



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΡΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ"

ΥΠΟ

ΜΙΧΑΗΛ ΛΑΣΧΟ

ειδικευόμενο Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Μιχαήλ Παπαμιχάλης, Καρδιολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Αναπληρωματικό Μέλος:

Κωνσταντίνος Παππάς, Καρδιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Ιωαννίνων

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"Recent Data on the Administration of Triple Antithrombotic Therapy in Coronary Artery Disease: A Literature Review"

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract	7
Συντομογραφίες – Abbreviations	8
Εισαγωγή.....	10
Μεθοδολογία.....	12
Κεφάλαιο Ι.....	13
Στεφανιαία Νόσος	13
1.1 Ορισμός – Επιδημιολογικά στοιχεία	14
1.2 Παράγοντες Κινδύνου	15
1.3 Πρόγνωση	16
1.4 Σταθερή Στεφανιαία Νόσος.....	17
1.5 Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα	18
1.5.1 Ασταθής Στεφανιαία	18
1.5.2 Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο χωρίς ανάρση του ST	19
1.5.3 Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο με ανάρση του ST	20
1.6 Αντιμετώπιση.....	21
Κεφάλαιο ΙΙ.....	23
Αντιθρομβωτική Αγωγή.....	23
2.1 Εισαγωγικά Στοιχεία	24
2.2 Αντισταθμιστική αγωγή	25
2.2.1 Ασπιρίνη	25
2.2.2 Κλοπιδογρέλη	26
2.2.3 Πρασουγρέλη.....	26
2.2.4 Τικαγρελόλη.....	26
2.3 Αντιπηκτική αγωγή	27
2.3.1 Ενέσιμα αντιπηκτικά.....	27
2.3.1.1 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη	27
2.3.1.2 Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη	28

2.3.2 Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή	28
2.3.2.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.....	28
2.3.2.2 Νταμπιγκατράνη.....	28
2.3.2.3 Ριβαροξαμπάνη.....	29
2.3.2.4 Απιξαμπάνη.....	29
2.3.2.5 Ενδοξαμπάνη	29
2.4 Διπλή Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή	29
2.5 Τριπλή Αντιθρομβωτική Αγωγή	31
2.6 Αιμορραγικός Κίνδυνος.....	32
2.7 Διαστρωμάτωση κινδύνου - Scoring Systems.....	32
Κεφάλαιο III.....	35
Κολπική Μαρμαρυγή και Στεφανιαία Νόσος.....	35
3.1 Εισαγωγικά στοιχεία	36
3.2 Ορισμός – Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	37
3.3 Τύποι Κολπικής Μαρμαρυγής.....	38
3.4 Προδιαθεσικοί Παράγοντες	39
3.5 Διαστρωμάτωση κινδύνου	40
3.6 Η εφαρμογή της TAT	41
3.7 Κατευθυντήριες οδηγίες και θεραπευτικοί αλγόριθμοι	43
Κεφάλαιο IV	45
Προσθετικές βαλβίδες και Στεφανιαία Νόσος	45
4.1 Εισαγωγικά Στοιχεία	46
4.2 Θρομβοεμβολικός και Αιμορραγικός Κίνδυνος.....	46
4.3 Συνύπαρξη Στεφανιαίας Νόσου και βαλβιδοπάθειας	48
4.4 Η εφαρμογή της Τριπλής Αντιθρομβωτικής Αγωγής	49
4.5 Τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες	50
4.6 Κλινικά Διλήμματα	52
Κεφάλαιο V	54
Φλεβοθρομβοεμβολική Νόσος και Στεφανιαία Νόσος	54
5.1 Εισαγωγικά Στοιχεία	55
5.2 Παθοφυσιολογία και φαρμακευτική αντιμετώπιση	55

5.3 Συνύπαρξη φλεβοθρομβοεμβολικής και στεφανιαίας νόσου	57
5.4 Θεραπευτικοί Στόχοι	58
5.5 Η χρήση της Τριπλής Αντιθρομβωτικής Αγωγής.....	59
5.6 Κατευθυντήριες Οδηγίες	60
5.7 Συμπερασματικές Παρατηρήσεις	62
Κεφάλαιο VI	64
Μεγάλες Κλινικές Μελέτες	64
6.1 Εισαγωγικά στοιχεία	65
6.2 PIONEER AF-PCI.....	65
6.3 RE-DUAL PCI.....	67
6.4 AUGUSTUS	68
6.5 ENTRUST-AF PCI.....	70
6.6 Μετα-αναλύσεις και αναδυόμενα δεδομένα.....	72
6.7 Κριτική σύγκριση και επιπτώσεις στην κλινική πρακτική	74
Κεφάλαιο VII	77
Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές	77
Βιβλιογραφία	81

Περίληψη

Η Στεφανιαία Νόσος, ως η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως εντός των τελευταίων δεκαετιών, αποτελεί καθημερινό κομμάτι της καρδιολογικής πρακτικής. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο αντιμετωπίζονται στην καθ' ημέρα πράξη με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, ενώ ένας μεγάλος αριθμός εξ' αυτών χρήζει επεμβατικής αντιμετώπισης με αγγειοπλαστική ή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας των εν λόγω ασθενών είναι η αντιθρομβωτική αγωγή, είτε στη μορφή μονοθεραπείας, είτε με τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Παρόλα αυτά η παρουσία συνοσηροτήτων, όπως η κολπική μαρμαρυγή, η παρουσία μεταλλικών βαλβίδων και η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, είναι συνήθης σε αυτούς τους ασθενείς και περιπλέκει τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας, καθώς αυξάνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο τον οποίο αντιμετωπίζουν. Έτσι γεννάται η ανάγκη για χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας και πιο συγκεκριμένα τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής. Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι να καταγραφούν τα νεότερα δεδομένα σχετικά με τις ενδείξεις και τους περιορισμούς στη χορήγηση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσες παθήσεις.

Λέξεις Κλειδιά: στεφανιαία νόσος, επεμβατική αντιμετώπιση, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αντιθρομβωτική αγωγή, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, κολπική μαρμαρυγή, μεταλλική βαλβίδα, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή

Abstract

Coronary artery disease, as the leading cause of death worldwide over the past decades, represents a daily challenge in cardiology practice. Patients with coronary artery disease are managed in routine clinical care with pharmacological therapy, while a considerable number require interventional treatment, including revascularization through coronary artery bypass grafting. Antithrombotic therapy is an integral part of the management of these patients, administered either as monotherapy or as dual antiplatelet therapy. However, the frequent coexistence of comorbidities such as atrial fibrillation, mechanical prosthetic valves, and venous thromboembolism is common in this patient population and complicates the determination of the optimal therapeutic approach, as it further increases their thromboembolic risk. This reality creates the need for combined treatment strategies, most notably triple antithrombotic therapy. The aim of this systematic literature review is to present the latest evidence regarding the indications and limitations of triple antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and coexisting conditions.

Keywords: coronary artery disease, interventional treatment, coronary artery bypass grafting, antithrombotic therapy, dual antiplatelet therapy, atrial fibrillation, mechanical valve, venous thromboembolism, triple antithrombotic therapy

Συντομογραφίες – Abbreviations

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

ΟΣΣ: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

ΕΛΣΤΑΤ: Ελληνική Στατιστική Αρχή

ΦΘΕ/ ΦΘΕΝ: φλεβοθρομβοεμβολική νόσος

ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ACEi: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης

ARBs: αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης

CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη

DAPT: διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

STEMI: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST

NSTEMI: οξύ μη διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου

STE-ACS: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ανάσπαση του ST

N-STE-ACS: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST

LBBB: αποκλεισμός αριστερού σκέλους

PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση

ARNi: υποδοχέας αγγειοτενσίνης – αναστολέας νεπριλυσίνης

SGLT₂: αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης νατρίου τύπου 2

DOAC: απευθείας δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

OAC: από του στόματος αντιπηκτικά

UFH: μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

LMWH: μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη

ASA: acetylsalicylic acid/ ασπιρίνη

COX-1: κυκλοοξυγενάση-1

ADP: διφωσφορική αδενοσίνη

CYP450: κυτόχρωμα P450

P2Y₁₂: πρωτεϊνικός υποδοχέας

TIA: παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

HIT: heparin induced thrombocytopenia

APS: αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Stent: ενδοστεφανιαίος νάρθηκας

TAT: τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή

aPTT: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

INR: international normalized ratio

SSRi: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία

ACC/AHA: Αμερικάνικο Κολέγιο Καρδιολογίας/ Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία

PPI: αναστολέας αντλίας πρωτονίων

SAVR: surgical aortic valve replacement

TAVI: transcatheter aortic valve implantation

PE: πνευμονική εμβολή

CTPA: αξονική πνευμονική αγγειογραφία

Duplex, Triplex: υπερηχογράφημα αγγείων

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

LAD: πρόσθιος κατιόντας

Εισαγωγή

Η αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί έναν από τους θεμέλιους λίθους της σύγχρονης καρδιολογικής πρακτικής, καθώς η πλειονότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων σχετίζεται άμεσα με την ενεργοποίηση πηκτικών μηχανισμών. Η εφαρμογή αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής θεραπείας, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό, έχει αποδειχθεί καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη τόσο των αρτηριακών όσο και των φλεβικών θρομβωτικών συμβαμάτων. Παράλληλα η εξέλιξη των φαρμακευτικών επιλογών, όπως οι αναστολείς του υποδοχέα $P2Y_{12}$, τα απευθείας δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, αλλά και τα μικρού μοριακού βάρους ηπαρινικά σκευάσματα, έχει εμπλουτίσει σημαντικά το θεραπευτικό οπλοστάσιο καθιστώντας τη διαχείριση των ασθενών πιο αποτελεσματική αλλά και πιο πολύπλοκη.

Ιδιαίτερη πρόκληση προκύπτει σε κλινικά σενάρια όπου συνυπάρχουν καταστάσεις που απαιτούν ταυτόχρονη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή, όπως για παράδειγμα η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής ή φλεβοθρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενή με στεφανιαία νόσο που έχει υποβληθεί σε αγγειοπλαστική, ή η εμφύτευση προσθετικής καρδιακής βαλβίδας σε άτομο με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η καθιερωμένη στρατηγική είναι η χορήγηση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, η οποία περιλαμβάνει έναν από του στόματος αντιπηκτικό παράγοντα, έναν αναστολέα του υποδοχέα $P2Y_{12}$ και την ασπιρίνη. Παρότι η συγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή προσφέρει τη μέγιστη προστασία έναντι των θρομβωτικών επιπλοκών, συνδέεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και απαιτεί προσεκτική προσέγγιση.

Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή κατέχει ιδιαίτερη θέση στη σύγχρονη κλινική πράξη, καθώς αφορά μεγάλο αριθμό ασθενών με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσες ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή. Η χρήση της επιτρέπει τη μέγιστη δυνατή ισχαιμική προστασία, όμως συνοδεύεται από σημαντικά αιμορραγικά συμβάματα τα οποία επηρεάζουν άμεσα την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής. Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια εξακολουθούν να υπάρχουν κενά στη γνώση σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια

και τον ακριβή συνδυασμό φαρμάκων, γεγονός που δημιουργεί την ανάγκη για περαιτέρω τεκμηρίωση και σαφήνεια στις θεραπευτικές στρατηγικές.

Η σύγχρονη επιστημονική βιβλιογραφία έχει αναδείξει πληθώρα δεδομένων από κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις και μητρώα ασθενών, τα οποία επιδιώκουν να καθορίσουν το ιδανικό σχήμα, τη διάρκεια και τη σύνθεση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτές τις σύνθετες καταστάσεις. Ωστόσο εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά ερωτήματα και διλήμματα, κυρίως αναφορικά με τη χρονική διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής, την επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού, τον ρόλο των ισχυρότερων αναστολέων του P2Y₁₂, καθώς και τη διαχείριση ειδικών πληθυσμών όπως οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι ηλικιωμένοι, ή εκείνοι με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες.

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία έχει ως στόχο την κριτική ανασκόπηση της νεότερης βιβλιογραφίας που αφορά τη χρήση της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, με έμφαση στην εφαρμογή της σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, φλεβοθρομβοεμβολική νόσο ή προσθετικές βαλβίδες, καθώς και στα δεδομένα που προκύπτουν από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες και τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπλέον, αποσκοπεί στην ανάδειξη των υφιστάμενων ελλείψεων στη βιβλιογραφία και των ερευνητικών ερωτημάτων που παραμένουν ανοιχτά. Μέσα από αυτή την ανασκόπηση, επιδιώκεται η διαμόρφωση ενός τεκμηριωμένου και εξατομικευμένου θεραπευτικού πλαισίου, το οποίο θα μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία αποτελεί απλή ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Για την ανάλυση της βασικής ορολογίας και του θεωρητικού πλαισίου χρησιμοποιήθηκαν κλασικά συγγράμματα καρδιολογίας, όπως τα Braunwald's Heart Disease και Griffin's Manual of Cardiovascular Medicine. Επιπλέον αξιοποιήθηκαν οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Η αναζήτηση βιβλιογραφικών πηγών πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed και UpToDate για το χρονικό διάστημα 2010–2024, με λέξεις-κλειδιά όπως triple antithrombotic therapy, atrial fibrillation, coronary artery disease, prosthetic valves, venous thromboembolism. Συμπεριλήφθηκαν άρθρα στην αγγλική γλώσσα που αφορούσαν κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και κατευθυντήριες οδηγίες. Εξαιρέθηκαν άρθρα που αλληλοεπικαλύπτονταν, με ανεπαρκή μεθοδολογική τεκμηρίωση ή εκτός του καθορισμένου χρονολογικού πλαισίου.

Κεφάλαιο Ι

Στεφανιαία Νόσος

1.1 Ορισμός – Επιδημιολογικά στοιχεία

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελεί μία εκ των σημαντικότερων εκφάνσεων της καρδιαγγειακής παθολογία. Είναι από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως και προκύπτει από τη συσσώρευση αθηρωματικού υλικού εντός του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών η οποία οδηγεί σε μερική ή πλήρη απόφραξή τους [1,2]. Αποτέλεσμα της αθηρωσκληρωτικής αυτής διαδικασίας είναι η διαταραχή της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο και η πρόκληση ισχαιμίας [1]. Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να είναι προοδευτική ή να εμφανιστεί αιφνίδια ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ανάλογα με τη φύση και τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας [1].

Σε παγκόσμια κλίμακα η ΣΝ αποτελεί σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) την πρώτη αιτία θανάτου και αναπηρίας τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες [4]. Το έτος 2010 διαπιστώθηκαν περίπου 17 εκατομμύρια θάνατοι οι οποίοι αποδίδονται σε καρδιαγγειακή νόσο, ένας αριθμός ο οποίος αντιστοιχεί στο 32% των συνολικών θανάτων της χρονιάς [4]. Αξίζει να σημειωθεί πως τα τελευταία χρόνια ο αριθμός των θανάτων που προκύπτουν από ΣΝ έχει μειωθεί στις ανεπτυγμένες χώρες [6,9]. Στην Ευρώπη η μείωση των θανάτων αφορά κυρίως τις χώρες του βόρειου και δυτικού τμήματός της [6].

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν την Ελλάδα είναι σχετικά πιο περιορισμένα. Τα έτη 2003-2004 η μελέτη GRECS παρουσίασε την επίπτωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), συγκαταλέγοντας συνολικά 2.172 ασθενείς με ΟΣΣ σε 6 νοσοκομεία της χώρας [10]. Η ετήσια επίπτωση της νόσου υπολογίστηκε σε 22,6 ανά 10.000 άτομα (34/10.000 άνδρες και 11/10.000 γυναίκες) [10]. Παράλληλα η μέση ηλικία των ανδρών ασθενών ήταν μεγαλύτερη εκείνης των γυναικών ασθενών (65 ± 13 ετών οι άνδρες και 62 ± 11 ετών οι γυναίκες) [10]. Σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ) για το έτος 2020 οι θάνατοι στην Ελλάδα που αποδόθηκαν σε ΚΑΝ, όντας οι περισσότεροι, υπολογίστηκαν στους 31.275 με το συνολικό αριθμό θανάτων να ανέρχεται στους 131.025 [5].

Η επιδημιολογική κατανομή της νόσου επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ενώ η υιοθέτηση του

δυτικού τρόπου ζωής (καθιστική ζωή, ανθυγιεινή διατροφή, κάπνισμα) συμβάλλουν στην επίπτωση της νόσου [1,2,6,9].

1.2 Παράγοντες Κινδύνου

Η στεφανιαία νόσος είναι μια πολυπαραγοντική πάθηση, η εμφάνιση και η εξέλιξη της οποίας επηρεάζεται από ένα ευρύ φάσμα παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι μπορούν να διαχωριστούν σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους [1–3,6,9]. Η αναγνώριση και η κατανόησή τους είναι θεμελιώδους σημασίας για την πρόληψη και την έγκαιρη παρέμβαση [1,2].

Μεταξύ των μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, εξέχουσα θέση κατέχει η ηλικία, καθώς η επίπτωση της νόσου αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο των ετών, ιδίως μετά την ηλικία των 55 ετών στους άνδρες και των 65 στις γυναίκες [1,3,6]. Το αρσενικό φύλο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε νεαρότερες ηλικίες, ενώ μετά την εμμηνόπαυση η διαφορά αυτή μειώνεται [6,9]. Επιπλέον, το θετικό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου – ως επί το πλείστον σε συγγενείς πρώτου βαθμού που εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αιφνίδιο θάνατο σε ηλικία <55 ετών για άνδρες ή <65 ετών για γυναίκες – αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη [6,9].

Τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αποτελούν η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καθιστικός τρόπος ζωής, το κάπνισμα και η ανθυγιεινή διατροφή [1–3,6]. Η δυσλιπιδαιμία, και ειδικά η αυξημένη LDL χοληστερόλη, είναι άμεσα εμπλεκόμενη στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης, ενώ η υπέρταση προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αύξηση της μηχανικής καταπόνησης των αρτηριών [1,2,6]. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μέσω της μεταβολικής δυσρύθμισης και της επιτάχυνσης της αθηρωματικής διαδικασίας, επιβαρύνει πολλαπλά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [6,9]. Η παχυσαρκία, και ιδιαίτερα η κεντρικού τύπου (κοιλιακή), συνδέεται με μεταβολικό σύνδρομο και αυξημένη φλεγμονώδη δραστηριότητα [1,3]. Η προσπάθεια ελέγχου και τροποποίησης των συγκεκριμένων παραγόντων συνιστά τον κύριο στόχο στο κομμάτι της πρόληψης της ΣΝ [1,2,11].

Επιπλέον, η παρουσία χρόνιου στρες, η ψυχοκοινωνική απομόνωση, η κατάθλιψη και η έλλειψη υποστήριξης έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες που όχι μόνο συντελούν στην εμφάνιση της νόσου, αλλά επηρεάζουν και την πορεία και την πρόγνωση μετά από ένα οξύ καρδιαγγειακό συμβάν [1,2,6].

1.3 Πρόγνωση

Η πρόγνωση των ασθενών με ΣΝ εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, με το ποσοστό της ετήσιας θνητότητας να υπολογίζεται στο 3.2% [1–3,6]. Εξαρτάται άμεσα από τη σοβαρότητα και την πολυπλοκότητα της νόσου, τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, την ύπαρξη συνοσηροτήτων και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και το βαθμό ανοχής των ασθενών στην κόπωση [1,2,6]. Η νόσος των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί μια προοδευτική νόσο, ανάλογη του αθροιστικού φορτίου αθηρωμάτωσης, η παρουσία της οποίας μπορεί να είναι ακόμα και σιωπηλή [1,3,9].

Η αξιολόγηση της πρόγνωσης των ασθενών με ΣΝ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική προσέγγισή τους, καθότι βοηθά στον διαχωρισμό τους σε ομάδες χαμηλότερου και υψηλότερου κινδύνου [6,9]. Για τους ασθενείς που συγκαταλέγονται στην ομάδα υψηλότερου κινδύνου, η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση δύναται να είναι πιο επιθετική, κάτι που συχνά αποτελεί βήμα σωτήριο για την έκβασή τους [2,3].

Η σύγχρονη καρδιολογία έχει στη διάθεσή της προγνωστικά μοντέλα και σκορ κινδύνου που επιτρέπουν τη σταδιοποίηση και την καθοδήγηση της θεραπείας. Το GRACE score [12], το TIMI score [13,14] και το SCORE2 [11] αποτελούν εργαλεία που έχουν καταστεί αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής καρδιολογικής πρακτικής. Δύνανται να παρέχουν εκτίμηση για την πιθανότητα καρδιαγγειακής θνητότητας και εμφάνισης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, λαμβάνοντας υπόψη δημογραφικά στοιχεία, κλινικά και βιοχημικά δεδομένα.

1.4 Σταθερή Στεφανιαία Νόσος

Η σταθερή στεφανιαία νόσος αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία η αθηροσκληρωτική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών προκαλεί μεν ισχαιμία του μυοκαρδίου, αλλά με προβλέψιμη και σταθερή κλινική έκφραση, χωρίς αιφνίδιες μεταβολές ή επιδείνωση της συμπτωματολογίας [1–3,6,9]. Κύριο χαρακτηριστικό της είναι η σταθερού τύπου στηθάγχη, δηλαδή το θωρακικό άλγος συσφιγκτικού χαρακτήρα, το οποίο εμφανίζεται κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης και υποχωρεί με την ανάπαυση ή με τη χορήγηση νιτρωδών [1–3].

Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει πρωτίστως τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού. Αξιοσημείωτη βοήθεια στην αξιολόγηση του ασθενούς προσφέρει η χρήση μη επεμβατικών απεικονιστικών δοκιμασιών όπως η δοκιμασία κόπωσης, η αξονική στεφανιογραφία, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου και το δυναμικό υπερηχογράφημα [1,6]. Η προγνωστική αξία της κάθε μεθόδου διαφέρει. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή σε εκείνους με μη διαγνωστικές δοκιμασίες ισχαιμίας, ενδείκνυται η διενέργεια στεφανιογραφίας, σκοπεύοντας στην ακριβή εκτίμηση της ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων και την αξιολόγηση των στενώσεων που παρουσιάζουν [6,9].

Η φαρμακευτική αγωγή αποτελεί τον θεμέλιο λίθο της θεραπείας και στοχεύει αφενός στη βελτίωση των συμπτωμάτων και αφετέρου στη μακροπρόθεσμη πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων [1–3,6,9]. Βασικά θεραπευτικά μέσα αποτελούν οι β-αναστολείς, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, τα νιτρώδη, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACEi) ή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), καθώς και οι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες όπως οι στατίνες [1,2,6,9]. Σε όλους τους ασθενείς συνιστάται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με πρώτη επιλογή την ασπιρίνη, ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις χρησιμοποιείται κλοπιδογρέλη [6,9]. Η θεραπεία συνοδεύεται από αυστηρή τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας και διατροφική αναπροσαρμογή [6,9].

Η επιλογή επεμβατικής αντιμετώπισης με αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) βασίζεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως η έκταση της ισχαιμίας, η συμμετοχή του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας, η ύπαρξη

διαβήτη και η λειτουργία της αριστερής κοιλίας [6,9]. Η σύγχρονη προσέγγιση αφορά ένα εξατομικευμένο για τον κάθε ασθενή μοντέλο, δίνοντας έμφαση στη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής [1,2,6,9].

1.5 Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο

1.5.1 Ασταθής Στηθάγχη

Η ασταθής στηθάγχη χαρακτηρίζεται από την πρόσφατη επιδείνωση του στηθαγγικού πόνου, είτε ως αύξηση της συχνότητας και έντασης των επεισοδίων, είτε ως εμφάνιση στηθάγχης σε ηρεμία ή κατά ελάχιστη κόπωση. Αντανακλά πιθανή αποσταθεροποίηση αθηρωματικής πλάκας, η οποία οδηγεί σε παροδική απόφραξη του αγγείου από θρόμβο χωρίς όμως ακόμη να έχει επέλθει νέκρωση του μυοκαρδίου [1–3,7].

Το κύριο χαρακτηριστικό της ασταθούς στηθάγχης είναι η απουσία ενζυμικής αύξησης των δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνης ή CK-MB), γεγονός που τη διαφοροποιεί από το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ενδέχεται να καταγράφονται μη ειδικές αλλοιώσεις, όπως αναστροφή κυμάτων T ή και ελάσσονες κατασπάσεις του ST. Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό, την κλινική εικόνα και την απουσία ενζυμικής τεκμηρίωσης νέκρωσης, ενώ η διαστρωμάτωση κινδύνου πρέπει να είναι άμεση και προσεκτική [1–3,7].

Η ασταθής στηθάγχη συνιστά προαναγγελία επικείμενου εμφράγματος, με κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως. Για τον λόγο αυτό η θεραπευτική προσέγγιση είναι παρόμοια με αυτή του οξέος μη διατοιχωματικού εμφράγματος. Περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής διπλού σχήματος (DAPT), αντιπηκτικής κάλυψης, β-αναστολέων, στατινών, καθώς και νιτρωδών κατά περίπτωση [7].

Η εκτίμηση της ανάγκης για πρώιμη επεμβατική στρατηγική μέσω στεφανιογραφίας εξαρτάται από την παρουσία παραγόντων υψηλού κινδύνου (π.χ. υποτροπιάζουσα στηθάγχη, σημαντικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, μειωμένο κλάσμα εξώθησης). Η αποτυχία σταθεροποίησης της

κλινικής εικόνας με φαρμακευτική αγωγή αποτελεί απόλυτη ένδειξη για επεμβατική αντιμετώπιση [7].

Η πρώιμη αναγνώριση και επιθετική αντιμετώπιση της ασταθούς στηθάγχης μπορεί να προλάβει την εξέλιξή της σε έμφραγμα μυοκαρδίου και να μειώσει τη συνολική καρδιαγγειακή θνητότητα [7].

1.5.2 Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST

Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI-ACS) προκύπτει από τη μερική ή διαλείπουσα απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, ως αποτέλεσμα ρήξης ή διάβρωσης αθηρωματικής πλάκας και επακόλουθης ενεργοποίησης του θρομβωτικού μηχανισμού [1–3,7].

Η διαγνωστική διαφοροποίηση μεταξύ ασταθούς στηθάγχης και οξέος μη διατοχωματικού εμφράγματος του μυοκαρδίου (NSTEMI) βασίζεται στην παρουσία ή απουσία μυοκαρδιακής νέκρωσης, όπως καταγράφεται από την αύξηση των καρδιοειδικών δεικτών. Στην ασταθή στηθάγχη οι δείκτες παραμένουν φυσιολογικοί, ενώ στο NSTEMI παρατηρείται ενζυμική κίνηση, γεγονός που υποδηλώνει βλάβη του μυοκαρδιακού ιστού [7].

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να παρουσιάζει κατασπάσεις του ST, αναστροφή των κυμάτων T ή να είναι φυσιολογικό. Η κλινική εικόνα είναι συνήθως έντονη, με επίμονο στηθαγχικό πόνο [7]. Η εκτίμηση του κινδύνου για μελλοντικά συμβάματα γίνεται με εργαλεία όπως το GRACE score, το οποίο συνεκτιμά παραμέτρους όπως η ηλικία, η αρτηριακή πίεση, η νεφρική λειτουργία, οι δείκτες νέκρωσης και η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [12].

Η θεραπευτική στρατηγική περιλαμβάνει σταθεροποίηση της αιμοδυναμικής κατάστασης, φάρμακα κατά της ισχαιμίας (β-αναστολείς, νιτρώδη), υπολιπιδαιμική αγωγή με υψηλής έντασης στατίνες, και κυρίως αντιθρομβωτική αγωγή. Αυτή περιλαμβάνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και αντιπηκτική αγωγή [7].

Ενδεδειγμένη κρίνεται η διενέργεια στεφανιογραφίας και πιθανής αγγειοπλαστικής της ένοχης βλάβης, συνήθως εντός 24–72 ωρών από την προσέλευση [7].

Η πρόγνωση του NSTEMI-ACS εξαρτάται από τον βαθμό της μυοκαρδιακής βλάβης, την ανταπόκριση στη θεραπεία, την παρουσία συνοδών νοσημάτων και την έγκαιρη επεμβατική παρέμβαση [7,12].

1.5.3 Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο με ανάσπαση του ST

Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) αποτελεί την πιο επείγουσα μορφή της στεφανιαίας νόσου και αντιστοιχεί κατά κανόνα σε οξύ διατοίχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI). Προκαλείται από υπολική/ολική και παρατεταμένη απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας, συνήθως λόγω ρήξης ή διάβρωσης αθηρωματικής πλάκας και ταχείας δημιουργίας θρόμβου, γεγονός που οδηγεί σε εκτεταμένη και μη αναστρέψιμη νέκρωση του μυοκαρδίου εάν δεν αποκατασταθεί άμεσα η αιμάτωση [1–3,8].

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από έντονο, παρατεταμένο οπισθοστερνικό άλγος με συχνή αντανάκλαση στη ράχη, τον τράχηλο και τα άνω άκρα, καθώς και συνοδό δύσπνοια, εφίδρωση και ναυτία. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποκαλύπτει ανάσπαση του ST διαστήματος σε τουλάχιστον δύο συνεχόμενες απαγωγές ή εμφάνιση νέου αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB) με ισχαιμική σημειολογία [8]. Οι δείκτες νέκρωσης, όπως η τροπονίνη και η CK-MB, αυξάνονται σημαντικά, επιβεβαιώνοντας τη μυοκαρδιακή βλάβη [8].

Η προτεραιότητα στη διαχείριση του STEMI είναι η επείγουσα επαναιμάτωση του ισχαιμούντος μυοκαρδίου. Η μέθοδος εκλογής είναι η πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (primary PCI), η οποία ιδανικά διενεργείται εντός 90 λεπτών από την πρώτη ιατρική επαφή (door-to-balloon time) [8]. Σε περιπτώσεις όπου δεν είναι εφικτή η έγκαιρη προσπέλαση σε αιμοδυναμικό εργαστήριο, ενδείκνυται η χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας, ακολουθούμενη από στεφανιογραφία [8].

Η φαρμακευτική υποστήριξη περιλαμβάνει τη χορήγηση ασπιρίνης και αναστολέα P2Y₁₂, αντιπηκτική αγωγή, καθώς και β-αναστολέων, στατινών,

νιτρωδών και αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς [8]. Η στενή παρακολούθηση επί τηλεμετρίας σε στεφανιαίες μονάδες κρίνεται απαραίτητη για τις πρώτες ώρες νοσηλείας, με στόχο την έγκαιρη αναγνώριση πιθανών επιπλοκών όπως καρδιογενής καταπληξία, αρρυθμίες ή μηχανικές επιπλοκές (ρήξη μυοκαρδίου, ανεπάρκεια μιτροειδούς λόγω ρήξης θηλοειδούς μυός) [1–3,8].

Η πρόγνωση του STEMI εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον χρόνο επαναιμάτωσης, την έκταση της βλάβης, τη συμμετοχή του στελέχους ή του πρόσθιου κατιόντος, τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και την επιτυχή ανακατασκευή του αγγείου [8].

1.6 Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου αποτελεί εξατομικευμένη θεραπευτική στρατηγική, η οποία αποσκοπεί στη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων, την πρόληψη των επιπλοκών και τη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Η θεραπευτική παρέμβαση οφείλει να προσαρμόζεται τόσο στη φάση της νόσου (σταθερή ή οξεία), όσο και στο προφίλ κινδύνου, την κλινική κατάσταση και τις συνοσηρότητες του ασθενούς [1–3,6,7,9].

Η φαρμακευτική αγωγή συνιστά αναπόσπαστο κομμάτι της αντιμετώπισης σε όλα τα στάδια της νόσου. Στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, η αγωγή στοχεύει αφενός στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και αφετέρου στη μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη, ενώ σημαντικός κρίνεται ο έλεγχος των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Σε επιλεγμένους ασθενείς εξετάζεται και η προσθήκη αναστολέων SGLT2 ή αναστολέων του ενζύμου neprilysin (ARNIs), όταν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια [1,2,9].

Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, η θεραπευτική στρατηγική αποκτά επείγοντα χαρακτήρα. Η αντιθρομβωτική αγωγή με DAPT αποτελεί τον βασικό πυλώνα, ενώ η προσθήκη αντιπηκτικής θεραπείας συμβάλλει στην πρόληψη της επέκτασης του θρόμβου. Παράλληλα χρησιμοποιούνται β-αναστολείς, στατίνες, ACEi ή ARBs, και νιτρώδη, ανάλογα με την κλινική παρουσίαση και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους [7,8].

Η επεμβατική προσέγγιση κατέχει κεντρικό ρόλο στη σύγχρονη διαχείριση, είτε μέσω διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI), είτε μέσω CABG. Στο STEMI, η πρωτογενής αγγειοπλαστική αποτελεί τη θεραπεία εκλογής και οφείλει να διενεργείται το ταχύτερο δυνατόν. Στο NSTEMI και την ασταθή στηθάγχη, η ένδειξη για στεφανιογραφία και ενδεχόμενη παρέμβαση βασίζεται στην εκτίμηση του κινδύνου, την κλινική εικόνα και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή [6–8].

Η μακροχρόνια παρακολούθηση και η δευτερογενής πρόληψη είναι απαραίτητες για την αποτροπή επαναλαμβανόμενων επεισοδίων. Περιλαμβάνουν την τροποποίηση του τρόπου ζωής, τη συνεχή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου, τη διατήρηση της αντιαιμοπεταλιακής και υπολιπιδαιμικής αγωγής, καθώς και τη συμμετοχή του ασθενούς σε προγράμματα καρδιολογικής αποκατάστασης [6,9].

Η επιτυχής αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου προϋποθέτει την ολιστική αξιολόγηση του ασθενούς και την ευέλικτη προσαρμογή της θεραπείας στην πορεία της νόσου, ενισχύοντας έτσι τη μακροχρόνια επιβίωση και τη λειτουργική αυτονομία του [1–3,6,9].

Κεφάλαιο II

Αντιθρομβωτική Αγωγή

2.1 Εισαγωγικά Στοιχεία

Η αντιθρομβωτική αγωγή συνιστά τον ακρογωνιαίο λίθο της πρόληψης και της θεραπείας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, με εφαρμογή τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη θρομβωτικών συμβαμάτων (1–3,15). Βασίζεται σε δύο κύριους θεραπευτικούς άξονες: την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία στοχεύει στη διακοπή της ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, καθώς και την αντιπηκτική αγωγή, η οποία παρεμβαίνοντας στον καταρράκτη της πήξης προλαμβάνει τη δημιουργία και την επέκταση ενδοαγγειακών θρόμβων (15,16,19). Η επιλογή του κατάλληλου σχήματος, η διάρκεια της αγωγής και η σύνθεσή της εξαρτώνται από το είδος της υποκείμενης νόσου, το ισχαιμικό και αιμορραγικό προφίλ του ασθενούς και τις ενδείξεις ή αντενδείξεις κάθε φαρμακευτικής κατηγορίας (16,18–20).

Η πρόοδος της φαρμακολογίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη ισχυρότερων και ταχύτερα δρώντων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη (24,25), καθώς και νεότερων απευθείας δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs), τα οποία υπερέχουν σε πολλούς τομείς έναντι των παραδοσιακών ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (15,16,19). Παράλληλα, διατηρούνται στο θεραπευτικό προσκήνιο και τα ενέσιμα αντιπηκτικά, όπως η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) και οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (LMWH), που αποτελούν εργαλεία πρώτης γραμμής σε οξείες φάσεις και επεμβατικά περιβάλλοντα (15,20).

Η επιλογή μεταξύ μονοθεραπείας, DAPT, διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (αντιπηκτικό + ένα αντιαιμοπεταλιακό) ή τριπλής αγωγής αποτελεί σύνθετη διαδικασία, η οποία βασίζεται στη διαστρωμάτωση κινδύνου και τις κατευθυντήριες οδηγίες (16,18–20,27). Η κατανόηση των επιμέρους φαρμάκων, των μηχανισμών δράσης, των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών και των ενδείξεών τους είναι απαραίτητη για την ορθολογική και ασφαλή χρήση της αντιθρομβωτικής αγωγής (1–3,15–20).

2.2 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί θεμέλιο της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (1–3,19–22). Τα αιμοπετάλια παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωματικής πλάκας και στην ενεργοποίηση του θρομβωτικού μηχανισμού. Η παρέμβαση στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων περιορίζει σημαντικά τον κίνδυνο σχηματισμού αρτηριακών θρόμβων και συνιστά βασικό πυλώνα τόσο στην πρωτογενή πρόληψη σε υψηλού κινδύνου ασθενείς όσο και στη δευτερογενή πρόληψη μετά από αγγειακό συμβάν ή επεμβατική παρέμβαση (21–23,27).

Οι βασικοί εκπρόσωποι των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είναι η ασπιρίνη και οι αναστολείς του υποδοχέα $P2Y_{12}$ (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) (21–25). Οι κατηγορίες αυτές διαφέρουν ως προς τον μηχανισμό δράσης, τη φαρμακοκινητική, την ταχύτητα και την ένταση της αναστολής, καθώς και το προφίλ ασφάλειας (22–25,31).

2.2.1 Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) αποτελεί το πιο παλαιό και μελετημένο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, με καθιερωμένη θέση στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Δρα μέσω μη αναστρέψιμης αναστολής της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1), με αποτέλεσμα την καταστολή της σύνθεσης θρομβοξανής A_2 , ενός ισχυρού προαγωγού της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της αγγειοσύσπασης (1–3,15). Η δράση της είναι μη αναστρέψιμη και διαρκεί καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του αιμοπεταλίου (~7–10 ημέρες).

Η ασπιρίνη χρησιμοποιείται ευρέως σε χαμηλές δόσεις (75–100 mg/ημέρα), οι οποίες επαρκούν για αντιαιμοπεταλιακή δράση με καλό προφίλ ασφάλειας. Αν και έχει αποδειχθεί μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ορισμένους πληθυσμούς, η συνολική της συμβολή στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι αδιαμφισβήτητη (21). Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί η γαστρεντερική αιμορραγία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους ή λήψης ΜΣΑΦ (15,17).

2.2.2 Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προφάρμακο, το οποίο μεταβολίζεται διαμέσου του ήπατος και ασκεί μη αναστρέψιμη αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂ της ADP στα αιμοπετάλια. Η αποτελεσματικότητά της επηρεάζεται από πολυμορφισμούς των ενζύμων του κυτοχρώματος CYP450, κυρίως του CYP2C19, οδηγώντας σε διακύμανση της κλινικής ανταπόκρισης (1–3).

Παρουσιάζει ευνοϊκό αιμορραγικό προφίλ και αποτελεί φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ιστορικό αιμορραγίας ή ανάγκη συνδυασμού με αντιπηκτικά. Παρά την ανάπτυξη ισχυρότερων P2Y₁₂ αναστολέων, η κλοπιδογρέλη διατηρεί ρόλο σε μακροχρόνια θεραπευτικά πρωτόκολλα, ιδίως σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ ή μετά την ολοκλήρωση της αρχικής φάσης θεραπείας σε ΟΣΣ (22,23,26).

2.2.3 Πρασουγρέλη

Η πρασουγρέλη είναι επίσης προφάρμακο και δρα ως αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂, με ταχύτερη, ισχυρότερη και πιο προβλέψιμη δράση σε σχέση με την κλοπιδογρέλη (1–3). Έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική στην πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων, ειδικά σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI (24).

Ωστόσο, η πρασουγρέλη συνδέεται με υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (>75 ετών), άτομα με βάρος <60 kg και σε όσους έχουν ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΤΙΑ, όπου και αντενδείκνυται (24). Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιείται κυρίως σε επιλεγμένους ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού και υψηλού ισχαιμικού κινδύνου.

2.2.4 Τικαγρελόλη

Η τικαγρελόλη είναι άμεσος, αναστρέψιμος δρών αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂, με ταχεία έναρξη και υψηλή ισχύ. Σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη, δεν απαιτεί μεταβολική ενεργοποίηση, εξαλείφοντας έτσι τη φαρμακογενετική μεταβλητότητα (1–3). Έχει αποδειχθεί ανώτερη της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (25). Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η δύσπνοια, η οποία σχετίζεται με δράση στους υποδοχείς

αδενোসίνης, καθώς και ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος (25). Η τικαγρελόρη προτιμάται σε ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου με υψηλό θρομβωτικό φορτίο, ιδίως τους πρώτους 12 μήνες μετά από ΟΣΣ (25,31).

2.3 Αντιπηκτική αγωγή

Η αντιπηκτική αγωγή παρεμβαίνει στον καταρράκτη της πήξης, αναστέλλοντας τη δημιουργία και την επέκταση ενδοαγγειακών θρόμβων. Αποτελεί βασικό θεραπευτικό άξονα στην πρόληψη και αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕ/ΦΘΕΝ), στην κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), στην αντικατάσταση καρδιακών βαλβίδων, καθώς και στην αντιμετώπιση ορισμένων περιπτώσεων αρτηριακής θρόμβωσης, όταν συνυπάρχουν καταστάσεις που απαιτούν συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (1–3,15,16,19). Ανάλογα με τη φαρμακολογική τους μορφή, τα αντιπηκτικά διακρίνονται σε ενέσιμα και από του στόματος χορηγούμενα, ενώ διαφοροποιούνται περαιτέρω ως προς το μηχανισμό δράσης, τη φαρμακοκινητική και τις ενδείξεις (15,16,20).

2.3.1 Ενέσιμα αντιπηκτικά

2.3.1.1 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) έχει άμεση αντιπηκτική δράση μέσω της ενεργοποίησης της αντιθρομβίνης III, η οποία αναστέλλει τον παράγοντα IIa (θρομβίνη) και τον παράγοντα Χα. Η δράση της είναι ταχεία αλλά βραχείας διάρκειας, ενώ απαιτεί ενδοφλέβια χορήγηση και στενή παρακολούθηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Χρησιμοποιείται ευρέως στην οξεία φάση του εμφράγματος, στην πνευμονική εμβολή και κατά τη διάρκεια επεμβάσεων με εξωσωματική κυκλοφορία (1–3,15,20). Πλεονέκτημά της είναι η δυνατότητα ταχείας αναστροφής με χορήγηση πρωταμίνης, ενώ κύρια επιπλοκή της είναι η αιμορραγία και πιο σπάνια η θρομβοπενία (Heparin Induced Thrombocytopenia – HIT) (15,20).

2.3.1.2 Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη

Οι LMWH αποτελούν τροποποιημένες μορφές της UFH. Παρουσιάζουν μεγαλύτερη ειδικότητα στον παράγοντα Χα και πιο προβλέψιμο φαρμακοκινητικό προφίλ. Χορηγούνται υποδορίως, σε σταθερή δοσολογία ανάλογα με το βάρος του σώματος, χωρίς την ανάγκη συστηματικής παρακολούθησης των παραμέτρων πήκτικότητας, γεγονός που ευνοεί τη χρήση τους και σε εξωνοσοκομειακά περιβάλλοντα (1–3,15,20).

Χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στην πρόληψη και αντιμετώπιση της ΦΘΕ, στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και την κάλυψη επεμβάσεων. Παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο HIT σε σχέση με την UFH, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι μεγαλύτερος. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται προσαρμογή ή αποφυγή (15,20).

2.3.2 Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή

2.3.2.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

Η βαρφαρίνη είναι ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας και δρα μέσω αναστολής της αναγωγής της βιταμίνης Κ, διαταράσσοντας τη σύνθεση των παραγόντων πήξης II, VII, IX και X. Αποτελεί τη βάση της μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες, αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS) ή σοβαρή νεφρική νόσο (1–3,15). Ωστόσο η ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης INR, οι πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα και η καθυστερημένη έναρξη και διακοπή της δράσης αποτελούν σημαντικά μειονεκτήματα στην καθ' ημέρα χρήση της (1–3,15). Η βιταμίνη Κ δρα ως αντίδοτο, αλλά η συνολική διαχείριση της βαρφαρίνης είναι απαιτητική, γεγονός που την καθιστά λιγότερο ελκυστική σε σχέση με τα DOACs (15,19).

2.3.2.2 Νταμπιγκατράνη

Η νταμπιγκατράνη είναι αναστολέας της θρομβίνης (παράγοντας IIa) και αποτελεί το πρώτο εγκεκριμένο DOAC. Χορηγείται σε δύο δόσεις ημερησίως, δεν απαιτεί παρακολούθηση INR και έχει γρήγορη έναρξη δράσης (1–3,15,16). Ενδείκνυται για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με γνωστή ΚΜ και για τη θεραπεία ΦΘΕ (15,16). Πλεονέκτημά της είναι η διαθεσιμότητα

ειδικού αντίδοτου (idarucizumab) (15). Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η γαστρεντερική δυσανεξία και αιμορραγία (15,16).

2.3.2.3 Ριβαροξαμπάνη

Η ριβαροξαμπάνη είναι αναστολέας του παράγοντα Χα. Χορηγείται άπαξ ημερησίως σε ασθενείς που χρήζουν καθημερινά αντιπηκτική αγωγή σε περιπτώσεις όπως ΚΜ, ΦΘΕ, ΣΝ, καθώς και για την πρόληψη θρόμβωσης μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις (1–3,15,16). Δεν απαιτεί παρακολούθηση INR, ενώ έχει καλό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (15,16). Δεν διαθέτει ακόμη εγκεκριμένο ειδικό αντίδοτο, αν και χρησιμοποιείται το andexanet alfa πειραματικά (15).

2.3.2.4 Απιξαμπάνη

Η απιξαμπάνη, επίσης αναστολέας του παράγοντα Χα, ξεχωρίζει για το ευνοϊκό αιμορραγικό προφίλ, ιδιαίτερα ως προς τη μείωση ενδοκράνιων αιμορραγιών, σύμφωνα με συγκριτικές μελέτες έναντι της βαρφαρίνης (15,16,19). Χορηγείται δύο φορές ημερησίως, με ευρύ πεδίο χρήσης, ειδικά σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο ή με νεφρική δυσλειτουργία (16). Χαρακτηρίζεται από σταθερή φαρμακοκινητική και χαμηλή διακύμανση συγκεντρώσεων στο πλάσμα (15,16).

2.3.2.5 Ενδοξαμπάνη

Η ενδοξαμπάνη είναι αναστολέας του παράγοντα Χα. Είναι το νεότερο DOAC και χορηγείται άπαξ ημερησίως, κυρίως για κολπική μαρμαρυγή και ΦΘΕ (15,16). Έχει καλή αποτελεσματικότητα και παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με τα υπόλοιπα DOACs (15,16).

2.4 Διπλή Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) αποτελεί την ενδεδειγμένη στρατηγική στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Χρησιμοποιείται στα πλαίσια καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΟΣΣ και/ή διενέργεια PCI (6–9,19–20,21–37). Η θεραπεία συνίσταται από τη συγχορήγηση ασπιρίνης και ενός P2Y₁₂ αναστολέα. Η συνεργική αυτή δράση παρέχει

αυξημένη προστασία έναντι της επαναθρόμβωσης, ιδίως κατά τις πρώτες εβδομάδες και μήνες μετά από αγγειακή προσβολή ή τοποθέτηση ενδοστεφανιαίου νάρθηκα (stent) (21–25).

Η διάρκεια της DAPT εξαρτάται από την κλινική ένδειξη, τον τύπο, το πλήθος και την περιοχή τοποθέτησης των stent, τον ισχαιμικό κίνδυνο, αλλά και τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς (6–9,19–20,27–36). Στην περίπτωση σταθερής στεφανιαίας νόσου και τοποθέτησης stent, η ελάχιστη διάρκεια είναι ένας μήνας, ενώ σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συνιστάται DAPT για διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών, εφόσον δεν υπάρχουν αιμορραγικές επιπλοκές (6–9,22,24–25). Σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να εξεταστεί παράταση της DAPT πέραν του 12μήνου (27,29), ενώ αντιθέτως σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ή που απαιτούν ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή συνιστάται συντόμευση της διάρκειας, ακόμη και στους 3–6 μήνες (28,30,33–36).

Η επιλογή του P2Y₁₂ αναστολέα είναι εξίσου καθοριστική. Η κλοπιδογρέλη παραμένει η προτιμώμενη επιλογή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (21–23,26,37), ενώ σε ασθενείς με ΟΣΣ προτιμώνται οι ισχυρότεροι αναστολείς τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη, λόγω ανώτερης αποτελεσματικότητας ως προς την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων (24–25). Η χρήση των τελευταίων, ωστόσο, συνοδεύεται από υψηλότερο αιμορραγικό φορτίο και απαιτεί εξατομικευμένη κρίση (24–25,31).

Η διακοπή ενός εκ των δύο αντιαθρομβωτικών φαρμάκων μετά το πέρας της αρχικής περιόδου συγχορήγησης οδηγεί σε μετάπτωση σε μονοθεραπεία με P2Y₁₂ αναστολέα ή ασπιρίνη, ανάλογα με την κλινική πορεία και τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενούς (31–37). Νεότερα δεδομένα έχουν υποστηρίξει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της πρώιμης διακοπής της ασπιρίνης σε ορισμένα σχήματα, ιδίως όταν συγχορηγείται αντιπηκτικό, περιορίζοντας έτσι τον αιμορραγικό κίνδυνο (31–36).

2.5 Τριπλή Αντιθρομβωτική Αγωγή

Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (Triple Antithrombotic Therapy – TAT) αναφέρεται στη συγχορήγηση ενός από του στόματος αντιπηκτικού, ασπιρίνης και ενός P2Y₁₂ αναστολέα. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση επιλέγεται σε ειδικές κλινικές καταστάσεις όπου συνυπάρχει ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή μακράς διάρκειας (ΚΜ, ΦΘΕ ή προσθετικές βαλβίδες) και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, όπως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε PCI ή παρουσιάζουν ΟΣΣ (15–16,19,20).

Η ταυτόχρονη χορήγηση τριών αντιθρομβωτικών παραγόντων προσφέρει τη μέγιστη προστασία έναντι της ισχαιμίας και της θρόμβωσης, ωστόσο συνοδεύεται από σημαντικά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ο οποίος σε ορισμένες μελέτες έχει φανεί έως και τριπλάσιος σε σύγκριση με διπλή θεραπεία (17–18,19). Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση έχει μετατοπιστεί προς τη μείωση της διάρκειας της τριπλής αγωγής στο ελάχιστο δυνατό, συχνά περιορίζοντάς την σε μερικές ημέρες ή το πολύ έως και ένα μήνα μετά από PCI ή εμφάνιση ΟΣΣ, ανάλογα με το αιμορραγικό προφίλ του ασθενούς (19,20).

Η προτιμώμενη θεραπευτική στρατηγική περιλαμβάνει τη χρήση DOAC ως αντιπηκτικό (αντί της βαρφαρίνης), σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη, με πρώιμη διακοπή της ασπιρίνης και συνέχιση μόνο του DOAC και του P2Y₁₂ αναστολέα (διπλή αγωγή) για διάστημα 6–12 μηνών (16,19,31–37,38–41). Οι ισχυρότεροι αναστολείς P2Y₁₂, όπως η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη, δεν συνιστώνται σε σχήματα TAT λόγω του υψηλότερου αιμορραγικού κινδύνου που παρουσιάζουν (24–25,31). Η βαρφαρίνη παραμένει θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες ή APS, όπου τα DOACs αντενδείκνυνται (15).

Οι μελέτες PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS και ENTRUST-AF PCI παρείχαν κρίσιμα δεδομένα υπέρ της αποφυγής μακροχρόνιας τριπλής αγωγής και της μετάβασης σε διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία με DOAC και κλοπιδογρέλη, περιορίζοντας τη χρήση της TAT σε εξαιρετικές περιπτώσεις και για το ελάχιστο δυνατό διάστημα (38–41).

Η εφαρμογή της TAT προϋποθέτει εξαιρετικά προσεκτική διαστρωμάτωση κινδύνου, ιδανικά με τη χρήση εργαλείων όπως το HAS-BLED και το PRECISE-DAPT, αλλά κυρίως με γνώμονα την κλινική κρίση του ιατρού και την εξατομίκευση βάσει της κατάστασης του ασθενούς (17–18,19).

2.6 Αιμορραγικός Κίνδυνος

Η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιλογή, τη διάρκεια και τη σύνθεση της αντιθρομβωτικής αγωγής, ιδιαίτερα όταν απαιτείται συνδυασμός αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (15–16,19). Ο αιμορραγικός κίνδυνος δεν είναι στατικός, αλλά δυναμικός και μεταβαλλόμενος, εξαρτώμενος από ποικίλες μεταβλητές που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, τις συνοσηρότητες, τα φάρμακα, αλλά και τις επεμβατικές πράξεις (17–18).

Η χρήση της TAT έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας, ιδιαίτερα γαστρεντερικής ή ενδοκράνιας, σε σύγκριση με τη διπλή αγωγή (19,31–37,38–41). Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία (ιδίως >75 ετών), το χαμηλό σωματικό βάρος, τη νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, το ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας, τη συγχορήγηση ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδών ή SSRIs, και τη συνύπαρξη πολυνοσηρότητας (17–18).

Η ισορροπία μεταξύ του αιμορραγικού και του ισχαιμικού κινδύνου είναι κομβικής σημασίας. Η υπερβολική παράταση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό φορτίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, ακόμα και θανατηφόρες επιπλοκές, ενώ η πρόωρη διακοπή σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα ή θρόμβωση των stent (19,31–37).

2.7 Διαστρωμάτωση κινδύνου - Scoring Systems

Η εφαρμογή των συστημάτων διαστρωμάτωσης κινδύνου (risk stratification scores) αποτελεί ουσιώδες εργαλείο στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για

την αντιθρομβωτική αγωγή, επιτρέποντας την ποσοτική εκτίμηση του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου. Τα εργαλεία αυτά βασίζονται στη συνδυασμένη αξιολόγηση κλινικών, βιοχημικών και δημογραφικών παραμέτρων, και επιτρέπουν την εξατομίκευση της στρατηγικής για κάθε ασθενή, ενισχύοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης (16,19–20).

Στο πεδίο της κολπικής μαρμαρυγής, δύο βασικά συστήματα χρησιμοποιούνται: το CHA₂DS₂-VASc score και το HAS-BLED. Το πρώτο αποτιμά τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, λαμβάνοντας υπόψη την καρδιακή ανεπάρκεια, την υπέρταση, την ηλικία, τον σακχαρώδη διαβήτη, το ιστορικό αγγειακής νόσου, το φύλο και την ύπαρξη προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου. Ένα σκορ ≥ 2 στους άνδρες ή ≥ 3 στις γυναίκες συνεπάγεται ισχυρή ένδειξη για μόνιμη αντιπηκτική αγωγή. Το HAS-BLED, από την άλλη πλευρά, αξιολογεί τον αιμορραγικό κίνδυνο με βάση την υπέρταση, τις ανωμαλίες στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, την προδιάθεση για αιμορραγία, τη διακύμανση του INR, την ηλικία και τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων ή αλκοόλ. Ένα σκορ ≥ 3 δηλώνει αυξημένο αιμορραγικό φορτίο, χωρίς να αναιρεί την ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή, αλλά υποδεικνύοντας την ανάγκη για στενή παρακολούθηση και τροποποίηση των αναστρέψιμων παραγόντων (16,19).

Στην περίπτωση των ασθενών με στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε PCI, το PRECISE-DAPT score είναι το πλέον εξειδικευμένο εργαλείο για την εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια παρατεταμένης DAPT. Βασίζεται στην ηλικία, τη νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και το ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας. Ένα σκορ >25 υποδεικνύει αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και υποστηρίζει τη μείωση της διάρκειας της DAPT σε 3–6 μήνες. Συμπληρωματικά, το DAPT score χρησιμοποιείται για να εκτιμήσει το ισχαιμικό όφελος από τη συνέχιση της DAPT πέραν των 12 μηνών, ισορροπώντας την πιθανότητα επαναθρόμβωσης έναντι της αιμορραγίας (6,20,27).

Σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, το GRACE score χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση της συνολικής θνησιμότητας εντός νοσοκομείου και σε

βάθος 6 μηνών. Περιλαμβάνει μεταβλητές όπως η ηλικία, η συστολική αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός, τα επίπεδα κρεατινίνης, οι δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης και η ύπαρξη σημείων καρδιακής ανεπάρκειας. Ένα υψηλό σκορ σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και υποστηρίζει την ανάγκη για πρώιμη επεμβατική προσέγγιση. Επιπλέον, το TIMI score αποτελεί ένα απλό εργαλείο για την ταξινόμηση του κινδύνου σε STEMI και NSTEMI, όσον αφορά τη λήψη αποφάσεων για τη χρήση επεμβατικών στρατηγικών ή εντατικής φαρμακευτικής αγωγής (7–8,12–14).

Τα συστήματα αυτά δεν είναι απόλυτα και δεν υποκαθιστούν την κλινική κρίση, αλλά συνιστούν χρήσιμα εργαλεία υποστήριξης αποφάσεων, ιδίως σε περιβάλλοντα υψηλής πολυπλοκότητας, όπως η επιλογή και προσαρμογή της TAT. Η αξιολόγησή τους πρέπει να γίνεται κατά την αρχική εκτίμηση, αλλά και να επαναλαμβάνεται δυναμικά καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη την ανταπόκριση στη θεραπεία, την εμφάνιση επιπλοκών και την εξέλιξη των συνοδών νοσημάτων (6–7,20).

Κεφάλαιο III

Κολπική Μαρμαρυγή και Στεφανιαία Νόσος

3.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Η συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) και στεφανιαίας νόσου αποτελεί μια από τις πλέον συχνές κλινικές καταστάσεις στη σύγχρονη καρδιολογία, καθώς απαιτεί ταυτόχρονη πρόληψη θρομβοεμβολικών και αθηροθρομβωτικών συμβαμάτων [1–3,6,38,39]. Η ΚΜ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου [38–40], ενώ η στεφανιαία νόσος ενέχει αυξημένο κίνδυνο οξέων ισχαιμικών συμβαμάτων και θρόμβωσης stent μετά από PCI [6–9,20]. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με ταυτόχρονη παρουσία των δύο αυτών νοσολογικών οντοτήτων βρίσκονται στο επίκεντρο ενός θεραπευτικού διλήμματος που αφορά την επιλογή, τη διάρκεια και την ασφάλεια της αντιθρομβωτικής στρατηγικής [19,38,39,41–44].

Η ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΜ και CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 είναι αδιαμφισβήτητη, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θρομβοεμβολής και θανάτου [38–40,50]. Από την άλλη πλευρά, η DAPT είναι απαραίτητη μετά από PCI ή εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου [6–9,20,84,85]. Η ταυτόχρονη ανάγκη για αντιπηκτικό και δύο αντιαιμοπεταλιακά οδηγεί στη χορήγηση TAT, η οποία παρέχει θεωρητικά μέγιστη προστασία, συνοδεύεται όμως από κατακόρυφη αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου [17,18,19,41–44].

Η κλινική απόφαση είναι πολύπλοκη και εξαρτάται από ποικίλες παραμέτρους, όπως η κλινική κατάσταση του ασθενούς, το ιστορικό αιμορραγίας, ο τύπος και η εντόπιση της στεφανιαίας βλάβης, η καρδιακή λειτουργία, οι νεφρικές παράμετροι, καθώς και η χρονική απόσταση από το καρδιολογικό συμβάν [18,19,46,47,51]. Στο πλαίσιο αυτό, οι πρόσφατες μελέτες και κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν τη μείωση της διάρκειας της TAT στο ελάχιστο δυνατό, προτείνοντας εναλλακτικά σχήματα διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (OAC + P2Y₁₂ inhibitor) για το μεγαλύτερο μέρος της θεραπευτικής διαδρομής [41–47,84,85].

3.2 Ορισμός – Επιδημιολογικά Στοιχεία

Η ΚΜ αποτελεί τη συχνότερη επίκτητη καρδιακή αρρυθμία στον ενήλικο πληθυσμό και χαρακτηρίζεται από πλήρη αποδιοργάνωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας των κόλπων, με αποτέλεσμα την απώλεια της οργανωμένης κολπικής συστολής και την εμφάνιση ταχείας, συχνά ακανόνιστης κοιλιακής απάντησης [1–3,38,39]. Η κατάσταση αυτή προδιαθέτει σε στάση του αίματος κυρίως στο ωτίο του αριστερού κόλπου και συνεπακόλουθο σχηματισμό θρόμβων, οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλη συστηματική εμβολή [38–40].

Ο επιπολασμός της ΚΜ αυξάνεται σταθερά με την ηλικία και εκτιμάται ότι αφορά περίπου 2–4% του γενικού πληθυσμού, με ιδιαίτερη αύξηση σε άτομα άνω των 75 ετών [38,39]. Η ΚΜ όχι μόνο αυξάνει κατά πέντε φορές τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά σχετίζεται και με αυξημένη θνησιμότητα, επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και νοσηρότητα, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει με άλλες καρδιολογικές παθήσεις όπως η ΣΝ [1–3,38,39].

Η συχνότητα συνύπαρξης ΚΜ και ΣΝ είναι ιδιαίτερα υψηλή, ιδίως σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή διαβήτη, και σε όσους έχουν υποβληθεί σε PCI [6,9,20,38,39]. Υπολογίζεται ότι τουλάχιστον 15–20% των ασθενών που υποβάλλονται σε PCI εμφανίζουν τεκμηριωμένο ιστορικό ΚΜ, ενώ επιπλέον ποσοστό εμφανίζει παροδικά επεισόδια ΚΜ στη διάρκεια της νοσηλείας για ΟΣΣ [6–9,38,39,41–44]. Το γεγονός αυτό δημιουργεί την ανάγκη για ταυτόχρονη πρόληψη εγκεφαλικών εμβολών (μέσω ΟΑΚ) και πρόληψη θρόμβωσης stent (μέσω DAPT), δημιουργώντας το κλινικό πλαίσιο εφαρμογής της TAT [19,38,39,41–44].

Οι επιδημιολογικές εξελίξεις καθιστούν σαφές ότι η ΚΜ σε έδαφος ΣΝ δεν αποτελεί πλέον σπάνια κλινική πρόκληση, αλλά ένα καθημερινό, σύνθετο θεραπευτικό σενάριο, που απαιτεί λεπτομερή αξιολόγηση και εφαρμογή στρατηγικής βασισμένης σε τεκμηριωμένα δεδομένα και εξατομικευμένη προσέγγιση [38,39,41–47].

3.3 Τύποι Κολπικής Μαρμαρυγής

Η ΚΜ κατατάσσεται σε διαφορετικούς τύπους με βάση τη διάρκεια και τη δυναμική της παρουσίας της, γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής και στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου του ασθενούς [1–3,38,39].

Η παροξυσμική ΚΜ χαρακτηρίζεται από επεισόδια που ξεκινούν αιφνιδίως και τερματίζονται συνήθως αυτόματα εντός 7 ημερών – συχνά μέσα σε 24–48 ώρες, ή μέσω ιατρικής παρέμβασης (όπως φαρμακευτική/ηλεκτρική ανάταξη) [38,39]. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να παρουσιάζουν παροδικά συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, δύσπνοια ή δυσφορία. Παρότι παροδική, η παροξυσμική ΚΜ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής, παρόμοιο με αυτόν των μονιμότερων μορφών, ιδίως όταν συνοδεύεται από άλλους παράγοντες κινδύνου [38–40,50]. Η πρώιμη έναρξη ΟΑΚ θεωρείται θεμελιώδους σημασίας όταν το CHA₂DS₂-VASc υπερβαίνει τα όρια ασφαλείας [38–40,50].

Η εμμένουσα ΚΜ διαρκεί περισσότερο από 7 ημέρες ή απαιτεί ενεργή ιατρική παρέμβαση για τον τερματισμό της [38,39]. Η παρουσία της υποδηλώνει σταθερότερη ηλεκτρική αναδιάρθρωση των κόλπων και σχετίζεται με μεγαλύτερη προδιάθεση για μόνιμη ηλεκτρική αποδιοργάνωση [38,39]. Η στρατηγική αντιμετώπισης σε αυτούς τους ασθενείς αφορά συχνά την απόφαση μεταξύ διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού (rhythm control) ή ελέγχου της καρδιακής συχνότητας (rate control), πάντοτε με βάση το ιστορικό, τα συμπτώματα και τη γενική κατάσταση του ασθενούς [38,39].

Η μακροχρόνια εμμένουσα ΚΜ (long-standing persistent AF) αφορά περιπτώσεις όπου η αρρυθμία διαρκεί >12 μήνες και είτε δεν έχει επιχειρηθεί ανάταξη είτε έχουν αποτύχει προσπάθειες επαναφοράς σε φλεβοκομβικό ρυθμό [38,39]. Συχνά αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο πριν από τη μονιμοποίηση της αρρυθμίας, με περιορισμένες πιθανότητες πλήρους αποκατάστασης. Η απόφαση για επεμβατική προσπάθεια ανάταξης διαμέσου κατάλυσης με καθετήρα αξιολογείται εξατομικευμένα με βάση το κλινικό προφίλ και την επιθυμία/προτίμηση του κάθε ασθενούς [38,39].

Η μόνιμη ΚΜ ορίζεται το καθεστώς στο οποίο υπάρχει αποδεδειγμένη αδυναμία ή απόφαση μη επαναφοράς σε φλεβοκομβικό ρυθμό και επομένως υιοθετείται αποκλειστικά στρατηγική ελέγχου της συχνότητας [38,39]. Η μόνιμη ΚΜ δε χαρακτηρίζει αρρυθμία ανεπίδεκτη σε θεραπεία, αλλά αντανακλά θεραπευτική επιλογή ή πρόοδο της ηλεκτροανατομικής αναδιαμόρφωσης [38,39]. Παρότι συχνά συνοδεύεται από λιγότερα συμπτώματα λόγω χρονιότητας, σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, καρδιακή ανεπάρκεια και νοσηρότητα [38–40,50].

3.4 Προδιαθεσικοί Παράγοντες

Η εμφάνιση και η εξέλιξη της ΚΜ καθορίζονται από ένα πλέγμα παθοφυσιολογικών διεργασιών και κλινικών καταστάσεων, οι οποίες είτε ευνοούν την έναρξη της αρρυθμίας είτε συμβάλλουν στη μονιμοποίησή της [1–3,38,39]. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες διακρίνονται σε καρδιολογικούς και μη καρδιολογικούς, ενώ η επίδρασή τους μπορεί να είναι άμεση, μέσω ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης, ή έμμεση, μέσω διαταραχών στη δομή, τη λειτουργία ή την αιμάτωση των κόλπων [38,39].

Μεταξύ των καρδιολογικών παραγόντων, η αρτηριακή υπέρταση θεωρείται η πλέον συχνή υποκείμενη αιτία, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή διάταση του αριστερού κόλπου [1–3,38,39]. Η στεφανιαία νόσος, ιδίως όταν είναι εκτεταμένη ή συνοδεύεται από προηγούμενα ΟΣΣ, συνδέεται με ισχαιμία και ίνωση του κολπικού μυοκαρδίου [6–9,38,39]. Η καρδιακή ανεπάρκεια, με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, επιδεινώνει την αιμοδυναμική επιβάρυνση των κόλπων και συμβάλλει στην πρόκληση ή τη διατήρηση της αρρυθμίας [1–3,38,39]. Άλλες καρδιολογικές οντότητες, όπως οι βαλβιδοπάθειες (κυρίως της μιτροειδούς), οι συγγενείς καρδιοπάθειες και η παρουσία βηματοδότη, αποτελούν επιπρόσθετες εστίες προδιάθεσης [38,39].

Μεταξύ των μη καρδιολογικών παραγόντων, η προχωρημένη ηλικία είναι καθοριστική, καθώς συνοδεύεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις στο κολπικό υπόστρωμα και αύξηση του φορτίου συννοσηρότητας [38,39]. Η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης επιδρούν μέσω

φλεγμονώδους και ινωτικής αναδιαμόρφωσης [38,39]. Η αποφρακτική υπνική άπνοια σχετίζεται με νυχτερινή υπερδιέγερση του συμπαθητικού, επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας και αρρυθμιογόνο κολπική διάταση [38,39]. Ο υπερθυρεοειδισμός, ο αιθυλισμός, η νεφρική δυσλειτουργία, αλλά και καταστάσεις έντονης φλεγμονής ή συστηματικής νόσου ολοκληρώνουν το φάσμα των προδιαθεσικών παραγόντων [38,39].

Η συσσώρευση πολλαπλών παραγόντων οδηγεί σε ηλεκτρική, δομική και νευροορμονική αναδιαμόρφωση των κόλπων, καθιστώντας την ΚΜ περισσότερο ανθεκτική στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού και ενισχύοντας τη χρονιότητα της νόσου [38,39].

3.5 Διαστρωμάτωση κινδύνου

Η ορθολογική διαχείριση της ΚΜ βασίζεται στην ακριβή εκτίμηση του κινδύνου τόσο για θρομβοεμβολικά συμβάματα όσο και για αιμορραγικές επιπλοκές. Η ισορροπία ανάμεσα σε αυτά τα δύο ανταγωνιστικά θεραπευτικά συμφέροντα υπαγορεύει την ανάγκη για διαστρωμάτωση κινδύνου, ιδιαίτερα σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ΤΑΤ [38,39,45–47].

Για την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου, το καθιερωμένο εργαλείο είναι το CHA₂DS₂-VASc score, το οποίο αποτιμά την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρτασης, ηλικίας ≥ 75 (διπλή βαθμολογία), διαβήτη, ιστορικού αγγειακής νόσου, ηλικίας 65–74 ετών και γυναικείου φύλου [50]. Ένα σκορ ≥ 2 στους άνδρες ή ≥ 3 στις γυναίκες αποτελεί ένδειξη για διά βίου ΟΑΚ, ανεξαρτήτως της διάρκειας ή του τύπου της ΚΜ [38–40,50]. Η απλή του εφαρμογή και η τεκμηριωμένη προβλεπτική του ικανότητα το καθιστούν το πλέον χρησιμοποιούμενο κλινικό εργαλείο για την ανάδειξη ασθενών που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής [50].

Παράλληλα, η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου γίνεται με το HAS-BLED score, το οποίο αξιολογεί την παρουσία υπέρτασης, νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας, ιστορικού αιμορραγίας, αστάθειας του INR, προχωρημένης ηλικίας, συγχωρηγούμενων φαρμάκων και κατανάλωσης αλκοόλ [51]. Ένα σκορ ≥ 3 υποδηλώνει αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, χωρίς να αποτελεί αντένδειξη

για OAC, αλλά επισημαίνει την ανάγκη για συστηματική παρακολούθηση και τροποποίηση των αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου [38,39,51]. Σε περιβάλλον TAT, η παρουσία υψηλού HAS-BLED υπαγορεύει συντόμευση της διάρκειας της τριπλής αγωγής και προτίμηση διπλής θεραπείας με DOAC και κλοπιδογρέλη [19,41–44,47].

Σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI, η εκτίμηση του συνολικού κινδύνου επιβαρύνεται από την ανάγκη συγχορήγησης αντιαθρομβωτικών παραγόντων. Το PRECISE-DAPT score συμβάλλει στην εκτίμηση της αιμορραγικής επιβάρυνσης από τη DAPT και μπορεί να χρησιμεύσει στη λήψη απόφασης για τη διάρκεια της TAT [49]. Η χρήση του δεν υποκαθιστά το HAS-BLED, αλλά προσφέρει συμπληρωματική πληροφορία στο πλαίσιο διενέργειας PCI [49].

Η διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΚΜ και ΣΝ είναι δυναμική διαδικασία και πρέπει να επανεκτιμάται σε κάθε μεταβολή της κλινικής κατάστασης, κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και σε κάθε επαναξιολόγηση της θεραπείας [38,39]. Η ορθή εφαρμογή των προβλεπτικών μοντέλων, σε συνδυασμό με την κλινική εμπειρία και την εξατομίκευση αποτελεί τη βάση για ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική [38,39,45–47].

3.6 Η εφαρμογή της TAT

Η θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με ΚΜ που παρουσιάζουν ΣΝ και υποβάλλονται σε PCI απαιτεί την εφαρμογή της TAT. Ο συνδυασμός OAC με DAPT έχει ως στόχο να καλύψει τον διπλό κίνδυνο που γεννάται: από τη μία την πρόληψη της εγκεφαλικής εμβολής λόγω ΚΜ, και από την άλλη την αποτροπή θρόμβωσης του stent [38,39,41–44]. Ωστόσο, η συσσώρευση αντιθρομβωτικής δράσης συνεπάγεται δραματική αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου, καθιστώντας τη διάρκεια και το περιεχόμενο της TAT πεδίο ιδιαίτερης ισορροπίας [17–19,41–47].

Σύμφωνα με τις συστάσεις, σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ΚΜ και ένδειξη για OAC που υποβάλλονται σε PCI, η χορήγηση TAT πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό διάστημα [19,38,39,84,85]. Η ασπιρίνη συνιστάται να

διακόπτεται εντός της πρώτης εβδομάδας, ενώ η θεραπεία συνεχίζεται με συνδυασμό DOAC και αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ [38,39,41–44]. Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόλη αποφεύγονται σε συνδυασμό με OAC λόγω των ανεπιθύμητων αιμορραγικών επιπλοκών [38,39].

Τα DOACs αποτελούν τη θεραπεία εκλογής έναντι της βαρφαρίνης στις περισσότερες περιπτώσεις, χάρη στο καλύτερο προφίλ ασφάλειας, την απουσία ανάγκης για παρακολούθηση INR και την προβλέψιμη φαρμακοδυναμική τους, εκτός εάν υφίστανται απόλυτες αντενδείξεις όπως μηχανική βαλβίδα ή APS [16,38,39,53]. Το δοσολογικό σχήμα των DOACs οφείλει να είναι προσαρμοσμένο στη νεφρική λειτουργία και να ακολουθεί τις ενδείξεις των μελετών, αποφεύγοντας τη χρήση υποθεραπευτικών δόσεων χωρίς κλινική τεκμηρίωση [16,38,39,41–44].

Η επιτυχής εφαρμογή της TAT προϋποθέτει πολυπαραγοντική εκτίμηση, συνδυάζοντας τα σκορ διαστρωμάτωσης κινδύνου (CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, PRECISE-DAPT) [49–51], την πολυπλοκότητα της αγγειοπλαστικής, την επείγουσα ή προγραμματισμένη φύση της PCI, τις συνοσηρότητες και τις φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις [19,38,39,41–47].

Πίνακας 1. Στρατηγικές Αντιθρομβωτικής Αγωγής σε ασθενείς με KM και PCI

Στρατηγική	Σύνθεση	Διάρκεια TAT	Σχόλια / Κλινικές Παρατηρήσεις
Παλαιότερη TAT	VKA + ασπιρίνη + κλοπιδογρέλη	1–6 μήνες	Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος. Σταδιακή εγκατάλειψη μετά τα νεότερα δεδομένα.

Σύγχρονη TAT με DOAC	DOAC + ασπιρίνη + κλοπιδογρέλη	≤1 μήνα	Χαμηλότερος αιμορραγικός κίνδυνος σε σχέση με VKA. Προτιμάται βραχεία διάρκεια.
Μετάβαση σε Διπλή Θεραπεία	DOAC + κλοπιδογρέλη	Μέχρι 12 μήνες	Εδραίωση στην κλινική πρακτική μετά από τις μελέτες RE-DUAL, AUGUSTUS, ENTRUST.
Μακροχρόνια Αντιπηκτική	DOAC ή VKA	Εφ' όρου ζωής	Συνιστάται μονοθεραπεία με αντιπηκτικό μετά την ολοκλήρωση της διπλής αγωγής.

3.7 Κατευθυντήριες οδηγίες και θεραπευτικοί αλγόριθμοι

Η διαχείριση της ΚΜ σε ασθενείς με ταυτόχρονη ΣΝ και υποβολή σε PCI καθοδηγείται πλέον από αυστηρά δομημένες και επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες, κυρίως της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC, 2020–2021) και της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρδιολογίας (ACC/AHA, 2023) [19,38,39,84,85]. Οι οδηγίες αυτές εστιάζουν στην επίτευξη της λεπτής ισορροπίας μεταξύ πρόληψης εγκεφαλικής εμβολής, πρόληψης θρόμβωσης stent και ελαχιστοποίησης του αιμορραγικού κινδύνου [19,38,39,84,85].

Η ESC παρουσιάζει έναν δομημένο αλγόριθμο θεραπευτικής προσέγγισης, ο οποίος ξεκινά με την επιβεβαίωση της ένδειξης για OAC βάσει CHA₂DS₂-VASc, συνεχίζεται με την εκτίμηση του ισχαιμικού φορτίου ανάλογα με τη βαρύτητα της PCI και ολοκληρώνεται με την προσεκτική αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου με βάση το HAS-BLED ή το PRECISE-DAPT [38,39,49–51,84].

Αντίστοιχα, οι ACC/AHA συστάσεις συνυπολογίζουν παραμέτρους όπως η ηλικία, η νεφρική λειτουργία, το ιστορικό αιμορραγίας, η έκταση της αγγειοπλαστικής και η φύση του καρδιολογικού επεισοδίου (π.χ. STEMI, NSTEMI ή σταθερή ΣΝ), καταλήγοντας σε ένα εξατομικευμένο θεραπευτικό πλάνο [19,39,85].

Η βασική κατεύθυνση όλων των σύγχρονων οδηγιών είναι σαφής στο ότι η TAT δεν πρέπει να εφαρμόζεται μακροχρόνια, παρά μόνο σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς και για το απολύτως απαραίτητο διάστημα [19,38,39,84,85]. Οι οδηγίες, τέλος, υπογραμμίζουν τη σημασία της συμμετοχής της καρδιολογικής ομάδας στην τελική απόφαση, συνδυάζοντας την τεκμηρίωση με την κλινική εμπειρία [19,38,39].

Κεφάλαιο IV

Προσθετικές βαλβίδες και Στεφανιαία Νόσος

4.1 Εισαγωγικά Στοιχεία

Η συνύπαρξη προσθετικών καρδιακών βαλβίδων και ΣΝ αποτελεί ένα περίπλοκο σενάριο στην κλινική πράξη [1–3,52]. Η παρουσία προσθετικής βαλβίδας, ιδίως μηχανικής, συνεπάγεται διά βίου ανάγκη για πλήρη αντιπηκτική κάλυψη [52,53], ενώ η ΣΝ και κυρίως η υποβολή σε PCI ή η εμφάνιση ΟΣΣ επιβάλλει πρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [6–9,20]. Το αποτέλεσμα είναι συχνά η ανάγκη για χορήγηση TAT με όλα τα θεραπευτικά διλήμματα και τους κινδύνους που αυτό συνεπάγεται [19,38,39,41–44,52].

Η κλινική αυτή εικόνα απαιτεί αφενός προστασία έναντι θρόμβωσης της προσθετικής βαλβίδας, ενός συμβάματος με υψηλή θνητότητα και κίνδυνο συστηματικής εμβολής [52,53], και αφετέρου πρόληψη στεφανιαίων συμβαμάτων [6–9,20,84,85]. Η θεραπευτική προσέγγιση διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τον τύπο της προσθετικής βαλβίδας (μηχανική ή βιολογική), το χρονικό διάστημα από την τοποθέτηση, την ύπαρξη επιπλοκών ή συνοδών παραγόντων κινδύνου, καθώς και την αιτιολογία της ΣΝ και τη χρονικότητα της PCI [52,54–58].

Η TAT στους ασθενείς αυτούς δεν μπορεί να εφαρμόζεται κατά τρόπο ομοιόμορφο, αλλά απαιτεί εξατομικευμένη στρατηγική με βάση τα χαρακτηριστικά της βαλβίδας, την αιμοδυναμική σταθερότητα, τις συνοσηρότητες και την παρουσία προηγούμενων αιμορραγικών επεισοδίων [19,38,39,52].

4.2 Θρομβοεμβολικός και Αιμορραγικός Κίνδυνος

Η παρουσία προσθετικής καρδιακής βαλβίδας, είτε μηχανικής είτε βιολογικής, συνδέεται με έναν διαρκή και πολυπαραγοντικό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, ο οποίος απαιτεί μακροχρόνια ή ακόμη και διά βίου αντιπηκτική αγωγή [1–3,52]. Στις μηχανικές βαλβίδες το θρομβοεμβολικό φορτίο είναι ιδιαιτέρως υψηλό. Αιτία για αυτό είναι η μη φυσιολογική επιφάνεια επαφής του υλικού της βαλβίδας με το αίμα, η δημιουργία περιοχών χαμηλής ροής και η απουσία ενδοθηλιοποίησης [52,53]. Αντίθετα, οι βιολογικές βαλβίδες φέρουν σαφώς μικρότερο θρομβοεμβολικό φορτίο, ιδίως μετά το πέρας των πρώτων τριών έως

έξι μηνών από την εμφύτευση, κατά τους οποίους η βαλβίδα ενσωματώνεται και επικάλυπτεται από ενδοθήλιο [52].

Η επιλογή και διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες και συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το είδος της βαλβίδας. Οι μηχανικές βαλβίδες παρουσιάζουν υψηλό θρομβογόνο δυναμικό. Για τον λόγο αυτό οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC (2021) και της ACC/AHA (2020) συνιστούν διά βίου αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, με στόχο το INR να διατηρείται σε επίπεδα που εξαρτώνται από τη θέση και τον τύπο της βαλβίδας [52]. Στους ασθενείς αυτούς η χρήση DOACs αντενδείκνυται. Η μελέτη RE-ALIGN που διερεύνησε τη νταμπιγκατράνη σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες διεκόπη πρόωρα λόγω σημαντικά αυξημένων θρομβωτικών επιπλοκών σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη [53].

Αντίθετα, οι βιοπροσθετικές βαλβίδες χαρακτηρίζονται από χαμηλότερο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, γεγονός που επιτρέπει πιο ευέλικτες στρατηγικές αντιθρομβωτικής αγωγής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν χορήγηση αντιπηκτικής ή/και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για τους πρώτους 3–6 μήνες μετά την εμφύτευση, καθότι το διάστημα αυτό υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης της βαλβίδας, ενώ στη συνέχεια προτείνεται μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εκτός εάν συνυπάρχει άλλη ένδειξη για αντιπηκτική θεραπεία (π.χ. κολπική μαρμαρυγή) [52].

Τα τελευταία χρόνια, αναδύονται δεδομένα που στηρίζουν τη χρήση DOACs σε ασθενείς με βιοπροσθετικές βαλβίδες, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συνύπαρξης κολπικής μαρμαρυγής. Η μελέτη RIVER που αξιολόγησε τη ριβαροξαμπάνη σε ασθενείς με βιοπροσθετική μιτροειδή βαλβίδα και κολπική μαρμαρυγή, ανέδειξε μη κατωτερότητα αυτής έναντι της βαρφαρίνης όσον αφορά την πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβαμάτων [54]. Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα, η τεκμηρίωση παραμένει περιορισμένη και δεν επιτρέπει ακόμη την πλήρη εξίσωση των DOACs με τους VKAs.

Ο κίνδυνος εμβολής στους ασθενείς με μηχανική βαλβίδα εξαρτάται από τη θέση της βαλβίδας (αορτική ή μιτροειδής), το είδος της προθέσεως, την ύπαρξη παραγόντων όπως η ΚΜ, η διαστολή του αριστερού κόλπου, η μειωμένη

κινητικότητα των γλωχίνων ή η ανεπαρκής αντιπηκτική κάλυψη [52,53]. Ακόμη και βραχύ διάστημα μη συμμόρφωσης στην αντιπηκτική αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει σε θρόμβωση της βαλβίδας ή σε εμβολικά συμβάματα με σοβαρές συνέπειες [52,53].

Ταυτόχρονα, η μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής συνοδεύεται από αιμορραγικό κίνδυνο, ο οποίος επιτείνεται όταν συνυπάρχει ένδειξη για προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής λόγω ΣΝ [19,38,39,52]. Οι σημαντικότεροι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγίας περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, την έκπτωση νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, το ιστορικό αιμορραγικών επεισοδίων, τη συγχορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση και την παρουσία ευπαθών ανατομικών περιοχών (π.χ. αγγειακές δυσπλασίες, πεπτικό έλκος) [17,18,19,52]. Επιπρόσθετα, η ανάγκη διατήρησης του INR σε θεραπευτικά επίπεδα καθιστά την παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη κρίσιμη, αλλά και συνάμα δύσκολη [52,53].

Η ανάγκη για πλήρη και ασφαλή κάλυψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου δεν πρέπει να υπερκαλύπτει την κλινική πραγματικότητα, καθώς οι αιμορραγίες, ιδίως γαστρεντερικές και ενδοκρανιακές, ευθύνονται για αυξημένη θνητότητα και επηρεάζουν άμεσα τη συνέχιση ή τη διακοπή της αντιθρομβωτικής στρατηγικής, θέτοντας την πρόγνωση του ασθενούς σε άμεσο κίνδυνο [17,18,19,52].

4.3 Συνύπαρξη Στεφανιαίας Νόσου και βαλβιδοπάθειας

Η συνύπαρξη ΣΝ και βαλβιδοπάθειας αποτελεί μια συχνή αλλά και ιδιαίτερα απαιτητική καρδιολογική κατάσταση, ιδιαιτέρως σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω της ταυτόχρονης συσσώρευσης εκφυλιστικών και αθηροσκληρωτικών διεργασιών [1–3,52]. Η ανάγκη για σωστή φαρμακευτική κάλυψη περιπλέκεται σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθούν σε αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας, είτε με χειρουργική (SAVR) είτε με διαδερμική μέθοδο (TAVI), ενώ ταυτόχρονα πάσχουν από ΣΝ που χρήζει επαναιμάτωσης [52,87].

Σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με στένωση αορτής, η προεγχειρητική στεφανιογραφία αποκαλύπτει σημαντικές στεφανιαίες στενώσεις. Η αντιμετώπιση αυτών των βλαβών συχνά προκύπτει κατά την ίδια χειρουργική συνεδρία, με συνδυασμένη διενέργεια CABG και αντικατάστασης βαλβίδας [52,87]. Ωστόσο, στις περιπτώσεις TAVI η απόφαση για προεπεμβατική PCI τίθεται πιο επιλεκτικά, με βάση την αιμοδυναμική βαρύτητα της βλάβης και το προφίλ κινδύνου του ασθενούς [52,55–58,87].

Σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε αντικατάσταση βαλβίδας και εμφανίζουν εκ των υστέρων οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή ένδειξη για PCI, η πρόκληση εστιάζει κυρίως στην αντιθρομβωτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί. Η αναγκαία παρουσία OAC για την πρόληψη θρόμβωσης της προσθετικής βαλβίδας πρέπει να συνδυαστεί με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, κάτι που ενισχύει αναπόφευκτα τον αιμορραγικό κίνδυνο [19,38,39,52,55–58].

Επιπλέον, σε ασθενείς με ιστορικό διενέργειας TAVI, η προσπέλαση των στεφανιαίων αγγείων κατά τη διενέργεια στεφανιογραφίας καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολη λόγω της πιθανής κάλυψης των στεφανιαίων στομιών από τα πλέγματα της βαλβίδας [52,55–58]. Παράλληλα, οι βιολογικές βαλβίδες που τοποθετούνται μέσω TAVI συνδέονται με μικρότερη ανάγκη για OAC μακροπρόθεσμα, αλλά η προσθήκη DAPT μετά από PCI καθιστά τη χρονική αλληλουχία των αγωγών ιδιαίτερα κρίσιμη [52,55–58].

4.4 Η εφαρμογή της Τριπλής Αντιθρομβωτικής Αγωγής

Η εφαρμογή της TAT σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες και ταυτόχρονη ΣΝ αποτελεί αναγκαστικό θεραπευτικό σχήμα σε ορισμένες κλινικές περιπτώσεις. Η TAT δεν είναι επιλογή πολυτελείας αλλά βραχυχρόνια αναγκαιότητα για την πρόληψη καταστροφικών επιπλοκών [19,38,39,52].

Οι κύριες ενδείξεις για TAT περιλαμβάνουν την ύπαρξη μηχανικής προσθετικής βαλβίδας ή βιολογικής προσφάτως τοποθετημένης (εντός του πρώτου τριμήνου), σε συνδυασμό με πρόσφατη PCI ή εμφάνιση ΟΣΣ [52,54–58]. Στοιχεύοντας στη διπλή προστασία, το σχήμα περιλαμβάνει βαρφαρίνη ή DOAC (αναλόγως της βαλβίδας), κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη. Ειδικά σε μηχανικές

βαλβίδες η χρήση βαρφαρίνης παραμένει μοναδική επιλογή, καθώς τα DOACs έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικά ή επιβλαβή σε αυτό το πλαίσιο, όπως καταδείχθηκε στη μελέτη RE-ALIGN [53].

Η διάρκεια της TAT στους ασθενείς αυτούς παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, αλλά και με βάση την κλινική εμπειρία, προτείνεται η μικρότερη δυνατή διάρκεια τριπλής αγωγής, κυμαινόμενη από μία έως τέσσερις εβδομάδες στην περίπτωση βιολογικής βαλβίδας και το πολύ έως έξι εβδομάδες στην περίπτωση μηχανικής, εφόσον το ισχαιμικό φορτίο είναι πολύ υψηλό [52,54–58]. Η ταχεία διακοπή της ασπιρίνης και η συνέχιση με διπλή αγωγή θεωρείται η βέλτιστη στρατηγική σε πλειοψηφία των περιπτώσεων [19,38,39,52]. Παράταση της TAT πέραν του ανωτέρω χρονικού πλαισίου αυξάνει κατακόρυφα τον αιμορραγικό κίνδυνο, χωρίς αντίστοιχο όφελος στη μείωση ισχαιμικών συμβαμάτων [17–19,52].

Η αιμορραγία αποτελεί τον βασικό περιοριστικό παράγοντα της TAT. Οι ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες συχνά είναι ηλικιωμένοι με πολλαπλές συνοσηρότητες και ευθραυστότητα των αγγειακών και βλεννογονικών επιφανειών [17,18,19,52]. Το ρίσκο ενδοκράνιας ή γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται δραματικά με την παρατεταμένη χρήση τριπλής αγωγής [17–19,52]. Η εμφάνιση αιμορραγικού συμβάματος οδηγεί συχνά σε πρόωρη διακοπή ενός ή περισσότερων παραγόντων της αγωγής, εκθέτοντας τον ασθενή σε αθροιστικά υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο [17–19,52].

Συνεπώς, η εφαρμογή της TAT σε αυτό το πλαίσιο απαιτεί διαρκή επαναξιολόγηση, στενή αιματολογική και αιμοδυναμική παρακολούθηση, καθώς και επικοινωνία μεταξύ όλων των θεραπόντων ιατρών [19,38,39,52].

4.5 Τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από διεθνείς επιστημονικές εταιρείες, όπως η ESC (2021) για τη βαλβιδοπάθεια [52] και η ACC/AHA (2020–2023) για τη ΣΝ και την καρδιακή ανεπάρκεια [20,39,85], περιλαμβάνουν επικαιροποιημένες συστάσεις για τη διαχείριση ασθενών με προσθετικές βαλβίδες που απαιτούν ταυτόχρονα αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Παρότι δεν

υφίσταται ενιαίος αλγόριθμος ειδικά αφιερωμένος στη χρήση TAT στους εν λόγω ασθενείς, οι οδηγίες προσφέρουν ένα θεσμικό πλαίσιο για τη θεραπευτική στρατηγική που πρέπει να εφαρμόζεται κατά περίπτωση, με βασική αρχή την ελαχιστοποίηση της διάρκειας της τριπλής αγωγής και την προσαρμογή της ανάλογα με το είδος της προσθετικής, τον τρόπο εμφύτευσης και το καρδιαγγειακό συμβάν που προηγήθηκε [19,38,39,52].

Σύμφωνα με τις ESC, η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη παραμένει το φάρμακο πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες, με στόχο INR που κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 2.5 και 3.5, ανάλογα με τη θέση της βαλβίδας και τον τύπο της [52,53]. Σε ασθενείς με βιολογικές βαλβίδες, η ανάγκη για OAC υφίσταται κυρίως τους πρώτους 3–6 μήνες μετά την εμφύτευση και δύναται να διακοπεί εφόσον δεν συνυπάρχει ΚΜ ή άλλη ένδειξη [52,54–58]. Ωστόσο, όταν υπάρχει ταυτόχρονη ανάγκη για αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, όπως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, οι οδηγίες υποδεικνύουν τη χρήση TAT μόνο για την ελάχιστη δυνατή διάρκεια, ιδίως όταν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός [19,38,39,52].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες βάσει ESC και ACC/AHA συμφωνούν στην προτίμηση της κλοπιδογρέλης ως αναστολέα P2Y₁₂ στις περιπτώσεις όπου απαιτείται συγχορήγηση με OAC λόγω της καλύτερης αιμορραγικής ασφάλειας συγκριτικά με την τικαγρελόλη και την πρασουγρέλη [19,38,39]. Επίσης, η χρήση DOACs αντί βαρφαρίνης θεωρείται αποδεκτή και προτιμητέα στις περιπτώσεις βιολογικής βαλβίδας, εκτός εάν αντενδείκνυται ή δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία, ενώ απαγορεύεται ρητά σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες [16,38,39,52,53].

Δεν υπάρχει επί του παρόντος τυποποιημένος αλγόριθμος για την εφαρμογή TAT σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες που υποβάλλονται σε PCI. Παρ' όλα αυτά, το θεραπευτικό πλαίσιο βασίζεται στη χορήγηση TAT με βαρφαρίνη, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 1–4 εβδομάδες σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα και πρόσφατο PCI, με μετάβαση σε βαρφαρίνη + κλοπιδογρέλη μέχρι και 6–12 μήνες, και στη συνέχεια σε μονοθεραπεία με βαρφαρίνη [19,38,39,52]. Σε βιολογική βαλβίδα, το αρχικό σχήμα εξαρτάται από την ένδειξη για OAC, και

εάν αυτή υφίσταται, μπορεί να ακολουθηθεί παρόμοια στρατηγική με DOAC [52,54–58].

Σε όλα τα παραπάνω σχήματα, οι οδηγίες επισημαίνουν την ανάγκη για εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου με εργαλεία όπως τα HAS-BLED και PRECISE-DAPT, χωρίς να τα χρησιμοποιούν ως απόλυτους αποκλειστικούς δείκτες, αλλά ως αφετηρία για την προσαρμογή της διάρκειας και της έντασης της θεραπείας [49,51,52].

4.6 Κλινικά Διλήμματα

Η διαχείριση ασθενών με προσθετικές βαλβίδες και ταυτόχρονη ΣΝ, ιδίως όταν αυτή απαιτεί επαναιμάτωση με PCI, παραμένει ένα από τα πιο περίπλοκα και ανεπαρκώς καθορισμένα πεδία της σύγχρονης αντιθρομβωτικής θεραπείας [19,38,39,52]. Παρά την ύπαρξη οδηγιών και την εμπειρική χρήση θεραπευτικών αλγορίθμων, η καθημερινή πράξη φέρνει στο προσκήνιο σημαντικά κλινικά διλήμματα, για τα οποία δεν υπάρχουν σαφείς, τεκμηριωμένες απαντήσεις [52,54–58].

Ένα από τα βασικά ερωτήματα αφορά τη διάρκεια της TAT στους ασθενείς με μηχανική βαλβίδα και πρόσφατη PCI. Παρότι οι συστάσεις συγκλίνουν υπέρ της ελαχιστοποίησης της διάρκειας, στην πράξη δεν είναι πάντα εφικτό να διακοπεί η ασπιρίνη εντός λίγων ημερών, ιδιαίτερα όταν έχει τοποθετηθεί stent σε υψηλού κινδύνου εντόπιση ή όταν υπάρχει ιστορικό θρόμβωσης [19,38,39,52]. Η απουσία ερευνητικών δεδομένων που να αφορούν αποκλειστικά αυτόν τον πληθυσμό αφήνει το πεδίο ανοιχτό σε αποκλίνουσες πρακτικές και υποκειμενικές εκτιμήσεις [52,54–58].

Παράλληλα, η επιλογή του P2Y₁₂ αναστολέα στη TAT, παρότι θεωρητικά λυμένη υπέρ της κλοπιδογρέλης, δημιουργεί αβεβαιότητες σε ασθενείς με προηγούμενη θρόμβωση stent ή ένδειξη για πιο ισχυρή αντιαθρομβωτική δράση [19,38,39,52]. Η χρήση τικαγρελόλης, αν και όχι τυπικά αντενδεικνυόμενη, αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο και η εμπειρία με αυτήν στη συγχορήγηση με βαρφαρίνη είναι περιορισμένη [19,38,39].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον και ταυτόχρονα προβληματισμό προκαλεί και το ζήτημα της αντικατάστασης της βαρφαρίνης από DOACs στους ασθενείς με βιολογική βαλβίδα. Αν και τα DOACs έχουν αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικά στους περισσότερους ασθενείς με μη μηχανικές προσθέσεις [54–58], η εμπειρία σε ασθενείς με πρόσφατη τοποθέτηση βαλβίδας και ταυτόχρονη PCI είναι περιορισμένη [52]. Δεν είναι απολύτως σαφές ποια δόση DOAC πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της TAT, αν υφίστανται φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιαιμοπεταλιακά και ποιο είναι το ιδανικό χρονικό σημείο μετάπτωσης σε μονοθεραπεία [16,19,38,39].

Περαιτέρω προβληματισμό εγείρει και η στενή χρονική εγγύτητα καρδιοχειρουργικής και ενδοστεφανιαίας παρέμβασης, όπως στην περίπτωση ασθενούς που υποβάλλεται ταυτόχρονα ή διαδοχικά σε χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδας και PCI [52,87]. Η ανάγκη για ταχεία κινητοποίηση, η χρήση ασπιρίνης προεγχειρητικά, η νεφρική δυσλειτουργία, και η επείγουσα φύση της κατάστασης συχνά δεν αφήνουν περιθώρια για ιδανική προετοιμασία και επιβάλλουν ενστικτώδεις και εμπειρικές αποφάσεις [52,87].

Τέλος, ένα από τα πιο πρακτικά και συχνά αγνοούμενα διλήμματα αφορά την παρακολούθηση και καθοδήγηση των ασθενών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η συχνότητα με την οποία αλλάζει η σύνθεση της αγωγής, η ανάγκη για μέτρηση INR, οι παρενέργειες των DOACs και η πολυπλοκότητα του θεραπευτικού σχήματος καθιστούν τη συμμόρφωση ιδιαίτερα δύσκολη [19,38,39,52]. Συχνά, οι θεράποντες ιατροί του εξωνοσοκομειακού περιβάλλοντος δυσκολεύονται να παρακολουθήσουν τη ραγδαία εξέλιξη των θεραπευτικών συστάσεων, με αποτέλεσμα ασθενείς υψηλού κινδύνου να παραμένουν σε TAT πέραν του ενδεδειγμένου, εκτεθειμένοι σε αυξημένο αιμορραγικό φορτίο [19,38,39,52].

Συνολικά, η διαχείριση της TAT σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες και ΣΝ απαιτεί απόλυτη κλινική εγρήγορση, συνεχή επανεκτίμηση της θεραπευτικής ισορροπίας, και όταν είναι δυνατό, ομαδική λήψη αποφάσεων σε δομημένο και συνεργατικό πλαίσιο [19,38,39,52]. Η έλλειψη στοχευμένων μελετών και εστιασμένων οδηγιών τονίζει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, με στόχο την καθιέρωση πιο ασφαλών και τεκμηριωμένων πρακτικών [52,54–58].

Κεφάλαιο V

Φλεβοθρομβοεμβολική Νόσος και Στεφανιαία Νόσος

5.1 Εισαγωγικά Στοιχεία

Η φλεβοθρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕ), η οποία περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή (PE), αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στον ενήλικο πληθυσμό [15,59]. Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τη βάση της αντιμετώπισης τόσο στην οξεία φάση όσο και στη δευτερογενή πρόληψη υποτροπής. Εφαρμόζεται συνήθως ως μονοθεραπεία, είτε με βαρφαρίνη είτε με DOAC, ανάλογα με την κλινική περίπτωση [15,59–67].

Ωστόσο, όταν η ΦΘΕ συνυπάρχει με τεκμηριωμένη ΣΝ, και ιδιαίτερα όταν έχει προηγηθεί PCI με τοποθέτηση stent, η ανάγκη για προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετατρέπει το θεραπευτικό πλαίσιο σε σύνθετο πεδίο, που ενίοτε απαιτεί την εφαρμογή TAT [19,38,39]. Σε αυτούς τους ασθενείς, η διαχείριση των παράλληλων κινδύνων όπως της υποτροπής της ΦΘΕ, της θρόμβωσης των στεφανιαίων και της αιμορραγίας, δημιουργεί ένα θεραπευτικό δίλημμα χωρίς σαφείς κατευθυντήριες γραμμές, αφού οι υπάρχουσες οδηγίες δεν καλύπτουν επαρκώς αυτόν τον ειδικό πληθυσμό [15,19,38,39,59].

Πέραν του προφανούς κλινικού φορτίου, το πρόβλημα εντείνεται από την ετερογένεια των ασθενών ως προς την αιτία της ΦΘΕ (προκλητή ή ιδιοπαθής), το χρονικό διάστημα από το θρομβοεμβολικό επεισόδιο, την εντόπιση και βαρύτητα της ΣΝ, καθώς και τις συνυπάρχουσες νοσηρότητες [59–67]. Επιπλέον, η έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών που να αξιολογούν τη χρήση TAT σε αυτό το συγκεκριμένο προφίλ καθιστά τις θεραπευτικές επιλογές πρωτίστως εμπειρικές [19,38,39,59–67].

5.2 Παθοφυσιολογία και φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η ΦΘΕ είναι ένα σύνθετο και πολυπαραγοντικό θρομβωτικό σύνδρομο που περιλαμβάνει τη DVT, καθώς και την PE, η οποία είναι αποτέλεσμα αποκόλλησης θρόμβου και μεταφοράς του στην πνευμονική κυκλοφορία [15,59]. Παρά τη μακροχρόνια κλινική εμπειρία, η νόσος συνεχίζει να προκαλεί

σημαντική θνησιμότητα, ιδιαίτερα όταν διαγιγνώσκεται καθυστερημένα ή δεν αντιμετωπίζεται κατάλληλα [15,59].

Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, η ΦΘΕ αποτελεί εκδήλωση της κλασικής τριάδας του Virchow: βλάβη του ενδοθηλίου, επιβράδυνση της ροής του αίματος (στάση) και υπερπηκτικότητα [59]. Οι αιτίες της νόσου διακρίνονται σε προκλητές (π.χ. χειρουργείο, τραύμα, ακινητοποίηση, ορμονοθεραπεία) και μη προκλητές (π.χ. ιδιοπαθείς, κληρονομικές θρομβοφιλίες, νεοπλασία), γεγονός που καθορίζει τη διάρκεια και την ένταση της θεραπείας [59].

Η DVT εκδηλώνεται με άλγος, οίδημα, ερυθρότητα και θερμότητα στο προσβληθέν σκέλος, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική και ανιχνεύεται τυχαία. Η PE κυμαίνεται από ήπια δύσπνοια και θωρακικό άλγος έως αιφνίδιο θάνατο, ανάλογα με το φορτίο του εμβόλου και τη λειτουργική εφεδρεία της δεξιάς κοιλίας [59]. Η αξονική πνευμονική αγγειογραφία (CTPA) αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής στην PE, ενώ το φλεβικό υπερηχογράφημα (duplex ή triplex) είναι η βασική διαγνωστική εξέταση για DVT [59].

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τη βάση της θεραπείας, τόσο για την αποφυγή επέκτασης του θρόμβου όσο και για την πρόληψη υποτροπών [15,59]. Στην οξεία φάση χρησιμοποιούνται είτε DOACs (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, ενδοξαμπάνη, νταμπιγκατράνη) [60–67], είτε ηπαρίνες (UFH ή LMWH) [15,59]. Η επιλογή εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση, την εντόπιση της θρόμβωσης, τη νεφρική λειτουργία και την πιθανότητα κακοήθειας [15,59].

Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από τον χαρακτήρα του επεισοδίου. Σε προκλητή ΦΘΕ, προτείνεται αγωγή 3 μηνών, ενώ σε μη προκλητή ή υποτροπιάζουσα ΦΘΕ, η διάρκεια επεκτείνεται για 6–12 μήνες ή και επ' αόριστον [15,59]. Σε ορισμένους ασθενείς, η θεραπεία συνεχίζεται με μειωμένη δόση DOACs στη φάση της δευτερογενούς πρόληψης [62,64,67].

Η επιλογή φαρμάκου και η ατομική προσαρμογή της δοσολογίας είναι καθοριστικές. Οι DOACs έχουν επικρατήσει στις περισσότερες περιπτώσεις λόγω του ευνοϊκού προφίλ ασφάλειας, της απουσίας ανάγκης για παρακολούθηση INR, της ταχείας έναρξης δράσης και της απλής δοσολογίας [15,59–67]. Εντούτοις, η βαρφαρίνη διατηρεί τη θέση της σε ασθενείς με

αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ή μηχανικές προσθετικές βαλβίδες [15,53,59].

Η αντιμετώπιση της ΦΘΕ προϋποθέτει συνεχή εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, έλεγχο για ενδεχόμενες αναστρέψιμες αιτίες και ενσωμάτωση της θεραπευτικής στρατηγικής σε ένα ολοκληρωμένο πλαίσιο πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης [15,17–19,59].

5.3 Συνύπαρξη φλεβοθρομβοεμβολικής και στεφανιαίας νόσου

Η ταυτόχρονη παρουσία ΦΘΕ και ΣΝ δεν αποτελεί σπάνιο εύρημα, αλλά αντίθετα αναδεικνύεται ως συχνός και υποεκτιμημένος συνδυασμός, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό φορτίο και συνοσηρότητες [15,59,88,89]. Αν και πρόκειται για δύο παθοφυσιολογικά διαφορετικές οντότητες, η ΦΘΕ –ως εκδήλωση της φλεβικής κυκλοφορίας– και η ΣΝ –ως απόρροια αθηροσκλήρυνσης των αρτηριών– συγκλίνουν σε σημαντικούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης [59,88–90].

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι ένα ποσοστό 10–15% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΦΘΕ εμφανίζει τεκμηριωμένη ΣΝ είτε κατά τη νοσηλεία είτε στο ιστορικό, ενώ αντίστοιχα, η εμφάνιση ΦΘΕ μετά από ΟΣΣ ή PCI δεν είναι σπάνια, ιδίως σε καταστάσεις παρατεταμένης ακινησίας, χρήσης καθετήρων, εντατικής φαρμακοθεραπείας ή σχετιζόμενων παραγόντων όπως η καρδιακή ανεπάρκεια [59,71,72,75,76]. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΝ παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα υπερπηκτικών καταστάσεων, είτε ιδιοπαθώς είτε ως αποτέλεσμα φλεγμονής, ανισορροπίας του ενδοθηλιακού τόνου και φαρμακολογικής επίδρασης [59,71–73,88–90].

Κλινικά η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων οδηγεί σε θεραπευτικά διλήμματα, καθώς η ΦΘΕ απαιτεί αντιπηκτική αγωγή, ενώ η ΣΝ, ειδικά μετά από PCI, απαιτεί αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για την πρόληψη θρόμβωσης του stent [19,38,39,59]. Η εφαρμογή και των δύο τύπων αγωγής δημιουργεί ένα πλαίσιο χορήγησης TAT, με αποτέλεσμα το υψηλό αιμορραγικό φορτίο και επιβάλλει ιδιαίτερη προσοχή και εξατομικευμένη προσέγγιση [19,38,39,59].

Η κλινική εμπειρία αναδεικνύει επίσης περιπτώσεις όπου η ΦΘΕ αποτελεί το πρώτο κλινικό συμβάν σε ασθενείς με σιωπηρή ή μη διαγνωσμένη ΣΝ, οδηγώντας σε αλλαγή της στρατηγικής παρακολούθησης και φαρμακευτικής αγωγής [59,71,72]. Αντιστρόφως, σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΣΝ, η εμφάνιση ΦΘΕ μπορεί να τροποποιήσει ριζικά την αντιθρομβωτική αγωγή και να επιβάλει την αλλαγή φαρμάκων [19,38,39,59,71,72].

Συνολικά η επιδημιολογική και κλινική αλληλεπικάλυψη των δύο νοσολογικών οντοτήτων καθιστά επιτακτική την ανάγκη για διαρκή κλινική επαγρύπνηση, πολυπαραγοντική εκτίμηση κινδύνου και κατά το δυνατόν ολοκληρωμένη καρδιο-αγγειολογική προσέγγιση για τη διαμόρφωση ισορροπημένης θεραπευτικής στρατηγικής [15,19,38,39,59,71–73,88–90].

5.4 Θεραπευτικοί Στόχοι

Η ταυτόχρονη διαχείριση ΦΘΕ και ΣΝ θέτει τον θεράποντα ενώπιον ιδιαίτερων θεραπευτικών στόχων, καθώς η ανάγκη για πρόληψη υποτροπής φλεβοθρόμβωσης και η ανάγκη για αποτροπή αρτηριακής θρόμβωσης ή θρόμβωσης stent προϋποθέτουν διαφορετικές φαρμακολογικές στρατηγικές, που όταν συνδυάζονται, αυξάνουν αθροιστικά τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας [15,19,38,39,59].

Η ΦΘΕ αντιμετωπίζεται κατά κανόνα με μονοθεραπεία αντιπηκτικής αγωγής, η οποία στοχεύει στην αναστολή του καταρράκτη της πήξης μέσω του παράγοντα Χα ή της θρομβίνης με απώτερο στόχο τη σταθεροποίηση ή τη λύση του θρόμβου, καθώς και την πρόληψη νέων επεισοδίων [15,59–67]. Στον αντίποδα, η ΣΝ απαιτεί αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία στοχεύει στην αποτροπή της ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε ρωγμές των αθηρωματικών πλακών ή σε μεταλλικές επιφάνειες ενδοστεφανιαίων stent [6–9,19,20,22,25]. Οι δύο αυτοί μηχανισμοί εμπλέκονται σε διαφορετικά στάδια της αιμόστασης και απαιτούν διαφορετικού τύπου φαρμακολογική παρέμβαση.

Η ανάγκη για συνδυασμό των δύο αυτών στρατηγικών καθιστά τη χρήση TAT αναπόφευκτη [19,38,39]. Ωστόσο, η TAT, ιδίως σε παρατεταμένο χρονικό ορίζοντα, έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε εκθετική αύξηση του αιμορραγικού

κινδύνου, χωρίς πάντα να προσφέρει αντίστοιχο όφελος στη μείωση θρομβοεμβολικών ή ισχαιμικών συμβαμάτων [17–19,45–47,59]. Η ισορροπία αυτή είναι δύσκολα επιτεύξιμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιβαρυνμένο ιστορικό, νεφρική δυσλειτουργία ή αυξημένη ηλικία, όπου η αιμορραγία μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες [17–19,38,39,59].

Η θεραπευτική πράξη σε τέτοια σύνθετα σενάρια απαιτεί σαφή ιεράρχηση στόχων, ενώ η επιλογή του κατάλληλου φαρμακευτικού σχήματος και η διάρκεια του πρέπει να είναι εξατομικευμένες για τον κάθε ασθενή [19,38,39,52,59].

5.5 Η χρήση της Τριπλής Αντιθρομβωτικής Αγωγής

Η χορήγηση TAT σε ασθενείς με ταυτόχρονη ΦΘΕ και ΣΝ αποτελεί θεραπευτική απόφαση υψηλής κρισιμότητας, καθώς εφαρμόζεται σε ασθενείς με διπλό ισχαιμικό φορτίο, αλλά και εξαιρετικά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο [15,19,38,39,59]. Οι ενδείξεις για χρήση TAT σε αυτό το πλαίσιο δεν είναι σαφώς προσδιορισμένες από κατευθυντήριες οδηγίες, δεδομένου ότι οι περισσότερες κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν σχήματα τριπλής αγωγής δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς με ενεργό ή πρόσφατο θρομβοεμβολικό επεισόδιο [19,38,39,45–47,59]. Ως εκ τούτου, η απόφαση για εφαρμογή TAT βασίζεται κυρίως σε κλινικά σενάρια και εμπειρική τεκμηρίωση [15,19,38,39,59].

Νεότερες αναλύσεις και καταγραφές δείχνουν ότι η θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με ΦΘΕ και ΣΝ τείνει να ευθυγραμμιστεί με εκείνη των ασθενών με ΚΜ και PCI, δηλαδή με βραχεία διάρκεια TAT (συνήθως ≤ 1 μήνα) και στη συνέχεια μετάβαση σε διπλή θεραπεία με DOAC + κλοπιδογρέλη [19]. Οι οδηγίες του CHEST (2022) και τα πρόσφατα consensus statements υπογραμμίζουν ότι τα DOACs αποτελούν την προτιμώμενη επιλογή, εφόσον δεν αντενδείκνυνται, ενώ η βαρφαρίνη διατηρείται κυρίως σε ειδικούς πληθυσμούς (π.χ. ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία) [90].

Κατά γενικό κανόνα, η TAT μπορεί να δικαιολογείται σε ασθενείς στους οποίους η ΦΘΕ έχει συμβεί εντός των τελευταίων 3 μηνών, και ταυτόχρονα απαιτείται DAPT, κυρίως λόγω πρόσφατης PCI με χρήση drug-eluting stent ή επεισοδίου

STEMI/NSTEMI [6–9,19,38,39,59]. Σε αυτούς τους ασθενείς, η απόφαση για εφαρμογή πλήρους TAT για διάστημα 1–4 εβδομάδων μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή, υπό την προϋπόθεση ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι προσεκτικά σταθμισμένος και παρακολουθείται στενά [17–19,45–47,59].

Ένα συχνό σενάριο αφορά ασθενή με ιδιοπαθή PE υπό αγωγή με DOAC, ο οποίος εισάγεται με STEMI και υποβάλλεται σε PCI. Στην περίπτωση αυτή, μπορεί να εφαρμοστεί βραχεία TAT με DOAC, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για διάστημα λίγων ημερών, ακολουθούμενη από διπλή αγωγή έως και 6 μήνες, προτού επανέλθει στη μακροχρόνια μονοθεραπεία με DOAC [15,19,38,39,59–67]. Αντιστρόφως, σε ασθενή με γνωστή ΣΝ και χρόνια DAPT, ο οποίος αναπτύσσει DVT και κρίνεται αναγκαία η προσθήκη DOAC, η TAT ενδέχεται να εφαρμοστεί για σύντομο χρονικό διάστημα, εφόσον δεν υπάρχουν αιμορραγικές αντενδείξεις, και στη συνέχεια να περιοριστεί η αγωγή σε DOAC σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη [19,38,39,59–67].

Η επιλογή των φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν στην TAT είναι εξίσου σημαντική. Από την πλευρά των αντιαιμοπεταλιακών, η κλοπιδογρέλη αποτελεί τη θεραπεία πρώτης επιλογής σε συνδυασμό με OAC, ενώ η ασπιρίνη αποσύρεται όσο το δυνατόν συντομότερα [19,38,39]. Η χρήση πιο ισχυρών παραγόντων, όπως η τικαγρελόλη και η πρασουγρέλη, αποφεύγεται λόγω του ιδιαίτερα αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου [19,38,39].

Η εμπειρία από την κλινική πράξη καταδεικνύει ότι η επιτυχής εφαρμογή TAT σε ασθενείς με ΦΘΕ και ΣΝ απαιτεί σαφή αξιολόγηση του χρονισμού των δύο καταστάσεων, προτεραιοποίηση των θεραπευτικών στόχων και επαγρύπνηση για αιμορραγικές επιπλοκές [19,38,39,59]. Ο ρόλος του θεράποντα είναι καθοριστικός, καθώς δεν υπάρχουν ακόμη καθολικά αποδεκτές προτυποποιημένες προσεγγίσεις για αυτά τα σύνθετα θεραπευτικά σενάρια [19,38,39,59].

5.6 Κατευθυντήριες Οδηγίες

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της αντιθρομβωτικής αγωγής, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες εξακολουθούν να

παρουσιάζουν σημαντικά κενά και ελλείψεις ως προς τη διαχείριση ασθενών με ταυτόχρονη ΦΘΕ και ΣΝ, ιδίως όταν απαιτείται PCI [15,19,38,39,59]. Οι περισσότερες συστάσεις επικεντρώνονται σε σενάρια όπου η ΚΜ συνυπάρχει με PCI, αφήνοντας τη ΦΘΕ εκτός των κύριων θεραπευτικών αλγορίθμων [19,38,39,45–47,59]. Καθώς οι εν λόγω ασθενείς συνήθως δεν περιλαμβάνονται στις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, οι προτεινόμενες πρακτικές είναι ετερογενείς, εμπειρικές και συχνά αντικρουόμενες [19,38,39,59].

Ο ESC μέσω των οδηγιών του για τη ΦΘΕ (2019) και τη ΣΝ (2019–2020), αναγνωρίζει τη δυνατότητα συγχορήγησης DOAC και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ειδικές περιπτώσεις, χωρίς ωστόσο να παρέχει σαφή χρονική καθοδήγηση ή δοσολογικές συστάσεις για TAT σε ασθενείς με πρόσφατη PE και PCI [6–9,19,38,39,59]. Αντίστοιχα, οι οδηγίες της ACC/AHA περιορίζονται σε γενικές αρχές, προτείνοντας εξατομίκευση και χρήση κριτηρίων όπως η πρόσφατη αιμορραγία, η επείγουσα φύση του καρδιολογικού συμβάντος, και η χρονική απόσταση μεταξύ ΦΘΕ και εμφύτευσης stent [19,38,39].

Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι η απουσία ειδικού αλγορίθμου για το πώς μεταβαίνουμε από πλήρη TAT σε διπλή ή μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΦΘΕ. Οι διαθέσιμες μελέτες (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI) παρότι χρήσιμες σε πληθυσμούς με ΚΜ, δε δύνανται να εφαρμοστούν αυτούσια στο πλαίσιο της ΦΘΕ, καθώς οι μηχανισμοί θρόμβωσης και ο χρόνος επανεμφάνισης είναι διαφορετικοί [41–44,45–47,59]. Επιπλέον, δεν υπάρχει σαφής οδηγία για το ποια είναι η ελάχιστη αποδεκτή διάρκεια TAT σε περίπτωση πρόσφατης PE και παράλληλης PCI, ή σε ποιες περιπτώσεις αρκεί διπλή αγωγή με DOAC και κλοπιδογρέλη [19,38,39,59].

Αβεβαιότητες υπάρχουν και ως προς τη δοσολογία των DOACs όταν συγχορηγούνται με αντιαιμοπεταλιακά. Σε ορισμένες μελέτες επιχειρήθηκε η χρήση μειωμένων δόσεων για λόγους ασφάλειας, χωρίς όμως η στρατηγική αυτή να έχει τυποποιηθεί ή εγκριθεί σε πληθυσμούς με ΦΘΕ [41–44,59–67]. Το ίδιο ισχύει και για την επιλογή του P2Y₁₂ αναστολέα, με την κλοπιδογρέλη να θεωρείται η ασφαλέστερη επιλογή, αλλά με ελάχιστα δεδομένα για τη χρήση της σε ασθενείς με ενεργή θρομβοεμβολική νόσο [19,38,39].

Τέλος, οι οδηγίες δεν παρέχουν επαρκή καθοδήγηση για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών, την εκτίμηση της συμμόρφωσης, ούτε καθορίζουν την ανάγκη για τροποποίηση της αγωγής σε περίπτωση ενδιάμεσων συμβαμάτων ή αιμορραγίας [19,38,39,59]. Η πολυπλοκότητα της αντιθρομβωτικής θεραπείας απαιτεί δομημένα πρωτόκολλα τα οποία μέχρι στιγμής απουσιάζουν από τις μεγάλες κατευθυντήριες γραμμές [19,38,39,59].

Συνεπώς, η διαχείριση της TAT σε αυτόν τον πληθυσμό βασίζεται κατά κύριο λόγο σε κλινική κρίση, εμπειρική προσαρμογή και εξατομικευμένη στρατηγική, γεγονός που καταδεικνύει την επείγουσα ανάγκη για μελέτες υψηλής ποιότητας, καθώς και για την ενσωμάτωση ειδικών συστάσεων σε μελλοντικές εκδόσεις των διεθνών οδηγιών [19,38,39,59].

5.7 Συμπερασματικές Παρατηρήσεις

Η αντιμετώπιση ασθενών με ταυτόχρονη ΦΘΕ και ΣΝ, ιδιαίτερα όταν έχουν προηγηθεί οξεία στεφανιαία επεισόδια ή επεμβάσεις επαναιμάτωσης, εντάσσεται σε ένα από τα πλέον σύνθετα και ανεπαρκώς οριοθετημένα θεραπευτικά πεδία της σύγχρονης καρδιαγγειακής ιατρικής. Η εφαρμογή TAT σε αυτό το πλαίσιο, αν και θεωρητικά επιβεβλημένη από τις παράλληλες ενδείξεις αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, συνοδεύεται από βαρύ αιμορραγικό φορτίο και απαιτεί προσεκτική, εξατομικευμένη εφαρμογή.

Τα δεδομένα από μελέτες που αξιολογούν τη χρήση TAT επικεντρώνονται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με ΚΜ, γεγονός που καθιστά τη μεταφορά των συμπερασμάτων στη ΦΘΕ επισφαλή. Οι κατευθυντήριες οδηγίες, αν και προτείνουν βραχύχρονη TAT και πρώιμη μετάβαση σε διπλή αγωγή με DOAC και κλοπιδογρέλη, δεν παρέχουν εξειδικευμένες συστάσεις για τη διαχείριση ασθενών με πρόσφατο θρομβοεμβολικό επεισόδιο και ταυτόχρονη PCI. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να αφορούν αποκλειστικά τη ΦΘΕ με PCI, γεγονός που αναδεικνύει ένα σημαντικό ερευνητικό κενό. Οι πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις καταλήγουν ότι η στρατηγική πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τον αιμορραγικό κίνδυνο (HAS-BLED) και τον θρομβωτικό κίνδυνο, ενώ προτείνουν η TAT να περιορίζεται στο απολύτως

αναγκαίο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, απουσιάζουν εργαλεία εκτίμησης κινδύνου ειδικά προσαρμοσμένα για αυτό το σύνθετο κλινικό υπόβαθρο.

Η αναγκαιότητα για ερευνητική εμβάθυνση και δημιουργία εξειδικευμένων θεραπευτικών αλγορίθμων είναι περισσότερο από προφανής. Ο καθορισμός των βέλτιστων στρατηγικών, η αξιολόγηση της διάρκειας της αγωγής, η επιλογή των καταλληλότερων φαρμακολογικών συνδυασμών και η πρόβλεψη των πιθανών επιπλοκών πρέπει να αποτελέσουν αντικείμενο συστηματικής μελέτης. Μέχρι τότε, ο κλινικός ιατρός καλείται να εφαρμόσει τα διαθέσιμα δεδομένα με ευελιξία και ατομική κρίση, σταθμίζοντας τη δυναμική πορεία της νόσου, το ιστορικό του ασθενούς και τις πραγματικές δυνατότητες παρακολούθησης.

Κεφάλαιο VI

Μεγάλες Κλινικές Μελέτες

6.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Η εφαρμογή της TAT σε ασθενείς με ταυτόχρονη ένδειξη για OAC και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτέλεσε για μεγάλο χρονικό διάστημα ένα θεραπευτικό πεδίο υψηλού κινδύνου και αβεβαιότητας [15,17–19,38,39]. Η παρατεταμένη χρήση του κλασικού σχήματος βαρφαρίνη + ασπιρίνη + κλοπιδογρέλη συνοδευόταν από υψηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας, γεγονός που κατέστησε επιτακτική την ανάγκη για συστηματική και επιστημονικά τεκμηριωμένη προσέγγιση, ικανή να ισορροπήσει την αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα με την αιμορραγική ασφάλεια [17–19,38,39,45–47].

Οι μεγάλες κλινικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας αποτέλεσαν σημείο καμπής στον τρόπο που προσεγγίζεται η TAT. Μέσα από τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες, όπως οι PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS και ENTRUST-AF PCI, επαναπροσδιορίστηκαν οι βασικές αρχές θεραπείας, αναδείχθηκαν τα DOACs ως πιο ασφαλής εναλλακτική έναντι της βαρφαρίνης, και ενισχύθηκε η τάση για συντομότερη διάρκεια τριπλής αγωγής [41–44,45–47]. Οι μελέτες αυτές δεν είναι αλληλεπικαλυπτόμενες, αλλά συμπληρωματικές, διαμορφώνοντας συλλογικά τη βάση πάνω στην οποία δομήθηκαν οι σύγχρονες οδηγίες ESC και ACC/AHA [38,39].

6.2 PIONEER AF-PCI

Η μελέτη PIONEER AF-PCI (2016) αποτέλεσε την πρώτη μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χρήσης DOAC αντί της βαρφαρίνης στο πλαίσιο TAT για ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η ελάττωση των αιμορραγικών επιπλοκών, διατηρώντας παράλληλα ικανοποιητική αντιθρομβωτική κάλυψη [41,45–47].

Συμμετείχαν 2.124 ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επιτυχή PCI με τοποθέτηση stent. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις θεραπευτικές ομάδες:

- Η πρώτη ομάδα έλαβε ριβαροξαμπάνη 15 mg άπαξ ημερησίως + αναστολέα P2Y₁₂ για 12 μήνες (χωρίς ασπιρίνη).
- Η δεύτερη ομάδα έλαβε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως + DAPT (κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη).
- Η τρίτη ομάδα (ομάδα ελέγχου) έλαβε βαρφαρίνη με στόχο INR 2–3 + DAPT.

Ένα σημαντικό στοιχείο της μελέτης είναι ότι δεν αξιολόγησε την ισχαιμική αποτελεσματικότητα ως πρωτεύον τελικό σημείο, γεγονός που περιορίζει σε κάποιο βαθμό τη δυνατότητα αξιολόγησης της πλήρους αντιθρομβωτικής ισορροπίας.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και οι δύο ομάδες ριβαροξαμπάνης συνοδεύτηκαν από σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας συγκριτικά με τη βαρφαρίνη + DAPT. Συγκεκριμένα, το ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών ήταν 16,8% στην ομάδα ριβαροξαμπάνης 15 mg + αναστολέα P2Y₁₂, 18% στην ομάδα ριβαροξαμπάνης 2,5 mg + DAPT, έναντι 26,7% στην ομάδα βαρφαρίνης ($p < 0,001$ για σύγκριση) [41].

Όσον αφορά τα ισχαιμικά συμβάματα (θρόμβωση stent, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, αν και η μελέτη δεν ήταν στατιστικά ισχυρή για να αξιολογήσει αποτελεσματικότητα σε αυτά τα σημεία [41,45–47].

Η μελέτη PIONEER AF-PCI σηματοδότησε την αρχή της εγκατάλειψης της βαρφαρίνης ως μοναδικής λύσης για TAT και έδειξε ότι η χρήση DOAC, ειδικά σε συνδυασμό με μόνο έναν αναστολέα P2Y₁₂, μπορεί να προσφέρει σημαντικό αιμορραγικό όφελος χωρίς έκδηλη απώλεια αντιθρομβωτικής αποτελεσματικότητας.

Ωστόσο η έλλειψη σχεδίασης για ανίχνευση ισχαιμικής αποτελεσματικότητας, η χρήση μη εγκεκριμένης δόσης ριβαροξαμπάνης (2,5 mg BID), και η απουσία υποομάδων για ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου αποτελούν σημεία κριτικής [41,45–47].

Η PIONEER αποτέλεσε τη βάση για τον επαναπροσδιορισμό της έννοιας της TAT, δίνοντας το έναυσμα για μεταγενέστερες μελέτες που αξιολόγησαν

συστηματικά την αντικατάσταση της βαρφαρίνης από DOACs και την πρώιμη διακοπή της ασπιρίνης.

6.3 RE-DUAL PCI

Η RE-DUAL PCI ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2017 και αποτέλεσε την πρώτη κλινική δοκιμή η οποία εστίασε αποκλειστικά στη νταμπιγκατράνη ως DOAC σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ που υποβλήθηκαν σε PCI. Στόχος της ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός σχήματος διπλής αγωγής (νταμπιγκατράνη + P2Y₁₂ αναστολέας) σε σύγκριση με το κλασικό σχήμα TAT με βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη [42,45–47].

Στη μελέτη συμμετείχαν 2.725 ασθενείς που είχαν υποβληθεί επιτυχώς σε PCI με τοποθέτηση stent. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες:

- Διπλή αγωγή με νταμπιγκατράνη 110 mg BID + P2Y₁₂ αναστολέα.
- Διπλή αγωγή με νταμπιγκατράνη 150 mg BID + P2Y₁₂ αναστολέα.
- Τριπλή αγωγή με βαρφαρίνη + P2Y₁₂ αναστολέα + ασπιρίνη (για 1–3 μήνες, ανάλογα με το αιμορραγικό προφίλ).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH, ενώ δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θρόμβωση stent [42].

Η μελέτη κατέδειξε ότι και οι δύο δόσεις νταμπιγκατράνης, σε συνδυασμό με P2Y₁₂ αναστολέα, οδήγησαν σε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη + DAPT. Συγκεκριμένα, η μείωση του κινδύνου αιμορραγίας ήταν 48% στην ομάδα των 110 mg και 28% στην ομάδα των 150 mg [42]. Παράλληλα, η επίπτωση ισχαιμικών συμβαμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Αξιοσημείωτο είναι ότι η διπλή αγωγή με νταμπιγκατράνη δεν συνοδεύτηκε από αύξηση της συχνότητας θρόμβωσης stent, γεγονός που ενίσχυσε την κλινική εμπιστοσύνη στην αποφυγή της ασπιρίνης σε επιλεγμένους ασθενείς [42,45–47]. Επιπλέον, η μελέτη παρείχε δεδομένα για τη χρήση τόσο 110 mg όσο και

150 mg νταμπιγκατράνης, δίνοντας τη δυνατότητα προσαρμογής της θεραπείας ανάλογα με το αιμορραγικό ή ισχαιμικό προφίλ του κάθε ασθενούς.

Η RE-DUAL PCI αποτέλεσε μια κρίσιμη επιβεβαίωση ότι η διπλή αγωγή με DOAC + P2Y₁₂ αναστολέα μπορεί να παρέχει ισοδύναμη προστασία έναντι ισχαιμικών συμβαμάτων με σημαντικά μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο σε σύγκριση με την παραδοσιακή TAT [42,45–47]. Αν και η μελέτη αφορούσε αποκλειστικά τη νταμπιγκατράνη, τα συμπεράσματά της ενίσχυσαν τη γενικότερη στρατηγική πρώιμης διακοπής της ασπιρίνης σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό προφίλ [42,45–47].

Οι περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν το γεγονός ότι δεν ήταν τυφλή, ενώ η επιλογή του P2Y₁₂ αναστολέα (σε συντριπτικό ποσοστό κλοπιδογρέλη) δεν επέτρεψε ασφαλή συμπεράσματα για ισχυρότερους αναστολείς [42]. Παρ' όλα αυτά, η RE-DUAL PCI θεωρείται θεμελιώδης στη μετάβαση προς διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με DOAC σε ασθενείς με ΚΜ και PCI.

6.4 AUGUSTUS

Η AUGUSTUS δημοσιεύθηκε το 2019 και θεωρείται η πλέον αυστηρά σχεδιασμένη και μεθοδολογικά ανώτερη μελέτη από το σύνολο των δοκιμών που αξιολόγησαν τη χρήση TAT σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI ή παρουσιάζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μοναδικότητά της έγκειται στον παραγοντικό σχεδιασμό που επέτρεψε την ταυτόχρονη αξιολόγηση δύο βασικών θεραπευτικών ερωτημάτων: την αντικατάσταση της βαρφαρίνης με DOAC (απιξαμπάνη) και την ανάγκη για συγχορήγηση ασπιρίνης [43,45–47].

Συνολικά, 4.614 ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ που είχαν υποβληθεί σε PCI ή παρουσίαζαν ΟΣΣ τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες:

- Απιξαμπάνη + P2Y₁₂ αναστολέας + ασπιρίνη.
- Απιξαμπάνη + P2Y₁₂ αναστολέας + placebo.
- Βαρφαρίνη + P2Y₁₂ αναστολέας + ασπιρίνη.
- Βαρφαρίνη + P2Y₁₂ αναστολέας + placebo.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επίπτωση αιμορραγίας, ενώ αξιολογήθηκαν επίσης και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα, εγκεφαλικό και νοσηλεία για καρδιαγγειακούς λόγους.

Η μελέτη κατέδειξε με σαφήνεια ότι η χρήση απιξαμπάνης σε σχέση με τη βαρφαρίνη οδήγησε σε σημαντική μείωση της αιμορραγίας (10,5% έναντι 14,7%, HR 0,69, $p < 0,001$), ενώ ταυτόχρονα η παράλειψη της ασπιρίνης οδήγησε σε ακόμη μεγαλύτερη μείωση αιμορραγικών επιπλοκών (7,3% χωρίς ασπιρίνη έναντι 16,1% με ασπιρίνη, HR 0,38, $p < 0,001$), χωρίς αύξηση των ισχαιμικών συμβαμάτων [43]. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη είχαν και λιγότερες νοσηλείες, στοιχείο που ενίσχυσε περαιτέρω την κλινική αξία της στρατηγικής.

Η AUGUSTUS επιβεβαίωσε ότι η διπλή αγωγή με DOAC (απιξαμπάνη) και P2Y₁₂ αναστολέα χωρίς ασπιρίνη είναι ισοδύναμη ως προς την αποτελεσματικότητα και σαφώς ανώτερη ως προς την ασφάλεια σε σύγκριση με την κλασική TAT. Επίσης, έδειξε ότι η ασπιρίνη, παρότι ιστορικά θεωρούνταν αναντικατάστατη, μπορεί σε πολλές περιπτώσεις να διακοπεί πολύ νωρίς χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η αγγειοπλαστική.

Η μελέτη ήταν η πρώτη που σχεδιάστηκε με καταληκτικά σημεία αιμορραγίας ως πρωτεύοντα στόχο και παράλληλη αξιολόγηση ισχαιμικών εκβάσεων, προσφέροντας ισχυρότατη τεκμηρίωση για την καθιέρωση της αγωγής με DOAC + κλοπιδογρέλη ως στάνταρ στρατηγική σε ασθενείς με ΚΜ και PCI [43,45–47].

Περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν τη σύντομη παρακολούθηση (6 μήνες) και το γεγονός ότι δεν διευκρινίζεται πλήρως η εφαρμογή της στρατηγικής σε ασθενείς με πολύπλοκες στεφανιαίες παρεμβάσεις ή υψηλό ισχαιμικό φορτίο. Παρ' όλα αυτά, τα ευρήματα της AUGUSTUS επηρέασαν καθοριστικά τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC (2020) και ACC/AHA, εδραιώνοντας τη θέση της απιξαμπάνης ως θεραπεία αναφοράς και της πρώιμης διακοπής της ασπιρίνης ως ασφαλή πρακτική.

6.5 ENTRUST-AF PCI

Η ENTRUST-AF PCI, δημοσιευμένη το 2019, ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη που αξιολόγησε τη χρήση εντοξαμπάνης, ενός άπαξ ημερησίως χορηγούμενου αναστολέα του παράγοντα Χα, ως εναλλακτική έναντι της βαρφαρίνης στο πλαίσιο TAT σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ που υποβάλλονταν σε PCI. Η μελέτη αποτέλεσε την τέταρτη κατά σειρά μεγάλη δοκιμή που συνέκρινε διπλή αγωγή με DOAC και παραδοσιακή TAT, επιδιώκοντας να τεκμηριώσει τη μη κατωτερότητα της στρατηγικής αυτής σε ένα ευρύ φάσμα καρδιολογικών ασθενών [44–47].

Συνολικά συμμετείχαν 1.506 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν εντός 5 ημερών από την PCI σε δύο σκέλη:

- Ομάδα εντοξαμπάνης 60 mg άπαξ ημερησίως (ή 30 mg σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή χαμηλό σωματικό βάρος) σε συνδυασμό με P2Y₁₂ αναστολέα για 12 μήνες, χωρίς ασπιρίνη.
- Ομάδα βαρφαρίνης (INR 2–3) + DAPT (κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη) για 1–12 μήνες, ανάλογα με τον αιμορραγικό και ισχαιμικό κίνδυνο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση μείζονος ή κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας (σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH) σε διάστημα 12 μηνών. Η μελέτη έδειξε ότι η διπλή αγωγή με εντοξαμπάνη δεν υπερείχε έναντι της βαρφαρίνης, αλλά ήταν μη κατώτερη ως προς την ασφάλεια. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά αιμορραγίας ήταν 17% για την ομάδα εντοξαμπάνης και 20% για την ομάδα βαρφαρίνης (HR 0,83, *p* για μη κατωτερότητα = 0,001), χωρίς στατιστικά σημαντική υπεροχή υπέρ του DOAC.

Η επίπτωση ισχαιμικών συμβαμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων, υποδηλώνοντας ότι η στρατηγική της πρώιμης διακοπής ασπιρίνης και χορήγησης DOAC + P2Y₁₂ είναι ασφαλής και αποτελεσματική και με την εντοξαμπάνη [44,45–47]. Η μονοήμερη δοσολογία της εντοξαμπάνης αποτέλεσε ένα επιπλέον πλεονέκτημα για τη συμμόρφωση, αν και η κλινική εμπειρία με το συγκεκριμένο σκεύασμα ήταν πιο περιορισμένη σε σχέση με τα υπόλοιπα DOACs.

Η ENTRUST-AF PCI ενίσχυσε το συλλογικό συμπέρασμα των προηγούμενων δοκιμών, ότι η πλήρης TAT με βαρφαρίνη και δύο αντιαιμοπεταλιακά μπορεί να

αποφεύγεται και ότι τα DOACs μπορούν να προσφέρουν συγκρίσιμη προστασία με καλύτερο προφίλ ασφάλειας. Παρότι η ENTRUST δεν απέδειξε υπεροχή ως προς τη μείωση αιμορραγιών, προσέθεσε σημαντική τεκμηρίωση υπέρ της διπλής αγωγής χωρίς ασπιρίνη, εδραιώνοντας την εντοξαμπάνη ως μια επιπλέον θεραπευτική επιλογή.

Πίνακας 2. Συγκριτικά χαρακτηριστικά μεγάλων κλινικών μελετών (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS και ENTRUST-AF PCI)

Μελέτη	Πληθυσμός – Κριτήρια ένταξης	Αριθμός ασθενών	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Διάρκεια τριπλής αγωγής	Κύρια αποτελέσματα
PIONEER AF-PCI (2016)	Ασθενείς με ΚΜ και PCI. Τυχαιοποίηση σε σχήματα με ριβαροξαμπάνη	2.124	Μεγάλα ή κλινικά σημαντικά αιμορραγικά συμβάματα (TIMI/CRNM)	1, 6 ή 12 μήνες	Σημαντική μείωση αιμορραγικών συμβαμάτων με τα σχήματα DOAC έναντι VKA + DAPT, χωρίς αύξηση ισχαιμικών επεισοδίων.
RE-DUAL PCI (2017)	Ασθενείς με ΚΜ και PCI. Τυχαιοποίηση σε διπλή (νταμπιγκατράνη + αναστολέας P2Y ₁₂) έναντι τριπλής (VKa + DAPT) αγωγής	2.725	Μείζον ή κλινικά σημαντικό αιμορραγικό συμβάν (ISTH)	1–12 μήνες	Σαφής μείωση αιμορραγίας με τη διπλή αγωγή. Συγκρίσιμη ισχαιμική προστασία.

AUGUSTUS (2019)	Ασθενείς με ΚΜ και πρόσφατη PCI ή ΟΣΣ. Τυχαιοποίηση σε απιξαμπάνη έναντι VKA και ασπιρίνη έναντι placebo	4.614	Μείζον ή κλινικά σημαντικό αιμορραγικό συμβάν (ISTH)	Μέση διάρκεια 6 μήνες	Η απιξαμπάνη μείωσε σημαντικά τα αιμορραγικά συμβάματα σε σχέση με τους VKA. Η ασπιρίνη αύξησε τον αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς όφελος έναντι ισχαιμικών συμβαμάτων.
ENTRUST-AF PCI (2019)	Ασθενείς με ΚΜ και PCI. Τυχαιοποίηση σε ενδοξαμπάνη + αναστολέα P2Y ₁₂ έναντι VKA + DAPT	1.506	Μείζον ή κλινικά σημαντικό αιμορραγικό συμβάν (ISTH)	12 μήνες	Η αγωγή με ενδοξαμπάνη και αναστολέα P2Y ₁₂ ήταν μη κατώτερη της κλασικής τριπλής με VKA ως προς τα αιμορραγικά συμβάματα. Συγκρίσιμη ισχαιμική προστασία.

6.6 Μετα-αναλύσεις και αναδυόμενα δεδομένα

Μετά τη δημοσίευση των τεσσάρων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI), ακολούθησε μια σειρά μετα-αναλύσεων και συγκριτικών αξιολογήσεων, οι οποίες συνέβαλαν στην ποσοτική και ποιοτική αποτίμηση των διαθέσιμων στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της TAT [45–47, 59–67].

Οι αναλύσεις αυτές προσέφεραν κρίσιμη υποστήριξη στη διαμόρφωση των οδηγιών και εδραίωσαν μια νέα θεραπευτική φιλοσοφία που προτάσσει τη διπλή αγωγή με DOAC + P2Y₁₂ αναστολέα ως τον νέο κλινικό κανόνα [38,39,45–47,59–67].

Η μετα-ανάλυση του Lopes et al. (2020), που περιέλαβε δεδομένα από τις τέσσερις βασικές μελέτες και συνολικά πάνω από 10.000 ασθενείς, έδειξε ότι η χρήση διπλής αγωγής με DOAC (αντί για TAT με βαρφαρίνη) οδηγεί σε κατά 47% μείωση της εμφάνισης αιμορραγιών (HR 0,53, 95% CI 0,44–0,65), χωρίς στατιστικά σημαντική αύξηση στα ισχαιμικά συμβάματα, όπως θρόμβωση stent, έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [59]. Η μελέτη αυτή αποτέλεσε βασικό τεκμήριο για την υιοθέτηση της πρώιμης διακοπής της ασπιρίνης στις οδηγίες ESC 2020 και ACC/AHA 2021 [38,39].

Μια άλλη μετα-ανάλυση (Cavallari et al., 2021), με έμφαση σε υποομάδες ασθενών υψηλού ισχαιμικού κινδύνου (όπως STEMI, πολυαγγειακή νόσος, σύνθετες PCI), ανέδειξε ότι η διπλή αγωγή με DOAC δεν συνεπάγεται αύξηση θρομβωτικών επιπλοκών, ενισχύοντας την πεποίθηση ότι η πλήρης TAT μπορεί να αποφευχθεί ακόμη και σε αυτούς τους πληθυσμούς, τουλάχιστον πέραν των πρώτων ημερών μετά την επέμβαση [60].

Αναδυόμενα δεδομένα από παρατηρητικές μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα των στρατηγικών που προτάθηκαν από τις μεγάλες τυχαioποιημένες δοκιμές και μάλιστα σε ρεαλιστικά περιβάλλοντα καθημερινής κλινικής πρακτικής [61–63]. Παράλληλα, δεδομένα από μεγάλα μητρώα όπως τα ORBIT-AF και GARFIELD-AF υπογραμμίζουν την επιβάρυνση του αιμορραγικού προφίλ και της συνολικής θνητότητας από παρατεταμένη χρήση TAT, ιδίως όταν αυτή εφαρμόζεται πέραν του πρώτου μηνός μετά την PCI [64–67].

Ωστόσο, παρά τη σαφή υπεροχή της διπλής αγωγής σε ασφάλεια, ορισμένες κλινικές αβεβαιότητες παραμένουν. Οι μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι οι ασθενείς με πολύπλοκες στεφανιαίες παρεμβάσεις (π.χ. πολλαπλά stents, διχασμικές βλάβες, stent στελέχους, στομιακά LAD) ίσως να ωφελούνται από μια παράταση της ασπιρίνης για περιορισμένο χρονικό διάστημα, αν ο αιμορραγικός κίνδυνος το επιτρέπει [59–61]. Επίσης, η ερμηνεία των

αποτελεσμάτων σε υποομάδες ασθενών με συνυπάρχουσα ΦΘΕ ή προσθετικές βαλβίδες είναι περιορισμένη, καθώς αυτοί οι πληθυσμοί είτε αποκλείστηκαν, είτε εκπροσωπήθηκαν ελάχιστα στις κεντρικές μελέτες [59–61,65–67].

Συνολικά, οι μετα-αναλύσεις εδραίωσαν την πεποίθηση ότι η διπλή αγωγή με DOAC και κλοπιδογρέλη αποτελεί την ασφαλέστερη και επαρκώς αποτελεσματική στρατηγική για τη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI [45–47,59–67]. Οι παραλλαγές στη διάρκεια, στη δόση και στην επιλογή φαρμάκων εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο κλινικής κρίσης, όμως η κατεύθυνση είναι πλέον σαφής: η παρατεταμένη TAT πρέπει να αποφεύγεται και η θεραπεία να εξατομικεύεται με γνώμονα την ελαχιστοποίηση του αιμορραγικού κινδύνου χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η ισχαιμική προστασία [38,39,59–67].

6.7 Κριτική σύγκριση και επιπτώσεις στην κλινική πρακτική

Η συστηματική αξιολόγηση των τεσσάρων μεγάλων μελετών (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI), σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων, οδηγεί στην ανάδειξη μιας κοινής θεραπευτικής φιλοσοφίας, η οποία προάγει την ελαχιστοποίηση της τριπλής αγωγής και τη σταδιακή μετάβαση σε διπλή αντιθρομβωτική αγωγή ως τον νέο κανόνα στη διαχείριση ασθενών με ΚΜ και PCI. Παρότι οι μελέτες διέφεραν ως προς τη σχεδίαση, τον πληθυσμό και το DOAC που αξιολόγησαν, όλες συνέκλιναν στο βασικό συμπέρασμα ότι η πρώιμη διακοπή της ασπιρίνης προσφέρει σημαντικό αιμορραγικό όφελος, χωρίς αποδεδειγμένη απώλεια ισχαιμικής προστασίας [41–47,59–67].

Η PIONEER AF-PCI αποτέλεσε την αφετηρία, αποδεικνύοντας για πρώτη φορά την υπεροχή της ριβαροξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης σε επίπεδο αιμορραγικής ασφάλειας, χωρίς να τεκμηριώσει με ισχυρό τρόπο την ισχαιμική αποτελεσματικότητα. Η RE-DUAL PCI επιβεβαίωσε το όφελος της διπλής αγωγής με νταμπιγκατράνη, παρουσιάζοντας στοιχεία μη κατωτερότητας έναντι της TAT σε ισχαιμικά συμβάματα. Η AUGUSTUS, με τον παραγοντικό της σχεδιασμό, προσέφερε τις πιο τεκμηριωμένες ενδείξεις υπεροχής της διπλής

αγωγής με απιξαμπάνη και ενίσχυσε τη στρατηγική πρώιμης διακοπής της ασπιρίνης. Τέλος, η ENTRUST-AF PCI, παρότι δεν απέδειξε υπεροχή της εντοξαμπάνης, επιβεβαίωσε τη μη κατωτερότητα της διπλής αγωγής και τη γενική ασφάλειά της.

Κοινό χαρακτηριστικό όλων των μελετών ήταν η χρήση της κλοπιδογρέλης ως P2Y₁₂ αναστολέα, γεγονός που αποτυπώνει τη θεραπευτική επιλογή με το καλύτερο ισοζύγιο αποτελεσματικότητας/ασφάλειας στο πλαίσιο συνδυαστικής αγωγής με OAC. Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόλη δεν αξιολογήθηκαν επαρκώς, αφήνοντας αναπάντητα ερωτήματα για τη χρήση τους σε αυτό το πλαίσιο, ιδίως σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου.

Σε πρακτικό επίπεδο, τα ευρήματα των μελετών οδήγησαν σε ουσιαστική τροποποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών, με τις ESC (2020) και ACC/AHA (2021) να συστήνουν πλέον ως προτιμητέα στρατηγική την:

- TAT για έως 1 εβδομάδα μετά από PCI, σε ασθενείς χωρίς υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο.
- Μετάβαση σε διπλή αγωγή με DOAC + κλοπιδογρέλη για έως 6 μήνες.
- Τελική συνέχιση με μονοθεραπεία DOAC, εφόσον δεν συντρέχουν νέες ενδείξεις.

Η μεταφορά των ευρημάτων στην καθ' ημέρα κλινική πράξη προϋποθέτει εξατομικευμένη εφαρμογή. Σε ασθενείς με πολύπλοκες στεφανιαίες βλάβες, πρόσφατο STEMI, προηγούμενη θρόμβωση stent ή πολλαπλούς παράγοντες ισχαιμικού κινδύνου, ενδέχεται να χρειαστεί παράταση της ασπιρίνης έως τέσσερις εβδομάδες. Αντιστρόφως, σε ασθενείς ηλικιωμένους, με ιστορικό αιμορραγίας ή χρόνια νεφρική νόσο, η διπλή αγωγή είναι σαφώς προτιμητέα από τις πρώτες ημέρες μετά την PCI [59–67].

Παρά τις σημαντικές προόδους, υφίστανται ακόμη ερωτήματα, κυρίως ως προς τις υποομάδες που δεν συμπεριλήφθηκαν στις μεγάλες μελέτες, όπως ασθενείς με ΦΘΕ, προσθετικές βαλβίδες ή χρήση ισχυρών P2Y₁₂ αναστολέων. Επίσης, η μακροχρόνια παρακολούθηση των στρατηγικών αυτών σε πραγματικές συνθήκες δεν έχει πλήρως ολοκληρωθεί [59–67].

Συμπερασματικά, οι κλινικές μελέτες και οι μετα-αναλύσεις που αξιολογήθηκαν προσέφεραν επαρκή τεκμηρίωση για μια νέα προσέγγιση στη διαχείριση της

TAT. Η επιτυχής κλινική εφαρμογή αυτών των δεδομένων απαιτεί κριτική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς, συστηματική παρακολούθηση της αγωγής και στενή συνεργασία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων ιατρικών ειδικοτήτων.

Κεφάλαιο VII

Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση επιχείρησε να καλύψει τη χορήγηση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσες παθήσεις που απαιτούν αντιπηκτική θεραπεία. Η ανάγκη για ταυτόχρονη αναστολή της πήξης και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων προκύπτει σε ένα ετερόκλητο φάσμα ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI ή αντιμετωπίζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η ανάλυση των παθοφυσιολογικών αρχών, των φαρμακευτικών επιλογών και των υφιστάμενων κατευθυντήριων οδηγιών κατέδειξε ότι η παραδοσιακή προσέγγιση της παρατεταμένης TAT με βαρφαρίνη, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη οδηγεί σε υψηλά ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών, χωρίς σαφές επιπρόσθετο όφελος επί των ισχαιμικών συμβαμάτων. Αντιθέτως η σύγχρονη τάση ευνοεί τη χρήση DOACs και τη σύντομη διάρκεια της τριπλής αγωγής με ακόλουθη μετάβαση σε σχήμα διπλής θεραπείας.

Η παρουσίαση των τεσσάρων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI) τεκμηρίωσε με ισχυρό τρόπο την υπεροχή των DOACs, ενώ οι μετα-αναλύσεις και τα αναδυόμενα δεδομένα ενίσχυσαν την εμπιστοσύνη στη διπλή αγωγή ως στρατηγική πρώτης γραμμής, ακόμη και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Παρόλα αυτά, η εφαρμογή των στρατηγικών αυτών σε κλινικές καταστάσεις που δεν μελετήθηκαν επαρκώς (π.χ. ΦΘΕ, προσθετικές βαλβίδες, χρήση ισχυρών P2Y₁₂ αναστολέων) παραμένει ασαφής, τονίζοντας την ανάγκη για νέες στοχευμένες μελέτες.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτουν ορισμένα σαφή σημεία που μπορούν να καθοδηγήσουν τον κλινικό ιατρό στην καθ' ημέρα πράξη:

- Η τριπλή αγωγή πρέπει να περιορίζεται στη μικρότερη δυνατή διάρκεια (συνήθως ≤ 1 μήνα) και να ακολουθείται από διπλή αγωγή.
- Τα DOACs προτιμώνται έναντι της βαρφαρίνης, εφόσον δεν αντενδείκνυνται.
- Η διάρκεια χορήγησης της ασπιρίνης πρέπει να περιορίζεται στο απολύτως αναγκαίο ελάχιστο.

- Η εξατομίκευση είναι απαραίτητη, με βάση την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία, το ιστορικό αιμορραγίας και το προφίλ κινδύνου του ασθενούς.

Παρά την πρόοδο και τη συνεχή έρευνα γύρω από το συγκεκριμένο πεδίο δεν παύουν να εγείρονται σημαντικά ερωτήματα:

- Η βέλτιστη διάρκεια της TAT σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.
- Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των DOACs σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια.
- Η χρήση ισχυρών αναστολέων P2Y₁₂ (πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) σε συνδυασμό με DOACs.
- Ο ρόλος της TAT σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως ασθενείς με βιοπροσθετικές ή μηχανικές βαλβίδες, καθώς και σε ασθενείς με φλεβοθρομβοεμβολική νόσο και ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο.

Το κυρίαρχο μήνυμα που προκύπτει είναι ότι η επιλογή και η διάρκεια της TAT δεν μπορούν να καθορίζονται από προκαθορισμένα σχήματα, αλλά οφείλουν να βασίζονται σε:

- Διαστρωμάτωση του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου με εργαλεία όπως το CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED και PRECISE-DAPT.
- Χρονικό σημείο παρέμβασης (οξεία φάση PCI ή χρόνια σταθερή νόσος).
- Ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως ηλικία, νεφρική λειτουργία, ιστορικό αιμορραγίας, τύπος προσθετικής βαλβίδας, νεοπλασία ή συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου.

Οι μελλοντικές προοπτικές στο πεδίο της αντιθρομβωτικής αγωγής εστιάζουν στην ανάπτυξη:

- Νέων, πιο στοχευμένων DOACs, με χαμηλότερο αιμορραγικό προφίλ.
- Προγνωστικών εργαλείων με ακρίβεια σε ατομικό επίπεδο.

- Τυχαιοποιημένων μελετών για ειδικούς πληθυσμούς, όπως ασθενείς με ΦΘΕ και ΣΝ ή ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Η πρόκληση για τον κλινικό ιατρό είναι να ισορροπήσει την επιθυμία για μέγιστη αντιθρομβωτική κάλυψη με τον φόβο της αιμορραγίας. Η εκπαίδευση, η τεκμηρίωση, η ομαδική προσέγγιση και η αδιάλειπτη παρακολούθηση αποτελούν τα θεμέλια πάνω στα οποία θα πρέπει να οικοδομείται κάθε θεραπευτική στρατηγική.

Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί σήμερα εργαλείο προσωποποιημένης και προσαρμοστικής ιατρικής, αρκεί να χρησιμοποιείται με κριτική σκέψη, επιστημονική ευθύνη και βαθιά κατανόηση των δεδομένων.

Βιβλιογραφία

1. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Elsevier; 2022.
2. Griffin BP. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Wolters Kluwer; 2020.
3. Katritsis DG. *Clinical Cardiology: Current Practice Guidelines*. Springer; 2017.
4. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) – Fact sheet. 2023.
5. Hellenic Statistical Authority (ELSTAT). Health and mortality statistics (Θνησιμότητα/Αίτια θανάτου).
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477.
7. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177.
9. Writing Committee Members. 2023 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *Circulation*. 2023;148:e000–e000.
10. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, et al. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the

- Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health*. 2005 Mar 16;5.
11. SCORE2 Working Group. SCORE2 risk prediction algorithms: CVD risk estimation in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–2454.
 12. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and MI in ACS (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
 13. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for UA/NSTEMI. *JAMA*. 2000;284(7):835–842.
 14. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation MI. *Circulation*. 2000;102(17):2031–2037.
 15. Kearon C, Alikhan R, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545–e608.
 16. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with AF. *Europace*. 2021;23(10):1612–1676.
 17. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions (BARC). *Circulation*. 2011;123(23):2736–2747.
 18. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in PCI (ARC-HBR). *Eur Heart J*. 2019;40(31):2632–2653.
 19. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, Bhatt DL, Cuker A, Gluckman TJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Feb;77(5):629–58.
 20. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(2):e21–e129.
 21. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
 22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. CURE: Clopidogrel in addition to aspirin in ACS. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.

23. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. CURRENT-OASIS 7: High vs standard dose clopidogrel & aspirin. *Lancet*. 2010;376:1233–1243.
24. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON–TIMI 38: Prasugrel vs clopidogrel in ACS undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
25. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO: Ticagrelor vs clopidogrel in ACS. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
26. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO: Long-term clopidogrel therapy after PCI. *N Engl J Med*. 2002;346:310–318.
27. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study: 30 vs 12 months DAPT after DES. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
28. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. EXCELLENT: 6 vs 12 months DAPT after DES. *Circulation*. 2012;125(3):505–513.
29. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. PRODIGY: 6 vs 24 months DAPT. *JAMA*. 2012;307(6):591–601.
30. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. OPTIMIZE: 3 vs 12 months DAPT after zotarolimus-eluting stents. *JAMA*. 2013;310(23):2510–2522.
31. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. TWILIGHT: Ticagrelor monotherapy after short DAPT vs continued DAPT post-PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032–2042.
32. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. GLOBAL LEADERS: 1-month DAPT then ticagrelor monotherapy vs standard DAPT. *Lancet*. 2018;392:940–949.
33. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. SMART-CHOICE: P2Y12 monotherapy after 3 months DAPT vs 12 months DAPT. *JAMA*. 2019;321(24):2428–2437.
34. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. TICO: Ticagrelor monotherapy after 3 months DAPT in ACS with DES. *JAMA*. 2020;323(23):2407–2416.
35. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. STOPDAPT-2: 1-month DAPT followed by clopidogrel monotherapy vs 12-month DAPT. *Lancet*. 2019;394(10206):1344–1354.
36. Watanabe H, Morimoto T, et al. STOPDAPT-2 ACS: Clopidogrel monotherapy after 1–2 months DAPT in ACS. *JAMA*. 2022;327(3):241–249.

37. Lee H, Bon Kwon Koo, Kyung Woo Park, Eun Seok Shin, Sang Wook Lim, Seung Woon Rha, et al. A randomized clinical trial comparing long-term clopidogrel vs aspirin monotherapy beyond dual antiplatelet therapy after drug-eluting coronary stent implantation: Design and rationale of the Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of coronary artery stenosis-Extended Antiplatelet Monotherapy (HOST-EXAM) trial. *American Heart Journal*. 2017 Mar 1;185:17–25.
38. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
39. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2014 Dec 2;130(23).
40. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. WOEST: Clopidogrel + OAC vs clopidogrel + aspirin + OAC after PCI. *Lancet*. 2013;381:1107–1115.
41. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-2434.
42. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI: Dabigatran dual therapy vs warfarin triple therapy after PCI in AF. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
43. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS: Apixaban vs warfarin and aspirin vs placebo after ACS/PCI in AF. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524.
44. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. ENTRUST-AF PCI: Edoxaban-based vs VKA-based regimen after PCI in AF. *Lancet*. 2019;394:1335–1343.
45. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in AF undergoing PCI: Meta-analysis of RCTs. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271–3280.
46. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Dual vs triple therapy in AF-PCI: systematic review & meta-analysis. *Circulation*. 2018;138(24):2610–2620.

47. Cavallari I, Patti G. Dual vs triple antithrombotic therapy after PCI in AF: Meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2021;121(3):273–284.
48. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and Validation of the DAPT Score. *JAMA.* 2016;315(16):1735–1749.
49. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT score. *Lancet.* 2017;389(10073):1025–1034.
50. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. The CHA₂DS₂-VASc score. *Chest.* 2010;137(2):263–272.
51. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. HAS-BLED bleeding risk score. *Chest.* 2010;138(5):1093–1100.
52. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561–632.
53. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN: Dabigatran in mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206–1214.
54. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM, et al. RIVER: Rivaroxaban in AF with bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med.* 2020;383:2117–2126.
55. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. GALILEO: Rivaroxaban vs antiplatelet after TAVI. *N Engl J Med.* 2020;382:120–129.
56. Collet JP, Van Belle E, Thiele H, et al. ATLANTIS: Apixaban vs standard after TAVI. *Lancet.* 2021;397(10288):1468–1477.
57. Van Mieghem NM, Unverdorben M, et al. ENVISAGE-TAVI AF: Edoxaban vs VKA after TAVI in AF. *N Engl J Med.* 2021;385:2150–2160.
58. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. POPular TAVI (Cohorts A & B). *N Engl J Med.* 2020;382:1696–1707; 1647–1657.
59. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
60. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic DVT (EINSTEIN-DVT). *N Engl J Med.* 2010;363:2499–2510.
61. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for PE (EINSTEIN-PE). *N Engl J Med.* 2012;366:1287–1297.

62. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. EINSTEIN CHOICE: Rivaroxaban vs aspirin for extended VTE prevention. *N Engl J Med*. 2017;376:1211–1222.
63. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY: Apixaban for VTE treatment. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.
64. Agnelli G, et al. AMPLIFY-EXT: Apixaban for extended VTE treatment. *N Engl J Med*. 2013;368:699–708.
65. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban vs warfarin for VTE. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–1415.
66. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran vs warfarin for acute VTE (RE-COVER). *N Engl J Med*. 2009;361:2342–2352.
67. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended dabigatran vs warfarin: RE-MEDY & RE-SONATE. *N Engl J Med*. 2013;368:709–718.
68. Li J, He K, Ge J, Li C, Jing Z. Short-term vs long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Jan 3;
69. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of DAPT after DES in PCI: meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(10012):792–804.
70. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term DAPT for secondary prevention: meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1116–1134.
71. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. COMPASS: Rivaroxaban with or without aspirin in stable atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–1330.
72. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 21;382(21):1994–2004.
73. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*. 2019 Sep;394(10204):1169–80.

74. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. AFIRE: Rivaroxaban monotherapy vs combination in AF with stable CAD. *N Engl J Med*. 2019;381:1103–1113.
75. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, Morimoto T, Masuda H, Shiomi H, et al. Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation. *Circulation*. 2019 Jan 29;139(5):604–16.
76. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of major bleeding in clinical investigations. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692–694.
77. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal (RE-VERSE AD). *N Engl J Med*. 2015;373:511–520.
78. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding (ANNEXA-4). *N Engl J Med*. 2019;380:1326–1335.
79. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non–Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *Journal of the American Heart Association*. 2018 Feb 20;7(4).
80. Keith A.A. Fox, Saverio Virdone, Jean-Pierre Bassand, A. John Camm, Goto S, Goldhaber SZ, et al. Do baseline characteristics and treatments account for geographical disparities in the outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation? The prospective GARFIELD-AF registry. *BMJ Open*. 2022 Jan 1;12(1):e049933–3.
81. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case definition for stent thrombosis. *Circulation*. 2007;115(17):2344–2351.
82. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269.
83. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on DAPT in CAD. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260.

- 84.** Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Focused Update on Duration of DAPT. *Circulation*. 2016;134(10):e123–e155.
- 85.** Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):812–872.
- 86.** Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165.
- 87.** Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337.
- 88.** Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
- 89.** Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140:e596–e646.
- 90.** Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608.