοτε DOAC σχετίζεται με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών κυρίως σύμφωνα με την χρόνια νεφρική νόσο, την προχωρημένη ηλικία και τις ακραίες τιμές σωματικούς βάρους. Αρκετά

συχνά σε ασθενείς που δεν καλύπτουν τα συγκεκριμένα κριτήρια, γίνεται αυθαίρετη μείωση των δόσεων από τους κλινικούς ιατρούς με γνώμονα της μείωσης των αιμορραγικών επιπλοκών. Η προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό προηγούμενων ελάσσονων αιμορραγιών, η νεφρική νόσος καθώς και η ταυτόχρονη παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή/και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ήταν οι κύριοι παράγοντες που συνέβαλαν στη χορήγηση χαμηλότερων δόσεων. Στην Ελληνική προοπτική μελέτη παρατήρησης για έλεγχο των χορηγούμενων δόσεων DOAC σε ηλικιωμένους ασθενείς PAVE-AF αναδείχθηκε ότι μόλις το 63,2% των ασθενών λάμβανε σωστή δοσολογία της αγωγής⁷². Ακόμα, στις κατευθυντήριες οδηγίες σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, συστήνεται η μειωμένη δόση στην ριβαροξαμπάνη 15mg od (έναντι 20mg od) και στην δαμπιγατράνη 110mg bid (έναντι 150mg bid) όταν δίνονται ως τμήμα διπλής ή τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής.

Στοιχεία από τις μελέτες για την χορήγηση P₂Y₁₂ αναφέρουν υπεροχή της χορήγησης κλοπιδογρέλης έναντι πιο ισχυρών P₂Y₁₂ όπως είναι η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη σύμφωνα με τον μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο. Στις κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστάται η χορήγηση ισχυρών P₂Y₁₂ ως μέρος της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής. Δίνεται ωστόσο η επιλογή χρήσης ισχυρού P₂Y₁₂ ως τμήμα της διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο και χαμηλό αιμορραγικό, με ασθενή όμως σύσταση. Τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν από την μη επαρκή συμπερίληψη των ισχυρών P₂Y₁₂ στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες καθώς και τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων όπως των Casula et al.⁵⁶ που έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση αιμορραγιών, χωρίς επιρροή στα ισχαιμικά συμβάντα.

Επόμενο βήμα στην διαχείριση της αγωγής αποτελεί η επιλογή μεταξύ τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, έναντι διπλής και ο χρόνος απόσυρσης της ασπιρίνης. Όλα τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών υποστηρίζουν την χορήγηση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (OAC+ P₂Y₁₂) γνώμονα την στατιστικά σημαντική μείωση των αιμορραγιών, που αποδεικνύεται και στις μετα-αναλύσεις των μελετών. Ως προς την αποτελεσματικότητα και την μείωση των ισχαιμικών συμβάντων, οι μελέτες δεν κατάφεραν να παρέχουν στατιστικά σημαντικά στοιχεία, λόγω σχεδίασης πρωτοκόλλου κυρίως για απόδειξη μη κατωτερότητας ως προς την

αποτελεσματικότητα και λόγω χαμηλής επίπτωσης των σπάνιων επιπλοκών όπως η θρόμβωση ενδοπρόθεσης. Τα στοιχεία ως προς την θρόμβωση ενδοπρόθεσης δεν είναι καταληκτικά, καθώς σε αρχικές μετα-αναλύσεις (Gargiulo et al.⁵⁵, Andò et al.⁴⁴) αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της επιπλοκής αυτής σε ασθενείς υπο DAT, όπως αναδείχθηκε και στην υπο-ανάλυση της AUGUSTUS από τους Lopes et al.⁵⁴ που δείχνουν αύξηση της επιπλοκής κατά τις πρώτες 30 ημέρες έπειτα της παρέμβασης. Μετέπειτα όμως μετα-αναλύσεις (Zoppellaro et al.⁴⁷, Saglietto et al.⁵⁷, Acconcia et al.⁶²) δεν καταλήγουν σε στατιστικά σημαντική αύξηση θρόμβωσης ενδοπρόθεσης.

Ως προς τον κατάλληλο χρόνο απόσυρσης της ασπιρίνης οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την μία εβδομάδα έπειτα της παρέμβασης, σύμφωνα με στοιχεία των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών όπου η χορήγηση ασπιρίνης ήταν απαραίτητη κατά την περιεπεμβατική περίοδο, με συνέπεια όλοι οι ασθενείς να λάβουν υποχρεωτικά τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία (TAT). Το διάστημα απόσυρσης ασπιρίνης κυμαίνεται από 0 έως 14 ημέρες μετά την PCI. Συγκεκριμένα, σε τρεις από τις τέσσερις μελέτες (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, ENTRUST-AF-PCI), η ασπιρίνη χορηγήθηκε κατά μέσο όρο για 1 έως 2 ημέρες μετά την PCI, ενώ στη μελέτη AUGUSTUS η χορήγηση διήρκεσε 6 ημέρες. Η περιεπεμβατική περίοδος ορίζεται ως η διάρκεια της νοσηλείας μέχρι την έξοδο του ασθενούς (συνήθως 1 έως 2 ημέρες) και μπορεί να εκτείνεται έως μία εβδομάδα μετά την PCI, ανάλογα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, λόγω της μη αναστρέψιμης σύνδεσης της ασπιρίνης με την COX-1, η δράση της διαρκεί όσο η διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων (7 έως 10 ημέρες). Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις υψηλού ισχαιμικού κινδύνου δύναται η χορήγηση έως 30 ημέρων, το διάστημα δηλαδή με την αυξημένη επίπτωση ισχαιμικών συμβάντων. Πέραν του διαστήματος αυτού το όφελος δεν διαφοροποιείται καθώς αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας. Οι Montalto et al. επιβεβαίωσαν τα ευρήματά αυτά στην μετα-ανάλυσή τους.

Περαιτέρω διερεύνηση ωστόσο είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί καθώς λόγω της σχετικής αδρανείας τα τελευταία έτη πάνω στο σύνθετο αυτό θέμα, οι υπό εξέλιξη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αναμένεται να παρέχουν σύγχρονα στοιχεία και να προσφέρουν κάλυψη των κενών που υπάρχουν στην εύρεση της βέλτιστης θεραπείας στους ασθενείς αυτούς. Παγκοσμίως

πραγματοποιούνται αυτό το διάστημα ποικίλες έρευνες όπως είναι η WOEST-3 (What is the Optimal Antithrombotic Strategy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing PCI? - ID: NCT04436978), η οποία πρόκειται για μία ανοιχτή πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που θα συγκρίνει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λήψης ενός μήνα DAPT (ASA+ P2Y₁₂ αναστολέα) και στην συνέχεια εδοξαμπάνης και P₂Y₁₂ αναστολέα έναντι των οδηγιών για λήψη τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (εδοξαμπάνη+ ASA+ P2Y₁₂ αναστολέα) έως 1 μήνα. Η υπόθεση της μελέτης αφορά την υπεροχή ως προς τα αιμορραγικά συμβάντα χωρίς διαφορά ως προς τα ισχαιμικά. Επόμενη εν εξελίξει μελέτη πρόκειται για την OPTIMA-3, 4 (Optimal Antithrombotic Therapy for ACS Patients Concomitant With AF and Implanted With New-generation DES- ID: NCT03234114) όπου θα έχει δύο υποκατηγορίες: την OPTIMA-3 όπου 2274 ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν 1:1 προς την λήψη TAT με VKA+ κλοπιδογρέλη+ ασπιρίνη για 1 ή 6 μήνες με καταληκτικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και την OPTIMA-4 όπου 1472 ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν 1:1 στην λήψη DAT (δαμπιγατράνη 110mg bid) σε συνδυασμό με τικαγρελόρη ή κλοπιδογρέλη με σκοπό την μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μεταξύ των διαφορετικών επιλογών P2Y₁₂ αναστολέα. Η τυχαιοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας ADONIS-PCI (Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran and Ticagrelor in Patients With ACS and Non-valvular AF Undergoing PCI- ID NCT04695106) εγγράφει ασθενείς με KM και ΟΣΣ προκειμένου να συγκρίνει τη DAT με δαμπιγατράνη (150 ή 110 mg δύο φορές ημερησίως) και τικαγρελόρη (90 mg δύο φορές ημερησίως για 1 μήνα, ακολουθούμενη από 60 mg δύο φορές ημερησίως για έως 12 μήνες) με την TAT με δαμπιγατράνη, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη, η οποία ακολουθείται από DAT (το χρονικό διάστημα εξαρτάται από τον αιμορραγικό και ισχαιμικό κίνδυνο) ως προς την ασφάλεια για την εμφάνιση αιμορραγιών σε διάστημα δύο ετών. Για την εξερεύνηση των ωφελειών ενός πρώιμου εντατικού αντιθρομβωτικού σχήματος και της επακόλουθης αποκλιμάκωσης, η μελέτη EPIDAUROS (Escalated Single Platelet Inhibition for One Month Plus NOAC in Patients With Atrial Fibrillation and ACS Undergoing PCI- NCT04981041) τυχαιοποιεί ασθενείς με KM και ΟΣΣ σε λήψη DAT με DOAC συν πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη για 1 μήνα, ακολουθούμενη από τυπική DAT (κλοπιδογρέλη συν DOAC), ή άμεση χορήγηση τυπικής DAT. Η σύγκριση θα γίνει στους 6 μήνες ελέγχοντας τις κλινικά σημαντικές αιμορραγίες όσο και τις MACE. Επιπλέον, η

μελέτη APPROACH-ACS-AF (APixaban vs. Phenprocoumon in Patients With ACS and AF: APPROACH-ACS-AF- ID NCT02789917) ερευνά τον ρόλο της DAT με απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως συν κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με την τυπική TAT με VKA.

Περαιτέρω, η μελέτη COACH-AF-PCI (Dabigatran Versus Warfarin With NVAF Who Undergo PCI- ID NCT03536611) τυχαιοποιεί ασθενείς με KM που υποβάλλονται σε PCI, σε λήψη δαμπιγατράνης 110 mg bid ή VKA επιπρόσθετα σε DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη· η ασπιρίνη διακόπτεται στον 1 μήνα και στις δύο ομάδες μελέτης και στη συνέχεια χορηγείται DAT για τουλάχιστον 5 μήνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο θα είναι η μείζονα αιμορραγία σε βάθος δύο ετών. Τέλος η MATRIX-2 (Monotherapy With P2Y12 Inhibitors in Patients With Atrial fibrillation Undergoing Supraflex Stent Implantation- ID NCT05955365) αποτελεί μια εν εξελίξει μελέτη με πρωτοποριακό σχεδιασμό που θα τυχαιοποιήσει τους ασθενείς σε ομάδα λήψης μονής αντιθρομβωτικής θεραπείας με έναν αναστολέα P2Y12 για έναν μήνα και στην συνέχεια διακοπή αυτού και συνέχιση με DOAC έναντι της συνήθους θεραπείας (TAT για έως έναν μήνα και έπειτα DAT) με την υπόθεση της μείωσης των αιμορραγιών χωρίς αύξηση των ισχαιμικών συμβάντων⁷⁴. Τα αποτελέσματα των αναμενόμενων αυτών μελετών θα προσφέρουν νέα δεδομένα για την ορθότερη αντιμετώπιση της δύσκολης αυτής κατηγορίας ασθενών.

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης βιβλιογραφίας, της παρούσας διπλωματικής εργασίας μπορούν να συνοψιστούν στα εξής:

1. Εκτίμηση θρομβωτικού, ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου βάσει σταθμισμένων σκορ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής.
2. Επιλογή DOAC, σε θεραπευτικές δόσεις σύμφωνα με χαρακτηριστικά των ασθενών, έναντι VKA. Εξαίρεση αποτελεί η μειωμένη δόση ριβαροξαμπάνης και δαμπιγατράνης σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

3. Επιλογή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη ως τμήμα διπλής και τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, έναντι χρήσης τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης.
4. Απόσυρση ασπιρίνης στην περιεπεμβατική περίοδο ή κατά το εξιτήριο (< 1 εβδομάδα) στο πλείστο των ασθενών. Εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου με ικανότητα λήψης τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής για έως έναν μήνα. Πέραν των 30 ημερών δεν προσφέρεται όφελος προς τα ισχαιμικά συμβάντα, αλλά αυξάνεται η επίπτωση αιμορραγιών.
5. Συνίσταται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης ενδοπρόθεσης, κυρίως κατά τον πρώτο μήνα.
6. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν την σταδιακή υιοθέτηση της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής στην κλινική πράξη, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.
7. Η διαχείριση των ασθενών αυτών αποτελεί ένα περίπλοκο ζήτημα που χρήζει περαιτέρω διενέργεια μελετών για να αποσαφηνιστεί περαιτέρω η κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή και η διάρκεια αυτής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Linz D, Gawalko M, Betz K, Hendriks JM, Lip GYH, Vinter N, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;37:100786. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100786.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, et al. 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). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NA 3rd. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016 Dec;91(12):1778-1810. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.08.022.

4. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023 Nov 30;149(1). doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
9. Franchi F, Rollini F. Switching Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Dec 9;12(23):2342-2345. doi: 10.1016/j.jcin.2019.10.017.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20). doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the

- diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
12. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8). doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
 13. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, 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.
 14. O'Neal WT, Soliman EZ, Howard G, Howard VJ, Safford MM, Cushman M, Zakai NA. Inflammation and Hemostasis in Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *Atherosclerosis*. 2015 Nov;243(1):192-197. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.009.
 15. KraleV S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6(9). doi: 10.1371/journal.pone.0024964.
 16. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. *Adv Med Sci*. 2018 Mar;63(1):30-35. doi: 10.1016/j.advms.2017.06.005.
 17. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014 Jan;16(1):6-14. doi: 10.1093/europace/eut263.
 18. Goto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al.; REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular

- outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J.* 2008 Nov;156(5):855-863.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2008.06.029.
19. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon AJ. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation.* 2000 Mar 7;101(9):969-974. doi: 10.1161/01.cir.101.9.969.
 20. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart.* 2008 Jul;94(7):867-873. doi: 10.1136/hrt.2007.134486.
 21. Fanaroff AC, Li S, Marquis-Gravel G, Giri J, Lopes RD, Piccini JP, Wang TY. Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease: A Long-Term Perspective on the Need for Combined Antithrombotic Therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14(12) doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011232.
 22. Hyman DA, Siebert V, Jia X, Alam M, Levine GN, Virani SS, Birnbaum Y. Risk Assessment of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Current Shortcomings and Future Directions. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019 Feb;33(1):105-117. doi: 10.1007/s10557-018-06849-7.
 23. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001 Jun 13;285(22):2864-2870. doi: 10.1001/jama.285.22.2864.
 24. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182,678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012 Jun;33(12):1500-1510. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488.
 25. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263-272. doi: 10.1378/chest.09-1584.
 26. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, Reynolds K, Go AS. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The

- ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc.* 2013 Jun;2(3). doi: 10.1161/JAHA.113.000250.
27. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al.; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016 May 21;37(20):1582-1590. doi:10.1093/eurheartj/ehw054.
28. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al.; GARFIELD-AF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open.* 2017 Dec 21;7(12). doi: 10.1136/bmjopen-2017-017157
29. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 18;63(10):945-953. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
30. De Luca L, Rubboli A, Lettino M, Tubaro M, Leonardi S, Casella G, et al. ANMCO position paper on antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting and/or acute coronary syndromes. *Eur Heart J Suppl.* 2022 May 18;24(Suppl C). doi: 10.1093/eurheartj/suac020.
31. Korjian S, Yeh RW, Cutlip DE. Ischemic Risk Prediction Scores: Practice-Changing or Just Practice? *J Am Coll Cardiol.* 2022 Nov 1;80(18):1748-1750. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.766.
32. Shi B, Wang HY, Liu J, Cai Z, Song C, Yin D, et al. Prognostic Value of Machine-Learning-Based PRAISE Score for Ischemic and Bleeding Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2023 Apr 4;12(7). doi: 10.1161/JAHA.122.025812.
33. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.

34. Kuo L, Chan YH, Liao JN, Chen SA, Chao TF. Stroke and Bleeding Risk Assessment in Atrial Fibrillation: Where Are We Now? *Korean Circ J*. 2021 Aug;51(8):668-680. doi: 10.4070/kcj.2021.0170.
35. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. *Am J Cardiol*. 2017 Oct 1;120(7):1139-1145. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.058.
36. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019 Aug 14;40(31):2632-2653. doi: 10.1093/eurheartj/ehz372.
37. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman JP, 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):1107-1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
38. Fiedler KA, Byrne RA, Schulz S, Sibbing D, Mehilli J, Ibrahim T, 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-TRIPLE) study. *Am Heart J*. 2014 Apr;167(4):459-465.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.01.005.
39. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016 Dec 22;375(25):2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
40. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, 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.
41. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy

- after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Mar 17;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
42. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, 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 Oct 12;394(10206):1335-1343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
 43. Smits PC, Frigoli E, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, Ozaki Y, et al.; MASTER DAPT Investigators. Abbreviated Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk With or Without Oral Anticoagulant Therapy After Coronary Stenting: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021 Oct 12;144(15):1196-1211. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056680.
 44. Andò G, Costa F. Double or triple antithrombotic therapy after coronary stenting and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2020 Mar 1;302:95-102. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.054.
 45. Gragnano F, Capolongo A, Micari A, Costa F, Garcia-Ruiz V, De Sio V, et al. Antithrombotic Therapy Optimization in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2023 Dec 23;13(1):98. doi: 10.3390/jcm13010098.
 46. Capodanno D, Di Maio M, Greco A, Bhatt DL, Gibson CM, Goette A, Lopes RD, Mehran R, Vranckx P, Angiolillo DJ. Safety and Efficacy of Double Antithrombotic Therapy With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 18;9(16). doi: 10.1161/JAHA.120.017212.
 47. Zoppellaro G, Marchese GM, Squizzato A, Denas G, Patti G, De Caterina R, Pengo V. Benefit of dual antithrombotic therapy with direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;15:1093-1104. doi: 10.1007/s11239-020-02167-8.

48. Guo W, Chen X, Hao Y, Liu Q, Peng C, Zhao L, et al. Efficacy and safety of an antithrombotic regimen for atrial fibrillation patients with acute coronary syndrome or those undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jul 1;12(13):12930-12942. doi: 10.18632/aging.103359.
49. De Rosa S, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Dual anti-thrombotic treatment with direct anticoagulants improves clinical outcomes in patients with atrial fibrillation with ACS or undergoing PCI: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 9;15(7). doi: 10.1371/journal.pone.0235511.
50. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020 Jan 1;22(1):33-46. doi: 10.1093/europace/euz259.
51. Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: a meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. *Europace*. 2020 Apr;22(4):538-546. doi: 10.1093/europace/euz345.
52. Kuno T, Ueyama H, Takagi H, Bangalore S. The risk of stent thrombosis of dual antithrombotic therapy for patients who require oral anticoagulant undergoing percutaneous coronary intervention: insights of a meta-analysis of randomized trials. *Scand Cardiovasc J*. 2022 Feb;56(1):1-3. doi: 10.1080/14017431.2021.2025264.
53. Altoukhi RM, Alshouimi RA, Al Rammah SM, Alzahrani MY, Almutairi AR, Alshehri AM, et al. Safety and efficacy of dual versus triple antithrombotic therapy (DAT vs TAT) in patients with atrial fibrillation following a PCI: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Sep 29;10(9). doi: 10.1136/bmjopen-2019-036138.
54. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF, et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing

- Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):781-783. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584.
55. Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, Goette A, Lopes RD, Oldgren J, 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). doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa116.
 56. Casula M, Fortuni F, Ferlini M, Fabris F, Oltrona Visconti L, Leonardi S. Meta-Analysis Comparing Potent Oral P2Y12 Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:231-240. doi: 10.1007/s40256-020-00429-7.
 57. Saglietto A, D'Ascenzo F, Errigo D, Leonardi S, Dewilde WJ, Conrotto F, et al. Antithrombotic strategies in patients needing oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Mar;97(4):581-588. doi: 10.1002/ccd.29192.
 58. Yang SM, Huang CJ, Chen CH, Yu WC, Sung SH, Guo CY, et al. Network meta-analysis and trial sequential analysis for atrial fibrillation patients receiving PCI or with ACS. *J Chin Med Assoc*. 2022 Jan 1;85(1):59-66. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000651.
 59. Qiu M, Liu SY, Zhou HR. Double antithrombotic therapy for prevention of bleeding and ischemic events after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 8;100(1). doi: 10.1097/MD.00000000000024188.
 60. Montalto C, Costa F, Leonardi S, Micari A, Oreglia JA, Vranckx P, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in patients with indication to oral anticoagulant therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023 Apr;9(3):220-230. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac065. Published 2022 Nov 25.
 61. Dimitriadis K, Soulaïdopoulos S, Doundoulakis I, Iliakis P, Tsiachris D, Tsioufis P, et al. A network meta-analysis of the antithrombotic strategies

- in patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary interventions: Focus on bleeding. *Hellenic J Cardiol*. 2023. doi: 10.1016/j.hjc.2023.04.004.
62. Acconcia MC, Caretta Q, Chiarotti F, Tanzilli G, Torromeo C, Pannarale G, Gaudio C. Dual vs. triple antithrombotic treatment after percutaneous coronary intervention in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis on current evidence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Nov;27(21):10716-10729. doi: 10.26355/eurev_202311_34352.
 63. Hayek A, MacDonald BJ, Marquis-Gravel G, Ackman ML, Cantor WJ, Turgeon RD. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease With Recent or Remote Events: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol Open*. 2024 Jan 11. doi: 10.1016/j.cjco.2024.01.001.
 64. Benetou DR, Varlamos C, Ktenas D, Tsiafoutis I, Koutouzis M, Bampali T, 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;35:11-20. doi: 10.1007/s10557-020-07091-4. Published 2020 Oct 9.
 65. De Luca L, Di Lenarda A, Rubboli A, Gabrielli D, Gulizia MM; MATADOR-PCI Investigators. Post-discharge antithrombotic management and clinical outcomes of patients with new-onset or pre-existing atrial fibrillation and acute coronary syndromes undergoing coronary stenting: Follow-up data of the MATADOR-PCI study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Jun;88:28-34. doi: 10.1016/j.carrev.2021.04.007. Published 2021 Apr 7.
 66. Chandrasekhar J, Baber U, Sartori S, Goel R, Nicolas J, Vogel B, et al. Antithrombotic strategy variability in atrial fibrillation and obstructive coronary disease revascularised with percutaneous coronary intervention: primary results from the AVIATOR 2 international registry. *EuroIntervention*. 2021. doi: 10.4244/EIJ-D-21-01044.
 67. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. The WOEST 2 registry: A prospective registry on antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc*

- Drugs Ther. 2022;30:302-311. doi: 10.1007/s10557-021-07245-4. Published 2022 Mar 1.
68. Kitahara H, Yamashita D, Sato T, Sakamoto N, Kanda J, Kobayashi Y. Dual antithrombotic therapy with oral anticoagulant and P2Y₁₂ inhibitors in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2023 Sep;82(3):207-214. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.06.002.
69. Nakamura M, Yanagisawa S, Saito S, et al. Clinical impact of high platelet reactivity in patients with atrial fibrillation and concomitant percutaneous coronary intervention on dual or triple antithrombotic therapy. *Cardiovasc Interv Ther*. 2023;55:667-679. doi: 10.1007/s12928-023-00853-1. Published 2023 Mar 11.
70. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, 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.
71. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan;83(1):109-279.
72. Tzeis S, Savvari P, Skiadas I, Patsilidakos S, Stamatelopoulos K, Kourouklis S, et al.; PAVE-AF study group. Right drug, wrong dosage: insights from the PAVE-AF antithrombotic study in older patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:81-88. doi: 10.1007/s11239-020-02191-8. Published 2020 Jun 9.
73. Riesinger L, Strobl C, Leistner DM, Gori T, Akin I, Mehr M, et al. Apixaban versus Phenprocoumon: Oral AntiCoagulation plus antiplatelet therapy in patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation (APPROACH-ACS-AF). Rationale and design of the prospective randomized parallel-group, open-label, blinded-endpoint, superiority, multicenter-trial of a triple therapy versus a dual therapy in patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome

- undergoing coronary stenting. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021 Aug;35:100810. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100810.
74. Greco A, Laudani C, Rochira C, Capodanno D. Antithrombotic Management in AF Patients Following Percutaneous Coronary Intervention: A European Perspective. *Interv Cardiol.* 2023 Feb 17;18. doi: 10.15420/icr.2021.30.