



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **"ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΡΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ"**

υπό

**ΧΡΗΣΤΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ**

Ειδικού Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
*«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»*

Λάρισα, 2020

## **Επιβλέπων:**

Ιωάννης Γουδέβενος, *Πρόεδρος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας*

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Ιωάννης Γουδέβενος, *Πρόεδρος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας-  
(Επιβλέπων)*
2. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Γεώργιος Γιαμούζης, *Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**"Newer data on triple antithrombotic therapy in patients  
with coronary disease"**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Γουδέβενο Ιωάννη, καθηγητή Καρδιολογίας και επιβλέποντά μου στην παρούσα διπλωματική εργασία, καθώς επίσης και τον κο Παππά Κωνσταντίνο, Διευθυντή Καρδιολογίας στο Π.Π.Γ.Ν.Ι και την αναπληρώτρια καθηγήτρια κα Τσιάρα Σταυρούλα, για την καθοδήγηση και ουσιαστική συνδρομή τους στη συγκεκριμένη έρευνα.

Εξίσου σημαντική και ουσιαστική ήταν η στήριξη και καθημερινή βοήθεια από την οικογένειά μου, τη μητέρα μου Μαριάνθη Θεμελή, τον πατέρα μου Νικόλαο Βασιλείου αλλά και εξ αποστάσεως από τις Η.Π.Α. από την αγαπημένη μου αδερφή, Άννα Βασιλείου.

Τέλος, δε θα μπορούσα να ξεχάσω την καθημερινή στήριξη της Φρόσως Σταμούλη.

*Χρήστος Βασιλείου*

## Πίνακας Περιεχομένων

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Περίληψη</b>  | <b>6</b>  |
| <b>Εισαγωγή</b>  | <b>8</b>  |
| <b>Μεθοδολογία</b>   | <b>9</b>  |
| <b>Κεφάλαιο I: Σταθερή Στεφανιαία Νόσος (Σ.Σ.Ν)</b>              | <b>10</b> |
| 1. Ορισμός--Επιδημιολογία  | 11        |
| 2. Φυσική ιστορία και πρόγνωση                                   | 12        |
| 3. Παθοφυσιολογία Σ.Σ.Ν.   | 13        |
| 4. Διάγνωση  | 14        |
| 5. Αντιμετώπιση  | 16        |
| <b>Κεφάλαιο II: Οξεία Ισχαιμικά- Στεφανιαία Σύνδρομα (Ο.Σ.Σ)</b> | <b>18</b> |
| 1. Ορισμός   | 19        |
| 2. Επιδημιολογία   | 20        |
| 3. Διάγνωση  | 23        |
| 4. Αίτια και παράγοντες κινδύνου                                 | 26        |
| 5. Εκλυτικοί παράγοντες  | 26        |
| 6. Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI)                | 27        |
| i. Παθογένεια  | 27        |
| 7. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST(NSTE-ACS)     | 29        |
| i. Παθογένεια  | 29        |
| 8. Θεραπευτική προσέγγιση των Ο.Σ.Σ.                             | 30        |
| i. Ο.Σ.Σ. χωρίς ανάσπαση ST (NSTE-ACS)                           | 30        |
| ii. Ο.Σ.Σ. με ανάσπαση του ST (STEMI)                            | 33        |
| <b>Κεφάλαιο III: Κολπική Μαρμαρυγή</b>                           | <b>37</b> |
| 1. Ορισμός-Επιδημιολογία   | 38        |
| 2. Τύποι κολπικής μαρμαρυγής                                     | 38        |
| 3. Εξέλιξη κολπικής μαρμαρυγής                                   | 39        |
| 4. Προδιαθεσικοί παράγοντες κολπικής μαρμαρυγής                  | 39        |
| 5. Επιπλοκές κολπικής μαρμαρυγής                                 | 40        |
| 6. Διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή                       | 41        |
| 7. Εκτίμηση θρομβοεμβολικού κινδύνου                             | 41        |
| 8. Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου                                | 42        |
| 9. Από του στόματος αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή               | 43        |

|  |    |
|--|----|
| i. Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA)- Κουμαρινικά αντιπηκτικά           | 43 |
| ii. Μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs) | 44 |
| 10. Σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου (LAA)                        | 45 |

#### **Κεφάλαιο IV: Ανασκόπηση του θέματος, αποδείξεις από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και αποτελέσματα**

|   |    |
|---|----|
| 1. Ορισμός πλαισίου   | 47 |
| 2. Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή   | 48 |
| 3. Αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI)   | 50 |
| 4. European Heart Rhythm Association (EHRA) 2018: ο πρακτικός οδηγός στη χρήση των NOACs σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή  | 50 |
| 5. Αποδείξεις από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και αποτελέσματα   | 52 |
| i. Η αιμορραγία στο συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών και από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων   | 52 |
| ii. Διπλή έναντι τριπλής θεραπείας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI- μελέτες WOEST και ISAR- TRIPLE  | 52 |
| 6. Ανασκόπηση του προβλήματος και αποδείξεις από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες- κλινικές περιπτώσεις σύμφωνα με τον EHRA   | 54 |
| 7. Αποδείξεις από τις δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες PIONEER AF- PCI και RE- DUAL PCI για τη χρήση των NOACs μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση | 55 |
| 8. Οι μελέτες PIONEER AF- PCI, RE- DUAL PCI, AUGUSTUS και ο συσχετισμός τους  | 56 |
| 9. Η διπλή έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε μετα- αναλύσεις των αιμορραγικών και ισχαιμικών συμβάντων   | 60 |
| 10. Αποτελέσματα από τη συγκριτική ανάλυση των τριών μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών PIONNER AF- PCI, RE-DUAL PCI και AUGUSTUS (Europace 2020)             | 60 |
| i. Αιμορραγικά συμβάντα   | 64 |
| 1. Χωρίς ασπιρίνη (διπλή αντιθρομβωτική αγωγή) έναντι με ασπιρίνη (τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή)   | 64 |
| 2. Μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικά έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ   | 65 |
| ii. Ισχαιμικά συμβάντα  | 66 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.   | Χωρίς ασπιρίνη (διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία) έναντι με ασπιρίνη (τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία)  | 66 |
|      | a. Ισχαιμικό εγκεφαλικό   | 66 |
|      | b. Έμφραγμα του μυοκαρδίου  | 66 |
|      | c. Θρόμβωση της ενδοπρόθεσης  | 67 |
|      | d. Σύνολο ισχαιμικών συμβάντων  | 68 |
| 2.   | Μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικά έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ    | 68 |
|      | a. Ισχαιμικό εγκεφαλικό   | 68 |
|      | b. Έμφραγμα του μυοκαρδίου  | 69 |
|      | c. Θρόμβωση της ενδοπρόθεσης  | 69 |
|      | d. Σύνολο ισχαιμικών συμβάντων  | 70 |
| iii. | Θνητότητα   | 70 |
|      | 1. Χωρίς ασπιρίνη (διπλή αντιθρομβωτική αγωγή) έναντι με ασπιρίνη (τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή)     | 70 |
|      | a. Θάνατος από όλα τα αίτια   | 70 |
|      | b. Καρδιαγγειακός θάνατος   | 70 |
|      | 2. Μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικά έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ | 71 |
|      | a. Θάνατος από όλα τα αίτια   | 71 |
|      | b. Καρδιαγγειακός θάνατος   | 71 |
| iv.  | Αριθμός ασθενών που χρειάζεται να θεραπευτεί-<br>Number Needed to Treat (NNT)                       | 71 |
| v.   | Εκτίμηση της προκατάληψης   | 73 |
| vi.  | Ανάλυση της ευαισθησίας   | 73 |

## **Κεφάλαιο V: Πρακτική διαχείριση των ασθενών και κλινικά παραδείγματα 74**

|    |   |    |
|----|---|----|
| 1. | Πρακτική διαχείριση ασθενών που υποβάλλονται σε PCI   | 75 |
| 2. | Κλινικά παραδείγματα και η αντίστοιχη αντιμετώπισή τους σύμφωνα με τον EHRA   | 75 |
|    | i. Κλινική περίπτωση 1: στεφανιαίες παρεμβάσεις σε ασθενείς με γνωστή κοιλιακή μαρμαρυγή που βρίσκονται ήδη υπό αγωγή με μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικά | 75 |
|    | a. Ενδονοσοκομειακή διαχείριση  | 78 |
|    | i. Εκλεκτική στεφανιαία παρέμβαση (Σ.Σ.Ν.)  | 78 |
|    | ii. Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο   | 78 |

|  |   |            |
|--|---|------------|
| iii.   | Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI)  | 79         |
| iv.  | Έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST (NSTEMI)  | 80         |
| v.   | Μετεγχειρητική συνέχιση αντιπηκτικής αγωγής   | 80         |
| b.   | Η διαχείριση από το εξιτήριο μέχρι και ένα έτος μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο / τη διενέργεια PCI   | 81         |
| c.   | Χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσος (από το πρώτο έτος και έπειτα από το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο/ τη διενέργεια PCI)  | 82         |
| ii.  | Κλινική περίπτωση 2: διαχείριση ασθενή με ένα πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Ο.Σ.Σ.) (<1 έτος) που διαγιγνώσκεται με πρόσφατης έναρξης κολπική μαρμαρυγή   | 83         |
| iii.   | Κλινική περίπτωση 3: ασθενής με σταθερή στεφανιαία νόσο (Σ.Σ.Ν.) (>1 έτος μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) διαγιγνώσκεται με κολπική μαρμαρυγή  | 83         |
| <b>Κεφάλαιο VI: Συζήτηση/Discussion</b>        |   | <b>85</b>  |
| 1.   | Επιστημονικά δεδομένα- ‘κλειδιά’ στη χρήση των μη εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο / διαδερμική αγγειοπλαστική/ σταθερή στεφανιαία νόσο | 86         |
| 2.   | Ανάλυση του Eurorace 2020   | 88         |
| 3.   | Διαδικαστικές σκέψεις   | 92         |
| 4.   | Διαστρωμάτωση κινδύνου για θρόμβωση και αιμορραγία  | 92         |
| 5.   | Επιλογή και διάρκεια αντιθρομβωτικών στρατηγικών μετά από PCI   | 94         |
| 6.   | Άλλες στρατηγικές αποφυγής της αιμορραγίας  | 99         |
| 7.   | Μελέτες υπό εξέλιξη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI  | 99         |
| <b>Κεφάλαιο VII: Σύνοψη Διατριβής/Synopsis</b> |   | <b>102</b> |
| <b>Βιβλιογραφία</b>                            |   | <b>107</b> |
| <b>Πηγές Εικόνων</b>                           |   | <b>117</b> |

## Περίληψη

Η Στεφανιαία Νόσος αποτελεί εδώ και αρκετές δεκαετίες την πρώτη αιτία καρδιαγγειακής θνητότητας παγκοσμίως. Ως εκ τούτου έχει δοθεί ιδιαίτερη βάση στην αντιμετώπιση των οξέων μορφών εκδήλωσης αυτής - των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί επίσης νοσολογική οντότητα με καρδιολογικό ενδιαφέρον ως χρονίως εξελισσόμενη και σχετιζόμενη με σοβαρές επιπλοκές σε επίπεδο καρδιολογικό και συστηματικό με την εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών-εμβολών λόγω της στάσης του αίματος στο ωτίο του αριστερού κόλπου και της άρρυθμης και ασύγχρονης καρδιακής λειτουργίας. Οι Στεφανιαίοι ασθενείς χρήζουν αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που σε περίπτωση οξέως στεφανιαίου συνδρόμου είναι εξ' ορισμού διπλή, ενώ οι πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής. Όταν δε, συνδυάζονται οι δυο προαναφερόμενες οντότητες, τότε και ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υφίστανται οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τότε είναι απαραίτητη η συγχορήγηση τριπλής αντιθρομβωτικής δηλαδή διπλής αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί ανασκόπηση της υπάρχουσας ηλεκτρονικής και έντυπης βιβλιογραφίας και πραγματεύεται το ρόλο της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, τους περιορισμούς, τις ενδείξεις και επιφυλάξεις που εγείρει η χρήση της στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, αλλά και με βάση την κατηγοριοποίηση αυτών με ορισμένα κριτήρια. Σκοπός της ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν τα πιο πρόσφατα δεδομένα για την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή στη Στεφανιαία Νόσο στην οξεία αλλά και στη χρόνια φάση αυτής. Για την πραγματοποίησή της συλλέχθηκαν δεδομένα από έντυπα και ηλεκτρονικά κείμενα, όπως είναι οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιακού Ρυθμού (EHRA), αποτελέσματα RCTs (τυχαιοποιημένων μελετών) όπως είναι οι WOEST, ISAR-TRIPLE, PIONEER-AF, RG-DUAL PCI, AUGSTUS, αλλά και άλλες ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις. Στόχος των μελετών αυτών ήταν η πιθανή ελαχιστοποίηση της διάρκειας της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, καθώς αυτή συνδέεται με αυξημένα αιμορραγικά επεισόδια - μείζονα και ελάσσονα - και η ανάδειξη του ρόλου των μη εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικών, όπου αυτά ενδείκνυνται.

Η πλήρης αντικατάσταση της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής από διπλή πιθανώς να είναι αδύνατη, καθώς σχετίζεται με αύξηση των θρομβωτικών επιπλοκών και είναι υπό εξέταση το επιπλέον όφελος όσον αφορά τα αιμορραγικά συμβάντα, ιδιαίτερα στην οξεία φάση ενός οξέως στεφανιαίου συνδρόμου. Παρόλα αυτά τα μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικά μαζί με την ασπιρίνη φαίνεται να μπορούν να αντικαταστήσουν την τριπλή αγωγή με ασφάλεια, ιδίως μετά την οξεία φάση.

Key words: newer data on triple antithrombotic therapy in coronary disease, triple antithrombotic therapy, atrial fibrillation and acute coronary syndrome, atrial fibrillation and acute myocardial infarction, atrial fibrillation and percutaneous coronary angioplasty, atrial fibrillation and primary percutaneous coronary angioplasty, triple antithrombotic therapy in primary percutaneous coronary angioplasty, triple antithrombotic therapy in percutaneous coronary angioplasty, triple antithrombotic therapy in acute myocardial infarction, triple antithrombotic therapy in acute coronary syndrome.



## Abstract

Coronary heart disease has been the leading cause of cardiovascular death worldwide for several decades. Therefore, special attention has been paid to the treatment of this disease's acute forms known as acute myocardial infarction. Atrial fibrillation is also a pathological entity of cardiac interest as a one evolving in time and associated with serious complications at the cardiac and systemic level with the occurrence of thrombotic complications - embolisms due to blood stagnation in the left atrium and arrhythmic and asynchronous cardiac heart. Coronary patients need antiplatelet therapy, which is by definition double in the case of acute coronary syndrome, while patients with atrial fibrillation need anticoagulant treatment. When the two aforementioned entities are combined, in which case patients with atrial fibrillation also suffer from acute coronary syndrome, then it is necessary to co-administer triple anticoagulant, i.e. double antiplatelet and anticoagulant treatment.

The present dissertation is a review of the existing electronic and printed literature and addresses the role of triple anticoagulant treatment, the limitations, indications, and reservations raised by its use in this category of patients, but also on the basis of categorizing these patients by certain criteria. The purpose of the review is to present the latest data on triple anticoagulant therapy in coronary heart disease in its acute and chronic phase. For its implementation, data were collected from printed and electronic texts, such as the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Cardiac Rhythm (EHRA), results of RCTs (randomized studies) such as WOEST, ISAR-TRIPE, PION, AF, RG-DUAL PCI, AUGSTUS, but also other reviews and analyzes. The aim of these studies was to minimize the duration of triple anticoagulant therapy, as it is associated with increased bleeding episodes - major and minor - and to highlight the role of non-vitamin K-dependent oral anticoagulants, where appropriate.

Complete replacement of triple antithrombotic treatment with double treatment may be impossible, as it is associated with a rise in the number of thrombotic complications and the additional benefit of hemorrhagic events is being considered, especially in the acute phase of an acute coronary syndrome. However, oral non-vitamin K-dependent anticoagulants along with aspirin appear to be able to safely replace the triple treatment, especially after the acute phase.

Key words: newer data on triple antithrombotic therapy in coronary disease, triple antithrombotic therapy, atrial fibrillation and acute coronary syndrome, atrial fibrillation and acute myocardial infarction, atrial fibrillation and percutaneous coronary angioplasty, atrial fibrillation and primary percutaneous coronary angioplasty, triple antithrombotic therapy in primary percutaneous coronary angioplasty, triple antithrombotic therapy in percutaneous coronary angioplasty, triple antithrombotic therapy in acute myocardial infarction, triple antithrombotic therapy in acute coronary syndrome.

## Εισαγωγή/Introduction

Το θέμα της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας αναπτύσσεται γύρω από την ανάλυση νεώτερων δεδομένων για τη χορήγηση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής στη Στεφανιαία Νόσο. Το συγκεκριμένο πεδίο παρουσιάζει ιδιαίτερο ιατρικό ενδιαφέρον γιατί αφορά δύο νοσολογικές οντότητες, τη στεφανιαία νόσο και την κολπική μαρμαρυγή και μάλιστα σε μία επείγουσα και οξεία φάση, αυτή του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επίσης, αυτό το προφίλ ασθενών χρειάζεται ιδιαίτερη διαχείριση και μετά την πάροδο της πρώιμης- οξείας φάσης του εμφράγματος, σε πιο χρόνια βάση.

Ο στόχος μου μέσα από τη συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία είναι η συστηματική ανασκόπηση των νεώτερων δημοσιοποιημένων δεδομένων σχετικά με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, η εργασία αναφέρεται στους ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο που χρήζουν συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής και υφίστανται οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στους ασθενείς αυτούς γίνεται η κατάλληλη φαρμακευτική φόρτιση με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και συνεχίζεται έπειτα για κάποιο χρονικό διάστημα η τριπλή αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το αν διενεργηθεί ή όχι αγγειοπλαστική καθώς επίσης και με βάση το εξατομικευμένο προφίλ κάθε ασθενή. Από την άλλη, στη σταθερή στεφανιαία νόσο, δε χρειάζεται τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή αλλά ο ασθενής καλύπτεται με το αντιπηκτικό που λαμβάνει για την κολπική μαρμαρυγή.

Για μια κατά το δυνατό συνεκτική εξέταση του θέματος και της συνεισφοράς του στο πεδίο της Στεφανιαίας Νόσου, δομώ μεθοδολογικά τη συγκεκριμένη εργασία γύρω από τρεις βασικούς άξονες. Παραθέτω αρχικά ορισμούς της βασικής ορολογίας που χρησιμοποιείται στη συνέχεια στο πλαίσιο της αξιολόγησης, αναλύοντας αρχικά τη Σταθερή Στεφανιαία Νόσο ως κύριο άξονα του ερευνητικού μου ενδιαφέροντος και έπειτα τα Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα και την κολπική μαρμαρυγή. Συνεχίζω με την ανασκόπηση του προβλήματος και τη σύγκριση των αποδείξεων από πέντε διαφορετικές μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αλλά και στοιχείων από μετα- αναλύσεις. Συγχρόνως, παραθέτω δεδομένα για την αντιμετώπιση των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου σε ασθενείς που χρήζουν ταυτόχρονης αντιπηκτικής αγωγής και τη χρήση τριπλής έναντι διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, τόσο σε επεμβατική όσο και συντηρητική αντιμετώπιση. Οι παρεχόμενες πληροφορίες αφορούν και τη μακροπρόθεσμη φαρμακευτική στρατηγική τόσο σε άτομα που υπέστησαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, όσο και σε σταθερή στεφανιαία νόσο. Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση σε περιεπεμβατικές πρακτικές καθώς και στις διαδικαστικές πτυχές αυτών. Επίσης, γίνεται αναφορά σε μελέτες που βρίσκονται υπό εξέλιξη και πιθανώς να ανοίξουν νέους δρόμους στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, όσον αφορά τη βέλτιστη και με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετώπισή τους. Παρατίθενται

επιπρόσθετα, κάποια κλινικά παραδείγματα και η ενδεικνυόμενη αντιμετώπισή τους για καλύτερη κατανόηση των νέων δεδομένων με την εφαρμογή τους στην πράξη. Τέλος, γίνεται μια εκτίμηση της προκατάληψης για τα αποτελέσματα και ανάλυση της ευαισθησίας ώστε να αυξηθεί η αξιοπιστία των συμπερασμάτων που προκύπτουν από αυτή την έρευνα. Προ των συμπερασμάτων, υπάρχει συζήτηση και εκθέτονται κάποια ερωτήματα που εγείρονται με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα γύρω από το θέμα της διπλωματικής αυτής εργασίας.

### **Μεθοδολογία/Methods**

Για την ανάλυση της βασικής ορολογίας και των βασικών αξόνων χρησιμοποιήθηκε το σύγγραμμα Καρδιολογίας του Δημήτριου Τούσουλη, το σύγγραμμα Καρδιολογίας του Braunwald, όπως επίσης και οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου Καρδιακού Ρυθμού. Επιπρόσθετα, για τη συλλογή των δεδομένων και την ανεύρεση των άρθρων και των λοιπών βιβλιογραφικών και εικονογραφημένων πηγών χρησιμοποιήθηκαν γνωστές μηχανές αναζήτησης ιατρικού επιστημονικού υλικού όπως είναι το Pubmed, το Scopus και το Ovid-Medline. Για τους σκοπούς της ηλεκτρονικής έρευνας χρησιμοποιήθηκε το φίλτρο Mesh στο Pubmed για τον περιορισμό του πεδίου αναζήτησης και τη διαλογή των κύριων και σημαντικών σχετικών άρθρων.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι**

### **Σταθερή Στεφανιαία Νόσος (Σ.Σ.Ν)**

## 1.Ορισμός- Επιδημιολογία

Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) αποτελεί σύμφωνα με τα νεώτερα επιδημιολογικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), την πρώτη αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως. Το 2008 πέθαναν συνολικά 17,3 εκατομμύρια άνθρωποι από ΚΑΝ, ένας αριθμός που αντιστοιχούσε στο 30% του συνόλου των θανάτων παγκοσμίως (1). Από αυτό το σύνολο, 7,3 εκατομμύρια πέθαναν από στεφανιαία νόσο (ΣΝ), ενώ 6,2 εκατομμύρια από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.) (1). Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση του WHO ότι θάνατοι από ΚΑΝ συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου οικονομικού επιπέδου με την ίδια συχνότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών. Παράλληλα, είναι ανησυχητικό πως υπολογίζεται αύξηση των θανάτων με την πάροδο των ετών με αποκορύφωμα τον αριθμό των 23,3 εκατομμυρίων το 2030 (1).

Στην Ελλάδα, λίγα δεδομένα υπάρχουν από καταγραφές όσον αφορά την επιδημιολογία της Σ.Ν.. Η μελέτη GREECS (2003-2004) προσέφερε χρήσιμα δεδομένα γύρω από τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (Ο.Σ.Σ.). Σε αυτή, συμμετείχαν 2.172 ασθενείς με Ο.Σ.Σ. και η επίπτωση υπολογίστηκε σε 22,6/10.000 άτομα, εκ των οποίων 34/10.000 ήταν άνδρες και 11/10.000 γυναίκες (1). Μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη υπολόγισε ότι η επίπτωση της Σ.Ν. είναι 39/10.000 άτομα, εκ των οποίων 60,6 ήταν άνδρες και 19 γυναίκες (1).

Η σταθερή στεφανιαία νόσος (Σ.Σ.Ν.) είναι πολυπαραγοντική οντότητα και γι' αυτό είναι δύσκολο να υπολογιστούν η συχνότητα και η επίπτωσή της. Έτσι, κάθε μελέτη ορίζει διαφορετικά τη Σ.Σ.Ν. και ως εκ τούτου προκύπτουν διαφορετικά ποσοστά επίπτωσης και συχνότητάς της. Ο ορισμός της Σ.Σ.Ν. προκύπτει κατά βάση από το ιστορικό του ασθενή για επιδημιολογικούς λόγους και επομένως είναι αρκετά υποκειμενικός, αφού υπόκειται στην εξατομικευμένη κλινική κρίση κάθε ιατρού. Πάντως, στις διάφορες πληθυσμιακές μελέτες, φαίνεται να αυξάνει η επίπτωση της στηθάγχης με την πάροδο της ηλικίας και στα δύο φύλα με ιδιαίτερη εντόπιση στις μέσης ηλικίας γυναίκες, πιθανότατα λόγω της υψηλότερης συχνότητας λειτουργικής σταθερής στηθάγχης, όπως η μικροαγγειακή. Η συχνότητα της στηθάγχης έχει παρατηρηθεί επίσης ότι είναι παράλληλη με τις εθνικές διαφορές στη θνητότητα της στεφανιαίας νόσου (1).

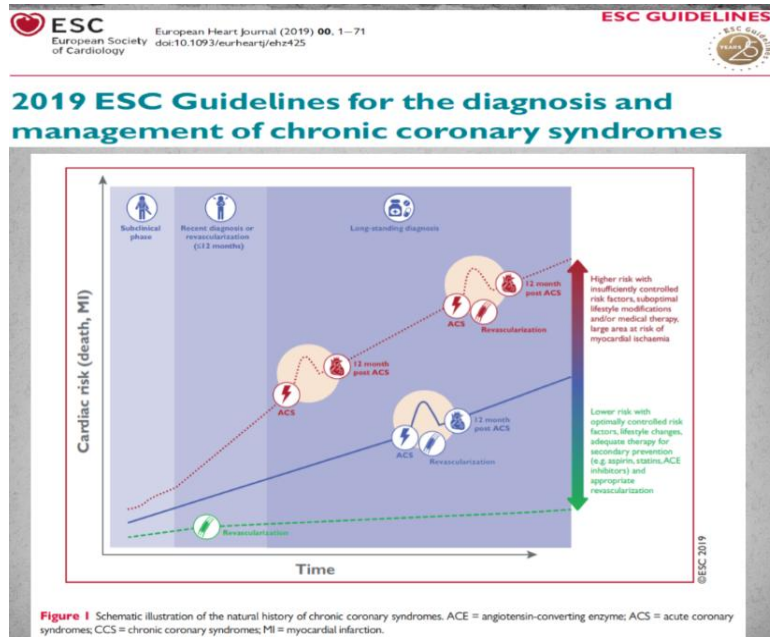
## 2. Φυσική ιστορία και πρόγνωση

Η Σ.Ν. σε πολλούς ασθενείς ξεκινάει με την εκδήλωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της μικροαγγειακής νόσου-στηθάγχης. Από τις διάφορες μελέτες αντιστηθαγγικής αγωγής και θεραπείας επαναιμάτωσης, έχουν προκύψει αρκετά δεδομένα για την επίπτωση της Σ.Ν. και την εξέλιξη και πρόγνωση της, τα οποία πολλές φορές υπόκεινται σε σφάλμα λόγω του τρόπου επιλογής των πληθυσμών αυτών των μελετών.

Έτσι, ενώ η ετήσια θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 1,2 και 2,4 %, η καρδιαγγειακή θνητότητα αφορά περίπου το 0,6-1,4 % και το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (E.M.) ένα ποσοστό από 0,6 % στη μελέτη RITA2 έως 2,7 % στη μελέτη COURAGE (1). Παρόλα αυτά, η πρόγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα ιδιαίτερα κλινικά και ανατομικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενή σε εξατομικευμένη βάση, όπως φάνηκε στη μελέτη REACH (1). Στην τελευταία, η ετήσια θνητότητα ήταν 3,8 % σε έναν πληθυσμό πολύ υψηλού κινδύνου με πολλούς από τους ασθενείς να έχουν περιφερική αρτηριοπάθεια, προηγούμενο E.M. και το 50% αυτών σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.).

Η πρόγνωση διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη διαγνωστική-θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με Σ.Ν., καθώς μπορεί, από τη μια, να καθοδηγήσει στην επιθετική-επεμβατική διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση που μπορεί να αποβεί σωτήρια για τον ασθενή. Από την άλλη πλευρά, δυνητικά διαχωρίζει τους χαμηλού κινδύνου ασθενείς που δε χρήζουν επιθετικής προσέγγισης κάνοντας, έτσι, εφικτή την αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών (Εικόνα 1).

Την πρόγνωση επηρεάζουν επίσης ορισμένοι αποκαλούμενοι παράγοντες κινδύνου, η ρύθμιση των οποίων μπορεί να αποβεί σωτήρια για τους ασθενείς καθώς αυτοί οι παράγοντες διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου σύμφωνα με τα αποτελέσματα από την λογαριθμιστική παλινδρόμηση που εφαρμόστηκε για να εκτιμήσει το ελληνικό μοντέλο τρόπου ζωής στη μελέτη CARDIO 2000 (1). Οι πιο σημαντικοί από αυτούς είναι η αρτηριακή υπέρταση (A.Y), ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.), η δυσλιπιδαιμία (ΔΣΛ), το κάπνισμα, το θετικό ατομικό- οικογενειακό ιστορικό του ασθενή, η παχυσαρκία και ο καθιστικός τρόπος ζωής. Αντίθετα, προστατευτικά δρουν όπως φαίνεται στην ίδια μελέτη η μεσογειακή διαίτα και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο.



Εικόνα 1

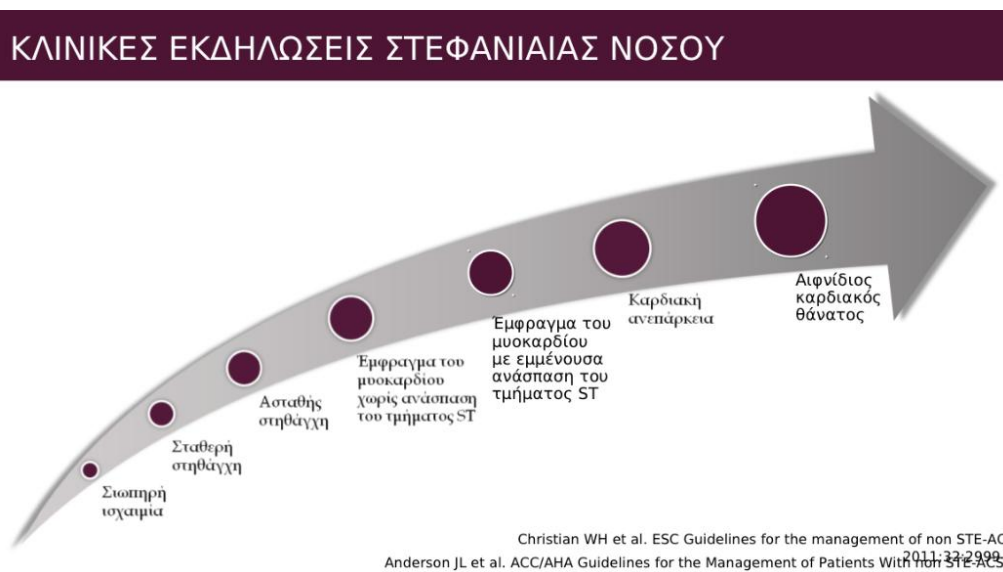
### 3. Παθοφυσιολογία Σ.Ν.

Η φλεγμονή τόσο σε τοπικό, όσο και συστηματικό επίπεδο αλλά και σε επίπεδο μυοκαρδίου διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της Σ.Ν.. Οι προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, μέσω της πρόκλησης ανώμαλης ροής του αίματος στον αυλό των αγγείων, προκαλούν τη συσσώρευση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων, όπου αυτά επικοινωνούν τόσο με τα ενδοθηλιακά, όσο και με τα λεία μυϊκά κύτταρα (Λ.Μ.Κ.). Στη συνέχεια, εκκρίνονται διάφορες χημειοτακτικές κυττοκίνες που προάγουν την αθηρωμάτωση-εξέλιξη της Σ.Ν. αλλά και ουσίες όπως η ισταμίνη, η οποία ρυθμίζει τον τόνο και τη διαπερατότητα των αγγείων. Μέσω ειδικών μεταλλοπρωτεασών, εξελίσσεται η βλάβη και μεταδίδεται η φλεγμονώδης απόκριση. Με την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης μπορεί να παρατηρηθεί ασβεστοποίηση μέσω μηχανισμών παρόμοιων με αυτούς της οστεογένεσης. Εκτός των ανωτέρω, εξωκυττάρια λιπίδια συσσωρεύονται στον έσω χιτώνα και συμβάλλουν στη δημιουργία του νεκρωτικού πυρήνα των αθηρωματικών πλακών. Έτσι, προκαλείται η αθηροσκλήρυνση, μία ενεργός φλεγμονώδης αγγειακή διεργασία, αποτέλεσμα τόσο του ρεολογικού τραυματισμού του ενδοθηλίου των αγγείων, όσο και της διήθησής του από λιπίδια.

#### 4. Διάγνωση

Ο θωρακικός πόνος (Εικόνα 2) είναι το κύριο σύμπτωμα της στεφανιαίας νόσου τόσο στη σταθερή της μορφή, όσο και στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Η κλινική κατάταξη του θωρακικού πόνου αποτελεί βασικό εργαλείο στη διαγνωστική προσέγγιση των ύποπτων ή γνωστών στεφανιαίων ασθενών. Έτσι:

- Η τυπική (βέβαιη) στηθάγχη εμφανίζει όλα τα ακόλουθα τρία χαρακτηριστικά:
  1. Οπισθοστερνική δυσφορία χαρακτηριστικής ποιότητας και διάρκειας.
  2. Εκλύεται στην άσκηση ή στο συναισθηματικό stress.
  3. Ανακουφίζεται με την ανάπαυση ή/ και νιτρώδη μέσα σε λίγα λεπτά.
- Η άτυπη (πιθανή) στηθάγχη εμφανίζει δύο από τα ανωτέρω χαρακτηριστικά.
- Ο μη στηθαγχικός πόνος εμφανίζει ένα ή κανένα από τα ανωτέρω χαρακτηριστικά.



Εικόνα 2

Η κύρια άμεση και καθαρά επεμβατική απεικονιστική τεχνική των στεφανιαίων αρτηριών ήταν και είναι η στεφανιογραφία που αποτελεί μία αυλογραφία και δεν αποσαφηνίζει τα χαρακτηριστικά των αθηρωματικών πλακών εντός των στεφανιαίων



αγγείων. Επίσης, δεν αναδεικνύει λειτουργικές ανωμαλίες των επικαρδιακών αγγείων, ούτε της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

Εναλλακτικές διαγνωστικές εξετάσεις είναι η αξονική και η μαγνητική τομογραφία της καρδιάς που δίνουν πληροφορίες σχετικά με τις πλάκες. Ωστόσο, όπως και η στεφανιογραφία, δε βοηθάνε στη διάγνωση λειτουργικής παθολογίας των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, ούτε της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

Η βασική μη επεμβατική-λειτουργική διαγνωστική δοκιμασία για τη Σ.Σ.Ν. είναι η ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης που συσχετίζει την απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών με την ύπαρξη συμπτωμάτων ισχαιμίας. Δεν μπορεί όμως να διαχωρίσει τις επικαρδιακές βλάβες από τη δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας.

Το κλασσικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (Η.Κ.Γ.) 12 απαγωγών παρέχει πολλές πληροφορίες, τόσο σε επίπεδο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, όσο και για την ύπαρξη παλαιότερων εμφραγμάτων μέσω διαταραχών στην αγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος στα καρδιακά τοιχώματα-στους καρδιακούς ιστούς.

Επιπλέον, το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, μπορεί να δώσει πολλές πληροφορίες μέσω της κινητικότητας και του πάχους των καρδιακών τοιχωμάτων-δομών και της λειτουργίας των καρδιακών βαλβίδων για την ύπαρξη ενεργού ισχαιμίας ή ιστορικού εμφράγματος-ουλώδους εξεργασίας. Απαραίτητη είναι η συνεκτίμηση της κλινικής κατάστασης-σημειολογίας και συμπτωματολογίας του ασθενή για την περαιτέρω διαγνωστική-θεραπευτική προσέγγιση.

Από τις διάφορες μη επεμβατικές διαγνωστικές της Σ.Ν. τεχνικές, οι πιο γνωστές και συχνότερα χρησιμοποιούμενες είναι (1):

1. Η ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης.
2. Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου με θάλλιο  $Tl^{201}$  ή τεχνητό  $Tc^{99m}$ .
3. Το υπερηχοκαρδιογράφημα φόρτισης (stress echo) είτε με άσκηση είτε με φαρμακευτικούς παράγοντες.
4. Η απεικόνιση μυοκαρδιακής αιμάτωσης μέσω υπολογιστικής τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (single photon emission computed tomography, SPECT) με  $Tl^{201}$  ή  $Tc^{99m}$ -sestamibi.

## 5. Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της Σ.Σ.Ν. μπορεί να είναι συντηρητική-φαρμακευτική ή επεμβατική με διενέργεια αγγειοπλαστικής στα στεφανιαία αγγεία (PCI) ή χειρουργική με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG).

Η συντηρητική αντιμετώπιση έχει σαν βάση της την αλλαγή του τρόπου ζωής-των συνηθειών του ασθενή και τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου. Έτσι, η διακοπή του καπνίσματος έχει δείξει μείωση της θνητότητας κατά 36% μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε αυτό μπορούν να συνδράμουν τα υποκατάστατα νικοτίνης, όπως η βουπροπριόνη και η βαρενικλίνη (1). Η υγιεινή διατροφή και η απώλεια σωματικού βάρους, επίσης βελτιώνουν την πρόγνωση των στεφανιαίων ασθενών. Ο δείκτης μάζας σώματος δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 kg/ m<sup>2</sup> και για την επίτευξη αυτού του στόχου καλό είναι να ρυθμιστεί το ισοζύγιο προσλαμβανόμενης με την τροφή και δαπανούμενης ενέργειας. Η φυσική δραστηριότητα και ιδίως η αερόβια άσκηση σχετίζεται με μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Υπάρχουν διάφορα προγράμματα αποκατάστασης τόσο για ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, όσο και για ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου και δεν είναι υποψήφιοι για επαναιμάτωση. Στους τελευταίους έχει αποδειχθεί ότι η άσκηση μπορεί να προσφέρει ανακούφιση από τη συμπτωματολογία (1). Εκτός των άλλων, μία στατίνη σε δοσολογία ικανή να επιτευχθεί ο στόχος LDL των 50 mg/ dl ή η μείωσή της πάνω από 50% είναι επίσης απαραίτητη (1). Βασικά σημεία είναι και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα κάτω από 140/ 90 mm Hg (συστολική/ διαστολική αντίστοιχα), όπως και των επιπέδων του σακχάρου με στόχο τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης να είναι κάτω από 6,5–7%. Τέλος ο αντιγριπικός εμβολιασμός σε ετήσια βάση επιβάλλεται στους στεφανιαίους ασθενείς και ιδίως στην κατηγορία των ηλικιωμένων (1).

Η βάση της φαρμακευτικής αγωγής της σταθερής στηθάγχης είναι η αντιστηθαγική-αντιϊσχαιμική αγωγή:

1. Νιτρώδη βραχείας δράσης.
2. Β-αναστολείς και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού και της συμπτωματολογίας.
3. Νιτρώδη μακράς δράσης/ ιβαμπραδίνη/ νικορανδρίλη/ ρανολαζίνη ανάλογα με τον αρτηριακή πίεση (Α.Π.), τον καρδιακό ρυθμό και την ανοχή του ασθενή.
4. Τριμεταζιδίνη.
5. Δεύτερης γραμμής θεραπείες ως πρώτης σε επιλεγμένους ασθενείς ανάλογα με τα συνοδά νοσήματα και την ανοχή τους.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με μεγάλης έκτασης ισχαιμία, συνίσταται η χρήση β-αναστολέων. Σε ασθενείς με αγγειοσπαστική στηθάγχη αντενδείκνυται οι β-αναστολείς και συνίσταται η χρήση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου και νιτροδών. Για την πρόληψη συμβαμάτων χορηγείται ασπιρίνη σε μικρή δόση καθημερινά σε όλους τους ασθενείς και κλοπιδογρέλη σε όσους αντενδείκνυται η ασπιρίνη. Επίσης, όλοι θα πρέπει να λαμβάνουν στατίνη και αυτοί που παρουσιάζουν καρδιακή ανεπάρκεια (Κ.Α.), Α.Υ. ή Σ.Δ. συνίσταται να λαμβάνουν αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (α-MEA) ή αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης (1). Επί συγκεκριμένων ενδείξεων και έπειτα από ειδικές διαγνωστικές-απεικονιστικές εξετάσεις, η Σ.Σ.Ν. αντιμετωπίζεται επεμβατικά ή χειρουργικά.

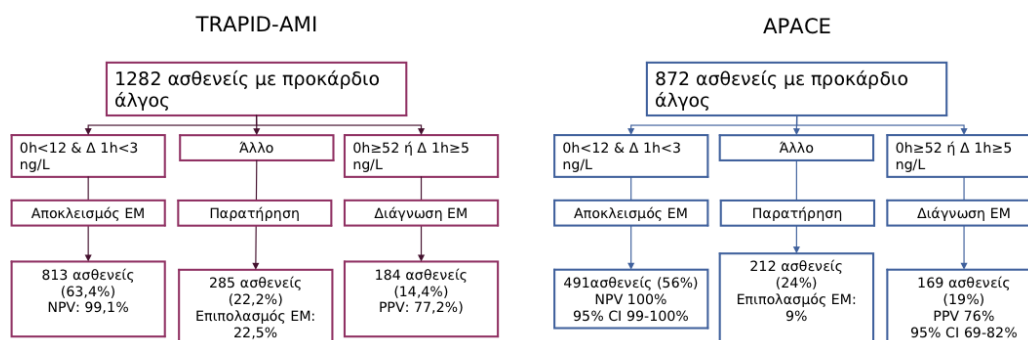
## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Π**

### **Οξεία Ισχαιμικά-Στεφανιαία Σύνδρομα (Ο.Σ.Σ)**

## 1. Ορισμός

Ο όρος Ο.Σ.Σ. αναφέρεται στις καταστάσεις που προκαλούν μειωμένη αιματική ροή στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο και προκαλείται μυοκαρδιακή ισχαιμία, με ή χωρίς την επακόλουθη μυοκαρδιακή νέκρωση και δημιουργία εμφράκτου. Ανάλογα με την ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα στις καταστάσεις αυτές, τα Ο.Σ.Σ. διακρίνονται σε έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST, STEMI (ST-elevation myocardial infraction) και στο NSTEME-ACS (non ST- elevation acute coronary syndrome). Το τελευταίο διαχωρίζεται περαιτέρω σε υπενδοκάρδιο έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST, NSTEMI (non ST-elevation myocardial infraction) και ασταθή στηθάγχη, στην οποία δεν ανιχνεύεται μέσω των βιοχημικών δεικτών (τροπονίνης) μυοκαρδιακή νέκρωση (Εικόνα 3). Το NSTEMI και η ασταθής στηθάγχη έχουν κοινό παθογενετικό μηχανισμό αλλά διαφέρουν στη βαρύτητα της προκαλούμενης ισχαιμίας, η οποία στο μεν NSTEMI προκαλεί κάποιας έκτασης μυοκαρδιακή νέκρωση (αύξηση καρδιακής τροπονίνης), ενώ στην ασταθή στηθάγχη όχι. Η διάκριση του NSTEMI από την ασταθή στηθάγχη είναι πολύ σημαντική κατά τη διάγνωση του Ο.Σ.Σ., καθώς καθορίζει την περαιτέρω διερευνητική και θεραπευτική στρατηγική (Εικόνα 4).

TRAPID-AMI: Η ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ Τ ΑΠΟΚΛΕΙΕΙ ΤΟ ΕΜ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΩΡΑ

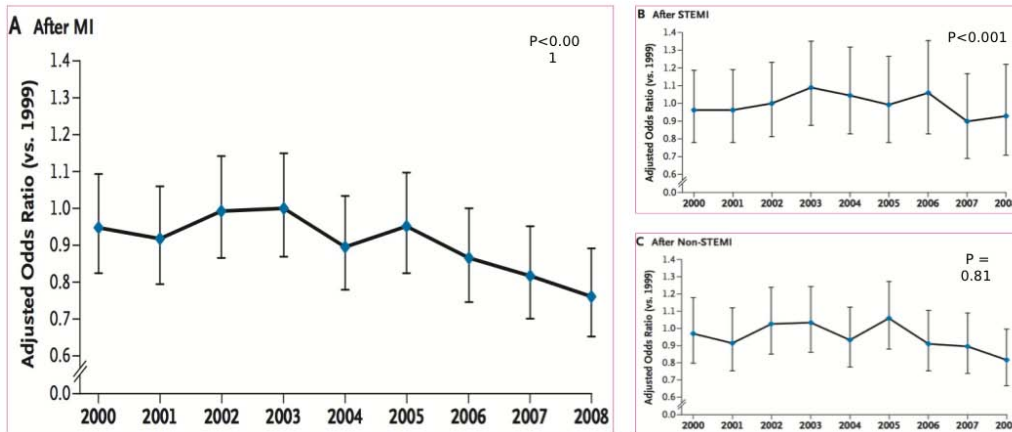


Reichlin T, et al. Arch Intern Med 2012  
Christian Mueller. ESC Congress

Εικόνα 3



## ΣΤΑΘΜΙΣΜΕΝΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΙΣ 30 ΗΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜ



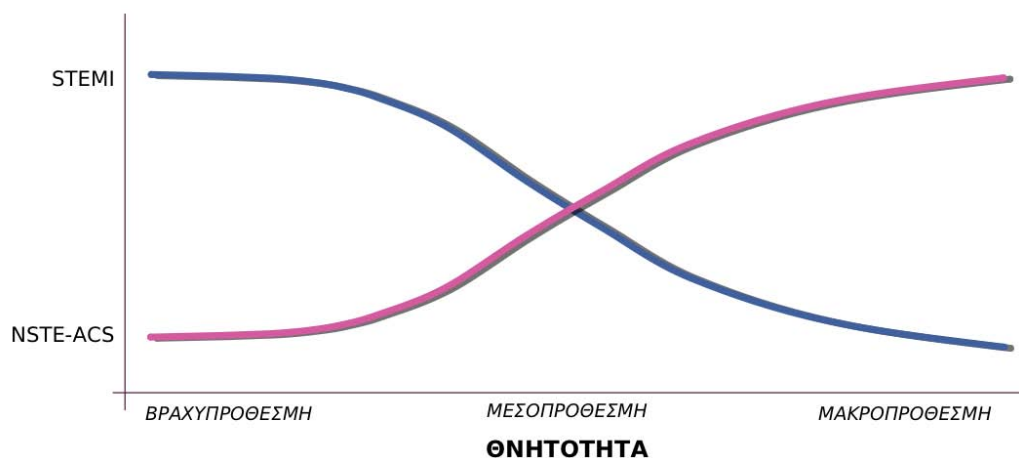
Yeh R et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2010;362:2155-65.

Εικόνα 5

Στις ανεπτυγμένες χώρες, την τελευταία δεκαετία σημειώθηκε πρωτική πορεία στη θνησιμότητα από Σ.Ν. (Εικόνα 5). Αυτό οφείλεται τόσο στην καλύτερη πρόληψη με έγκαιρο έλεγχο και τροποποίηση των διάφορων προδιαθεσικών παραγόντων, όσο και στην αμεσότερη διάγνωση και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των επειγουσών εκδηλώσεων της Σ.Ν..

Η νοσοκομειακή θνητότητα είναι περίπου 7 % για τα STEMI και 3-5% για τα NSTEMI-ACS, ποσοστά που εξισώνονται στους έξι περίπου μήνες στο 12-13% (1). Τα NSTEMI-ACS μακροπρόθεσμα εμφανίζουν βέβαια χειρότερη πρόγνωση από τα STEMI. Στις υποανάπτυκτες και αναπτυσσόμενες χώρες παρατηρείται δυστυχώς ακόμη αύξηση των ποσοστών θνησιμότητας από Ο.Σ.Σ.. Στην Ελλάδα επίσης υπάρχει αύξηση των θανάτων από έμφραγμα μυοκαρδίου, γεγονός που τονίζει την ανάγκη για βελτιστοποίηση της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, καθώς και της διάγνωσης και πρωτογενούς αντιμετώπισης (Εικόνα 6).

## ACS: ΒΡΑΧΥ-, ΜΕΣΟ- ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

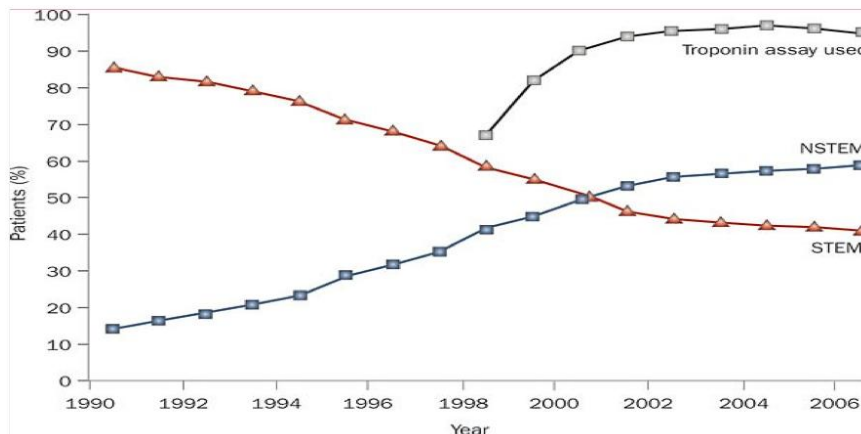


Εικόνα 6

Το ποσοστό των Ο.Σ.Σ. που χαρακτηρίζονται ως STEMI ποικίλει από 29 έως 47% στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, κάτι που οφείλεται στις διαφορετικές μεθοδολογικές τεχνικές όσον αφορά την αξιολόγηση των συμβαμάτων αλλά και στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των επιλεγμένων ασθενών, όπως για παράδειγμα η ηλικία και οι παράγοντες κινδύνου (1). Το ποσοστό εμφάνισης των STEMI έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια πιθανώς λόγω καλύτερης ρύθμισης των παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα και η Α.Υ. και επομένως καλύτερης πρωτογενούς πρόληψης. Αντίθετα, τα NSTEMI-ACS συνεχίζουν να αυξάνονται πιθανώς λόγω των αρκετών συννοσηροτήτων που έχουν αυτοί οι ασθενείς (Α.Υ., Σ.Δ., γήρανση) (Εικόνα 7).



## ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ STEMI & NSTEMI ΣΤΗΝ NATIONAL REGISTRY OF MYOCARDIAL INFARCTION (1990-2006)



Ruff, C. T. & Braunwald, E. (2010) The evolving epidemiology of acute coronary syndromes *Nat. Rev. Cardiol.*

Εικόνα 7

### 3. Διάγνωση

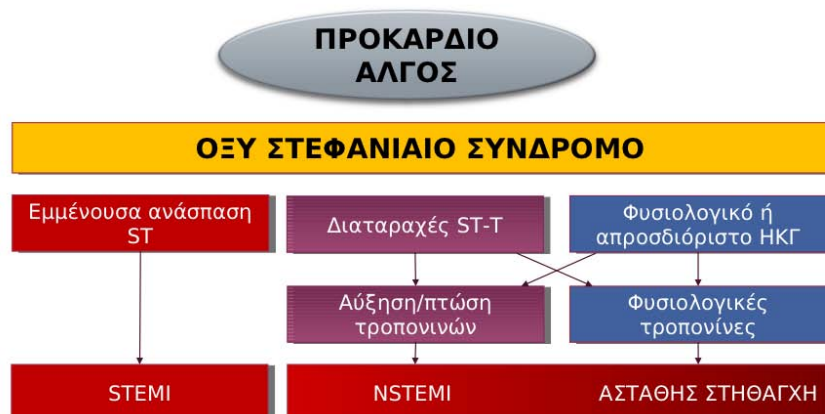
Η διάγνωση του Ο.Σ.Σ. βασίζεται σε τέσσερις παραμέτρους: την κλινική εικόνα-συμπτωματολογία του ασθενή, τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, τους βιοχημικούς δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης και ειδικότερα της καρδιακής τροπονίνης(προσοχή σε εξωκαρδιακά αίτια- συννοσηρότητες που προκαλούν τροπονιναιμία (Εικόνα 8) και την καρδιακή απεικόνιση-υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη (Εικόνες 9, 10) και την καρδιακή απεικόνιση-υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.

## ΤΡΟΠΟΝΙΝΑΙΜΙΑ ΜΗ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- Χρόνια ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια - οξεία και χρόνια
- Υπερτασική κρίση
- Ταχυαρρυθμίες ή βραδυαρρυθμίες
- Πνευμονική εμβολή, σοβαρή πνευμονική υπέρταση
- Φλεγμονώδη νοσήματα, π.χ. μυοκαρδίτιδα
- Οξεία νευρολογικά νοσήματα (ΑΕΕ ή υπαραχνοειδής αιμορραγία)
- Αορτικός διαχωρισμός, βαλβιδοπάθειες της αορτής ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- Καρδιακό τραύμα, κατάλυση, βηματοδότηση, καρδιομετατροπή ή ενδομυοκαρδιακή βιοψία
- Υποθυρεοειδισμός
- Tako-Tsubo μυοκαρδιοπάθεια κορυφής
- Διηθητικά νοσήματα (αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση, σκληρόδερμα)
- Τοξικότητα φαρμάκων (αδριαμυκίνη, 5-φθοριοουρακίλη, δηλητήριο φιδιών, Herceptin)
- Εγκαύματα, εφόσον προσβάλουν >30% της επιφάνειας σώματος
- Ραβδομύλυση
- Σοβαρά πάσχοντες, ιδιαίτερος με αναπνευστική ανεπάρκεια ή σήψη

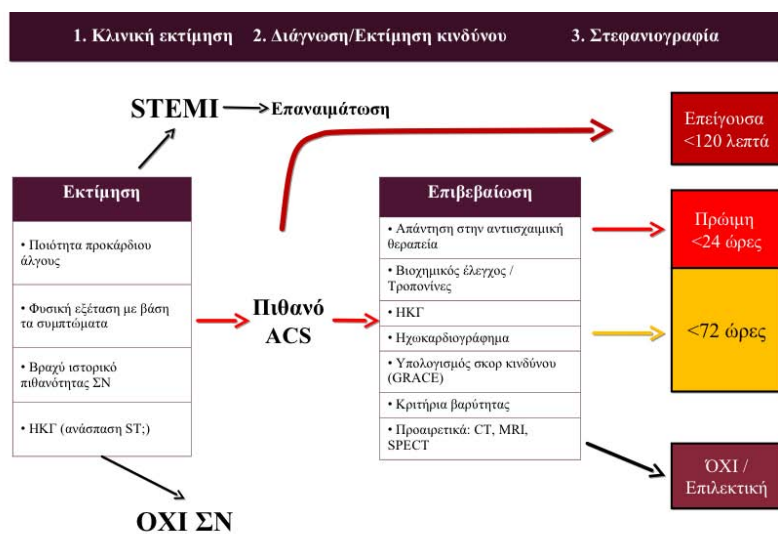
Εικόνα 8

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Εικόνα 9

Η ενζυμική κίνηση της καρδιακής τροπονίνης με τουλάχιστον μία τιμή πάνω από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς θέτει τη διάγνωση σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα από τα εξής: συμπτωματολογία ισχαιμίας, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (νεοεμφανιζόμενες διαταραχές του διαστήματος ST-T, κύμα Q, νεοεμφανιζόμενος αποκλεισμός αριστερού σκέλους - LBBB), απεικονιστική απόδειξη πρόσφατης απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νεοεμφανιζόμενες διαταραχές κινητικότητας, παρουσία ενδοαυλικού θρόμβου κατά το στεφανιογραφικό έλεγχο ή κατά τη νεκροτομή.



ESC Guidelines for the management of NSTEMI. EHI (2011) 32: 2999–3054

Εικόνα 10

Η διάγνωση του Ο.Σ.Σ. τίθεται επίσης σε περίπτωση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενή με συμπτωματολογία συμβατή με ισχαιμία και ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ή νεοεμφανιζόμενο LBBB χωρίς όμως θετική ενζυμική κίνηση (θάνατος προ της αιμοληψίας).

Για διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις, αύξηση της καρδιακής τροπονίνης πέντε φορές πάνω από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση του ανώτερου σημείου αναφοράς είναι ενδεικτική εμφράγματος, εφόσον η αρχική τιμή της τροπονίνης ήταν μέσα σε φυσιολογικά όρια. Αν η αρχική τροπονίνη ήταν αυξημένη, απαιτείται αύξηση τουλάχιστον 20% για να τεθεί η διάγνωση (1).

Έμφραγμα μυοκαρδίου έχουμε και σε θρόμβωση του stent ανευρισκόμενη σε στεφανιογραφία ή κατά τη νεκροτομή, μαζί με ενζυμική κινητική της καρδιακής τροπονίνης με τουλάχιστον μία τιμή της τελευταίας πάνω από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση του ανώτερου σημείου αναφοράς.

Σε περίπτωση χειρουργείου αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), η διάγνωση οξέος εμφράγματος τίθεται με αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων νέκρωσης πάνω από δέκα φορές από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση του ανώτερου φυσιολογικού ορίου σε συνδυασμό με νέα παθολογικά κύματα Q στο ΗΚΓ ή νέο LBBB ή με στεφανιογραφική απόδειξη νέας απόφραξης μοσχεύματος/ αυτόχθονου αγγείου ή με απόδειξη πρόσφατης απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου σε απεικονιστικές μελέτες.

#### 4. Αίτια και παράγοντες κινδύνου

Όπως και στη Σ.Σ.Ν. έτσι και στα Ο.Σ.Σ. κύριο αίτιο είναι η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, η οποία μπορεί να ξεκινήσει από τη νεαρή κιόλας ηλικία και να διαλάβει ασυμπτωματική για αρκετές δεκαετίες έως την προοδευτικά σημαντική στένωση κάποιου αγγείου και την πρόκληση σταθερής στηθάγχης ή την μερική/πλήρη απόφραξη αυτού από κάποιο θρόμβο. Άλλα αίτια που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση Ο.Σ.Σ. είναι οι αρτηρίτιδες, οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αρτηριών, αγγειοσυσπατικές ουσίες όπως η κοκαΐνη, επιπλοκή από καθετηριασμό στεφανιαίων αρτηριών, η εμβολή, ο τραυματισμός, ο διαχωρισμός και ο αυτόματος σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών.

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, σύμφωνα με τη μελέτη Framingham διακρίνονται στους μη τροποποιήσιμους (ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό) και στους τροποποιήσιμους (Α.Υ., Σ.Δ., ΔΣΛ, κάπνισμα, παχυσαρκία, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες-άγχος). Αυτοί αποτελούν βασικούς στόχους της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, αν και μετά από έρευνες φαίνεται ότι η ενδονοσοκομειακή θνητότητα μετά από Ο.Σ.Σ. αυξάνεται παρά την μείωση των παραγόντων κινδύνου. Τα τελευταία χρόνια λοιπόν, έχει γίνει στροφή στη διερεύνηση του γενετικού υπόβαθρου στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και Ο.Σ.Σ..

#### 5. Εκλυτικοί παράγοντες

Περίπου στο 50% των ασθενών που εμφανίζουν Ο.Σ.Σ. είναι αναγνωρίσιμοι εκλυτικοί του συνδρόμου παράγοντες, η εντόπιση των οποίων είναι σημαντική τόσο για την πρωτογενή, όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη (1). Οι περισσότεροι από αυτούς αφορούν είτε αυξημένη ανάγκη του μυοκαρδίου σε  $O_2$ , είτε πρόκληση αγγειακών διαταραχών-στεφανιαίου σπασμού. Η μέτρια ή έντονη άσκηση, η συναισθηματική φόρτιση, η σεξουαλική επαφή, ένα βαρύ λιπαρό γεύμα, η έλλειψη ύπνου, η χρήση ουσιών όπως η κοκαΐνη, καθώς και οι μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου. Η σήψη, η μεγάλη αιμορραγία και η αφυδάτωση μέσω της αρτηριακής συστηματικής υπότασης προκαλούν μειωμένη παροχή αίματος στο μυοκάρδιο και δύνανται να πυροδοτήσουν Ο.Σ.Σ.. Ακόμη, αυξημένες απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε  $O_2$  και, επομένως, πιθανή έκλυση Ο.Σ.Σ. προκαλούν η στένωση της αορτικής βαλβίδας, το εμπύρετο, η ταχυκαρδία, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, η υπογλυκαιμία και η πνευμονική εμβολή. Μία επιπρόσθετη αλλά λιγότερο συχνή κλινική οντότητα είναι το σύνδρομο Κούνη που είναι μία οξεία μυοκαρδιακή βλάβη στα πλαίσια απάντησης σε αλλεργική

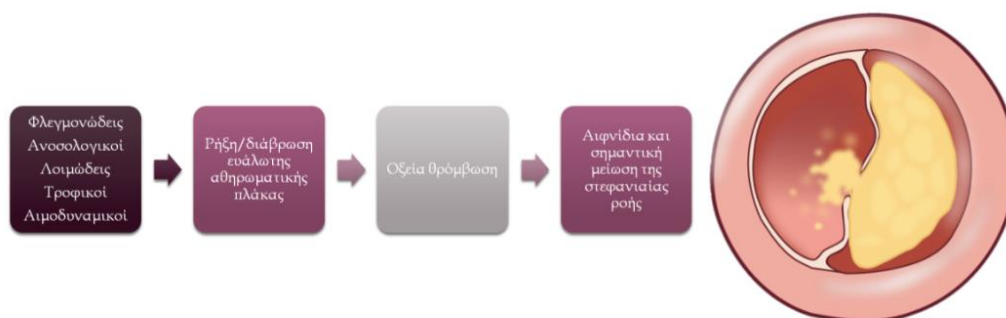
αντίδραση του οργανισμού. Τέλος, αύξηση της συχνότητας των Ο.Σ.Σ. έχει παρατηρηθεί τους χειμερινούς μήνες, κατά την πρωινή έγερση καθώς και μετά από ιδιαίτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού τόνου που προκαλεί τόσο αύξηση του τόνου των αγγείων- υπέρταση, όσο και ταχυκαρδία- αρρυθμίες με πιθανή τη ρήξη αθηρωματικών πλακών (1).

## **6. Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI)**

### **i. Παθογένεια**

Από τη συλλογή δεδομένων από νεκροτομικές μελέτες, η ρήξη ή διάβρωση μίας αθηρωματικής πλάκας με επακόλουθο σχηματισμό θρόμβου είναι το πιο συχνό αίτιο των Ο.Σ.Σ.. Όταν αποφράσσεται πλήρως ο αυλός μίας στεφανιαίας αρτηρίας προκύπτει διτοιχωματική νέκρωση του μυοκαρδιακού τοιχώματος το οποίο αιματώνει η συγκεκριμένη αρτηρία και πρόκειται για STEMI (Εικόνα 11). Προϋπόθεση για όλα αυτά αποτελεί η ευαλωτότητα της υπεύθυνης αθηρωματικής πλάκας, καθώς οι μη ευάλωτες-σταθερές πλάκες που προκαλούν κριτικές στενώσεις στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο είναι υπεύθυνες για τη σταθερή στηθάγχη (Σ.Σ.Ν.).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα δεδομένα πολλών στεφανιογραφικών μελετών που αναδεικνύουν πως υπεύθυνες για Ο.Σ.Σ. δεν είναι οι πλάκες που προκαλούν σημαντική-κριτική στένωση αλλά βρίσκονταν πολύ κοντά σε τέτοιες πλάκες. Αυτή η παρατήρηση εξηγεί και την απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων σε πολλούς ασθενείς με Ο.Σ.Σ.. Επίσης, από νεότερες απεικονιστικές τεχνικές όπως ο ενδαγγειακός υπέρηχος της στεφανιαίας κυκλοφορίας (IVUS) και η αξονική τομογραφία, πλέον λαμβάνονται σημαντικές πληροφορίες για την ανατομία του τοιχώματος των επικαρδιακών αρτηριών. Η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας με αύξηση των εξωτερικών ορίων του τοιχώματος και όχι με ενδοαυλική στένωση καλείται θετική αναδιαμόρφωση του τοιχώματος και φαίνεται να προηγείται της ενδοαυλικής ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας στην οποία εξελίσσεται μόλις εξαντληθούν τα εξωτερικά όρια ανάπτυξης. Επομένως, μία πλάκα που στεφανιογραφικά δεν προκαλεί σημαντική στένωση, δυνητικά έχει μεγάλο αθηρωματικό φορτίο λόγω θετικής αναδιαμόρφωσης. Στα  $\frac{3}{4}$  των ασθενών με Ο.Σ.Σ. περιγράφεται ρήξη αθηρωματικής πλάκας με μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στο 25 % των Ο.Σ.Σ. με μεγαλύτερη συχνότητα στις νέες γυναίκες παρατηρήθηκε διάβρωση πλάκας (1).

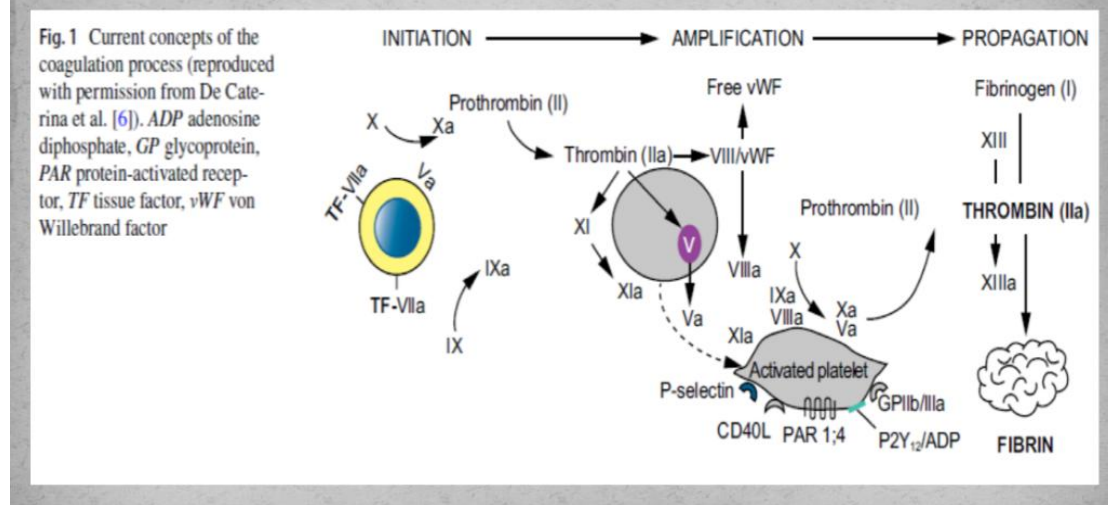


Εικόνα 11

Επακόλουθη της δημιουργίας θρόμβου (Εικόνα 12) και απόφραξης του στεφανιαίου αγγείου είναι η μη αναστρέψιμη μυοκαρδιακή κυτταρική βλάβη που εμφανίζεται μόλις είκοσι λεπτά μετά την έναρξη του εμφράγματος. Η νέκρωση του καρδιακού τοιχώματος που αιματώνεται από το υπεύθυνο για το έμφραγμα στεφανιαίο αγγείο ολοκληρώνεται εντός έξι ωρών.

Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η έκταση της νεκρωμένης από το οξύ έμφραγμα περιοχής καθώς ποσοστό 25% της συνολικής μυοκαρδιακής μάζας αρκεί για να προκληθεί καρδιακή κάμψη ενώ έκταση μεγαλύτερη από 40% συνήθως οδηγεί σε καρδιογενή καταπληξία (1). Το ποσοστό της μυοκαρδιακής νέκρωσης εξαρτάται από την υπεύθυνη για το Ο.Σ. αρτηρία, από το ύψος της απόφραξής της (εγγύς ή περιφερικά), από την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας, καθώς και από την επίτευξη επαναιμάτωσης και το χρόνο που παρήλθε από την έναρξη του εμφράγματος μέχρι η τελευταία να πραγματοποιηθεί.

## Coagulation cascade: the cellular model



Εικόνα 12

### 7. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI-ACS)

#### ι. Παθογένεια

Όπως και στα STEMI, η ρήξη ή διάβρωση μίας αθηρωματικής πλάκας οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβου που εμποδίζει και μειώνει την αιματική ροή στη στεφανιαία κυκλοφορία. Η απόφραξη από το θρόμβο μπορεί να είναι μερική με αποτέλεσμα διαταραχές αιμάτωσης και μυοκαρδιακή ισχαιμία/ νέκρωση. Άλλος πιθανός παθογενετικός μηχανισμός είναι οι μικροεμβολές στη στεφανιαία κυκλοφορία προερχόμενες από θρόμβο που έχει σχηματιστεί πάνω σε πλάκα που έχει υποστεί ρήξη/ διάβρωση. Πιο σπάνια, μία πλήρης απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει NSTEMI- ACS λόγω ύπαρξης παράπλευρης κυκλοφορίας και μη πρόκληση διατοχωματικής αλλά υπενδοκάρδιας νέκρωσης του μυοκαρδίου. Εκτός των ανωτέρω, η προοδευτική στένωση ενδοαυλικά των στεφανιαίων αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα μυοκαρδίου μέσω της επίδρασης εξωγενών παραγόντων που είτε αυξάνουν τις μυοκαρδιακές ανάγκες και απαιτήσεις σε οξυγόνο (ταχυκαρδία, A.Y., πυρετός, θυρεοτοξίκωση, στένωση αορτικής βαλβίδας), είτε μειώνουν το παρεχόμενο στο μυοκάρδιο οξυγόνο (αναιμία, υπόταση). Λιγότερο συχνός παθογενετικός μηχανισμός των NSTEMI- ACS αποτελεί ο σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών που προκαλεί δυναμική απόφραξη των επικαρδιακών αρτηριών (στηθάγχη Prinzmetal) ή δυναμική απόφραξη της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας (μικροαγγειακή στηθάγχη).

## 8. Θεραπευτική προσέγγιση των Ο.Σ.Σ.

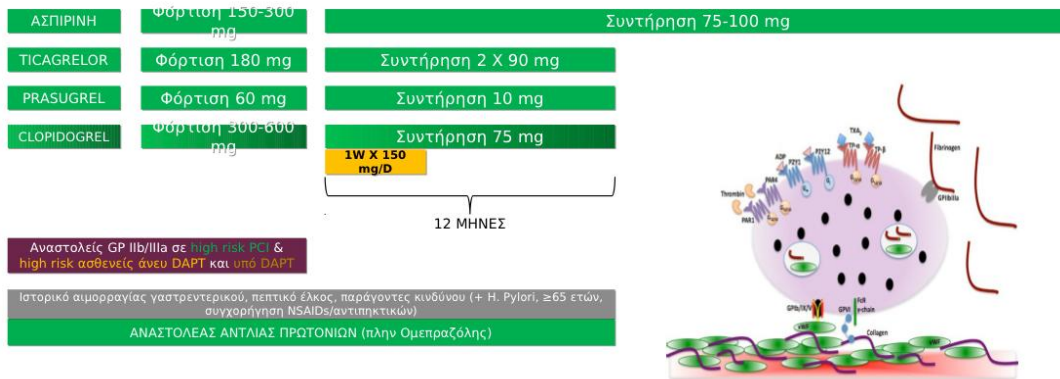
### ι. Ο.Σ.Σ. χωρίς ανάσπαση ST (NSTE-ACS)

Πρωταρχικοί στόχοι στην αντιμετώπιση ενός NSTE-ACS είναι η σταθεροποίηση του ασθενή, η ανακούφιση από τα συμπτώματα, η αντιμετώπιση της ισχαιμίας, η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και η παρακολούθηση της καρδιακής τροπονίνης και μακροπρόθεσμα η δευτερογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Έτσι:

1. Χορηγούνται αντιστηθαγικοί/αντιϊσχαιμικοί παράγοντες: β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη και νεότερα φάρμακα (νικορανδίλη, ιβαμπραδίνη, ρανολαζίνη).
2. Χορηγούνται αντιαιμοπεταλιακά: φόρτιση με 150-300 mg ασπιρίνη και 300 mg κλοπιδογρέλη ή 60 mg πρασουγρέλη ή 180 mg τικαγρελόλη και πιθανώς ενδοφλέβιοι παράγοντες (αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων Πb/ΠIa) και συνέχιση αυτών σε δόση συντήρησης, 75-100 mg ασπιρίνης και είτε 75 mg κλοπιδογρέλης, είτε 10 mg πρασουγρέλης, είτε 90 mg επί δύο τικαγρελόλης καθημερινά για 12 τουλάχιστον μήνες (1) (Εικόνα 13).
3. Χορηγούνται αντιπηκτικά (1) (Εικόνα 14):
  - έμμεσοι αναστολείς της πήξης όπως οι έμμεσοι αναστολείς της θρομβίνης [κλασσική-μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)/ ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)] και οι έμμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa (LMWH/ fondaparinux)
  - άμεσοι αναστολείς της πήξης όπως οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (μπιβαλιρουδίνη, νταμπιγκατράνη) και οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa (αμπιξιμάμπη, ριβαροξαμπάνη, εντοξαμπάνη)



## ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΣΤΑ ACS



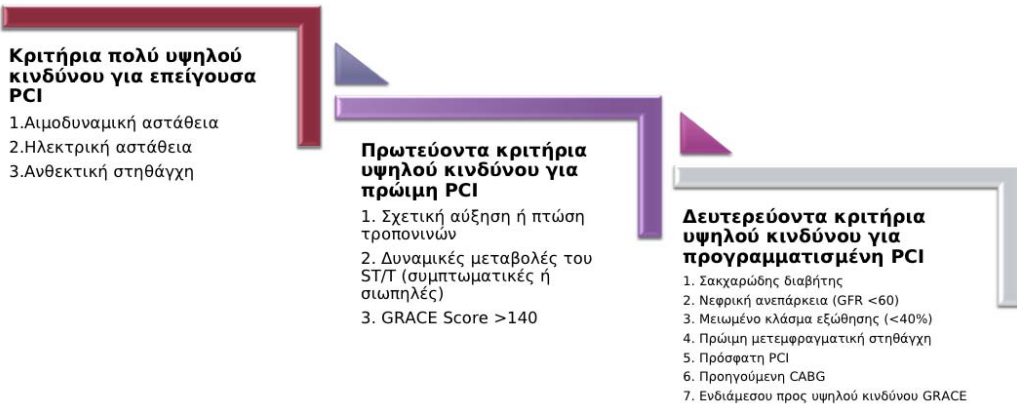
Εικόνα 13

## ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΤΑ ACS

| Συστάσεις NSTEMI-ACS   | Class | LOE | Συστάσεις STEMI σε πρωτογενή PCI  | Class | LOE |
|--|-------|-----|---|-------|-----|
| <b>Fondaparinux</b> (2,5 mg υποδορίως/ημέρα), έχοντας το καλύτερο προφίλ αποτελεσματικότητας/ασφάλειας   | I     | A   | <b>UFH</b> 70-100 U/kg i.v bolus χωρίς GP IIb/IIIa και 50-70 U/kg i.v bolus με GP IIb/IIIa  | I     | C   |
| Στους ασθενείς υπό fondaparinux (2,5 mg/day) προτείνεται εφάπαξ δόση UFH (85 IU/kg ή 60 IU/kg επί ταυτόχρονης συγχρόνησης αναστολέων GP IIb/IIIa κατά την διάρκεια της PCI   | I     | B   | <b>Bivalirudin</b> 0,75 mg/kg i.v. bolus ακολουθούμενη από 1,75 mg/kg/h μέχρι 4 ώρες μετά την επέμβαση ± GP IIb/IIIa  | IIa   | A   |
| <b>Enoxaparin</b> (1 mg/kg δις ημερησίως) εφόσον δεν είναι διαθέσιμο το fondaparinux   | I     | B   | <b>Ενοξαπαρίνη</b> i.v. 0,5 mg/kg με ή χωρίς GP IIb/IIIa  | IIa   | B   |
| Επί μη διαθεσιμότητας fondaparinux ή enoxaparin, <b>UFH</b> με στόχο aPTT 50-70 s ή άλλη <b>LMWHs</b>  | I     | C   | <b>Συστάσεις STEMI σε θρομβόλυση</b>  | Class | LOE |
| <b>Bivalirudin</b> (0,75 mg/kg bolus ακολουθούμενη με 1,75 mg/kg/h για μέχρι 4 ώρες μετά την επέμβαση ± GP IIb/IIIa ως εναλλακτική της UFH+GP IIb/IIIa κατά την διάρκεια <b>επείγουσας ή πρώιμης PCI</b> ιδιαίτερα στους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου | I     | A   | <b>UFH</b> σε δόση εφόδου i.v. ανάλογη του ΣΒ και μετά συνεχή χορήγηση με στόχο aPTT 1,5-2 X του μάρτυρα για 48 ώρες ή μέχρι την επαναγγείωση   | I     | C   |
| UFH στους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν bivalirudin   | I     | C   | <b>Ενοξαπαρίνη</b> αρχικά i.v. 30 mg bolus ακολουθούμενη σε 15 λεπτά από 1 mg/kg sc. Κάθε 12 ώρες για όλη την διάρκεια της νοσηλείας ή μέχρι την επαναγγείωση. Σε άτομα >75 ετών όχι δόση εφόδου και μείωση των sc. Σε 0,75 mg/kg. Σε GFR<30 μόνο μια ημερήσια δόση | I     | A   |
| Ενοξαπαρίνη ως αντιπηκτικό της PCI στους ασθενείς που προθεραπεύονται με ενοξαπαρίνη υποδορίως   | IIa   | B   | <b>Fondaparinux</b> αρχικά 2,5 mg i.v. ακολουθούμενη σε 24 ώρες από sc χορήγηση 2,5 mg άπαξ ημερησίως κατά την διάρκεια της νοσηλείας. Αντενδείκνυται σε GFR<30   | I     | B   |
| Διακοπή των αντιπηκτικών μετά την PCI και διατήρηση τους μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο επί σωτηρητικές αντιμετώπισης   | IIa   | C   |   |       |     |

Εικόνα 14

4. Διενεργείται επεμβατική παρέμβαση με διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI) ή χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), ανάλογα με την εκτίμηση κινδύνου του ασθενή με βάση π.χ. το GRACE score (Εικόνα 15, 16).



Εικόνα 15

GRACE Risk Score

| Risk category (tertile) | GRACE risk score | In-hospital death (%) |
|-------------------------|------------------|-----------------------|
| Low                     | ≤108             | <1                    |
| Intermediate            | 109-140          | 1-3                   |
| High                    | >140             | >3                    |

| Risk category (tertile) | GRACE risk score | Post-discharge to 6-month death (%) |
|-------------------------|------------------|-------------------------------------|
| Low                     | ≤88              | <3                                  |
| Intermediate            | 89-118           | 3-8                                 |
| High                    | >118             | >8                                  |

Εικόνα 16

5. Γίνεται μακροπρόθεσμη προσέγγιση σε κάθε ασθενή όσον αφορά τον τρόπο ζωής του- τροποποίηση παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, διατροφή, BMI), την ένταξή του σε προγράμματα φυσικής δραστηριότητας- αποκατάστασης (μελέτη OASIS-5), τη ρύθμιση της Α.Π. και του σακχάρου (GHbA1C), την επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων LDL, τη χορήγηση α-MEA, ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης σε επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας και ανταγωνιστών αλδοστερόνης σε κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 35%, ακόμη και παρουσία ήπιας συμπτωματολογίας. Φυσικά συνεχίζεται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τουλάχιστον ένα έτος από το NSTEMI-ACS και έπειτα συνεχίζεται η καθημερινή λήψη ασπιρίνης εφ' όρου ζωής (1).

## ΠΡΟ ΚΑΙ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ STEMI



Windecker S et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2014 Aug 29. pii: ehu278. [Epub ahead

Εικόνα 17

### ii. Ο.Σ.Σ. με ανάσπαση του ST (STEMI)

Η ανακούφιση από το σύμπτωμα-άλγος είναι μείζονος σημασίας στην οξεία φάση των STEMI, καθώς πολλές φορές είναι ανυπόφορο και προκαλείται έντονη συμπαθητικοτονία που προκαλεί αγγειοσπασση με αποτέλεσμα αύξηση του έργου της καρδιάς. Συνηθέστερα, χρησιμοποιούνται οπιοειδή και κυρίως η μορφίνη, ενδοφλέβια και με σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης. Καλό είναι να αποφεύγεται η ενδομυϊκή χορήγηση των οπιοειδών καθώς πολλές είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εγκυμονεί, όπως ναυτία, έμετοι, υπόταση, βραδυκαρδία και καταστολή του αναπνευστικού. Για τυχόν υπόταση και βραδυκαρδία, μπορεί να χορηγηθεί ατροπίνη ενώ η καταστολή του αναπνευστικού απαντά καλά στη ναλοξόνη. Επίσης, σε περίπτωση δύσπνοιας χορηγείται ρινικό ή με μάσκα οξυγόνο, ανάλογα με τον κορεσμό του ασθενή και σε περίπτωση άγχους, προτείνεται ο εφησυχασμός του ασθενή και του περιβάλλοντός του.

Στο STEMI, καθοριστικό ρόλο παίζουν οι χρόνοι καθυστέρησης (Εικόνα 17) από την πρώτη επαφή του ασθενή με το ιατρικό ή παραϊατρικό προσωπικό έως τη διάγνωση και την αντιμετώπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αυτή η καθυστέρηση, λοιπόν, πρέπει να ελαχιστοποιείται, διότι η πολύ πρόωμη φάση του εμφράγματος είναι η πιο κρίσιμη περίοδος για τον ασθενή κατά την οποία ο ασθενής είναι περισσότερο επιρρεπής σε καρδιακή ανακοπή (σύνδεση κάθε ασθενή με STEMI με εξωτερικό

απινιδιστή) και επειδή η όσο το δυνατόν προωμότερη διενέργεια επαναιμάτωσης οδηγεί στο βέλτιστο όφελος για το μυοκάρδιο (έκταση ισχαιμίας- βλάβης).

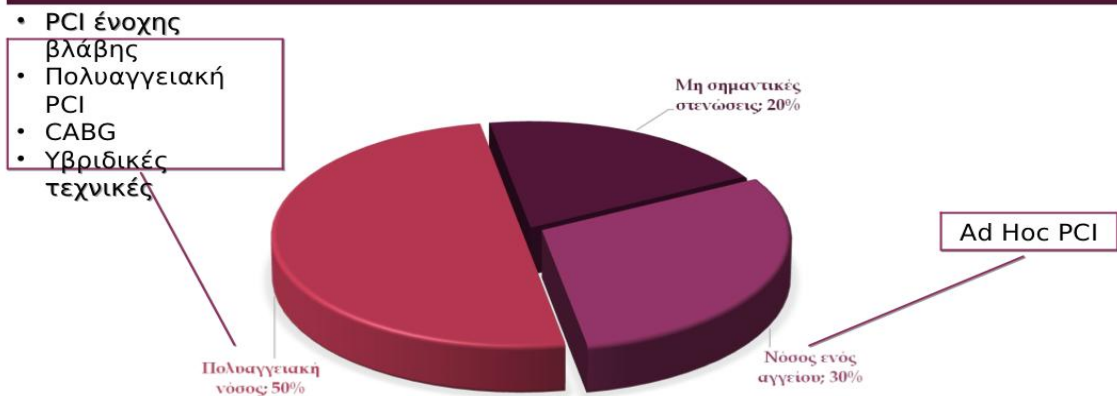
Έτσι, όταν ο ασθενής προσέρχεται στο νοσοκομείο εντός 12 ωρών από την έναρξη της συμπτωματολογίας και στο ΗΚΓ παρατηρούνται εμμένουσες ανασπάσεις του ST ή νεοεμφανισθέν LBBS έχει ένδειξη για διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής (Εικόνα 18) ή θρομβόλυσης εάν η πρώτη δεν είναι διαθέσιμη όσο το δυνατόν νωρίτερα. Ακόμη και μετά τις 12 ώρες, έως και 72 ώρες από την έναρξη του εμφράγματος, έχει παρατηρηθεί κλινικό όφελος από την επεμβατική επαναγγείωση επί διαλείπουσας συμπτωματολογίας-διαλειπόντων ΗΚΓ αλλοιώσεων (μελέτη OAT-Occluded Artery Trial). Η αντιμετώπιση με χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη έχει ένδειξη σε περίπτωση μη κατάλληλης για PCI στεφανιαία ανατομία και ατελώς αποφραγμένη τη στεφανιαία αρτηρία που είναι υπεύθυνη για το STEMI (υπάρχει ρή) (Εικόνα 19).

#### PRIMARY PCI - ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

|  |     |   |
|--|-----|---|
| Προτείνεται η τοποθέτηση stent έναντι της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι       | I   | A |
| Προτείνονται τα νεότερης γενεάς DES έναντι των BMS                         | I   | A |
| Προτιμάται η κερκιδική έναντι της μηριαίας προσπέλασης                     | IIa | A |
| Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αναρρόφηση του θρόμβου | IIb | A |

Εικόνα 18

## ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΣΤΑ NSTE-ACS



Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2014. [Epub

Εικόνα 19

Όσον αφορά την περιεπεμβατική αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή στην πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, κατ' αρχήν συνίσταται η χορήγηση ασπιρίνης σε δόση φόρτισης 150-300 mg από του στόματος ή 80-100 mg ενδοφλεβίως και σε δόση συντήρησης 75-100 mg ανεξαρτήτως τρόπου θεραπευτικής αντιμετώπισης. Επιπρόσθετα, συνίσταται η χορήγηση ενός αναστολέα P2Y12 κατά την πρώτη επαφή με το ιατρικό προσωπικό και για τουλάχιστον 12 μήνες από το Ο.Σ.Σ. (και την PCI), εκτός αν υπάρχουν σαφείς αντενδείξεις ή μεγάλος αιμορραγικός κίνδυνος. Έτσι, μπορεί να χορηγηθεί (1):

1. Πρασουγρέλη: δόση εφόδου 60 mg και δόση συντήρησης 10 mg μία φορά την ημέρα, σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει κλοπιδογρέλη, δεν έχουν ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού/ παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και είναι μικρότεροι από 75 ετών.
2. Τικαγρελόλη: δόση εφόδου 180 mg και δόση συντήρησης 90 mg δύο φορές καθημερινά.
3. Κλοπιδογρέλη: δόση εφόδου 600 mg και δόση συντήρησης 75 mg, κυρίως σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας/ αντενδείξεων της τικαγρελόλης και της πρασουγρέλης.

Αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/ IIIa (επιφιμαπατίδη, αμπσιξιμάμπη, τυροφιμπάνη) μπορούν να χορηγηθούν είτε κατά τη μεταφορά ενός ασθενή υψηλού κινδύνου στο αιμοδυναμικό εργαστήριο προς PCI, είτε κατά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής ως θεραπεία διάσωσης σε περίπτωση αγγειογραφικών στοιχείων θρόμβου, μειωμένης ροής/ μη επαναφοράς της ροής (no reflow) ή κάποιας θρομβωτικής επιπλοκής. Τα αντιπηκτικά επιβάλλεται να χρησιμοποιηθούν κατά τη

διενέργεια πρωτογενούς PCI και πρέπει να επιλέγεται ανάλογα με τον ισχαιμικό και αιμορραγικό κίνδυνο κάθε ασθενή και ανάλογα με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα κάθε φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, χορηγείται (1):

1. Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH): δόση εφόδου 70-100 U/ kg ενδοφλέβια σε μη χρήση GP IIb/ IIIa και 50- 70 U/ kg σε συγχορήγηση με GP IIb/ IIIa.
2. Μπιβαλιρουδίνη: δόση εφόδου 0,75 mg/ kg ενδοφλέβια ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 1,75 mg/ kg/ h έως 4 ώρες μετά την PCI.
3. Ενοξαπαρίνη: 0,5 mg/ kg με ή χωρίς GP IIb/ IIIa.

Μακροπρόθεσμα, η φαρμακευτική αγωγή και γενικότερη καρδιολογική αντιμετώπιση είναι παρόμοια με αυτή των NSTEMI-ACS, με τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, αλλαγή των υγιεινοδιαιτητικών συνηθειών, λήψη β-αναστολέων (όχι πρώιμα ενδοφλέβια-μελέτη COMMIT), κατάλληλης υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες, νιτροδών επί συμπτωματολογίας-εναπομείνασας στεφανιαίας νόσου, ανταγωνιστών ασβεστίου (μη διϋδροπυριδίνες), α-MEA/ ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης (μελέτη VALIANT-βαλσαρτάνη) και ανταγωνιστών αλδοστερόνης (μελέτη EPHEsus-επλερερόνη) ανάλογα φυσικά με την ύπαρξη ενδείξεων (Α.Υ., καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, Σ.Δ.).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ**

### **Κολπική Μαρμαρυγή**

## 1. Ορισμός-Επιδημιολογία

Η κολπική μαρμαρυγή (Κ.Μ.) ανήκει στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες και χαρακτηρίζεται από τον ακανόνιστο κοιλιακό ρυθμό- άρρυθμα QRS συμπλέγματα και την απουσία ευδιάκριτων κυμάτων P, συμβατών με τα QRS στο ΗΚΓ. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες που βασίζονταν σε βραχείες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές και στην καταγραφή συμβατής συμπτωματολογίας, ο επιπολασμός της Κ.Μ. στο γενικό πληθυσμό είναι 0,5-1% (1). Ο πραγματικός όμως επιπολασμός αυτής της διαταραχής ανέρχεται στο 2% περίπου καθώς, σύμφωνα με συνεχείς ΗΚΓ καταγραφές, πάνω από τα μισά επεισόδια Κ.Μ. δεν ανιχνεύονται από τις συμβατικές καταγραφές ΗΚΓ, ακόμη και σε συμπτωματικούς ασθενείς (1).

Ο επιπολασμός της Κ.Μ. αυξάνεται με την ηλικία καθώς στην 4<sup>η</sup>-5<sup>η</sup> δεκαετία ανέρχεται στο 0,5% ενώ στην 8<sup>η</sup> στο 5-15 % του πληθυσμού. Οι άνδρες εμφανίζουν συχνότερα από τις γυναίκες Κ.Μ., ενώ οι τελευταίες διαγιγνώσκονται με τη συγκεκριμένη αρρυθμία σε μεγαλύτερη ηλικία και υφίστανται πιο συχνά τις επιπλοκές της (1).

Αντίστοιχα με τον επιπολασμό και η επίπτωση αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και είναι μεγαλύτερη στους άνδρες, με μία αξιοσημείωτη αύξηση τις τελευταίες δύο δεκαετίες σε επίπεδα από 1,6-1,0% ανά έτος σε 0,54 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωπο-έτη (1).

## 2. Τύποι κολπικής μαρμαρυγής

Για να τεθεί η διάγνωση ενός επεισοδίου Κ.Μ., αυτή πρέπει να έχει καταγραφεί για διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο των 30 δευτερολέπτων και αν αποδράμει και επανέλθει να περικυκλώνεται από φλεβοκομβικό ρυθμό στις ΗΚΓ καταγραφές. Υπάρχουν οι εξής τύποι Κ.Μ. (1):

1. Παροξυσμική: υποτροπιάζοντα επεισόδια (2 ή περισσότερα) που αυτοανατάσσονται εντός 7 ημερών και τα επεισόδια διάρκειας < 48 ωρών που αντάσσονται φαρμακευτικά ή ηλεκτρικά.
2. Εμμένουσα: επεισόδια διάρκειας μεγαλύτερης των 7 ημερών και τα επεισόδια που ανατάχθηκαν φαρμακευτικά ή ηλεκτρικά μεταξύ 2 και 7 ημερών.
3. Μακροχρόνια εμμένουσα: διάρκειας μεγαλύτερης των 12 μηνών.



4. Μόνιμη ή χρόνια: η αποδεχθείσα από τον ασθενή και τον ιατρό που δε θα επιχειρηθεί να αναταχθεί σε φλεβοκομβικό ρυθμό ούτε φαρμακευτικά ούτε ηλεκτρικά, ανεξάρτητα από τη διάρκειά της. Αυτή η κατηγορία μπορεί να επανακατηγοριοποιηθεί, επί μεταβολής της επιθυμίας του ασθενή ή της θεραπευτικής προσέγγισης του θεράποντα ιατρού.

### **3. Εξέλιξη κολπικής μαρμαρυγής**

Η Κ.Μ. είναι μία προοδευτικά εξελισσόμενη ασθένεια και ενώ τον πρώτο χρόνο από το πρώτο επεισόδιο η συχνότητα υποτροπής είναι 10%, αυτή αυξάνεται κατά 5% κάθε επόμενο έτος. Μετά από την ανάταξη εμμένουσας Κ.Μ., η υποτροπή ανέρχεται στο 30-70% τον πρώτο μήνα ενώ περισσότερες εμφανίζονται τις πρώτες εβδομάδες (1). Το πιο επικίνδυνο κομμάτι της Κ.Μ. είναι οι επιλοκές της και αυτές σχετίζονται κυρίως με την ηλικία και τις λοιπές συννοσηρότητες του ασθενή.

### **4. Προδιαθεσικοί παράγοντες κολπικής μαρμαρυγής**

Μία ποικιλία καρδιαγγειακών νοσημάτων που είτε αποτελούν δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου-βλάβης οργάνων-στόχων, είτε άμεσους εκλυτικούς της αρρυθμίας παράγοντες μπορούν να συντελέσουν στην εδραίωση της αρρυθμίας. Η Α.Υ. και η υπερτασική καρδιοπάθεια από την αρρυθμιστη Α.Π. μπορούν να συντελέσουν στην εμφάνιση τόσο της Κ.Μ., όσο και των επιλοκών αυτής (Α.Ε.Ε., θρομβοεμβολική νόσος κλπ). Έως και μισοί από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Κ.Α.) διαγιγνώσκονται με Κ.Μ., ενώ η συχνότητά της φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση του σταδίου κατά NYHA. Οι βαλβιδοπάθειες και ειδικά η στένωση και η ανεπάρκεια της μιτροειδούς, μέσω της αύξησης της πίεσης στον αριστερό κόλπο μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση Κ.Μ.. Επίσης οι μυοκαρδιοπάθειες που είναι γενετικής προέλευσης, η υπερτροφική, η διατακτική και η αρρυθμογόνος της δεξιάς κοιλίας, όπως και τα διάφορα ηλεκτροφυσιολογικά νοσήματα (σύνδρομο μακρού και βραχέος QT, σύνδρομο Brugada, κατεχολαμινοεξαρτώμενη κοιλιακή ταχυκαρδία, WPW σε συνδυασμό με δομική καρδιοπάθεια) της καρδιάς αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση Κ.Μ., πέρα από τον κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Α.Κ.Θ.). Οι μεσοκολπικές επικοινωνίες προκαλούν Κ.Μ. σε ένα ποσοστό περίπου 10-15% (1). Εκτός των ανωτέρω, οι

χειρουργικά διορθωμένες (χειρουργική διόρθωση μεγάλων αγγείων-atrial switch-Mustard operation, επέμβαση Fontan) ή μη (μονήριες κοιλίες) συγγενείς ανωμαλίες μπορούν να ευθύνονται για εμφάνιση Κ.Μ. με ιδιαίτερα δυσχερή θεραπεία. 20% των ασθενών με Κ.Μ. πάσχουν από στεφανιαία νόσο (1). Ενώ σε στεφανιαίους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης η Κ.Μ. εμφανίζεται σπάνια, μετεμφραγματικά η επίπτωσή της αυξάνεται ιδιαίτερα. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση Κ.Μ. είναι οι διαταραχές του θυρεοειδή και ιδίως η συγκέντρωση της ελεύθερης στο αίμα T4 ορμόνης, η υπνική άπνοια με τους αποκορεσμούς που αυτή προκαλεί και ιδίως σε ασθενείς < 65 ετών, ο Σ.Δ. πιθανώς λόγω της δυσμενούς κολπικής αναδιαμόρφωσης που προκαλείται από τα αρρυθμιστά επίπεδα γλυκόζης αίματος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.) που είναι παρούσα στο 10-15% των πασχόντων από Κ.Μ., η χρόνια νεφρική νόσος (Χ.Ν.Ν.) που ανευρίσκεται επίσης στο 10-15% των ασθενών με Κ.Μ. και η παχυσαρκία που συνυπάρχει με την Κ.Μ. σε ποσοστό 25% πιθανώς λόγω παρουσίας και λοιπών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (Α.Υ., Σ.Δ., Χ.Α.Π. κλπ) (1).

## **5. Επιπλοκές κολπικής μαρμαρυγής**

Η απώλεια του κολπικού λακτίσματος κατά τη διάρκεια της Κ.Μ. προκαλεί σημαντική μείωση στην καρδιακή παροχή, ιδίως σε περίπτωση ταχείας κοιλιακής ανταπόκρισης που μακροπρόθεσμα μπορεί να προκαλέσει τη λεγόμενη ταχυμυοκαρδιοπάθεια από Κ.Μ. και να οδηγήσει σε σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και μειωμένη ικανότητα για άσκηση (η κοιλιακή συχνότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα στο επίπεδο του κολποκοιλιακού κόμβου). Επίσης, αυτός ο μηχανισμός ευνοεί τη στάση του αίματος στον αριστερό κόλπο και ιδίως στο ωτίο αυτού που σε συνδυασμό με άλλες διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού προδιαθέτει σε θρομβοεμβολική νόσο (πνευμονική εμβολή, εμβολή κάτω άκρου, Α.Ε.Ε. κλπ).

## 6. Διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρέπει να αντιμετωπιστούν πρώτον για τη συμπτωματολογία της αρρυθμίας και δεύτερον για τις επιπλοκές αυτής. Έτσι, ύφεση της συμπτωματολογίας επιτυγχάνεται με έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, συνήθως με β-αδρενεργικούς αποκλειστές, αλλά πολλές φορές είναι απαραίτητος και ο έλεγχος του ρυθμού καθώς η συμπτωματολογία επιμένει. Ο τελευταίος επιτυγχάνεται με κατάλληλη αντιαρρυθμική αγωγή, με ανάταξη με ηλεκτρικό ρεύμα ή με διενέργεια καυτηριασμού-ablation. Από την άλλη πλευρά, η πρόληψη των επιπλοκών της κολπικής μαρμαρυγής απαιτεί τη χορήγηση αντιπηκτικών και βραδυκαρδιακών φαρμάκων, αλλά και ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου εξατομικευμένα για κάθε ασθενή και με τη βοήθεια ειδικών score (εκτίμηση θρομβοεμβολικού/ αιμορραγικού κινδύνου κλπ).

## 7. Εκτίμηση θρομβοεμβολικού κινδύνου

Κατά την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου, πρέπει αρχικά να γίνει ο διαχωρισμός της κολπικής μαρμαρυγής σε βαλβιδική και μη βαλβιδική, ανάλογα με την πιθανότερη εστία προέλευσης της αρρυθμίας. Έτσι, βαλβιδική χαρακτηρίζεται η κολπική μαρμαρυγή όταν θεωρείται πως προέρχεται από ρευματική προσβολή κάποιας βαλβίδας και ειδικά στένωση μιτροειδούς βαλβίδας ή από κάποια προσθετική βαλβίδα.

Η βασική επιπλοκή της συγκεκριμένης αρρυθμίας είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Α.Ε.Ε.). Η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε μικρού, μέσου και υψηλού κινδύνου για εγκεφαλικό δεν αρκεί καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης Α.Ε.Ε. είναι μία δυναμική, συνεχώς μεταβαλλόμενη μεταβλητή, ανάλογα με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου ενός ασθενούς σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Για αρκετά χρόνια χρησιμοποιούνταν το CHADS<sub>2</sub> score που φαίνεται να υποεκτιμούσε πολλούς ασθενείς, καθώς έλλειπαν από αυτό πολλοί καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου.

Το 2010, λοιπόν, προτάθηκε και συνεχίστηκε να χρησιμοποιείται έως και σήμερα το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc score, που αποτελεί το εργαλείο επιλογής υπολογισμού του θρομβοεμβολικού κινδύνου και εμπεριέχει τους παράγοντες κινδύνου που φαίνονται αναλυτικά στην εικόνα 20 (1). Το θήλυ φύλο δε θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και δεν προσμετράται σε ηλικίες κάτω των 65 ετών. Έτσι, γυναίκα με κολπική μαρμαρυγή και χωρίς κανέναν άλλο επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου δε

συνιστάται να αρχίσει αντιπηκτική αγωγή. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις με score τουλάχιστον 1, συνίσταται η έναρξη αντιπηκτικής φαρμακευτικής αγωγής σε συστηματική βάση, ενώ σε score μεγαλύτερο του 2, επιβάλλεται η έναρξη αντιπηκτικών. Η λήψη αντιαιμοπεταλιακής (μονής ή διπλής) φαρμακευτικής αγωγής, συνίσταται σε όσους αντενδείκνυνται τα αντιπηκτικά ή όσους αρνούνται/δεν επιθυμούν τα τελευταία. Από μελέτες, έχει φανεί η μέτρια αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης σε σχέση με τα αντιπηκτικά στην πρόληψη των Α.Ε.Ε, ενώ οι μείζονες αιμορραγίες ήταν παρόμοιες και στις δύο υπό μελέτη ομάδες. Αντίστοιχα, ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης έχει φανεί ότι δεν υπερέχει στην αποτελεσματικότητα έναντι των αντιπηκτικών όσον αφορά τα Α.Ε.Ε.. Ωστόσο, προκαλεί περισσότερες αιμορραγίες.

| Παράγοντες θρομβοεμβολικού κινδύνου του CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score |  |       |
|---|--|-------|
| Παράγοντες κινδύνου   |  | Score |
| C   | Καρδιακή ανεπάρκεια  | 1     |
| H   | Υπέρταση   | 1     |
| A (x2)  | Ηλικία > 75 ετών   | 2     |
| D   | Διαβήτης   | 1     |
| S (x2)  | Εγκεφαλικό/ θρομβοεμβολικό επεισόδιο                       | 2     |
| V   | Αγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος/ περιφερική αγγειοπάθεια) | 1     |
| A   | Ηλικία: 65- 75 ετών  | 1     |
| Sc  | Θήλυ φύλο  | 1     |
| Μέγιστο score   |  | 9     |

Εικόνα 20

## 8. Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου

Εκτός από τον θρομβωτικό κίνδυνο, πρέπει να συνυπολογίζεται και ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας του ασθενούς, ειδικά ενδοκράνιας, προκειμένου να ληφθεί η καταλληλότερη θεραπευτική απόφαση. Τα scores που έχουν εκτιμηθεί σε ασθενείς με Κ.Μ. είναι το HEMORR2AGES [Hepatic or renal disease, Ethanol abuse,

Malignancy, Older (age > 75 years), Reduced platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension (uncontrolled), Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke], το HAS-BLED [Hypertension, Abnormal renal/ liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (age > 65 years), Drugs/ alcohol concomitantly] και το ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation). Από τα τρία αυτά scores, το HAS-BLED συστήνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2010 καθώς είναι λιγότερο πολύπλοκο από το HEMORR2AGES και πιο πρακτικό από το ATRIA. Σε HAS-BLED score > 3, συστήνεται η τροποποίηση-διόρθωση αναστρέψιμων παραγόντων αιμορραγικού κινδύνου όπως για παράδειγμα η αρρυθμιστή Α.Π. και η κατάχρηση αλκοόλ/ ουσιών (1). Παρόλα αυτά, δεν πρέπει αυτό το score να χρησιμοποιείται ως μέσο αποκλεισμού των ασθενών από την αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή.

## **9. Από του στόματος αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή**

### **i. Ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA)- Κουμαρινικά αντιπηκτικά**

Παλαιότερα και για αρκετά έτη, μοναδική διαθέσιμη από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ήταν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή αλλιώς οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) που αποκλείουν το σχηματισμό πολλαπλών παραγόντων πήξης (II, VII, IX και X). Η χρήση των κουμαρινικών αντιπηκτικών εξαρχής και σαφώς υπερτερούσε της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όσον αφορά την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Το κύριο πλεονέκτημά τους είναι η δυναμική αναστροφή της δράσης τους, σε περίπτωση αιμορραγικής εκδήλωσης μέσω της χορήγησης βιταμίνης K. Παρόλα αυτά, η ρύθμιση της κατάλληλης δοσολογίας αυτών των φαρμάκων εξατομικεύεται και στον κάθε ασθενή ξεχωριστά αλλά και στον τρόπο ζωής αυτού, καθώς οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K αλληλεπιδρούν τόσο με άλλα φάρμακα που έχουν ηπατικό μεταβολισμό, όσο και με διάφορες τροφές. Αυτό, σε συνδυασμό με την ανάγκη συνεχούς μέτρησης του χρόνου προθρομβίνης για την προσαρμογή-ρύθμιση της δοσολογίας τους, αποτελούν τα βασικά μειονεκτήματά τους.

## ii. Μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs)

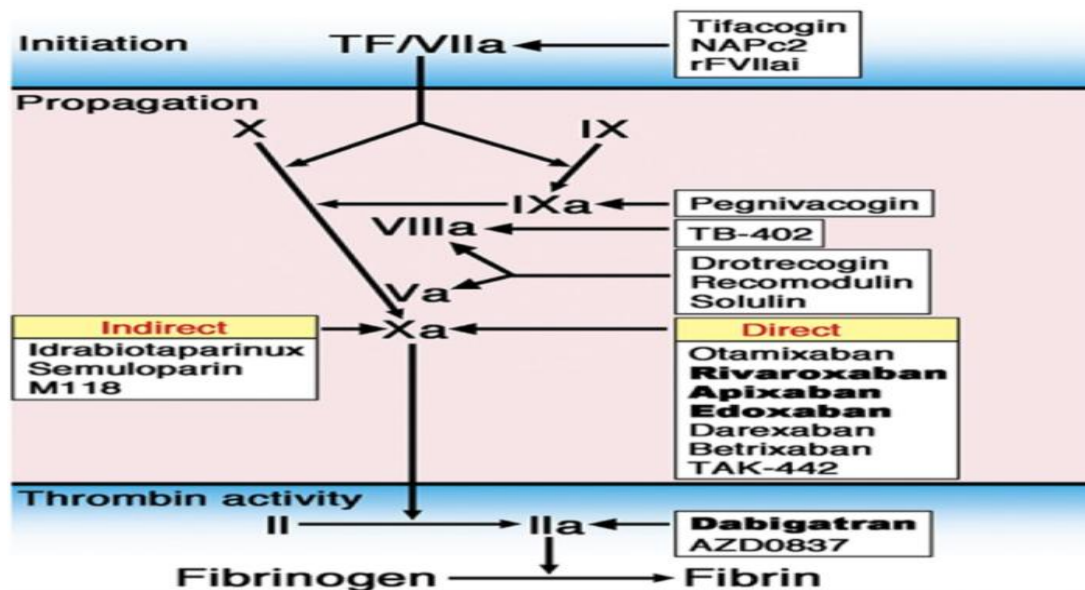
Τα μειονεκτήματα των VKAs, οδήγησε στη δημιουργία νεώτερων και πιο φιλικών στο χρήστη φαρμάκων των μη εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K από του στόματος αντιπηκτικών, των οποίων η χρήση δεν απαιτεί τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης, ούτε κάποια άλλη ειδική εξέταση για τη ρύθμιση της δοσολογίας τους. Το δοσολογικό σχήμα εξατομικεύεται και με αυτά τα φάρμακα αλλά με βάση το ατομικό προφίλ και τη νεφρική λειτουργία κάθε ασθενή.

Τα NOACs λοιπόν ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες (1):

1. Στον άμεσο αναστολέα της θρομβίνης (παράγοντα II του καταρράκτη της πήξης), νταμπιγκατράνη (dabigatran).
2. Στους άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα: ριβαροξαμπάνη (rivaroxaban), απιξαμπάνη (apixaban), εντοξαμπάνη (edoxban).

Ο μηχανισμός δράσης των NOACs, λοιπόν, είναι πιο συγκεκριμένος από αυτόν των VKAs, που αποκλείουν το σχηματισμό πολλαπλών παραγόντων πήξης όπως προαναφέρθηκε (II, VII, IX, X) και αφορά ένα μόνο μονοπάτι του καταρράκτη της πήξης για κάθε φάρμακο (Εικόνα 21). Με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, τα NOACs, όχι μόνο δεν αποδείχθηκαν κατώτερα των VKAs όσον αφορά την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αλλά φάνηκαν και περισσότερο ασφαλή, ειδικά όσον αφορά την επίπτωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας. Έτσι, στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες τα NOACs συνίσταται να προτιμώνται των VKAs σε περίπτωση μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής.

Όσον αφορά τη χορήγησή τους, επιβάλλεται η απόλυτη συμμόρφωση των ασθενών με την αγωγή, καθώς έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και η παράλειψη κάποιων δόσεων σημαίνει ακάλυπτος ασθενής για θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Η νεφρική απέκκριση είναι ο κύριος τρόπος αποβολής του dabigatran αλλά διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο και στα υπόλοιπα NOACs. Έτσι, σε ετήσια βάση συνίσταται έλεγχος της κάθαρσης κρεατινίνης σε ασθενείς με αρχικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl > 80 ml/min) ή ήπια νεφρική βλάβη (CrCl: 50- 79 ml/min) και δύο με τρεις φορές το χρόνο, συνίσταται ο έλεγχος σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl: 30- 49 ml/min) (1).



Εικόνα 21

## 10. Σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου (LAA)

Τα τελευταία χρόνια, διάφορες συσκευές που αποφράσσουν το ωτίο του αριστερού κόλπου χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για προφύλαξη από θρομβοεμβολικό/εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με απόλυτη αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, όπως για παράδειγμα σε περίπτωση ενεργού αιμορραγίας αλλά με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Αυτή η επεμβατική προσέγγιση βασίζεται κυρίως στο γεγονός ότι περίπου 90% των θρόμβων εντοπίζονται εντός του ωτίου του αριστερού κόλπου (1). Αν διενεργηθεί σε εξειδικευμένα κέντρα από έμπειρους επεμβατικούς καρδιολόγους, η μέθοδος φαίνεται αρκετά ασφαλής και έτσι, άμεσα διακόπτεται η αντιπηκτική αγωγή και αντικαθίσταται για έξι εβδομάδες από διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η αγωγή, έπειτα, γίνεται μονή και μπορεί και να διακοπεί πλήρως στο μέλλον, ανάλογα με τις συννοσηρότητες και το προφίλ του ασθενή.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV**

**Ανασκόπηση του προβλήματος, αποδείξεις από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες  
και αποτελέσματα**



## 1. Ορισμός του πλαισίου

Όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνεται η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής. Μια στατιστική ανάλυση του 2018 της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (AHA) αναφέρει ότι η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής κατά το 2010 κυμαινόταν από περίπου 2,7 έως 6,1 εκατομμύρια στις Ηνωμένες Πολιτείες και 8,8 εκατομμύρια (95% confidence interval [CI]: 6,5-12,3 εκατομμύρια) στην Ευρώπη (2). Η αναμενόμενη αύξηση υπολογίζεται να φτάσει τα 12,1 εκατομμύρια το 2030 στις Ηνωμένες Πολιτείες και τα 17,9 εκατομμύρια το 2060 στην Ευρώπη (2). Με την κολπική μαρμαρυγή μεγαλώνει ο κίνδυνος των θρομβοεμβολικών επιπλοκών, όπως επίσης και των εγκεφαλικών αλλά και των εξωκρανιακών συστηματικών εμβολικών επεισοδίων που χρήζουν θεραπευτικής προφύλαξης με συστηματική λήψη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής (ΟΑΚ) (3). Επιπλέον υπολογίζεται ότι περίπου 20 με 40% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν στεφανιαία νόσο (CAD), μια αξιοσημείωτη αναλογία των οποίων χρήζει επαναγγείωσης μέσω διενέργειας διαδερμικής αγγειοπλαστικής (PCI) και εμφύτευσης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης-stent (4). Για τους ασθενείς αυτούς είναι απαραίτητη η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) για να αποφευχθεί η θρόμβωση του stent και μελλοντικά ισχαιμικά θρομβωτικά επεισόδια (5). Συνολικά, 5 με 10% των ασθενών που υποβάλλονται σε στεφανιογραφικό έλεγχο με ή χωρίς τη διενέργεια αγγειοπλαστικής πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή ή έχουν κάποια άλλη ένδειξη που καθιστά απαραίτητη τη χρόνια λήψη αντιπηκτικών από το στόμα (3).

Η βέλτιστη αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υποβάλλονται σε PCI αποτελεί ιδιαίτερη κλινική πρόκληση. Ο συνδυασμός από του στόματος αντιπηκτικών και διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής γνωστός ως τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (TAT), απαιτείται θεωρητικά για να μειωθεί ταυτόχρονα ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου λόγω της κολπικής μαρμαρυγής και θρόμβωσης του stent σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο (CAD). Από την άλλη πλευρά, η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή συνδέεται με μια κατακόρυφη αύξηση στον κίνδυνο πρόκλησης μείζονος και δυνητικά θανατηφόρας αιμορραγίας (84). Πλέον υπάρχουν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που μελετούν τη σύγκριση της τριπλής με εναλλακτικές φαρμακευτικές αγωγές, όπως είναι η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (DAT) που συνδυάζει ένα από του στόματος αντιπηκτικό με μονή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (SAPT) (7).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας για την κολπική μαρμαρυγή, την DAPT και τη μυοκαρδιακή στεφανιαία επαναγγείωση υποδεικνύουν ένα γενικότερο πλαίσιο αντιμετώπισης πασχόντων από κολπική μαρμαρυγή και ασθενών που υποβάλλονται σε επαναγγείωση

ξεχωριστά. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η αλληλεπίδραση των δυο κλινικών σεναρίων (π.χ. ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI), καλύπτεται από την αναθεώρηση που έγινε το 2019 των οδηγιών για την κοιλιακή μαρμαρυγή του 2014 από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας (ACC), την AHA και την Εταιρία Καρδιακού Ρυθμού (HRS) (8). Στην Ευρώπη καλύπτεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) του 2018 (9) για την κοιλιακή μαρμαρυγή, που επιβεβαιώνουν τις αναθεωρημένες συστάσεις της DAPT του 2017 (80). Πρόκειται για έγγραφα που παρέχουν πρακτικές συστάσεις με την υποστήριξη διεθνών επιστημονικών κοινοτήτων. Επιπρόσθετα, ένας Πρακτικό Οδηγό του 2018 από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιακού Ρυθμού (11) και δυο μεταγενέστερες αναλύσεις των απόψεων των Βορειοαμερικανών και Ευρωπαίων ειδικών πάνω στην αντιθρομβωτική φαρμακοθεραπεία παρέχουν κάποιες ρεαλιστικές προσεγγίσεις σε πιθανές κλινικές περιπτώσεις και αντίστοιχες οδηγίες (78).

## **2. Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή**

Όσον αφορά την πρόληψη του εγκεφαλικού για την κοιλιακή μαρμαρυγή, η OAC υπερέχει της SAPT (ασπιρίνη) και της DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη). Η μελέτη ACTIVE (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) W που συνέκρινε τα OACs με την DAPT, διακόπηκε πρόωρα λόγω της ξεκάθαρης απόδειξης υπεροχής: τα OACs με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K (VKa), είχαν σαν αποτέλεσμα 31% λιγότερα αγγειακά επεισόδια στο ένα έτος ( $p=0,0003$ ) (13). Σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που κρίθηκαν ακατάλληλοι για OAC με VKa, παρά την απόδειξη της μελέτης ACTIVE A ότι η DAPT μείωσε τον κίνδυνο μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη (14), το μη βιταμινο-K εξαρτώμενο από το στόματος αντιπηκτικό (NOAC) απιξαμπάνη φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο συστηματικής εμβολής ή εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς να αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο, σε σύγκριση με την ασπιρίνη (15). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία από μόνη της παίζει περιορισμένο αν όχι μηδαμινό ρόλο σε κοιλιακή μαρμαρυγή για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς οι θρόμβοι αναπτύσσονται κυρίως στο ωτίο του αριστερού κόλπου (LAA), μια περιοχή στην οποία φαίνεται να επιδρά περισσότερο η θεραπεία με OAC (16).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 από τις ACC/ AHA/ HRS για την κοιλιακή μαρμαρυγή συστήνεται η επιλογή της αντιθρομβωτικής αγωγής για κοιλιακή

μαρμαρυγή με βάση το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc score [Congestive Heart failure, hypertension, Age > 75 years (επί δύο), Vascular disease, Age 65 to 74 years and Sex (female)] (8). Σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ένα score μεγαλύτερο ή ίσο του 2 σε άνδρες και του 3 σε γυναίκες, συστήνεται η χορήγηση OAC με βαρφαρίνη [Class of Recommendation (COR) I, Level of Evidence (LOE) A] ή ενός NOAC, δηλαδή νταμπιγκατράνης, ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης ή εντοξαμπάνης (COR I, LOE B) (8). Ένα NOAC προτιμάται της βαρφαρίνης σε όλους τους υποψήφιους να λάβουν ασθενείς, εκτός αν συνυπάρχει μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας ή μία μηχανική προσθετική βαλβίδα (COR I, LOE A) (8). Οι αρσενικοί ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και score 1 και οι θηλυκοί με score 2 μπορούν να λάβουν OAC (COR IIb, LOE C). Αντίθετα, οι αρσενικοί ασθενείς με score 0 και οι θηλυκοί με score 1 είναι λογικό να μην λαμβάνουν OAC (COR IIa, LOE B), εκτός και αν αυτοί οι ασθενείς έχουν στεφανιαία νόσο (CAD) και υποβάλλονται σε PCI, οι οποίοι βαθμονομούνται εξ' ορισμού με score 1 (άνδρες) και 2 (γυναίκες) (8).

Επίσης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2016 για την κοιλιακή μαρμαρυγή, προτείνεται διαβάθμιση κινδύνου με βάση το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score και ελαφρώς διαφορετικά όρια για τα OACs με βάση το φύλο με ελαφρώς διαφορετικό βαθμό σύστασης στην παρούσα φάση (17). Πιο συγκεκριμένα, όμοια με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 από τις AHA/ ACC/ HRS, τα OACs συστήνονται για όλους τους άνδρες με score μεγαλύτερο ή ίσο του 2 και για όλες τις γυναίκες με score μεγαλύτερο ή ίσο του 3 (COR I, LOE A), αλλά η σύσταση για τους άνδρες με score μεγαλύτερο ή ίσο του 1 και τις γυναίκες με score μεγαλύτερο ή ίσο του 2 είναι IIa, LOE B (αντί για IIb, LOE C) αφού συνυπολογιστούν τα ατομικά χαρακτηριστικά και οι προσωπικές προτιμήσεις κάθε ασθενή. Επιπρόσθετα, τα OACs δε συστήνονται αλλά μάλλον αντενδείκνυται σε άνδρες ασθενείς με score 0 και γυναίκες με score 1 (COR III, LOE B) (17).

Στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις (π.χ. μηχανικές βαλβίδες, μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς), ένα NOAC προτιμάται ενός VKA σαν πρώτη επιλογή σε όλους τους κατάλληλους ασθενείς (COR I, LOE A). Σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και αντενδείξεις για μακροχρόνια λήψη από του στόματος αντιπηκτικών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο των AHA/ ACC/ HRS όσο και της ESC, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συρραφής του ωτίου του αριστερού κόλπου (17).

### **3. Αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών που υποβάλλονται σε PCI**

Για την πρόληψη της θρόμβωσης σε ασθενείς υπό διαδερμική αγγειοπλαστική, η DAPT υπερτερεί έναντι των OACs σημαντικά (83). Η DAPT είναι η πρώτη επιλογή στην κλινική πράξη (COR I) μετά τη διενέργεια PCI, τόσο σε εκλεκτική με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, όσο και στα πλαίσια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (Ο.Σ.Σ.) με ασπιρίνη και κατά προτίμηση τικαγρελόλη ή πρασουγρέλη (83). Στις παραπάνω περιπτώσεις η DAPT συνιστάται να διαρκεί 6 και 12 μήνες αντίστοιχα. Ωστόσο, στην πραγματικότητα είναι πιο προσαρμόσιμες ανάλογα με τον ισχαιμικό και αιμορραγικό κίνδυνο κάθε ασθενή (83). Πολλαπλές έρευνες που αφορούν ασθενείς υπό PCI εξετάζουν αν σε μία εποχή που έχουν αναπτυχθεί οι στεφανιαίες ενδοπροθέσεις (stents) που εκλύουν φαρμακευτικές ουσίες (DES) και αναστολείς του P2Y12 πιο ισχυροί από την κλοπιδογρέλη, είναι εξίσου, αν όχι περισσότερο, προστατευτική η SAPT έναντι της DAPT (83). Η μελέτη GLOBAL LEADERS, κλινική μελέτη που συγκρίνει τις δύο μορφές αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την εμφύτευση stent και η πρώτη μεγάλη μελέτη που απευθύνεται στο συγκεκριμένο ερώτημα, απέτυχε στον κύριο στόχο της να αποδείξει ότι η τικαγρελόλη ως μονοθεραπεία μειώνει τα ισχαιμικά συμβάματα έναντι της DAPT ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με ασπιρίνη, αν και δεν υπήρχαν ζητήματα ασφάλειας (18). Ακολούθως, δυο πρόσφατες έρευνες, η STOPDAPT-2 (Short and Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy-2 Study) και η SMART- CHOICE (Comparison Between P2Y12 Antagonist Monotherapy and Dual Antiplatelet Therapy After DES), παρουσιάστηκαν το 2019 στις επιστημονικές εργασίες του συνεδρίου της ACC επισημαίνοντας πως η βραχείας διάρκειας DAPT ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με έναν αναστολέα του P2Y12 μπορεί να προσφέρει ασφαλέστερο όφελος έναντι της κλασσικής DAPT σε επιλεγμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI με DES. Στην παρούσα φάση, τρέχουν επίσης και άλλες μελέτες, όπως η TWI- LIGHT (Ticagrelol With Aspirin or Alone in High- Risk Patients After Coronary Intervention), που πρόσφατα ολοκλήρωσε το δείγμα της (19).

### **4. European Heart Rhythm Association (EHRA) 2018 - ο Πρακτικός Οδηγός στη χρήση των NOACs σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή**

Ο Πρακτικός Οδηγός (European Heart Rhythm Association - EHRA) του 2018 αναφέρεται στη χρήση των NOACs σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και προσφέρει μια ενημερωμένη έκδοχή των τελευταίων δεδομένων του αυθεντικού Πρακτικού Οδηγού του 2013. Ο τελευταίος αναφερόταν στη χρήση των NOACs σε

ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας (Εικόνα 22). Ως μια εναλλακτική στην από του στόματος αντιπηκτική αγωγή αντί των ανταγωνιστών της βιταμίνης K για την πρόληψη εγκεφαλικού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, τα μη βιταμινο-K εξαρτώμενα από του στόματος αντιπηκτικά προτιμώνται ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους έχει διαγνωσθεί πρόσφατα η κολπική μαρμαρυγή (20). Ενώ όλο και περισσότεροι ιατροί και ασθενείς προτιμούν αυτήν την κατηγορία φαρμάκων χάρη στα πολλαπλά πλεονεκτήματά τους, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα σχετικά με τη χρήση τους ιδίως σε πιο ειδικές περιπτώσεις. Ο Πρακτικός Οδηγός αποτελεί σύνθεση είκοσι συγκεκριμένων θεμάτων κλινικών σεναρίων που έχουν πρακτικά απαντηθεί με βάση τις διαθέσιμες αποδείξεις. Το θέμα με αριθμό (21) αυτού του οδηγού άπτεται του θέματος της παρούσας ανασκόπησης καθώς δίνει τις τελευταίες οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή στη Στεφανιαία Νόσο. Τη συγγραφική ομάδα του Πρακτικού Οδηγού βοήθησαν ειδικοί Ιατροί που συμμετείχαν στην παρασκευασία των NOACs και παρείχαν τις τελευταίες πληροφορίες και παρατηρήσεις για τα συγκεκριμένα φάρμακα με βάση τις έγκυρες SmPCs. Παρόλα αυτά, φέροντας την πλήρη ευθύνη για τις παρεχόμενες πληροφορίες του συγκεκριμένου Οδηγού, η ομάδα του EHRA αποφάσισε να μην ακολουθήσει πιστά τις υποδείξεις των ειδικών και των SmPCs παρέχοντας εν τέλει πιο πρακτικές και ενιαίες συμβουλές στη διαχείριση ειδικών καταστάσεων σχετικών με τη χρήση αυτών των αντιπηκτικών (11).

**Table 1** Selected indications and contraindications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients

| Condition   | Eligibility for NOAC therapy  |
|---|---|
| Mechanical prosthetic valve   | Contraindicated   |
| Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)  | Contraindicated   |
| Mild to moderate other native valvular disease (e.g., mild-moderate aortic stenosis or regurgitation, degenerative mitral regurgitation etc.) | Included in NOAC trials   |
| Severe aortic stenosis  | Limited data (excluded in RE-LY)<br>Most will undergo intervention  |
| Bioprosthetic valve (after > 3 months post operatively)   | Not advised if for rheumatic mitral stenosis<br>Acceptable if for degenerative mitral regurgitation or in the aortic position |
| Mitral valve repair (after > 3 months post operatively)   | Some patients included in some NOAC trials  |
| PTAV and TAVI   | No prospective data yet<br>May require combination with single or dual antiplatelet therapy                                   |
| Hypertrophic cardiomyopathy   | Few data, but patients may be eligible for NOACs  |

Hatched—limited data.  
PTAV, percutaneous transluminal aortic valvuloplasty; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.

## Εικόνα 22

## 5. Αποδείξεις από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και αποτελέσματα

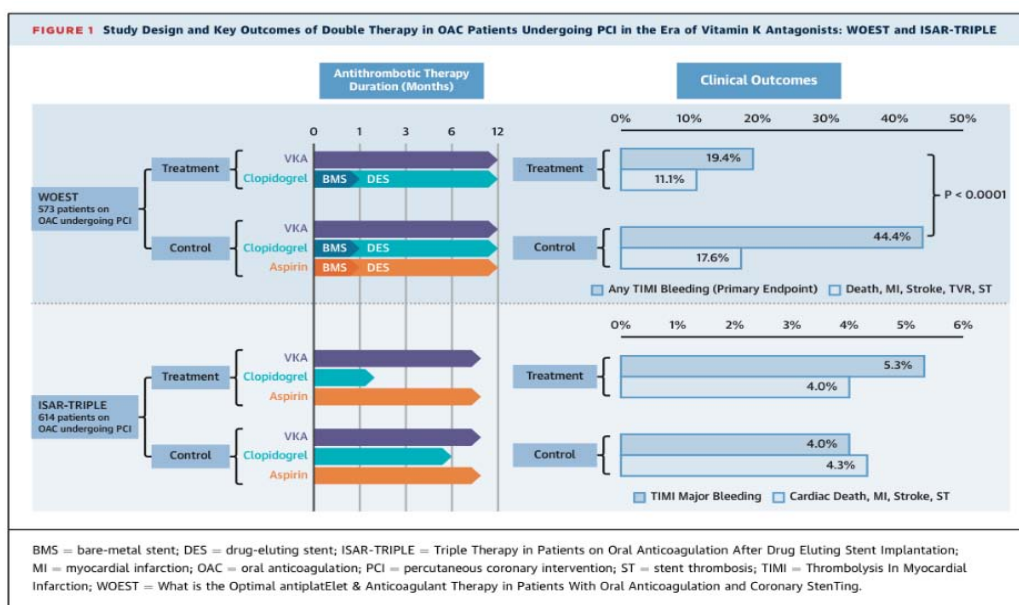
### i. Η αιμορραγία στο συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών και από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων

Οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που βρίσκονται σε τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή βιώνουν υψηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας (π.χ. αιμορραγία που απαιτεί νοσηλεία ή θανατηφόρα αιμορραγία) σε σύγκριση με ασθενείς σε διπλή ή μονή αντιθρομβωτική αγωγή (84). Σε μια ενημερωμένη Δανική μελέτη κοόρτης εθνικής εμβέλειας 272.315 ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή ηλικίας 50 ετών και άνω, συγκρινόμενη με μονοθεραπεία με VKA για μία συνολική περίοδο παρακολούθησης 1.373.131 ασθενείς-έτη, οι προσαρμοσμένες αναλογίες τυχαιοποίησης της μείζονος αιμορραγίας ήταν 1.13 (95% CI: 1.06 to 1.19) για την DAPT, 1.82 (95% CI: 1.76 to 1.89) για την DAT με έναν VKA και SAPT, 1.28 (95% CI: 1.13 to 1.44) για την DAT με ένα NOAC και SAPT, 3.73 (95% CI: 3.23 to 4.31) για την TAT με έναν VKA και 2.28 (95% CI: 1.67 to 3.12) για την TAT με ένα NOAC (84). Τα υψηλότερα απόλυτα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό TAT με έναν VKA και ηλικία μεγαλύτερη των 90 ετών (ετήσιο ποσοστό 22,8%), που είχαν CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score >6 (17,1%) ή παρουσιάστηκαν με ένα ιστορικό μείζονος αιμορραγίας (17,5%). Λόγω σύγχυσης όσον αφορά τις ενδείξεις και επειδή η TAT είτε με έναν VKA, είτε με ένα NOAC συνταγογραφήθηκε μόνο σε 1 % και 0,3 % ασθενών αντίστοιχα, η συγκεκριμένη μελέτη δεν κατόρθωσε να αποδείξει την αποτελεσματικότητα και το κλινικό όφελος του συνδυασμού 3 αντιθρομβωτικών παραγόντων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε υψηλού κινδύνου Ο.Σ.Σ. χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή, η πλήρως δοσολογούμενη TAT δεν είχε επιπλέον όφελος, αλλά αύξησε τις σοβαρές αιμορραγίες στη μελέτη APRAISE 2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2) (22). Τα υψηλά ποσοστά αιμορραγίας από τη Δανική καταγραφή τονίζουν ότι η TAT, αν κριθεί απαραίτητα, καλό είναι να χορηγείται για όσο το δυνατόν βραχύτερο χρονικό διάστημα και καλύτερα να αποφεύγεται εντελώς.

### ii. Διπλή έναντι τριπλής θεραπείας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI- μελέτες WOEST και ISAR- TRIPLE

Η εικόνα 23 παρέχει μια περίληψη του σχεδιασμού και των αποτελεσμάτων-‘κλειδιών’ των μελετών WOEST (What is the Optimal antiplatElet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary StenTing) και ISAR-TRIPLE (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation). Στις μελέτες αυτές, η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή ελαχιστοποιήθηκε μέσα από την αφαίρεση της ασπιρίνης και τη βράχυνση της διάρκειας της DAPT, αντίστοιχα (7). Στη WOEST, η λογική της αφαίρεσης της ασπιρίνης βασίστηκε στην

παρατήρηση ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μέγιστος τον πρώτο μήνα μετά τη διενέργεια της PCI, πιθανότατα ως συνέπεια της ίδιας της επέμβασης αλλά και από την πολλαπλή αντιθρομβωτική αγωγή (23). Στη WOEST τυχαιοποιήθηκαν με ανοιχτό τρόπο 573 ασθενείς σε OAC, από τους οποίους 69% παρουσιάστηκαν με κολπική μαρμαρυγή και 28% με Ο.Σ.Σ.. Στην έρευνα αυτή φάνηκε μία σχετική μείωση κατά 64 % στα αιμορραγικά επεισόδια των ασθενών υπό DAT, επαγόμενη από μία μειωμένη αναλογία των επεισοδίων ελάσσονος αιμορραγίας (hazard ratio: 0.36; 95% CI: 0.26 to 0.50;  $p < 0.0001$ ) (11). Αν και δε διενεργήθηκε για να εξεταστούν τα ισχαιμικά επεισόδια, η έρευνα ανέδειξε μείωση και στα θρομβωτικά επεισόδια στην ομάδα της DAT. Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι στην ομάδα ελέγχου, η TAT παρατάθηκε έως και ένα έτος στα 2/3 των ασθενών που έλαβαν DES. Με βάση τα αποτελέσματα της WOEST, αμφισβητείται η λήψη TAT για ένα έτος και η προτεινόμενη διάρκεια της TAT, όταν αυτή έχει ένδειξη, έχει βραχυνθεί (11). Στη μελέτη WOEST, παρά το μικρό μέγεθος του δείγματος και τον ανοιχτού τύπου σχεδιασμό, υπάρχουν τυχαιοποιημένες αποδείξεις ότι αν διακοπεί πρώιμα η ασπιρίνη μειώνεται ο αιμορραγικός κίνδυνος σε σύγκριση με την TAT, χωρίς κάποια προφανή αύξηση των ισχαιμικών επεισοδίων. Αυτή η παρατήρηση αποτέλεσε το έναυσμα για πολλές μελέτες που ακολούθησαν τη λογική αυτήν της θεραπείας χωρίς ασπιρίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI ακόμη και χωρίς να συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή (83).



Εικόνα 23

Στην ISAR-TRIPLE τυχαιοποιήθηκαν 614 ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη για OAC (83% για κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό) που υποβλήθηκαν σε PCI με DES (το 1/3 με Ο.Σ.Σ.) σε είτε έξι εβδομάδες, είτε έξι μήνες με DAPT (24). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, συνδυάζοντας τα ισχαιμικά και αιμορραγικά επεισόδια, δε διέφερε ανάμεσα στις δυο ομάδες και ήταν εννέα μήνες. Σε μια ανάλυση των επεισοδίων ανάμεσα στις έξι εβδομάδες και τους έξι μήνες, ο αιμορραγικός κίνδυνος

ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα που η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε για έξι μήνες, υποστηρίζοντας το όφελος στην ασφάλεια από την DAT έναντι της TAT. Τέλος, όπως και η WOEST, η ISAR- TRIPLE ήταν σχετικά μικρή και αδύναμη να εντοπίσει σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία (25).

## **6. Ανασκόπηση του προβλήματος και αποδείξεις από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες- κλινικές περιπτώσεις σύμφωνα με τον EHRA**

Όταν η κολπική μαρμαρυγή και η Στεφανιαία Νόσος συνυπάρχουν, αυξάνεται σημαντικά η νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Αυτή η συνύπαρξη εμφανίζει συνθετότητα όσον αφορά την απαιτούμενη φαρμακευτική αγωγή, δηλαδή το συνδυασμό αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (26). Η συγχορήγηση ασπιρίνης ή αναστολέα του P2Y12 με ένα (N)OAC καλείται «διπλή αντιθρομβωτική αγωγή» ενώ η συγχορήγηση ασπιρίνης και αναστολέα του P2Y12, «τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή». Η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή καλείται DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) (27). Όπως είναι αναμενόμενο, όταν αθροίζονται αντιθρομβωτικοί παράγοντες αυξάνεται κατακόρυφα ο αιμορραγικός κίνδυνος ενός ασθενή. Έτσι, επιβάλλεται τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο να εφαρμόζεται για όσο το δυνατό μικρότερο χρονικό διάστημα (28).

Επικρατεί η άποψη ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι απαραίτητη για να αποτραπεί η θρόμβωση ενός stent, σε ασθενή με πρόσφατη PCI, χωρίς όμως να τον καλύπτει για πιθανό εγκεφαλικό επεισόδιο (13) σε περίπτωση συνύπαρξης κολπικής μαρμαρυγής. Αντίστοιχα, τα (N)OACs είναι απαραίτητα για την θρομβοπροφύλαξη σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή, αλλά δεν εξαλείφουν τον κίνδυνο οξέος στεφανιαίου επεισοδίου ειδικά στην οξεία/ υποξεία φάση ενός εμφράγματος (17). Σύμφωνα με τα παραπάνω και με βάση τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την κολπική μαρμαρυγή στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST (STEMI) (49) και τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (80), είναι απαραίτητος ο συνδυασμός τουλάχιστον ενός αντιαιμοπεταλιακού με ένα (N)OAC, τουλάχιστον για 12 μήνες από τη στιγμή του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (17).

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν αρκετές προοπτικές μελέτες που επικεντρώνονται στο ζήτημα της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μετά από PCI, συμπεριλαμβανομένων δύο τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCTs) που συγκρίνουν τα NOACs με τους VKAs σε μία ποικιλία συνδυασμών με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (35). Στην ουσία, εστιάζουν στην αιμορραγία ως κύριο καταληκτικό σημείο και αδυνατούν να απευθυνθούν στα σχετικά σπάνια ισχαιμικά/ θρομβωτικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών, της



επαναστένωσης και της θρόμβωσης του stent. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση που συνδυάζει τις μελέτες WOEST, PIONEER AF- PCI και RE- DUAL PCI, η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή δεν υστερεί ιδιαίτερα της τριπλής αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης μεγάλου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (30). Οι δυο τρέχουσες μελέτες για τα NOACs στην κολπική μαρμαρυγή AUGUSTUS (NCT02415400) και ENTRUST- AF PCI (NCT02866175) (31) αναμένεται να προσθέσουν επιπρόσθετες πληροφορίες στον τρόπο και στη διάρκεια χορήγησης τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής.

### **7. Αποδείξεις από τις δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες PIONEER AF- PCI και RE- DUAL PCI για τη χρήση των NOACs μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση**

Στην PIONEER AF- PCI, οι δυο εξής διαφορετικές στρατηγικές με ριβαροξαμπάνη, συγκρίθηκαν με την ‘καθιερωμένη’ τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με VKA και DAPT σε 2124 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υπέστησαν PCI:

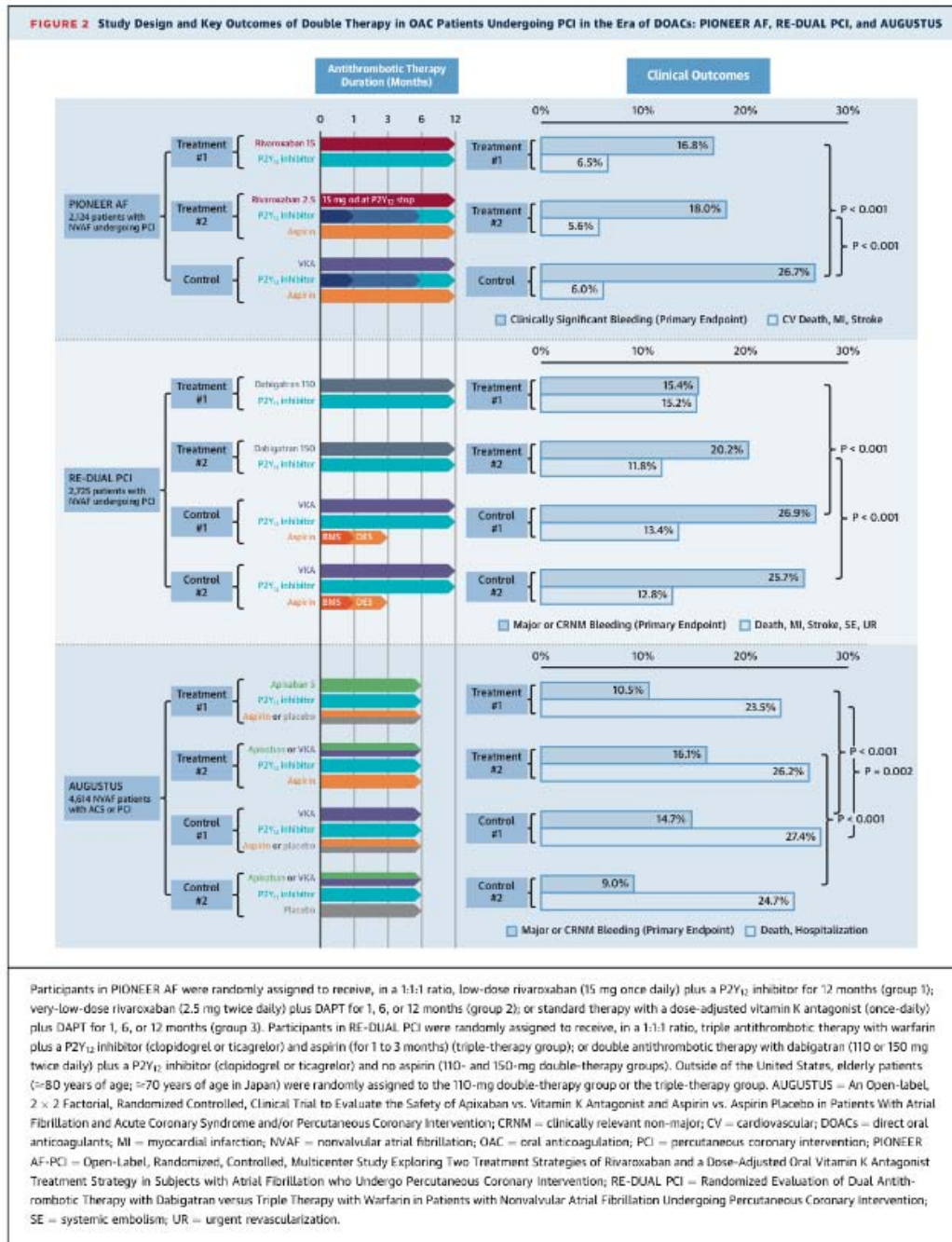
1. Μια με χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 15 mg (10 mg σε ασθενείς με CrCl: 30- 50 ml/min) μαζί με έναν αναστολέα P2Y12 και
2. Μια με πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με ασπιρίνη και έναν αναστολέα του P2Y12 (32).

Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν σύνθετος: ένα έτος σταθερής θεραπείας με ριβαροξαμπάνη 15 mg και ενός αναστολέα του P2Y12 συγκρίθηκε με τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (2 x 2,5 mg) ή με VKA. Ο αναστολέας του P2Y12 ήταν η κλοπιδογρέλη για την πλειοψηφία των περιπτώσεων και η διάρκεια της DAPT για 1, 6 και 12 μήνες ήταν προκαθορισμένη για τα δυο σκέλη της μελέτης. Και από τα δυο σκέλη της μελέτης φάνηκε ότι η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά κλινικά τις αιμορραγικές επιπλοκές στο ένα έτος σε σύγκριση με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με VKA και χρόνο INR 2 με 3, ανεξάρτητα της διάρκειας της DAPT (33). Η συγκεκριμένη μελέτη δεν ήταν αρκετά ισχυρή να κρίνει την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών συνδυασμών παρότι ήταν παρόμοια τα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού και στις τρεις θεραπευτικές ομάδες. Αξίζει όμως να σημειωθεί πως καμία από τις δοσολογίες της ριβαροξαμπάνης (15/ 10 mg OD, 2,5 mg BID) δεν έχει μελετηθεί για πρόληψη εγκεφαλικού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή [με εξαίρεση τη δοσολογία των 15 mg στη μελέτη μίας ομάδας αποκλειστικά Ιαπώνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, χωρίς αξιολογία ισχύ (J- ROCKET)] (34).

Στη μελέτη RE-DUAL PCI, η ασφάλεια δυο δοσολογικών σχημάτων νταμπιγκατράνης (110 ή 150 mg BID) σε συνδυασμό με είτε κλοπιδογρέλη, είτε τικαγρελόλη (δηλαδή διπλή αντιθρομβωτική αγωγή, χωρίς ασπιρίνη) συγκρίθηκε με την κλασσική τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (για 1 ή 3 μήνες, ανάλογα με τον τύπο του εμφυτευμένου stent) με VKA, ασπιρίνη και είτε κλοπιδογρέλη, είτε τικαγρελόλη σε 2725 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υπεβλήθησαν σε PCI (35). Το άθροισμα των μειζόνων και των κλινικά σχετικών μη μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων αλλά και των μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων μόνων τους ήταν σημαντικά μειωμένα στις ομάδες της νταμπιγκατράνης των 110 και 150 mg σε σύγκριση με την ομάδα της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με VKA. Και αυτή η μελέτη δεν ήταν αρκετά ισχυρή στην απόδειξη αποτελεσματικότητας εξατομικευμένα αλλά απέδειξε μη κατωτερότητα των ομάδων της DAPT σε σύγκριση με την τριπλή αγωγή στην αποτελεσματικότητα για το άθροισμα των καταληκτικών σημείων θανάτου, θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αναπάντεχης ανάγκης επαναγγείωσης. Θρόμβωση του stent παρατηρήθηκε σε 15 (1,5%) ασθενείς στην ομάδα της νταμπιγκατράνης των 110 mg σε σύγκριση με 8 (0,8%) ασθενείς στην ομάδα της τριπλής αγωγής με VKA (P=0,15) και 7 (0,9%) ασθενείς στην ομάδα της νταμπιγκατράνης των 150 mg (35). Και οι δυο δοσολογίες της νταμπιγκατράνης στη μελέτη RE- DUAL PCI αποδείχθηκαν μη κατώτερες (110 mg) ή ανώτερες (150 mg) έναντι των VKAs στην αποτελεσματικότητα για προφύλαξη από εγκεφαλικό σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (36).

## **8. Οι μελέτες PIONEER AF- PCI, RE- DUAL PCI, AUGUSTUS και ο συσχετισμός τους**

Η εικόνα 24 συνοψίζει το σχεδιασμό και τα αποτελέσματα-‘κλειδιά’ των εξής τριών μελετών: PIONEER AF-PCI (ανοιχτού τύπου, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη που μελέτησε τις δύο θεραπευτικές στρατηγικές της ριβαροξαμπάνης και ενός από του στόματος ανταγωνιστή της βιταμίνης K σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών), RE-DUAL PCI (τυχαιοποιημένη εκτίμηση των ασθενών της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με νταμπιγκατράνη έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με από του στόματος ανταγωνιστή της βιταμίνης K σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών) και AUGUSTUS (μια ανοιχτού τύπου 2–2 παραγόντων, τυχαιοποιημένου ελέγχου, κλινική έρευνα που εκτίμησε την ασφάλεια της απιξαμπάνης έναντι των από του στόματος ανταγωνιστών της βιταμίνης K και της ασπιρίνης έναντι placebo σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και/ ή διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών) (35).



Εικόνα 24

Η PIONEER AF- PCI συνέκρινε 3 θεραπευτικές στρατηγικές μετά τη διενέργεια PCI σε 2.124 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή: μια στρατηγική όπως της μελέτης WOEST με χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (15 mg μία φορά ημερησίως) και ενός αναστολέα του P2Y<sub>12</sub> (ομάδα 1), μία στρατηγική αγωγής με TAT συνδυάζοντας μια πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (2,5 mg δυο φορές ημερησίως) μαζί με DAPT, ακολουθούμενη από ριβαροξαμπάνη 15 mg μια φορά την ημέρα μετά τη διακοπή του αναστολέα του P2Y<sub>12</sub> (ομάδα 2) και μια στρατηγική της ομάδας ελέγχου αγωγής με TAT, συνδυάζοντας VKA με DAPT (ομάδα 3) (35). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η δοσολογία των θεραπειών με ριβαροξαμπάνη δεν αντιστοιχούσε στις

εγκεκριμένες δοσολογίες για προφύλαξη από εγκεφαλικό στην κοιλιακή μαρμαρυγή, παρόλο που ήταν εκλεκτικά επιλεγμένες με βάση προηγούμενες έρευνες για τη δοσολογία (32).

Σε αντίθεση με τη WOEST, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την πρόθεση για τη διάρκεια της χορήγησης DAPT (1, 6 ή 12 μήνες) και μόνο το 22% βρέθηκε τελικά υπό TAT στην ομάδα ελέγχου. Σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, οι κλινικά σημαντικές αιμορραγίες στους 12 μήνες ως κύριο καταληκτικό σημείο μειώθηκαν και στις δύο ομάδες που χρησιμοποιήθηκε η ριβαροξαμπάνη (hazard ratio για ομάδα 1 έναντι ομάδας 3: 0.59; 95% CI: 0.47 to 0.76,  $p < 0.001$ , hazard ratio για ομάδα 2 έναντι ομάδας 3: 0.63; 95% CI: 0.50 to 0.80,  $p < 0.001$ ) (11). Αυτές οι αιμορραγίες προέκυψαν από την ανάγκη ιατρικής επίβλεψης και όχι από την κατάταξη κατά TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) σε ελάσσονες και μείζονες. Οι ασθενείς των ομάδων της ριβαροξαμπάνης είχαν μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο και μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας για υποτροπιάζοντα ισχαιμικά επεισόδια (37). Αντίθετα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα μείζονα ισχαιμικά επεισόδια άλλα η ισχύς της μελέτης ήταν χαμηλή για τα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία (33).

Η RE-DUAL PCI τυχαιοποίησε 2.725 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI (οι μισοί από αυτούς στα πλαίσια Ο.Σ.Σ.) σε δυο διπλές αντιθρομβωτικές αγωγές με νταμπιγκατράνη 110 mg ή 150 mg δυο φορές ημερησίως μαζί με κυρίως κλοπιδογρέλη (τικαγρελόλη στο 12 %) και σε μια τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με βαρφαρίνη (33). Στην TAT η ασπιρίνη διακόπηκε ένα μήνα μετά την PCI στους ασθενείς που έλαβαν γυμνή μεταλλική ενδοπρόθεση (BMS) (17%) και 3 μήνες μετά σε αυτούς που έλαβαν ενδοπρόθεση που αποδεσμεύει φάρμακο (DES) (83%). Με μέσο χρονικό διάστημα τους 14 μήνες, ο κίνδυνος των μειζόνων ή κλινικά σημαντικών μη μειζόνων αιμορραγιών στην ομάδα της νταμπιγκατράνης των 110 mg ήταν μη κατώτερος του κινδύνου που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου, και επίσης αποδείχθηκε η ανωτερότητα (hazard ratio: 0.52, 95% CI: 0.42 έως 0.63,  $p$  για μη κατωτερότητα  $< 0.0001$ ,  $p$  για ανωτερότητα = 0.0001). Η ομάδα της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με νταμπιγκατράνη 150 mg επίσης πέτυχε τους στόχους της μη κατωτερότητας και ανωτερότητας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (hazard ratio: 0.72, 95% CI: 0.58 έως 0.88,  $p$  για μη κατωτερότητα  $< 0.0001$ ,  $p$  για ανωτερότητα = 0.002). Αυτά τα αποτελέσματα ήταν σταθερά ανεξάρτητα από την κλινική παρουσίαση (π.χ. σταθερή στεφανιαία νόσος ή Ο.Σ.Σ.) και ανεξάρτητα από το αν χρησιμοποιήθηκε κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόλη στις ομάδες αγωγής και ελέγχου (38). Ο κίνδυνος των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν μη κατώτερος στις δυο ομάδες της DAT συνδυασμένες σε σύγκριση με την ομάδα της TAT, αν και μια μικρή αριθμητική (στατιστικά μη σημαντική) αύξηση του απόλυτου κινδύνου παρατηρήθηκε στην ομάδα της νταμπιγκατράνης των 110 mg (11%) σε σύγκριση με την ομάδα της νταμπιγκατράνης των 150 mg (7,9%) (35). Πρέπει να αναφερθεί ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες η νταμπιγκατράνη στη δοσολογία των 110 mg δεν είναι εγκεκριμένη για την πρόληψη από εγκεφαλικό. Τέλος, εξαιτίας του σχεδιασμού τόσο της PIONEER AF-PCI, όσο και της RE-DUAL PCI ήταν ασαφές αν η μείωση των αιμορραγιών οφειλόταν στη χρήση των NOACs έναντι των VKAs, στην αποφυγή της ασπιρίνης ή και στα δυο.

Στη μελέτη AUGUSTUS, 4.614 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και/ ή PCI μέσα σε 14 ημέρες, τυχαιοποιήθηκαν με σχεδιασμό 2 x 2 παραγόντων σε απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως έναντι VKAs και σε ασπιρίνη έναντι placebo (τυφλή) για 6 μήνες (39). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αναστολέα του P2Y12 (κυρίως κλοπιδογρέλη). Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών υπέστη Ο.Σ.Σ. και δεν υποβλήθηκε σε PCI. Στους 6 μήνες, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο μείζονος ή κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά μειωμένο στην ομάδα της απιξαμπάνης σε σύγκριση με τους VKAs (hazard ratio: 0.69, 95% CI: 0.58 έως 0.81,  $p < 0.001$ ) και αυξημένο στην ομάδα της ασπιρίνης έναντι του placebo (hazard ratio: 1.89, 95%CI: 1.59 έως 2.24,  $p < 0.001$ ). Οι ασθενείς στην ομάδα της απιξαμπάνης είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας σε σύγκριση με αυτούς της ομάδας των VKAs (hazard ratio: 0.83, 95% CI: 0.74 έως 0.93,  $p = 0.002$ ), ενώ μη σημαντικές διαφορές όσον αφορά αυτά τα καταληκτικά σημεία σημειώθηκαν ανάμεσα στις ομάδες της ασπιρίνης και του placebo. Λόγω του τρόπου σχεδιασμού της μελέτης με βάση τις υπό μελέτη φαρμακευτικές ουσίες και σε αντιδιαστολή με τις μελέτες PIONEER-AF PCI και RE-DUAL PCI, η AUGUSTUS βοηθά να αποσαφηνιστεί η εξατομικευμένη συνεισφορά της διακοπής των NOACs και της ασπιρίνης στον κίνδυνο αιμορραγίας, αναδεικνύοντας ότι και οι δύο πλευρές είναι ευεργετικές. Το όφελος της χορήγησης των NOACs έναντι των VKAs σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και Ο.Σ.Σ. με/ ή χωρίς PCI αναθεωρεί τις συστάσεις των σύγχρονων κατευθυντήριων οδηγιών για την κολπική μαρμαρυγή (17). Είναι πολύ σημαντικό επίσης, ότι η μελέτη AUGUSTUS, σε σύγκριση με τις προηγούμενες μελέτες για τα NOACs, συμπεριέλαβε ασθενείς που υπέστησαν Ο.Σ.Σ. και των οποίων η ιατρική αντιμετώπιση ήταν συντηρητική χωρίς την εμφύτευση ενδοπροθέσεων, οι οποίοι όπως είναι γνωστό βρίσκονται σε μεγάλο ισχαιμικό κίνδυνο. Έτσι, αυτά τα δεδομένα επεκτείνουν τη μέχρι τώρα γνώση στο συγκεκριμένο τομέα.

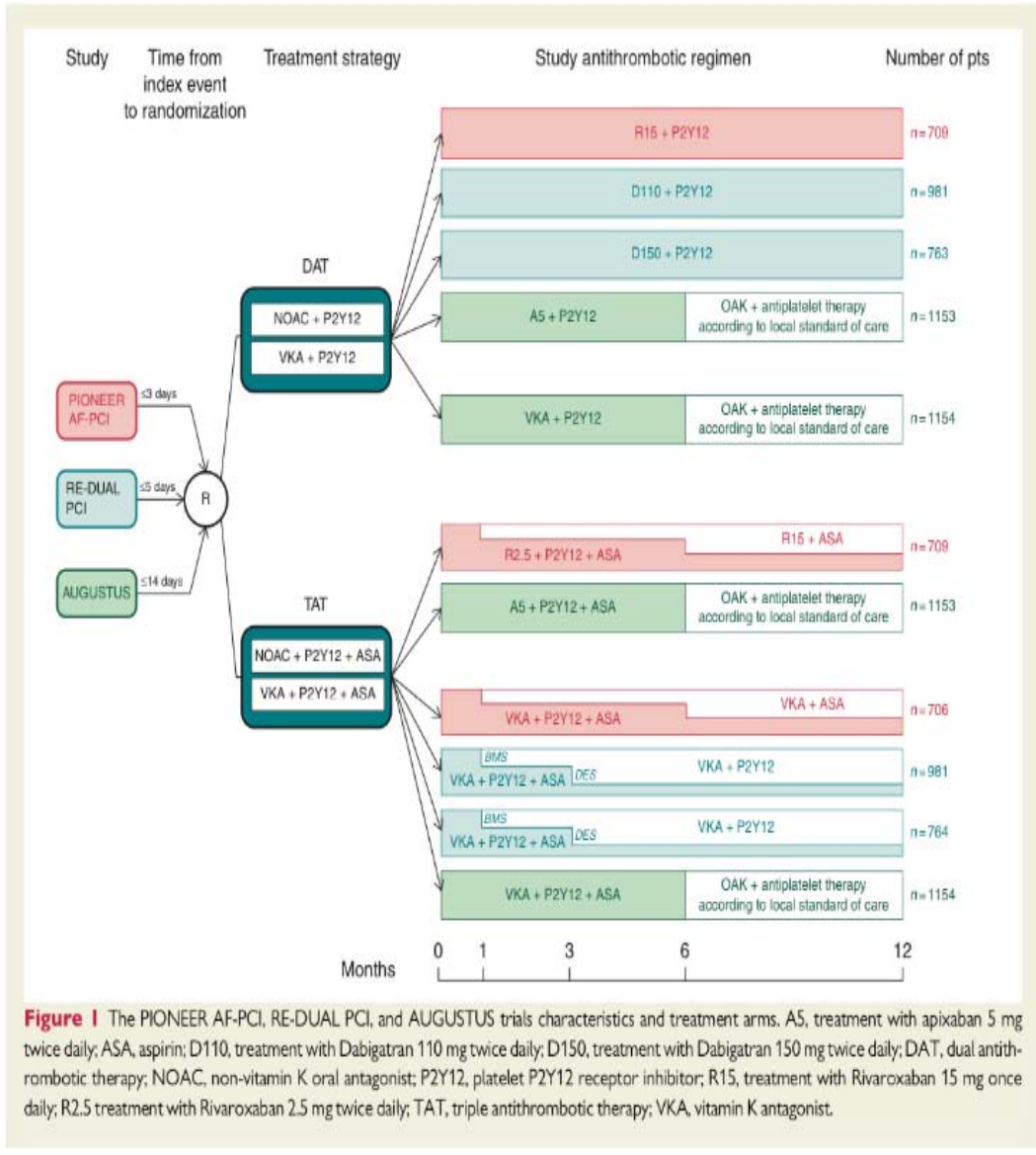
Το θέμα της πρώιμης διακοπής της ασπιρίνης στην AUGUSTUS καλό είναι να ερμηνευθεί με βάση κάποιες παρατηρήσεις όσον αφορά το σχεδιασμό μελέτης και τα αποτελέσματα της έρευνας. Κατ' αρχήν, οι ασθενείς εισέρχονταν στη μελέτη περίπου έξι ημέρες μετά το Ο.Σ.Σ. και/ ή την PCI, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι περισσότεροι ασθενείς της έρευνας έλαβαν τουλάχιστον βραχείας διάρκειας θεραπεία με ασπιρίνη πριν την τυχαιοποίηση. Δεύτερον, ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν βραχύτερος έναντι των μελετών PIONEER- AF PCI και RE- DUAL PCI (έξι έναντι δώδεκα μηνών). Τρίτον, μη στατιστικά σημαντικές 0,5% και 0,4% απόλυτες αυξήσεις σε εμφράγματα μυοκαρδίου και θρομβώσεις των ενδροπροθέσεων αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό placebo φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με αυτούς που βρίσκονταν υπό αγωγή με ασπιρίνη. Πράγματι, χρειάζεται μια αποσαφήνιση του συσχετισμού της διακοπής της ασπιρίνης με τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των χρόνων αυτών των ισχαιμικών συμβάντων για την εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη (11).

## **9. Η διπλή έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε μετα-αναλύσεις των αιμορραγικών και ισχαιμικών συμβάντων**

Πολλές αναλύσεις των ερευνών WOEST, ISAR- TRIPLE, PIONEER- AF PCI και RE- DUAL PCI είχαν ως αντικείμενο μελέτης την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης DAT έναντι TAT σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI. Στη μετα-ανάλυση των Golwala και των συνεργατών του (40), που συμπεριέλαβε ένα σύνολο 5.317 ασθενών, οι μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες με βάση το TIMI score μειώθηκαν κατά 47% στην ομάδα της DAT (hazard ratio: 0.53, 95% credible interval: 0.36 έως 0.85,  $I^2 = 42.9\%$ ) σε σύγκριση με την ομάδα της TAT. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα καθορισμένα από την έρευνα μείζονα ισχαιμικά καρδιακά συμβάματα (hazard ratio 0.85, 95% credible interval: 0.48 έως 1.29,  $I^2 = 58.4\%$ ), ούτε στα διακριτά καταληκτικά σημεία θνητότητας από κάθε αίτιο, καρδιακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης ή εγκεφαλικού ανάμεσα στις ομάδες της DAT και της TAT (40). Αν και το διάστημα αξιοπιστίας για την αποτελεσματικότητα παραμένει μεγάλο σε αυτή τη μετα-ανάλυση, αυτά τα ευρήματα προτείνουν την DAT ως ασφαλέστερη επιλογή έναντι της TAT σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI. Πρέπει να σημειωθεί ότι η AUGUSTUS, η μεγαλύτερη έρευνα που αφορά τη χρήση των NOACs σε ασθενείς με ένδειξη για αντιαιμοπεταλιακά λόγω Ο.Σ.Σ. και / ή PCI, δεν ενσωματώθηκε σε αυτή τη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριλαμβάνει περίπου τον ίδιο αριθμό των συνολικών ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην έρευνα.

## **10. Αποτελέσματα από τη συγκριτική ανάλυση των τριών μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI και AUGUSTUS (Europace 2020)**

Από τις 9.463 χιλιάδες ασθενών που συμπεριλήφθησαν στις τρεις μελέτες, οι 5.468 (57,8%) τυχαιοποιήθηκαν σε NOACs. Η εικόνα 25 αποτυπώνει τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών με τα αντίστοιχα θεραπευτικά σκέλη. Είναι αξιοσημείωτο ότι υπήρχε μεγάλη ποικιλομορφία μέσα στην κάθε έρευνα αλλά και μεταξύ των ερευνών όσον αφορά τη διάρκεια της TAT και τη σύνθεση της DAT στα αντίστοιχα σκέλη των TATs (41).



**Figure 1** The PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials characteristics and treatment arms. A5, treatment with apixaban 5 mg twice daily; ASA, aspirin; D110, treatment with Dabigatran 110 mg twice daily; D150, treatment with Dabigatran 150 mg twice daily; DAT, dual antithrombotic therapy; NOAC, non-vitamin K oral antagonist; P2Y12, platelet P2Y12 receptor inhibitor; R15, treatment with Rivaroxaban 15 mg once daily; R2.5 treatment with Rivaroxaban 2.5 mg twice daily; TAT, triple antithrombotic therapy; VKA, vitamin K antagonist.

**Εικόνα 25**

**Table 1** Baseline clinical data

|   | All patients                   | PIONEER AF-PCI                                    | RE-DUAL PCI   | AUGUSTUS  |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Cohort size (n)                                 | 9463                           | 2124  | 2725  | 4614  |
| Age (years)                                     | NA                             | mean 70.1   | mean 70.8   | median 70.7   |
| Male sex  | 6928 (73.2%)                   | 1581 (74.4%)                                      | 2070 (76.0%)  | 3277 (71.0%)  |
| PAF   | NA                             | 938 (44.2%)                                       | 1351 (49.6%)  | NA  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score    | 3.8 ± 1.6                      | 3.8 ± 1.6   | 3.6 ± 1.5   | 3.9 ± 1.6   |
| HAS-BLED score                                  | 2.9 ± 0.8                      | 3.0 ± 0.9   | 2.7 ± 0.7   | 2.9 ± 0.9   |
| Clinical setting                                |                                |   |   |   |
| Elective PCI                                    | 4441/9444 <sup>a</sup> (47.0%) | 1307 (61.5%)                                      | 1350 (49.5%)  | 1784/4595 <sup>a</sup> (38.8%)  |
| Primary PCI                                     | 3906/9444 <sup>a</sup> (41.4%) | 817 (38.5%)                                       | 1375 (50.5%)  | 1714/4595 <sup>a</sup> (37.3%)  |
| Medically managed ACS                           | 1097/4595 <sup>a</sup> (23.9%) | –   | –   | 1097/4595 <sup>a</sup> (23.9%)  |
| Stent type                                      |                                |   |   |   |
| DES   | NA                             | 1403/2118 <sup>b</sup> (66.2%)                    | 2251/2717 <sup>c</sup> (82.8%)  | NA  |
| BMS   | NA                             | 675/2118 <sup>b</sup> (31.9%)                     | 404/2717 <sup>c</sup> (14.9%)   | NA  |
| Both DES + BMS                                  | NA                             | 40/2118 <sup>b</sup> (1.9%)                       | 41/2717 <sup>c</sup> (1.5%)   | NA  |
| Other stents                                    | NA                             | –   | 21/2717 <sup>c</sup> (0.8%)   | NA  |
| P2Y12 inhibitor                                 |                                |   |   |   |
| Clopidogrel                                     | 8567/9345 <sup>d</sup> (91.7%) | 2004 (94.4%)                                      | 2398 (88.0%)  | 4165/4496 <sup>d</sup> (92.6%)  |
| Ticagrelor                                      | 699/9345 <sup>d</sup> (7.5%)   | 92 (4.3%)   | 327 (12.0%)   | 280/4496 <sup>d</sup> (6.2%)  |
| Prasugrel                                       | 79/6620 <sup>d</sup> (1.2%)    | 28 (1.3%)   | –   | 51/4496 <sup>d</sup> (1.1%)   |
| TAT regimen (months)                            | –                              | 1, 6, or 12                                       | 1 (BMS) or 3 (DES)  | 6   |
| Time period of outcome events counting (months) | –                              | 12  | Mean 12.3 (minimum 6)   | 6   |
| Primary safety outcomes                         | –                              | Composite of TIMI major or minor bleeding or BRMA | ISTH major bleeding or CRNMB  | ISTH major bleeding or CRNMB  |
| Efficacy outcomes                               | –                              | MACE (composite of CV death, MI, or stroke)       | Composite of TE events (MI, stroke, or SE), death, or unplanned revascularization | Composite of death or hospitalization (stroke, MI, stent thrombosis, or urgent revascularization) |

ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; BMS, bare-metal stent; BRMA, bleeding requiring medical attention; CRNMB, clinically relevant non-major bleeding; CV, cardiovascular; DES, drug-eluting stent; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis bleeding categorization; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; NA, not available; PAF, paroxysmal atrial fibrillation; PCI, percutaneous coronary intervention; SE, systemic embolism; TAT, triple antithrombotic therapy; TE, thromboembolic event; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction bleeding categorization.

<sup>a</sup>Missing data: n = 19 (AUGUSTUS).

<sup>b</sup>Missing data: n = 6 (PIONEER AF-PCI).

<sup>c</sup>Missing data: n = 8 (RE-DUAL PCI).

<sup>d</sup>Missing data: n = 118 (AUGUSTUS).

## Εικόνα 26

Η εικόνα 26 αποτυπώνει τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά κλινικά δεδομένα. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν λευκοί άντρες. Υπήρχε κατανομημένη κατανομή των συννοσηροτήτων, των εγκεφαλικών και των προφίλ αιμορραγικού κινδύνου ανάμεσα στις έρευνες. Πλήρη δεδομένα ήταν διαθέσιμα για 9.444 από 9.463 ασθενείς (99,8%). Συνολικά, 5.003 από 9.444 ασθενείς (53,0%) παρουσιάστηκαν με Ο.Σ.Σ., από τους οποίους 1.097 από τους 9.444 (11,6%) αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά-συντηρητικά, ενώ όλοι οι υπόλοιποι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI (41). Εκλεκτική PCI διενεργήθηκε σε 4.441 από 9.444 (47,0%) ασθενείς. Στην πλειοψηφία εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με PCI, τοποθετήθηκε DES και η κλοπιδογρέλη ήταν ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος αναστολέας του P2Y12 (>90% των ασθενών) (41). Ο μέσος χρόνος που οι ασθενείς υπό VKAs βρίσκονταν εντός του θεραπευτικού εύρους ήταν 65% (PIONEER- AF PCI), 64% (RE- DUAL PCI) και 56% (AUGUSTUS). Τα αποτελέσματα κάθε θεραπευτικής αγωγής φαίνονται στις εικόνες 27 και 28 (41).



**Table 2 Outcomes according to the antithrombotic treatment regimen**

|                                | Major ISTH bleeding<br>Events number/total number (%) | Major TIMI bleeding   | CRNMB                         | Minor TIMI bleeding                  |
|--------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Safety outcomes</b>         |   |                       |                               |                                      |
| <b>PIONEER AF-PCI</b>          |   |                       |                               |                                      |
| All patients (n = 2099)        | 100/2099 (4.8)  | 46/2099 (2.2)         | 317/2099 (15.1)               | 27/2099 (1.3)                        |
| R15 + P2Y12                    | 27/696 (3.9)  | 14/696 (2.0)          | 90/696 (12.9)                 | 7/696 (1.0)                          |
| R2.5 + ASA + P2Y12             | 25/706 (3.5)  | 12/706 (1.7)          | 97/706 (13.7)                 | 7/706 (1.0)                          |
| VKA + ASA + P2Y12              | 48/697 (6.9)  | 20/697 (2.9)          | 130/697 (18.7)                | 13/697 (1.9)                         |
| <b>RE-DUAL PCI</b>             |   |                       |                               |                                      |
| All patients (n = 2725)        | 182/2725 (6.7)  | 67/2725 (2.5)         | 387/2725 (14.2)               | 58/2725 (2.1)                        |
| D110 + P2Y12                   | 49/981 (5.0)  | 14/981 (1.4)          | 102/981 (10.4)                | 15/981 (1.6)                         |
| VKA + ASA + P2Y12              | 90/981 (9.2)  | 37/981 (3.8)          | 174/981 (17.7)                | 32/981 (3.2)                         |
| D150 + P2Y12                   | 43/763 (5.6)  | 16/763 (2.1)          | 111/763 (14.6)                | 11/763 (1.4)                         |
| VKA <sup>a</sup> + ASA + P2Y12 | 64/764 (8.4)  | 30/764 (3.9)          | 132/764 (17.3)                | 18/764 (2.4)                         |
| <b>AUGUSTUS</b>                |   |                       |                               |                                      |
| All patients (n = 4556)        | 173/4556 (3.8)  | 84/4556 (1.8)         | 423/4556 (9.3)                | 197/4556 (4.3)                       |
| TAT (AS/VKA + P2Y12 + ASA)     | 108/2277 (4.7)  | 55/2277 (2.4)         | 275/2277 (12.1)               | 126/2277 (5.5)                       |
| DAT (AS/VKA + P2Y12)           | 65/2279 (2.9)   | 29/2279 (1.3)         | 148/2279 (6.5)                | 71/2279 (3.1)                        |
| All patients (n = 4549)        | 173/4549 (3.8)  | 86/4549 (1.9)         | 426/4549 (9.4)                | 198/4549 (4.4)                       |
| AS + P2Y12 ± ASA               | 69/2290 (3.0)   | 38/2290 (1.7)         | 180/2290 (7.9)                | 80/2290 (3.5)                        |
| VKA + P2Y12 ± ASA              | 104/2259 (4.6)  | 48/2259 (2.1)         | 246/2259 (10.9)               | 118/2259 (5.2)                       |
| <b>Total</b>                   |   |                       |                               |                                      |
| DAT                            | 184/4719 (3.9)  | 73/4719 (1.5)         | 451/4719 (9.6)                | 104/4719 (2.2)                       |
| TAT                            | 271/4661 (5.8)  | 124/4661 (2.7)        | 676/4661 (14.5)               | 178/4661 (3.8)                       |
| NOAC-based treatment           | 213/5436 (3.9)  | 94/5436 (1.7)         | 580/5436 (10.7)               | 120/5436 (2.2)                       |
| VKA-based treatment            | 242/3937 (6.1)  | 105/3937 (2.7)        | 550/3937 (14.0)               | 163/3937 (4.1)                       |
|                                | Stroke  | Myocardial infarction | Stent thrombosis <sup>b</sup> | Pooled ischaemic events <sup>c</sup> |
|                                | Events number/total number (%)                        |                       |                               |                                      |
| <b>Efficacy outcomes</b>       |   |                       |                               |                                      |
| <b>PIONEER AF-PCI</b>          |   |                       |                               |                                      |
| All patients (n = 2093)        | 25/2093 (1.2)   | 57/2093 (2.7)         | 15/2093 (0.7)                 | 72/2093 (3.4)                        |
| R15 + P2Y12                    | 8/694 (1.2)   | 19/694 (2.7)          | 5/694 (0.7)                   | 24/694 (3.8)                         |
| R2.5 + P2Y12 + ASA             | 10/704 (1.4)  | 17/704 (2.4)          | 6/704 (0.9)                   | 23/704 (3.3)                         |
| VKA + P2Y12 + ASA              | 7/695 (1.0)   | 21/695 (3.0)          | 4/695 (0.6)                   | 25/695 (3.6)                         |
| <b>RE-DUAL PCI</b>             |   |                       |                               |                                      |
| All patients (n = 2725)        | 39/2725 (1.4)   | 99/2725 (3.6)         | 30/2725 (1.1)                 | 129/2725 (4.7)                       |
| D110 + P2Y12                   | 17/981 (1.7)  | 44/981 (4.5)          | 15/981 (1.5)                  | 59/981 (6.0)                         |
| VKA + ASA + P2Y12              | 13/981 (1.3)  | 29/981 (3.0)          | 8/981 (0.8)                   | 37/981 (3.8)                         |
| D150 + P2Y12                   | 9/763 (1.2)   | 26/763 (3.4)          | 7/763 (0.9)                   | 33/763 (4.3)                         |
| VKA <sup>a</sup> + ASA + P2Y12 | 8/764 (1.0)   | 22/764 (2.9)          | 7/764 (0.9)                   | 29/764 (3.8)                         |
| <b>AUGUSTUS</b>                |   |                       |                               |                                      |
| All patients (n = 4614)        | 39/4614 (0.9)   | 152/4614 (3.3)        | 32/3517 (0.9)                 | 142/4614 (3.1)                       |
| TAT (AS/VKA + P2Y12 + ASA)     | 20/2307 (0.9)   | 68/2307 (2.9)         | 11/1760 (0.6)                 | 65/2307 (2.8)                        |
| DAT (AS/VKA + P2Y12)           | 19/2307 (0.8)   | 84/2307 (3.6)         | 21/1757 (1.2)                 | 77/2307 (3.3)                        |
| All patients (n = 4614)        | 39/4614 (0.9)   | 152/4614 (3.3)        | 32/3517 (0.9)                 | 142/4614 (3.1)                       |
| AS + P2Y12 (± ASA)             | 13/2306 (0.6)   | 72/2306 (3.1)         | 14/1759 (0.8)                 | 66/2306 (2.9)                        |
| VKA + P2Y12 (± ASA)            | 26/2308 (1.1)   | 80/2308 (3.5)         | 18/1758 (1.0)                 | 76/2308 (3.3)                        |
| <b>Total</b>                   |   |                       |                               |                                      |
| DAT                            | 53/4745 (1.1)   | 173/4745 (3.6)        | 48/4195 (1.1)                 | 193/4745 (4.1)                       |
| TAT                            | 50/4687 (1.1)   | 135/4687 (2.9)        | 29/4140 (0.7)                 | 150/4687 (3.2)                       |
| NOAC-based treatment           | 57/5448 (1.0)   | 178/5448 (3.3)        | 47/4901 (1.0)                 | 205/5448 (3.8)                       |
| VKA-based treatment            | 46/3984 (1.2)   | 130/3984 (3.3)        | 30/3434 (0.9)                 | 138/3984 (3.5)                       |

Continued

**Εικόνα 27**

**Table 2 Continued**

|                                | All-cause death                | CV death       |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
|                                | Events number/total number (%) |                |
| <b>Mortality</b>               |                                |                |
| <b>PIONEER AF-PCI</b>          |                                |                |
| All patients (n = 2093)        | NA                             | 40/2093 (1.9)  |
| R15 + P2Y12                    | NA                             | 15/694 (2.2)   |
| R2.5 + ASA + P2Y12             | NA                             | 14/704 (2.0)   |
| VKA + ASA + P2Y12              | NA                             | 11/695 (1.6)   |
| <b>RE-DUAL PCI</b>             |                                |                |
| All patients (n = 2725)        | 133/2725 (4.9)                 | NA             |
| D110 + P2Y12                   | 55/981 (5.6)                   | NA             |
| VKA + ASA + P2Y12              | 48/981 (4.9)                   | NA             |
| D150 + P2Y12                   | 30/763 (3.9)                   | NA             |
| VKA <sup>a</sup> + ASA + P2Y12 | 35/764 (4.6)                   | NA             |
| <b>AUGUSTUS</b>                |                                |                |
| All patients (n = 4614)        | 151/4614 (3.3)                 | 111/4614 (2.4) |
| TAT (A5/VKA + P2Y12 + ASA)     | 72/2307 (3.1)                  | 53/2307 (2.3)  |
| DAT (A5/VKA + P2Y12)           | 79/2307 (3.4)                  | 58/2307 (2.5)  |
| All patients (n = 4614)        | 151/4614 (3.3)                 | 111/4614 (2.4) |
| A5 + P2Y12 (± ASA)             | 77/2306 (3.3)                  | 57/2306 (2.5)  |
| VKA + P2Y12 (± ASA)            | 74/2308 (3.2)                  | 54/2308 (2.3)  |
| <b>Total</b>                   |                                |                |
| DAT                            | 164/4051 (4.0)                 | 73/3001 (2.4)  |
| TAT                            | 120/3288 (3.6)                 | 78/3706 (2.1)  |
| NOAC-based treatment           | 162/4050 (4.0)                 | 86/3704 (2.3)  |
| VKA-based treatment            | 122/3289 (3.7)                 | 65/3003 (2.2)  |

ASA, aspirin; A5, treatment with apixaban 5 mg twice daily; AF, atrial fibrillation; CRNMB, clinically relevant non-major bleeding; CV, cardiovascular; DAT, dual antithrombotic therapy; D110, treatment with Dabigatran 110 mg twice daily; D150, treatment with Dabigatran 150 mg twice daily; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis bleeding categorization; NOAC, non-vitamin K oral antagonist; PCI, percutaneous coronary intervention; P2Y12, platelet P2Y12 receptor inhibitor; R15, treatment with Rivaroxaban 15 mg once daily; R2.5, treatment with Rivaroxaban 2.5 mg twice daily; TAT, triple antithrombotic therapy; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction bleeding categorization; VKA, vitamin K antagonist.

<sup>a</sup>Propensity matched using the main VKA treatment group.

<sup>b</sup>Excluding n = 1097 patients with medically managed ACS in the AUGUSTUS trial.

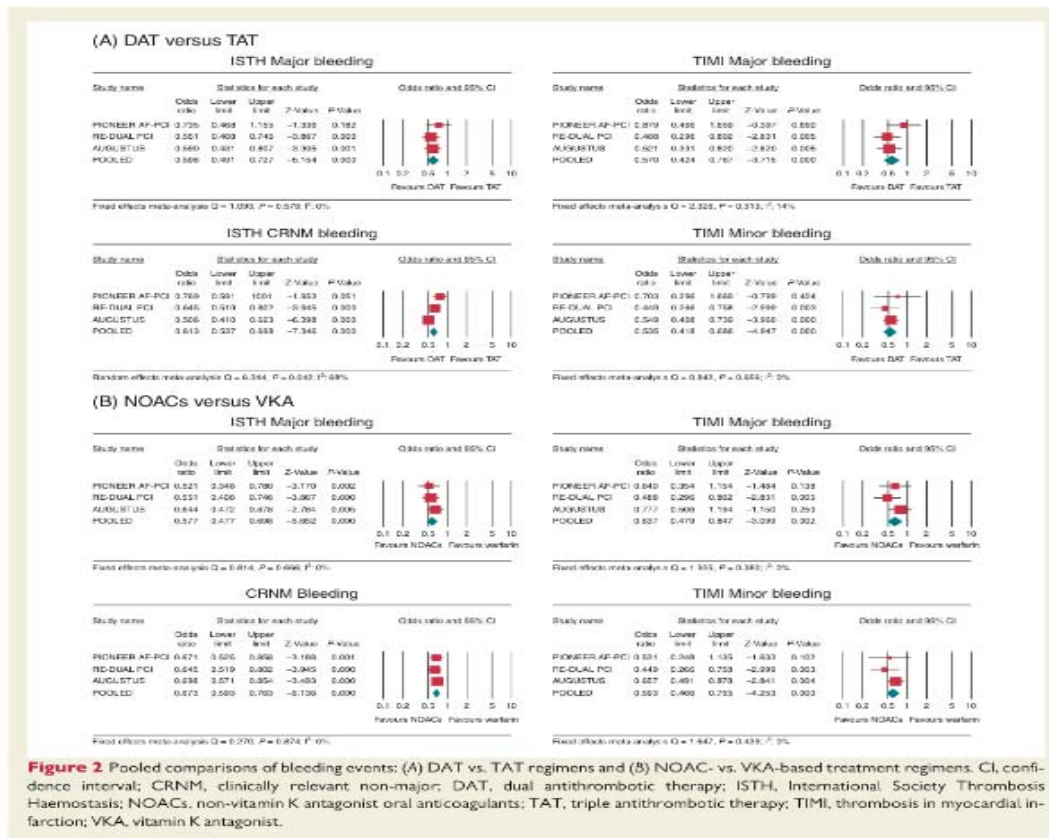
<sup>c</sup>Pooled ischaemic events include myocardial infarction, stent thrombosis (definite or probable), or urgent/unplanned revascularization by percutaneous intervention or surgery.

Εικόνα 28

## ι. Αιμορραγικά συμβάντα

### 1. Χωρίς ασπιρίνη (διπλή αντιθρομβωτική αγωγή) έναντι με ασπιρίνη (τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή)

Συνολικά, οι θεραπευτικές αγωγές με DAT συσχετίστηκαν με μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με την TAT (Εικόνες 27, 28, 29). Οι αναλύσεις ευαισθησίας με εξαίρεση την TAT με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, την DAT με νταμπιγκατράνη 110 mg ή και τις δύο δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης (41). Μια σύγκριση της DAT με NOAC έναντι της TAT με NOAC και της DAT με VKA έναντι της TAT με VKA γενικά ευνοούσε την αντίστοιχη DAT. Ωστόσο, η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική μόνο όσον αφορά την ISTH κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγία και στις δυο συγκρίσεις (41).



Εικόνα 29

## 2. Μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K από του στόματος αντιπηκτικά έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K

Συνολικά, οι θεραπείες που βασίζονταν σε NOACs συσχετίστηκαν με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων σε σύγκριση με τις θεραπευτικές αγωγές που βασίζονταν σε VKA (Εικόνες 27, 28, 29).

Με βάση αναλύσεις ευαισθησίας που απέκλεισαν την TAT με ριβαροξαμπάνη των 2,5 mg, την DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg ή και τις δυο θεραπευτικές στρατηγικές δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα κύρια αποτελέσματα αλλά τα αιμορραγικά συμβάντα αυξήθηκαν ελάχιστα σε όλα τα θεραπευτικά σκέλη. Η σύγκριση της DAT με NOAC έναντι της TAT με VKA ανέδειξε σαφώς μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο με την DAT με NOAC. Παρομοίως, η TAT με NOAC σχετίστηκε με σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες σε σύγκριση με την TAT με VKA (41).

Περίληπτικά, οι αγωγές που βασίζονται σε NOACs (είτε DAT, είτε TAT) σχετίστηκαν με σημαντικά μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο σε σύγκριση με τις αγωγές που βασίζονται σε VKAs.

## ii. Ισχαιμικά συμβάντα

### 1. Χωρίς ασπιρίνη (διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία) έναντι με ασπιρίνη (τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία)

#### a. Ισχαιμικό εγκεφαλικό

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ανάμεσα στις DAT και TAT [(OR 1.010, 95 % CI 0.675- 1.512, P = 0.962), (Εικόνα 30, 26, 27)] (41).

Σύμφωνα με αναλύσεις ευαισθησίας που απέκλεισαν την TAT με ριβαροξαμπάνη των 2,5 mg, την DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg, ή και τις δύο θεραπευτικές στρατηγικές, τα αποτελέσματα δεν παρουσίασαν μεταβολές. Στη σύγκριση που περιλάμβανε μόνο τις αγωγές που βασίζονταν στην πλήρη δοσολογία των NOACs (με εξαίρεση την DAT με ριβαροξαμπάνη 15 mg, την DAT με νταμπιγκατράνη 110 mg και την TAT με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg) έναντι όλων των θεραπειών που βασίζονταν στους VKAs, ο κίνδυνος εγκεφαλικού με τις DAT ήταν παρόμοιος με αυτόν των TAT (OR 0.928, 95% CI 0.559–1.541, P=0.772) (41).

#### b. Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Συνολικά, οι αγωγές με DAT σχετίστηκαν με στατιστικά μη σημαντική τάση για μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου σε σύγκριση με τις TAT (OR 1.211, 95% CI 0.955–1.535; P=0.115) (41).

Το κύριο αποτέλεσμα δεν άλλαξε ιδιαίτερα με τις αναλύσεις ευαισθησίας, αλλά η εξαίρεση συγκεκριμένων θεραπευτικών αγωγών ελάττωσε τη διαφορά στον κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου ανάμεσα τις DAT και TAT [π.χ. αν εξαιρεθεί η TAT με ριβαροξαμπάνη των 2,5 mg (OR 1.095, 0.874–1.373, P= 0.430), αν εξαιρεθεί η DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg (OR 1.136, 95% CI 0.883–1.460, P= 0.322), αν εξαιρεθούν και οι δύο αυτές θεραπευτικές στρατηγικές (OR 1.121, 95% CI 0.867–1.449, P=0.384) (41).

Στις συγκρίσεις που συμπεριέλαβαν όλες τις φαρμακευτικές αγωγές με NOACs έναντι αυτών με VKAs, ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου με τις αγωγές με DAT ήταν παρόμοιος με αυτόν των αγωγών με TAT (OR 1.170, 95% CI 0.883–1.551, P= 0.273) (41).



Εικόνα 30

### ε. Θρόμβωση της ενδοπρόθεσης

Στην κύρια ανάλυση των θρομβώσεων των ενδοπροθέσεων (stent) (με εξαίρεση τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά στη μελέτη AUGUSTUS), οι αγωγές με DAT σχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης σε σύγκριση με τις αγωγές με TAT (OR 1.672, 95% CI 1.022–2.733,

P=0.041), (Εικόνα 30, 26,27)] (41). Παρόλα αυτά, η ανάλυση που συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς ανέδειξε μόνο αριθμητική αλλά μη σημαντική τάση για μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης με την DAT έναντι της TAT (OR 1.561, 95% CI 0.961–2.537, P=0.072) (41).

Μία ανάλυση ευαισθησίας που απέκλεισε την TAT με ριβαροξαμπάνη των 2,5 mg είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης με την DAT έναντι της TAT (OR 1.666, 95% CI 1.007–2.754, P = 0.047) (41). Η εξαίρεση στη συνέχεια της DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg ή και των δύο θεραπευτικών στρατηγικών μείωσε τη διαφορά στον κίνδυνο για θρόμβωση της ενδοπρόθεσης μεταξύ των αγωγών με DAT και TAT (OR 1.550, 95% CI 0.914–2.629, P = 0.104 και OR 1.538, 95% CI 0.894–2.644, P = 0.120, αντίστοιχα) (41).

Στις συγκρίσεις της DAT έναντι της TAT που συμπεριέλαβαν μόνο τις αγωγές που βασίζονταν σε πλήρη δοσολογία των NOACs (με εξαίρεση την DAT με ριβαροξαμπάνη των 15 mg και νταμπιγκατράνη των 110 mg) έναντι όλων των αγωγών με VKAs, το αποτέλεσμα παρέμεινε παρόμοιο με το κύριο εύρημα (OR 1.603, 95% CI 0.884–2.905, P=0.120) (41).

#### **d. Σύνολο ισχαιμικών συμβάντων**

Αναλύσεις ευαισθησίας που συνέκριναν την DAT έναντι της TAT έδειξαν μη σημαντική διαφορά στο συνολικό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών συμβάντων, αλλά τάση προς αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικά συμβάντα με την DAT (41).

## **2. Μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K από του στόματος αντιπηκτικά έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K**

### **a. Ισχαιμικό εγκεφαλικό**

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού μεταξύ των αγωγών με NOACs έναντι αυτών με VKAs, με μία τάση για μικρότερα ποσοστά τέτοιων συμβάντων στις αγωγές που βασίζονταν σε NOACs (OR 0.844, 95% CI 0.557–1.281, P = 0.426) (Εικόνα 30, 26, 27).

Στις αναλύσεις ευαισθησίας που εξείρεσαν την TAT με ριβαροξαμπάνη των 2,5 mg, την DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg ή και τις δύο αυτές θεραπευτικές στρατηγικές, τα αποτελέσματα παρέμειναν παρόμοια, αν και η διαφορά στον κίνδυνο υπέρ των αγωγών με NOACs αυξήθηκε (41).

Σε μία ανάλυση ευαισθησίας, που συμπεριέλαβε όλες τις αγωγές με VKAs και μόνο αυτές που είχαν σαν βάση NOACs σε πλήρη δοσολογία, ο κίνδυνος εγκεφαλικού με τα NOACs δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός από ότι με τους VKAs, αν και παρατηρήθηκε μία τάση για καλύτερη αποτελεσματικότητα με τις αγωγές με NOACs σε πλήρη δοσολογία (OR 0.620, 95% CI 0.366– 1.050, P= 0.075) (41).

### **b. Έμφραγμα μυοκαρδίου**

Συνολικά, οι αγωγές που είχαν σαν βάση τα NOACs σχετίστηκαν με παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου σε σύγκριση με τις αγωγές με VKAs (OR 0.984, 95% CI 0.777–1.246, P=0.895) (41).

Η εξαίρεση της TAT με ριβαροξαμπάνη των 2,5 mg, της DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg ή και των δύο αυτών στρατηγικών, δε μετέβαλε αξιοσημείωτα τα κύρια αποτελέσματα (OR 1.020, 95% CI 0.802–1.298, P = 0.869, OR 0.902, 95% CI 0.702–1.157, P= 0.416 και OR 0.914, 95% CI 0.707–1.181, P = 0.492, αντίστοιχα) (41).

Μία ανάλυση ευαισθησίας που συνέκρινε μόνο τις αγωγές με πλήρη δοσολογία των NOACs έναντι όλων των αγωγών με VKAs, δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο για εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου (OR 1.170, 95% CI 0.883–1.551, P= 0.273) (41).

### **c. Θρόμβωση της ενδοπρόθεσης**

Γενικά, οι αγωγές με βάση τα NOACs σχετίστηκαν με παρόμοιο κίνδυνο για εμφάνιση θρόμβωσης των ενδοπροθέσεων με τις αγωγές των VKAs (OR 1.095, 95% CI 0.676–1.773, P= 0.713).

Με την εξαίρεση της TAT με ριβαροξαμπάνη των 2,5 mg, της DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg ή και των δύο αυτών αγωγών, δε μεταβλήθηκαν σημαντικά τα κύρια ευρήματα (OR 1.070, 95% CI 0.654–1.752, P =0.787, OR 0.957, 95% CI 0.571–1.604, P = 0.869 και OR 0.927, 95% CI 0.546– 1.573, P = 0.778, αντίστοιχα) (41).

Μία ανάλυση ευαισθησίας που συνέκρινε τις αγωγές με πλήρη δοσολογία των NOACs έναντι όλων των αγωγών με VKAs έδειξε πολύ παρεμφερή αποτελέσματα (OR 0.874, 95% CI 0.491–1.558, P=0.649) (41).

#### **d. Σύνολο ισχαιμικών συμβάντων**

Αναλύσεις ευαισθησίας που συνέκριναν τις αγωγές με NOACs έναντι των αγωγών με VKAs δεν αποκάλυψαν σημαντική διαφορά στον κίνδυνο για ισχαιμικά συμβάντα με μια τάση για μικρότερο κίνδυνο στις DATs με NOACs έναντι των DATs με VKAs (OR 0.743, 95% CI 0.470–1.176, P = 0.205) και παρόμοιο κίνδυνο μεταξύ των TATs με NOACs και των TATs με VKAs (OR 0.977, 95% CI 0.672–1.421, P=0.903) (41).

Περίληπτικά, ο κίνδυνος για ισχαιμικό εγκεφαλικό, έμφραγμα μυοκαρδίου ή θρόμβωση της ενδοπρόθεσης μεταξύ των αγωγών με NOACs έναντι αυτών με VKAs δεν παρουσίαζε αξιοσημείωτη διαφορά. Ωστόσο, οι αγωγές με NOACs συνδέθηκαν με μικρότερη τάση για ισχαιμικά συμβάντα σε σύγκριση με τις αγωγές με VKAs.

#### **iii. Θνητότητα**

##### **1. Χωρίς ασπιρίνη (διπλή αντιθρομβωτική αγωγή) έναντι με ασπιρίνη (τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή)**

###### **a. Θάνατος από όλα τα αίτια**

Οι έρευνες RE- DUAL PCI και AUGUSTUS παρείχαν δεδομένα για τη θνητότητα από όλα τα αίτια. Γενικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα από όλα τα αίτια μεταξύ της DAT και της TAT. Με την εξαίρεση της DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg από την ανάλυση δεν επηρεάστηκαν σε σημαντικό βαθμό τα αποτελέσματα (OR 0.990, 95% CI 0.758–1.292, P = 0.941). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των DAT με NOACs και των TAT με NOACs (41).

Μια ανάλυση ευαισθησίας που αφορούσε μόνο θεραπευτικές αγωγές που περιλάμβαναν πλήρη δοσολογία των NOACs έναντι όλων των αγωγών με VKAs, δεν ανέδειξε ιδιαίτερες μεταβολές (41).

###### **b. Καρδιαγγειακός θάνατος**

Οι μελέτες PIONEER- AF και AUGUSTUS παρείχαν δεδομένα για την καρδιαγγειακή θνητότητα. Συνολικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην καρδιαγγειακή θνητότητα για τις αγωγές DAT και TAT.



Η εξαίρεση της TAT με ριβαροξαμπάνη των 2,5 mg δεν προκάλεσε ιδιαίτερες μεταβολές στα αποτελέσματα (OR 1.144, 95% CI 0.814–1.607, P=0.438). Ακόμη, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην καρδιαγγειακή θνητότητα μεταξύ της DAT με βάση τα NOACs και της TAT με βάση τα NOACs (41).

## **2. Μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K από του στόματος αντιπηκτικά έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K**

### **a. Θάνατος από όλα τα αίτια**

Συνολικά, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα από όλα τα αίτια μεταξύ των αγωγών με NOACs και αυτών με VKAs (Εικόνα 30, 26, 27).

Εκτός της DAT με νταμπιγκατράνη των 110 mg, δεν άλλαξε ιδιαίτερα το αποτέλεσμα (OR 0.955, 95% CI 0.732–1.246, P=0.733). Επιπλέον, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των DAT με βάση τα NOACs και DAT με βάση τους VKAs (41).

Όμοια, μια ανάλυση ευαισθησίας αναφερόμενη μόνο στις θεραπείες με πλήρη δοσολογία των NOACs και σε όλες τις αγωγές με VKAs, δεν ανέδειξε αξιόλογες μεταβολές.

### **b. Καρδιαγγειακός θάνατος**

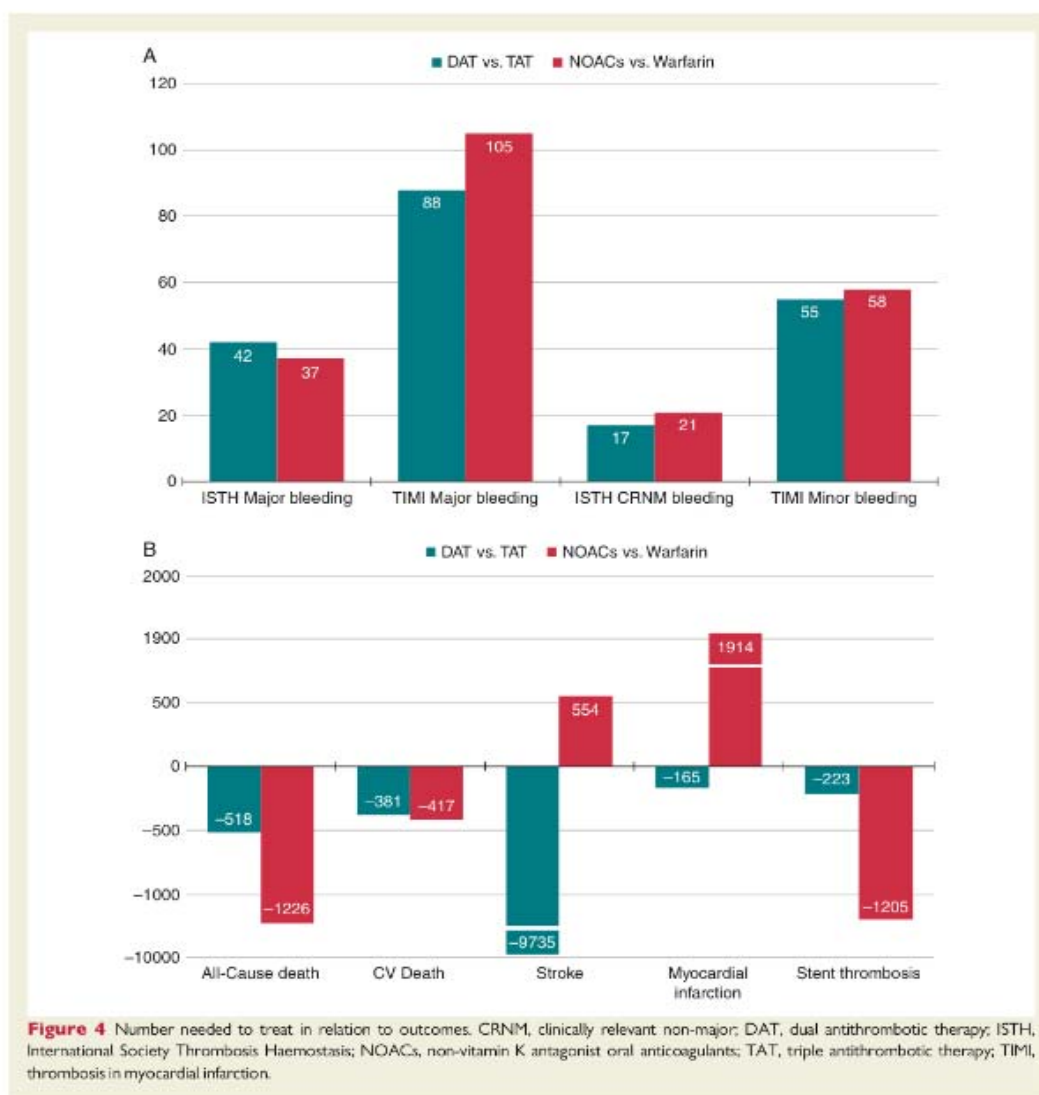
Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην καρδιαγγειακή θνητότητα μεταξύ των αγωγών με NOACs και των αντίστοιχων με VKAs.

Η εξαίρεση της TAT με ριβαριξαμπάνη των 2,5 mg δεν άλλαξε ιδιαίτερα τα αποτελέσματα (OR 1.111, 95% CI 0.791–1.560, P=0.544) (41). Επιπρόσθετα, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην καρδιαγγειακή θνητότητα ανάμεσα στις DAT με NOACs και στις DAT με VKAs (41).

### **iv. Αριθμός ασθενών που χρειάζεται να θεραπευτεί- Number needed to treat (NNT)**

Η εικόνα 31 απεικονίζει τον NNT για κάθε θεραπευτική αγωγή, που αντανακλά την επίδραση συγκεκριμένων αντιθρομβωτικών θεραπειών στον απόλυτο αριθμό

συμβάντων. Η θεραπεία ενός σχετικά μικρού αριθμού ασθενών με DAT ή αγωγές με NOACs οδηγεί στην αποφυγή ενός αιμορραγικού συμβάντος σε σύγκριση με τον αριθμό των ασθενών που πρέπει να θεραπευτεί με TAT ή αγωγή με VKA, αντίστοιχα.



Εικόνα 31

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, η υπεροχή της TAT έναντι της DAT ως προς τη θνητότητα από κάθε αίτιο, τον καρδιαγγειακό θάνατο ή το εγκεφαλικό μπορεί να αποδειχθεί μόνο μέσα από τη θεραπεία ενός μεγάλου αριθμού ασθενών (Εικόνα 31), αν και ο NNT για να αποδειχθεί η υπεροχή της TAT έναντι της DAT όσον αφορά το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή τη θρόμβωση των ενδοπροθέσεων ήταν μικρότερος (41).

Ο NNT με αγωγές που είχαν σαν βάση τους VKAs για την αποφυγή ενός επιπλέον θανάτου από όλα τα αίτια, καρδιαγγειακού θανάτου ή μίας θρόμβωσης

ενδοπρόθεσης, σε σύγκριση με τις αγωγές που είχαν ως βάση τους NOACs, ήταν πολύ μεγάλος, ενώ ο NNT με μία αγωγή με NOAC έναντι μίας αγωγής με VKA για την αποτροπή ενός εγκεφαλικού ή εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν μικρότερος (Εικόνα 31).

## **v. Εκτίμηση της προκατάληψης**

Σε γενική βάση, ο κίνδυνος προκατάληψης υπήρξε χαμηλός με εξαίρεση τον κίνδυνο προκατάληψης λόγω του ανοιχτού τύπου σχεδιασμού της μελέτης. Ο κίνδυνος θεωρούνταν υψηλός στις μελέτες PIONEER AF-PCI και RE-DUAL PCI και ασαφής στη μελέτη AUGUSTUS λόγω της διπλά τυφλής σύγκρισης της ασπιρίνης έναντι του placebo. Παράλληλα, δεν υπήρξε κάποια αξιοσημείωτη δημοσίευση προκατάληψης για τη σύγκριση της DAT έναντι της TAT και για τη σύγκριση των NOACs έναντι των VKAs.

## **vi. Ανάλυση ευαισθησίας**

Σύμφωνα με τις αναλύσεις ευαισθησίας για κάθε μελέτη δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές για τα περισσότερα από τα αποτελέσματα (τα δεδομένα δεν απεικονίζονται), με εξαίρεση τον κίνδυνο θρόμβωσης των ενδοπροθέσεων με την DAT έναντι του αντίστοιχου με την TAT και τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας με βάση το TIMI score με τα NOACs έναντι του αντίστοιχου με τους VKAs (41).

Η αφαίρεση της μελέτης PIONEER AF- PCI είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο κίνδυνο για θρόμβωση των ενδοπροθέσεων με την DAT έναντι του αντίστοιχου με την TAT. Αντίθετα, η μείωση του κινδύνου για μείζονα αιμορραγία με βάση το TIMI score ήταν μη σημαντική όταν αφαιρέθηκαν τα δεδομένα από τη μελέτη RE-DUAL PCI (41).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ V**

### **Πρακτική διαχείριση ασθενών και κλινικά παραδείγματα**

## **1. Πρακτική διαχείριση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI**

Οι πολλαπλές κατευθυντήριες οδηγίες και τα έγγραφα συζητήσεων που έχουν δημοσιευθεί την τελευταία δεκαετία εξασφαλίζουν την ενημέρωση των κλινικών ιατρών για το ποια αποτελεί τη βέλτιστη αντιθρομβωτική στρατηγική για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI. Στην αρχή, οι εκάστοτε συστάσεις βασίζονταν στις δηλώσεις ειδικών ενώ δεν υπήρχε μια βάση αποδείξεων προερχόμενη από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Οι αποδείξεις αυτές ενισχύουν κάποιες συστάσεις και εγκαταλείπουν κάποιες άλλες. Όπως φάνηκε και παραπάνω, για το σκοπό της ακόλουθης συζήτησης, αναφερόμαστε στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 από τις ACC/ AHA/ HRS και του 2018 της ESC, για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου όσον αφορά τις συστάσεις και στις πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές εγγράφων συζήτησης του 2018 από ειδικούς πάνω στην αντιθρομβωτική αγωγή από τις δύο μεριές του Ατλαντικού, όσον αφορά πρακτικά ζητήματα (9). Η εικόνα 32 παρέχει μια περίληψη των πρακτικών συστάσεων από τα δυο Αμερικανικά και Ευρωπαϊκά συγγράμματα για να διαφωτιστούν τα σύγχρονα πεδία διχογνωμίας και ασάφειας.

## **2. Κλινικά παραδείγματα και η αντίστοιχη αντιμετώπισή τους σύμφωνα με τον EHRA.**

### **i. Κλινική περίπτωση 1: στεφανιαίες παρεμβάσεις σε ασθενείς με γνωστή κολπική μαρμαρυγή που βρίσκονται ήδη υπό αγωγή με μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K από του στόματος αντιπηκτικά**

Σε αντίθεση με τη σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών της ESC για συνέχιση των VKAs σε ασθενείς που τους λαμβάνουν λόγω κολπικής μαρμαρυγής και υφίστανται εκλεκτική ή επείγουσα PCI, τα NOACs θα έπρεπε κατά προτίμηση να διακόπτονται στις εκλεκτικές παρεμβάσεις και κατά την παρουσίαση ασθενή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάρπασση του ST (NSTE- ACS), που αναμένεται πρώιμη διενέργεια στεφανιογραφικού ελέγχου, όπως έγινε στις μελέτες κολπικής μαρμαρυγής υπό NOACs έναντι VKAs. Η συνέχιση των NOACs καλό είναι να γίνεται στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που δεν υπόκεινται σε επεμβατική αντιμετώπιση (Steffel et al., 2018). Η διενέργεια PCI (είτε προγραμματισμένη είτε όχι) υπό NOAC είναι διαφορετική από ότι υπό VKA για τους εξής λόγους:

1. Η τελευταία δόση και η συμμόρφωση πρέπει να ελέγχονται ενδελεχώς (Εικόνα 33).
2. Υπάρχει αβεβαιότητα για το βαθμό της αντιπηκτικής δράσης καθώς απουσιάζουν μαζικά μέτρα ελέγχου- άμεσα διαθέσιμα και επομένως υπάρχει

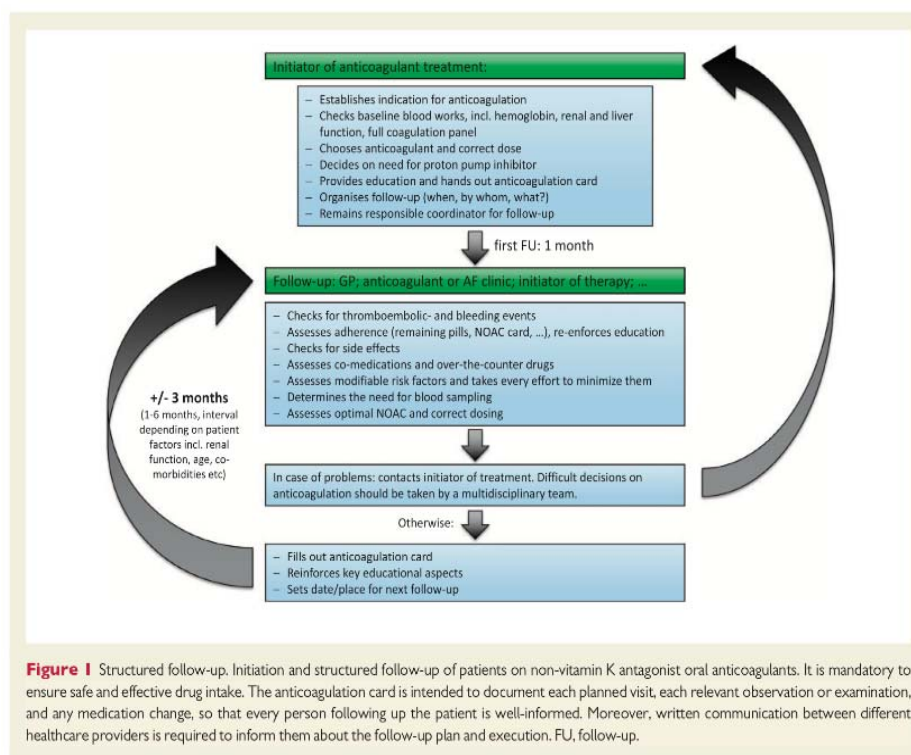
αβεβαιότητα για την ανάγκη χορήγησης επιπλέον περιεγχειρητικά αντιπηκτικών.

| TABLE 1 Summary of Practical Recommendation for OAC Patients Undergoing PCI |   |   |
|---|---|---|
|   | North American Perspective  | European Perspective  |
| <b>Pre-procedural considerations</b>  |   |   |
| Indication to PCI   | Consider appropriateness.   | —   |
| Risk management   | Qualitative, based on factors defining the ischemic/thrombotic and bleeding risk.   | Quantitative and qualitative, based on scores and factors defining the ischemic/thrombotic and bleeding risk.   |
| <b>Procedural considerations</b>  |   |   |
| Anticoagulation   | A period of washout is always preferable (unless emergency PCI) and bridging with heparin is unnecessary (unless ACS).  | Do not interrupt VKA, interrupt DOACs unless emergency PCI.   |
| Vascular access   | Prefer radial access.   | Prefer radial access.   |
| Additional intraprocedural UFH  | Administer.   | Administer (reduced dose if VKA, standard dose if DOACs).   |
| Bivalirudin use   | May be considered in high bleeding risk patients, particularly ACS and if femoral approach is used.   | May be considered.  |
| Use of GPIs   | Limit use to selected cases at high-risk for thrombotic complications or for bail-out situations.   | Do not use, except for bailout.   |
| Use of periprocedural aspirin   | Periprocedural and in-hospital.   | Consider pre-treatment in most cases.   |
| Use of periprocedural clopidogrel   | Recommended.  | Recommended. Pre-treatment if known coronary anatomy, emergency cases, or PCI is likely). Halved loading dose in case of VKA.   |
| Stent selection   | Prefer new-generation DES.  | Prefer new-generation DES.  |
| <b>Post-procedural considerations</b>                                       |   |   |
| Risk management   | Re-evaluate the risk profile.   | —   |
| Other therapies   | Use PPI, avoid NSAIDs.  | Use PPI.  |
| <b>Post-PCI antithrombotic management</b>                                   |   |   |
| Choice of OAC   | Prefer DOACs.   | Prefer DOACs.   |
| If DOAC is chosen   | Use at established stroke prevention doses. If a DOAC has not been specifically studied in this setting, the doses tested in the pivotal AF trials leading to drug approval should be used. It is reasonable to prefer a dabigatran 150-mg bid dosing regimen in patients considered to be at higher thrombotic risk, whereas a 110-mg bid regimen may be preferred in patients at higher bleeding risk. Rivaroxaban 15 mg od may be used instead of 20 mg od.* | If part of TAT, prefer dabigatran 110 mg bid, rivaroxaban 15 mg od (or 20 mg od), apixaban 5 mg bid, or edoxaban 60 mg od. If part of DAT, prefer dabigatran 150 mg bid, rivaroxaban 15 mg od (or 20 mg od, especially if transition from TAT to DAT), apixaban 5 mg bid, edoxaban 60 mg od.* |
| If VKA is chosen  | INR 2.0-2.5.  | INR 2.0-2.5 with TAT, INR 2.0-3.0 with DAT.   |
| Duration of OAC   | Lifelong.   | Lifelong.   |
| Duration of TAT   | Peri-PCI only, or 1 month in patients at high thrombotic risk and low bleeding risk.  | 1 to 3-6 months (in ACS, 3-6 months).   |
| Aspirin   | Use low-dose. Periprocedural and in-hospital.   | Use low dose.   |
| Choice of P2Y <sub>12</sub> inhibitor                                       | Prefer clopidogrel, with ticagrelor as an alternative for selected patients. Avoid prasugrel.   | Prefer clopidogrel.   |
| DAT   | Preferred strategy, with OAC and a P2Y <sub>12</sub> inhibitor, starting immediately after discharge.   | Alternative to TAT if concerns of high bleeding risk.   |
| Clopidogrel rather than aspirin in DAT                                      | Preferable.   | Preferable.   |
| Duration of SAPT  | Discontinue at 12 months in most patients. Earlier or no discontinuation depending on risk.   | Discontinue at 12 months in most patients. Continue in selected patients depending on risk.   |

\*Unless dose reduction criteria are present in accordance with package labels.  
 ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; bid = twice daily; DAT = double antithrombotic therapy; DES = drug-eluting stent; GPI = glycoprotein IIb/IIIa inhibitor; INR = international normalized ratio; DOACs = direct oral anticoagulants; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OAC = oral anticoagulation; od = once daily; PCI = percutaneous coronary intervention; PPI = proton pump inhibitors; SAPT = single antiplatelet therapy; TAT = triple antithrombotic therapy; UFH = unfractionated heparin; VKA = vitamin K antagonist.

Εικόνα 32

- Υπάρχει μεταβλητότητα στη νεφρική λειτουργία (ιδίως όταν αυτή είναι άγνωστη σε επίπεδο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου).
- Η δράση των NOACs αφορά μόνο έναν παράγοντα πήξης (II/ Xa) σε αντίθεση με τους VKAs που έχουν πολυπαραγοντική αντιπηκτική δράση κλπ. Η προσωρινή, λοιπόν, διακοπή των βραχείας δράσης NOACs επιτρέπει μία ασφαλή έναρξη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και συστηματική χορήγηση περιεπεμβατικής αντιπηκτικής αγωγής.



Εικόνα 33

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2016 για την κοιλιακή μαρμαρυγή και στην ενημέρωση του 2017 περί DAPT, δε συνιστάται η χρήση τικαγρελόλης ή πρασουγρέλης ως μέρος της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (Class III, level of evidence C), χωρίς όμως να γίνεται αναφορά για διπλή αγωγή με συνδυασμό τικαγρελόλης ή πρασουγρέλης και ένα NOAC ως εναλλακτική της τριπλής αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και ένα NOAC (17). Παραμένει το ενδεχόμενο της χρήσης ενός από αυτούς τους νεώτερους αναστολείς του P2Y12 μαζί με ένα (N)OAC υπό συγκεκριμένες συνθήκες, όπως σε αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο, Ο.Σ.Σ. ή μετά από θρόμβωση ενός stent (11). Σε ένα υποσύνολο της μελέτης RE-DUAL PCI, αποδείχτηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χρήσης της τικαγρελόλης σε διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (Oldgren et al., που παρουσιάστηκε στην ΑΗΑ το 2017). Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με οποιονδήποτε από τους νεώτερους P2Y12 αναστολείς πάντως, αντενδείκνυται με εξαίρεση την πρώτη ημέρα/ τις πρώτες ημέρες μετά από την PCI. Στις μέχρι τώρα μεγάλες μελέτες η ενδεχόμενη ‘ανοχή στην κλοπιδογρέλη’ δεν έχει φανεί να είναι καθοριστικής σημασίας. Ωστόσο, τα συμπεράσματα των προηγούμενων μελετών για τη DAPT μπορεί να ενθαρρύνουν περαιτέρω μελέτες αναφορικά με τη χρήση των νεώτερων αναστολέων του P2Y12 στη διπλή αντιθρομβωτική αγωγή.

## **a. Ενδονοσοκομειακή διαχείριση**

### **i. Εκλεκτική στεφανιαία παρέμβαση (σταθερή στεφανιαία νόσος)**

Τα σύγχρονα DES προτιμώνται για να μειωθεί το χρονικό διάστημα κατά το οποίο εκτίθενται οι ασθενείς σε διπλή ή τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή μετά την επέμβαση, αλλά επίσης και για να αποφευχθούν επαναληπτικές επεμβάσεις. Δεν υπάρχει πλέον λόγος χρήσης BMS για τη μείωση της διάρκειας της DAPT (80). Απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση με αορτοστεφανιαία παράκαμψη πρέπει να εξεταστούν ως ενδεχόμενα σε ασθενείς που χρήζουν χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής, λόγω της μειωμένης ανάγκης μακροχρόνιας διπλής ή τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (11).

Η αλλαγή από NOAC σε VKA πριν (ή μετά από) την εκλεκτική PCI δε φαίνεται σωστή, καθώς αυτή η πρακτική μπορεί να συνδέεται με αυξημένο αιμορραγικό και θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε σύγκριση με τη διακοπή και επανέναρξη του NOAC.

Η διακοπή των NOACs πρέπει να γίνεται πριν ο ασθενής μεταφερθεί στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και η επέμβαση πρέπει να πραγματοποιηθεί τουλάχιστον (12-) 24 ώρες μετά την τελευταία λήψη. Η χορήγηση της περιεγχειρητικής αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να γίνεται ανάλογα με το τοπικό πρωτόκολλο. Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (70IU/ kg) ή η μπιβαλιρουδίνη προτιμώνται περισσότερο από την ενοξαπαρίνη (42). Η χορήγηση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης πρέπει να γίνεται με στόχο επίπεδα ACT ή aPTT ανάλογα με την κάθε κλινική περίπτωση. Η μπιβαλιρουδίνη μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική λόγω του πολύ βραχέως θεραπευτικού χρόνου ημίσειας ζωής (11).

### **ii. Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (Ο.Σ.Σ.)**

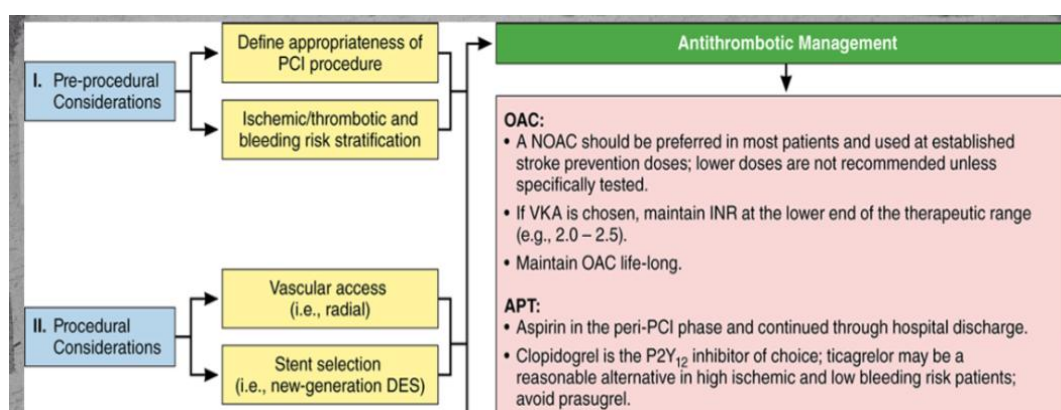
Όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, όλα τα Ο.Σ.Σ. σε ασθενείς υπό NOAC πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα κατά την εισαγωγή με τη χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (150- 300 mg δόση φόρτισης), όπως επίσης και με έναν αναστολέα του P2Y12 (11). Καθώς η κλοπιδογρέλη, όπως επίσης και οι νεώτεροι αναστολείς του P2Y12, χρειάζονται χρόνο για να φτάσουν τα μέγιστα επίπεδα αντιαιμοπεταλιακής δράσης, δε συνιστάται η αναστολή του P2Y12 στην οξεία φάση χωρίς να χορηγείται παράλληλα ασπιρίνη. Σε ασταθείς ασθενείς που παρουσιάζουν ιδιαίτερο αιμορραγικό κίνδυνο, μπορεί να αποδειχτεί πιο ασφαλές να χορηγείται ασπιρίνη κατά την αναμονή για την επεμβατική αντιμετώπιση, όπου αυτό ενδείκνυται.



### iii. Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI)

Σε περίπτωση STEMI, υπέρχει απόλυτα η πρωτογενής PCI με κερκιδική προσπέλαση της θρομβόλυσης (43). Στην περίπτωση αυτή, συστήνεται να χορηγείται επιπλέον αντιπηκτική αγωγή παρεντερικά [π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μπιβαλιρουδίνη ή ενοξαπαρίνη αλλά όχι fondaparinux], ανεξάρτητα από το χρόνο λήψης της τελευταίας δόσης του NOAC. Όταν δεν υπάρχει ανάγκη διάσωσης, η συστηματική χορήγηση αναστολέων των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/ IIIa συνιστάται να αποφεύγεται (44).

Σε περίπτωση που η επαναγγείωση είναι δυνατό να γίνει μόνο μέσω θρομβόλυσης, η τελευταία μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς υπό NOAC με την προϋπόθεση ότι οι χρόνοι dTT, ECT, aPTT (για την νταμπιγκατράνη), PT (για τους αναστολείς του παράγοντα Xa) να παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές και οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα να είναι χαμηλότερες από τα επίπεδα αναφοράς. Επίσης, καλό είναι να αποφεύγεται η επιπρόσθετη στη θρομβόλυση χορήγηση UFH ή ενοξαπαρίνης μέχρι να αποδράμει η δράση του NOAC (12 ή περισσότερες ώρες από την τελευταία δόση) (44) (Εικόνα 34).



Εικόνα 34

#### **iv. Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI)**

Μετά τη διακοπή του NOAC και περιμένοντας την αποδρομή της δράσης του (12 ώρες ή περισσότερο από την τελευταία δόση), μπορεί να γίνει έναρξη fondaparinux ή ενοξαπαρίνης. Σε αυτό το πλαίσιο, συνιστάται η αποφυγή των αναστολέων των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/ IIIa. Σε περίπτωση διάσωσης και στην αναμονή μιας επέμβασης μπορεί να χορηγηθεί UFH ή μπιβαλιρουδίνη (Class IIb C) (44). Για περιορισμό του κινδύνου αιμορραγίας του σημείου παρακέντησης, συνιστάται η κερκιδική προσπέλαση.

Σε πιο επείγουσες καταστάσεις μπορεί να εφαρμοστεί η προσέγγιση των STEMI, όπως αναλύθηκε παραπάνω.

#### **v. Μετεγχειρητική συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής**

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σταθεροποιημένη κατάσταση (π.χ. χωρίς υποτροπιάζουσα ισχαιμία ή ανάγκη περαιτέρω επεμβατικής αντιμετώπισης), η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μπορεί να ακολουθήσει αμέσως μετά τη διακοπή της παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής. Η αλλαγή σε VKA δεν υποστηρίζεται από τα υπάρχοντα δεδομένα (κάτι που μπορεί να συνδέεται με αυξημένο αιμορραγικό και θρομβοεμβολικό κίνδυνο, ειδικά σε οργανισμούς παρθένους στους VKAs, στους οποίους η κατάλληλη δοσολογία είναι άγνωστη). Το ίδιο εφαρμόζεται και σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υπόκεινται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη χειρουργικά (11).

Λαμβάνοντας υπόψη την εκτίμηση του αιμορραγικού έναντι του ισχαιμικού κινδύνου, ο συνδυασμός του αντιαμοπεταλιακού/ των αντιαμοπεταλιακών και του NOAC, όπως επίσης και ο χρόνος διακοπής της χορήγησης του αναστολέα του P2Y12 ή της ασπιρίνης πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή. Σύμφωνα με τις μελέτες PIONEER AF- PCI και RE- DUAL PCI, η τριπλή αγωγή πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερης διάρκειας, η οποία και αναλύεται παρακάτω στη χρόνια φάση (11). Εναλλακτικά, μπορεί να επιλέγεται διπλή αγωγή με NOAC και μόνο έναν αναστολέα του P2Y12, μέσα σε 1-7 ημέρες μετά την οξεία φάση.

Εν αναμονή των αποτελεσμάτων των ερευνών που διενεργούνται με την απιζαμπάνη και την εντοξαμπάνη, η διπλή αγωγή με νταμπιγκατράνη στη δοσολογία των 150 mg BID, φαίνεται να προτιμάται σε σύγκριση με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, σύμφωνα με τις μελέτες RE- LY (36) και RE-DUAL PCI (35). Η διπλή αγωγή με ριβαροξαμπάνη 15 mg (10 mg σε νεφρική ανεπάρκεια) OD ή νταμπιγκατράνη 110mg

BID, είναι μία πιθανή εναλλακτική για ασθενείς με εκτιμώμενο μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο, με την προϋπόθεση βέβαια τα παραπάνω φάρμακα να κρίνονται κατάλληλα για το συγκεκριμένο ασθενή με βάση την ηλικία, το σωματικό βάρος, τη νεφρική λειτουργία του και σύμφωνα με τυχόν συννοσηρότητες, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις κλπ.

#### **b. Η διαχείριση από το εξιτήριο μέχρι και ένα έτος μετά από το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο/ τη διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής**

Όταν συνδυάζονται ένα ή δυο αντιαιμοπεταλιακά με χρόνια αντιπηκτική αγωγή (είτε NOAC, είτε VKA) αυξάνεται ιδιαίτερα ο αιμορραγικός κίνδυνος, ανεξάρτητα από τη μεγάλη δυνατότητα επιλογής ανάμεσα σε πολλούς πιθανούς συνδυασμούς.

Παρά τις πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν τη διπλή ή τριπλή θεραπεία με NOAC (και τις άλλες δυο που βρίσκονται υπό εξέλιξη), δεν υπάρχει ένας συνδυασμός που να έχει αποδειχτεί κατάλληλος για κάθε ασθενή. Ο αθηροθρομβωτικός, ο καρδιοεμβολικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος πρέπει να εξατομικεύουν ιδιαίτερα τον τύπο και το επίπεδο της αντιπηκτικής αγωγής (17). Η επίσημη εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού και θρομβωτικού επεισοδίου με αξιόπιστα εργαλεία όπως τα CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc και GRACE scores επιβάλλεται (80). Οι προσπάθειες για διόρθωση ή ελαχιστοποίηση των αναστρέψιμων αιμορραγικών παραγόντων κινδύνου οφείλουν να κατευθύνονται από την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου. Ποιος από τους πολλαπλούς πιθανούς συνδυασμούς για μακροχρόνια αντιθρομβωτική αγωγή θα επιλεγεί από το θεράποντα ιατρό πρέπει να έχει ως γνώμονα τη μείωση της διάρκειας έκθεσης του ασθενή στη διπλή ή τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Σε όλους δε τους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών, ειδικά σε εκείνους που βρίσκονται υπό τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να συστήνονται οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs).

Σε ασθενείς που εμφανίζουν υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο (π.χ. μετά από ένα Ο.Σ.Σ.), ο χρόνος της τριπλής αγωγής συστήνεται να είναι από έναν έως και έξι μήνες, οπότε και να μειώνεται σε διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (με NOAC και είτε ασπιρίνη, είτε κλοπιδογρέλη) για έως και ένα έτος από το συμβάν (80). Η τριπλή θεραπεία μετά τους έξι μήνες από την PCI αντενδείκνυται και (πολύ) βραχύτερης διάρκειας τριπλή αγωγή φαίνεται να είναι επαρκής για τους περισσότερους ασθενείς. Οι παράγοντες που ενθαρρύνουν της βράχυνσης της διάρκειας που βρίσκονται οι ασθενείς υπό τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή και της αλλαγής αυτής σε διπλή όσο το δυνατόν νωρίτερα είναι ο εκτιμώμενος χαμηλός αθηροθρομβωτικός κίνδυνος ή ο υψηλός (μη αναστρέψιμος) αιμορραγικός κίνδυνος. Αντίστοιχα, η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή μπορεί να έχει μεγαλύτερη διάρκεια όταν το επιτρέπουν διαδικαστικοί ή ανατομικοί παράγοντες. Παρά όμως αυτούς του υψηλού ισχαιμικού κινδύνου ασθενείς, η πρόωπη έναρξη της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής μάλλον πρέπει να γίνει η πρώτη δυνατή επιλογή για τους περισσότερους ασθενείς με βάση τις μελέτες PIONEER AF-PCI και

RE-DUAL PCI (εν αναμονή των αποτελεσμάτων των μελετών AUGUSTUS και ENTRUST- AF PCI) (80).

Σε ένα μικρό υποσύνολο ασθενών που εμφανίζουν χαμηλό ισχαιμικό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc score: 0-1 π.χ. σε θήλεα άτομα μόνο σε Ο.Σ.Σ.) και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, θα μπορούσε να επιλεγεί εξ' αρχής μόνο DAPT, χωρίς αντιπηκτική αγωγή (13).

### **c. Χρόνια-σταθερή στεφανιαία νόσος (από το πρώτο έτος και έπειτα από το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο/ τη διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής)**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την DAPT του 2017 και για την κολπική μαρμαρυγή του 2016, συστήνεται να διακόπτεται κάθε αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας 12 μήνες μετά από μια PCI ή ένα Ο.Σ.Σ. και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διατήρησης ενός αντιαιμοπεταλιακού μαζί με το (N)OAC μετά τους 12 μήνες σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου για μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια (17). Η μετάβαση στη μονοθεραπεία με NOAC από ένα πρώιμο στάδιο (π.χ. στους 6 μήνες) θα μπορούσε να αποτελεί εναλλακτική για τους ασθενείς πολύ χαμηλού ισχαιμικού και ιδιαίτερα αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου μετά από τη διενέργεια μιας PCI για σταθερή στηθάγχη.

Ανεξάρτητα από την επιλεγμένη αντιπηκτική αγωγή και τα χρονικά διαστήματα, ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει εξιτήριο από το νοσοκομείο με ένα προκαθορισμένο σχέδιο σταδιακής μείωσης/ διακοπής των αντιθρομβωτικών/ αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων για να μειωθεί ο μακροπρόθεσμος αιμορραγικός κίνδυνος, ενώ παράλληλα να διατηρείται η επαρκής προστασία αυτού από τυχόν στεφανιαία επεισόδια. Ένα τέτοιο πρόγραμμα καλό είναι να αναλύεται ξεκάθαρα στο φύλλο εξόδου του ασθενή και να επανεξετάζεται/ αναπροσαρμόζεται σε κάθε επόμενη επίσκεψη του ασθενή στο νοσοκομείο για παρακολούθηση.

**ii. Κλινική περίπτωση 2: διαχείριση ασθενή με ένα πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (<1 έτος) που διαγιγνώσκεται με πρόσφατης έναρξης κολπική μαρμαρυγή**

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τα Ο.Σ.Σ., η DAPT συστήνεται για έως και ένα έτος μετά το οξύ επεισόδιο σε ασθενείς που δε χρήζουν από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, ενώ εκείνοι που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο πιθανώς να χρειαστούν χορήγηση της DAPT για ακόμη πιο παρατεταμένη διάρκεια (45). Ωστόσο, μικρότερης διάρκειας DAPT (3- 6 μήνες) επιτρέπεται σε ασθενείς που υπέστησαν Ο.Σ.Σ. και εμφανίζουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (80). Αν η κολπική μαρμαρυγή παρουσιαστεί μέσα στο πρώτο έτος από το Ο.Σ.Σ. και υπάρχει ένδειξη για θρομβοπροφύλαξη με αντιπηκτική αγωγή, συστήνεται η έναρξη (N)OAC και ζυγίζεται εκ νέου η ανάγκη συνέχισης της DAPT έναντι στον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Καλό είναι να τηρηθούν οι οδηγίες της παραπάνω παραγράφου (Διαχείριση ασθενών από το εξιτήριο μέχρι και ένα έτος μετά το Ο.Σ.Σ./ την PCI) σε αυτή την περίπτωση.

**iii. Κλινική περίπτωση 3: ασθενής με σταθερή στεφανιαία νόσο (>1 έτος μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) διαγιγνώσκεται με κολπική μαρμαρυγή**

Οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που διαγιγνώσκονται με κολπική μαρμαρυγή, πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, με βάση την βαθμολόγησή τους στο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc score. Με βάση τις μελέτες που δείχνουν ότι οι VKAs μόνοι τους υπερέχουν της ασπιρίνης σε ασθενείς μετά από Ο.Σ.Σ. και ότι οι VKAs σε συνδυασμό με ασπιρίνη φαίνεται όχι μόνο να μην παρέχουν μεγαλύτερη προστασία αλλά να εκθέτουν τον ασθενή σε μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, η αντιπηκτική αγωγή μόνη της χωρίς επιπρόσθετα αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες θεωρείται επαρκής για τους περισσότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο (80).

Στις τέσσερις έρευνες Φάσης III για την κολπική μαρμαρυγή και τα NOACs, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών είχε στεφανιαία νόσο και 15- 20 % των ασθενών είχαν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου (46). Δε σημειώθηκε καμιά αλληλεπίδραση ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς προηγηθέν έμφραγμα του μυοκαρδίου, αν και παραμένουν ασαφή το πόσοι ήταν οι ασθενείς και για πόσο χρονικό διάστημα χορηγήθηκε η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Φαίνεται ότι και στην περίπτωση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο τα NOACs (ως μονοθεραπεία) υπερτερούν έναντι των VKAs.

Επίσης, για την νταμπιγκατράνη, το καθαρό κλινικό όφελος διατηρήθηκε χωρίς παράλληλη αύξηση του συνολικού αριθμού των επεισοδίων μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Την παρατήρηση αυτήν την ενίσχυσε περισσότερο η μεγάλη εύρους παρακολούθηση 134.000 ηλικιωμένων ασθενών υπό νταμπιγκατράνη ή VKA που δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου (46). Ελλείψει άμεσα συγκρίσιμων δεδομένων, δεν έχει αποδειχτεί ισχυρά ότι πρέπει να επιλέγεται ένα NOAC έναντι ενός άλλου, με βάση καθαρά την ύπαρξη σταθερής στεφανιαίας νόσου.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI**  
**Συζήτηση/Discussion**

**1.Επιστημονικά δεδομένα-‘κλειδιά’ στη χρήση των μη εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο/ διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική/ σταθερή στεφανιαία νόσο.**

Τα ήδη γνωστά σημεία είναι τα εξής:

1. Η συγχορήγηση ασπιρίνης και/ ή αναστολέα του P2Y12 με από του στόματος αντιπηκτικό οδηγεί σε αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου, όπως αυτό έχει φανεί σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις και για αυτό καλό είναι να αποφεύγεται σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή εκτός αν υπάρχουν απόλυτες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων ασθενών μετά την πάροδο δώδεκα μηνών από τη στιγμή που υπέστησαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (27). Πάντως, γενικά φαίνεται να είναι μικρότερος ο αιμορραγικός κίνδυνος από τη συγχορήγηση NOACs με αντιαιμοπεταλιακά σε σύγκριση με τους VKAs μαζί με αντιαιμοπεταλιακά (27).
2. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC υποστηρίζουν σαφώς πως η διάρκεια της DAPT δεν εξαρτάται πλέον από το είδος του εμφυτευμένου stent (π.χ. BMS/ DES) αλλά από την κλινική κατάσταση του ασθενή κατά την άφιξή του στο νοσοκομείο (83). Καθώς τα σύγχρονα DES είναι εξίσου αποτελεσματικά και ασφαλή (ή περισσότερο ασφαλή) με τα BMS, δε συνιστάται η επιλογή ενός BMS με σκοπό τη μείωση της διάρκειας χορήγησης αναστολέα του P2Y12 (47) σε ασθενή υπό NOAC. Τα σύγχρονα DES φαίνεται επίσης πως ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο επαναληπτικών παρεμβάσεων λόγω επαναστένωσης και άρα την ανάγκη επιπλέον χορήγησης διπλής ή τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής.
3. Οι κλινικές μελέτες με τα σύγχρονα DES συνιστούν πως πολύ βραχεία χορήγηση DAPT (π.χ. ένας μήνας σε εκλεκτική αγγειοπλαστική με stent ή έξι μήνες σε περίπτωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου) είναι επαρκώς ασφαλής και αποτελεσματική σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ή/ και είναι ηλικιωμένοι (48). Οι ασθενείς που λαμβάνουν (N)OAC σε συνδυασμό με DAPT θεωρούνται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.
4. Η συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης 15 mg ή ντιμπικατράνης 110/ 150 mg BID με αναστολέα του P2Y12, κυρίως κλοπιδογρέλη (αλλά χωρίς ασπιρίνη) είναι ασφαλέστερη όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο σε σύγκριση με τριπλή αγωγή με VKA, κλοπιδογρέλη και χαμηλή δόση ασπιρίνης (PIONEER AF-PCI/ RE- DUAL PCI) (35).



5. Η τριπλή αγωγή με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg BID, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη είναι πιο ασφαλής από την τριπλή αγωγή με VKA σε κατάλληλη δοσολογία για επιθυμητό INR, κλοπιδογρέλη και χαμηλή δόση ασπιρίνης.
6. Πρέπει να λαμβάνονται τα εξής μέτρα μείωσης του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο: χαμηλή δόση ασπιρίνης (75 ή 100 mg), ειδικά όταν συγχορηγείται με αναστολέα του P2Y12, νέας γενιάς stents που εκκρίνουν φαρμακευτικές ουσίες (DES) για να ελαχιστοποιηθεί η διάρκεια της διπλής/ τριπλής αγωγής και η κερκιδική προσπέλαση για τις επεμβατικές μεθόδους (για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της τοπικής αιμορραγίας στο σημείο παρακέντησης) (49).
7. Η παρατεταμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πέρα από το έτος από τη στιγμή του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου ή της εμφύτευσης του DES έχει προταθεί σε ασθενείς που δε λαμβάνουν (N)OACs, με βάση μεγάλες τυχαιοποιημένες έρευνες (RCTs) (52). Στην έρευνα DAPT, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 12 μήνες μετά την αγγειοπλαστική με DES σε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη μόνο για έως και 30 μήνες μετά την PCI. Στην έρευνα PEGASUS TIMI 54, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για 1-3 έτη μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου σε ασπιρίνη και τικαγρελόλη ή ασπιρίνη μόνη της και ακολουθήθηκε για ένα μέσο όρο 33 μηνών. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, καθώς εξαιρέθηκαν από αυτές οι ασθενείς που έπρεπε να λαμβάνουν μακροπρόθεσμα από του στόματος αντιπηκτικά.

Παράλληλα, άγνωστα παραμένουν τα εξής σημεία:

1. Αν η ριβαροξαμπάνη που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη PIONEER AF-PCI σε δοσολογία 15 mg OD και 2,5 mg BID καλύπτει επαρκώς από τον κίνδυνο εγκεφαλικού, τουλάχιστον σε σύγκριση με την προσαρμοσμένη δοσολογία των VKAs ή με τη ριβαροξαμπάνη σε δοσολογία 20 mg OD σε ασθενείς με φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης (46).
2. Αν η διπλή θεραπεία με ένα NOAC και κλοπιδογρέλη έχει μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο από έναν VKA σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη. Αυτό ερευνάται στην παρούσα φάση με την έρευνα AUGUSTUS και τη χορήγηση απιξαμπάνης.
3. Αν η διπλή αγωγή (π.χ. με ριβαροξαμπάνη 15 mg OD ή νταμπιγκατράνη 110/ 150 mg BID μαζί με έναν αναστολέα του P2Y12), προστατεύει επαρκώς από τη θρόμβωση του stent ή την εμφάνιση νέου εμφράγματος μυοκαρδίου, λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων στις αντίστοιχες μελέτες. (35).

4. Αν η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με NOAC και ασπιρίνη θα μπορούσε να αποτελεί εναλλακτική του συνδυασμού NOAC με έναν αναστολέα του P2Y12, καθώς δεν υπάρχει τυχαίοποιημένη που να συγκρίνει την ασπιρίνη έναντι ενός αναστολέα του P2Y12 σε συνδυασμό με ένα NOAC ή έναν VKA.
5. Τόσο στη μελέτη PIONEER AF-PCI, όσο και στην RE- DUAL PCI, δεν υπήρχε αρκετός αριθμός ασθενών υπό τικαγρελόλη ή πρασουγρέλη ώστε να αξιολογηθεί σωστά η ασφάλεια αυτών των πιο δυνατών αναστολέων του P2Y12 σε διπλή ή τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή.
6. Σε ασθενείς υπό VKAs, μία PCI φαίνεται να είναι ασφαλής χωρίς την ανάγκη αγωγής γεφύρωσης και χωρίς επιπρόσθετη περιεπεμβατική χορήγηση ηπαρίνης. (50). Είναι άγνωστο αν αυτό μπορεί να εφαρμοστεί και στα NOACs, καθώς οι περισσότερες μελέτες συστήνουν διακοπή των NOACs στην PCI. Μια μικρή πιλοτική μελέτη που περιέλαβε 50 σταθερούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη PCI υπό DAPT, προτείνει ότι η χορήγηση νταμπικατράνης προ- επεμβατικά παρέχει ανεπαρκή αντιπηκτική δράση κατά την PCI (51). Σε μια παρόμοια μελέτη με ριβαροξαμπάνη, μετά την εκλεκτική PCI, ενεργοποιήθηκε λιγότερο ο πηκτικός μηχανισμός, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση των αιμορραγιών (31). Η ασφάλεια της διενέργειας μιας PCI σε ασθενείς υπό NOAC, με ή χωρίς επιπρόσθετη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιπηκτικής αγωγής, παραμένει να μελετηθεί εκτενέστερα σε μεγαλύτερες προοπτικές κλινικές μελέτες.

## 2. Ανάλυση του Europace 2020

Τα κύρια καταληκτικά σημεία της ανάλυσης του Europace είναι τα εξής:

1. οι αγωγές που βασίζονταν στα μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K αντιπηκτικά οδήγησαν σε σημαντική μείωση της επίπτωσης αιμορραγιών και παρόμοιων ποσοστών ισχαιμικών συμβάντων (συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των θρομβώσεων των ενδοπροθέσεων), καθώς και θνητότητας από κάθε αίτιο/ από καρδιαγγειακά συμβάντα σε σύγκριση με τις αγωγές με VKAs, ενώ
2. οι αγωγές με διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (δηλαδή χωρίς ασπιρίνη) οδήγησαν σε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας, παρόμοια ποσοστά εγκεφαλικού, εμφράγματος του μυοκαρδίου και θνητότητας από

κάθε αίτιο και αξιοσημείωτα υψηλότερο κίνδυνο (67% περισσότερο) για θρόμβωση των ενδοπροθέσεων σε σύγκριση με την TAT ( $P = 0.041$ ) (53).

Επιπρόσθετα, η ανάλυση έδειξε ότι οι αγωγές με NOACs συνδέονται με χαμηλότερα ποσοστά εγκεφαλικών έναντι αυτών με VKAs, όπως επίσης και ότι οι αγωγές με TAT οδηγούν σε χαμηλότερα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου έναντι εκείνων με DAT. Είναι αξιοσημείωτο το ότι η διαφορά στον κίνδυνο υπέρ της TAT ήταν μικρότερη στην ανάλυση ευαισθησίας, όταν συμπεριλήφθηκαν μόνο οι αγωγές με νταμπιγκατράνη 150 mg δυο φορές ημερησίως, απιζαμπάνη 5 mg δυο φορές ημερησίως ή ριβαροξαμπάνη 15 mg μια φορά ημερησίως μόνο (δηλαδή με εξαίρεση της νταμπιγκατράνης των 110 mg δυο φορές ημερησίως) (54).

Οι κλινικές επιπτώσεις της ανάλυσης είναι αξιοσημείωτης αξίας για ποικίλους λόγους. Πρώτον, επιβεβαιώνουν ότι πρέπει να προτιμάται η αγωγή με NOACs έναντι αυτής με VKAs αναφορικά με τη θρομβοπροφύλαξη σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή και υπέστησαν πρόσφατα Ο.Σ.Σ. ή υποβάλλονται σε PCI. Αυτό οφείλεται στις χαμηλότερες πιθανότητες αιμορραγίας που υπόσχεται, όπως επίσης και στη βέλτιστη προστασία για εγκεφαλικό και στα συγκρίσιμα αποτελέσματα όσον αφορά το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή τη θρόμβωση των ενδοπροθέσεων.

Δεύτερον, τα ευρήματα της ανάλυσης προτείνουν ότι, όσον αφορά τη χορηγούμενη DAT πρώιμα μετά από ένα Ο.Σ.Σ. ή μια εκλεκτική PCI, η DAT αγωγή με πλήρη δοσολογία των NOACs, δηλαδή νταμπιγκατράνη 150 mg δυο φορές ημερησίως ή απιζαμπάνη 5 mg δυο φορές ημερησίως (μειωμένη σε 2,5 mg δυο φορές ημερησίως για τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια μειωμένης δόσης της φαρμακευτικής ουσίας) ή ριβαροξαμπάνη 15 mg μια φορά ημερησίως (μειωμένη σε 10 mg μια φορά ημερησίως αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $< 50$  ml/min) θα έπρεπε κατά προτίμηση να χορηγείται στους περισσότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ενώ η νταμπιγκατράνη των 110 mg δυο φορές ημερησίως δε θα έπρεπε να προτιμάται σε αυτό το πλαίσιο (τουλάχιστον όχι μόνο μαζί με κλοπιδογρέλη) (54). Πρέπει να τονιστεί εδώ ότι τα αποτελέσματα της ανάλυσης δε συνιστούν τη χρήση των NOACs σε ακατάλληλα μειωμένες ή χαμηλότερες δόσεις (με εξαίρεση τη ριβαροξαμπάνη των 15 mg μια φορά ημερησίως). Η χαμηλότερη της ενδεικνυόμενης δοσολογία των NOACs έχει σχετιστεί με την εκδήλωση αυξημένων ποσοστών εγκεφαλικών χωρίς να οδηγούν σε αξιόλογη μείωση των μειζόνων αιμορραγιών.

Η σημαντικά υψηλότερη επίπτωση που προκύπτει από τη θρόμβωση των ενδοπροθέσεων στις περισσότερες DAT με κλοπιδογρέλη στην ανάλυση, απαιτεί περαιτέρω μελέτη του ρόλου των άλλων αναστολέων του P2Y12 (δηλαδή της τικαγρελόλης και της πρασουγρέλης), δεδομένου ότι ορισμένοι ασθενείς εκδηλώνουν τη γνωστή αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.

Τα αποτελέσματα στα οποία καταλήγει η έρευνα συστήνουν ιδιαίτερη προσοχή κατά την πρώιμη χρήση DAT μετά από ένα Ο.Σ.Σ. ή μετά από εκλεκτική PCI, ειδικά σε ασθενείς που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή με υψηλό κίνδυνο υποτροπιάζόντων ισχαιμικών συμβάντων ή θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης, στους οποίους θα ήταν πιο κατάλληλο να χορηγηθεί TAT ως αρχική θεραπευτική στρατηγική σε σύγκριση με την άμεση χορήγηση DAT. Με δεδομένο τη σύνδεση της DAT με τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης ενδεχομένως ακόμη και ασθενείς με μέτριο

αιμορραγικό κίνδυνο και μέτριο κίνδυνο για ισχαιμικά συμβάντα θα επωφελούνταν, επίσης, από μια αρχική περίοδο TAT διάρκειας τουλάχιστον μιας εβδομάδας. Παρόλα αυτά, καμιά από τις τρεις έρευνες δεν ερεύνησε συγκεκριμένα τον ακριβή χρόνο διακοπής της ασπιρίνης, που ποικίλει ανάμεσα στις διάφορες έρευνες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 24. Ωστόσο, μπορεί ο ίδιος να παίζει σημαντικό ρόλο, όπως επίσης και η κλινική εικόνα του κάθε ασθενή (δηλαδή Ο.Σ.Σ. ή εκλεκτική PCI).

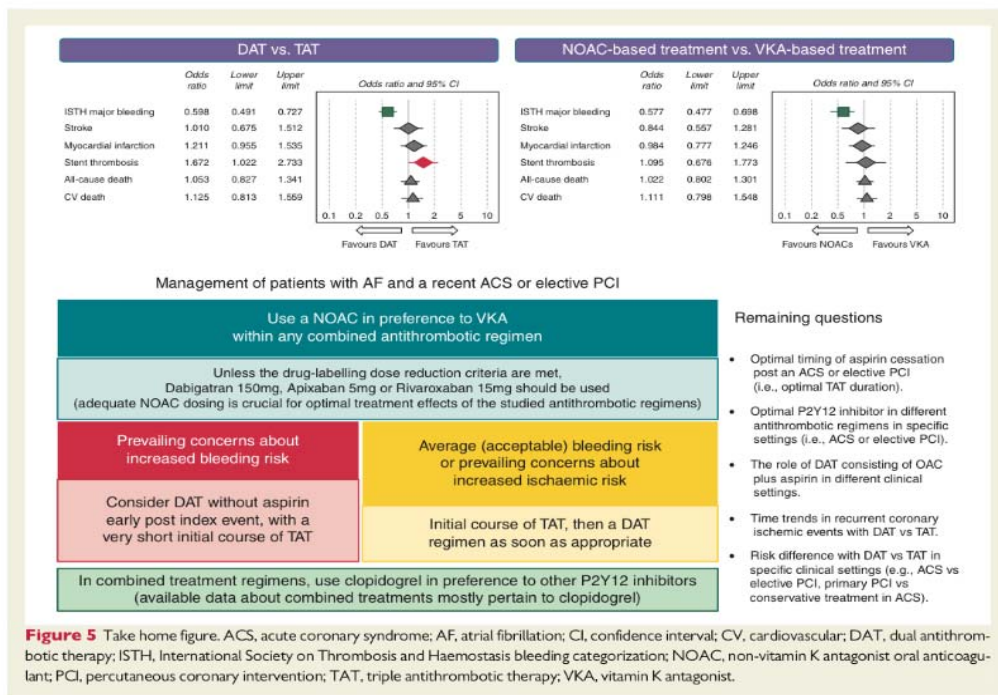
Το αποτέλεσμα της ανάλυσης αναφορικά με το στατιστικά μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης κατά 67% δε συμφωνεί με τα ευρήματα άλλων μετα-αναλύσεων. Μια προηγούμενη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε τη μικρή μελέτη WOEST (What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) (7), τη μελέτη ISAR-TRIPLE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Testing of a Six-Week vs. a Six-Month Clopidogrel Treatment Regimen In Patients With Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting) (24), την PIONEER AF- PCI (33) και την RE-DUAL PCI (35). Αν και ανάμεσα στους 5.317 ασθενείς δε λάμβαναν όλοι οι πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή από του στόματος αντιπηκτικά και δεν υπήρχε ομοιογένεια ανάμεσα στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες (40), η DAT έδωσε σημαντικά μικρότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την TAT, με συγκρίσιμα ποσοστά ισχαιμικών συμβάντων ανάμεσα στις δυο θεραπευτικές οδούς (όπως αναφέρεται, η TAT θα μπορούσε να έχει καθοδηγηθεί από τα πολύ χαμηλά ποσοστά συμβάντων στη μελέτη WOEST και το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε θρόμβωση των ενδοπροθέσεων στην ISAR- TRIPLE (41).

Παρόμοια ευρήματα έδωσε, επίσης, η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση στο διαδίκτυο (39), που περιλάμβανε τις μελέτες WOEST, PIONEER AF- PCI, RE- DUAL PCI και AUGUSTUS. Όμως, στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση, όπως επίσης και στην κύρια αναφορά της έρευνας AUGUSTUS (39), τα ποσοστά θρόμβωσης των ενδοπροθέσεων υπολογίστηκαν συμπεριλαμβάνοντας το μεγάλο υποσύνολο των ασθενών με Ο.Σ.Σ. που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά-συντηρητικά στην έρευνα AUGUSTUS (n = 1097), παρά το αν ήταν γνωστό ή όχι το ιστορικό προηγούμενης PCI. Ακόμη και αν έως και 50% των ασθενών αυτών είχαν υποβληθεί σε PCI στο παρελθόν (όπως αναφέρεται, η μερίδα των ασθενών με ιστορικό προηγούμενης PCI στις έρευνες PIONEER AF- PCI και RE- DUAL PCI ήταν < 35 %), τα αποτελέσματα της αγωγής χωρίς ασπιρίνη θα είχαν αλλοιωθεί σημαντικά από την εισαγωγή τουλάχιστον 500 ασθενών χωρίς ενδοπροθέσεις στην ανάλυση για θρόμβωση των ενδοπροθέσεων (41). Στη μετα-ανάλυση του διαδικτύου, τα επεισόδια θρόμβωσης των ενδοπροθέσεων για τη μελέτη AUGUSTUS, περίπου διπλασιάστηκαν (από 32 σε 63).

Ενώ έλλειπαν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με το ιστορικό προηγούμενης PCI στη μελέτη AUGUSTUS, εκτιμήθηκε ότι η εξαίρεση των ασθενών με Ο.Σ.Σ. που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά από την ανάλυση της θρόμβωσης των ενδοπροθέσεων θα ήταν πιο κατάλληλη από το να συμπεριληφθεί ένας μεγάλος αριθμός ασθενών χωρίς ενδοπροθέσεις στην ανάλυση, ακόμη και αν κάποιοι από τους ασθενείς είχαν υποβληθεί παλαιότερα σε PCI και υπέστησαν θρόμβωση της ενδοπρόθεσης κατά τη διάρκεια της έρευνας (41). Πράγματι, η αλλοίωση του αποτελέσματος φανερώθηκε όταν με την εκτέλεση της ανάλυσης για το σύνολο των ασθενών.

Συνολικά, η μετα-ανάλυση εξετάζει τα στοιχεία 9.463 ασθενών, 103 εγκεφαλικών, 308 εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και 77 θρομβώσεων των ενδοπροθέσεων (Εικόνες 26, 27). Παρά τα χαμηλά ποσοστά των συνολικών συμβάντων, τα ευρήματα τονίζουν ότι η θεραπευτική απόφαση με τη λογική της ενιαίας αγωγής δεν αποτελεί την πιο ασφαλή επιλογή για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υφίστανται Ο.Σ.Σ. ή υποβάλλονται σε PCI. Αντίθετα, μια πιο κατάλληλη θεραπευτική απόφαση θα προέκυπτε από μια ολιστική και εξατομικευμένη για κάθε ασθενή εκτίμηση του κινδύνου του με βάση τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τις κλινικές παραμέτρους, τη συγκεκριμένη κλινική εικόνα, την αγγειογραφική πολυπλοκότητα των στεφανιαίων βλαβών και τις διαδικαστικές πλευρές (Εικόνα 35). Πρέπει να τονιστεί, ότι οι ασθενείς με προηγούμενη θρόμβωση ενδοπρόθεσης ή σύνθετη PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης μέσα σε ενδοπρόθεση, που παρουσιάζουν και το μεγαλύτερο κίνδυνο, αποκλείστηκαν από τις μελέτες PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI και AUGUSTUS, κάτι που θα μπορούσε να έχει εξομαλύνει την επίδραση της αγωγής χωρίς ασπιρίνη στα ποσοστά των ισχαιμικών στεφανιαίων επεισοδίων.

Πρόσφατα, το American Research Consortium for High Bleeding Risk ανακοίνωσε μια δήλωση ορισμού των ασθενών που κινδυνεύουν από σημαντική αιμορραγία όσον αφορά τις φαρμακευτικές αγωγές εκείνων που υποβάλλονται σε PCI, παρέχοντας έτσι ένα πλαίσιο για την εκτίμηση των θεραπευτικών επιλογών (77).



Εικόνα 35

### 3. Διαδικαστικές σκέψεις

Η PCI γίνεται μια όλο και περισσότερο ασφαλής διαδικασία με την πάροδο των ετών μέσω της καλύτερης επιλογής των κατάλληλων ασθενών από ειδική ομάδα καρδιάς, της αποφυγής μη απαραίτητων διαδικασιών λόγω ειδικών ενδοστεφανιαίων μετρήσεων φυσιολογίας, της αυξημένης κερκιδικής προσπέλασης και της τεχνολογικής βελτίωσης των διαθέσιμων DES (9). Ως μέρος της γενικότερης στρατηγικής αποφυγής της περιεπεμβατικής αιμορραγίας, καλό είναι να προτιμάται η κερκιδική προσπέλαση (9). Πράγματι οι επείγουσες ή υπερεπείγουσες παρεμβάσεις μπορούν να διενεργούνται χωρίς διακοπή των OAC. Γενικά, οι ασθενείς υπό αγωγή με NOAC που υποβάλλονται σε εκλεκτική ή μη επείγουσα PCI, καλό είναι να διακόπτουν τη θεραπεία για 24 ώρες (48 ώρες για ασθενείς με εκτροπή νεφρικής λειτουργίας ή σε αυτούς που βρίσκονται υπό αγωγή με νταμπιγκατράνη) (78). Αν ο ασθενής βρίσκεται υπό αγωγή με VKAs, οι Βορειοαμερικανικές οδηγίες προτείνουν μία περίοδο διακοπής με στόχο INR ανάλογο με το σημείο πρόσβασης (< 2 για κερκιδική και < 1,5 για μηριαία προσπέλαση αντίστοιχα), ενώ οι Ευρωπαίοι προτείνουν μία στρατηγική μη διακοπής των VKAs έναντι διακοπής αυτών και γεφύρωσης με ηπαρίνη (78). Όλοι συμφωνούν ότι οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο μπορούν να λάβουν θεραπεία γεφύρωσης με παρεντερική αντιπηκτική αγωγή, αν και σύμφωνα με τις Βορειοαμερικανικές οδηγίες μόνο, η γεφύρωση θα έπρεπε να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας τους (57). Επιπρόσθετη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη πρέπει να χορηγείται όπως στη συνήθη πρακτική για τη διενέργεια της PCI στην κλασσική δοσολογία (70 με 100 U/ kg) στην περίπτωση των NOACs και στη μειωμένη δοσολογία (30 με 50 U/ kg) στην περίπτωση συνέχισης των VKAs. Η μπιβαλιρουδίνη μπορεί επίσης να εξεταστεί ως πιθανή προτίμηση, ειδικά σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, σε εκείνους που παρουσιάζονται με Ο.Σ.Σ. και αν εφαρμοσθεί η μηριαία προσπέλαση. Περισσότερο επιθετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η κανγκρελόρη ή οι αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/ IIIa, γενικά συστήνονται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις αυξημένου, απειλητικού για τη ζωή κινδύνου για ισχαιμικές επιπλοκές ή για καταστάσεις που χρήζουν θεραπείας διάσωσης, αν και η κανγκρελόρη μπορεί να είναι η προτιμότερη από αυτές τις δύο θεραπευτικές στρατηγικές λόγω του μικρότερου χρόνου ημίσειας ζωής (25). Η προ- θεραπεία με κλοπιδογρέλη ενδείκνυται όταν η PCI είναι πολύ πιθανή ή αποφασισμένη (9). Είναι πολύ σημαντικό η ασπιρίνη να χορηγείται στην περιεπεμβατική περίοδο σε όλες τις περιπτώσεις για να μειωθεί ο κίνδυνος πρώιμων θρομβωτικών επιπλοκών που σχετίζονται με τις ενδοπροθέσεις (9).

### 4. Διαστρωμάτωση κινδύνου για θρόμβωση και αιμορραγία

Μετά την καθιέρωση των ενδείξεων για τα OACs και την αντιαίμοπεταλιακή θεραπεία, τα Βορειοαμερικανικά και Ευρωπαϊκά έγγραφα προτείνουν τις αποφάσεις να προσδιορίζει το ζύγισμα του κινδύνου για αθηροθρομβωτικό επεισόδιο και για

μείζονα αιμορραγία εξατομικευμένα για τον εκάστοτε ασθενή (58). Αυτή είναι μια πλευρά ιδιαίτερης πρακτικής σημασίας, διότι μία τέτοια διαστρωμάτωση κινδύνου θα κατευθύνει την θεραπευτική προσέγγιση προς, για παράδειγμα, είτε την DAT, είτε την TAT, είτε την επιλογή ενός διαφορετικού αναστολέα του P2Y12. Το Βορειοαμερικανικό έγγραφο τονίζει ότι ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται από τους ιατρούς σε ποιοτικούς παράγοντες για να οριστεί ο ατομικός κίνδυνος ισχαιμίας και αιμορραγίας για κάθε ασθενή. Από την άλλη, η Ευρωπαϊκή προσέγγιση είναι πιο ποσοτική και βασίζεται σε score κινδύνου τόσο για ισχαιμία, όσο και για αιμορραγία. Πράγματι, για τον αθηροθρομβωτικό κίνδυνο, το Ευρωπαϊκό έγγραφο προτείνει τη χρήση του SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score για την εκλεκτική PCI και του GRACE (Global Registry of Acute Coronary Event) score (με όριο το 140) για PCI στα πλαίσια Ο.Σ.Σ. (58). Επιπρόσθετα, οι ανησυχίες για το θρομβωτικό κίνδυνο βασίζονται στο ανατομικό υπόβαθρο και την κλινική κατάσταση κατά την παρουσίαση του ασθενή, όπως η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στο στέλεχος, εγγύς στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, εγγύς σε διχασμό, τα υποτροπιάζοντα εμφράγματα μυοκαρδίου και η θρόμβωση της ενδοπρόθεσης (58). Επίσης, σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό έγγραφο, αιμορραγικός κίνδυνος μπορεί να εκτιμηθεί με βάση το HAS- BLED (Hypertension, Abnormal Renal/ Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile International Normalized Ratio, Elderly, Drugs/ Alcohol) score (π.χ. >3) με στόχο τη διαλογή των υποψηφίων που χρήζουν πιο τακτικού επανελέγχου και πρώιμης παρακολούθησης και τον εντοπισμό και τη διόρθωση αναστρέψιμων αιμορραγικών παραγόντων. Στη RE-DUAL PCI, το όφελος από την DAT με νταμπιγκατράνη όσον αφορά τη μείωση των αιμορραγικών συμβάντων, σε σύγκριση με την TAT, ήταν ανεξάρτητο από το όριο αιμορραγικού κινδύνου που ορίστηκε από το HAS-BLED score (82). Πρέπει να γίνει δεκτό ότι η προγνωστική πρακτική εφαρμογή των score αιμορραγικού κινδύνου είναι γενικά μέτρια και ότι οι ασθενείς υπό αγωγή με OACs παρουσιάζουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και η περαιτέρω διαστρωμάτωσή τους είναι προβληματική (81). Σε μια μελέτη ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που συνέκρινε διαφορετικά εργαλεία διαστρωμάτωσης του αιμορραγικού κινδύνου, την HEMORR(2)AGGES (Hepatic or Renal Disease, Ethanol Abuse, Malignancy, Older Age, Reduced Platelet Count or Function, Re-Bleeding [διπλασιασμένη], Hypertension, Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk and Stroke), τα scores ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) και HAS-BLED αποδείχθηκαν αδύναμα πρακτικά στην πρόβλεψη οποιασδήποτε κλινικά σχετικής αιμορραγίας, αν και το HAS-BLED score φάνηκε να υπερτερεί των HEMORR(2)HAGES και ATRIA scores (c-indexes: 0.60 vs. 0.55 και 0.50 για HAS-BLED vs. HEMORR(2)AGGES και ATRIA, αντίστοιχα) (65). Παρόμοια ευρήματα καταγράφηκαν και για διάφορα εργαλεία εκτίμησης του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό NOACs (54). Μια πρόσφατη ανεξάρτητη συστηματική ανασκόπηση συμπέρανε ότι το HAS- BLED score παρέχει τη βέλτιστη πρόβλεψη για τον αιμορραγικό κίνδυνο (59). Η προσθήκη πληροφοριών από βιοδείκτες βελτιώνει την εφαρμογή της διάκρισης του αιμορραγικού κινδύνου σε σχέση με το HAS-BLED score αξιοσημείωτα αλλά ακόμη χωρίς ιδιαίτερη ισχύ (c-indexes 0.69 έως 0.71 vs. 0.62 για HAS-BLED για κοόρτες εξωτερικής αξιολόγησης) (60) και δείχνει μη υπεροχή στην κλινική πρακτική στον πραγματικό κόσμο (61). Καθώς δεν υπάρχουν προγνωστικά εργαλεία ακριβείας για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, το ποιοί ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή υπό PCI θα ωφεληθούν περισσότερο ή λιγότερο από τις διαφορετικές αντιθρομβωτικές στρατηγικές πρέπει αποφασίζεται εξατομικευμένα. Η εικόνα 36 παρέχει μια λίστα

προτεινόμενων κριτηρίων υψηλού κινδύνου για ισχαιμία/ θρόμβωση και αιμορραγία από την Ευρωπαϊκή ενημέρωση για την DAPT (80).

| <b>TABLE 2 Criteria of High-Risk Features Tipping the Balance Toward More or Less Intense Antithrombotic Therapy for AF Patients Undergoing PCI</b>  |  |
|--|--|
| <b>Criteria of High Stent-Driven Thrombotic Risk</b>   | <b>Criteria of High Bleeding Risk That Make the Combination of OAC and Antiplatelet Therapy Unfavorable</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior stent thrombosis on adequate antiplatelet therapy</li> <li>• Stenting of the last remaining patent coronary artery</li> <li>• Diffuse multivessel disease especially in diabetic patients</li> <li>• Chronic kidney disease (e.g., creatinine clearance &lt;60 ml/min)</li> <li>• At least 3 stents implanted</li> <li>• Bifurcation with 2 stents implanted</li> <li>• Total stent length &gt;60 mm</li> <li>• Treatment of a chronic total occlusion</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Short life expectancy</li> <li>• Ongoing malignancy with high bleeding potential</li> <li>• Poor expected adherence</li> <li>• Poor mental status</li> <li>• End stage renal failure</li> <li>• Advanced age</li> <li>• Prior major bleeding/prior hemorrhagic stroke</li> <li>• Chronic alcohol abuse</li> <li>• Anemia</li> <li>• Clinically significant bleeding on DAT</li> </ul> |
| <p>Reproduced with permission from Valgimigli et al. (13).<br/>Abbreviations as in Table 1.</p>  |  |

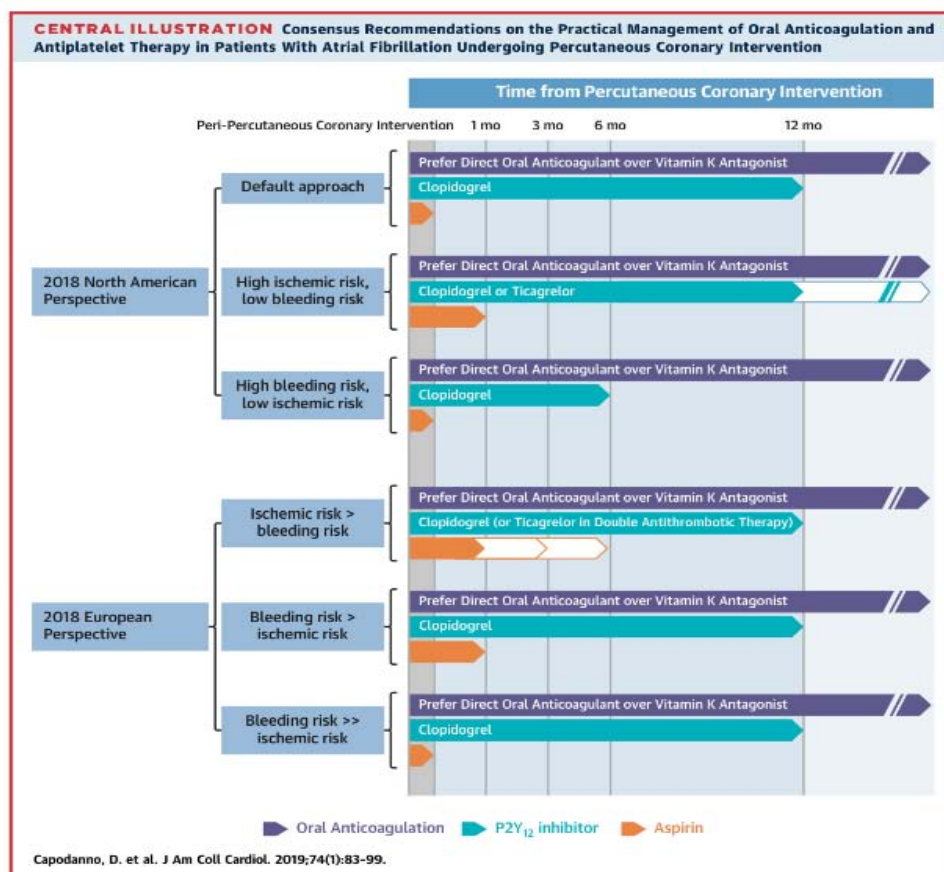
Εικόνα 36

## 5. Επιλογή και διάρκεια αντιθρομβωτικών στρατηγικών μετά από PCI

Για να επιλεγεί η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε έναν ασθενή με κοιλιακή μαρμαρυγή που υπεβλήθη σε PCI, οι ιατροί έρχονται αντιμέτωποι με κάποια βασικά ερωτήματα. Αναφορικά με τον τύπο της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, που αποτελεί και το πρώτο ερώτημα, τόσο τα Βορειοαμερικανικά όσο και τα Ευρωπαϊκά έγγραφα συμφωνούν με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/ AHA/ HRS και ESC (8) ότι, επί απουσίας αντενδείξεων, τα NOACs πρέπει να προτιμώνται έναντι των VKAs λόγω του χαμηλότερου κινδύνου αιμορραγίας, παράμετρος ιδιαίτερα σημαντική (62). Μια ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών που χρησιμοποίησε ως μέτρο τη διαφορά κινδύνου όσον αφορά το καθαρά κλινικό αποτέλεσμα, βασιζόμενη στα δεδομένα των μελετών PIONEER-AF PCI και RE-DUAL PCI, απέδειξε ότι τόσο η αγωγή με ριβαροξαμπάνη, όσο και αυτή με νταμπιγκατράνη είναι ευνοϊκότερες σε σύγκριση με το συνδυασμό VKA μαζί με DAPT (64). Πράγματι, η εναλλακτική της διατήρησης του VKA είναι πρακτικά πιο προβληματική, διότι η διατήρηση του INR χρειάζεται τροποποιήσεις (π.χ. τιμές μεταξύ 2,0 και 2,5) κατά την TAT (63). Στην έρευνα AUGUSTUS, η μέση επί τοις εκατό ποσοστιαία διάρκεια που το INR ήταν κάτω από 2 ήταν 23% (77). Επίσης, στην ίδια μελέτη, το όφελος στην ασφάλεια της αγωγής με NOAC έναντι της αγωγής με VKA, αναδείχθηκε στην κορυφή των προβληματισμών όσον αφορά τη χρήση της ασπιρίνης, έναντι της μη χρήσης αυτής (77). Έτσι, η αλλαγή από αγωγή με έναν VKA σε μια με ένα NOAC αποτελεί μια



λογική προσέγγιση για να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Πάντως οι VKAs παραμένουν η μόνη ενδεικνύμενη θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς και μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες και είναι μία γενικά περισσότερο αποδεκτή προσέγγιση σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική νόσο τελικού σταδίου, αν και όσον αφορά την τελευταία, πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα NOACs πιθανώς να υπερέχουν της βαρφαρίνης (67).



Εικόνα 37

Το δεύτερο ερώτημα διαπραγματεύεται τη διάρκεια της TAT (Εικόνα 37). Αυτή εκτείνεται από πολύ βραχεία (π.χ. μέχρι αμέσως μετά επιτυχή PCI) έως παρατεταμένη (π.χ. 6 μήνες), ανάλογα με τις διάφορες κλινικές περιπτώσεις. Είναι αξιοσημείωτο ότι τόσο οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 των ACC/ AHA/ HRS για την κολπική μαρμαρυγή, όσο και του 2018 της ESC για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου, που δημοσιεύτηκαν πριν τη μελέτη AUGUSTUS, συστήνουν τη DAT ως εναλλακτική της TAT για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας με ένδειξη Ια, αλλά στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αυτή η ένδειξη περιορίζεται προς το παρόν για ασθενείς με εξ' αρχής αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (8). Οι Βορειοαμερικανοί ειδικοί συνιστούν την DAT και επομένως τη διατήρηση της ασπιρίνης στην περιεπεμβατική περίοδο και κατά τη νοσηλεία. Αυτή η λογική καθιέρωσης της DAT βασίζεται στα αποτελέσματα των τριών μελετών που ήταν διαθέσιμες κατά τη διάρκεια της δημοσίευσης που παρουσίασαν μεγαλύτερη ασφάλεια σε σύγκριση με την TAT (7, 33). Είναι

αξιοσημείωτο το ότι όλες οι μελέτες που δοκίμασαν την πρόωμη διακοπή της ασπιρίνης (π.χ. προ του εξιτηρίου από το νοσοκομείο) βασίζονται στην παρατήρηση ότι τα περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα λαμβάνουν χώρα μέσα στον πρώτο μήνα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, λόγω περιεπεμβατικών παραγόντων και της χρήσης πολλαπλών αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Το υψηλό επίπεδο της αιμορραγίας πρώιμα μετά την PCI, επίσης, επιβεβαιώθηκε στις πιο πρόσφατες μελέτες, ειδικά στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι ασθενείς βρίσκονταν ακόμη σε αγωγή με ασπιρίνη (6-10). Όμως το Βορειοαμερικανικό έγγραφο υποστηρίζει ότι η TAT έως και ένα μήνα μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς που έχουν υψηλό ισχαιμικό θρομβωτικό και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Αντίθετα, το Ευρωπαϊκό έγγραφο υποστηρίζει αυτήν την προσέγγιση μόνο σε ασθενείς που εμφανίζουν αιμορραγικό κίνδυνο υψηλότερο του ισχαιμικού τους κινδύνου, ενώ όλες οι άλλες περιπτώσεις ασθενών πρέπει να λάβουν για ένα μήνα TAT ή ακόμη και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (3 έως 6 μήνες), αν ο θρομβωτικός κίνδυνος υπερέχει του αιμορραγικού (ένδειξη IIa στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου (9)). Αυτές οι διαφορές των εγγράφων αντιπαράθεσης πιθανώς αντανακλούν τη διαφορετική βαρύτητα που έδωσαν οι δυο ομάδες ειδικών στα ευρήματα των ερευνών PIONEER-AF PCI και RE-DUAL PCI, με τους Βορειοαμερικανούς να βασίζονται περισσότερο σε τέτοια δεδομένα κλινικών μελετών σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους. Τα αποτελέσματα της έρευνας AUGUSTUS, σε συνδυασμό με εκείνα των υπολοίπων ερευνών, πιθανότατα θα επηρεάσουν τις μελλοντικές συστάσεις και θα συμφιλιώσουν τις απόψεις των Βορειοαμερικανών και Ευρωπαίων ειδικών που διαφωνούν κυρίως για τη διάρκεια της TAT. Περαιτέρω αναλύσεις της AUGUSTUS, για την οποία υπερτερεί σταθερά η DAT, ανεξάρτητα από τον αρχικό κίνδυνο των ασθενών (π.χ. χωρίς αξιοσημείωτη αλληλεπίδραση ανάμεσα στις πολλαπλές υποομάδες) θα ενημερώσουν επίσης καλύτερα τους ιατρούς όπως επίσης και θα προωθήσουν την ανάπτυξη των συστάσεων των κατευθυντήριων οδηγιών (77). Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι αυτές οι συστάσεις αναφέρονται ουσιαστικά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό NOACs. Πράγματι, μόνο η μελέτη WOEST εξετάζει την επίδραση της διακοπής της ασπιρίνης σε ασθενείς υπό VKAs που δεν είναι κατάλληλοι για NOACs.

Το τρίτο ερώτημα αφορά την επιλογή του αντιαιμοπεταλιακού, το οποίο πρόκειται να διακοπεί κατά τη μετάβαση από TAT σε DAT. Η αντιπαράθεση ανάμεσα στα Βορειοαμερικανικά και Ευρωπαϊκά έγγραφα βασίζεται στο ότι ο αναστολέας του P2Y12 θα έπρεπε να χρησιμοποιείται χωρίς την ασπιρίνη. Αυτή η σύσταση βασίζεται στην ισχυρά καθιερωμένη παρατήρηση ότι, μετά την PCI η χρήση του αναστολέα του P2Y12 είναι απαραίτητη για την πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών (79). Αυτό προτείνεται παρά το γεγονός ότι μια μερίδα των ασθενών παρουσιάζουν ποικιλομορφία στην ουσιαστική ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη (56). Ωστόσο, αυτό το χαρακτηριστικό φαρμακοδυναμικής δε φάνηκε να ενθαρρύνει μια αύξηση των ισχαιμικών καταληκτικών σημείων σε μια μεγάλη άμεση σύγκριση με την ασπιρίνη, στην οποία η κλοπιδογρέλη φάνηκε πραγματικά να είναι ανώτερη στη μείωση των ισχαιμικών συμβάντων και επίσης είχε ένα ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας (π.χ. λιγότερες νοσηλείες για αιμορραγίες γαστρεντερικού) (25). Πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε δοσολογία ασπιρίνης της τάξης των 325 mg. Πράγματι, ο ρόλος- 'κλειδί' που διαδραματίζουν τα σήματα που εκπέμπονται από τους υποδοχείς P2Y12 κατά την τροποποίηση της θρομβωτικής διαδικασίας, υποστηρίζει τη διατήρηση-μη διακοπή ενός παράγοντα που αναστέλλει αυτό το μονοπάτι (10). Μεγάλης σημασίας είναι,

επίσης, η συνέργια στην τροποποίηση της δημιουργίας θρόμβου, όταν ένας αναστολέας του P2Y12 συνδυάζεται με ένα από του στόματος αντιπηκτικό (29).

Το τέταρτο ερώτημα αναφέρεται στη δοσολογία των NOACs στη συνδυασμένη θεραπεία, είτε σε TAT, είτε σε DAT. Στην περίπτωση των TAT, και τα δυο έγγραφα συστήνουν τη χρήση των εγκεκριμένων δόσεων που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στις θεμελιώδεις έρευνες για την κολπική μαρμαρυγή, με τροποποίηση-ελάττωση της δοσολογίας ανάλογα με την αντίστοιχη ένδειξη (π.χ. εξαιτίας μειωμένης νεφρικής κάθαρσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο). Σχετικά με την νταμπιγκατράνη, το Βορειοαμερικανικό σύμφωνο συστήνει τη χρήση υψηλότερης δοσολογίας της τάξης των 150 mg σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο, κάτι που έρχεται σε συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 από τους ACC/ AHA/ HRS για την κολπική μαρμαρυγή, όπου η νταμπιγκατράνη των 150 mg έχει ένδειξη Ια, επίπεδο τεκμηρίωσης Β (57). Το Ευρωπαϊκό σύμφωνο, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 από την ESC για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου, προτείνει τη χρήση των 110 mg δυο φορές την ημέρα για την περίπτωση της TAT (COR Ια, LOE C) και των 150 mg δυο φορές ημερησίως για την DAT (COR Ιβ, LOE Β), για περιορισμό της πιθανότητας θρομβωτικού κινδύνου με τη χαμηλότερη δόση (57). Αν χρησιμοποιηθεί η ριβαροξαμπάνη, η δόση των 15 mg μια φορά καθημερινά (π.χ. παρά των 20 mg μια φορά καθημερινά που δοκιμάστηκε στη βασική έρευνα για την κολπική μαρμαρυγή) θεωρείται μια λογική επιλογή από την ESC στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου και σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης PIONEER- AF PCI (COR Ια, LOE Β στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 από τους ACC/ AHA/ HRS, COR Ιβ, LOE Β, στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 από την ESC για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου) (9). Αφού διακοπεί η χορήγηση του αναστολέα του P2Y12, πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση των OACs στην πλήρη δοσολογία για πρόληψη εγκεφαλικού. Έτσι, αν μια μειωμένη δόση ριβαροξαμπάνης (π.χ. 15 mg μια φορά καθημερινά, 10 mg μια φορά καθημερινά για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία) χρησιμοποιούνταν, είναι σημαντικό να συνεχιστεί η πλήρης συνιστώμενη δοσολογία (20 mg μία φορά καθημερινά, 15 mg για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία) μετά τη μείωση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (58, 78).

Το πέμπτο ερώτημα διαπραγματεύεται την επιλογή του αναστολέα του P2Y12. Σε αυτήν την κατηγορία, η κλοπιδογρέλη πρέπει να θεωρείται ως ο παράγοντας πρώτης επιλογής. Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόλη είναι εγκεκριμένοι για ασθενείς με Ο.Σ.Σ. και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση τους σε συνδυασμό με OAC (5). Τα δεδομένα για την πρασουγρέλη σε TAT με VKA δεν είναι ενθαρρυντικά εξαιτίας του μη αποδεκτά υψηλού κινδύνου αιμορραγίας (68). Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 από την ESC για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου επισήμως αντιτίθενται στη χρήση τόσο της πρασουγρέλης, όσο και της τικαγρελόλης σε συνδυασμό με OAC (COR ΙΙΙ, LOE C), ενώ και οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 από τις ACC/ AHA/ HRS για την κολπική μαρμαρυγή συστήνουν την κλοπιδογρέλη σε TAT με COR Ια, LOE Β. Πράγματι, στην PIONEER-AF PCI, η χρήση τόσο της πρασουγρέλης, όσο και της τικαγρελόλης επιτράπηκε αλλά ο αριθμός των ασθενών που πραγματικά έλαβαν αυτές τις ουσίες ήταν πολύ μικρός (2% έως 4%) (33). Στην RE-DUAL PCI, η τικαγρελόλη χρησιμοποιήθηκε στο 12% των ασθενών, ενώ παρέχονται παράλληλα κάποιες σημαντικές πληροφορίες για την επίδραση της

θεραπευτικής δράσης, αν και χωρίς ιδιαίτερη στατιστική ισχύ. Συγκεκριμένα, αν και καμιά στατιστική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ του θεραπευτικού αποτελέσματος των δυο θεραπευτικών δόσεων της νταμπιγκατράνης και της χρήσης της κλοπιδογρέλης ή της τικαγρελόλης όσον αφορά την DAT, τα απόλυτα ποσοστά των αιμορραγιών ήταν υψηλότερα όταν η τικαγρελόλη χρησιμοποιήθηκε σε TAT σε σύγκριση με την DAT (35). Με βάση αυτά τα ευρήματα, σε ασθενείς που διατρέχουν χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο (ειδικά οι νεώτεροι ασθενείς) και υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο (π.χ. Ο.Σ.Σ., διαβήτης, περίπλοκη PCI), η χρήση της τικαγρελόλης σε συνδυασμό με ένα NOAC αποτελεί μια πιθανή επιλογή (78). Στην AUGUSTUS, η χρήση της τικαγρελόλης και της πρασουγρέλης ήταν επίσης χαμηλή (77). Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να αναδεικνύουν την κλιμακούμενη θεραπεία με αναστολείς του P2Y12 μεταξύ ασθενών με ανεπαρκή απάντηση στην κλοπιδογρέλη, όπως επίσης και δε συστήνονται έλεγχοι ρουτίνας για τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, ούτε γενετικοί έλεγχοι για τον καθορισμό της απάντησης στην κλοπιδογρέλη, η χρήση της τικαγρελόλης θα μπορούσε να εξεταστεί σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη ή μετά την εκδήλωση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας του φαρμάκου (12).

Τέλος, ένα έκτο ερώτημα πραγματεύεται τη βέλτιστη διαχείριση στους 12 μήνες από την έναρξη της PCI, όταν ο ασθενής βρίσκεται πλέον υπό DAT εκτός και αν ο αναστολέας του P2Y12 έχει διακοπεί νωρίτερα, όπως προτείνεται τόσο από το Βορειοαμερικανικό, όσο και από το Ευρωπαϊκό σύμφωνο σε ασθενείς με πολύ υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Ιδανικά, οι ασθενείς θα έπρεπε να συνεχίσουν μόνο το OAC, με βάση τις ενδείξεις και τα δεδομένα παρατήρησης που δείχνουν ότι σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (π.χ. πάνω από ένα έτος χωρίς οξεία συμβάντα), η προσθήκη ή συγχορήγηση ενός αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα με ένα OAC προκαλεί επιπλέον αιμορραγίες, χωρίς επιπλέον προστασία για τα ισχαιμικά επεισόδια σε σύγκριση με ένα OAC μόνο του (69, 76). Αυτή η προσέγγιση είναι έγκυρη, εκτός αν προεξάρχουν προβληματισμοί για το θρομβωτικό κίνδυνο, οπότε και προτείνεται η συνέχιση της DAT σε μια εξατομικευμένη προσέγγιση (Εικόνα 25). Σύμφωνα με το Βορειοαμερικανικό σύμφωνο, η επιλογή της ουσίας της SAPT που αφορά τη χρήση μετά το ένα έτος (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) βρίσκεται στη διακριτική ικανότητα του θεράποντος ιατρού, αν και φαίνεται λογικό να διατηρείται ο ίδιος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που ήδη λάμβανε ο ασθενής (57). Μετά τη διακοπή της SAPT, τα NOACs θα έπρεπε να συνεχίζονται σε πλήρη δοσολογία πρόληψης εγκεφαλικού, όπως περιγράφεται στο παραπάνω κείμενο. Καθώς η νεφρική λειτουργία είναι δυναμική, θεωρείται φρόνιμο να επανελέγχεται η νεφρική λειτουργία πριν την αλλαγή της δοσολογίας ή πριν τη διακοπή της SAPT. Η μελέτη OAC- ALONE (Optimizing Antithrombotic Care in Patients With Atrial fibrillation and Coronary stent), μια έρευνα που αρχικά σχεδιάστηκε να συμπεριλάβει 2.000 ασθενείς σε 12 μήνες αλλά τερματίστηκε πρόωρα, μετά την είσοδο 696 ασθενών σε 38 μήνες, δεν καθιέρωσε τη μη κατωτερότητα των OACs μόνων τους έναντι του συνδυασμού OAC και SAPT σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο μετά το ένα έτος από τη διενέργεια της PCI (72). Παρόλα αυτά, επειδή η είσοδος των ασθενών διακόπηκε πρόωρα, αυτή η μελέτη δεν πρέπει να θεωρείται συμπερασματική. Στο ίδιο αντικείμενο, η μελέτη AFIRE (Atrial Fibrillation and Ischemic Events With Rivroxaban in Patients With Stable Coronary Artery Disease Study) (N = 2.200) εξελίσσεται στην Ιαπωνία για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μονοθεραπείας με το NOAC

ριβαροξαμπάνη έναντι του NOAC μαζί με SAPT σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ένα χρόνο ή περισσότερο μετά τη διενέργεια PCI (NCT026422419), ενώ η Γαλλική μελέτη AQUATIC (Assessment of Quitting versus Using Aspirin Therapy In patients treated with oral anticoagulation for atrial fibrillation and with stabilized Coronary artery disease) (currently unregistered on clinicaltrials.gov) θα ερευνησει, σε υψηλού κινδύνου σταθεροποιημένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI που χρειάζονται OAC για κολπική μαρμαρυγή, την ανωτερότητα της DAT με ασπιρίνη και OAC σε πλήρη δοσολογία για 24 έως 48 μήνες έναντι placebo και OAC σε πλήρη δοσολογία μόνο του, όσον αφορά μία σύνθεση καταληκτικών σημείων που περιλαμβάνει καρδιαγγειακή θνητότητα, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, στεφανιαία επαναγγείωση, συστηματική εμβολή και οξεία ισχαιμία άκρου (57).

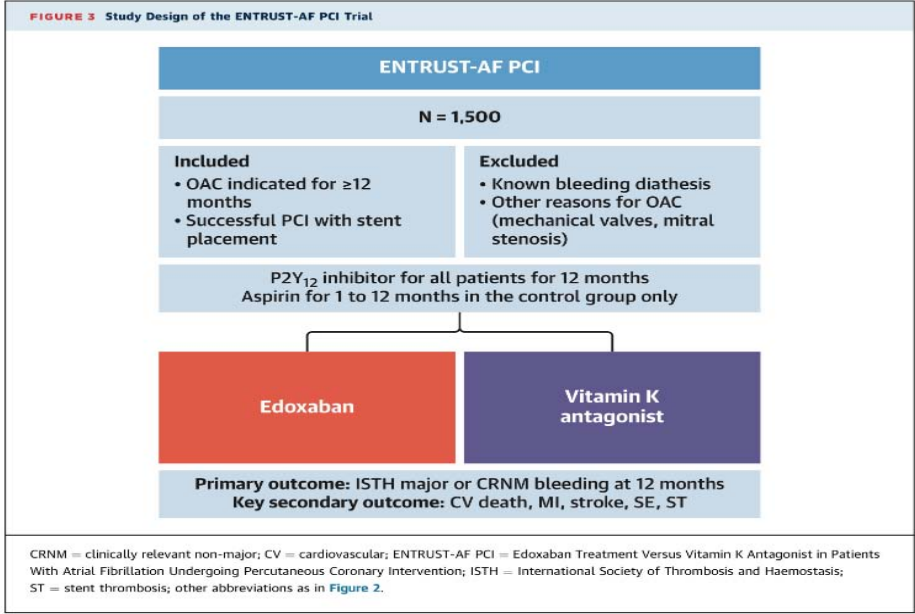
## **6. Άλλες στρατηγικές αποφυγής αιμορραγίας**

Τόσο το Βορειοαμερικανικό, όσο και το Ευρωπαϊκό έγγραφο συμφωνίας συστήνουν τη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε όλους τους συνδυασμούς OAC με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (6, 75). Επιπρόσθετα, η δράση της αντιθρομβωτικής αγωγής πιθανώς να ενισχύεται από τη συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και γι' αυτό η τελευταία πρέπει να αποφεύγεται.

## **7. Μελέτες υπό εξέλιξη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI**

Η μελέτη ENTRUST- AF PCI (Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention) αναμένεται να ολοκληρώσει σύντομα τις μελέτες για NOAC σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που χρήζουν αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (Εικόνα 38) (74). Η εντοξαμπάνη σε δοσολογία 60 mg μια φορά καθημερινά, θα δοκιμαστεί έναντι της TAT με VKA σε περίπου 1.500 ασθενείς όσον αφορά ένα πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορισμένο από τη Διεθνή Κοινότητα της Θρόμβωσης και Αιμόστασης, τη μείζονα ή κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία. Άλλη μια έρευνα που εστιάζει στην ασφάλεια αναφορικά με την αιμορραγία ονομάζεται APPROACH- ACS- AF (Apixaban vs. PhenRocoumon in Patients With ACS and AF) (NCT02789917), συγκρίνει την DAT με απιξαμπάνη έναντι της TAT με VKA, ενώ δυο ακόμη τυχαιοποιημένες μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη στην Κίνα. Η έρευνα COACH- AF PCI (Dabigatran Versus Warfarin With NVAF Who Undergo PCI) (NCT03536611)

είναι μια ανοιχτού τύπου, τυχαιοποιημένη μελέτη σχεδιασμένη να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός μήνα TAT ακολουθούμενη από DAT με νταμπιγκατράνη έναντι ενός μήνα TAT ακολουθούμενη από DAT με βαρφαρίνη σε Κινέζους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI. Αυτή η μελέτη θα εξετάσει αν το όφελος ανωτερότητας από τις διερευνούμενες στρατηγικές προκύπτει από τη χρήση της νταμπιγκατράνης έναντι ενός VKA ή της DAT έναντι της TAT, ερώτημα που έμεινε αναπάντητο από την RE-DUAL PCI. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο θα είναι ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση κλινικά σχετικής αιμορραγίας, όπως αυτή θα έχει οριστεί από τον Ακαδημαϊκό Ερευνητικό Συνεταιρισμό Αιμορραγίας (βαθμολόγηση 2 έως 5) (57). Άλλη μια πολυκεντρική έρευνα (NCT03234114) θα συμπεριλάβει 800 ασθενείς με Ο.Σ.Σ υπό PCI, οι οποίοι θα λάβουν 12 μήνες DAT με νταμπιγκατράνη 100 mg δυο φορές καθημερινά και τικαγρελόλη ή κλοπιδογρέλη έναντι TAT με βαρφαρίνη, τυχαιοποιημένοι για 1 έως 6 μήνες και θα ακολουθήσει DAT με βαρφαρίνη και κλοπιδογρέλη για έως και 12 μήνες. Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο θα είναι μια σύνθεση από θνητότητα κάθε αιτίας, μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου, μη προγραμματισμένη επαναγγείωση, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μείζονα αιμορραγία. Η Ιαπωνική μελέτη SAFE-AF (SAFety and Effectiveness trial of Apixaban use in association with dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention) θα συγκρίνει 1 μήνα έναντι 6 μηνών υπό DAPT σε συνδυασμό με απιξαμπάνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε εμφύτευση DES (70). Τέλος, η υπό εξέλιξη έρευνα MASTER DAPT (Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen), που τυχαιοποιεί περίπου 4.300 υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε εμφύτευση DES σε μια σύντομη έναντι της κλασσικής διάρκειας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, θα συμπεριλάβει μία επαρκή ομάδα ασθενών με ταυτόχρονη ένδειξη για OAC (71).



**Εικόνα 38**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII**

### **Σύνοψη Διατριβής/Synopsis**

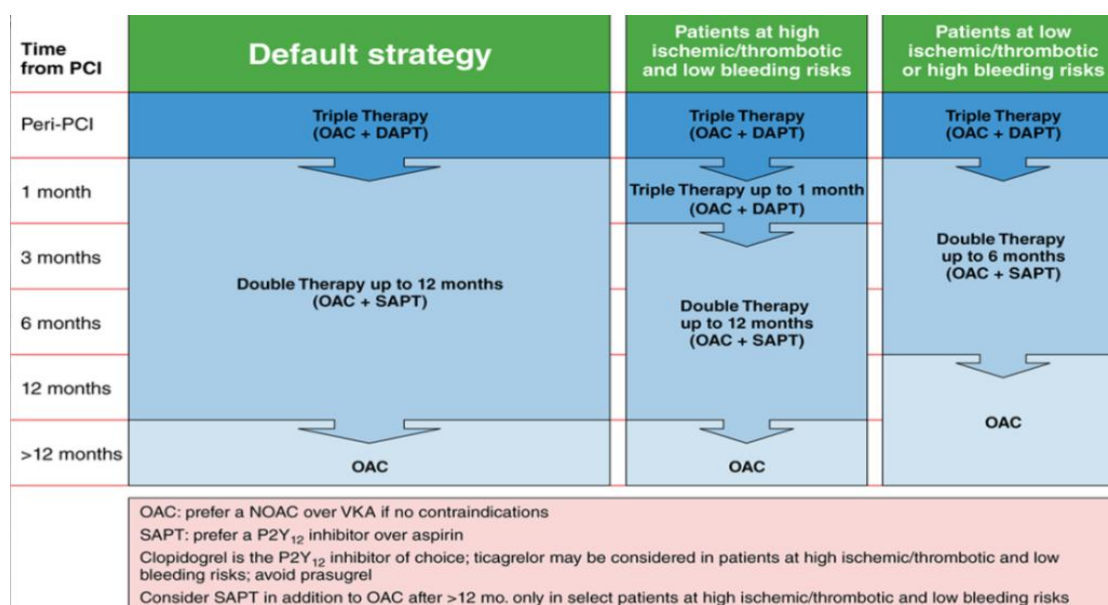


Όταν η PCI διενεργείται στα πλαίσια κολπικής μαρμαρυγής, οπότε και η χρήση OAC είναι απαραίτητη για την πρόληψη του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων, απαιτεί τη χρήση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για την πρόληψη του κινδύνου θρόμβωσης του stent. Σύμφωνα με το σύγχρονο πρότυπο, ο συνδυασμός ενός OAC με την DAPT (τυπικά κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη), μια στρατηγική γνωστή ως TAT, θα έπρεπε να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερη ή ακόμη και να αποφεύγεται (73). Παρόλα αυτά, υπάρχουν διαφορετικές απόψεις σε Ευρώπη και Αμερική όσον αφορά το πότε και σε ποιους ασθενείς θα έπρεπε να ξεκινήσει η SAPT. Η Βορειοαμερικανική οπτική προτείνει ότι η TAT θα έπρεπε να χρησιμοποιείται ενδονοσοκομειακά αλλά σύντομα να μετατρέπεται σε DAT με OAC και κλοπιδογρέλη για 6 έως 12 μήνες, ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο και έπειτα μόνο OAC, στις περισσότερες περιπτώσεις. Παράλληλα, η Ευρωπαϊκή οπτική προτείνει ότι η TAT πρέπει να διακόπτεται κατά το εξιτήριο, σε 1 μήνα ή σε 3 με 6 μήνες ανάλογα με τους προβληματισμούς γύρω από την ισορροπία μεταξύ του εξατομικευμένου θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου (57). Πράγματι, πιθανώς οι μελλοντικές συστάσεις να επηρεαστούν από τα αποτελέσματα των ερευνών ENTRUST-AF και AUGUSTUS, φέρνοντας ενδεχομένως σε συμφωνία τους Βορειοαμερικανούς και Ευρωπαίους ειδικούς που διαφωνούν κυρίως στη διάρκεια της TAT. Αρκετές στρατηγικές για την αποφυγή αιμορραγιών, επίσης, προτείνονται για τη μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών τόσο της TAT, όσο και της DAT. Τυχαίοι αποδείξεις ότι μια αγωγή με DAT και OAC παρέχει καλύτερη ασφάλεια σε σύγκριση με TAT και VKA παρέχονται μέσα από τρεις έρευνες με την νταμπιγκατράνη, τη ριβαροξαμπάνη και την απιξαμπάνη. Περαιτέρω αποδείξεις αναμένονται σύντομα με τη μελέτη της εντοξαμπάνης. Αν και η στρατηγική της DAT έχει σαφώς αποδείξει μια μείωση στις αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς κάποιο προφανές κόστος στην αποτελεσματικότητα, καμιά από τις έρευνες δεν είχε αρκετή στατιστική ισχύ για ισχαιμικά συμβάντα. Δεδομένου ότι υπάρχει μικρή πιθανότητα περαιτέρω ερευνών μεγάλης κλίμακας για την αποτελεσματικότητα, κάποιες μετα-αναλύσεις των διαθέσιμων δεδομένων βασισμένες σε ασθενείς θα ήταν πραγματικά χρήσιμες σε αυτό το επίπεδο.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της ανάλυσης υποστηρίζουν τη χρήση πλήρους δοσολογίας των NOACs (νταμπιγκατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως ή απιξαμπάνη 5 mg δυο φορές ημερησίως) ή τη ριβαροξαμπάνη σε δοσολογία 15 mg μία φορά ημερησίως στους περισσότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υφίστανται Ο.Σ.Σ. ή υποβάλλονται σε PCI. Όμως, μία αρχική περίοδος σε TAT μπορεί να παρέχει καλύτερη προστασία από τα υποτροπιάζοντα ισχαιμικά συμβάντα στην πρώιμη φάση μετά το Ο.Σ.Σ. ή την PCI σε πολλούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ειδικά σε εκείνους με αυξημένο κίνδυνο για υποτροπιάζοντα ισχαιμικά γεγονότα. Περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα για να καθοριστεί ο βέλτιστος χρόνος διακοπής της ασπιρίνης και για τη χρήση αναστολέων του P2Y12 διαφορετικών από την κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με το OAC.

Από τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα από μελέτες και μεταanalύσεις δεδομένα, φαίνεται να μην έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η βέλτιστη επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς με Ο.Σ.Σ./ που υποβάλλονται σε PCI και χρήζουν ταυτόχρονα αντιπηκτικής αγωγής λόγω αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου. Ενώ έχει ανευρεθεί καλή συσχέτιση στη χρήση των NOACs έναντι των VKAs όσον αφορά τη θρομβοπροφύλαξη και τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, αλλά και στη διακοπή της ασπιρίνης και λήψη DAT

έναντι συνέχισης αυτής σε TAT για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα όσον αφορά τις μείζονες αιμορραγίες, παραμένει μια τάση για υποτροπιάζοντα ισχαιμικά συμβάντα και θρόμβωση των ενδοπροθέσεων κατά την πρώιμη φάση μετά τη διενέργεια PCI/ το Ο.Σ.Σ. στους ασθενείς που έλαβαν πρώιμα DAT. Αυτή η τάση για ισχαιμικά-θρομβωτικά συμβάντα στους ασθενείς υπό DAT αντανακλάται και στην πιο φειδωλή και πιστή στις μέχρι τώρα κατευθυντήριες οδηγίες των Ευρωπαϊκών στάση που συστήνουν TAT για τουλάχιστον τις ημέρες ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και συνέχισης αυτής είτε για ένα, είτε για τρεις μέχρι έξι μήνες, ανάλογα με τον εξατομικευμένο αιμορραγικό κίνδυνο του κάθε ασθενή (Εικόνα 39). Αντίθετα, οι Βορειοαμερικάνοι συστήνουν η χορήγηση της TAT να περιορίζεται ενδονοσοκομειακά και να μετατρέπεται όσο νωρίτερα σε DAT με OAC και αναστολέα του P2412 κλοπιδογρέλη για έξι μέχρι δώδεκα μήνες ανάλογα με τον εατομικευμένο αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενή και έπειτα σε μονοθεραπεία με OAC. Οι δυο μεριές του Ατλαντικού πιθανώς να έρθουν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των μελετών ENTRUST-AF και AUGUSTUS.

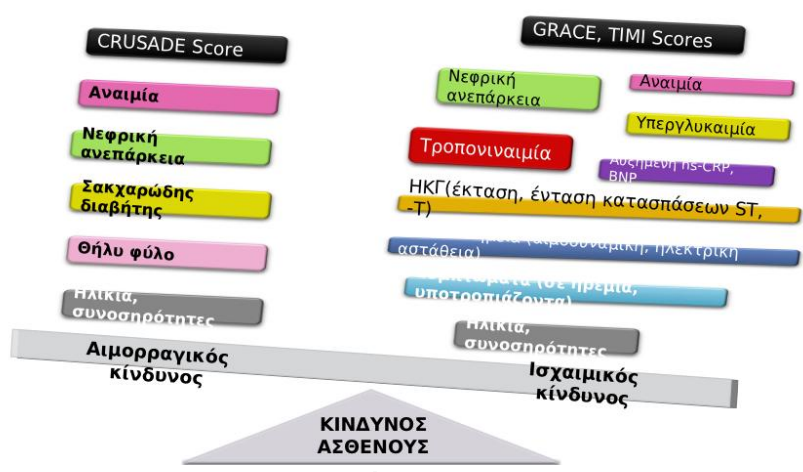


Εικόνα 39

Επομένως, η προσέγγιση για την επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο που υποβάλλονται σε PCI/ υφίστανται Ο.Σ.Σ. προς το παρόν πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να βασίζεται στη διαστρωμάτωση κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια/ ισχαιμικά επεισόδια και στην εκτίμηση της αιμορραγικής διάθεσης και ιδίως για μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (Εικόνα 40). Προς αυτήν την κατεύθυνση, μπορεί να βοηθήσουν τα διάφορα υπάρχοντα scores (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC, HAS-BLED κλπ) (Εικόνα 41), αλλά σίγουρα πρέπει να είναι πολύπλευρη η αντιμετώπιση και να συνεκτιμώνται επιπρόσθετοι παράγοντες όπως είναι η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή κατά τη νοσηλεία του, κάποιες σημαντικές εργαστηριακές τιμές και η κινητικότητα αυτών, η κλινική κατάσταση ενδονοσοκομειακά, το ατομικό ιστορικό για θρομβοεμβολική νόσο-ισχαιμικές

εκδηλώσεις από όλα τα συστήματα, η πολυπλοκότητα των ενδοστεφανιαίων βλαβών και ο βαθμός επιτυχούς τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης, το ατοικό ιστορικό αιμορραγικών εκδηλώσεων – η αιμορραγική προδιάθεση του ασθενή και οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακής νοσηρότητας-θνητότητας, όπως επίσης και κάθε λοιπή συννοσηρότητα.

## ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ



Εικόνα 40

CRUSADE Bleeding Score

| Predictor                                 | Score |
|---|-------|
| Baseline haematocrit, %                   |       |
| <31                                       | 9     |
| 31–33.9                                   | 7     |
| 34–36.9                                   | 3     |
| 37–39.9                                   | 2     |
| ≥40                                       | 0     |
| Creatinine clearance, <sup>a</sup> mL/min |       |
| ≤15                                       | 39    |
| >15–30                                    | 35    |
| >30–60                                    | 28    |
| >60–90                                    | 17    |
| >90–120                                   | 7     |
| >120                                      | 0     |
| Heart rate (b.p.m.)                       |       |
| ≤70                                       | 0     |
| 71–80                                     | 1     |
| 81–90                                     | 3     |
| 91–100                                    | 6     |
| 101–110                                   | 8     |
| 111–120                                   | 10    |
| ≥121                                      | 11    |
| Sex                                       |       |
| Male                                      | 0     |
| Female                                    | 8     |
| Signs of CHF at presentation              |       |
| No  | 0     |
| Yes                                       | 7     |
| Prior vascular disease <sup>b</sup>       |       |
| No  | 0     |
| Yes                                       | 6     |
| Diabetes mellitus                         |       |
| No  | 0     |
| Yes                                       | 6     |
| Systolic blood pressure, mmHg             |       |
| ≤90                                       | 10    |
| 91–100                                    | 8     |
| 101–120                                   | 5     |
| 121–180                                   | 1     |
| 181–200                                   | 3     |
| ≥201                                      | 5     |



Εικόνα 41

Επιπρόσθετα, η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να επιλέγεται με βάση, εκτός των παραπάνω, και με τα χαρακτηριστικά των ίδιων των ουσιών. Έτσι, καλό είναι να

υπάρχει πλάνο και ενδονοσοκομειακό πρωτόκολλο, όσον αφορά την περιεπεμβατική διαχείριση-τροποποίηση των αγωγών. Σημαντικό σημείο είναι η ανάγκη γεφύρωσης για τη διενέργεια PCI σε ασθενείς που λαμβάνουν NOACs, καθώς η μέχρι στιγμής σύσταση είναι η διακοπή των NOACs προεπεμβατικά, κάτι που δεν είναι απαραίτητο σε ασθενείς υπό VKAs. Οι ασθενείς που λαμβάνουν VKAs μπορούν να υποβληθούν με ασφάλεια στην PCI χωρίς ανάγκη επιπλέον αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη κατά την PCI. Αυτό το σημείο είναι μέχρι στιγμής σκοτεινό και αδιευκρίνιστο, όσον αφορά τη NOACs και αναμένεται η διαλεύκανσή του σε μελλοντικές κλινικές μελέτες.

Τέλος, νεότεροι αναστολείς του P2412 που μέχρι τώρα δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς, πιθανώς να επιτρέπουν με μεγαλύτερη ασφάλεια την πρόιμη χρήση της DAT σε συνδυασμό με ένα OAC και να μηδενίσουν αυτήν τη μικρή-μη σημαντική τάση για υποτροπή των ισχαιμικών-θρομβωτικών συμβάντων που μέχρι στιγμής έχει παρατηρηθεί. Αναμένονται μεγάλες RCTs προς αυτήν την κατεύθυνση που πιθανώς θα καθιερώσουν με ασφάλεια την ελαχιστοποίηση της χρήσης της TAT και θα αποτελέσουν τη λύση για ιδιαίτερα ευπαθείς ομάδες ασθενών που χρήζουν θρομβοπροφύλαξης και αντισχαιμικής αγωγής αλλά διατρέχουν ιδιαίτερα αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

## Βιβλιογραφία

1. **Τούσουλης Δ.** "Καρδιολογία". Π.Χ. Πασχαλίδης: Αθήνα, 2016:279-301, 303-326, 327-404, 631-644.
2. **Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.** "Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association". *Circulation* 2018; 137:e67-492.
3. **Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS.** "Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making". *Thromb Haemostasis* 2017; 117:1230-99.
4. **Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J.** "Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease-double trouble". *Adv Med Sci* 2018;63:30-5.
5. **Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ.** "Dual antiplatelet therapy: appraisal of the ACC/AHA and ESC focused updates". *J Am Coll Cardiol* 2018;72:103-19.
6. **Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al.** "ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents". *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051-66.
7. **Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman JP et al.** "Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an openlabel, randomised, controlled trial". *Lancet* 2013;381:1107-15.
8. **January CT, Wann LS, Calkins H, et al.** "2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation". *J Am Coll Cardiol* 2019 Jan 21 [E-pub ahead of print].
9. **Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.** "2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization". *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
10. **Storey RF.** "Biology and Pharmacology of the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor". *Curr Pharm Des* 2006;12:1255-9.

11. **Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H.** "The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation". *ESC European Heart Journal* (2018) 39, 1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
12. **Angiolillo DJ, Rollin F, Storey RF, et al.** "International expert consensus on switching platelet P2Y<sub>12</sub> receptor-inhibiting therapies". *Circulation* 2017;136:1955-75.
13. **Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S.** "Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial". *Lancet* 2006;367:1903–1912.
14. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L.** "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation". *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
15. **Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.** "Apixaban in patients with atrial fibrillation". *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
16. **Simmers MB, Cole BK, Ogletree ML, et al.** "Hemodynamics associated with atrial fibrillation directly alters thrombotic potential of endothelial cells". *Thromb Res* 2016;143:34-9.
17. **Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenk B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K.** "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS". *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
18. **Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, et al.** "Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months

after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomized superiority trial". *Lancet* 2018;392:940-9.

19. **Baber U, Dangas G, Cohen DJ, et al.** "Ticagrelor with aspirin or alone in high-risk patients after coronary intervention: rationale and design of the TWILIGHT study". *Am Hear J* 2016;182:125-34.
20. **Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association.** "European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation". *Europace* 2013;15:625–651.
21. **Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ.** "Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation". *J Am Coll Cardiol* 2016;67:3020–3021.
22. **Alexander JH, Lopes RD, James S, et al.** "Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome". *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
23. **Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N et al.** "Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation". *Arch Intern Med* 2010;170: 1433–41.
24. **Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schu"pke S, Byrne RA, Sibbing D et al.** "Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drugeluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial". *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 1619–29.
25. **Bhatt DL, Stone GW Mahaffey KW, et al.** "Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events". *N Engl Med* 2013;368:1303-13.
26. **Gwyn JCV, Thomas MR, Kirchhof P.** "Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint". *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:157–162.
27. **Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S.** "Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial". *Circulation* 2013;127:634–640.
28. **Rubboli A, Saia F, Sciahbasi A, Leone AM, Palmieri C, Bacchi-Reggiani ML, Calabro P, Bordoni B, Piccalo G, Franco N, Nicolino A, Magnavacchi P, Vignali L, Mameli S, Dallago M, Maggolini S, Steffanon L, Piovaccari G, Di**

- Pasquale G.** "Twelve-month outcome of patients with an established indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting and stratified by the baseline risk of bleeding: insights from the Warfarin and Coronary Stenting (War-Stent) Registry". *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:425–430.
29. **Perzborn E, Heitmeier S, Laux V.** "Effects of rivaroxaban on platelet-coagulation pathway interaction: in vitro and in vivo studies". *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20:554-62.
30. **Piccini JP, Jones WS.** "Triple therapy for atrial fibrillation after PCI". *N Engl J Med* 2017;377:1580–1582.
31. **Vranckx P, Leebeek FWG, Tijssen JGP, Koolen J, Stammen F, Herman J-PR, de Winter RJ, van T Hof AWJ, Backx B, Lindeboom W, Kim S-Y, Kirsch B, van Eickels M, Misselwitz F, Verheugt FWA.** "Peri-procedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLOER trial". *Thromb Haemost* 2015;114:258–267.
32. **Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, van Eickels M, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson E, Fox K.** "An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI)". *Am Heart J* 2015;169:472–478.e5.
33. **Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA.** "Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI". *N Engl J Med* 2016;375: 2423-34.
34. **Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators.** "Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study". *Circulation* 2012;76:2104–2111.
35. **Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH.** "Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation". *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.



36. **Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al., for the ACTIVE Investigators.** "Effect of Clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation". *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
37. **Gibson CM, Pinto DS, Chi G, et al.** "Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy clinical perspective". *Circulation* 2017;135:323-33.
38. **Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, et al.** "Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial". *Eur Heart J* 2019;40:1553-62.
39. **Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP et al.** "Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials". *JAMA Cardiol* 2019;4:747.
40. **Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG et al.** "Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials". *Eur Heart J* 2018;39: 1726–35a.
41. **Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagnes N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH.** "Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials". *ESC Eurospace* 2019; doi:10.1093/europace/euz259.
42. **Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, ToroFiguroa L, White H.** "SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial". *JAMA* 2004;292:45–54.
43. **Valgimigli M, Gagnor A, Calabrò P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M,**

- Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P.** "Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial". *Lancet* 2015;385:2465–2476.
44. **Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Document R, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL.** "Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)". *Eur Heart J* 2014;35:3155–3179.
45. **Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS.** "Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction". *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.
46. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM.** "Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation". *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
47. **Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Pinilla JM, Urbano-Moral JA, Fernandez-Fernandez X, Lopez-Cuenca D, Ajo-Ferrer R, Sanz-Sanchez J, Gomez-Perez Y, L'opez-Garrido MA, Barriales-Villa R, Gimeno JR, Garcia-Pavia P.** "Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation". *Int J Cardiol* 2017;248:232–238.
48. **Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC.** "Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk". *N Engl J Med* 2015;373:2038–2047.
49. **Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P,**

- Widimsky P.** "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)". *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
50. **Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M, Porela P, Ylitalo A, Vaittinen MA, Puurunen M, Airaksinen TJ, Nyman K, Vahlberg T, Airaksinen KE.** "Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment". *Eur Heart J* 2008;29:1001–1010.
51. **Vranckx P, Verheugt FW, de Maat MP, Ulmans VA, Regar E, Smits P, ten Berg JM, Lindeboom W, Jones RL, Friedman J, Reilly P, Leebeek FW.** "A randomised study of dabigatran in elective percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease patients". *EuroIntervention* 2013;8:1052–1060.
52. **Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA.** "Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial". *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988.
53. **Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA.** "Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction". *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779–90.
54. **Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, et al.** "Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA risks scores in predicting non-vitamin K antagonist oral anticoagulants-associated bleeding in patients with atrial fibrillation". *Am J Cardiol* 2017;120:1549-56.
55. **Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D et al.** "Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk". *Eur Heart J* 2019;40:2632.
56. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al.** "Variability in individual responsiveness to clopidogrel". *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1505-16.
57. **Capodanno D, Huber K, Mehran R, Lip GYH, Faxon DP, Granger CB, Vranckx P, Lopes RD, Montalescot G, Cannon CP, Berg JT, Gersh BJ, Bhatt DL, Angiolillo DG.** "Management of Antithrombotic Therapy in Atrial

Fibrillation Patients Undergoing PCI". *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 74, No 1, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.016>.

58. **Lip GYH, Collet J-P, Haude M, et al.** 2018 joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA)". *Europace* 2019;21:192-3.
59. **Borre ED, Goode A, Raitz G, et al.** "Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review". *Thromb Haemost* 2018;118:2171-87.
60. **Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al.** "Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48". *Circulation* 2019;139:760-71.
61. **Asuncion Esteve-Pastor M, Miguel Rivera-Caravaca J, Roldan V, et al.** Long-term bleeding risk prediction in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores". *Thromb Haemost* 2017;117:1848-58.
62. **Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al.** "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials". *Lancet* 2014;383:955-62.
63. **Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al.** "Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy". *Am J Cardiol* 2008;102:1618-23.
64. **Chi G, Kerneis M, Kalayci A, et al.** "Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant for atrial fibrillation patients after percutaneous coronary intervention: a bivariate analysis of the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trial". *Am Heart J* 2018;203:17-24.
65. **Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH.** "Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acercoumarol in patients with atria". *J Am Coll Cardiol* 2012;60:861-7.
66. **Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ, for the CAPRIE Investigators.** "Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic

- events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin". *Am Heart J* 2000;140:67-73.
67. **Qamar A, Bhatt DL.** "Stroke prevention in atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease". *Circulation* 2016;133:1512-5.
  68. **Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al.** "Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation". *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060-6.
  69. **Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al.** "Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease". *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1430-6.
  70. **Hoshi T, Sato A, Nogami A, Goshō M, Aonuma K,** for the SAFE-A Investigators. "Rationale and design of the SAFE-A study: SAFETY and Effectiveness trial of apixaban use in association with dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention". *J Cardiol* 2017;69:648-51.
  71. **Frigoli E, Smits P, Vranckx P, et al.** "Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation with an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) Study". *Am Heart J* 2019;209:97-105.
  72. **Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, 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;139:604-16.
  73. **Capodanno D, Angiolillo DJ.** "Triple antithrombotic therapy at the intercept between threats and opportunities". *J Am Coll Cardiol Interv* 2017;10:1086-8.
  74. **Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, et al.** "Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial". *Am Heart J* 2018;196:105-112.
  75. **Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al.** "Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease". *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
  76. **Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al.** "Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial". *Eur Heart J* 2014;35:224-32.

77. **Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al.** "Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation". *N Engl J Med* 2019;380:1509.
78. **Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al.** "Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective-2018 update". *Circulation* 2018;138:527-36.
79. **Schomig A, Neumann F-J, Kastrati A, et al.** "A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents". *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
80. **Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL.** "2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)". *Eur Heart J* 2018;39:123–260.
81. **Capodanno D, Angiolillo DJ.** "Tailoring duration of DAPT with risk scores". *Lancet* 2017;389:987-9.
82. **Lip GYH, Mauri L, Montalescot G, et al.** "Relationship of stroke and bleeding risk profiles to efficacy and safety of dabigatran dual therapy versus warfarin triple therapy in atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: an ancillary analysis from the RE-DUAL PCI trial". *Am Heart J* 2019;212:13-22.
83. **Capodanno D, Mehran R, Valgimigli M, et al.** "Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention". *Nat Rev Cardiol* 2018;15:480-96.
84. **van Rein N, Heide-Jorgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sorensen HT, Cannegieter SC.** "Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy". *Circulation* 2019;139:775-86.

## Πηγές Εικόνων

**Εικόνα 1:** European Heart Journal 2019;00, 1-71. doi:10.1093/eurheart/ehz425.

Εικόνα 2: Christian WH et al. ESC Guidelines for the management of non STE-ACS. EIJ 2011;32:2999-3054.

**Εικόνα 3:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 4:** ESC Guidelines for the management of NSTEMI. EIJ 2011;0 32, 2999-305.

**Εικόνα 5:** Yeh R et al. Population Trends in the Incidence and Outcome of Acute Myocardial Infarction. N Engl J ed 2010;362:2155-65.

**Εικόνα 6:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 7:** Ruff, C. T. Braunwald, E. The evolving epidemiology of acute coronary syndromes. Nat. Rev. Cardiol 2010.

**Εικόνα 8:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 9:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 10:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 11:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 12:** Ρέβη ΕΒ. Αντιθρομβωτική αγωγή στην καθημερινή ρουτίνα του καρδιολόγου-Νεότερα δεδομένα από τη χρήση DOACs σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα . 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος, Κέρκυρα, 2019.

**Εικόνα 13:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 14:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 15:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 16:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 17:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 18:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 19:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 20:** Από το συγγραφέα.

**Εικόνα 21:** Ρέβη ΕΒ. Αντιθρομβωτική αγωγή στην καθημερινή ρουτίνα του καρδιολόγου-Νεότερα δεδομένα από τη χρήση DOACs σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα . 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος, Κέρκυρα, 2019.

**Εικόνα 22:** Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H. 14The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. ESC European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393 SPECIAL ARTICLE doi:10.1093/eurheartj/ehy136.

**Εικόνα 23:** Capodanno et al. Antithrombotic Therapy in AF Patients Undergoing PCI. JACC Vol . 74, No.1, 2019;83– 99.

**Εικόνα 24:** Capodanno et al. Antithrombotic Therapy in AF Patients Undergoing PCI. JACC Vol . 74, No.1, 2019;83– 99.

**Εικόνα 25:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.

**Εικόνα 26:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.



**Εικόνα 27:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagues N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.

**Εικόνα 28:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagues N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.

**Εικόνα 29:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagues N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.

**Εικόνα 30:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagues N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.

**Εικόνα 31:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagues N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.

**Εικόνα 32:** Capodanno et al. Antithrombotic Therapy in AF Patients Undergoing PCI. JACC Vol. 74, No. 1, 2019: 83– 99.

**Εικόνα 33:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagues N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.

**Εικόνα 34:** Ρέβη ΕΒ. Αντιθρομβωτική αγωγή στην καθημερινή ρουτίνα του καρδιολόγου-Νεότερα δεδομένα από τη χρήση DOACs σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα . 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος, Κέρκυρα, 2019.

**Εικόνα 35:** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagues N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. ESC Eurospace 2019; doi: doi:10.1093/europace/euz259.

**Εικόνα 36:** Capodanno et al. Antithrombotic Therapy in AF Patients Undergoing PCI. JACC Vol. 74, No. 1, 2019: 83– 99.

**Εικόνα 37:** Capodanno. et al. J AM Coll Cardiol. 2019;74(1):83-99.

**Εικόνα 38:** Capodanno et al. Antithrombotic Therapy in AF Patients Undergoing PCI. JACC Vol. 74, No. 1, 2019: 83– 99.

**Εικόνα 39:** Ρέβη ΕΒ. Αντιθρομβωτική αγωγή στην καθημερινή ρουτίνα του καρδιολόγου-Νεότερα δεδομένα από τη χρήση DOACs σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα . 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος, Κέρκυρα, 2019.

**Εικόνα 40:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.

**Εικόνα 41:** Καλλικάζαρος ΙΕ. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα: Τρέχουσα θεώρηση. Διάλεξη, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2014.